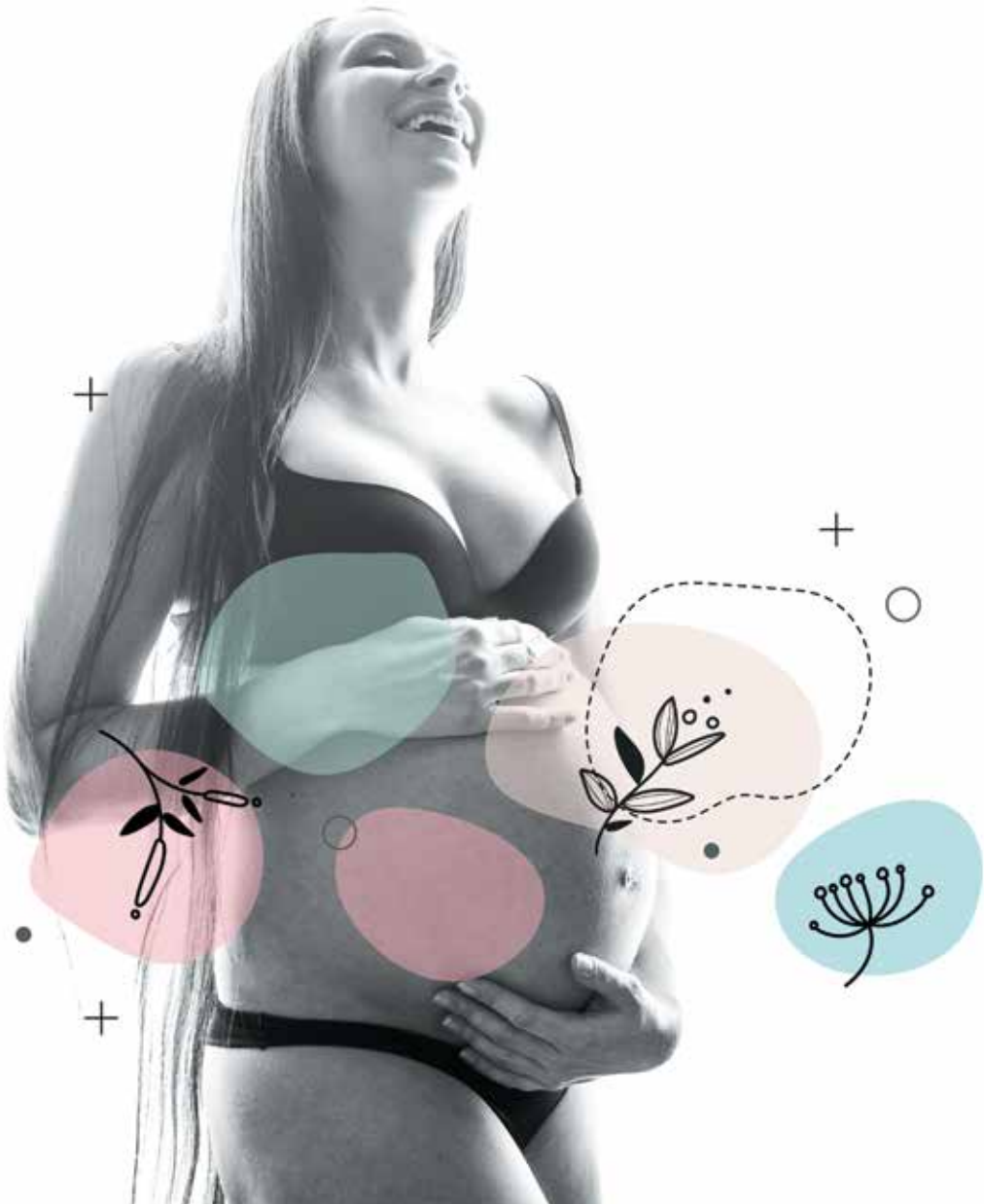


ВСЕ ВОЗМОЖНО



**Авторы:**

Людмила Юрьевна Артюхина,
врач-нефролог, к.м.н., заведующая
отделением патологии
трансплантированной почки ГБУЗ
«ГКБ №52 ДЗМ»



Инга Юрьевна Кокая, врач акушер-
гинеколог, к.м.н., заведующая
родильным домом ГБУЗ «ГКБ №52
ДЗМ»



