

Острое повреждение почек на фоне хронической болезни почек при беременности

Е.И. Прокопенко¹, И.Г. Никольская², Д.В. Пензева¹, Е.В. Шестеро¹

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

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

Acute kidney injury in pregnant women with chronic kidney disease

E.I. Prokopenko¹, I.G. Nikolskaya², D.V. Penzeva¹, E.V. Shestero¹

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

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

Ключевые слова: беременность, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, исходы беременности

Резюме

Цель работы: изучить частоту развития, предрасполагающие факторы, причины и исходы ассоциированного с беременностью острого повреждения почек (ОПП) у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП).

Методы: в исследование включены 305 беременностей у 291 женщины с ХБП стадий 1-4 (средний возраст при наступлении беременности 29,4 [25,8; 32,9] лет, длительность заболевания почек 12,0 [5,0; 21,0] лет). Во время беременности и после родов выполнялось в динамике измерение диуреза, определение уровня креатинина, СКФ в пробе Реберга. Для выявления ОПП использовались критерии KDIGO.

Результаты: ОПП на фоне ХБП развилось при 35 из 305 (11,5%) беременностей у 34 (11,7%) из 291 женщины (у одной пациентки ОПП наблюдалось при каждой из двух беременностей). Всего отмечено 37 эпизодов ОПП. Частота ОПП при ХБП С1 составила 1,0%, С2 – 4,3%, С3А – 46,9%, С3Б – 50,0%, С4 – 71,4% ($p < 0,001$). Риск развития ОПП на фоне ХБП при беременности достоверно повышали артериальная гипертензия, нефротическая протеинурия, наличие 3-4 стадии ХБП, анемия, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, кесарево сечение. Причиной ОПП в большинстве случаев (67,6%) была преэклампсия. В группе ОПП по сравнению с пациентками без ОПП были достоверно меньше срок родоразрешения – 35,3 [32,6; 37,1] против 38,3 [37,3; 39,6] нед., $p < 0,001$, и ниже – перцентильная масса ребенка при рождении – 29,8 [12,4; 51,5] против 44,5 [21,1; 66,6], $p = 0,014$. В дальнейшем достигли ХБП пятой стадии и начали диализное лечение 35,3% пациенток, перенесших ОПП на фоне ХБП при беременности, и только 2,3% в группе без ОПП ($p < 0,001$).

Заключение: ОПП на фоне ХБП нередко встречается в период гестации и оказывает негативное влияние на исходы беременности для матери и плода.

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

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

Abstract

Aim: to study the incidence, predisposing factors, causes and outcomes of pregnancy-related acute kidney injury (AKI) in patients with chronic kidney disease (CKD).

Methods: The study included 305 pregnancies in 291 women with CKD stages 1-4 (mean age 29.4 [25.8; 32.9] years; the duration of CKD 12.0 [5.0, 21.0] years). During pregnancy and after childbirth diuresis, creatinine level, and GFR were studied. The KDIGO criteria were used to identify AKI.

Results: AKI on CKD developed in 35 of 305 (11.5%) pregnancies in 34 (11.7%) of 291 women (one patient had AKI in each of two pregnancies). A total of 37 episodes of AKI were recorded. The incidence of AKI on CKD stage 1 was 1.0%, stage 2 – 4.3%, stage 3A – 46.9%, stage 3B – 50.0%, and stage 4 – 71.4% ($p < 0.001$). The risk of AKI on CKD increased with arterial hypertension, nephrotic proteinuria, CKD 3-4 stage, anemia, preeclampsia, placental insufficiency, cesarean section. The main cause of AKI (67.6% cases) was preeclampsia. In the AKI group, compared to pregnancies without AKI, gestational age at delivery and percentile birth weight were less – 35.3 [32.6; 37.1] vs 38.3 [37.3; 39.6] weeks, $p < 0.001$, and 29.8 [12.4; 51.5] vs 44.5 [21.1; 66.6], $p = 0.014$, respectively. In the follow-up, 35.3% of patients who had AKI on CKD during pregnancy progressed to stage 5 CKD and started dialysis, compared with 2.3% in women without AKI ($p < 0.001$).

Conclusion: AKI on CKD often occurs during gestation and impact negatively on pregnancy outcomes for the mother and fetus.

