

Протективный гемодиализ у беременной пациентки с 4 стадией хронической болезни почек

Клиническое наблюдение и обзор литературы

**Н.Л. Козловская^{1,2}, А.Г. Чегодаева², О.Б. Букаев², Ю.В. Коротчаева^{2,3},
К.А. Демьянова^{1,2}, С.В. Апресян^{1,2}, Г.В. Усатенко²**

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Миклухо-Маклая ул., д. 6, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента Здравоохранения Москвы», 129327, Москва, Ленская ул., д. 15, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Козловская Н.Л., Чегодаева А.Г., Букаев О.Б. и соавт. Протективный гемодиализ у беременной пациентки с 4 стадией хронической болезни почек. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Нефрология и диализ. 2022; 24(2):377-387. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-377-387

Protective hemodialysis in a pregnant woman with chronic kidney disease stage 4

A case report and literature review

**N.L. Kozlovskaya^{1,2}, A.G. Chegodaeva², O.V. Bukaev², Yu.V. Korotchaeva^{2,3}, Ks.A. Demianova^{1,2},
K.A. Apressian^{1,2}, G.V. Usatenko²**

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), 61 Miklukho-Maklay Str., Moscow, 117198, Russian Federation

² A.K. Eramishancev City Clinical Hospital of the Healthcare Department of Moscow city, nephrology center for pregnant women with kidney disease, 15 Lenskaya Str., Moscow, 129327, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

For citation: Kozlovskaya N.L., Chegodaeva A.G., Bukaev O.V. et al. Protective hemodialysis in a pregnant woman with chronic kidney disease stage 4. A case report and literature review. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(2):377-387. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-377-387

Адрес для переписки: Аяна Гармаевна Чегодаева
e-mail: ayana.dondokova@mail.ru

Corresponding author: Dr. Ayana G. Chegodaeva
e-mail: ayana.dondokova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2049-9219>

Ключевые слова: беременность, гемодиализ, терминальная почечная недостаточность

Резюме

Ведение беременности у пациенток с ХБП, получающих лечение гемодиализом, по-прежнему остается важной междисциплинарной проблемой, объединяющей усилия акушеров-гинекологов и нефрологов. В настоящее время такая беременность перестала быть редкостью. Несмотря на высокую частоту осложнений для женщины и плода, исходы подобных беременностей в большинстве случаев благоприятны. Это стало возможным благодаря внедрению в практику особого режима диализа, названного интенсивным, позволяющего за счет удлинения недельного диализного времени пролонгировать беременность до срока, обеспечивающего возможность рождения живого и жизнеспособного ребенка. Чаще всего интенсивный диализ применяют у пациенток, забеременевших, уже получая заместительную почечную терапию. Публикаций, посвященных ее началу у беременных женщин с поздними стадиями ХБП (3Б-4), существенно меньше. Как правило, показанием к началу ЗПТ в подобных случаях является не прогрессирование почечной недостаточности у матери, а профилактика фетотоксического действия мочевины на плод. Такая форма диализной терапии носит название протективного гемодиализа. Особенностью протективного диализа можно считать меньшую продолжительность диализного времени по сравнению с интенсивным ГД, что определяется остаточной функцией почек беременной женщины. Диализное время определяется строго индивидуально и зависит от объема диуреза и концентрации мочевины в крови матери. Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность благоприятного исхода беременности у пациентки с 4 стадией ХБП, которой протективный диализ был начат в связи с уровнем мочевины более 20 ммоль/л на сроке 23 нед. Использование индивидуализированного подхода позволило пролонгировать беременность до 34 недели и родить жизнеспособного ребенка. После родоразрешения пациентка осталась диализзависимой, а через 10 мес. ей была выполнена трансплантация почки.

Abstract

Pregnancy management in patients with CKD treated with hemodialysis remains an important interdisciplinary problem that unites the efforts of obstetrician-gynecologists and nephrologists. Currently, such a pregnancy is no longer a rarity. Despite the high incidence of complications for the woman and the fetus, the outcomes of such pregnancies are favorable in most cases with the use of a special dialysis regimen called intensive, which makes it possible to prolong the pregnancy until the birth of a live and viable child by lengthening the weekly dialysis time. Most often, intensive dialysis is used in patients who become pregnant while already receiving renal replacement therapy. There are significantly fewer publications on its onset in pregnant women with advanced CKD (3b-4 stages). As a rule, in such cases, the indication for RRT is not the maternal progression of renal failure but the prevention of the fetotoxic effect of urea on the fetus. This form of dialysis therapy is called protective hemodialysis. A feature of protective dialysis is a shorter duration of dialysis time compared to intensive HD, which is determined by the residual kidney function in a pregnant woman. Dialysis time is determined strictly individually and depends on the volume of diuresis and the urea concentration in the mother's blood. The following clinical observation illustrates the possibility of a favorable pregnancy outcome in a patient with stage 4 CKD, in whom protective dialysis was started due to a urea level of more than 20 mmol/l at 23 weeks. The use of an individualized approach made it possible to prolong the pregnancy up to 34 weeks and give birth to a viable child. After delivery, the patient remained dialysis-dependent, and after 10 months she underwent a kidney transplant.

Key words: pregnancy, hemodialysis, end-stage renal disease

Вступление

Беременность у пациенток, получающих лечение гемодиализом (ГД), длительное время считалась невозможной и/или нежелательной в связи со сниженной фертильностью, во-первых, и крайне неблагоприятным прогнозом для пациентки и плода, во-вторых. Даже сегодня, спустя 50 лет с момента первой публикации об успешном завершении беременности у женщины, находящейся на лечении ГД [1], в большинстве случаев акушеры-гинекологи

и нефрологи предпочитают отговаривать пациенток с диализ-зависимой почечной недостаточностью от беременности, мотивируя это высоким риском тяжёлых осложнений вплоть до летального исхода и предлагая отсрочить зачатие до трансплантации почки. Тем не менее, число успешных беременностей у женщин, получающих диализную терапию, неуклонно возрастает и уже достигло многих сотен [2, 3]. Это стало возможным благодаря совершенствованию диализных технологий, разработке и внедрению в практику нефрологов специфических

