

Беременность у пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом в эру профилактики ассоциированных с плацентой осложнений

Обзор литературы и анализ исходов 120 беременностей в одном центре

Е.И. Прокопенко¹, И.Г. Никольская², Д.В. Губина¹

¹ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, дом 61/2, Россия

² ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, 110000, Москва, ул. Покровка, дом 22А, Россия

Для цитирования: Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Губина Д.В. Беременность у пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом в эру профилактики ассоциированных с плацентой осложнений. Обзор литературы и анализ исходов 120 беременностей в одном центре. Нефрология и диализ. 2021; 23(4):526-538. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-526-538

Pregnancy in women with primary chronic glomerulonephritis in the era of prevention of placenta-associated complications

A review and analysis of outcomes of 120 pregnancies in one center

E.I. Prokopenko¹, I.G. Nikolskaya², D.V. Gubina¹

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation,

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 22A Pokrovka str., Moscow, 110000, Russian Federation

For citation: Prokopenko E.I., Nikolskaya I.G., Gubina D.V. Pregnancy in women with primary chronic glomerulonephritis in the era of prevention of placenta-associated complications. A review and analysis of outcomes of 120 pregnancies in one center. Nephrology and Dialysis. 2021; 23(4):526-538. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-526-538

Ключевые слова: беременность, хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек, исходы беременности, профилактика преэклампсии

Резюме

Цель: целью исследования было изучение частоты и характера осложнений, исходов беременности у пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН) в условиях профилактики ассоциированных с плацентой осложнений.

Методы: в исследование включены 120 беременностей у 114 женщин с ХГН и хронической болезнью почек (ХБП) стадий 1-4. Группу сравнения составили 20 беременностей у 20 здоровых женщин. Все беременные с ХГН получали антиагреганты с целью профилактики преэклампсии (ПЭ), при наличии дополнительных факторов риска назначался также гепарин.

Адрес для переписки: Прокопенко Елена Ивановна
e-mail: renalnephron@gmail.com

Corresponding author: Dr. Elena Prokopenko
e-mail: renalnephron@gmail.com

Результаты: благоприятный исход беременности при ХГН наблюдался в 94,2% случаев. У беременных с ХГН по сравнению со здоровыми чаще отмечалась ПЭ – в 25,2% случаев против 0,0%, $p=0,013$; фетоплацентарная недостаточность – 28,3% против 0,0%, $p=0,004$; инфекция мочевыводящих путей – 19,2% против 0,0%, $p=0,044$; необходимость кесарева сечения (КС) – 33,9% против 10,0%, $p=0,036$. Масса тела новорожденных в группе ХГН была значимо ниже – 3100 [Q₁-Q₃: 2800; 3485] г в сравнении с 3355 [Q₁-Q₃: 3200; 3710] г у здоровых, $p=0,015$. Частота ПЭ, задержки роста плода, родов до 37 недель, КС, перевода ребенка в РО была наиболее высока у пациенток с ХБП С3 и С4: 35% (С3) и 66,7% (С4), 50% и 100%, 45% и 100%, 70% и 100%, 31,6% и 100%, соответственно. Частота осложнений зависела от исходной протеинурии более 1 г/сут (ПУ) и артериальной гипертензии (АГ). Частота ПЭ у беременных без ПУ/без АГ была 7%, с АГ без ПУ – 37,5%, с ПУ без АГ – 44%, с ПУ и АГ – 50%, $p=0,0002$; преждевременных родов – 3,5%, 15,8%, 22,2%, 45,5%, соответственно, $p=0,0013$; необходимости перевода ребенка в РО – 1,8%, 5,3%, 11,1%, 45,5%, соответственно, $p<0,0001$. Независимыми факторами риска преждевременных родов были ХПН у матери – RR 16,182 [95%ДИ 4,669-56,081], $p<0,0001$; фетоплацентарная недостаточность – RR 4,750 [95%ДИ 1,534-14,709], $p=0,011$; отсутствие тяжелой ПЭ являлось протективным фактором – OR 0,115 [95%ДИ 0,069-0,192], $p=0,016$. Девять из 114 (7,9%) пациенток с ХГН утратили после родов функцию почек при сроке наблюдения до начала диализа 32,3 [Q₁-Q₃: 21,1; 50,0] мес.

Выводы: мы наблюдали высокую частоту благоприятного исхода беременности у женщин с ХГН. Большинство неблагоприятных исходов было обусловлено развитием ПЭ и фетоплацентарной недостаточности. Прегравидарная подготовка и профилактика осложнений, ассоциированных с плацентой, может улучшить исходы гестации у пациенток с ХГН

Abstract

Aim: To determine the pregnancy complications and outcomes in patients with primary chronic glomerulonephritis (CGN) in the era of placenta-associated complications prevention.

Methods: 120 pregnancies in 114 women with CGN and chronic kidney disease (CKD) grades 1-4 were included; 20 pregnancies in 20 healthy women were considered as the control group. All women with CGN received antiplatelet agents to prevent preeclampsia (PE); in the presence of additional risk factors, heparin was prescribed.

Results: A favorable pregnancy outcome in CGN was observed in 94.2% cases. In patient with CGN, compared healthy women, PE was more often: in 25.2% versus 0.0%, $p=0.013$; placental insufficiency in 28.3% versus 0.0%, $p=0.004$; urinary tract infection in 19.2% versus 0.0%, $p=0.044$; cesarean section (CS) in 33.9% versus 10.0%, $p=0.036$. The body weight of newborns in CGN group was significantly lower comparing control: 3100 [Q₁-Q₃: 2800; 3485] g versus 3355 [Q₁-Q₃: 3200; 3710] g, $p=0.015$. The incidence of PE, fetal growth retardation, preterm delivery, CS, treatment of newborns in ICU was highest in patients with CKD G3 and G4: 35% (G3) and 66.7% (G4), 50% and 100%, 45% and 100%, 70% and 100%, 31.6% and 100%, respectively. The complication frequency depended on baseline proteinuria more than 1g/day (PU) and arterial hypertension (AH). Frequency of PE in women without PU/without AH was 7%, with AH without PU – 37.5%, with PU without AH – 44%, with PU and AH – 50%, $p=0.0002$; preterm delivery – 3.5%, 15.8%, 22.2%, 45.5%, respectively, $p=0.0013$; treatment of babies in ICU – 1.8%, 5.3%, 11.1%, 45.5%, respectively, $p<0.0001$. Independent risk factors for preterm delivery were CRF in mother – RR 16.182 [95%CI 4.669-56.081], $p<0.0001$; placental insufficiency – RR 4.750 [95%CI 1.534-14.709], $p=0.011$; the absence of severe PE was a protective factor: OR 0.115 [95%CI 0.069-0.192], $p=0.016$. Nine out of 114 (7.9%) patients with CGN reached CKD G5 32.3 [Q₁-Q₃: 21.1; 50.0] months postpartum.

Conclusion: We observed a high incidence of favorable pregnancy outcomes in women with CGN. Most the unfavorable outcomes were due to PE and placental insufficiency. Preconception care and prevention of placenta-associated complications can improve gestational outcomes in patients with CGN.

Key words: pregnancy, chronic glomerulonephritis, chronic kidney disease, pregnancy outcomes, preeclampsia prevention

Введение

В недавнем прошлом пациенток с хроническим гломерулонефритом (ХГН) при наступлении беременности, как правило, направляли на искусственный аборт по медицинским показаниям, считая риск вынашивания такой беременности крайне высоким, а благоприятный исход – маловероятным [1].