Key words: pregnancy, chronic kidney disease, acute kidney injury, pregnancy outcomes

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) не только представляет непосредственную угрозу жизни пациентов, но и в дальнейшем повышает риск смерти и развития хронической болезни почек (ХБП). Однако индивидуальный прогноз ОПП вариабелен и зависит от клинических особенностей каждого случая, причины поражения почек и коморбидности [1-4]. Наряду с возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, тяжестью состояния пациента, гемодинамической нестабильностью, тяжестью почечного повреждения, предрасполагающая ХБП является одним из факторов риска отсутствия восстановления функции почек после перенесенного ОПП [5]. В крупном систематическом обзоре и мета-анализе было показано, что наличие исходно существующей ХБП у пациентов с ОПП (по сравнению с ОПП у пациентов без заболеваний почек) было ассоциировано с удвоением смертности и увеличением частоты развития хронической почечной недостаточности (ХПН) в четыре-пять раз [6].

Особое место занимает ОПП, развивающееся во время беременности и после родов, с учетом колоссального влияния на здоровье и смертность молодых женщин и воздействия на здоровье будущего поколения [7]. Частота ассоциированного с беременностью ОПП зависит от уровня экономического развития региона, организации системы здравоохранения и помощи беременным: если в развитых странах частота ОПП при беременности составляет 1-2,8%, то в развивающихся – 4-26% [8]. Этиология гестационного ОПП также не одинакова в различных регионах – в развивающихся странах лидирующими причинами ОПП у беременных являются септический аборт и кровотечения, а в экономически развитых – преэклампсия (ПЭ), в том числе ПЭ на фоне

использования вспомогательных репродуктивных технологий [9-12].

Авторы из развивающихся стран отмечают, что ОПП, ассоциированное с беременностью, достаточно часто развивается на фоне ранее не диагностированной тяжелой ХБП; при этом примерно треть женщин с ОПП на фоне ХБП нуждается в заместительной почечной терапии уже во время беременности или в ближайшее время после родов, а большинство детей рождается преждевременно с низкой или экстремально низкой массой тела [13].

В ряде исследований было показано, что ХБП даже в ранних стадиях является фактором риска ПЭ, гипертензивных расстройств во время беременности и преждевременных родов, с другой стороны – ПЭ может быть первым явным клиническим проявлением скрыто протекающей ХБП [13-17].

Несмотря на клиническую значимость ухудшения почечной функции у беременных и родильниц, работ, посвященных ассоциированному с беременностью ОПП, немного. При этом, оригинальных исследований ОПП, развившегося во время беременности на фоне исходно существующей ХБП, в отечественной литературе мы не нашли.

Целью исследования было изучение частоты развития, предрасполагающих факторы, причин и исходов ассоциированного с беременностью ОПП у пациенток с ХБП.

Пациенты и методы

В исследование включены 305 беременностей у 291 женщины с ХБП стадий 1-4, обратившихся на специализированный прием в ГБУЗ МО МОНИ-ИАГ в 2011-2017 гг. и в дальнейшем наблюдавшихся в течение беременности и в послеродовом периоде акушером-гинекологом данного учреждения и не-

фрологом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Все беременности наступили спонтанно. Критериями исключения были многоплодная беременность и беременность, наступившая в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения), а также наличие пятой стадии ХБП.

Стадия ХБП определялась по значению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до беременности. На момент наступления беременности ХБП 1 стадии имели 197 женщин, ХБП 2 стадии – 46, ХБП 3А стадии – 49, ХБП 3Б стадии – 6, ХБП 4 стадии – 7 пациенток. 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 категорически отказались.

Возраст на момент наступления беременности у женщин с ХБП составил 29,4 [25,8; 32,9] лет. Длительность хронического заболевания почек составила 12,0 [5,0; 21,0] лет. У женщин с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² на момент зачатия продолжительность ХПН составила 4,0 [2,0; 5,5] лет. У 122 (41,9%) пациенток в качестве основного нефрологического диагноза имелся хронический гломерулонефрит, у 15 (5,2%) – гломерулонефрит в рамках системной красной волчанки или системного васкулита, у 12 (4,1%) – диабетическая нефропатия, у 100 (34,4%) – аномалии развития почек и почечных сосудов (в сочетании с вторичным пиелонефритом у большинства пациенток), у 20 (6,9%) – почечно-каменная болезнь в сочетании с пиелонефритом, у 9 (3,1%) – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, и еще у 13 (4,5%) больных – первичный хронический пиелонефрит.

