

Беременность во время диализа: описание случая и рекомендации по ведению

**Иоаннис Гиатрас, Делфин П. Леви, Фергал М. Малок,
Жанин А. Карлсон, Пол Юнгерс**

Ключевые слова: беременность, диализ, наблюдение за плодом, исходы

Введение

Первая успешная беременность, завершившаяся родами, была описана у 35-летней диализной больной в 1971 г. Confortini и соавт. [1]. С тех пор мы смогли выявить 120 случаев зачатия, имевших место у больных в терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН), опубликованных в литературе. За последние почти 30 лет частота зачатия у диализных больных увеличилась, улучшились исходы таких беременностей и выработалось всеобщее представление об этом сложном клиническом состоянии. Мы представляем случай успешного совместного с другими специалистами ведения беременности у больной, получавшей гемодиализ в нашем центре. Кроме того, мы предлагаем практические рекомендации по ведению таких беременностей, основанные на тщательном обзоре литературы. Наш литературный поиск идентифицировал 120 случаев беременности (публикации между 1971 и 1998 гг.), встретившихся у диализных больных, что позволило нам сравнить эту группу с ранее опубликованными данными.

История болезни

В январе 1993 г. у 32-летней чернокожей американки (4 беременности, 2 родов, 1 аборт) была диагностирована почечная недостаточность. Каких-либо заболеваний или операций в анамнезе у больной не было, в прошлом она перенесла двое нормальных родов. Почечная недостаточность велась консервативно до октября 1994 г., когда больная была госпитализирована в связи с острой почечной недостаточностью и массивным нефротическим синдромом (протеинурия – 18 г/сут, сывороточный альбумин – 1 г/дл и сывороточный креатинин – 6,5 мг/дл). При биопсии почки выявили фокальный сегментарный гломерулосклероз и хронический интерстициальный нефрит. В связи с продолжающимся ухудшением функции почек и нарастанием анасарки у больной в декабре 1994 г. было начато лечение гемодиализом (ГД) (три процедуры по 3 часа в неделю). Сухой

вес составлял 55,3 кг.

АД оставалось нормальным, больная хорошо переносила диализ до появления в сентябре 1995 г. выраженных болей в животе. Ультразвуковое исследование тазовых органов выявило развивающуюся 7-недельную внутриматочную беременность. Величина расчетного остаточного клиренса креатинина равнялась 13 мл/мин. После всеобъемлющего обследования в Отделении медицины матери и плода, несмотря на риск преждевременных родов, индуцированной беременностью гипертензии и неонатальной заболеваемости, принято решение сохранить беременность.

Был разработан совместный почечно-акушерский протокол ГД, позволивший поддерживать преддиализный уровень мочевины < 50 мг/дл, что потребовало увеличить длительность процедуры до 4 ч, а частоту ГД – до 4 раз/нед. До выявления беременности диализ проводился на биологически совместимых полисульфоновых мембранах (1,8 м²). Их заменили на мембраны с меньшей поверхностью (1,0 м²) и прекратили использование повторно обработанных диализаторов. Диализ проводили на стандартном бикарбонатном диализате с глюкозой (кальций – 3,0 мЭкв/л и калий – 3,0 мЭкв/л). На каждой процедуре диализа в течение первых 30 мин скорость кровотока постепенно увеличивали от 180 до 300 мл/мин под контролем артериального давления будущей матери. Величина Kt/V колебалась в диапазоне между 1,02 и 1,66.

Диализ выполняли в положении больной лежа на левом боку. Номинальный сухой вес (EDW) матери увеличивали на 500 г каждые 10 дней, соответственно обычному приросту материнского веса при нормальной беременности. Для антикоагуляции использовали стандартный гепарин и ежедневно для предотвращения преэклампсии давали аспирин в низких дозах. Эритропоэтин (Эпо) назначали на каждой процедуре ГД, дозу регулировали для поддержания уровня гематокрита у матери в диапазоне между 32 и 34%. Гемо-трансфузии не требовались. Больная продолжала прием витамина D (0,5 мкг 3 раза в неделю), фолиевой кислоты (1 мг в день) и витаминов для беременных. В течение 8 месяцев до беременности у больной имелись признаки

Адрес для переписки: Центр репродуктивной медицины и бесплодия, отделение акушерства и гинекологии, Нью-Йоркский Гоститаль

* Публикуется по разрешению Oxford University Press

** Перевод С.В. Лагутина, И.В. Островской

белково-калорийной недостаточности (сывороточный альбумин – 1,9 г/л). После выявления беременности рекомендована диета 3000 ккал/день и более 100 г белка в день. Уровень сывороточного альбумина у больной увеличился до 2,9–3,3 г/л и оставался в этих пределах до наступления родов.