В дальнейшем точка зрения на возможность успешной беременности при ХГН изменилась, поскольку сама клиническая практика нередко демонстрировала успешные исходы гестации у пациенток с гломерулонефритом. Тем не менее, несмотря на достижения современной медицины, в том числе – успехи неонатологии в выхаживании недоношенных новорожденных, беременность у женщин с ХГН про-

должает относиться к категории высокого риска акушерских и перинатальных осложнений. Так, в недавно проведенном ретроспективном анализе осложнений, неонатальных и материнских исходов беременности у пациенток с морфологически подтвержденным ХГН в сравнении со здоровыми женщинами было показано, что в группе ХГН чаще наблюдались артериальная гипертензия (АГ) во время гестации – в 76,4% случаев против 10,2% у здоровых) преэклампсия (ПЭ) – 29,2% против 2,9%, преждевременные роды – 74,7% против 12,7%, гипотрофия плода – 12,5% против 5,4% [2]. У 8,3% женщин с ХГН во время беременности наблюдалось снижение СКФ не менее чем на 50% от исходного уровня.

ХГН занимает важное место среди причин ХБП у беременных женщин. По данным отечественных авторов ХГН составлял 38,9% в структуре нефрологических диагнозов у беременных, госпитализированных в крупное нефрологическое отделение областной больницы за 6-летний период [3]. При этом у 15% женщин ХГН был диагностирован во время беременности впервые, что существенно затрудняет ведение таких пациенток.

У женщин детородного возраста наблюдаются различные морфологические формы ХГН: IgA-нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений (БМИ), мембранозная нефропатия (МН), мембранопротрофиеративный гломерулонефрит (МПГН), при этом наиболее часто встречается и описывается IgA-нефропатия [4, 5]. В систематическом обзоре публикаций, касающихся беременности при гломерулярных заболеваниях, выполненном Blom K. с соавторами, IgA-нефропатии были посвящены 12 из 18 публикаций, в которых частота рождения живых детей колебалась от 70 до 100% [5]. АГ и/или протеинурия (ПУ) во время беременности у женщин с данной формой ХГН наблюдались в 55% случаев, преждевременные роды – в 30%, однако беременность не оказывала влияния на прогрессирование почечного заболевания [6]. Крупное итальянское многоцентровое исследование, описывающее исходы более 200 беременностей, продемонстрировало отсутствие ускоренного прогрессирования IgA-нефропатии при беременности, по крайней мере – у пациенток с ранними стадиями ХБП [7]. Недавний систематический обзор и мета-анализ 9 исследований с участием 1198 женщин с IgA-нефропатией показал отсутствие различий почечных исходов (удвоение креатинина, снижение СКФ на 50%, достижение терминальной ХПН) у пациенток, имевших и не имевших беременности [8].

Значительно меньше публикаций имеется об исходах беременности при других формах ХГН, причем в данных работах описываются единичные наблюдения или небольшие группы пациенток, что затрудняет интерпретацию результатов. Но при всех формах ХГН частота акушерских и перинатальных

осложнений была выше, чем в общей популяции [9-16].

Серьезных исследований эффективности иммуносупрессивных препаратов при обострениях первичного ХГН во время беременности не проводилось, во многом это объясняется тем, что число таких пациенток невелико. Имеются описания единичных клинических случаев лечения активного гломерулонефрита у беременных с различными результатами, как с достижением ремиссии, так и с отсутствием эффекта иммуносупрессивной терапии [13, 14, 17-19]. Рекомендации нефрологических сообществ по введению беременности при ХБП рассматривают преимущественно вопросы безопасности использования иммуносупрессантов: в период гестации допускается применение преднизолона внутрь, метилпреднизолона внутривенно, азатиоприна, ингибиторов кальцинейрина и не рекомендуется лечение циклофосфамидом, микофенолатами, ритуксимабом [4, 5, 20]. Следует помнить о том, что во время беременности в результате увеличения объема распределения и повышения активности цитохрома Р450 в печени концентрация в крови и циклоспорина А, и такролимуса снижается, и для поддержания ее в терапевтическом диапазоне требуется более частый контроль фармакокинетики и увеличение дозы препарата по сравнению с исходной не менее чем на 20-25% [21, 22].

В нашей стране изучение особенностей течения беременности у женщин с ХГН началось в 80-е годы под руководством профессора И.Е. Тареевой. В 2004 г. опубликованы результаты исследования гестационного течения гломерулонефрита и исходов беременности у 156 пациенток: у 34,6% больных во время беременности увеличилась ПУ, у 29,5% – прогрессировала АГ, у 15,4% – ухудшилась функция почек. Потери плода и новорожденного произошли у 15,4% больных, задержка развития плода – у 25%, преждевременные роды – у 17,3%, ПЭ возникла у 7,7% больных, преждевременная отслойка плаценты – у 1,9%. Получены морфологические, доплерометрические и биохимические доказательства плацентарной недостаточности у беременных с ХГН [23].

Серьезной проблемой ведения беременности у пациенток с ХБП, особенно с гломерулярными заболеваниями, является диагностика и профилактика ПЭ. Мета-анализ 2015 года выявил десятикратное повышение риска ПЭ у беременных с ХБП в сравнении с общей популяцией, при этом отмечалось влияние на степень риска ПЭ протеинурии до беременности и характера почечного заболевания [24]. Диагностика ПЭ у пациенток с ХГН может быть весьма непростой, особенно при исходно существующей АГ и протеинурии. Массивная ПУ при ХГН далеко не всегда означает присоединение ПЭ [25]. В пользу ПЭ обычно трактуется усугубление или развитие *de novo* ПУ и АГ, появление мультиорганной дисфункции после 20-й недели беременности, разви-

тие фетоплацентарной недостаточности [20]. Наряду с клинической оценкой для исключения ПЭ при сроке 20-34 недели беременности начали использовать определение соотношения ангиогенных и антиангиогенных факторов (sFlt-1/PlGF), этот показатель обладает высокой чувствительностью и отрицательной прогностической ценностью для диагностики ПЭ и необходимости родоразрешения в течение ближайших 14 дней в общей акушерской когорте: если значение коэффициента находится в пределах референсных значений для данного срока, то в последующие 2 недели наблюдения ПЭ с высокой вероятностью не разовьется [26, 27]. Диагностическая ценность методов, основанных на оценке ангиогенных факторов, продемонстрирована и в группах пациенток с ХБП [25, 28-30].

Возможность профилактики ПЭ долгое время была дискуссионным вопросом. Однако в 21 веке было убедительно показано, что в общей популяции беременных применение низких доз аспирина, начатое до 16 недель беременности, снижает риск ранней ПЭ и тяжелой ПЭ [31, 32]. В когорте беременных с ХБП раннее использование небольших доз аспирина способствовало снижению частоты тяжелой ПЭ у пациенток с ХБП 3-5 стадий [33]. Для оценки протективного эффекта аспирина у беременных с ХБП 1-2 стадий требуются дальнейшие исследования, тем не менее, в британских рекомендациях по ведению беременности при ХБП рекомендуется назначение 75-150 мг аспирина с целью снижения риска ПЭ всем беременным с хроническими заболеваниями почек [20]. В новых отечественных клинических рекомендациях 2021 г. «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1) женщины с хроническими заболеваниями почек также относятся к группе высокого риска ПЭ, а беременным этой группы рекомендуется назначить пероральный прием ацетилсалициловой кислоты с 12 недель до 36 недель беременности по 150 мг/сут.

Гепарин (преимущественно низкомолекулярный) также используется в сочетании с антиагрегантами в попытке улучшить исходы беременности у женщин с высоким риском осложнений и неблагоприятных исходов, в том числе – при ХБП [34]. Мета-анализ 15 исследований, в который вошло 2795 пациенток, показал, что у женщин группы риска (анамнез ПЭ, внутриутробной задержки роста плода, гибели плода, невынашивания беременности или высокий риск ПЭ по данным скрининга первого триместра) применение низкомолекулярного гепарина со срока ранее 16 недель гестации было ассоциировано со значимым снижением частоты преэклампсии (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,43-0,9; $p=0,01$), рождения малых для гестационного возраста детей (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,44-0,85; $p=0,003$) и перинаталь-

ных смертей (ОШ 0,49; 95% ДИ 0,25-0,94; $p=0,03$). При этом, если беременные получали низкие дозы аспирина, то более выраженной снижением частоты осложнений наблюдалось при комбинированном применении гепарина и аспирина в сравнении с использованием только аспирина [35].