В момент наступления беременности никто из пациенток с аутоиммунными заболеваниями не получал лечение кортикостероидами и/или иммуносупрессантами. Преднизолон и ингибиторы кальцинейрина принимали до и во время беременности только 2 пациентки с трансплантированной почкой. Лечение артериальной гипертензии (АГ) проводили препаратами, разрешенными во время беременности – допегитом, дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, селективными бета-адреноблокаторами.

Присоединение ПЭ диагностировалось при появлении или нарастании тяжести АГ в сочетании с протеинурией не менее 300 мг/сут (у пациенток с исходным отсутствием белка в моче) после 20-й недели беременности и исключения других причин повышения АД и появления протеинурии. У женщин с ХБП и исходно имевшейся протеинурией ПЭ констатировалась при прогрессирующем нара-

тании потери белка с мочой в сочетании с появлением/усугублением АГ. Дополнительными признаками, свидетельствующим в пользу ПЭ, считались нарастающее ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии и прогрессивный рост биохимического маркера преэклампсии – ангиогенного коэффициента sFlt1/PlGF [18, 19].

В течение всей беременности и в послеродовом периоде выполнялись в динамике измерение диуреза, определение уровня креатинина, мочевины и электролитов сыворотки, СКФ в пробе Реберга. ОПП у всех наших пациенток было неолигурическим, поэтому для его констатации применялись следующие критерии: нарастание креатинина сыворотки $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов или увеличение креатинина \geq чем в 1,5 раза от исходного, которое произошло в течение 7 сут [20, 21]. Стадии ОПП определялись по классификации KDIGO с учетом степени нарастания креатинина крови: стадия I – при росте креатинина в 1,5-1,9 раза выше исходного за 7 суток или при повышении на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) за 48 ч; стадия II – при росте креатинина в 2-2,9 раза от базального уровня за 7 суток; стадия III – при увеличении креатинина в 3 раза выше исходного за 7 суток или повышении до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) с ростом на 26 мкмоль/л в течение 48 ч либо с ростом в 1,5 раза за 7 суток или при начале ЗПТ [20].

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 Краскала-Уоллеса) – для трех и более независимых выборок. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера либо критерий χ -квадрат Пирсона. Для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска рассчитывался относительный риск с определением границ доверительного интервала (95% ДИ). В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Результаты

ОПП на фоне ХБП развилось во время беременности при 35 из 305 (11,5%) беременностей у 34 (11,7%) из 291 женщин (у одной пациентки ОПП наблюдалось при каждой из двух беременностей). Всего отмечено 37 эпизодов ОПП – у двух пациен-

Таблица 1 | Table 1

Частота развития острого повреждения почек во время беременности при различных стадиях хронической болезни почек
The incidence of acute kidney injury during pregnancy in various stages of chronic kidney disease

Стадия ХБП	Пациентки с ОПП	Пациентки без ОПП	Всего беременностей	p
C1	2 (1,0%)	195 (99,0%)	197 (100%)	
C2	2 (4,3%)	44 (95,7%)	46 (100%)	
C3a	23 (46,9%)	26 (53,1%)	49 (100%)	<0,001
C3b	3 (50,0%)	3 (50,0%)	6 (100%)	
C4	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (100%)	
Всего	35 (11,5%)	270 (88,5%)	305 (100%)	

Таблица 2 | Table 2

Влияние различных факторов на развитие острого повреждения почек на фоне хронической болезни почек при беременности
The influence of various factors on the development of acute kidney injury on chronic kidney disease during pregnancy