Иван Павлович Осокин, врач
акушер-гинеколог родильного дома
ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У РЕЦИПИЕНТОК ТРАНСПЛАНТАТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

В родильном доме при Городской клинической больнице №52 г. Москвы накоплен опыт ведения беременности и родоразрешения пациенток с различными заболеваниями почек, в том числе находящихся на гемодиализе и с трансплантированными органами. Совсем недавно мамой здесь стала молодая женщина с трансплантированными легкими, до этого подобных случаев не было не только в Москве, но и вообще в России. В мире имеются лишь единичные описания беременности и родов у таких пациенток. Современные трансплантационные технологии позволяют не только повысить качество жизни наших пациенток, но и дать возможность женщинам полностью восстановить репродуктивную функцию: забеременеть, выносить и родить

здоровых малышей. В этой связи хотим поделиться с вами нашим опытом подготовки к гестации, ведения беременности и родов у этой категории пациенток.

Пациентки после трансплантации различных органов – достаточно неоднородная группа, риски во время беременности различны в зависимости от сопутствующей патологии. По данным литературы, в 65–92% случаев беременности после трансплантации при адекватном мониторинге заканчиваются благополучно. Однако, учитывая сопутствующие заболевания и постоянную иммуносупрессию, женщины после трансплантации имеют высокий риск неблагоприятных акушерских событий: развитие преэклампсии, рождение ребенка с низкой массой тела, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет.

Трансплантация почки

В мировой литературе имеется много описаний беременностей у женщин с почечным трансплантатом, из которых большинство завершились благополучно, в том числе после трансплантации почек у пациенток с исходно тяжелой соматической патологией, осложнившейся развитием терминальной хронической почечной недостаточности (системная красная волчанка с волчаночным нефритом, сахарный диабет с диабетической нефропатией, системный васкулит с поражением почек и др.). Широкий спектр патологии трансплантированной почки диктует необходимость тщательного контроля за течением беременности, динамического мониторинга клиничко- лабора-

торных показателей, проведения дифференциальной диагностики гестационных осложнений и при необходимости своевременной активной этиотропной или патогенетической терапии. Заболевания почек и коморбидный фон отягощают беременность и увеличивают частоту патологии, непосредственно ассоциированной с беременностью: преэклампсии, эклампсии, HELLP-синдром. При этом своевременную диагностику гестационных осложнений, в том числе преэклампсии, затрудняют артериальная гипертензия, стартовое снижение скорости клубочковой фильтрации и протеинурия у пациенток с почечным трансплантатом [1, 2].

Пациент С.	Пол ж.	Возраст 31 год	Больна с 2000 г.
------------	--------	----------------	------------------

Из анамнеза: С 2000 г. по поводу манифестации геморрагического васкулита с поражением кожи, почек проводилась патогенетическая терапия кортикостероидами (преднизолон 60 мг per os). С 2008 г. отмечено прогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПН). С начала 2009 г. получала заместительную почечную терапию сначала перитонеальным диализом, через 5 мес переведена на программный гемодиализ. Процедуры гемодиализа переносила плохо – с выраженной слабостью и неврологическими нарушениями.

В июне 2010 г. в НИИ ТиО им. акад. В.И. Шумакова пациентке была выполнена первая родственная (от матери) аллотрансплантация почки. Однако в 2013 г. на фоне респираторной инфекции состояние резко ухудшилось: возврат хронического гломерулонефрита в трансплантированной почке на фоне обострения основного заболевания – геморрагического васкулита. Быстро прогрессировала дисфункция трансплантата до терминальной ХПН, пациентка вновь была переведена на программный гемодиализ. С этого времени выявляется артериальная гипертензия. Пациентка поставлена в лист ожидания пересадки донорской почки.

В 2014 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского выполнена повторная аллотрансплантация почки; функция трансплантата – отсроченная, проведен 21 сеанс гемодиализа и гемодиализации. В раннем послеоперационном периоде перенесла острый крупноочаговый панкреонекроз, цитомегаловирусную инфекцию. В дальнейшем пациентка наблюдалась нефрологами ГКБ №52, неоднократно госпитализировалась в связи с пиелонефритом трансплантата, мочевым синдромом.

В 2015 г. выполнена биопсия трансплантированной почки, выявлен возврат гломерулонефрита в трансплантате (IgA-нефropатия) в рамках геморрагического васкулита. Проведена патогенетическая терапия: пульс-терапия преднизолоном (метипред 1500 мг) с положительным эффектом.