режимов диализной терапии, позволяющих пролонгировать беременность до срока, обеспечивающего возможность рождения живого и жизнеспособного ребенка [4, 5]. Главным достижением в этой области стало использование так называемого интенсивного диализа, выполняющегося в течение более длительного времени, чем это предусмотрено стандартным режимом. При интенсивном диализе у беременных недельное диализное время колеблется от 20 до 42 час, составляя в среднем 36 час, что считается оптимальным. Использование интенсивного диализа позволило значительно улучшить частоту благоприятных исходов беременности – с 25% в 80-х годах прошлого столетия до 90% в настоящее время [6]. Несмотря на очевидный прогресс в этой области, беременность у пациенток, получающих лечение ГД, по-прежнему сопряжена с высокой частотой осложнений, основными из которых являются преждевременные роды, преэклампсия (ПЭ), анемия, инфекции, многоводие и задержка роста плода (ЗРП) [7]. При этом сообщается, что прогноз беременности лучше, если зачатие происходит до начала ЗПГ [6, 8]. Однако и в зарубежной, и в отечественной литературе чаще обсуждаются случаи беременностей, наступивших у пациенток, уже получающих лечение гемодиализом, в том числе в течение 10 и более лет [9-11]. Описания случаев беременностей, наступивших до начала ЗПГ, достаточно редки. Приводим собственное клиническое наблюдение течения и исхода беременности у пациентки с ХБП 4 стадии, начавшей лечение ГД во втором триместре гестации.

Клиническое наблюдение

Пациентка Г. 33-х лет, в 2010 г. перенесла острый правосторонний пиелонефрит, проводилось лечение антибактериальными препаратами с положительным эффектом. В дальнейшем не наблюдалась, анализы не контролировала. В 2014 г. при подготовке к беременности обследована по месту жительства (г. Курск). Впервые выявлено повышение АД до 160/100 мм рт.ст. и уровня креатинина крови (СКр) до 141 мкмоль/л без изменений в анализах мочи. Без морфологической верификации диагностирован хронический гломерулонефрит (ХГН). Назначена антигипертензивная и нефропротективная терапия лозартаном 50 мг/сут и верапамилом 120 мг/сут, что привело к стабилизации АД на цифрах 130-140/90 мм рт.ст. В 2016 г. наступила первая беременность. С ранних сроков отмечались стойкое повышение АД максимально до 200/120 мм рт.ст., нарастание СКр до 170 мкмоль/л, впервые выявлена протеинурия нефротического уровня (максимально до 8,6 г/сут), что послужило показанием к прерыванию беременности в сроке 12 недель. После завершения беременности не обследовалась, анализы не контролировала, однако продолжала прием антигипертензивных препаратов (эналаприл 10 мг/сут,

бисопролол 5 мг/сут), на фоне которых АД не превышало 120-130/90 мм рт.ст.

В 2018 г. при стационарном обследовании выявлено прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) до 4 стадии (креатинин 252 мкмоль/л, рСКФ 21 мл/мин, СКД-ЕР1). Отмечалось персистирование протеинурии (СПУ 1,45 г/сут) без изменений осадка мочи, стабильные белковые показатели крови (общий белок 79 г/л). По данным УЗИ почки размерами правая 88×42 мм, левая 91×43 мм, с неровными нечеткими контурами, толщиной паренхимы 17 мм с повышенной эхогенностью, нарушенной кортико-медулярной дифференцировкой, обедненным почечным кровотоком. Подтвержден диагноз ХГН, хотя биопсия почки не выполнялась. Принимая во внимание наличие хронической почечной недостаточности, иммуносупрессивная терапия не назначалась. Рекомендовано продолжить в прежнем объеме нефропротективную и антигипертензивную терапию, обеспечивающую стабилизацию АД на уровне 130-140/90 мм рт.ст.

В 2019 г. консультирована в Центре помощи беременным женщинам с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева г. Москвы (далее – Центр) для решения вопроса о возможности повторной беременности. В связи с достижением ХБП 4 ст., обуславливающей абсолютные противопоказания к беременности, последняя не рекомендовалась. Назначено продолжение нефропротективной терапии и дообследование с целью подготовки к плановому началу заместительной почечной терапии. Однако пациентка рекомендации не выполнила.

В сентябре 2020 г. наступила вторая, данная, беременность. В сроке 5-6 нед. отмечено нарастание тяжести артериальной гипертензии (АГ), несмотря на прием метилдопы в дозе 2 г/сут, развился гипертонический криз (АД 220/120 мм рт.ст.), в связи с чем пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства. Несмотря на попытку коррекции антигипертензивной терапии добавлением блокаторов кальциевых каналов (нифедипин 10 мг/сут) и бета-адреноблокаторов (бисопролол 5 мг/сут), тяжелая АГ сохранялась (АД 180/110 мм рт.ст.). От рекомендованного прерывания беременности пациентка категорически отказалась и на сроке 9 нед. вновь самостоятельно обратилась в Центр. На амбулаторном приеме АД 200/120 мм рт.ст., что потребовало экстренной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии родильного дома ГКБ им. А.К. Ерамишанцева. При обследовании СКр 244 мкмоль/л, рСКФ 21 мл/мин, мочевины 12,8 ммоль/л (2,8-7,2 ммоль/л), мочевая кислота 433,5 мкмоль/л (155-357 мкмоль/л), протеинурия 1-2 г/л, эритроцитурия (15-20 в п/зр.) в разовых анализах мочи, анемия легкой степени (Hb 104 г/л) (таблица 1). Принимая во внимание уровень СКр, превышающий 200 мкмоль/л, признаки активности нефропатии (сочетание остро-нефритического син-

Таблица 1 | Table 1

Динамика клинико-лабораторных показателей и фетометрии
Dynamics of clinical and laboratory parameters and fetometry

Показатели/гестационный срок	9 нед.	23 нед.	24 нед.	28 нед.	32 нед.	34 нед.	После родов
АД, мм рт.ст	220/120	145/95	140/90	140-150/90	130/90	180/120	140/80
Протеинурия, г/л	2	2-3	1,4	1,7	2-3	6	2,9
Гемоглобин, г/л	104	102	98	81	84	90	85
Креатинин, мкмоль/л	244	306	312	259	375	304	575
СКФ (СКД-ЕРИ), мл/мин	29	17	16	20	14	17	7,7
Мочевина, ммоль/л	12,8	21-22	12-10	6,3	9,6	9,4	20,1
Мочевая кислота, мкмоль/л	433,5	453	461	302	375	369	562
УЗИ плода + доплерография	норма	норма	норма	норма	ЗРП 1 ст. НМПК 1А ст.		