Важнейшей задачей ведения беременных с ХБП и АГ, в том числе – с ХГН, является коррекция АД. Сложность состоит в том, что пока нет однозначных целевых показателей АД при лечении АГ в период гестации у женщин с ХБП. Данные рандомизированного контролируемого исследования SNIPS с участием беременных женщин с АГ, но без протеинурии, продемонстрировали, что более жесткий контроль АД (целевой уровень диастолического АД 85 мм рт.ст. в сравнении с целевым уровнем 100 мм рт.ст.) снижает частоту тяжелых материнские осложнений без значимого влияния на перинатальные исходы [36]. Итальянская группа по исследованию беременности при заболеваниях почек поддерживает строгий контроль АД у беременных с ХБП – «идеальный» целевой уровень 130/80 мм рт.ст., приемлемый – 140/90 мм рт.ст., при условии тщательного наблюдения у пациенток с хорошей комплаентностью, контролирующих АД в домашних условиях [4]. Британские рекомендации предлагают в качестве целевого уровня АД во время беременности у женщин с ХБП – 135/85 мм рт.ст. и ниже, но АД при приеме антигипертензивных препаратов не должно быть ниже 110/70 мм рт.ст. [20]. Допегит является препаратом с хорошим профилем безопасности, давно применяется у беременных, но имеются доказательства более высокой эффективности дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (группа нифедипина) и бета-адреноблокаторов в предотвращении эпизодов тяжелой АГ [37]. Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и диуретики не должны назначаться беременным из-за риска неблагоприятного воздействия на плод [4, 20, 38].

Целью нашего исследования было изучение частоты и характера осложнений, исходов беременности у пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом в условиях профилактики ассоциированных с плацентой осложнений.

Пациенты и методы

В проспективное исследование включены 120 беременностей у 114 женщин (у 6 пациенток – по две родов), с первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН) и ХБП стадий 1-4, обратившихся на специализированный прием в акушерское учреждение третьего уровня в 2011-2017 гг. и в дальнейшем наблюдавшихся в течение беременности и в послеродовом периоде акушером-гинекологом данного учреждения и нефрологом. Поскольку 5 беременностей было прервано по медицинским показа-

Таблица 1 | Table 1

Основные характеристики беременных пациенток с хроническим гломерулонефритом и здоровых беременных
The main characteristics of pregnant women with chronic glomerulonephritis and healthy pregnant women

Показатель	Группа здоровых N=20	Группа ХГН N=120	p
Возраст, лет	29,1 ± 4,2	29,8 ± 5,6	0,676
Индекс массы тела	25,4 ± 3,2	27,9 ± 5,7	0,070
Паритет, n	1 [1; 2]	2 [1; 2,5]	0,291

ниям при сроке гестации 19-20 недель, произошло 115 родов. По этой причине некоторые показатели (частота преждевременных родов, кесарева сечения, рождения детей с низкой массой тела и др.) рассчитывались на 115 беременностей, закончившихся родами. Все беременности наступили спонтанно. Критериями исключения были наличие вторичного ХГН (волчаночный нефрит, гломерулонефрит в рамках системного васкулита), синдром Альпорта, многоплодная беременность, беременность, наступившая в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, пятая стадия ХБП без диализа и с лечением программным диализом, а также наличие трансплантированной почки. Группу сравнения составили 20 беременностей у 20 здоровых женщин, не отличавшихся от беременных с ХГН по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), паритету – числу беременностей в анамнезе (Таблица 1).

Обострения ХГН на момент зачатия не было ни у кого из пациенток. Стадия ХБП у пациенток определялась по значению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до беременности или в самые ранние сроки гестации. На фоне ХБП 1 стадии наступили 80 беременностей (66,7%), ХБП 2 стадии – 17 (14,2%), ХБП 3А стадии – 18 (15,0%), ХБП 3Б стадии – 2 (1,7%), ХБП 4 стадии – 3 (2,4%) беременности. Всем женщинам с ХБП стадий 3Б и 4, имевшим уровень креатинина сыворотки более 200 мкмоль/л, на основании действующего приказа № 736 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 03.12.2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», предлагалось прерывание беременности, от которого пациентки отказались.

Морфологическая форма ХГН была установлена у 17 из 114 (14,9%) пациенток, при этом 14 нефробиопсий было выполнено до беременности, 3 – не менее чем через 6 мес. после родов. IgA-нефропатия имела у 11 из 17 женщин (64,7%), БМИ – у одной (5,9%), ФСГС – у 3 (17,6%), МПГН – у 2 (11,8%) пациенток. У пациенток без морфологической верификации диагноз первичного ХГН устанавливался при наличии в анамнезе или при текущем наблюдении стойкой ПУ более 0,5 г/сут в сочетании с гематурией или без нее, обнаруженной в ранние сроки беременности (до 18 недель, чаще

всего при постановке на учет до 12 недель гестации) при исключении аномалий развития мочевыделительной системы и почечных сосудов, хронического пиелонефрита, почечнокаменной болезни, тромботической микроангиопатии, синдрома Альпорта, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, системных васкулитов, диабетической нефропатии, ВИЧ-инфекции, хронического гепатита В и С. При обнаружении бессимптомной бактериурии/активной мочевой инфекции в сочетании с ПУ проводилась антибактериальная терапия до полного исчезновения лейкоцитурии, бактериурии, после чего повторно определялась суточная потеря белка: в случае сохранения после лечения ПУ 0,5 г/сут и выше исключалась ее связь с мочевой инфекцией. В пользу ХГН трактовалась хроническая АГ в сочетании с ПУ более 0,5 г/сут, особенно нефротического уровня. Диагноз ХГН не устанавливался пациенткам с изолированной АГ; при обнаружении только ПУ при сроке 20 и более недель беременности диагностировалась гестационная протеинурия. У 77 беременных имелись выписки из историй болезни, амбулаторных карт, документирующие длительное течение заболевания (с детского или подросткового возраста) с эпизодами ПУ более 1 г/сут или нефротического синдрома, отвечающего на лечение иммуносупрессивными препаратами. Если гематурия в сочетании со стойкой ПУ выявлялись во время беременности впервые, то при отсутствии нефротического синдрома гломерулярный тип ПУ подтверждался с помощью электрофореза белков мочи. Клубочковый характер гематурии верифицировался обнаружением не менее 70% дисморфных эритроцитов среди всех эритроцитов мочи методом фазово-контрастной микроскопии.

Присоединение ПЭ диагностировалось при появлении или нарастании тяжести АГ с утратой медикаментозного контроля в сочетании с нарастанием ПУ не менее чем в 2 раза после 20-й недели беременности и исключением других причин повышения АД и увеличения потери белка с мочой. Дополнительными признаками, свидетельствующим в пользу ПЭ, считались нарастающее ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии и прогрессивный рост биохимического маркера ПЭ – ангиогенного коэффициента sFlt1/PlGF [30, 39]. У всех беременных с ХГН проводилась профилактика ПЭ анти-

агрегантами (малыми дозами ацетилсалициловой кислоты – 100-150 мг/сут или диглиридамолом в дозе 200-225 мг/сут). У части пациенток назначался дополнительно низкомолекулярный гепарин (НМГ) или нефракционированный гепарин с целью профилактики как тромботических событий, так и плацента-ассоциированных осложнений. Показаниями к назначению гепарина были ПУ нефротического уровня, наличие антифосфолипидных антител, генетические тромбофилии высокого риска, тромбозы, ПЭ, задержка роста плода и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в анамнезе, неразвивающаяся беременность или антенатальная гибель плода в анамнезе, неблагоприятный исход прошлой беременности, ожирение, наличие варикозно расширенных вен, необходимость иммобилизации. Гепарин в нашем исследовании применялся при 84 из 120 (70%) беременностей.