Пациентка запланировала беременность, в связи с чем **в 2017 г.** отменены иАПФ и микофенолат мофетил. Начата иммуносупрессивная терапия азатиоприном.

В декабре 2017 г. диагностирована беременность. В сроке беременности 10–11 нед. встала на учет в женской консультации филиала ГКБ №52. Всю беременность находилась под наблюдением нефролога-трансплантолога консультативно-диагностического нефрологического отделения ГКБ №52. Учитывая крайне высокий риск развития преэклампсии, проводился мониторинг маркеров преэклампсии в каждом триместре (плацентарных факторов роста PIGF, sFlt). Тщательное наблюдение беременной позволило поддерживать

Рис. 1. Динамика уровня креатинина в крови во время беременности.

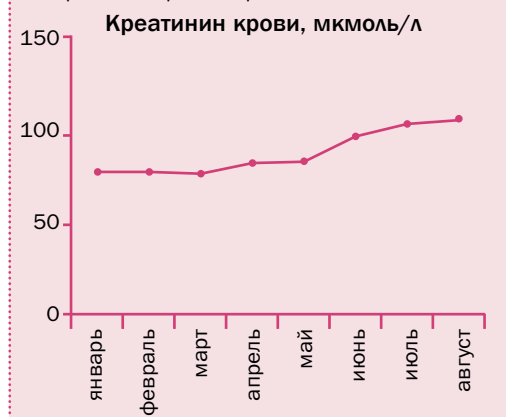
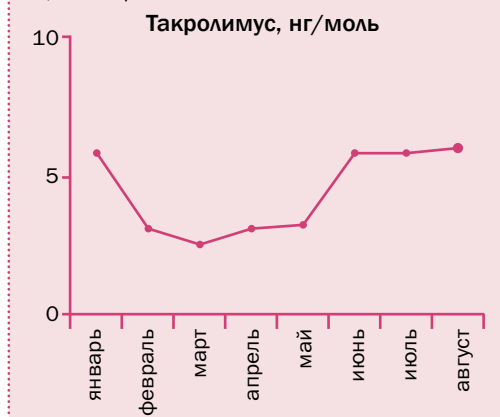


Рис. 2. Динамика концентрации такролимуса в крови.



функцию трансплантата стабильно удовлетворительной: удавалось успешно контролировать артериальное давление, почечную функцию (рис. 1) и концентрацию иммуносупрессивного препарата (рис. 2).

В сроке беременности 38–39 нед. пациентка госпитализирована в отделение патологии родильного дома для определения сроков и способа родоразрешения. По заключению нефролога, функция почечного трансплантата удовлетворительная. Консилиумом принимается решение об оперативном родоразрешении. Учитывая анатомическую близость трансплантата с маткой, в состав оперирующей бригады был включен врач-уролог.

Выполнена в плановом порядке операция кесарево сечение, родился доношенный мальчик массой 2730 г, ростом 49 см. Оценка по шкале Апгар: 7–9 баллов. Находился на искусственном вскармливании. При наблюдении родильницы в течение последующих месяцев дисфункции трансплантата не выявлялось.

Трансплантация печени

У беременных после трансплантации печени реже возникают гестационные осложнения, перинатальный исход более благоприятный по сравнению с реципиентками почки. Иммуносупрессивная терапия обычно включает только один лекарственный препарат, что уменьшает риск инфекционных осложнений. В литературе описаны следующие проблемы у этой группы пациенток:

- высокий риск дисфункции трансплантированной печени и неблагоприятного перинатального исхода у беременных, у которых трансплантация была связана с гепатитом В;
- наиболее частое осложнение у реципиенток с трансплантированной печенью, по сравнению

с реципиентами других органов, – холестаза беременных;

- беременность на фоне печеночного трансплантата может сопровождаться определенным снижением уровня тромбоцитов, умеренным повышением уровней печеночных трансаминаз, билирубина, снижением альбумина, значений протромбинового индекса. [3, 4, 5]

В ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» за период 2018–2019 гг. родоразрешены 2 пациентки с трансплантатами печени. Течение беременности и родов прошло без осложнений.

ПАЦИЕНТ Л.	Пол Ж.	ВОЗРАСТ 37 ЛЕТ	Больна с 1990 г.
------------	--------	----------------	------------------

Из анамнеза: считает себя больной с 1990 г., когда впервые появилась желтуха. Была госпитализирована в инфекционную больницу в г. Варшава (Польша). Инфекционная природа заболевания была отвергнута. На фоне инфузионной и гормональной терапии желтуха разрешилась в течение 1 мес.

