

Успешная беременность у женщин с трансплантированной почкой

Е.И. Прокопенко

ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского, Москва
Кафедра трансплантологии, нефрологии
и искусственных органов

Второй съезд Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, Санкт-Петербург, 21.10.2016 г.

Клиническое наблюдение

- Больная Ш., 1978 г.р., с 19-летнего возраста (1997 г.) - хронический гломерулонефрит с нефротическим синдромом.
- В ноябре 2007 г. (в возрасте 29 лет) начато лечение программным гемодиализом из-за развития терминальной ХПН.
- В июле 2008 г. выполнена трансплантация почки от погибшего донора. К 8-м суткам после операционного периода - снижение креатинина до 0,11-0,12 ммоль/л.
- Иммуносупрессивная терапия: циклоспорин А (Сандиммун-Неорал), микофенолат натрия (майфортик), преднизолон 30 мг/сут с последующим постепенным снижением дозы, индукция симулектом (моноклональные анти-CD25 антитела) – 2 введения.

- Выписана через 4 недели после операции.
- Через 3 мес. после трансплантации - госпитализация с лихорадкой неясного генеза.
- При обследовании выявлен милиарный туберкулез легких, БК-
- Противотуберкулезная терапия (изониазид, пиразинамид, этамбутол, офлоксацин в разных комбинациях) в общей сложности в течение 18 мес. с положительным эффектом.

Милиарные изменения в легочной ткани



МОНИКИ, 2008

- В конце 2010 г. в связи с планированием беременности консультирована фтизиатром НИИ фтизиопульмонологии: **противопоказаний к вынашиванию беременности нет.**
- В Центр диализа и трансплантации изменена иммуносупрессии: отменен майфортик, противопоказанный при беременности.
- Уровень креатинина сыворотки оставался стабильным – 0,13-0,14 ммоль/л, суточная протеинурия не до 0,4 г.
- Планирование беременности осуществлялось в МОНИИАГ
- **В конце июня 2011 г. наступила беременность.** Пациентка получала Сандиммун-Неорал (от 225 мг до 300 мг/сут) под контролем концентрации в крови, преднизолон 10-7,5 мг, конкор, норваск, гепарин, курантил, ферлатум, фолиевую кислоту, вит. В12.

- В течение беременности функция трансплантата стабильная, креатинин 0,11-0,15 ммоль/л, суточная протеинурия до 0,7 г. АД 110/70-140/90 (на фоне приема норваска, конкора). Гемоглобин 128-96-83-110-116 г/л. Общая прибавка веса составила 8 кг.

- Периодическое повышение АД и уровня креатинина было обусловлено чрезмерной концентрацией ЦсА в крови, доза ЦсА корригировалась.

- **Акушерские осложнения:**

- I триместр - без осложнений;

- II триместр – СЗРП I ст., высокая резистентность сосудов пуповины (получала пирацетам, актовегин, эссенциале, ККБ);

- III триместр – при сроке **32 недели угроза**

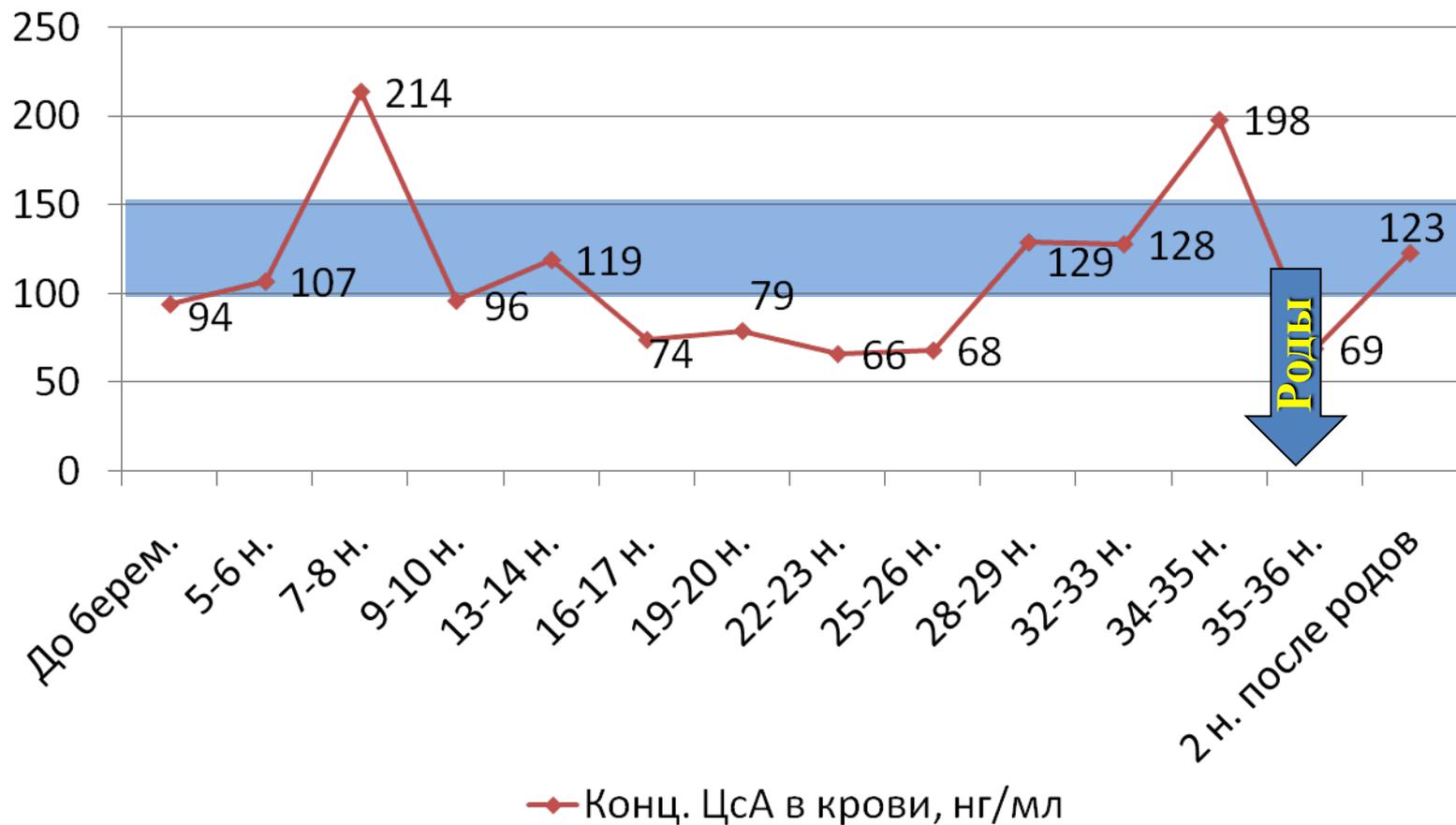
- преждевременных родов, СЗРП I ст.** (стационарное лечение по месту жительства, получала гинипрал, магнизиальную терапию).