Акушерское наблюдение состояло из тщательного контроля артериального давления матери, перфузии маточной артерии и артерии пуповины и постоянной регистрации частоты сердечных сокращений плода непосредственно до, во время и немедленно после каждой процедуры ГД, начиная с 25-й недели беременности до родоразрешения. Перфузию маточной артерии и артерии пуповины оценивали доплеровским методом, определяя систолически-диастолический (С/Д) коэффициент. Средний С/Д коэффициент для маточной артерии (\pm стандартное отклонение) равнялся: 2,32 ($\pm 0,53$) – до; 2,23 ($\pm 0,45$) – во время и 2,52 ($\pm 0,40$) – после ГД; в то время как средний С/Д коэффициент для артерии пуповины – 2,66 ($\pm 0,34$); 2,59 ($\pm 0,45$) и 2,52 ($\pm 0,40$) соответственно. На протяжении всей беременности значения С/Д коэффициентов для маточной артерии и артерии пуповины до и во время ГД или до и после ГД статистически значимо не изменились. Не отмечено никаких значимых изменений в уровнях среднего артериального давления у матери во время ГД (диапазон 73–106 мм рт. ст.). Показатели постоянной регистрации частоты сердечных сокращений плода во время ГД оставались удовлетворительными.

Акушерских осложнений у больной не было. Протокол ГД поддерживался неизменным до 28 недель беременности, когда у больной стали отмечаться постоянные головные боли в конце каждой процедуры ГД, что побудило сократить продолжительность каждой процедуры ГД до 3,5 час. Артериальной гипертензии у матери не было. Последовательные акушерские ультразвуковые исследования подтверждали соответствующий сроку беременности рост плода.

Больная была госпитализирована на 31-й неделе беременности для досрочных родов, которые контролировались токолитической (тормозящей родовую деятельность) терапией: в/в болюсными инфузиями сернокислой магнезии, поддерживающими сывороточный магний на уровне 6–8 мг/дл. Больная также получила бетаметазон для профилактики легочных осложнений у плода. В течение следующих 2 недель в стационаре состояние больной оставалось стабильным, протокол ГД не менялся. При сроке беременности 33 недели у больной развилось преждевременное отхождение околоплодной жидкости, за которым вскоре после этого последовали нормальные влагалищные роды живого младенца женского пола (вес – 2168 г, оценка по шкале Аpgar – 8–9 баллов). Послеродовое течение было нормальным. Теперь – 24 месяца спустя после этих успешных родов, проявления заболевания почек у больной остались стабильными.

Новорожденная была госпитализирована в отделение неонатальной интенсивной терапии немедленно после рождения, при обследовании: гематокрит – 38%, уровень сывороточного креатинина – 1,9 мг/дл. Полиурии не наблюдалось, а креатинин понизился до 0,5 мг/дл в течение 6 дней. У девочки развился умеренный респираторный дистресс-синдром через 6 ч после рождения, соответ-

ствующий транзиторному тахипноэ новорожденного и потребовавший дополнительной терапии кислородом в течение короткого периода времени. После обнаружения в посевах крови на культуру стрептококка группы В девочка получила 10-дневный курс в/в пенициллина. Все дальнейшие лабораторные параметры оставались стабильными. Ребенок впоследствии был выписан домой и в настоящее время, в возрасте 24 месяца, чувствует себя хорошо.

Частота и исходы беременности у диализных больных

По-видимому, среди больных с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) беременность наблюдается очень редко. И все же реальную распространенность зачатия при ТПН оценить трудно. Это связано с тем, что в большинстве публикаций представлены только успешные результаты беременности, а организованные регистры этих случаев доступны только в немногих странах. Кроме того, собранные данные могут быть неполными, и много беременностей прерывается до их клинического подтверждения. Авторы трех более ранних обзоров оценивают распространенность беременности у женщин детородного возраста, получающих лечение диализом, в диапазоне между 0,75 и 7,0% [2–4]. По данным совсем недавнего Бельгийского обзора, распространенность зачатия составила 0,3 беременности на 100 пациенток в год [5]. В нашем обзоре 47% случаев беременностей развиваются в течение первых 2 лет лечения диализом. В то время как у женщин, которые были на диализе более 10 лет, вероятность оплодотворения оказалась меньшей. Из 120 беременностей только шесть наблюдались у последней категории женщин.

Возможности выживания плода при беременности на ГД еще более трудны для оценки. Авторы вышеупомянутых трех обзоров сообщают о 19–30% частоте успешной беременности за период наблюдения до 1990 г., с тех пор вероятность завершения беременности родоразрешением повысилась до 52% [6]. Okundaye и соавт. [7] недавно опубликовали результаты Регистра Соединенных Штатов. Они сообщают о 40,2% выживших младенцев в тех случаях, когда оплодотворение произошло после начала лечения диализом. Табл. 1 показывает частоту и результаты беременностей во время диализа в ранее опубликованной литературе. В нашем обзоре, опубликованном после 1999 г., 39 из 55 беременностей (71%), закончились рождением младенцев, которые выжили, в то время как в период до 1990 г. число таких беременностей составило только 57% (n = 28). Представляется также, что как зачатие, так и успешный результат беременности, более реальны у диализных больных с сохранной остаточной функцией почек [4]. Интересно, что по предположению авторов двух самых последних обзоров, увеличение диализного времени во время беременности приводит к более длительному гестационному периоду, более высокому весу новорожденного и более высокому числу жизнеспособных беременностей [5, 7].