дрома с массивной протеинурией без формирования нефротического синдрома), тяжелую АГ, резистентную к трем препаратам, в соответствии с Приказом №736 Минздравсоцразвития РФ от 03.12.2007 пролонгирование беременности было признано абсолютно противопоказанным. С пациенткой проведена беседа о возможных осложнениях как для неё (преэклампсия, эклампсия, инфекционные осложнения, прогрессирование ХБП вплоть до терминальной стадии, летальный исход), так и для плода (синдром задержки роста плода, антенатальная гибель, преждевременные роды), в связи с чем было вновь настоятельно предложено прерывание беременности. Несмотря на это, женщина продолжала настаивать на сохранении беременности. Учитывая отказ от прерывания, была усилена антигипертензивная терапия (доза нифедипина увеличена до 60 мг/сут при прежних дозах бисопролола 5 мг/сут и метилдопы 2 г/сут), дополнительно назначены препараты кальция (кальция карбонат 500 мг × 2 р/д) и железа (железа III гидроксид полимальтозат 100 мг/д). Для профилактики развития ПЭ в сроке 12 нед. назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут и, учитывая выраженную ПУ (до 2 г/сут) и наличие ХБП продвинутой стадии, начата антикоагулянтная терапия (надропарин кальция в дозе 0,3 мл/сут). Пациентка была выписана под наблюдение акушера-гинеколога по месту жительства и в течение II триместра получала терапию согласно рекомендациям. Состояние оставалось стабильным, креатинин крови не нарастал, АД стабилизировалось на цифрах 120-140/90 мм рт.ст.

Для выбора тактики дальнейшего ведения беременности на сроке 23 нед. госпитализирована повторно в родильное отделение ГКБ им. А.К. Ерамишанцева. При обследовании отмечено прогрессирование ХБП (таблица 1), рСКФ составила 16 мл/мин, приблизившись вплотную к 5 стадии ХБП. Обращал на себя внимание значительный рост уровня мочевины (22 ммоль/л). Протеинурия сохранялась высокой (СПУ 3,3 г/сут) при стабильных по-

казателях белков сыворотки (общ.белок 70,6 г/л, альбумин 36 г/л), анемия не прогрессировала. При этом признаки страдания плода отсутствовали. Учитывая нарастание мочевины выше уровня, считающегося допустимым при беременности (17 ммоль/л), консилиумом акушеров-гинекологов и нефрологов было принято решение о начале заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемодиализом, целью которой в данном случае была профилактика фетотоксического действия мочевины, что позволило бы пролонгировать беременность до срока, обеспечивающего рождение живого и жизнеспособного ребенка.

Режим диализа: в качестве сосудистого доступа в верхнюю полую вену сначала был установлен временный двухпросветный катетер, а затем имплантирован перманентный катетер. Целевым показателем для проведения ЗПТ был уровень мочевины не выше 12 ммоль/л. В начале ЗПТ гемодиализ (ГД) проводили в ежедневном режиме до достижения намеченного целевого значения с постепенным увеличением времени процедуры: 1-2-3-4 часа. По достижении длительности процедуры 4 часа ГД проводили в стандартном режиме – 3 раза в неделю (диализное время 12 час/нед.) с объемом ультрафильтрации (УФ) не более 500,0 мл за сеанс ЗПТ, учитывая достаточный диурез, колебавшийся от 1,5 до 2 л в сутки.

Параметры процедуры: вводный диализ (первые процедуры): ГД, скорость потока крови не более 150,0 в минуту, поток диализата – не более 200,0 мл в минуту, бикарбонат – не выше 32 ммоль/л, Na – не выше 138 ммоль/л, температура диализата 36,0-36,5°C, гепарин 500 ЕД/час, ультрафильтрация не более 500,0 мл за сеанс.

Плановый диализ: гемодиализация (ГДФ), скорость потока крови не более 250,0 мл в минуту, поток диализата не более 400,0 в минуту, объем субститута не больше 20000,0 за сеанс, остальные параметры как при вводном диализе.

После начала ЗПТ уровень мочевины быстро снизился и сохранялся стабильным, не превышая 10-12 ммоль/л, на протяжении всей беременности

(таблица 1). ХБП не прогрессировала, протеинурия сохранялась на прежнем уровне, АД контролировалось подобранной антигипертензивной терапией. Пациентка находилась под тщательным наблюдением междисциплинарной команды специалистов (акушеры-гинекологи нефрологи, терапевты) ГКБ им. А.К. Ерамишанцева. Для оценки риска развития преэклампсии (ПЭ) проводилось мониторингирование маркеров ангиогенеза, которые сохранялись в референсных значениях в сроках 20, 25, 32 недель (ангиогенный коэффициент sFlt-1/PLGF 5,7-2,2-4 таблица 2). Осуществлялся также тщательный мониторинг состояния плода, по данным УЗИ и доплерометрии признаки его страдания отсутствовали, показатели фетометрии соответствовали сроку гестации.

На сроке 26 нед. течение беременности осложнилось новой коронавирусной инфекцией с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии, что потребовало усиления антикоагулянтной терапии (доза НМГ увеличена до 0,6 мл/сут) и лечения антибиотиками группы карбапенемов (меропенем 3г/сут 5 дней). В этот период сеансы ГД стали проводиться ежедневно, длительностью по 8 час в сутки, а после выздоровления перешли на прежний режим. В результате лечения инфекционный процесс регрессировал без развития осложнений, однако после купирования инфекции выросла тяжесть анемии: уровень гемоглобина снизился до 81 г/л. Для коррекции анемии потребовалось заменить пероральные препараты железа на внутривенные (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс 5 мл 1 раз в неделю) и начать лечение препаратами ЭПО (эпоэтин бета 2000 ЕД 3 р/нед.), несмотря на оказавшийся в пределах допустимых значений (28,6 мМе/мл) уровень ЭПО в крови. В дальнейшем состояние пациентки сохранялось стабильным, показатели азотемии не нарастали, хотя во время сеансов ГД отмечалось повышение АД в конце процедуры, что требовало дополнительного назначения антигипертензивных препаратов (раствор магния сульфата, нифедипин).