- В марте 2012 г. – самопроизвольные программированные роды при сроке беременности 35-36 недель.
- Обезболивание медикаментозное + длительная перидуральная анестезия.
- Во время родов в/в капельно введено 500 мг метилпреднизолона, в первые сутки после родов – 250 мг метилпреднизолона, в послеродовом периоде получала цефазолин
- Родилась живая недоношенная девочка, вес 1930 г, рост 44 см, оценка по Апгар 7-8 б.
- В послеродовом периоде креатинин 148-126-150 мкмоль/л, протеинурия 0,3-0,5 г/сут.
- Через 10 дней после родов вновь назначен майфортик 1,44 г/сут, продолжена гепаринотерапия. Пациентка выписана из стационара на 11-е сутки.

Динамика креатинина сыворотки во время беременности у больной Ш.



Динамика концентрации ЦсА в крови во время беременности у больной Ш.



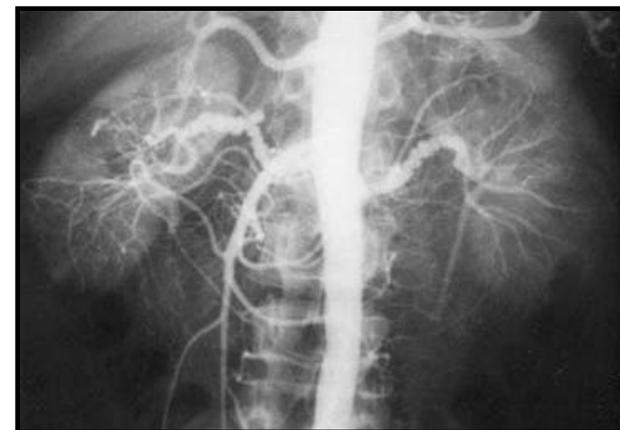
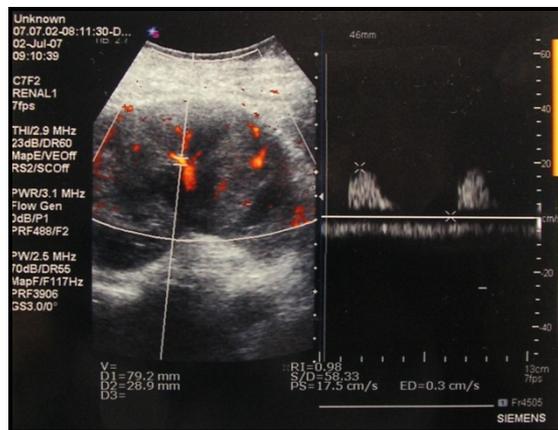
Пациентка Ш. с дочерью



В настоящее время девочке 4 года 6 мес., развивается нормально. У мамы функция почечного трансплантата стабильная, самочувствие удовлетворительное.

Хроническая болезнь почек (ХБП) III-V стадий (СКФ менее 60 мл/мин) наблюдается

~ у 1 из 150 женщин детородного возраста



Fischer M.J. Adv Chronic Kidney Dis. 2007;14:132-145.

Williams D., Davison J. BMJ. 2008;26;336:211-215.

Jones D.C., Hayslett J.P. N Engl JMed 1996;335:226-32.