Самопроизвольные аборт (СПА)* и роды мертвым плодом† включают почти все прерывания беременности, в то время как завершение ее по медицинским по-

Таблица 1

Частота и исходы беременностей среди диализных больных по данным ранее опубликованных обзоров

Автор (страна)	EDTA Reg. & Committee	EDTA update	Roxe D.M., Parker J. (США)	Souqiyeh и др. (Саудовская Аравия)	Hou S. (США)	Okundaye и др. (США)
Год	1980	1986	1985	1992	1994	1998
Ссылка, №	35	4	36	3	6	7
Женщины, n	13 000		35	380	1281	6230
Беременности, n	115		45	27	58	184
Частота случаев зачатия, %	0,9			7	1,5	2,2
Диализ до зачатия, n	12	20		27	37	184
Выживаемость новорожденных, % (n)	23 (16)		19,2 (16)	30 (8)	37 (22)	40,2 (74)
Длительность беременности в нед. средняя (диапазон)	33,2 (25–42)	34,3 (25–42)	–	–	–	32,4
Самопроизвольные аборты, % (n)	13 (16)	–	–	–	44 (26)	45,6 (84)
Аборты по медицинским показаниям, % (n)	51,7 (45)	–	–	–	8 (5)	2,8 (5)
Мертворожденные, % (n)	–	–	–	–	3 (2)	5,7 (10)
Неонатальная смертность, % (n)	–	–	–	–	5 (3)	2,8 (5)

Таблица 2

Исходы беременностей (для плода) по результатам 120 рассмотренных случаев (1971–1997)

Беременности, n	Беременности с доступной информацией, % (n)	Выжившие новорожденные, % (n) †	Самопроизвольные аборты*, % (n) ‡	Мертворожденные †, % (n) ‡	Ранняя неонатальная смертность †, % (n) ‡
120	86,6 (104)	64,5 (67)	11,5 (12)	7,7 (8)	13,5 (14)

Таблица 3

Характеристики 120 рассмотренных случаев беременности

Переменные	Средняя ± ст. откл.	Диапазон	Доступная информация (n)	(%)
Средний возраст матери к моменту диагностики беременности (годы)	29,5 ± 7	16–46	110	91,67
Среднее время на диализе до беременности (месяцы)	38,5 ± 37	0,5–192	104	86,67
Средний гестационный возраст к моменту постановки диагноза беременности (недели)	14,1 ± 6,4	4–28	60	54,5
Средний гестационный возраст к моменту родов (недели)	29,3 ± 4,7	16–38	93	77,5
Средний вес новорожденного (г)	1382 ± 623	350–2700	92	76,67

казаниям и ранняя неонатальная смертность (в первые 7 дней жизни) составили небольшую долю исходов беременности. В нашем обзоре 67 (64,5%) беременностей закончились рождением жизнеспособных младенцев, и только 15 (16%) всех беременностей закончились в сроке 36 недель. С другой стороны, фатальные (для плода) исходы распределились следующим образом: 12 (11,5%) – СПА, 8 (7,7%) – мертворожденные, 14 (13,5%) – умершие в раннем неонатальном периоде, 4 – завершение беременности по медицинским показаниям и одна смерть младенца через 45 дней после рождения; эта информация доступна для 104 беременностей из 120 (табл. 2).

Следует подтвердить, что число СПА вероятно недооценено, потому что много беременностей прерывается прежде, чем они были распознаны. Наоборот, число случаев мертворожденных и ранняя неонатальная смертность вероятно ближе к действительности. В наиболее позднем обзоре Okundaye и соавт. [7] исходы беременности распределились следующим образом: 16,8% – СПА во втором триместре; 25% – СПА в первом

триместре; 8,1% – мертворожденные и 8,2% – неонатальная смертность; всего – 184 беременности (табл. 1). В этом обзоре данные были получены очень детальным анкетным опросом (анкеты рассылались отделениям диализа): авторы оценили, что суммарная информация охватывала почти 50% женщин детородного возраста, получающих диализ в Соединенных Штатах. Мы подозреваем, что литературные источники весьма недооценивают количество СПА, возможно устраняя или игнорируя раннее (первый триместр) прерывание беременности.

Большинство родов в этой популяции – преждевременные, со средним гестационным возрастом ко времени родов 32,4 недели [7]. В нашем обзоре средний гестационный возраст ко времени родов составил 30,5 недель (табл. 3). В то время как предыдущие исследования предполагали увеличенный риск задержки внутриутробного развития (IUGR) у беременных ГД-больных, данные нашего обзора не подтвердили это заключение. В каждом из 92 случаев, для которых информация была доступна, вес новорожденного со-

* Самопроизвольные аборты, определяемые как прерывание беременности до 20 недель.

† Мертворожденные, определяемые как прерывание беременности после 20 недель.

‡ Ранняя неонатальная смертность, определяемая как доля смертельных случаев в течение первой недели жизни.

§ Процент по отношению к общему количеству случаев за исключением случаев с неизвестной информацией.