На сроке 30-31 нед. у пациентки в отсутствие клинических признаков инфекции какой бы то ни было локализации внезапно повысились островоспалительные маркеры (СРБ 29,1 мг/л, прокальцитонин ≥ 2 нг/мл, фибриноген 9,9-8,8 г/л, тромбоциты

483 тыс., ферритин 217 мкг/л). Для уточнения причины этого был выполнен посев мочи, обнаруживший рост *Klebsiella p.* в диагностически значимом титре (10^7). Назначенная с учетом чувствительности возбудителя антибактериальная терапия меропенемом 1 г 3 р/нед. №5 привела к нормализации прокальцитонина, числа тромбоцитов, снижению уровня фибриногена до 6,5 г/л. Однако в этом сроке впервые отмечено отставание в размерах плода на одну неделю. На сроке 32-33 нед. впервые выявлены нарушения маточно-плацентарного кровотока 1А степени и признаки задержки роста плода (ЗРП) 1 степени по данным УЗДГ. Кроме того, у пациентки отмечалось нарастание протеинурии (в разовой порции до 6 г/л) и показателей азотемии (СКр 375 мкмоль/л, мочевины 9,6 ммоль/л, мочевая кислота 375 мкмоль/л), появление отеков, подъемы АД до 180/120 мм рт.ст. на фоне терапии, хотя маркеры ангиогенеза оставались нормальными. Была диагностирована преэклампсия, в связи с чем принято решение о досрочном завершении беременности.

На сроке 34 недели выполнено плановое оперативное родоразрешение, в ходе операции отмечалось излитие большого количества меконияльных околоплодных вод, родилась живая недоношенная девочка с трехкратным обвитием пуповины вокруг шеи, массой 2040 г, ростом 46 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние ребенка было тяжелым, отмечалась дыхательная недостаточность, умеренная гипотония, гипорефлексия при нормальной сердечной деятельности. В связи с большим количеством жидких меконияльных вод проводилась санация верхних дыхательных путей. Ребенок госпитализирован в ОРИТ на самостоятельном дыхании в кувезе, проводилась респираторная терапия НСРАР, энтеральное питание. На 4-е сутки дыхательная недостаточность купирована, прекращена респираторная поддержка. На 6-е сутки девочка переведена в отделение реанимации для новорожденных ДГКБ №9 им. Г.М. Сперанского, откуда выписана через месяц в удовлетворительном состоянии.

В раннем послеродовом периоде у пациентки ожидаемо отмечалось прогрессирование ХБП (таблица 1) с достижением 5 стадии (креатинин 575 мкмоль/л, рСКФ 7 мл/мин), сохранялась анемия прежней выраженности (гемоглобин 85 г/л), хотя протеинурия несколько уменьшилась. Учитывая достижение терминальной почечной недостаточности, в течение последующих 6 мес. продолжала получать лечение ПГД в стандартном режиме. В январе 2022 г. пациентке выполнена трансплантация почки.

Обсуждение

Представленное наблюдение иллюстрирует возможность благоприятного исхода беременности, несмотря на различные осложнения, у пациентки с ХБП 4 ст., которой ЗПГ была начата во II три-

Таблица 2 | Table 2

Динамика маркеров ангиогенеза в течение беременности
Dynamics of angiogenesis markers during pregnancy

Маркеры ангиогенеза	20 нед.	25 нед.	32 нед.
Плацентарный фактор роста (PLGF)	254,2	677,8	508
Растворимая fms-подобная тирозинкиназа (sFLT-1)	1454	1491	2056
Соотношение (sFLT-1/PLGF)	5,72	2,20	4,04

местре гестации. Показанием к диализной терапии в данном случае являлась необходимость профилактики возможных осложнений у плода, обусловленных фетотоксическим действием мочевины, а не достижение терминальной ХПН у женщины. Такой подход к началу ГД у беременных носит название протективного [5]. В литературе последних 10 лет публикации, посвященные анализу течения и исходов беременности у пациенток, начинающих ЗПТ во время беременности, значительно более редки по сравнению с работами, анализирующими особенности процесса гестации у женщин, забеременевших, уже получая лечение гемодиализом. Основным подходом к ведению беременности у последней категории пациенток является интенсивный диализ. Как было установлено исследованиями, проведенными бразильскими и австралийскими коллегами, удлинение недельного диализного времени, начиная с 20 час, имеет значимую обратную корреляцию с частотой преждевременных (до 37 нед. гестации) родов и прямой – с весом новорожденных [12, 13]. Наилучшие результаты, касающиеся частоты преэклампсии и преждевременного родоразрешения, процента рождения живых детей, их веса при рождении достигаются при недельном диализном времени более 36 час [14, 15]. Однако очевидно, что такая продолжительность диализа вряд ли целесообразна у пациенток с поздними стадиями ХБП (ЗБ-5), зачавших ребенка до достижения необходимости в диализной терапии и вынужденных начинать ее по показаниям, обусловленным, в первую очередь, потребностями плода. Основной причиной избыточности столь длительного недельного диализного времени у этой категории беременных является сохранение остаточной функции почек. Именно степень ее сохранности определяет интенсивность диализа, что диктует необходимость максимальной индивидуализации подхода к режиму диализной терапии в зависимости от суточного диуреза и лабораторных параметров, поскольку в случае ухудшения резидуальной функции интенсивность диализа, вероятней всего, придется наращивать [11]. О необходимости индивидуального подхода сообщают Luders C et al., предлагая пациенткам с диурезом более 1 л в сутки начинать ГД с коротких сессий, по 1,5-2 час и увеличивать продолжительность процедуры на 30 мин, если у женщины имеется артериальная гипертензия, избыточная прибавка веса или многоводие [12, 16]. Подобный подход был применен у нашей пациентки: вводный диализ проводили ежедневно, начав с одного часа, каждый день увеличивали время процедуры на 1 час и по достижении времени диализной сессии 4 часа перешли на стандартный режим ГД с диализным временем 12 час в неделю. На период заболевания новой коронавирусной инфекцией пациентка получала ежедневный интенсивный диализ, который был прекращен по выздоровлении. Проведение ГД в стандартном