В момент наступления беременности никто из пациенток с ХГН не получал лечения кортикостероидами (КС) и/или иммуносупрессантами. При обострении ХГН назначался преднизолон или преднизолон в сочетании с циклоспорином. Лечение АГ проводили препаратами, разрешенными во время беременности – допегитом, дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, селективными бета-адреноблокаторами.

В обеих группах оценивались исходы беременности, частота акушерских и перинатальных осложнений, показатели здоровья новорожденных детей.

Неблагоприятным исходом считали прерывание желанной беременности в ранние сроки по медицинским показаниям, антенатальную, интра- и постнатальную гибель плода/новорожденного. Благоприятным исходом признавали рождение живого ребенка без аномалий развития и выживание его в послеродовом периоде.

Статистическая обработка данных. Показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались как «медиана (минимум – максимум); число пациентов» либо «медиана [первый квартиль; третий квартиль]»; качественные показатели – в долях (процентах), либо в абсолютных значениях. Показатели с распределениями, отличающимися от нормального, сравнивались при помощи непараметрических критериев: U-критерий (критерий Манна-Уитни) в случае двух независимых выборок, H-критерий (критерий Крускала-Уоллеса) – для трех и более независимых выборок. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера либо критерий χ^2 -квадрат Пирсона. Для выявления связей показателей с преждевременными родами вычислялись коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Для выявления факторов риска досрочных родов применена логистическая регрессия. В качестве критического уровня значимости различий был принят уровень 0,05.

Результаты

Группы беременных с ХГН и здоровых беременных не различались значимо по частоте неблагоприятного исхода беременности (при этом в группе здоровых таких исходов не было), анемии, досрочных родов, рождения детей с массой тела менее 2500 г, малых для гестационного возраста детей, по сроку гестации при родоразрешении, частоте перевода новорожденных в реанимационное отделение (РО) и необходимости проведения ИВЛ новорожденным детям (Таблица 2). Следует отметить, что среди детей, рожденных здоровыми женщинами группы сравнения, не было родившихся досрочно, с низкой массой тела, а также нуждавшихся в реанимационной

Таблица 2 | Table 2

Сравнение осложнений и исходов беременности у пациенток с хроническим гломерулонефритом и у здоровых беременных
Comparison of pregnancy complications in patients with chronic glomerulonephritis and healthy women

Показатель	Группа здоровых N=20	Группа ХГН N=120	p
Неблагоприятный исход беременности, %	0,0	5,8	0,580
Анемия, %	36,8	46,8	0,464
Инфекция мочевыводящих путей (ИМП), %	0,0	19,2	0,044
ПЭ, %	0,0	25,0	0,013
Фетоплацентарная недостаточность, %	0,0	28,3%	0,004
Досрочные роды (до 34 недель), %	0,0	4,3	1,000
Досрочные роды (до 37 недель), %	0,0	13,0	0,126
Кесарево сечение, %	10,0	33,9	0,036
Срок гестации при родоразрешении, неделя	39,0 [38,3; 39,8]	38,6 [37,6; 39,7]	0,173
Низкая масса ребенка при рождении (менее 2500 г), %	0,0	13,0	0,126
Маленький для гестационного возраста ребенок (менее 10%), %	0,0	12,2	0,129
Масса ребенка при рождении, г	3355 [3200; 3710]	3100 [2800; 3485]	0,015
Необходимость перевода новорожденного в РО, %	0,0	7,9	0,355
Необходимость ИВЛ для новорожденного, %	0,0	5,3	0,591

Таблица 3 | Table 3

Осложнения беременности и показатели состояния новорожденных у пациенток с хроническим гломерулонефритом при различных стадиях ХБП

Pregnancy complications and newborns characteristics in chronic glomerulonephritis patients with different grades of CKD

Показатель	ХБП С1 (n = 80)	ХБП С2 (n = 17)	ХБП С3 (n = 20)	ХБП С4 (n = 3)	P
Преэклампсия	15 (18,75%)	6 (35,3%)	7 (35,0%)	2 (66,7%)	0,189
Тяжелая преэклампсия	0 (0%)	2 (11,8%)	1 (5,0%)	2 (66,7%)	<0,001
ЗВУР*	10 (12,7%)	2 (13,3%)	10 (50,0%)	1 (100%)	0,0004
Роды до 37 недель	4 (5,1%)	1 (6,7%)	9 (45,0%)	1 (100%)	<0,0001
Роды до 34 недель	0 (0%)	1 (6,7%)	3 (15,0%)	1 (100%)	<0,0001
Срок родов, нед.	38,9 [38,1; 39,8]	38,6 [37,2; 39,5]	37,2 [35,8; 38,2]	32,4	<0,0001
Кесарево сечение	16 (20,3%)	8 (53,3%)	14 (70,0%)	1 (100%)	<0,0001
Масса тела при рождении, г	3260 [2903; 3565]	3000 [2885; 3325]	2665 [2225; 3075]	1450	0,0002
Масса тела при рождении, перцентили	46,4 [23,1; 64,7]	31,0 [21,0; 53,0]	31,8 [9,6; 56,7]	20,5	0,355
Перевод ребенка в РО	0 (0%)	2 (13,3%)	6 (31,6%)	1 (100%)	<0,0001

* ЗВУР – задержка внутриутробного роста плода

Примечание: частота ПЭ и тяжелой ПЭ рассчитывалась на все 120 беременностей, остальные показатели – на 115 беременностей, закончившихся родами, соответственно, численность некоторых групп после учета потерь плода изменилась. ХБП С1 – n=79, ХБП С2 – n=15, ХБП С4 – n=1

помощи. В то же время у женщин, страдавших ХГН, по сравнению со здоровыми беременными чаще наблюдалась гестационная инфекция мочевыводящих путей (ИМП) – при 19,2% беременностей против 0,0% ($p=0,044$), ПЭ – 25,2% против 0,0% ($p=0,013$), фетоплацентарная недостаточность – 28,3% против 0,0% ($p=0,004$), необходимость оперативного родоразрешения – 33,9% против 10,0% ($p=0,036$). Масса тела детей, рожденных пациентками с ХГН, была значимо ниже по сравнению с данным показателем в группе здоровых женщин – 3100 [2800; 3485] г и 3355 [3200; 3710] г соответственно, $p=0,015$.

У 42 из 114 (36,8%) пациенток с ХГН заболевание почек было выявлено впервые во время беременности в ранние сроки гестации, в том числе у 6 женщин, уже имевших к моменту зачатия почечную недостаточность: у пяти была ХБП 3А и 3Б стадии, у одной – ХБП 4 стадии. У 48 из 114 (42,1%) женщин беременность была первой, у 66 (57,9%) – повторной. Сорок из 114 пациенток (35,1%) имели отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, искусственный аборт по медицинским показаниям, ПЭ, эклампсия, оперативные роды, перинатальная смертность, инвалидность у ребенка). У 31 из 114 (27,2%) беременных с ХГН были в анамнезе желанные беременности с неблагоприятным исходом: у 22 – по одной неудачной беременности, у 6 – по две, у 2 – по три, и у одной женщины – 6 беременностей, не завершившихся рождением живого ребенка.

Благоприятный исход беременности при ХГН в нашем исследовании наблюдался в 113 случаях из 120 (94,2%), неблагоприятный – в 7 из 120 (5,8%). Пять беременностей было прервано по медицинским показаниям при сроке 19-21 неделя (в двух случаях причиной прерывания стало прогрессиру-

ющее ухудшение почечной функции у пациенток с исходной почечной недостаточностью, в трех – тяжелая ПЭ); 2 смерти детей произошли после родов: одна – в неонатальном периоде, вторая – в возрасте 11 мес. Материнской летальности не было.