Таблица 4
Средний вес новорожденных по данным 120 рассмотренных случаев, распределенных в зависимости от гестационного возраста

Гестационный возраст при рождении, нед.	Вес новорожденного (средний), г	Беременности**		Выживаемость новорожденных**	
		n	%	n	%
<24	520	6	5	0	0
24–25	673	6	5	0	0
26–27	705	4	4,8	1	25
28–29	883	10	8,3	5	50
30–31	1273	13	10,8	9	69
32–33	1660	19	15,8	16	84
34–35	1920	19	22,9	19	100
>36	2217	15	18	15	100

** Процент основан на общих количествах за исключением случаев с неизвестной величиной.

ответствовал гестационному возрасту к моменту родов. Это заставляет предположить, что величина среднего веса новорожденного – 1,6 кг отражает увеличенное число случаев преждевременных родов, а не задержку внутриутробного развития плода (табл. 4).

Среди ГД-больных врожденная патология встречается не более часто, чем в общей популяции, тогда как число случаев многоводия представляется увеличенным (22 из 120 рассмотренных нами случаев). Патфизиология чрезмерной продукции амниотической жидкости неясна, одним из предложенных механизмов является функционирование нормальных почек плода из-за высокой концентрации мочевины крови [8]. Распространенность многоводия может уменьшаться с использованием хронического амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) или с увеличением общего диализного времени, когда удается сохранять концентрацию мочевины крови на низком уровне.

Диализная пропись во время беременности

В литературе остается спорным выбор метода диализного лечения. Перитонеальный диализ (ПД) мог бы улучшить исходы беременности среди больных с ТПН [9]. Однако опыт применения ПД при беременности все еще ограничен очень малым количеством наблюдений, и большинство авторов пришло к согласию не изменять вид диализа после зачатия. Необходимо собрать большее количество данных по исходам беременности у больных на ПД и распространенности возможных специфических осложнений (например, перитонит, обструкция катетера и т. д.).

Нет опубликованных исследований относительно выбора диализной мембраны во время беременности. Тератогенное действие мембраны было описано в исследованиях на животных и объясняется использованием формальдегида и этилен оксида. Таким образом, рекомендуется использование биологически совместимых мембран [10]. Биологически совместимые мембраны также в меньшей степени стимулируют белковый катаболизм, чем бионесовместимые мембраны [11]. Мембраны с меньшей поверхностью в сочетании с более продолжительным диализом предпочтительны по сравнению с диализаторами с большой поверхностью и стандартной продолжительностью процедуры,

так как такие процедуры минимизируют перемещение жидкостей и предупреждают гипотензивные эпизоды и резкие изменения осмотического давления.

Поддерживать уровень BUN ниже 50 мг/дл – произвольная практика. Эта цель может быть трудна для достижения у женщин без остаточной почечной функции. Обычно частоту ГД увеличивают, чтобы поддерживать предиализный уровень мочевины ниже 50 мг/дл. Предполагается, что увеличение диализного времени улучшает исходы беременности и дает несколько дополнительных преимуществ. Оно гарантирует отсутствие уремических токсинов в окружающей эмбрион среде и позволяет матери более свободную диету (белок и калий) и потребление жидкости. Увеличение диализного времени может помочь контролю за гипертензией и может также уменьшить амплитуду изменений объема крови и перемещений электролитов.

Частые процедуры диализа делают удаление жидкости и достижение оптимального сухого веса более легким. Они также понижают риск гипотензии, которая может обуславливать развитие патологического состояния плода и преждевременные роды.

Величина сухого веса и прирост веса у матери должны регулярно переоцениваться согласно изменениям предполагаемого веса плода. В первом триместре минимальный прирост веса составляет 1–1,5 кг. После первого триместра прибавка в весе представляется линейной – до 0,45 кг или 1 фунта в неделю. В течение третьего триместра также полезно следить за весом и ростом плода, используя последовательные ультразвуковые исследования. Если прибавка в весе чрезмерна, эпизоды гипотензии могут быть минимизированы при помощи изолированной ультрафильтрации. Скрупулезный контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений матери до, во время и после диализа может также помочь клиницисту в более точной оценке количества жидкости, которое необходимо удалить.

Концентрацию калия в диализате можно увеличить до 3 или 3,5 ммоль/л. Электролиты сыворотки следует проверять еженедельно чтобы избежать гипокалиемии. Индуцированное прогестероном увеличение вентиляции при нормальной беременности приводит к дыхательному алкалозу (рСО₂, 25–30 мЭкв/л). Вторичное снижение почечной ацидификации уменьшает уровень сывороточного бикарбоната от 24–30 мЭкв/л до 18–21 мЭкв/л. У больных с утраченной функцией почек эта компенсация не происходит. Поэтому Hou [2] рекомендовала применение диализата с низкой концентрацией бикарбоната (25 мЭкв/л). Согласно ее опыту, частый ГД может приводить к перемещению избыточных количеств оснований в кровь матери и, следовательно, к значительной алкаемии. В нашем случае алкаемия не наблюдалась, хотя мы использовали стандартный бикарбонатный диализат. Рекомендуется тщательный контроль у матери частоты дыхания, процента насыщения кислородом и концентрации электролитов во время ГД.