режиме тщательно контролировалось показателями диуреза, креатинина и мочевины крови. Поскольку с 23 нед. (срок начала ЗПТ) по 34 нед., когда беременность завершилась, диурез составлял 1,5-2,0 л, а азотемия не нарастала, свидетельствуя против прогрессирования ХБП. УФ проводилась в минимальном объеме, что, с нашей точки зрения, способствовало поддержанию остаточной функции почек и давало основания рассчитывать на благоприятный исход беременности. Следует подчеркнуть, что именно с сохранностью остаточной функции связывают как лучший прогноз беременности, так и возможность для пациентки после родоразрешения на какое-то время прекратить ЗПТ [5, 6, 8, 11, 12]. В частности, в исследовании Jesudason S et al. была установлена значимо большая частота рождения детей в группе пациенток, начавших диализную терапию беременными, по сравнению с женщинами, забеременевшими, находясь на лечении ГД: 91% vs 63%, соответственно ($p=0,03$). Авторы объяснили это различие главным образом большей частотой потерь плода до 20 нед. беременности у пациенток последней группы. Однако сравнение частоты рождения живых детей у женщин обеих групп, чья беременность продолжалась и после 20й недели, установило, что этот показатель оказался более высоким в группе пациенток, зачавших до начала диализной терапии, составив 91 vs 76%, хотя различие не достигало статистической значимости. При этом медианы гестационного возраста и веса новорожденного не различались, составив в обеих группах 33,8 нед. (интерквартильный размах 30,6-37,6 нед.) и 1750 г (интерквартильный размах 1130-2417 г), соответственно [8]. Особенности ведения и результат беременности у нашей пациентки сопоставимы с приводимыми в литературе. Так, Luders C et al. сообщили, что пациенткам, начинающим диализ беременными и имеющим достаточно большой диурез, требуется меньшее недельное диализное время, хотя среднюю продолжительность его определить невозможно, и меньшая доза диализа для поддержания целевого уровня мочевины [12]. Справедливость такой позиции подтверждает настоящее наблюдение, в котором пациентке, начавшей диализ во II триместре, понадобился не интенсивный, а стандартный режим диализа (усиленный лишь на время вирусной инфекции), оказавшийся, тем не менее, достаточным для благополучного исхода беременности, завершившейся оперативным родоразрешением на 34 неделе, что сопоставимо с результатами других работ [2, 5, 8, 11, 16].

Важным вопросом, обсуждаемым сегодня, является вопрос о сроках и показаниях к началу ЗПТ у беременных женщин с поздними (ЗБ-5) стадиями ХБП. Чаще всего называется начало II триместра [13]. Представляется, однако, что срок этот будет зависеть в первую очередь от показателей азотемии и темпа прогрессирования нефропатии. В част-

ности, нашей пациентке диализ был начат в сроке 23 недели из-за превысившего 20 ммоль/л уровня мочевины, который длительно, с 9й недели гестации, оставался в допустимых для беременных границах (12-15 ммоль/л) при стабильном уровне СКр. В наблюдении Wang et al. [5] причиной начала ЗПТ в сроке 28 нед. у пациентки с ХГН и нефротическим синдромом послужило быстрое прогрессирование ХБП: женщина вступила в беременность с креатинином 145 мкмоль/л (рСКФ 40,6 мл/мин), который к концу II триместра повысился до 350 мкмоль/л (рСКФ 14,2 мл/мин), несмотря на лечение метипредом и такролимусом. Но и в нашем наблюдении, и в наблюдении Wang et al. беременность завершилась на 34 неделе экстренным оперативным родоразрешением в связи с развившейся преэклампсией, причем режимы ГД в обоих случаях сопоставимы – коллеги проводили ГД по 4 раза в неделю, продолжительность сессии – 3,5 час. (недельное время 14 час против 12 час в нашем наблюдении). Безусловно, хотелось бы иметь четкие критерии для начала ЗПТ у беременных женщин, однако разработать их, по-видимому, достаточно сложно. Поэтому Hladunewich M et Schatell D. рекомендуют начинать диализную терапию беременным пациенткам при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин или быстрой потере функции почек или уровне мочевины более 20 ммоль/л [11].

Контроль уровня мочевины у беременных имеет особенно важное значение из-за её выраженного фетотоксического действия, которое, вероятно, проявляется еще до того, как у самой женщины появляются показания к началу ГД [17]. Полагают, что именно высокое содержание мочевины в крови является наиболее неблагоприятным фактором, определяющим прогноз беременности. Впервые связь между уровнем мочевины и жизнеспособностью плода была описана еще в 1963 г. Маскау EV, предположившим, что концентрация в материнской крови азота мочевины (BUN) более 60 мг/дл (21,4 ммоль/л) ассоциирована с неизбежной гибелью плода. К такому заключению автор пришел, наблюдая беременных женщин с почечной недостаточностью, не получавших диализную терапию. Ни у одной из 5 пациенток с уровнем мочевины более 22,5 ммоль/л плод не выжил [18]. Спустя 45 лет Asamiya Y и соавт., проанализировав исходы беременности у 28 женщин, получающих лечение ГД, показали наличие значимой обратной связи между BUN и весом новорожденного ($r=-0,533, p=0,016$), а также BUN и гестационным возрастом ($r=-0,504, p=0,023$). Интересно, что в этом исследовании гестационный возраст достигал по крайней мере 32 недель, а вес ребенка при рождении – 1500 г, если уровень BUN был ниже 48 мг/дл (17,1 ммоль/л). Основываясь на этих данных, авторы рекомендуют такой режим диализа, который мог бы поддерживать содержание BUN менее 48 мг/дл [19]. В настоящее время поддержание

уровня мочевины, не превышающего 17 ммоль/л, считается одним из важнейших принципов диализной терапии беременных [20]. В нашем наблюдении содержание мочевины более 20 ммоль/л наблюдалось очень кратковременно лишь на 22 нед. гестации и послужило показанием к началу лечения ГД, оставаясь до конца беременности в допустимом интервале.