Фактор	Частота в группе с ОПП	Частота в группе без ОПП	Относительный риск, 95% ДИ	p
Исходная протеинурия нефротического уровня	13 (37,1%)	29 (10,7%)	3,70 (2,02 – 6,76)	<0,001
Исходная артериальная гипертензия	22 (62,9%)	92 (34,1%)	2,84 (1,49 – 5,41)	0,001
Наличие ХПН (ХБП 3-4 стадий)	31 (88,6%)	31 (11,5%)	30,4 (11,1 – 82,8)	<0,001
Неблагоприятный исход беременности в анамнезе	7 (20,0%)	72 (26,7%)	0,72 (0,33 – 1,57)	0,539
Протеинурия нефротического уровня во время беременности	13 (43,3%)	26 (14,2%)	3,41 (1,81 – 6,43)	<0,001
Артериальная гипертензия во время беременности	27 (77,1%)	113 (41,9%)	3,98 (1,87 – 8,47)	<0,001
Мочевая инфекция во время беременности	17 (48,6%)	103 (38,1%)	1,46 (0,78 – 2,71)	0,271
Анемия во время беременности	30 (85,7%)	105 (42,2%)	6,62 (2,65 – 16,6)	<0,001
Преэклампсия	15 (44,1%)	63 (23,3%)	2,29 (1,22 – 4,28)	0,012
Тяжелая преэклампсия	6 (17,6%)	13 (4,8%)	3,21 (1,52 – 6,80)	0,012
Фетоплацентарная недостаточность	16 (45,7%)	67 (24,8%)	2,25 (1,22 – 4,17)	0,014
Кесарево сечение	26 (74,3%)	89 (33,0%)	4,77 (2,32 – 9,82)	<0,001

ток имелось по два эпизода ОПП в течение одной беременности. Группы женщин с ОПП и без ОПП не различались по возрасту, медиана которого составила 30,1 [26,1; 33,6] лет и 29,3 [25,7; 32,9] лет соответственно, $p=0,908$. Индекс массы тела был значимо ниже у пациенток с развившимся в период гестации ОПП по сравнению с беременными без ОПП – 24,1 [22,1; 28,7] против 27,0 [24,4; 30,5], $p=0,011$.

Частота развития ОПП у беременных с заболеваниями почек достоверно зависела от стадии ХБП: если при ХБП 1-й и 2-й стадии частота ОПП была сравнима и относительно невысока (1,0% и 4,3% соответственно), то, начиная со стадии ХБП 3а, частота данного осложнения резко возрастает, достигая 50% при беременностях на фоне ХБП3б и 71,4% – на фоне ХБП4 (Таблица 1).

Мы изучили частоту встречаемости в группах женщин с ОПП и без ОПП различных факторов, как исходно существующих, так и появляющихся в период гестации, и влияние данных факторов на риск развития ОПП на фоне ХБП во время беременности (Таблица 2). Оказалось, что исходная про-

теинурия нефротического уровня и АГ до беременности, наличие ХПН до беременности достоверно повышают риск ОПП во время гестации и/или в послеродовом периоде, а наличие беременности с неблагоприятным исходом в анамнезе не влияет на риск ОПП. При ХПН, имеющейся до беременности, риск развития ОПП в период гестации возрастает в 30,4 раза ($p<0,001$) по сравнению с беременностями на фоне ХБП 1-й и 2-й стадий.

Риск ОПП у женщин с ХБП значимо повышали также нефротическая протеинурия и АГ во время беременности, гестационная анемия, ПЭ в целом, тяжелая ПЭ, фетоплацентарная недостаточность, кесарево сечение, но наличие мочевой инфекции у беременных не влияло достоверно на риск развития ОПП, хотя в отдельных (нечастых) случаях именно мочевая инфекция была основной причиной резкого ухудшения почечной функции в период гестации.

Беременные с ОПП на фоне ХБП были родоразрешены достоверно раньше, чем женщины со стабильным течением ХБП – в среднем при сроке геста-

Таблица 3 | Table 3

Сроки родоразрешения и массо-ростовые показатели новорожденных в группах женщин, страдающих хронической болезнью почек, с ОПП и без ОПП во время беременности
Terms of delivery and mass-growth indexes of newborns in groups of women suffering from chronic kidney disease, with AKI and without AKI during pregnancy

Показатель	Группа с ОПП	Группа без ОПП	p
Срок родоразрешения, нед.	35,3 [32,6; 37,1]	38,3 [37,3; 39,6]	<0,001
Масса ребенка, перцентили	29,8 [12,4; 51,5]	44,5 [21,1; 66,6]	0,014
Рост ребенка, перцентили	39,0 [18,3; 63,2]	53,4 [33,9; 73,8]	0,019
Массо-ростовой индекс, г/см	50,9 [42,9; 57,2]	62,9 [57,7; 67,9]	<0,001

ции 35,3 [32,6; 37,1] недель по сравнению со сроком 38,3 [37,3; 39,6] недель, $p < 0,001$ (Таблица 3). Новорожденные от матерей с ОПП имели более низкие перцентильные значения массы и роста, а также значимо более низкий массо-ростовой индекс. В группе женщин с ОПП на фоне ХБП медиана данного индекса составила 50,9 [42,9; 57,2] г/см и находилась ниже нижней границы нормы для новорожденных (60-70 г/см), в то время как у женщин без ОПП медиана массо-ростового индекса попала в диапазон нормальных значений – 62,9 [57,7; 67,9] г/см ($p < 0,001$ при сравнении с группой ОПП).