Трансплантация почки

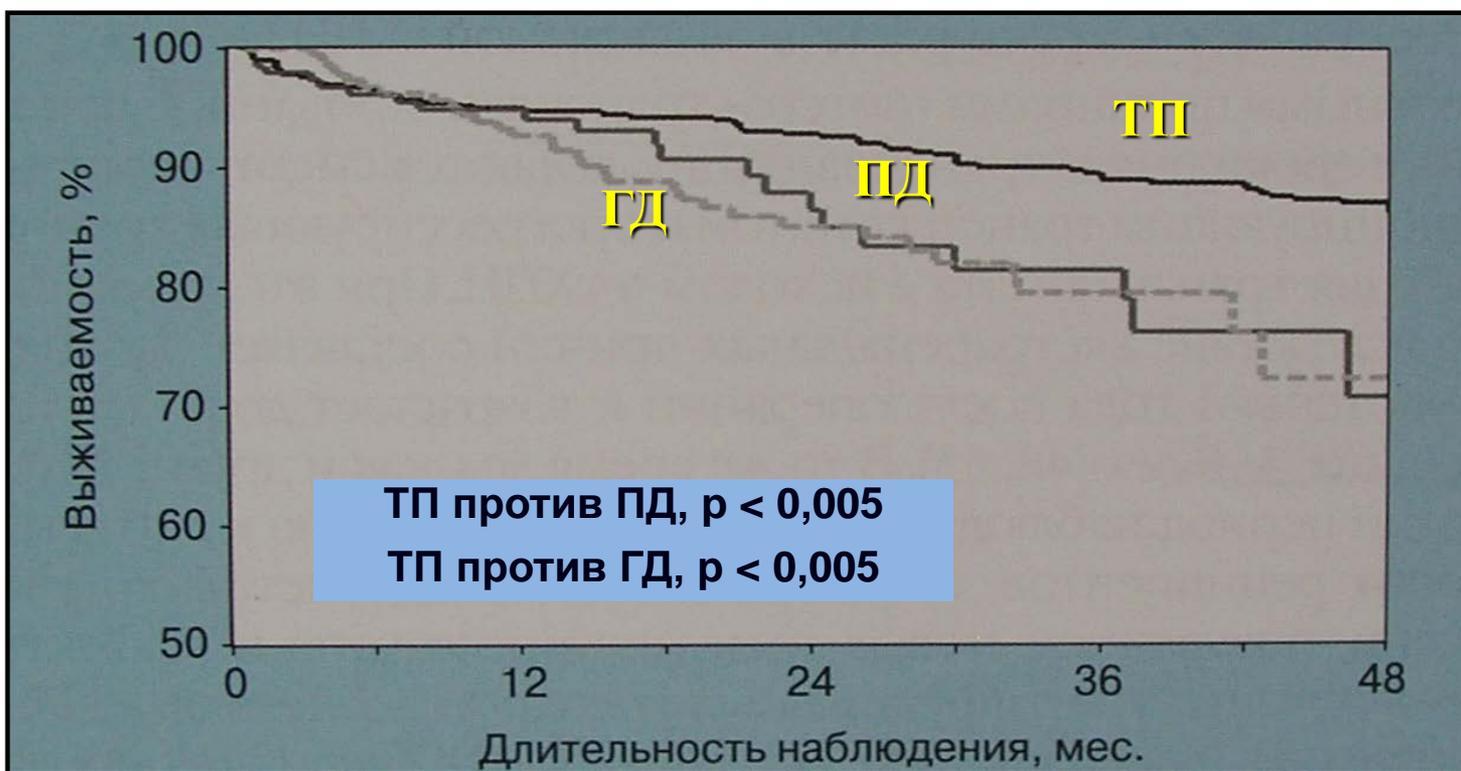
обеспечивает наиболее полную медицинскую и социальную реабилитацию больных тХПН по сравнению с другими видами заместительной почечной терапии



Выживаемость больных при различных видах заместительной почечной терапии



Трансплантация почки – оптимальный метод ЗПТ



ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»

Репродуктивная функция у женщин с ХБП V стадии

- У пациенток с терминальной ХПН часто наблюдаются овариальные расстройства, ановуляторные кровотечения, аменорея, высокий уровень пролактина, потеря либидо
- У женщин, получающих ГД, беременность наступает редко

- После успешной трансплантации почки происходит улучшение гормонального статуса с быстрым (в течение 1-2 мес.) восстановлением нормальных овуляторных циклов и фертильности у большинства женщин детородного возраста
- В то же время, нормальные менструации отмечаются только у 49% женщин с ТП, у 31,2% наблюдается олигоменорея, гипоменорея или аменорея, у 19,8% - гиперменорея

Контрацепция у женщин с почечным трансплантатом

- После трансплантации у женщин детородного возраста очень быстро восстанавливается фертильность, и **беременность может наступить уже в первые месяцы после операции**, что крайне нежелательно
- Пациентки сразу после выписки из стационара должны применять контрацепцию:
 - **предпочтительны барьерные методы;**
 - **у некоторых женщин (без АГ, тромбофилии) могут применяться гормональные контрацептивы;**
 - **использование внутриматочных средств не рекомендуется в связи с высоким риском инфицирования**

Эдит Хелм – пациентка, прожившая дольше всех с трансплантированной почкой (55 лет), и ее донор, сестра – однояйцевый близнец



Бостон, 1956 г. – вскоре после трансплантации



**Edith Helm,
29.04.1935 – 04.04.2011**

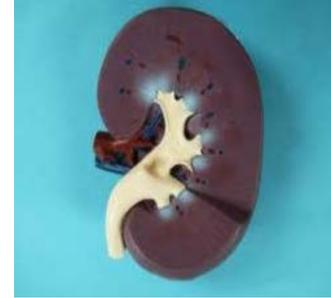
Реципиент

**Wanda Foster,
29.04.1935**

Донор

- Эдит Хелм была выполнена пересадка почки в Бостоне в мае 1956 г. (в 22-летнем возрасте), это была третья успешная трансплантация от однояйцевого близнеца
- Это событие сразу поставило важные вопросы:
 - *Может ли благоприятно протекать беременность у женщины с почечным трансплантатом?*
 - *Как влияет на репродуктивное здоровье женщины донорство почки?*
- Эдит благополучно родила двух детей (дочь – в 1958 г. и сына – в 1960 г.), а Ванда родила четырех сыновей

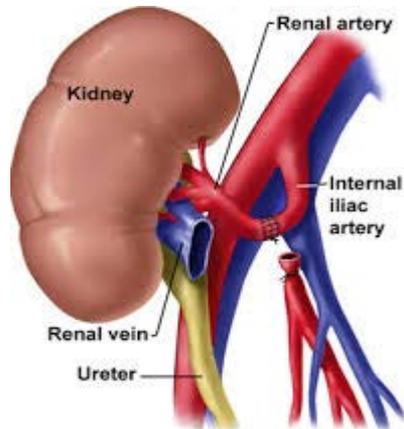
Беременность и трансплантация почки: прогноз и осложнения