В 1991 г. впервые выставлен диагноз: сахарный диабет; получала инсулин. Наблюдалась в Клинике им. Е.М. Тареева, г. Москва.

В 1995 г. в результате обследования выставлен диагноз: цирроз печени в исходе аутоиммунного тиреоидита. Портальная гипертензия (варикозное расширение вен пищевода 3-й степени). Гепатоспленомегалия. Гиперспленизм. Тромбоцитопения. Сахарный диабет 1-го типа. Медикаментозный синдром Иценко–Кушинга (длительный прием глюкокортикостероидов). Остеопения. Пациентка была внесена в лист ожидания трансплантации печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского 13.07.2007.

06.09.2013 в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского выполнена ортотопическая трансплантация печени с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой вены.

Репродуктивный анамнез: *первая беременность в 2003 г.* закончилась прерыванием беременности по медицинским показаниям в сроке 7–8 нед. Кровотечение из расширенных вен пищевода. Произведено лигирование вен пищевода.

Вторая беременность в 2006 г. закончилась преждевременными родами в сроке 34 нед. путем операции кесарево сечение по поводу тяжелой преэклампсии; родилась живая недоношенная девочка 2000 г/45 см. Через год проведено повторное лигирование вен пищевода. Данная беременность 3-я, желанная, наступила сразу после отмены барьерной контрацепции. Роды предстоят вторые.

Ведение беременности осуществлялось совместно с гепатологом ФГБУ «НЦАГиП им В.И. Кулакова» – беременная принимала Програф по 14 таблеток/сут. под контролем концентрации такролимуса в крови (мониторинг осуществлялся в консультативно-диагностическом нефрологическом отделении ГКБ №52). Под наблюдением врача-эндокринолога ГКБ №52 проводилась инсулинотерапия по базовому профилю.

На фоне тщательного динамического наблюдения пациентки с тяжелой сопутствующей патологией, постоянного контроля клинико-лабораторных данных и проводимой терапии беременность протекала удовлетворительно и благополучно завершилась.

В сроке 37 нед. *03.06.2016 произведено плановое кесарево сечение, родился живой доношенный мальчик* 3160 г/50 см. На 7-е сутки мама и ребенок были выписаны домой. В настоящее время оба чувствуют себя хорошо.

Трансплантация легких

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ, болезнь Аэрза, синдром Эскудеро или черный цианоз) – это заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным повышением общего легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, прогрессирующим течением с быстрым развитием правожелудочковой недостаточности с неблагоприятным прогнозом выживаемости. По данным ВОЗ, ИЛГ – одно из самых редких заболеваний сердечно-сосудистой системы с популяционной частотой не более 1–2 случаев на 1 млн населения в год и занимает седьмую строчку в списке показаний к трансплантации легких, выполняемых в мире. ИЛГ может возникнуть в любом возрасте, независимо от пола. Наиболее часто дебют заболевания отмечается в 20–30 лет у женщин и в 30–40 лет – у мужчин. Причиной смерти в 47% случаев является правожелудочковая сердечная недостаточность, у 26% больных – внезапная остановка сердца [6, 7].

В период с 1996 по 2016 г. частота трансплантаций легких в мире выросла с 1297 операций в год до 4661. Беременность после транспланта-

ции легких – актуальная проблема, так как треть реципиентов легких составляют женщины, 75% из них находятся в репродуктивном возрасте. Возможность проведения трансплантации легких позволила увеличить выживаемость пациенток, качество жизни и вероятной успешной беременности. По данным Transplant Pregnancy Registry International, за 2016 г. в мире проведено 1750 операций пациентам в возрасте от 18 до 49 лет, и 1620 трансплантаций пациенткам женского пола всех возрастов. В мире в период с 1991 по 2017 г. успешно проведено 44 беременности и родились 46 детей (были и многоплодные беременности!) [8].