В течение нормальной беременности поглощение

кальция в пищеварительном тракте увеличивается, имеют место физиологическая гиперкальциурия и функциональный гиперпаратиреоз, увеличиваются уровни кальцитриола и увеличиваются уровни паратгормон-связанного пептида (PTH-rp) [12]. У больных на ГД метаболизм кальция также сильно изменяется даже при отсутствии гиперкальциурии. Необходимо также принимать во внимание и кальций, поступающий из диализата, и кальций, поступающий с карбонатом кальция, используемым в качестве фосфатсвязывающего вещества. Диализат с концентрацией кальция 3,5 ммоль/л гарантирует приток 1 г кальция на каждой процедуре, и это количество превышает совокупное количество кальция (25–30 г), необходимое для кальцификации скелета плода. Ежедневный ГД с таким диализатом может стимулировать гиперкальциемию. Применение диализата с концентрацией кальция 2,5 ммоль/л должно подкрепляться пероральным приемом 1–2 г карбоната кальция для профилактики совокупных потерь кальция. Представляется, что богатый кальцием диализат помогает контролировать гиперфосфатемию и вторичный гиперпаратиреоз. Уровни кальция и фосфата у этих больных должны проверяться еженедельно, до и после ГД. Гиперфосфатемия может затрагивать развитие скелета плода, и в случае использования фосфат-связывающих кальцийсодержащих препаратов обязателен частый контроль анализов крови. Концентрацию витамина D следует проверять ежемесячно, а дополнительное назначение его препаратов необходимо только в тех случаях, когда уровни его низкие. Результаты некоторых исследований предполагали, что человеческая плацента – источник $1,25(\text{OH})_2$ витамина D_3 . Этот плацентарный вклад мог иметь важное значение у беременных, когда продукция эндогенного почечного $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ снижена [13]. Однако не ясно, оказывает ли эта плацентарная продукция какое-либо существенное клиническое влияние во время беременности.

Контроль за плодом во время гемодиализа

Немногие опубликованные рекомендации, касающиеся контроля за плодом, не затрагивают проблему оценки плода или его благополучия во время ГД. Наблюдение за плодом в течение ГД с момента констатации его жизнеспособности критически важно, учитывая вероятность острых перемещений жидкости и возможность развития острых эпизодов гипотензии. Во время ГД также были зарегистрированы существенные колебания объема амниотической жидкости, что еще более подтверждает потребность в тщательном наблюдении за плодом [14]. Целью такого наблюдения должна быть минимизация расстройств маточно-плацентарной и плодной перфузии. В одном исследовании, описывающем доплеровскую оценку маточной и пуповинной перфузии во время ГД, было обнаружено, что и индекс пульсации артерии пуповины, и частота сердечных сокращений плода значимо увеличивались после процедуры ГД. Исследователи пришли к выводу, что это могло бы отражать гиповолемию плода из-за острого удаления жидкости [15].

Акушерское наблюдение должно состоять в тщательном контроле артериального давления матери до,

в течение и немедленно после каждой процедуры ГД. Контроль за частотой сердечных сокращений плода следует начинать в момент констатации жизнеспособности плода (25 недель) и до родоразрешения. Частые доплеровские исследования нашей больной во время беременности показали замечательно устойчивые результаты в отличие от результатов, полученных Oosterhof [15]. Это может быть результатом предпринятых нами предосторожностей в отношении стабильности гемодинамики матери во время каждой процедуры ГД. Гипотензивные эпизоды, как известно, являются более частыми в течение последних 30 мин диализной процедуры. Поэтому мы рекомендуем непрерывное мониторирование сердцебиения плода к концу и вскоре после окончания каждой процедуры ГД. Кроме того, последовательные акушерские ультразвуковые исследования каждые 2–4 недели должны подтверждать соответствующий рост плода и оценивать объем амниотической жидкости.

Анемия и контроль железа у беременных диализных больных

Результаты первого успешного использования эритропоэтина (Эпо) во время беременности у ГД-больной были опубликованы в 1990 г. [16]. В нашем обзоре 24 из 120 больных лечились Эпо. Это составило только 65% случаев всех беременностей в публикациях после 1990 г. После 1992 г. Эпо использовался у 90% беременных. Однако снижение уровня гематокрита во время беременности наблюдалось даже у больных, леченных человеческим рекомбинантным Эпо, и потребность в переливаниях крови у них сохранилась. Доза Эпо у беременных ГД-больных – вопрос противоречивый. В одних случаях достаточными являются низкие дозы (2000–4000 МЕ дважды в неделю) [17]. В других случаях требуются высокие дозы (40–60 МЕ/кг веса тела шесть раз в неделю) в комбинации с интенсификацией процедуры ГД [18]. Разумной отправной точкой кажутся промежуточные дозы (100 МЕ/кг/нед. в несколько приемов) с дальнейшим увеличением в зависимости от гематокрита и клинической переносимости. Рекомендуется поддерживать целевой гематокрит в пределах между 30 и 35% (величина гематокрита при нормальной беременности – 32–34%).