- Первая успешная беременность у пациентки с почечным трансплантатом описана в 1958 г., а к настоящему времени описаны уже **тысячи случаев беременности после трансплантации почки (более 14000 к 2001 г.)**
- Прогноз беременности благоприятен при стабильной и удовлетворительной функции трансплантата, отсутствии кризов отторжения, минимальной протеинурии, отсутствии АГ или мягкой АГ
- **Беременность не является самостоятельным фактором риска острого отторжения трансплантата!**
- Распространенными осложнениями являются **гестационный пиелонефрит трансплантата, анемия, артериальная гипертензия**
- **Частота преэклампсии – 5% при исходно нормальном АД, 15-30% - при исходной АГ**

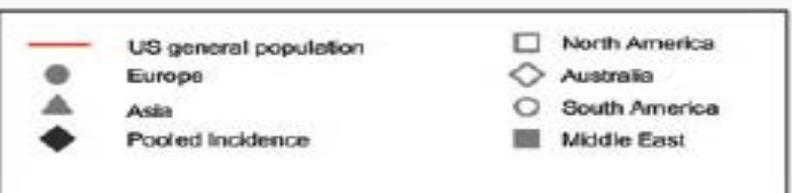
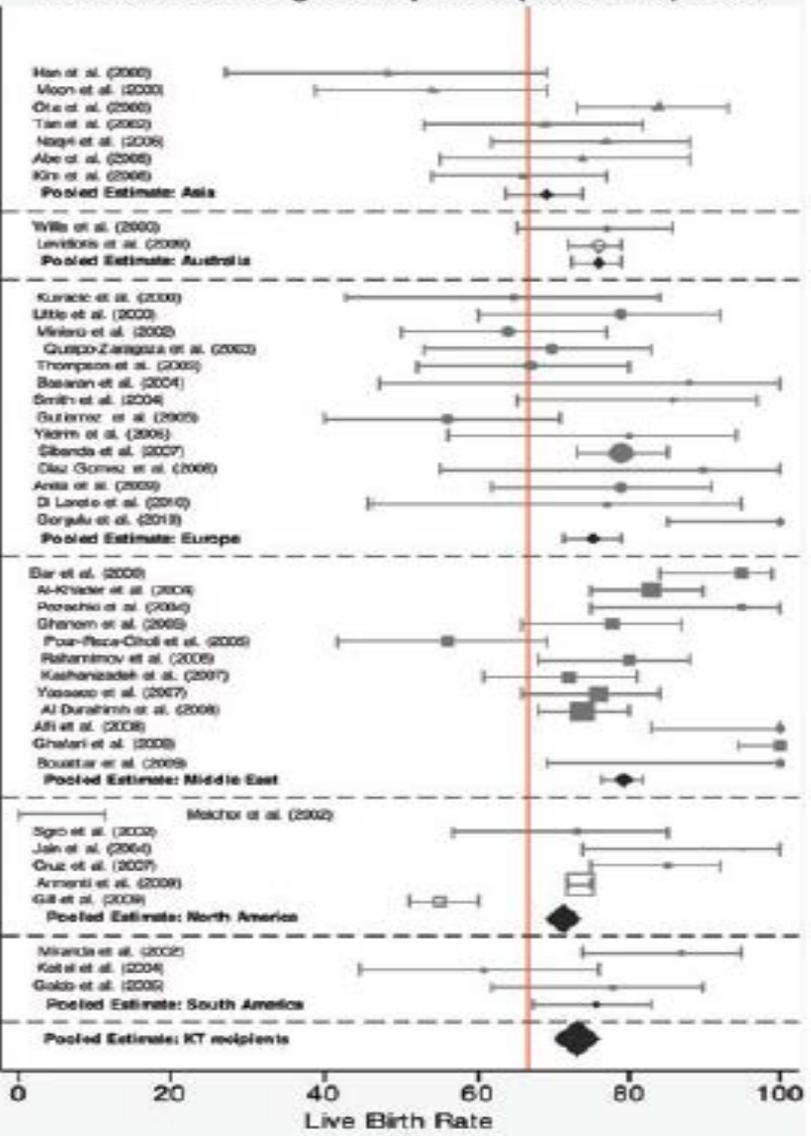
Систематический обзор и мета-анализ исходов беременности у реципиенток почечного трансплантата

- Выбраны 1343 исследования, результаты которых были опубликованы в 2000-2010 г.
- Источниками послужили базы данных Pubmed, EMBASE, Web of Science
- Проанализированы результаты **4706 беременностей у 3570 пациенток с трансплантированной почкой**