В целом у пациенток с гломерулонефритом ПЭ наблюдалась в 30 из 120 случаев (25,0%), тяжелая ПЭ – в 5 из 120 (4,2%), задержка внутриутробного роста плода – в 23 из 115 (20,0%) случаев. В исследуемой группе преждевременными родами до 37 недель завершились 15 из 115 беременностей (13,0%), родами до 34 недель – 5 из 115 (4,3%); кесарево сечение было выполнено в 39 из 115 случаев (33,9%). Перевод в РО был необходим девяти из 115 новорожденных (7,8%).

Частота большинства осложнений беременности и физических показателей новорожденных у женщин с ХГН зависела от стадии ХБП (Таблица 3). Частота тяжелой ПЭ, задержки внутриутробного роста плода, преждевременных родов до 37 недель и до 34 недель, кесарева сечения и перевода новорожденных в РО значимо возрастала с увеличением стадии ХБП, а абсолютная масса тела при рождении и срок родов – уменьшались. Частота ПЭ в целом (умеренной и тяжелой суммарно) также возрастала с увеличением тяжести ХБП, составляя при ХБП С1 18,75%, С2 – 35,3%, С3 – 35,0%, С4 – 66,7%, но различия не достигали статистической значимости. Не были значимы и различия массы тела при рождении, рассчитанной по перцентильной шкале в зависимости от срока гестации.

До наступления беременности ПУ ≥ 1 г/сут в сочетании с АГ наблюдалась в 14 из 120 случаев (11,7%), изолированная ПУ ≥ 1 г/сут без АГ – в 9 (7,5%), изолированная АГ без ПУ – в 40 (33,3%), ПУ < 1 г/сут и отсутствие АГ – в 57 (47,5%) случаях.

Таблица 4 | Table 4

Осложнения беременности и показатели состояния новорожденных у пациенток с хроническим гломерулонефритом в зависимости от наличия/отсутствия исходной протеинурии ≥ 1 г/сут и артериальной гипертензииPregnancy complications and newborns characteristics in chronic glomerulonephritis patients with/without pre-pregnancy 24-hours proteinuria ≥ 1 g and arterial hypertension

Показатель	Без ПУ, без АГ (n = 57)	АГ без ПУ (n = 40)	ПУ без АГ (n = 9)	ПУ+АГ (n = 14)	p
Преэклампсия	4 (7,0%)	15 (37,5%)	4 (44,4%)	7 (50,0%)	0,0002
Тяжелая преэклампсия	0 (0%)	2 (5,0%)	0 (0%)	3 (21,4%)	0,004
ЗВУР*	7 (12,3%)	10 (26,3%)	4 (44,4%)	2 (18,2%)	0,091
Роды до 37 недель	2 (3,5%)	6 (15,8%)	2 (22,2%)	5 (45,5%)	0,0013
Роды до 34 недель	0 (0%)	1 (2,6%)	0 (0%)	4 (36,4%)	<0,0001
Срок родов, нед.	38,9 [38,3; 39,7]	38,6 [37,3; 39,7]	37,7 [37,4; 38,6]	37,5 [32,2; 39,35]	0,057
Кесарево сечение	0 (0%)	1 (2,6%)	0 (0%)	4 (36,4%)	<0,0001
Масса тела при рождении, г	3310 [2950; 3600]	2985 [2540; 3360]	2730 [2300; 3350]	2840 [1515; 3175]	0,002
Масса тела при рождении, перцентили	51,5 [30,1; 69,0]	32,7 [13,4; 59,4]	17,3 [12,0; 54,1]	41,4 [22,2; 51,95]	0,137
Перевод ребенка в РО	1 (1,8%)	2 (5,3%)	1 (11,1%)	5 (45,5%)	<0,0001

* ЗВУР – задержка внутриутробного роста плода

Примечание: частота ПЭ и тяжелой ПЭ рассчитывалась на 120 беременностей, остальные показатели – на 115 беременностей, закончившихся родами; соответственно, численность некоторых групп после учета потерь плода изменилась. АГ без ПУ – n=38, ПУ+АГ – n=11

После исключения ранних потерь (прерывание беременности по медицинским показаниям) исходная ПУ ≥ 1 г/сут и АГ имела место при 11 из 115 беременностей (9,6%), исходная изолированная ПУ – в 9 случаях (7,8%), изолированная АГ – в 38 (33,0%), ПУ < 1 г/сут и отсутствие АГ – в 57 случаях (49,6%). Частота ПЭ, тяжелой ПЭ, преждевременных родов до 34 и до 37 недель, необходимости выполнения кесарева сечения и перевода новорожденного в РО была наиболее высокой у пациенток, имевших исходное сочетание значимой ПУ и АГ, а наиболее низкой – у женщин без значимой ПУ и АГ в момент наступления беременности (Таблица 4). Дети, рожденные пациентками с ПУ < 1 г/сут и без АГ имели наиболее высокую массу тела при рождении, как абсолютную (медиана 3310 г), так и в перцентильях – 51,5, хотя различия в массе по перцентильной шкале не были значимыми.

В 11 из 54 (20,4%) случаев беременностей у пациенток, страдавших хронической АГ, в период гестации наблюдалась спонтанная нормализация АД, в связи с чем антигипертензивные препараты полностью отменялись. Напротив, в 6 из 66 случаев (9,1%) с исходно нормальным уровнем АД наблюдалось его повышение во время беременности уже в первом-втором триместрах (вне рамок ПЭ). Таким образом, препараты для снижения АД, разрешенные к применению в период гестации, назначались при ведении 49 из 120 (40,8%) беременностей. Значительной части беременных требовалось для коррекции АГ более одного препарата. Один антигипертензивный препарат получали 18 из 49 (36,7%) беременных, два препарата – 19 из 49 (38,8%), три препарата – 12 из 49 (24,5%). У всех беременных с АГ достигнуто снижение АД до уровня 135/85 мм рт.ст. и ниже.

Обострение ХГН с развитием *de novo* нефротического синдрома/ПУ нефротического уровня было выявлено при 8 из 120 беременностей (6,7%). Преднизолон в период гестации был назначен семи женщинам, преднизолон в сочетании с циклоспорином А – одной пациентке. Следует отметить, что ни в одном случае гестационного обострения ХГН пациентки не достигли полной ремиссии на фоне патогенетической терапии, однако наблюдалась частичная ремиссия (снижение ПУ не менее чем на 50%, существенное уменьшение отеков, стабилизация почечной функции), что позволило пролонгировать беременность до сроков, когда шансы на выхаживание новорожденного были высокими.

Мы изучили корреляционную зависимость ряда преждевременных родов (до 37 недель беременности) и ряда показателей. Оказалось, что имелась положительная корреляция досрочных родов и следующих показателей: наличие у пациенток ХПН (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² на момент наступления беременности), исходная АГ и АГ в период гестации, исходная ПУ ≥ 1 г/сут, ПЭ, тяжелая ПЭ, тяжелая фетоплацентарная недостаточность, анемия средней и тяжелой степени, ОПП, кесарево сечение, низкая масса тела ребенка при рождении (менее 2500 г), необходимость лечения новорожденного в РО, ИВА у новорожденного и неонатальная смерть (Таблица 5). При этом слабая, но статистически значимая отрицательная корреляция имелась между назначением низкомолекулярного гепарина в ранние сроки беременности и преждевременными родами.