Другая спорная проблема – действительно ли Эпо проникает через человеческую плаценту. Ранние предположения были основаны на исследованиях животных, в которых использовали массивные дозы Эпо. Эти исследования показали вредное влияние на мышинный эмбрион [19]. Имеется сильное косвенное доказательство против плацентарной проницаемости для Эпо у людей. Отсутствие корреляции между уровнями Эпо у матери и у зародыша – косвенный признак того, что уровни Эпо по разные стороны плаценты не находятся в равновесии [20]. Высокий молекулярный вес Эпо делает пассивную диффузию через плаценту очень маловероятной, что подтвердили исследования перфузируемой человеческой плаценты *in vitro* [21]. Наконец, по-видимому, в человеческой плаценте нет никаких рецепторов к Эпо [22]. Терапевтическое использование Эпо у матери, таким образом, вряд ли будет иметь какие-либо гематологические последствия

для плода.

Предполагается, что возникновение гипертонии во время лечения Эпо является вторичным по отношению к увеличению массы эритроцитов, но механизм гипертонии в этих условиях вероятно многофакторный [23]. Часто трудно распознать, является ли гипертония следствием использования Эпо, беременности как таковой или основного почечного заболевания. В тех случаях, когда анемия не корригируется Эпо или когда гипертония исчезает после родоразрешения, роль Эпо в патогенезе гипертонии кажется маловероятной.

Интересно, что в некоторых исследованиях применение Эпо у диализных больных показало улучшение половой функции и стимулировало появление регулярных менструаций [24]. Этому эффекту могло способствовать уменьшение уровней пролактина во время лечения Эпо [25], даже при том, что гормональные изменения, связанные с Эпо, оказывались только преходящими [26]. Механизм, в результате которого уменьшались сывороточные уровни пролактина под влиянием лечения Эпо, не известен. Улучшение половой функции, отмечаемое в сообщениях по Эпо-терапии, может быть связано с улучшением общего самочувствия больных. Таким образом, Эпо-терапия может иметь и другие преимущества, а не только прирост гематокрита.

У ГД-больных увеличиваются ежедневные потери железа, их величина составляет 780 мг в год. Поэтому Grossman и соавт. [27] рекомендуют больным с диагностированной беременностью назначение 500 мг железа в/в, если коэффициент насыщения трансферрина железом ниже 30%. Пероральная абсорбция железа у больных на ГД недостаточна, и многие авторы предлагают вводить препараты железа в/в во время процедур диализа. В зависимости от используемого препарата следует назначать его в низких дозах (10–40 мг) на каждой процедуре диализа или в более высоких дозах (100–1000 мг), но менее часто [28]. Заместительную терапию следует регулировать в зависимости от коэффициента насыщения трансферрина железом (поддерживается выше 30%), а не уровней ферритина (который может отражать запасы железа, недоступные для производства гемоглобина) [27]. Дефицит фолиевой кислоты в первом триместре беременности обуславливает дефекты развития нервной трубки у эмбриона. Диетические ограничения калия, нередкие у больных с ТПН, часто ассоциируются с фолиевым дефицитом. При нормальной беременности обычно рекомендуют ежедневный прием 0,4 мг фолиевой кислоты; последние данные указывают, что у больных на ГД эта доза должна быть увеличена до 0,8 мг (полная суточная доза 0,8–1 мг/день).

Питание во время беременности и диализа

Недостаточное питание является обычным для ГД-больных. Проблемы питания у больных с ТПН, подробно описанные в литературе [29], с присоединением беременности осложняются дополнительными пищевыми потребностями. Рассчитано, что минимальное ежедневное диетическое потребление белка (ДПБ) у здоровых индивидуумов составляет приблизительно 0,6 г/кг. Для ГД-больных необходимо потребление белка в

количестве 1,4 г/кг/день для поддержания положительного или нейтрального азотистого баланса во время недиализных дней. Таким образом, в качестве безопасного уровня ДПБ предложен минимум, составляющий 1,2 г/кг/день [30]. Рекомендуемое ДПБ для беременной – 1,2–1,3 г/кг. Суммируя ДПБ для больных на ГД и дополнительные ежедневные белковые потребности при беременности, получаем, что беременная ГД-больная должна потреблять 1,8 г/кг/сут белка.

Для оценки адекватности белкового статуса обычно используются уровни альбумина и трансферрина сыворотки. Сывороточный альбумин – вероятно наиболее исследованный показатель пищевого статуса из-за его доступности и тесной связи с исходами (например, смертность) у больных ТПН [31]. Однако уровень альбумина может отражать скорее степень основного заболевания, чем состояние питания больных. Во время беременности на 50% увеличивается объем плазмы, и это увеличение начинается с первого триместра беременности. При интерпретации лабораторных данных у беременной следует принимать во внимание изменения различных плазменных параметров. Необходимо отметить, что в диализной популяции в большинстве случаев беременность диагностируется уже во втором триместре, когда эти изменения в лабораторных параметрах становятся очевидными.