ОПП у матери было ассоциировано с неблагоприятными показателями состояния плода – недоношенностью, задержкой внутриутробного роста, гипотрофией, незрелостью, наличием пневмопатии, ателектазов легких, необходимостью перевода в реанимационное отделение, проведения ИВЛ, поражением центральной нервной системы (Таблица 4). В группе матерей с ОПП на фоне ХБП достоверно

повышался риск ранней потери плода – в 4,63 (1,16-18,5) раза, $p = 0,019$, неонатальной и младенческой смертности – в 8,28 (1,21-56,8) раз, $p = 0,011$, и в 6,21 (1,45-26,5) раз, соответственно, $p = 0,006$. Дети женщин с ОПП чаще нуждались в переводе на второй этап выхаживания. Однако в целом частота благоприятного исхода беременности в обеих группах была сравнимой, имелась лишь тенденция к снижению частоты благоприятного исхода при развитии ОПП – 90,6% по сравнению с 97,7% у пациенток без ОПП, $p = 0,061$.

Из 37 эпизодов ОПП 30 (81,1%) соответствовали стадии I по KDIGO, 2 (5,4%) эпизода – стадии II, 5 (13,5%) эпизодов – стадии III. По срокам развития ОПП, ассоциированное с беременностью, делилось на две группы: гестационное (развившееся во время беременности) – 29 (78,4%) эпизодов и послеродовое – 8 (21,6%) эпизодов. Послеродовое ОПП развивалось в ближайшее время после родоразрешения – у 5 пациенток в первые сутки после родов,

Таблица 4 | Table 4

Осложнения и исходы для плода в группах женщин, страдающих хронической болезнью почек, с ОПП и без ОПП во время беременности

Complications and fetal outcomes in groups of women with chronic kidney disease, with AKI and without AKI during pregnancy

Исход	Частота в группе с ОПП	Частота в группе без ОПП	Относительный риск, 95% ДИ	p
Недоношенность (роды от 22 до 37 недель беременности)	22 (68,8%)	47 (17,8%)	7,27 (3,62 - 14,6)	<0,001
Задержка внутриутробного роста	9 (28,1%)	19 (7,2%)	3,92 (1,94 - 7,92)	0,001
Гипотрофия	23 (71,9%)	47 (17,8%)	4,04 (2,88 - 5,66)	<0,001
Незрелость плода	7 (22,6%)	23 (8,7%)	2,59 (1,21 - 5,54)	0,025
Перевод в реанимационное отд.	18 (56,3%)	24 (9,1%)	6,19 (3,80 - 10,1)	<0,001
Пневмопатия	7 (22,6%)	11 (4,2%)	5,42 (2,27 - 13,0)	0,001
Ателектазы легких	5 (16,1%)	7 (2,7%)	6,08 (2,05 - 18,0)	0,004
Необходимость проведения ИВЛ	14 (45,2%)	20 (7,6%)	5,96 (3,36 - 10,6)	<0,001
Поражение центральной нервной системы	14 (45,2%)	28 (10,6%)	4,26 (2,52 - 7,18)	<0,001
Ранняя потеря плода	3 (8,6%)	5 (1,9%)	4,63 (1,16 - 18,5)	0,019
Неонатальная смертность (0 сут-28 сутки после рождения)	2 (6,3%)	2 (0,8%)	8,28 (1,21 - 56,8)	0,011
Младенческая смертность (0 сут-1 год после рождения)	3 (9,4%)	4 (1,5%)	6,21 (1,45 - 26,5)	0,006
Перевод на 2-й этап выхаживания	10 (32,3%)	22 (8,3%)	3,87 (2,02 - 7,40)	0,001
Благоприятный исход беременности (ребенок жив и развивается нормально)	29 (90,6%)	259 (97,7%)	1,08 (0,96 - 1,21)	0,061

у двух – на вторые сутки, у одной больной – на третьей сутки. Медиана срока развития гестационного ОПП составила 34,0 [25,5; 35,5] недели, минимальный срок возникновения – 18 недель, максимальный – 37 недель беременности.