Беременность после трансплантации легких имеет высокий риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности и требует мультидисциплинарного подхода к ведению и родоразрешению. По данным Transplant Pregnancy Registry International (Annual Report, 2017), частота случаев отторжения трансплантата легких у беременных составляет 16–36%, что достоверно выше по сравнению с частотой отторжения трансплантатов других органов, в том числе сердца (9–20%), печени (4,5–10%) и почек (1–9%). В структуре осложнений беременности гестационная артериальная гипертензия составляет 53,3%, гестационный сахарный диабет – 23%, а риск материнской смертности превышает 16%. Частота самопроизвольных выкидышей у реципиенток трансплантатов легких составляет 28%, прерываний беременности по медицинским показаниям – 16%, а живорождений – 56%, из которых более 50% – недоношенные (средний срок 33,9 нед.) [8].

**БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ
– АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА,
ТАК КАК 1/3 РЕЦИПИЕНТОВ
СОСТАВЛЯЮТ ЖЕНЩИНЫ**

ПАЦИЕНТ К.	Пол Ж.	ВОЗРАСТ 27 ЛЕТ	Больна с 2013 г.
------------	--------	----------------	------------------

Из анамнеза: в 2013 г. через год после первых родов диагностирована ИЛГ, получала консервативную терапию (силденафил) без эффекта. 26.05.2015 выполнена трансплантация легких по поводу ИЛГ. Послеоперационный период осложнился тяжелой первичной дисфункцией трансплантатов, острой почечной недостаточностью и формированием гемоторакса справа, что потребовало проведения реторакотомии, санации плевральной полости, гемодиализа. С этого времени пациентка находилась под наблюдением нефрологов ГКБ №52 – функция почек была полностью восстановлена. Назначена пожизненная иммуносупрессивная терапия.

В 2017 г. наступила спонтанная незапланированная беременность, которую прервали по медицинским показаниям в связи с приемом иммуносупрессивного препарата сертикана, обладающего тератогенным действием.

Репродуктивный анамнез: 1-я беременность – 2010 г., неразвивающаяся беременность, в 6–7 нед. произведен медикаментозный аборт, без осложнений; 2-я беременность – в 2013 г. закончилась своевременными родами, мальчик 3400 г./52 см, без осложнений; 3-я беременность – **в 2017 г.** прервана по медицинским показаниям до 12 нед. (медикаментозный аборт), без осложнений; 4-я беременность – **в 2018 г.** – самопроизвольная, настоящая.

Особенности ведения беременности: встала на учет по беременности в женскую консультацию при ГКБ №52 в сроке 7–8 нед. Фоновые заболевания: хроническая цитомегаловирусная инфекция, вирус простого герпеса (ремиссия), хронический гастрит (ремиссия), хронический гайморит (ремиссия). Беременность осложнилась угрозой прерывания в I триместре, анемией легкой степени. Получала препараты железа, производные прегнена. **В 32–33 нед. гестации перенесла ОРВИ и левосторонний отит.** На протяжении всей беременности пациентку консультировали врачи-пульмонологи (контроль функции внешнего дыхания), кардиологи и специалисты функциональной диагностики (мониторинг состояния сердца, страдающего при легочной гипертензии), нефрологи (поддержание функции почек). Проводилась иммуносупрессивная терапия: кортикостероиды (метипред 4 мг/сут.) и топические ингибиторы кальциневрина (такролимус 4 мг). Иммуносупрессия корректировалась на основании оценки концентрации такролимуса в крови. Целевой уровень концентрации такролимуса – 8–10 нг/мл. **Беременность удалось пролонгировать до доношенного срока.**

В 37–38 нед. беременности консилиумом в составе врачей акушеров-гинекологов, трансплантологов, анестезиологов-реаниматологов, неонатологов принято решение о родоразрешении путем операции кесарева сечения, учитывая доношенный срок беременности и удовлетворительное состояние трансплантата. Метод обезболивания – спинально-эпидуральная анестезия. Извлечена доношенная девочка 2590 г/48 см. **Оценка по шкале Апгар: 8–9 баллов.** Постнатальный период у новорожденной протекал благополучно, концентрация такролимуса в крови постепенно снизилась. Находилась на искусственном вскармливании. Оценка уровня такролимуса в крови у ребенка в раннем неонатальном периоде показал более, чем 3-кратное снижение в течение первых 4 сут. жизни (рис. 3).

В связи с высоким риском отторжения трансплантата родильнице в послеродовом периоде проведена индивидуальная коррекция иммуносупрессанта (такролимуса). **Выписана домой с ребенком в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после родоразрешения.**

Рис. 3. Концентрация такролимуса крови у ребенка в раннем неонатальном периоде



Иммunosuppressивная терапия

Стабильность функционирования трансплантированного солидного органа во многом зависит от адекватности иммуносупрессивной терапии. Практически все реципиенты трансплантатов обязаны принимать иммуносупрессивную терапию в течение всего периода функционирования трансплантированного органа, даже если наступает беременность и принято решение ее сохранять. Наиболее распространенные иммуносупрессивные препараты, применяемые при беременности и требующие мониторинга концентрации в крови, – циклоспорин и такролимус.