У ГД-больных потери необходимых питательных веществ (аминокислоты и водорастворимые витамины) в диализат вносят вклад в ухудшение состояния питания. Grossman и соавт. предложили назначать таким больным удвоенную дозу водорастворимых витаминов [28]. Жирорастворимый витамин А не диализируется, и его дополнительное назначение не показано, пока дефицит не определен результатами анализа. Добавление других двухвалентных катионов и микроэлементов требуется редко. Единственным исключением являются железо и кальций, как уже обсуждалось выше.

Бесплодие и контрацепция у больных ТПН

Хорошо известно, что оплодотворение у ГД-больных происходит редко, что делает клиническое обнаружение беременности при ТПН необычным и часто неожиданным. Недостаточность репродуктивной функции этих больных, как полагают, является многофакторной. Их либидо и половая функция обычно значительно изменяются. Аменорея и ановуляция встречаются более чем в 50% случаев [32]. Обычно увеличиваются уровни пролактина и LH. В механизмы бесплодия, связанного с гемодиализом, по-видимому, также вовлекаются другие факторы, такие как нарушение питания (витамины, микроэлементы), уремические токсины, уремическая нейропатия и фармакологические средства (гипотензивные и противорвотные средства, дигоксин) [33].

Для женщин, не желающих беременеть, особенно при сохранении менструального цикла и остаточной функции почек, необходима планированная контрацепция. Хотя недавнее исследование сообщило о почти полном отсутствии соответствующих рекомендаций для женщин на ГД, необходимо обсуждать эти проблемы с женщинами детородного возраста [32]. Выбор метода контрацепции часто труден. Благополучно могут использоваться барьерные методы (диафрагмы

и презервативы), в то время как применение внутриматочных устройств может сопровождаться увеличением инфекционных осложнений и кровотечений во время ГД. В отсутствии гипертонии, диабета или активной системной красной волчанки безопасны пероральные контрацептивы. Так как у диализных больных обычно снижен уровень эстрогенов, использование комбинированных пероральных контрацептивных пилюль могло бы защитить их костные ткани и от опасности почечной остеодистрофии.

Holley и соавт. [32] сообщили о раннем наступлении менопаузы у ГД-больных (в возрасте 47 лет). Какие-либо предыдущие исследования, подтверждающие это предположение, недоступны. Раннее наступление менопаузы могло бы ассоциироваться с ускоренным старением, приписываемом уремии (уремическая среда может затрагивать развитие фолликулов или ускорять их атрезию). Необходимо признать, что женщины на ГД часто не имеют менструаций или имеют нерегулярные менструации, что делает определение точного климактерического возраста очень сомнительным. С другой стороны, недавнее исследование показало, что диализные больные часто подвергаются ранней экстирпации матки из-за дисфункциональных кровотечений [34]. Эти данные подкрепляют значение нераспознанных гипоэстрогенных состояний у женщин, которые и так имеют множественные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и остеопороза. Поэтому у женщин, не желающих беременеть, мы рекомендуем использование гормональной контрацепции (в отсутствие противопоказаний).

Хотя беременность при терминальной стадии почечной недостаточности встречается редко, частота зачатия во время диализа, по-видимому, увеличивается. С прогрессом в акушерстве и неонатальной медицине диализных больных улучшаются и исходы таких беременностей. Следует однако подчеркнуть, что благоприятные исходы беременности у больных на диализе зависят прежде всего от тщательного многопрофильного ведения этой категории больных. Все еще трудно рекомендовать беременность или роды у диализных больных, но этот обзор литературы привел нас к более оптимистическому представлению о таких беременностях с высоким риском. Важно, чтобы больная и ее супруг понимали и были точно информированы относительно риска для плода и будущей матери, что позволит им принять правильное решение.