*Deshpande N.A. et al. Am J
Transplant 2011; 11: 2388-2404*

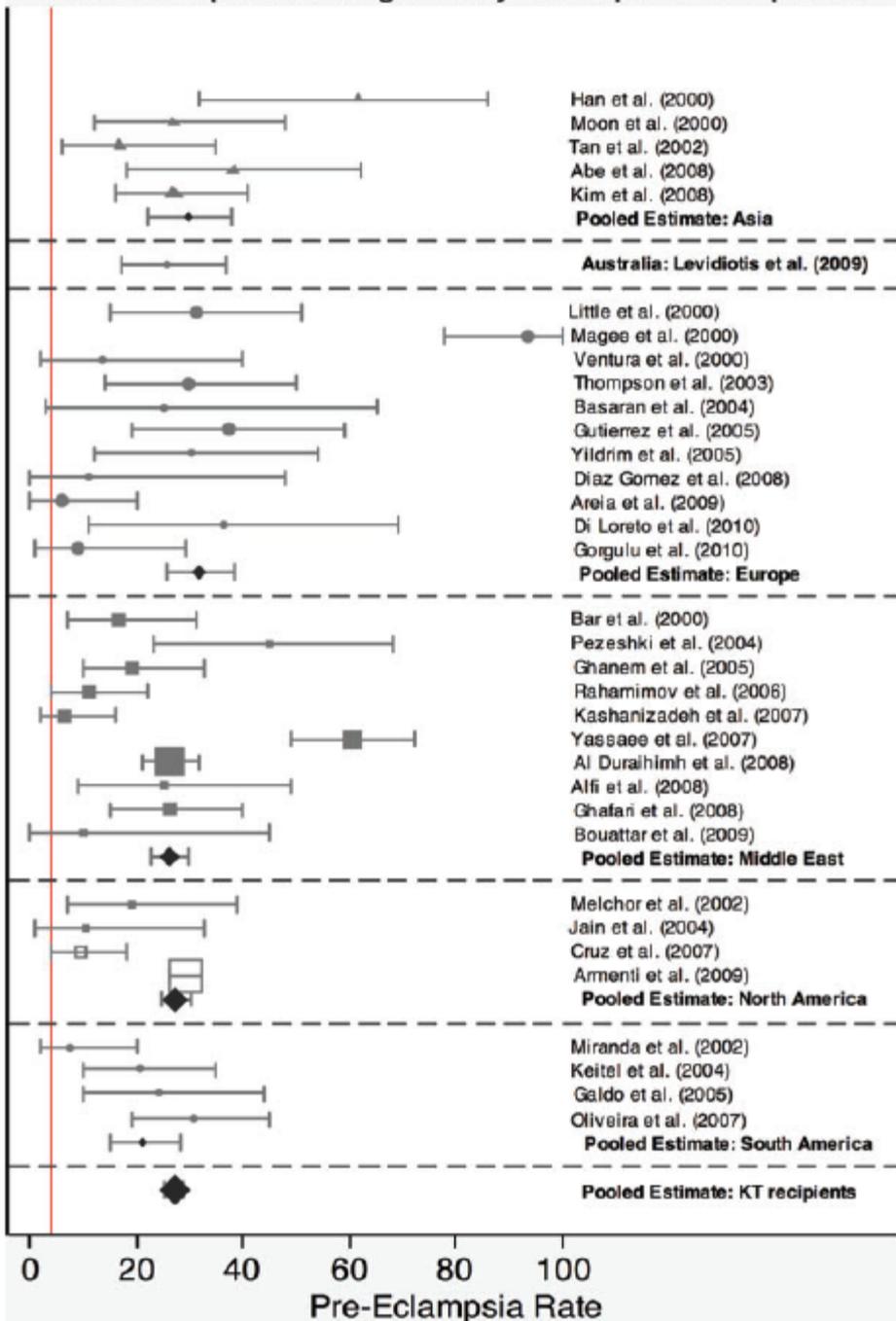
Live Births Among Kidney Transplant Recipients



Частота живорождения у пациенток с почечным трансплантатом (73,5%) оказалась даже выше, чем в общей популяции США (66,7%)

Deshpande N.A. et al. Am J Transplant 2011; 11: 2388-2404

Pre-Eclampsia Among Kidney Transplant Recipients



Частота преэклампсии у пациенток с почечным трансплантатом (27%) существенно выше, чем в общей популяции США (3,8%)

Deshpande N.A. et al. Am J Transplant 2011; 11: 2388-2404

Исходы беременности после ТП по результатам мета-анализа

У пациенток с почечным трансплантатом была существенно выше, чем в общей популяции, частота следующих осложнений:

- гестационного диабета: 8% vs 3,9%
- необходимости кесарева сечения: 56,9% vs 31,9%
- преждевременных родов: 45,6% vs 12,5%

Факторы риска потери трансплантата в ближайшие годы после родов

- ✓ Беременность на фоне дисфункции почечного трансплантата
- ✓ Тяжелая и/или неконтролируемая артериальная гипертензия
- ✓ Некомплаентность пациентки
- ✓ Недостаточная иммуносупрессия (неиспользование ингибиторов кальцинейрина – циклоспорина или такролимуса во время беременности и после родов)
- ✓ Тяжелое *острое почечное повреждение* трансплантата на фоне преэклампсии, пиелонефрита, лекарственной токсичности

В целом при беременности не снижает выживаемость почечного трансплантата!

Вероятные причины ухудшения почечной функции у беременных с трансплантированной почкой

- Преэклампсия
- Дегидратация
- Обструкция мочевых путей
- Мочевая инфекция
- Лекарственная токсичность (при чрезмерной концентрации циклоспорина или такролимуса в крови)
- Острое или хроническое отторжение (редко)
- Возвратное заболевание почечного трансплантата (очень редко)

*Hirachan P. et al. Arab J Nephrol Transplant
2012;5(1):41-46*

Планирование беременности после трансплантации почки



- В первые 1-2 года после ТП беременности следует избегать
- Планировать беременность можно через 1-2 года после ТП при:
 - отсутствии кризов отторжения трансплантата
 - отсутствии активных инфекционных осложнений
 - отсутствии урологических осложнений (в т.ч. расширения ЧЛС)
 - уровне креатинина сыворотки **не выше 0,15-0,17 ммоль/л**
 - суточной протеинурии **не выше 0,7-0,8 г**
 - АД **не выше 140/90 мм рт. ст.** (коррекция АД только разрешенными во время беременности препаратами)