Логистический регрессионный анализ выявил три независимых фактора риска преждевременных родов до 37 недель гестации: ХПН у матери: отношение шансов (ОШ) 16,182 (4,669-56,081), $p < 0,0001$;

фетоплацентарная недостаточность: ОШ 4,750 (1,534-14,709), $p=0,011$; тяжелая ПЭ: относительный риск при отсутствии тяжелой ПЭ составил 0,115 (0,069-0,192), $p=0,016$. По методологическим причинам определение ОШ для тяжелой ПЭ оказалось невозможным. Таким образом, отсутствие тяжелой ПЭ являлось протективным фактором в отношении преждевременных родов у беременных с ХГН.

Ухудшение функции почек, соответствовавшее критериям ОПП, произошло при 13 из 120 (10,8%) беременностей. Ни в одном случае не требовалось проведение гемодиализа во время беременности, у одной пациентки с исходной ХБП 4 стадии и прогрессировании почечной недостаточности ГД был начат сразу после родоразрешения. Известно, что 9 из 114 (7,9%) включенных в исследование пациенток с ХГН утратили после родов функцию почек; медиана сроков наблюдения с момента родов до начала заместительной почечной терапии составила 32,3 [21,1; 50,0] мес. В настоящее время 6 женщин получают лечение программным гемодиализом, 3 – живут с трансплантированной почкой. Перед наступлением беременности абсолютное большинство этих пациенток – 8 из 9 (88,9%) уже имели почечную недостаточность, у шести была ХБП 3 стадии, у двух – ХБП 4 стадии. И только у одной из пациенток, достигших ХБП С5 после родов, на момент зачатия была ХБП 1 стадии. Обращает на себя внимание высокая частота неблагоприятного исхода беременности в этой группе – в 4 из 9 случаев (44,4%), при этом в общей когорте было всего 7 неблагоприятных исходов. Таким образом, 77,8% неблагоприятных исходов беременности для плода произошли у женщин, которые достигли впоследствии терминальной стадии ХПН.

Обсуждение

В нашей когорте частота благоприятного исхода беременности у женщин с ХГН была высока и составляла 94,2% несмотря на то, что у 23 из 114 (20,2%) пациенток к моменту зачатия имелась почечная недостаточность (снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м²), а также на достаточно высокую частоту плацента-ассоциированных осложнений. В исследовании Madej с соавт. не отмечено потерь плода и смерти новорожденных, но в данной группе ХПН имели только 6,9% беременных, а пациенток с ХБП 4 стадии не было совсем [2]. При этом частота развития ПЭ (29%) была сравнима с таковой в нашем исследовании (25%), также нарастала при более поздних стадиях ХБП, а частота преждевременных родов была выше в сравнении с нашими данными – 74,7% против 13%, но, безусловно, прямое сравнение результатов различающихся по составу пациентов исследований нельзя назвать корректным. Следует отметить, что авторы назначали антиагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) с целью профилактики ПЭ всем беременным с ХГН. В исследовании Рогова В.А. с соавт. [23] потери плода/новорожденного наблюдались в 15,4% случаев, хотя частота преждевременных родов была относительно невысокой для ХБП (17,3%), но следует учесть, что исследование проводилось в 1990-е годы, а с того времени существенно улучшились возможности неонатологической службы в выхаживании недоношенных новорожденных. Развитие ПЭ было отмечено в 7,7% случаев, однако в период проведения исследования в России применялась другая терминология и классификация ассоциированных с плацентой осложнений, в частности, то состояние,

Таблица 5 | Table 5

Показатели, связанные с досрочными родами до 37 недель гестации, у пациенток с хроническим гломерулонефритом

Parameters associated with preterm delivery earlier than 37 weeks of gestation in chronic glomerulonephritis patients

Показатель	Коэффициент корреляции	<i>p</i>
ХПН у матери	0,499	<0,00001
Исходная АГ	0,272	0,00162
АГ во время беременности	0,270	0,00175
Необходимость медикаментозного лечения АГ	0,432	0,00000
Исходная протеинурия ≥ 1 г/сут	0,317	0,00024
ПЭ	0,295	0,00065
ПЭ тяжелая	0,347	0,00006
ФПН тяжелая	0,524	<0,00001
Анемия средней и тяжелой степени	0,338	0,00018
ОПП у матери	0,325	0,00016
Назначение гепарина в ранние сроки гестации	-0,195	0,03474
Кесарево сечение	0,382	0,00001
Низкая масса тела при рождении	0,625	<0,00001
Необходимость лечения в отделении реанимации новорожденных	0,661	<0,00001
ИВЛ у новорожденного	0,495	<0,00001
Неонатальная смерть	0,244	0,00468

которое сейчас обозначается как ПЭ, называлось гестозом, а под ПЭ понимали предшествующее судорогам, то есть эклампсии, состояние. Только с 2013 г. в нашей стране перестали называть ПЭ период перед судорогами и отказались от термина «гестоз» [40].

По ряду показателей – частота неблагоприятного исхода беременности, анемии, досрочных родов, рождения детей с массой тела менее 2500 г, малых для гестационного возраста детей, сроку родоразрешения, частоте перевода новорожденных в РО и необходимости проведения ИВЛ новорожденным детям – мы не обнаружили статистически значимых различий между пациентками с ХГН и здоровыми беременными. Это может объясняться отчасти малочисленностью контрольной группы, но нельзя исключить и эффект активного наблюдения и профилактики ассоциированных с плацентой осложнений. Малый объем группы здоровых беременных является, конечно, одним из недостатков нашего исследования. Другим ограничением исследования служит отсутствие морфологического подтверждения диагноза у значительной части пациенток – у 97 из 114, тем не менее, у всех пациенток без нефробиопсии было проведено тщательное изучение анамнеза и расширенное клиническое обследование для исключения других причин поражения почек.

У 36,8% наших пациенток заболевание почек впервые было выявлено во время данной беременности, и этот показатель выше, чем в работе Григорьевой Е.В. с соавт. [3], правда, в указанной статье анализировались беременные, госпитализированные в нефрологическое отделение, а участницы нашего исследования наблюдались преимущественно амбулаторно. Понятно, что у этих пациенток не было планирования беременности и прегравидарной подготовки, что всегда негативно влияет на исход беременности. Но, к сожалению, у абсолютного большинства женщин, знавших о своем заболевании и даже имевших отягощенный акушерский анамнез, беременность также наступила без планирования с врачом, и это свидетельствует о плохой информированности пациенток о возможных рисках, связанных с вынашиванием беременности на фоне ХБП или недостаточной мотивированности.

Нужно подчеркнуть, что уже при ХБП С1 и С2 частота ПЭ существенно выше общепопуляционной – 18,75% и 35,3% в сравнении с 3-5% у здоровых беременных, хотя сроки родоразрешения и масса детей при рождении практически такие же, как и в общей популяции. Никто из детей, рожденных женщинами с ХБП С1 не нуждался в интенсивной терапии. У пациенток с ХБП 3-4 стадии чаще происходят преждевременные роды, чаще требуется оперативное родоразрешение, ниже масса тела новорожденных и выше их потребность в лечении в условиях реанимационного отделения. Частота замедления внутриутробного развития (ЗВУР) плода у женщин с ХПН превышает 50%, для срав-

нения – по данным, полученным на популяции новорожденных в Москве, частота ЗВУР составляет 67,4 на 1000 детей, родившихся живыми в срок (6,74%), и 179,5 на 1000 детей, родившихся живыми преждевременно (17,95%) [41]. По-видимому, стадия ХБП является одним из решающих факторов, оказывающих влияние на исход беременности, хотя тяжесть АГ и уровень ПУ тоже важны. К сожалению, стадия ХБП является немодифицируемым фактором риска неблагоприятного исхода гестации, и степень снижения СКФ обязательно надо учитывать при планировании и прогнозировании исхода беременности.