Литература

1. Confortini P, Galanti G, Ancona G, Giongo A, Bruschi E, Lorenzini E. Full term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic haemodialysis. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1971; 8: 74–80.
2. Hou S. Pregnancy in women on haemodialysis and peritoneal dialysis. Clin Obstet Gynaecol 1994; 8: 481–500.
3. Souqiyeh ZM, Huraib S.O., Saleh A.G.M., Aswad S. Pregnancy in chronic hemodialysis in the kingdom of Saudi Arabia. Am J Kidney Dis 1992; 19: 235–238.
4. Challah S, Wing AJ, Broyer M, Rizzoni G. Successful pregnancies in women on regular dialysis treatment and women with a functioning transplant. In: Andreucci VE, ed. The Kidney in Pregnancy. Martinus Nijhoff, Amsterdam, 1986.
5. Bagon JA, Vernaev H, De Muyllder X, Lafontaine JJ, Martens J, Van Roost G. Pregnancy and dialysis. Am J Kidney Dis 1998; 31: 756–765.
6. Hou S. Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis. Am J Kidney Dis 1994; 23: 60–63.
7. Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 31: 766–773.
8. Nageotte MP, Grundy H.O. Pregnancy outcome in women requiring chronic hemodialysis. Obstet Gynecol 1988; 72: 456–459.
9. Jakobi P, Obel G, Szymal P, Levit A, Lewin M, Paldi E. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as the primary approach in the management of severe renal insufficiency in pregnancy. Obstet Gynecol 1992; 79: 808–810.
10. Le Curieux F, Marzin D, Erb F. Comparison of three short-term assays: results on seven chemicals. Mutat Res 1993; 319: 223–236.
11. Parker F.T., Wingard L.R., Husni L., Ikizler A.T., Parker A.R., Hakim M.R. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 1996; 49: 551–556.
12. Carella M.J., Gossain V.V. Hyperparathyroidism and pregnancy. J Gen Intern Med 1992; 7: 448–453.
13. Zeruekb JE, Breslau N.A. Human placental production of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D $_3$: biochemical characterization and production in normal subjects and patients with pseudohypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 192–196.
14. Brost B.C., Newman R.B., Fries M., Calhoun B.C. The effects of hemodialysis on total intrauterine volume. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8: 34–36.
15. Oosterhof H, Navis G.J., Go J.G., Dassel A.C.M., De Jong P.E., Aar-noudse J.G. Pregnancy in a patient on chronic haemodialysis: fetal monitoring by Doppler velocimetry of the umbilical artery. Br J Obst Gynaecol 1993; 100: 1140–1141.
16. Fujimi S, Hon K, Mijima C, Shigametsu M. Successful pregnancy and delivery in a patient following rHuEpo therapy and on long-term dialysis (Abstract). J Am Soc Nephrol 1990; 1: 397.
17. McGregor E, Stewart G, Junor B.J.R., Rodger R.S.C. Successful use of recombinant human erythropoietin in pregnancy. Nephrol Dial Transplant 1991; 6: 292–293.
18. Amoedo M.L., Fernandez E., Borrás M., Pais B., Montoliu J. Successful pregnancy in a hemodialysis patient treated with erythropoietin. Nephron 1995; 70: 262–263.
19. Koury M.J., Bonduranti M.C., Graber S.E., Sawyer S. Erythropoietin messenger RNA levels in developing mice and transfer of 125 I-erythropoietin by the placenta. J Clin Invest 1988; 82: 154–159.
20. Eichorn K.H., Bauer C., Eckhard K.U., Zimmermann A.H., Huch R. Lack of associations between fetal and maternal serum erythropoietin at birth. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 50: 47.
21. Schneider H, Malek A.R. Lack of permeability of the human placenta for erythropoietin. J Perinat Med 1995; 23: 71–76.
22. Pekonen F, Rosenlof K, Rutanen E.M., Fybrquist F. Erythropoietin binding sites in human fetal tissues. Acta Endocrinol 1987; 116: 561–567.
23. Ersley A.J., Besarab A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of anemia of chronic renal failure. Kidney Int 1997; 51: 622–630.
24. Tsakiris D, Visvardis G, Papadopoulou D, Papadimitriou M. Study of endocrine function in patients under hemodialysis during therapy with erythropoietin (Abstract). Kidney Int 1993; 44: 912.
25. Schaefer R.M., Kokot F, Kurner B., Heidlund A. Normalization of elevated prolactin levels in hemodialysis patients on erythropoietin. Nephron 1988; 50: 400–401.
26. Kokot F, Wiecek A, Schmidt-Gayk H. et al. Function of endocrine organs in hemodialyzed patients of long-term erythropoietin therapy. Artificial Organs 1995; 19: 428–435.
27. Grossman S.D., Hou S, Moretti M.J., Saran S. Nutrition in the pregnant dialysis patient. J Renal Nutr 1993; 3: 56–66.
28. Macdougall L.C. Optimal iron management in patients receiving erythropoietin therapy. Semin Dial 1998; 11: 1.
29. Alp Ikizler T, Hakim R.M. Nutrition in end-stage renal disease. Kidney Int 1996; 50: 343–357.
30. Alvestrand A. Nutritional requirements of dialysis patients. In: Manning S, ed. The Principles and Practice of Nephrology. Mosby, St Louis, 1995; 761–766.
31. Avram M.M., Bonomini L.V., Sreedhara R., Mittman N. Predictive value of nutritional markers (albumin, creatinine, cholesterol, and hematocrit) for patients on dialysis for up to 30 years. Am J Kidney Dis 1996; 28: 910–917.
32. Holley J.L., Schmidt R.J., Bender F.H., Dumler F., Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. Am J Kidney Dis 1997; 29: 685–690.
33. Toorians A.W.F.T., Giltay E.J., Donker A.J.M., Gooren L.J.G. Sexual functioning in chronic renal failure. Semin Dial 1997; 10: 176–181.
34. Cochran R, Regan L. Undetected gynecological disorders in women with renal disease. Hum Reprod 1997; 12: 667–670.
35. Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 839–845.
36. Roxe D.M., Parker J. Reports of a survey of reproductive function in female hemodialysis patients. Proceedings of the American Nephrology Nursing Association, National Meeting, New Orleans, 1985.