Помимо фетотоксичности, высокий уровень мочевины ассоциирован с еще одним неблагоприятным фактором прогноза беременности – многоводием. Многоводие осложняет течение беременности у 30-70% пациенток с ХБП и как полагают, связано с осмотическим диурезом плода, вызываемым высокой концентрацией мочевины у матери, что приводит к увеличению продукции околоплодных вод [12]. Интенсивный диализ помогает избежать этого осложнения, удерживая уровень мочевины в допустимых границах. Однако в последнее время появились работы, позволяющие пересмотреть отношение к многоводию как неблагоприятному прогностическому фактору у пациенток, получающих лечение ГД. Так, в исследовании Luders C. и соавт. на материале 93 беременностей, половина из которых наступила до начала диализной терапии, при многофакторном линейном регрессионном анализе было показано, что многоводие ассоциировано с благоприятным исходом гестации для плода (OR: 0.08; 95% CI: 0.02-0.39, $P=0.002$). Из 49 беременностей с многоводием в этом исследовании 48 завершились рождением живых и жизнеспособных детей [16]. Помимо многоводия, факторами благоприятного прогноза беременности ожидаемо оказались объем диуреза, характеризующий остаточную функцию почек, и недельное диализное время. Авторы, первоначально объяснившие положительное влияние многоводия связью с более длительным диализным временем, после анализа по скорректированным параметрам диализа (средняя концентрация азота мочевины, недельное диализное время, диурез) установили, что многоводие остается независимым и значимым фактором лучшего исхода для плода у беременных, получающих лечение ГД. В объяснение этого феномена была выдвинута гипотеза, согласно которой многоводие в подобных случаях может служить косвенным маркером адекватного плацентарного кровотока, что, естественно, не может не отразиться на состоянии плода, и осмотический диурез, приводящий к многоводию, таким образом, косвенно свидетельствует о его благополучном развитии [12, 16]. Эта гипотеза была поддержана Kattah A., предположившим, что многоводие и преэклампсия (ПЭ) при беременности у пациенток с поздними стадиями ХБП являются противоположными полюсами спектра плацентарной перфузии [21]. Данное предположение полностью соответствует результатам упомянутого исследования Luders C. и соавт., в котором частота ПЭ оказалась необычно

низкой для беременных на ГД – всего 14%, а частота многоводия составила 53%. Благоприятный исход беременности наблюдался в 89% случаев [16]. Безусловно, взаимоотношения ПЭ и многоводия у беременных, получающих лечение ГД, сложны и нуждаются в дальнейшем изучении, тем более что столь низкая частота ПЭ в исследовании Luders С. и соавт. может быть объяснена значительными сложностями в постановке этого диагноза у пациенток с поздними стадиями ХБП в целом и особенно на гемодиализе, в частности. У нашей пациентки имелись и многоводие, о чем свидетельствует излитие большого количества вод при родах, и ПЭ, диагностированная на основании выявленных на сроке 32-33 нед. нарушений маточно-плацентарного кровотока 1А степени и признаков ЗРП 1 степени в сочетании с нарастанием протеинурии до 6 г/л, появлением отеков и подъемами АД до 180/120 мм рт.ст., несмотря на адекватную антигипертензивную терапию, хотя маркеры ангиогенеза оставались нормальными. По-видимому, избежать ПЭ не удалось из-за перенесенных инфекционных осложнений, увеличивших её риск, в пользу чего свидетельствует ухудшение лабораторных показателей, характеризующих активность почечного процесса и состояние функции почек сразу после перенесенной инфекции мочевыводящих путей.

Хроническая болезнь почек является важным фактором риска ПЭ, а ГД создает дополнительный риск развития этого осложнения [4, 16]. В свою очередь, ПЭ представляет собой основной фактор неблагоприятного исхода беременности для плода или низкого его веса при рождении и более того, рассматривается как сильный предиктор плохого исхода (OR:20,2;95% CI 5,1-8,1; $P<0,0001$), что было показано в исследовании Luders С. и соавт. [16]. В отсутствие ПЭ вероятность успешного завершения беременности, по данным этих авторов, составила 93,5%, а развитие ПЭ уменьшило ее до 69% [16]. Интересно, что единственным фактором, снижающим риск ПЭ, в данном исследовании оказалась сохранная остаточная функция почек, определяемая по клиренсу креатинина: пациентки, беременность которых не осложнилась ПЭ, имели лучшие показатели остаточной функции [16]. Результаты этого исследования закономерно поднимают вопрос о том, возможно ли разработать какие-то методы, направленные на сохранение остаточной функции почек у беременных женщин на ГД, что может способствовать профилактике ПЭ, помимо контроля протеинурии и артериальной гипертензии, являющихся, как известно, основными факторами риска ПЭ. С этим вопросом тесно связан и другой – о целесообразности корректировки оптимальной длительности недельного диализного времени, которое сегодня считается равным 36 час и более [11, 14]. Несмотря на то, что интенсивный диализ лучше контролирует волемический и электролит-

ный статус беременной женщины и ассоциирован с большим гестационным возрастом и весом ребенка при рождении, такой режим ГД способствует более быстрой утрате остаточной функции почек и, как оказалось, ассоциирован с более частым развитием ПЭ. Так, в исследовании Sachdeva М и соавт. представлены сведения о 187 беременностях у пациенток, получающих лечение ГД, из которых благополучно завершились 78%. Преэклампсия была диагностирована в 44% случаев. Наиболее частый режим диализа включал в себя 6 сессий в неделю продолжительностью 4-4,5 час, хотя использовался также режим с меньшим диализным временем. Анализ осложнений и исходов беременности показал, что у пациенток, у которых диализное время составляло более 20 час/нед., ПЭ развивалась более чем в 2 раза чаще, чем у женщин с продолжительностью диализа менее 20 час/нед. ($P<0,05$). Авторы предположили связь этого различия с тем, что большее диализное время, хотя и обеспечивает лучший волемический контроль, способствует усилению вазоконстрикции и, следовательно, ухудшению перфузии плаценты, создавая дополнительный риск развития ПЭ [3]. Представляется, что эти данные дают еще больше оснований для тщательного и взвешенного определения оптимального диализного времени у беременных на ГД.