В большинстве случаев послеродового ОПП (5 из 8 – 62,5%) причины его были смешанными (преренальными и ренальными) – гемодинамическая нестабильность, лекарственные воздействия, возможная гиповолемия у пациенток, перенесших оперативное родоразрешение; у одной женщины (роды через естественные родовые пути) причиной ОПП являлась тяжелая поздняя ПЭ и еще у одной роженицы – сочетание ПЭ и периоперационных факторов. При гестационном ОПП 23 из 29 (79,3%) эпизодов были ассоциированы с ПЭ, 3 (10,3%) – с пиелонефритом, 1 (3,4%) – с токсичностью ингибиторов кальциейрина; 1 (3,4%) – с обструкцией мочевыводящих путей у пациентки с аномалиями развития мочевой системы; причины еще одного (3,4%) эпизода необратимого ОПП на фоне ХБП с быстрым ростом сывороточного креатинина остались не совсем ясными. В целом ПЭ играла ведущую роль в развитии ассоциированного с беременностью ОПП в 25 из 37 (67,6%) эпизодов.

Из 35 беременностей, во время которых развивалось ОПП на фоне ХБП, три (8,6%) закончились прерыванием по медицинским показаниям в сроки до 22 недель, 10 (28,6%) – срочными родами, 22 (62,8%) – преждевременными родами. В группе 32 беременностей, достигших срока 22 недели и более, было 23 (71,9%) оперативных родоразрешения путем кесарева сечения и 9 (28,1%) самопроизвольных родов. Среди 23 беременных с ОПП, у которых было выполнено кесарево сечение, только у 5 пациенток оно было плановым и выполнялось в связи с рубцом на матке или предшествующими вмешательствами на шейке матки. У остальных 18 женщин причинами оперативного родоразрешения были в основном ПЭ и/или фетоплацентарная недостаточность, у одной пациентки кесарево сечение было выполнено из-за острой гипоксии плода после спонтанного начала родовой деятельности.

У пациенток с ОПП, причиной которого была ПЭ, выполнялось досрочное родоразрешение, но у женщин с пиелонефритом, обструктивным ОПП и у пациентки с нефротоксичностью ингибиторов кальциейрина удалось пролонгировать беременность на фоне разрешения ОПП. У этих беременных были устранены причины острого ухудшения функции почек с помощью соответствующих лечебных мероприятий: антибактериальная терапия мочевой инфекции, устранение обструкции мочевыводящих путей с помощью стентирования мочеточников и катетеризации мочевого пузыря, коррекция дозы циклоспорина.

Материнской летальности среди наших пациенток с ОПП и без ОПП не было. В группе паци-

енток с развившимся ОПП нуждались в переводе в терапевтическое отделение после родов 5 (15,2%), в группе без ОПП – 6 (2,2%) женщины. ОПП на фоне ХБП повышало риск необходимости перевода матери из родовспомогательного учреждения в стационар соматического профиля в 6,74 (95% ДИ 2,18 – 20,9) раза, $p=0,003$.

Двенадцать из 34 (35,3%) пациенток, перенесших ОПП на фоне ХБП во время беременности, достигли пятой стадии ХБП при последующем наблюдении и начали ЗПТ, а среди беременных без ОПП только у 6 из 257 (2,3%) в последующем развилась терминальная ХПН; при сравнимых сроках наблюдения после родов различия оказались статистически достоверны ($p<0,001$). В группе пациенток, перенесших ОПП во время беременности и утративших впоследствии почечную функцию, была одна больная с почечным трансплантатом, которая вернулась на программный гемодиализ после двух беременностей, закончившихся рождением живых детей, и прерывания третьей (нежеланной) беременности. Вероятно, в числе факторов, способствовавших утрате функции ренального трансплантата у этой пациентки, было нерегулярное наблюдение (женщина крайне редко приезжала на прием, редко контролировала концентрацию циклоспорина в крови) и позднее обращение в центр трансплантации уже с тяжелой дисфункцией трансплантированной почки.

Примечательно, что из пяти пациенток, имевших ОПП стадии III (по одному эпизоду), четверо страдали ХБП четвертой стадии и только одна беременная – ХБП стадии 3а. Трех из вышеуказанных пациенток потребовался гемодиализ непосредственно во время эпизода ОПП, т.е. частота диализ-зависимого ОПП в нашем исследовании составила 1,03% (3 из 291 беременной). Две оставшиеся женщины с ОПП третьей стадии, которым не проводилась заместительная почечная терапия непосредственно в послеродовом периоде, достигли терминальной ХПН и начали получать лечение программным гемодиализом через 53 и 67 мес. после родов.