Наиболее серьезной и частой проблемой ведения беременности на фоне ХГН в нашем исследовании оказалось не обострение основного заболевания (нарастание активности гломерулонефрита наблюдалось при 6,7% беременностей, и во всех случаях удалось добиться парциальной ремиссии), а осложнения, связанные с плацентой, хотя тяжелые некупируемые гестационные обострения ХГН, конечно же, возможны. ПЭ наблюдалась в 25% случаев беременностей с ХГН, а фетоплацентарная недостаточность – в 28,3% случаев, и именно эти осложнения – в сочетании или по отдельности – были основными причинами досрочного и/или экстренного родоразрешения. Пять потерь плода/новорожденного из семи в нашей когорте произошли в сроки 19-21 неделя, из них три – из-за ранней тяжелой ПЭ. Две младенческие смерти также были связаны с плаценто-ассоциированными осложнениями: в одном случае имела место тяжелая ПЭ при сроке беременности 25 недель, в другом – фетоплацентарная недостаточность. Именно поэтому нам представляется, что прогнозирование и профилактика плацентарных осложнений (прежде всего, ПЭ) у пациенток с ХГН – это важная совместная задача акушеров-гинекологов и нефрологов. Решение данной задачи должно начинаться с момента начала прегравидарной подготовки, ведь именно у пациенток без исходной АГ и значимой ПУ, что означало ремиссию ХГН, отмечалась по нашим данным наиболее низкая частота ПЭ (7%), задержки роста плода (12,3%), преждевременных родов (3,5%), а случаев тяжелой ПЭ вообще не было. На данные факторы – уровень АД и ПУ – можно повлиять с помощью патогенетической и нефропротективной терапии, и важно это сделать до наступления беременности, особенно с учетом необходимости отмены в период гестации жесткой малосолевой диеты, ограничения белка в пище, ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II. В течение беременности, как уже было отмечено ранее, коррекция АД, назначение низких доз аспирина с 12-й по 36-ю неделю, а у пациенток с дополнительными факторами риска тромбозов и неблагоприятных исходов беременности – применение низкомолекулярного гепарина в течение всей беременности и не менее 6 недель

после родов, могут способствовать повышению частоты благоприятных исходов. Интересно, что при анализе факторов, коррелирующих с досрочным родоразрешением в нашей когорте беременных, единственным фактором, имевшим значимую отрицательную корреляцию с преждевременными родами, оказалось раннее назначение гепарина. На наш взгляд, профилактическое назначение антикоагулянтов и антиагрегантов у беременных с высоким риском ПЭ позволяет если не полностью предотвратить ее развитие, то по крайней мере передвинуть ее появление на более поздние сроки беременности, а также уменьшить тяжесть ПЭ, что повышает шансы на успешный исход беременности. К сожалению, крупных исследований, которые бы оценивали влияние антикоагулянтов и антиагрегантов не только на сам факт присоединения ПЭ, но и на сроки ее развития, пока не было. Большое значение в достижении благоприятного исхода играет и лечение гестационной инфекции мочевыводящих путей, включая бессимптомную бактериурию, которая оказывает многообразное неблагоприятное влияние на организм матери и плода, в том числе – может быть триггером ПЭ [42]. Обращает на себя внимание значимо более высокая частота ИМП у наших пациенток с гломерулонефритом по сравнению со здоровыми беременными, что, по-видимому, диктует необходимость выполнения бактериологического исследования мочи при ХГН чаще, чем при нормальной беременности.

Проблемы раннего адаптационного периода новорожденных от матерей с ХГН связаны были, как правило, с недоношенностью. Мы выявили три основных фактора, связанных с преждевременными родами у беременных с гломерулонефритом: ХПН у матери, фетоплацентарная недостаточность, тяжелая ПЭ. Отсутствие тяжелой ПЭ являлось значимым протективным фактором в отношении досрочного родоразрешения. При планировании беременности у женщин с ХГН, прогнозировании ее исхода, нужно помнить о том, что даже при отсутствии активности гломерулонефрита поздние стадии ХБП, начиная с третьей, ассоциированы не только с повышенной частотой осложнений и неблагоприятных исходов беременности, но и с увеличением риска быстрого развития у матерей терминальной почечной недостаточности: в нашей группе 8 из 9 пациенток, достигших после родов ХБП 5 стадии, перед наступлением беременности имели ХБП 3-4 стадий. Мы не ставили задачу сравнения почечной выживаемости у пациенток с ХГН, имевших и не имевших беременности, но в ситуации, когда у женщины уже имеется снижение почечной функции, нельзя исключить ускоренного прогрессирования почечной недостаточности, связанного с беременностью. Пациентки, настаивающие на вынашивании беременности на фоне поздних стадий ХБП, должны быть обязательно информированы о риске как

неблагоприятного исхода беременности, так и ускоренного прогрессирования ХПН до терминальной стадии.

Заключение

Мы наблюдали у большинства пациенток с ХГН (94%) благоприятный исход беременности, несмотря на большую долю женщин с исходной ХПН и высокую частоту развития плацента-ассоциированных осложнений. Беременные с ХГН по сравнению со здоровыми женщинами имели более высокую частоту ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, досрочного родоразрешения, рождения детей с низкой массой тела, причем частота осложнений беременности была выше при поздних стадиях ХБП, а также у пациенток с исходной АГ и ПУ более 1 г/сут. Выявлены три независимых предиктора преждевременных родов при ХГН: ХПН у матери и фетоплацентарная недостаточность увеличивали риск досрочного родоразрешения, а отсутствие тяжелой ПЭ являлось протективным фактором. Абсолютное большинство потерь плода/новорожденного было связано с осложнениями, ассоциированными с плацентой.

Благоприятный исход беременности у женщин с ХГН высоко вероятен при ремиссии заболевания в момент наступления беременности, отсутствии почечной недостаточности, планировании беременности с проведением прегравидарной подготовки, тщательном наблюдении с ранних сроков гестации с обязательным участием нефролога и профилактикой осложнений, связанных с плацентой.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Gleeson S., Lightstone L. Glomerular disease and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020; 27(6):469-476. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.08.001. 10.1053/j.ajkd.2008.11.034
 2. Madej A., Mazanowska N., Cjganiek A. et al. Neonatal and maternal outcomes among women with glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 2020;51(7):534-541. DOI: 10.1159/000508600
 3. Григорьева Е.В., Карпова О.Г., Патрикеева Д.А. Патология почек при беременности (по данным нефрологического отделения ОКБ г. Саратова). Тезисы XIII международной школы-семинара под эгидой ISN "Неделя нефрологии в Москве 2013" и VIII Всероссийской научно-практической Конференции РДО (20-24 ноября 2013, Москва). *Нефрология и диализ.* 2013; 15 (4):311.
- Grigorieva E.V., Karpova O.G., Patrikeeva D.A.* Kidney pathology during pregnancy (according to the nephrological department of the Saratov Regional Clinical Hospital). Abstracts of the XIII International Seminar under the auspices of ISN "Week of Nephrology in Moscow 2013" and the VIII Russian

Scientific and Practical Conference of the Russian Dialysis Society (November 20-24, 2013, Moscow). *Nephrology and dialysis*. 2013; 15 (4): 311.