Необходимо подчеркнуть трудности диагностики ПЭ у беременных пациенток, получающих лечение ГД, независимо от того, наступила ли беременность до начала диализной терапии или во время нее. У женщин, длительно находящихся на диализе, сложности диагностики сопряжены в первую очередь с анурией, в связи с чем у них отсутствует основной симптом ПЭ – нарастание протеинурии. У пациенток с сохранной остаточной функцией почек, особенно начавших диализную терапию уже беременными, сложность прямо противоположная: возможное нарастание протеинурии у них может оказаться следствием прогрессирования ХБП, чему не противоречит и нарастающая артериальная гипертензия, сопровождающая протеинурию. Трудности с коррекцией АД, нередко наблюдающиеся у пациенток с ХБП, получающих лечение ГД, еще больше затрудняют диагностику ПЭ. У беременных пациенток с ХБП, не получающих диализ, в сложных ситуациях помогает исследование так называемых маркеров ПЭ – растворимых рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста (sFlt1), плацентарного фактора роста (PLGF) и ангиогенного коэффициента (соотношение sFlt1/PLGF), который возрастает при развитии ПЭ, начиная за 4-5 недель до появления ее клинических симптомов и нарастая по мере увеличения срока беременности, но остается в референсных границах при прогрессировании ХБП [22, 23]. Однако динамика биомаркеров ПЭ у пациенток на ГД практически не изучена. К настоящему времени опубликовано

всего пять клинических наблюдений беременных, получающих этот вид ЗПТ, у которых для исключения ПЭ исследовали ангиогенные факторы, в том числе и в динамике. Во всех случаях, как и в нашем наблюдении, основным показанием к определению маркеров ПЭ, явилось развитие или нарастание тяжести артериальной гипертензии на сроках от 29 до 35 нед. И так же, как у нашей пациентки, у всех беременных в опубликованных наблюдениях показатели PIGF, sFlt1 и соотношение sFlt1/PIGF оказались в референсных границах для данного срока гестации [24-28]. И хотя авторы большинства из этих исследований, ориентируясь на полученные результаты, ретроспективно исключили своим пациенткам ПЭ [24-26, 28], 3 из 4 женщин были экстренно оперативно родоразрешены именно по клиническим показаниям. На первый взгляд, это позволяет утверждать, что ангиогенные маркеры у беременных на ГД ведут себя так же, как и у всех беременных, и у беременных с ХБП в целом, меняясь лишь при развитии ПЭ, хотя характеристика новорожденных свидетельствует о наличии в 3 случаях ЗВУР, подтверждая, таким образом, плацентарную недостаточность. Однако Morisawa H и соавт, также не обнаружившие изменения показателей биомаркеров в динамике ПЭ у пациентки с предполагаемым в связи с неконтролируемой артериальной гипертензией диагнозом ПЭ, внезапно развившейся на 35 нед. гестации, предположили, что механизм развития ПЭ у беременных, получающих лечение ГД, может иметь свои особенности по сравнению с ПЭ у женщин с ХБП, не нуждающихся в диализной терапии, что требует дальнейшего изучения [27]. Мы склонны разделить эту точку зрения, потому что, начиная с 20-й недели гестации трижды (на 20, 25 и 32 неделях) определяли нашей пациентке биомаркеры ПЭ, в том числе и в последнем сроке, когда уже имелись признаки страдания плода по данным фетометрии и доплерографии сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса, и не обнаружили их отклонений от референсных значений. Тем не менее, диагноз ПЭ был установлен на сроке 32-33 нед., хотя с самого начала наблюдения для профилактики этого осложнения беременная получала кардиомагнил и инъекции низкомолекулярного гепарина, АД оставалось стабильно нормальным на фоне подобранной антигипертензивной терапии. Очевидно, что дополнительными факторами риска ПЭ в этом случае послужили перенесенная новая коронавирусная инфекция и инфекция мочевыводящих путей. Однако, если бы не признаки страдания плода, впервые обнаруженные в этом сроке, поставить диагноз ПЭ было крайне сложно. После родов диализная терапия у нашей пациентки была продолжена, попытка ее отмены даже на короткий срок успехом не увенчалась. Больная осталась диализ-зависимой, хотя по данным литературы начатый во время беременности протективный диализ удается на какое-то время отменить [5, 8].

Заключение

Представленное нами наблюдение использования протективного диализа у пациентки с ХБП 4 стадии, начатого для предупреждения фетотоксического действия мочевины в сроке 23 нед. беременности, иллюстрирует целесообразность такого подхода у беременных с прогрессирующим течением ХБП, вызванным процессом гестации. Протективный диализ, даже если не обеспечивает полностью неосложненное течение беременности, позволяет пролонгировать ее до срока, при котором возможно рождение живого и жизнеспособного ребенка. В отличие от интенсивного ГД с оптимальным недельным диализным временем 36 час, являющегося основой ведения беременности у пациенток, зачавших уже получая ЗПТ, длительность протективного диализа требует более индивидуализированного подхода, поскольку зависит от состояния остаточной функции почек, которая определяется объемом диуреза. В ряде случаев, если прогрессирование ХБП после родоразрешения прекратилось, можно ожидать и исчезновения у пациентки на какое-то время потребности в ЗПТ, поскольку возможен возврат функции почек к догестационному состоянию. С индивидуализированным режимом ГД связано много еще не решенных сегодня вопросов, в том числе поиск новых биомаркеров ПЭ, поскольку ангиогенный коэффициент, по-видимому, не всегда меняется у пациенток на ГД. Таким образом, малоизвестная нефрологам тема протективного диализа у беременных, несомненно, нуждается в дальнейшем изучении.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов

None of the authors have any conflicts of interest

Вклад авторов: Н.А.К. – концепция, написание и окончательное редактирование текста рукописи; А.Г.Ч. – сбор и обработка клинических данных, написание исходного варианта текста; О.Б.Б. – сбор и обработка клинических данных, написание исходного варианта текста; Ю.В.К. – сбор и обработка клинических данных; К.А.Д. – сбор и обработка клинических данных, подготовка рукописи к печати; С.В.А. – сбор клинических данных; Г.В.У. – сбор клинических данных.

Author contribution: N.K. – research concept, writing the manuscript and supervision, A.Ch. – collection and processing of clinical data, writing the original version of the text; O.B. – collection and processing of clinical data, writing the original version of the text; Y.K. – collection and processing of clinical data; K.D. – collection and processing of clinical data, preparation of the manuscript for printing; S.A. – collection of clinical data, supervision; G.U. – collection of clinical data.