Обсуждение

Частота развития ОПП во время беременности у пациенток с ХБП оказалась в нашем исследовании достаточно высокой – в 11,5% случаев всех беременностей на фоне ХБП. Вполне объяснимо, почему частота ОПП прогрессивно нарастает в тяжелых стадиях ХБП (от стадии 3А к стадии 4) – почки с выраженным нефросклерозом и существенным снижением массы действующих нефронов более чувствительны к любым повреждающим воздействиям. Однако случаи ОПП при беременности наблюдались и у 1% женщин с ХБП первой стадии, что сравнимо с частотой возникновения ОПП в общей популяции беременных в развитых стра-

нах [8]. Вполне ожидаемым результатом было и то, что факторами риска развития ОПП на фоне ХБП оказались исходно существующие протеинурия нефротического уровня, АГ, наличие ХПН, а также особенности течения и завершения беременности – массивная протеинурия, АГ, анемия в период гестации, присоединение ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, оперативное родоразрешение.

Большинство эпизодов ОПП (81,1%) относились к стадии I по KDIGO, случаев ОПП стадии II и III было относительно немного. Поэтому и частота ОПП, требующего диализа, в нашей группе пациенток оказалась невысокой – 1,03%. Эти данные резко контрастируют с результатами мексиканского исследования [13], в котором около одной трети женщин с ОПП на фоне ХБП нуждались в заместительной почечной терапии. Различия можно, по-видимому, объяснить тем, что в работе авторов из Мексики было больше пациенток с продвинутыми стадиями ХБП, и у многих из них ХБП была диагностирована только при развитии ОПП. Среди наших пациенток также была группа женщин, у которых заболевание почек было выявлено впервые во время беременности, но это было сделано в ранние сроки, и все женщины с ХБП тщательно наблюдались.

По времени развития ассоциированное с беременностью ОПП на фоне ХБП разделилось на две группы – гестационное и послеродовое. После родов ОПП почти исключительно развивалось у женщин, перенесших оперативное родоразрешение, и причины такого ОПП были связаны с комплексом периоперационных факторов и только отчасти – с ПЭ. Надо отметить, что в анестезиологическом ведении данных пациенток учитывалось наличие ХБП: проводилась профилактика гиповолемии, был введен запрет на использование крахмалов и нестероидных противовоспалительных препаратов, на плановое использование транексамовой кислоты, учитывалось возможное влияние на почки препаратов для наркоза. Тем не менее, полностью предотвратить ОПП у женщин, уже имевших ХПН, в послеоперационном периоде не удалось. При гестационном ОПП четко обозначилась главная его причина – присоединение ПЭ, которая была основным этиологическим фактором ренального повреждения в 79,3% случаев.

К счастью, в обеих группах пациенток (и с ОПП на фоне ХБП, и с ХБП без ОПП) материнской летальности не было, и даже у женщин с ОПП благоприятный исход беременности наблюдался в 90,6% случаев. В то же время, в группе пациенток с ОПП сроки родоразрешения были более ранними, а массо-ростовые показатели новорожденных – более низкими, кроме того, чаще отмечались задержка внутриутробного роста плода и проблемы и осложнения раннего периода адаптации новорожденных. Безусловно, во многом эти неблагоприятные события были связаны не только с ОПП, но и с тяжестью исходной ХБП и, конечно, с плацента-ассо-