4. Cabiddu G., Castellino S., Gernone G. et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol*. 2016; 29:277-303. DOI: 10.1007/s40620-016-0285-6

5. Blom K., Odutayo A., Bramham K., Hladunewich M.A. Pregnancy and glomerular disease: a systematic review of the literature with management guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(11):1862-1872. DOI: 10.2215/CJN.00130117

6. Shimizu A., Takei T., Moriyama T. et al. Effect of kidney disease stage on pregnancy and delivery outcomes among patients with immunoglobulin A nephropathy. *Am J Nephrol*. 2010; 32:456-461. DOI: 10.1159/000320730

7. Limardo M., Imbasciati E., Ravani P. et al. Pregnancy and progression of IgA nephropathy: results of an Italian multicenter study. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56:506-512. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.03.033

8. Wang F., Lu J.-D., Zhu Y. et al. Renal outcomes of pregnant patients with immunoglobulin A nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2019;49(3):214-224. DOI: 10.1159/000496410

9. Surian M., Imbasciati E., Cosci P. et al. Glomerular disease and pregnancy. A study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron*. 1984; 36: 101-105. DOI: 10.1159/000183126

10. Barceló P., López-Lillo J., Cabero L., Del Río G. Successful pregnancy in primary glomerular disease. *Kidney Int*. 1986; 30: 914-919. DOI: 10.1038/ki.1986.272

11. Garovic V.D. The role of the podocyte in preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug 7; 9(8): 1337-1340. DOI: 10.2215/CJN.05940614

12. Lionfas N., Ling J., Jaw J. et al. Does pre-eclampsia predispose patients to the development of focal segmental glomerulosclerosis? "The Chicken or the Egg?". *J Clin Nephrol Ren Care*. 2016; 2:012. DOI: 10.23937/2572-3286.1510012

13. Lo J.O., Kerns E., Rueda J., Marshall N.E. Minimal change disease in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 27(12):1282-1284. DOI: 10.3109/14767058.2013.852178

14. Sato H., Asami Y., Shiro R. et al. Steroid pulse therapy for de novo minimal change disease during pregnancy. *Am J Case Rep*. 2017; 18: 418-421. DOI: 10.12659/ajcr.902910

15. Gleeson S., Cardoso F., Lightstone L. et al. A new approach to de novo minimal change disease in pregnancy. *Nephrology (Carlton)*. 2021 Mar 16. DOI: 10.1111/nep.13871

16. Liu Z., Cui Z., He Y. et al. Membranous nephropathy in pregnancy. *Am J Nephrol*. 2020;51:304-317. DOI: 10.1159/000505175

17. Irish G.L., Jesudason S. Case study of tacrolimus as an effective treatment for idiopathic membranous glomerulonephritis in pregnancy. *Obstet Med*. 2020;13(3):148-150. DOI: 10.1177/1753495X18816923

18. Zambelli F., Isola E., Ciciarella L. et al. Minimal change relapse during pregnancy. *G Ital Nefrol*. 2018 Jul;35(4):2018-vol4.

19. Orozco Guillén O.A., Velazquez Silva R.I., Gonzalez B.M. et al. Collapsing lesions and focal segmental glomerulosclerosis in pregnancy: a report of 3 cases. *Am J Kidney Dis*.

2019;74(6):837-843. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.026

20. Wiles K., Chappell L., Clark K. et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrology*. 2019; 20:401. DOI:10.1186/s12882-019-1560-2

21. Thomas A.G., Burrows L., Knight R. et al. The effect of pregnancy on cyclosporine levels in renal allograft patients. *Obstet Gynecol*. 1997;90(6):916-919. DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00535-8

22. Zheng S., Easterling T.R., Umans J.G. et al. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2012; 34:660-670. DOI: 10.1097/FTD.0b013 e3182 708ed f

23. Рогов В.А., Шулов Е.М., Козловская Н.А. и соавт. Хронический гломерулонефрит и беременность. *Тер. архив*. 2004; 76(9): 21-25.

Rogov V.A., Shilov E.M., Kozlovskaya N.L. et al. Chronic glomerulonephritis and pregnancy. *Ter arhiv*. 2004; 76(9): 21-25.

24. Zhang J.J., Ma X.X., Hao L. et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(11):1964-1978. DOI: 10.2215/CJN.09250914

25. Беспалова А.В., Козловская Н.А., Коротчаева Ю.В., Бондаренко Т.В. Плацентарные факторы ангиогенеза и дифференциальная диагностика при массивной протеинурии у беременных. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Нефрология и диализ*. 2016;18 (4):431-439.

Bespalova A.V., Kozlovskaya N.L., Korotchaeva J.V., Bondarenko T.V. Placental angiogenesis factors and differential diagnosis of severe proteinuria during pregnancy. Case report and review. *Nephrology and dialysis*. 2016; 18(4): 431-439

26. Chappell L.C., Duckworth S., Seed P.T. et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013; 128: 2121-2131. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215

27. Agrawal S., Cerdeira A.S., Redman C. et al. Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placenta growth factor ratio in prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2018; 71: 306-316. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10182

28. Rolfo A., Attini R., Tavassoli E. et al. Is it possible to differentiate chronic kidney disease and preeclampsia by means of new and old biomarkers? A prospective study. *Dis Markers*. 2015; 2015:127083. DOI: 10.1155/2015/127083

29. Bramham K., Seed P.T., Lightstone L. et al. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016; 89: 874-885. DOI: 10.1016/j.kint.2015.10.012

30. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Будыкина Т.С. Ангиогенные и антиангиогенные факторы у беременных с хронической болезнью почек: роль коэффициента SFlt-1/PlGF в прогнозировании и диагностике преэклампсии. *Нефрология и диализ*. 2016; 18(4): 440-451.

Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Vatazin A.V., Budykina T.S. Angiogenic and antiangiogenic factors in pregnant women with chronic kidney disease: the role of SFlt-1/PlGF ratio in the prediction and diagnosis of preeclampsia. *Nephrology and dialysis*. 2016. 18(4): 440-451

31. Roberge S., Villa P., Nicolaidis K. et al. Early administra-

- tion of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-146. DOI: 10.1159/000336662
32. *Roberge S., Giguère Y., Villa P. et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2012; 29(7): 551-556. DOI: 10.1055/s-0032-1310527
33. *Wang M., Chen S., He Y. et al.* Low-dose aspirin for the prevention of severe preeclampsia in patients with chronic kidney disease: a retrospective study: This is the study for kidney and pregnancy. *J Nephrol.* 2021 Apr 29. DOI: 10.1007/s40620-021-01049-3.
34. Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и соавт. Влияние гепарина и антиагрегантов на исход беременности у женщин с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ.* 2015; 17(2): 185-192.
- Prokopenko E.I., Nikolskaya I.G., Vatazin A.V et al.* Impact of heparin and antiplatelet agents on pregnancy outcome in women with chronic renal failure. *Nephrology and dialysis.* 2015. 17(2): 185-192
35. *Cruz-Lemini M., Va'zquez J.C., Ullmo J., Llorba E.* Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* Published: April 19, 2021. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.006
36. *Magee L.A., von Dadelszen P., Rey E. et al.* Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372(5):407-417. DOI: 10.1056/NEJMoa1404595
37. *Abalos E., Duley L., Steyn D.W. et al.* Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub4
38. *Vasilakis-Scaramozza C., Aschengrau A., Cabral HJ., Jick SS.* Antihypertensive drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy.* 2013; 33:476-482. DOI: 10.1002/phar.1212
39. *Fabjan-Vodusek V., Kumer K., Osredkar J. et al.* Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(1):32-40. DOI: 10.1080/10641955.2018.1550579
40. Краснополский В.И., Стрижаков А.Н., Радзинский В.Е. и соавт. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013; 62(1): 5-9.
- Krasnopol'skij V.I., Strizhakov A.N., Radzinskij V.E. i soavt.* Kakoj klassifikacii gestozov (prejeklampsi) dolzhen priderzhivat'sja vrach v povsednevnoj rabote? *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* 2013; 62(1): 5-9.
41. Неонатология: национальное руководство. Антонов А.Г., Арестова Н.Н., Байбарина Е.Н. и соавт. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 848 с.
- Neonatologija: nacional'noe rukovodstvo.* Antonov A.G., Arestova N.N., Bajbarina E.N. i soavt. Pod red. N.N. Volodina. M.: GEOTAR-Media, 2009. 848 s.
42. *Yan L., Jin Y., Hang H., Yan B.* The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia. A meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97:36(e12192). DOI: 10.1097/MD.00000000000012192

Дата получения статьи: 07.07.2021

Дата принятия к печати: 17.10.2021

Submitted: 07.07.2021

Accepted: 17.10.2021