Список литературы

1. *Confortini P., Galanti G., Ancona G. et al.* Full term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic hemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1971; 8: 74-80.
2. *Piccoli G.B., Minelli F., Versino E. et al.* Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(11): 1915-1934. doi: 10.1093/ndt/gfv395.
3. *Sachdeva M., Barta V., Thakkar J. et al.* Pregnancy outcomes in women on hemodialysis: a national survey. *Clinical Kidney Journal.* 2017; 10(2): 276-281. doi:10.1093/ckj/sfw130.
4. *Hall M.* Pregnancy in women with CKD: a success story. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68: 633-639. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.022.
5. *Wang M.L., He Y.D., Yang H.X. et al.* Successful pregnancy after protective hemodialysis for chronic kidney disease: A case report. *World J Clin Cases.* 2020; 8(19): 4521-4526. doi: 10.12998/wjcc.v8.i19.4521.
6. *Ribeiro C.I., Silva N.* Pregnancy and dialysis. *Braz J Nephrol.* 2020; 42(3): 349-356. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0028.
7. *Chou Y., Ting W., Lin T.H. et al.* Pregnancy in patients on chronic dialysis: a single center experience and combined analysis of reported results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 136(2): 165-170. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.01.017.
8. *Jesudason S., Grace B.S., McDonald S.P. et al.* Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(1): 143-149. doi:10.2215/CJN.03560413.
9. *Беспалова А.В., Бондаренко Т.В., Козловская Н.Л. и соавт.* Успешное завершение беременности у пациентки с терминальной почечной недостаточностью, более 10 лет находящейся на лечении программным гемодиализом (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Нефрология и диализ.* 2014; 16(4): 480-487.
10. *Vespalova A.V., Bondarenko T.V., Kozlovskaya N.L. et al.* Successful pregnancy in a woman with end-stage renal disease receiving hemodialysis for more than 10 years (Case report and review). *Nephrology and Dialysis.* 2014; 16(4): 480-487 [In Russ].
10. *Никольская И.Г., Прокопенко Е.И.* Беременность у пациенток с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом. *Акушерство и гинекология.* 2014; 4: 18-27.
11. *Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I.* Pregnancy in women with end-stage renal disease, treated by programmed hemodialysis. *Obstetrics and Gynecology.* 2014; 4: 18-27 [In Russ].
11. *Hladunewich M., Schatell D.* Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodialysis International* 2016; 20: 339-348. doi: 10.1111/hdi.12420.
12. *Luders C., Castro M.C.M., Titan S.M. et al.* Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(1): 77-85. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.01.018.
13. *Shahir A.K., Briggs N., Katsoulis J. et al.* An observational outcome study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysis women using data from ANZ-DATA Registry. *Nephrology (Carlton).* 2013; 18(4): 276-84. doi: 0.1111/nep.12044.
14. *Hladunewich M.A., Hou S., Odutayo A. et al.* Intensive hemodialysis associates with improved outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(5): 1103-1109. doi:10.1681/ASN.2013080825.
15. *Cabiddu G., Castellino S., Gernone G. et al.* Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and pregnancy. *J Nephrol.* 2015; 28(3): 279-288. doi: 10.1007/s40620-015-0191-3.
16. *Luders C., Titan S.M., Kabbale S. et al.* Risk factors for adverse fetal outcome in hemodialysis pregnant women. *Kidney Int Rep.* 2018; 3(5): 1077-1088 doi: 10.1016/j.ekir.2018.04.013.
17. *Wiles K., de Oliveira L.* *Dialysis in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 57: 33-46. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.11.007.
18. *Mackay E.V.* Pregnancy and renal disease: a ten-year survey. *Aust New Zealand J Obstet Gynaecol.* 1963; 3: 21-34. doi: 10.1111/j.1479-828X.1963.tb00210.x.
19. *Asamiya Y., Otsubo S., Matsuda Y. et al.* The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. *Kidney Int.* 2009; 75(11): 1217-1222. doi: 10.1038/ki.2009.48.
20. *Manisco G., Potì M., Maggulli G. et al.* Pregnancy in end-stage renal disease patients on dialysis: how to achieve a successful delivery. *Clin Kidney J.* 2015; 8(3): 293-9. doi: 10.1093/ckj/sfv016.
21. *Kattab A.* The placenta effect: risk factors for adverse fetal outcomes in pregnant dialysis patients. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 1017-1019. doi:10.1016/j.ekir.2018.06.008.
22. *Rolfo A., Attini R., Nuzzo A.M. et al.* Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int.* 2013; 83(1): 177-81. doi: 10.1038/ki.2012.348.
23. *Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В. и соавт.* Ангиогенные и антиангиогенные факторы у беременных с хронической болезнью почек: роль коэффициента sFlt1/PLGF в прогнозировании и диагностике преэклампсии. *Нефрология и диализ* 2016; 18(4): 440-451.
24. *Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Vatazin A.V. et al.* 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 [in Russ].
24. *Shan H.Y., Rana S., Epstein F.H. et al.* Use of circulating antiangiogenic factors to differentiate other hypertensive disorders from preeclampsia in a pregnant woman on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51(6): 1029-1032. doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.011.
25. *Cornelis T., Spaanderman M., Beerenhout C. et al.* Antiangiogenic factors and maternal hemodynamics during intensive hemodialysis in pregnancy. *Hemodial Int.* 2013; 17(4): 639-643. doi:10.1111/hdi.12042.
26. *Akebari A., Hladunewich M., Burns K. et al.* Circulating angiogenic factors in a pregnant woman on intensive hemodialysis: a case report. *Can J Kidney Health Dis.* 2016; 3: 7. doi: 10.1186/s40697-016-0096-7.
27. *Morisawa H., Hirashima C., Sano M. et al.* Difficulty of predicting early-onset super-imposed preeclampsia in pregnant women with hemodialysis due to diabetic nephropathy by serum

levels of sFlt-1, PlGF, and sEng. CEN Case Rep. 2020; 9(2): 101-105. doi: 10.1007/s13730-019-00435-y.

28. *Shanmugalingam R., Cole-Clark A., Lowrie E. et al.* Clinical Use of Angiogenic Factors in Managing a Pregnant Woman on Hemodialysis to Term. *Kidney Int Rep.* 2021; 6: 1449-1453. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.029.

Дата получения статьи: 21.02.2022

Дата принятия к печати: 21.02.2022

Submitted: 21.03.2022

Accepted: 21.03.2022