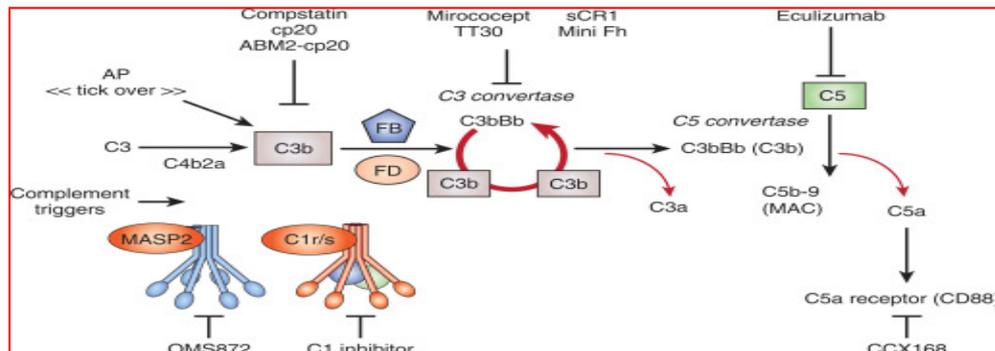
Планирование беременности после трансплантации почки



- За 3-6 мес. до планирования беременности больную желательно госпитализировать в Центр трансплантации для обследования, **контролируемой отмены микофенолатов** или **эверолимуса** (или замены на азатиоприн), определить уровень антител к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барр, исследовать ДНК этих вирусов в крови
- Другие препараты, запрещенные во время беременности (ингибиторы АПФ, варфарин), могут быть заменены на разрешенные непосредственно перед прекращением контрацепции

Дополнительные риски при планировании беременности после ТП: значение первичного заболевания

- **Антифосфолипидный синдром:** риск тромбозов, ранней ПЭ, HELLP-синдрома, СЗРП, развития катастрофического АФС (обязательно назначение гепарина и аспирина)
- **Атипичный ГУС:** высокий риск рецидива системной тромботической микроангиопатии на фоне гестации и в послеродовом периоде (ведение беременности на фоне комплемент-подавляющего пр-та экулизумаба)



Классификация FDA наиболее часто использующихся после АТП иммуносупрессивных препаратов

Препарат	Категория безопасности по FDA	Комментарии
Кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон)	B - не имеется доказательств риска у человека	Преднизолон не обладает тератогенным действием в терапевтических дозах, но при использовании доз выше 40 мг/сут повышает частоту спонтанных аборт, внутриутробной смерти плода, внутриутробной задержки роста плода, низкой массы при рождении.
Циклоспорин	C – риск не исключен	Применение циклоспорина сопряжено с повышением частоты аборт, преждевременных родов, внутриутробной задержки роста плода. Несмотря на нефротоксичность циклоспорина, новорожденные имеют нормальную функцию почек. Описаны редкие случаи малых аномалий, включая гипоплазию костей нижних конечностей
Такролимус	C – риск не исключен	Характерны преждевременные роды, транзиторная гиперкалиемия. Описаны отдельные случаи врожденных пороков развития без какой-либо закономерности поражения органов

Классификация FDA наиболее часто использующихся после АТП иммуносупрессивных препаратов

Препарат	Категория безопасности по FDA	Комментарии
Антитимоцитарный глобулин	C – риск не исключен	Эмбриотоксичен
Сиролимус	C – риск не исключен	Противопоказан при беременности
Азатиоприн	D – имеются доказательства риска	Основные описанные побочные эффекты – спонтанные аборты, преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода, низкая масса тела при рождении. У новорожденных от матерей, принимавших азатиоприн часто наблюдается неонатальная лейкопения, тромбоцитопения, гипоплазия тимуса и сниженный уровень IgG, IgM и IgA сыворотки. Данные иммунологические нарушения носят преходящий характер и обычно исчезают в течение года.
Микофенолата мофетил	D – имеются доказательства риска	Противопоказан при беременности, так как его использование сопряжено с высокой частотой врожденных пороков – недоразвитие ногтей, укорочение пятых пальцев, микроглия, расщелина губы и неба

Последствия применения микофенолатов (Селлсепта) во время беременности



Le Ray et al. Obstet Gynecol, 2004

Беременность и трансплантация почки: иммуносупрессия и послеродовой период



- Беременные женщины с почечным трансплантатом могут получать **кортикостероиды, циклоспорин А или такролимус** и минимальные дозы **азатиоприна**. Запрещены микофенолаты (селлсепт, майфортик), рапамун, сертикан
- Во время беременности часто приходится повышать дозу **циклоспорина** или **такролимуса** из-за падения концентрации препарата в крови ниже терапевтического уровня
- Во время родов рекомендуется введение метилпреднизолона 500 мг в/в капельно, и в 1-е-2-е сутки после родов – дополнительно 250-500 мг метилпреднизолона
- Через несколько суток после родов (3-10 сут) возобновляется прием микофенолатов (мофетил микофенолат, микофенолат натрия)
- Профилактика инфекционных осложнений в послеродовом периоде осуществляется обычно цефалоспоридами в течение 7-8 дней
- Грудное вскармливание обычно не рекомендуется, но в последнее время появились данные о его возможности на фоне приема ЦсА или такролимуса, азатиоприна и преднизолона