циированными осложнениями – ПЭ и фетоплацентарной недостаточностью, частота которых выше при продвинутых стадиях ХБП [14]. Но и развитие ОПП оказывает собственное негативное влияние на исход беременности для плода и ближайший и отдаленный исход для матери. Поэтому ключевую роль в улучшении исходов беременности у женщин с хроническими заболеваниями почек и предотвращения ускоренного прогрессирования ХБП играет профилактика ОПП, в том числе – профилактика ПЭ и своевременное родоразрешение, если ПЭ все же развилась.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Coca S.G., Yusuf B., Sbljak M.G., Garg A.X., Parikh C.R. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 961-973. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034
2. Bydash J.R., Ishani A. Acute kidney injury and chronic kidney disease: a work in progress. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 2555-2557. DOI: 10.2215/CJN.09560911
3. Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012; 81: 442-448. DOI: 10.1038/ki.2011.379
4. Chawla L.S., Kimmel P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012; 82: 516-524. DOI:10.1038/ki.2012.208
5. Forni L.G., Darmon M., Ostermann M., Oudemans-van Straaten H.M., Pettilä V., Prowle J.R., Schetz M., Joannidis M. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017; 43(6): 855-866. DOI: 10.1007/s00134-017-4809-x
6. Sawhney S., Mitchell M., Marks A., Fluck N., Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open.* 2015; 5(1): e006497. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006497
7. Piccoli G.B., Zakharova E., Attini R., Ibarra Hernandez M., Covella B., Abruksaimi M., Liu Z.H., Ashuntantang G., Orozco Guillen A., Cabiddu G., Li P.K.T., Garcia-Garcia G., Levin A. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Prevention and Care of Pregnancy-Related AKI, in the Year Dedicated to Women and Kidney Diseases. *J. Clin. Med.* 2018; 7(10). pii: E318. DOI: 10.3390/jcm7100318
8. Acharya A., Santos J., Linde B., Anis K. Acute kidney injury in pregnancy-current status. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2013; 20(3): 215-222. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.02.002
9. Acharya A. Management of acute kidney injury in pregnancy for the obstetrician. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2016; 43: 747-765. DOI: 10.1016/j.ogc.2016.07.007
10. Lombardi R., Rosa-Diez G., Ferreira A., Greloni G., Yu L., Younes-Ibrahim M., Burdmann E.A. Acute kidney injury in Latin

America: a view on renal replacement therapy resources. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1369-1376. DOI: 10.1093/ndt/gfu078

11. *Srinil S., Panaput T.* Acute kidney injury complicating septic unsafe abortion: Clinical course and treatment outcomes of 44 cases. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011; 37: 1525-1531. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01567.x

12. *Sabban H., Zakhari A., Patenaude V., Tulandi T., Abenbaim H.A.* Obstetrical and perinatal morbidity and mortality among in-vitro fertilization pregnancies: A population-based study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 296: 107-113. DOI: 10.1007/s00404-017-4379-8

13. *Ibarra-Hernández M., Orozco-Guillén O.A., de la Alcantar-Vallín M.L., Garrido-Roldán R., Jiménez-Alvarado M.P., Castro K.B., Villa-Villagrana F., Borbolla M., Gallardo-Gaona J.M., García-García G., Reyes-Paredes N., Piccoli G.B.* Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: a point of view from México. *J. Nephrol.* 2017; 30(6): 773-780. DOI: 10.1007/s40620-017-0444-4

14. *Piccoli G.B., Cabiddu G., Castellino S., Gernone G., Santoro D., Moroni G., Spotti D., Giacchino F., Attini R., Limardo M., Maxia S., Fois A., Gammara L., Todros T.* A best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: The Italian study group on kidney and pregnancy. *J. Nephrol.* 2017; 30: 307-317. DOI: 10.1007/s40620-017-0390-1

15. *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

16. *Piccoli G.B., Cabiddu G., Attini R., Vigotti FN., Maxia S., Lepori N., Tuveri M., Massidda M., Marchi C., Mura S.* Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 2011-2022. DOI: 10.1681/ASN.2014050459

17. *Zhang J.J., Ma X.X., Hao L., Liu L.J., Lv J.C., Zhang H.* A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1964-1978. DOI: 10.2215/CJN.09250914

18. *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.

Nikol'skaja IG, Prokopenko EI, Vatazin AV, Budykina TS. Angiogennye i antiangiogennye faktory u beremennyh s hronicheskoj bolezn'ju pochetk: rol' koeficienta sFlt-1/PlGF v prognozirovanii i diagnostike prejeklampsii. *Nefrologija i dializ.* 2016; 18(4): 440-451.

19. *Fabjan-Vodusek V., Kumer K., Osredkar J., Verdenik I., Gersak K., Premru-Srsen T.* 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

20. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group.* KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 1:1-126.

21. *Нефрология. Клинические рекомендации/ под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016; 816 с*

Nefrologija. Klinicheskie rekomendacii/ pod red. E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoj. M., GEOTAR-Media, 2016; 816 s

Дата получения статьи: 13.03.2019

Дата принятия к печати: 22.04.2019

Submitted: 13.03.2019

Accepted: 22.04.2019