Самое главное

- После трансплантации необходима контрацепция с последующим планированием беременности.
 - Ключевым компонентом в подготовке к беременности является стабильная функция трансплантата в течение 2 лет.
 - Беременность у реципиенток трансплантатов должна быть отнесена к группе высокого риска. Ведение беременности и родоразрешение рекомендуется осуществлять в специализированном многопрофильном медицинском учреждении, специалистами с опытом ведения трансплантированных больных и владеющих методами оказания высокотехнологичной лечебной и диагностической помощи
 - Беременность пациенткам с аллотрансплантацией почки не противопоказана при соблюдении следующих критериев: отсутствие или минимальная протеинурия, управляемая артериальная гипертензия, отсутствие нарушений уродинамики трансплантата, нормальная скорость клубочковой фильтрации (креатинин крови менее 1,5 мг/дл), минимизация иммуносупрессии под контролем. Подготовка к гестации и ведение беременности должны контролироваться врачами, специализирующимися на ведении реципиентов трансплантатов солидных органов.
 - Адекватно подобранная иммуносупрессивная терапия в течение беременности не обладает тератогенным действием на плод и не вызывает задержку роста плода, при этом обеспечивает удовлетворительную функцию трансплантата. Важно, что беременность не увеличивает риск развития отторжения трансплантата.
 - Беременность у реципиенток трансплантатов солидных органов при отсутствии признаков дисфункции трансплантата целесообразно пролонгировать до доношенного срока.
 - До настоящего времени дискуссионным остается вопрос о целесообразных сроках родоразрешения, необходимости индукции родов и методе родоразрешения при трансплантированных органах.
- Материнство вопреки болезни – довольно частый и очень позитивный результат работы врачей нашего многопрофильного стационара и родильного дома, и приведенные клинические случаи показывают, что трансплантация

Грудное вскармливание (ГВ)

ГВ не рекомендовано реципиенткам почечного трансплантата, т.к. они имеют иммуносупрессивный фон и не могут обеспечивать ребенка собственной иммунологической защитой путем ГВ. Возможность безопасного ГВ для реципиенток трансплантатов недостаточно изучена. Несмотря на то, что ГВ не рекомендуется в инструкциях большинства иммуносупрессивных препаратов, за последние 25 лет в мире описаны случаи ГВ у женщин после трансплантации. Также любой иммуносупрессант потенциально небезопасен для новорожденного с учетом поступления препаратов с грудным молоком. В отсутствие ГВ лабораторный анализ концентрации иммуносупрессантов в крови новорожденных показал быстрое снижение после рождения. ГВ не противопоказано пациенткам, принимающим МРА (микофеноловую кислоту), сиролимус, эверолимус и белатацепт [9, 10].



солидных органов не является противопоказанием к беременности и родам. Наш опыт и данные литературы позволяют утверждать, что благополучное завершение беременности

возможно при тщательном контроле функции трансплантата и состояния беременной реципиентки солидного органа и плода на протяжении всей беременности.

Контроль за уровнем иммуносупрессии

Допустимый минимальный интервал между трансплантацией солидного органа и планированием беременности – не менее 1 года, оптимальный – от 2 до 7 лет после аллотрансплантации почки. В данный интервал времени, как правило, достигается оптимальный уровень иммуносупрессии, который обеспечивает стабильную функцию трансплантата, не влияет или влияет незначительно на функции других органов и минимизирует риск инфекционных осложнений. Пациентам после трансплантации нередко проводится трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия. В связи с этим при планировании беременности необходимы минимизация количества препаратов и отмена потенциально тератогенных препаратов, а в ходе беременности – динамический контроль и своевременная коррекция дозы иммуносупрессоров. Надо иметь в виду, что с увеличением срока гестации концентрация в крови ингибиторов кальциневрина (циклоsporин А – ЦсА), такролимус) снижается, поэтому с целью профилактики развития дисфункции или отторжения трансплантата во время беременности рекомендуется перманентная коррекция дозы в соответствии с концентрацией иммуносупрессивного препарата в крови.