Обследование беременных с ТП – особые ситуации



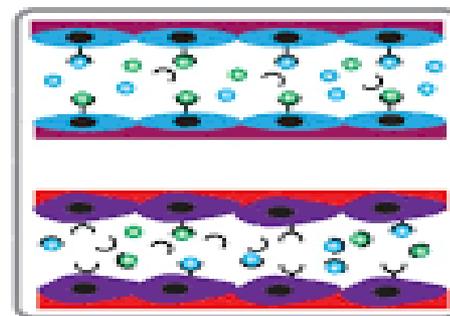
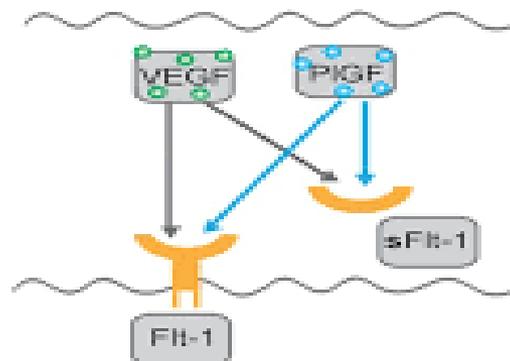
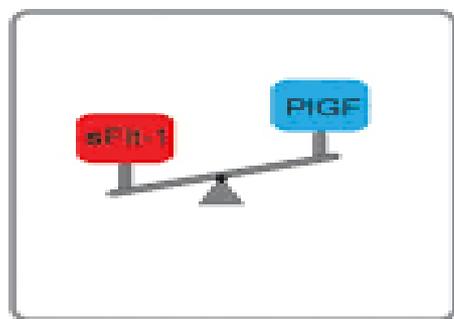
- При подозрении на острое отторжение трансплантата (преимущественно, при ухудшении его функции в 1-2 триместре) и исключении других причин дисфункции неинвазивными методами может быть выполнена **биопсия трансплантированной почки**
- При недостаточной коррекции АД, подозрении на ночную АГ целесообразно проведение **СМАД**
- При лихорадке неясного генеза, кроме клинического обследования, посева мочи, необходимо выполнить **определение ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр**, по возможности - вирусов герпеса 1, 2, 6 и 7 типов в крови, титров антител к вирусам в динамике

Сложности диагностики преэклампсии у пациенток с трансплантированной почкой



- Развитие преэклампсии (ПЭ) у женщин с трансплантированной почкой диагностировать не всегда просто, поскольку многие из них уже имеют АГ и протеинурию
- Для преэклампсии характерен прогрессирующий рост протеинурии и АД
- При ухудшении течения АГ и/или росте сыв. креатинина следует проверить концентрацию ЦсА в крови: если причиной повышения АД была чрезмерная концентрация ЦсА, то после коррекции дозы препарата АД возвращается к обычным значениям
- В пользу ПЭ должны трактоваться любые признаки поражения ЦНС - головная боль, снижение зрения, тошнота и т.д.; тромбоцитопения; повышение трансаминаз (они не характерны для острого отторжения)
- Серьёзным аргументом в пользу ПЭ считается ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии

Ценным методом прогнозирования и дифференциальной диагностики преэклампсии у женщин с ХБП, в том числе, у пациенток с почечным трансплантатом является определение коэффициента **sFlt1/PLGF**

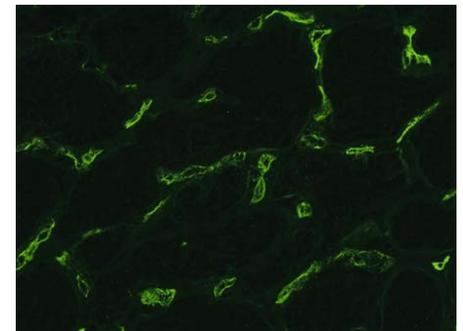
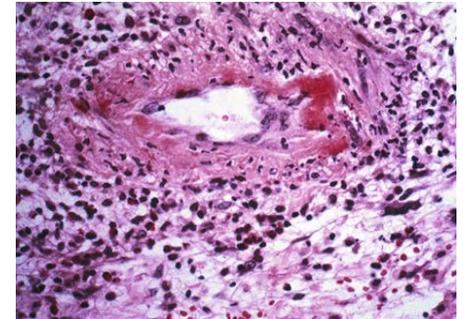
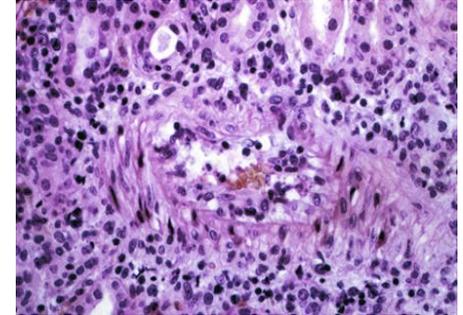


У пациенток с трансплантированной почкой во время беременности следует добиваться строгой коррекции АД (130/80 мм рт. ст. и ниже) и гликемии (глюкоза венозной крови натощак ниже 5,1 ммоль/л)

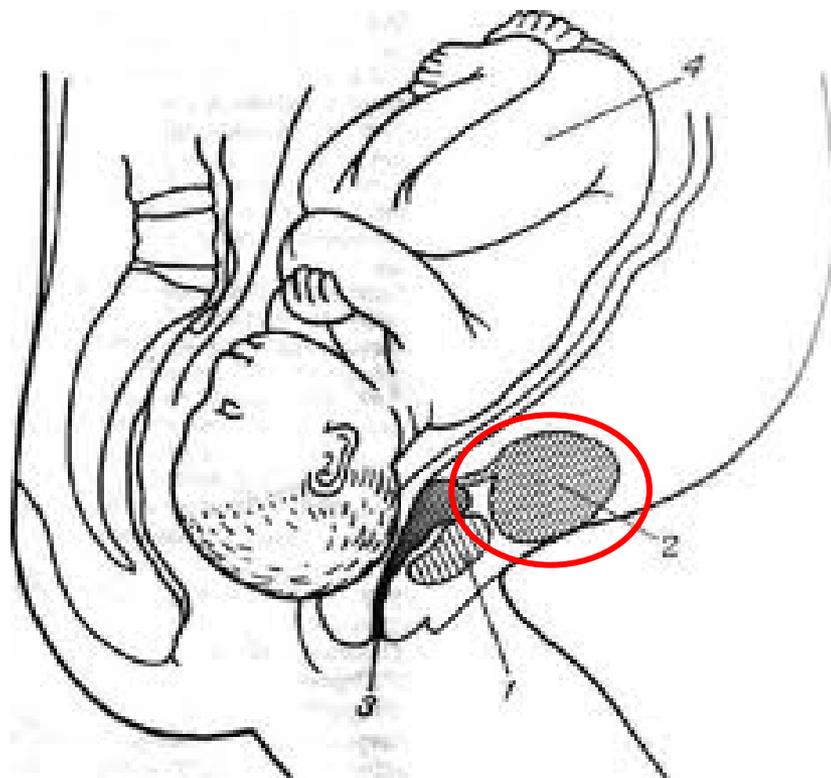


Возможности лечения острого отторжения почечного трансплантата во время беременности

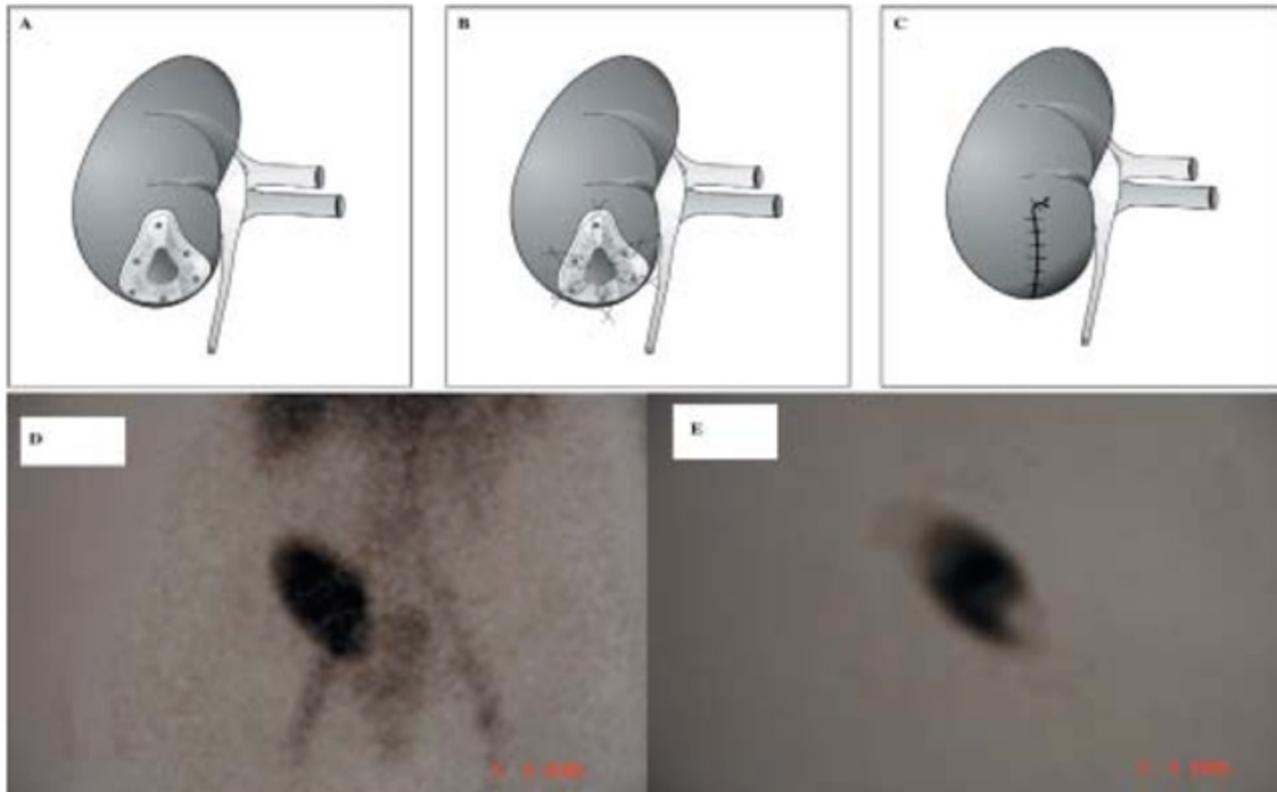
1. Введение метилпреднизолона по 500 мг в/в капельно 1 р. в сутки 3 дня подряд
2. Повышение дозы преднизолона перорально (и/или добавление азатиоприна)
3. Коррекция дозы и концентрации в крови циклоспорина А или такролимуса
4. Плазмаферез в сочетании с «пульс-терапией» метилпреднизололом и в/в иммуноглобулином – при гуморальном (опосредованном антителами) отторжении
5. Применение анти-Т-лимфоцитарных антител (АТГ, Тимоглобулин, АТГАМ) **во время беременности не изучено**



Растущая матка чаще всего не оказывает воздействия на почечный трансплантат, который не препятствует родам через естественные родовые пути



Возможны единичные случаи повреждения ренального трансплантата во время операции кесарева сечения



*Shrestha B.M. et al. Exp Clin Transplant
2007; 5(1): 618-620*

Способ родоразрешения у женщин с почечным трансплантатом выбирает акушер-гинеколог в соответствии с акушерскими показаниями!



При необходимости оперативного родоразрешения желательно участие в операции хирурга-трансплантолога с целью учета топографических особенностей трансплантированной почки и ее мочеточника и профилактики их случайного повреждения.

Роды через естественные родовые пути предпочтительнее!

(McKay D, Josephson M: Reproduction and transplantation: Report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. Am J Transplant 5: 1–8, 2005)

Основные выводы

1. В целом исход беременности у пациенток с трансплантированной почкой благоприятен.
2. В то же время беременность у женщин после ТП сопряжена с повышенной частотой материнских и фетальных осложнений.
3. Предикторами благоприятного исхода беременности являются **стабильная удовлетворительная функция трансплантата, отсутствие тяжелой АГ, планирование беременности, высокая дисциплинированность пациентки.**
4. Ведение беременности у женщин с почечным трансплантатом должно осуществляться «командой» врачей разных специальностей – акушеров-гинекологов, нефрологов, трансплантологов-хирургов.

