

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-4-15-23

БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Е.И. Прокопенко^{1, 2}, В.М. Гурьева², В.А. Петрухин², К.В. Краснополянская²,
Ф.Ф. Бурумкулова², Д.В. Губина¹*

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Российская Федерация

Трансплантация почки (ТП), являющаяся оптимальным методом лечения ХБП 5-й стадии, восстанавливает нарушенную фертильность у большинства женщин репродуктивного возраста. Однако у части пациенток после успешной ТП выявляется бесплодие. Мы приводим собственный опыт преодоления вторичного трубного бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у 36-летней пациентки с трансплантированной почкой, имевшей две потери беременности в анамнезе из-за тяжелой преэклампсии (ПЭ). После второй попытки ЭКО-крио на фоне заместительной гормональной терапии, переноса одного эмбриона в полость матки наступила беременность. В первом триместре диагностирован гестационный сахарный диабет (ГСД), назначена диета. В течение беременности проводилась иммуносупрессия такролимусом, азатиоприном и метилпреднизолоном, профилактика ПЭ низкомолекулярным гепарином и антиагрегантами. В 37–38 недель выполнено плановое кесарево сечение, родился здоровый мальчик массой 2760 г (25-й перцентиль), ростом 48 см (36-й перцентиль). Пребывания в отделении реанимации новорожденных не потребовалось. Ребенок растет и развивается нормально, у матери функция ренального трансплантата удовлетворительная. Таким образом, ЭКО может с успехом использоваться у пациенток после ТП с бесплодием при условии тщательного контроля программы ЭКО и мультидисциплинарного ведения беременности.

Ключевые слова: трансплантация почки, бесплодие, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

IVF PREGNANCY AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

*E.I. Prokopenko^{1, 2}, V.M. Guryeva², V.A. Petrukhin², K.V. Krasnopol'skaya²,
F.F. Burumkulova², D.V. Gubina¹*

¹ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation

Kidney transplantation (KT), the optimal treatment for stage 5 chronic kidney disease (CKD), restores impaired fertility in most women of reproductive age. However, infertility occurs in some patients after successful KT. We present our own experience of overcoming secondary tubal infertility by in vitro fertilization (IVF). The patient was a 36-year-old with a transplanted kidney, who had lost two pregnancies in the past due to severe preeclampsia (PE). After the second attempt on cryo-thawed embryo transfer against the background of hormone replacement therapy, one embryo was transferred into the uterus, resulting in pregnancy. Gestational diabetes mellitus (GDM) was diagnosed in the first trimester, and a diet was prescribed. Immunosuppression with tacrolimus, azathioprine

Для корреспонденции: Прокопенко Елена Ивановна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел. (495) 681-55-85. E-mail: renalnephron@gmail.com

Corresponding author: Elena Prokopenko. Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Phone: (495) 681-55-85. E-mail: renalnephron@gmail.com

and methylprednisolone, prophylaxis of PE with low molecular weight heparin and antiplatelet drugs were administered during pregnancy. Elective cesarean section was performed at 37–38 weeks and a healthy boy was born, weighing 2760 g (25th percentile), 48 cm tall (36th percentile). A stay in the neonatal intensive care unit was not required. The baby is growing and developing normally, the mother's renal graft function is satisfactory. So, IVF can be successfully used in post-KT patients with infertility issues, provided that the IVF program is carefully controlled, and the pregnancy is managed in a multidisciplinary manner.

Keywords: kidney transplantation, infertility, pregnancy, assisted reproductive technology, in vitro fertilization.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) является оптимальным методом лечения у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5-й стадии. Одной из медицинских проблем, которые возникают у молодых женщин с трансплантированной почкой, является осуществление репродуктивной функции. В настоящее время беременность после ТП прочно вошла в реальную клиническую практику. После того как в 1958 году женщина с трансплантированной почкой впервые выносила беременность и родила здорового ребенка, описаны тысячи беременностей после ТП, результаты которых, несмотря на повышенный риск акушерских и перинатальных осложнений, в целом можно назвать благоприятными – частота рождения живых и жизнеспособных детей составляет более 70% даже с учетом потерь плодов в ранние сроки гестации [1, 2]. В нашей стране также накоплен определенный опыт ведения беременности у женщин после ТП, в том числе после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы [3–6]. Ключевыми моментами планирования и ведения беременности у женщин с трансплантированной почкой являются прегравидарная подготовка, изменение иммуносупрессии и других видов медикаментозной терапии при планировании с исключением тератогенных и фетотоксических препаратов (микофенолаты и ингибиторы пролиферативного сигнала, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, статины, аллопуринол, варфарин и новые оральные антикоагулянты), диагностика на прегравидном этапе посттрансплантационного диабета («диабета с новым началом после трансплантации» – NODAT), тщательный мониторинг показателей почечной функции и концентрации в крови ингибиторов кальциневрина в период гестации, своевременное выявление и лечение ГСД, профилактика плацента-ассоциированных осложнений – преэклампсии (ПЭ) и фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов. Ведение такой беременности должна осуществлять междисциплинарная команда специалистов, обладающих соответствующим опытом: нефролог, акушер-гинеколог, в ряде случаев эндокринолог, ревматолог, уролог и другие специалисты.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является одной из причин дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, приводящей к повышению уровней фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и пролактина и в результате данных изменений гормонального фона – к бесплодию [7]. После успешной ТП у большинства женщин репродуктивного возраста в течение первого послеоперационного года благодаря устранению влияния уремических токсинов, нормализации уровня половых гормонов восстанавливается регулярный менструальный цикл и способность к зачатию. Однако гормональные изменения, воспалительные процессы в малом тазу и другие причины женской infertility могут персистировать или возникать *de novo* в посттрансплантационном периоде, при этом истинную частоту бесплодия у этой когорты пациенток оценить достаточно сложно. По-видимому, из-за анатомических и эндокринных изменений нарушения фертильности у женщин после ТП встречаются чаще, чем у здоровых женщин [8–10]. Вместе с тем такой современный метод преодоления бесплодия, как применение вспомогательных репродуктивных технологий, у пациенток с трансплантированной почкой используется в клинической практике достаточно редко.

Методы лечения бесплодия у реципиентов ренального трансплантата в целом не отличаются от таковых в общей популяции. Выбор метода должен основываться на характере диагностированных нарушений и включать индукцию овуляции или более продвинутые вспомогательные репродуктивные технологии, если это необходимо [11]. Показания к внутриматочной инсеминации или экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) определяются существующими рекомендациями, а целью ЭКО является наступление одноплодной беременности и рождение в срок здорового ребенка.

Данные о численности всей когорты женщин после ТП, у которых был использован метод ЭКО, отсутствуют, поскольку публикуются обычно только те случаи, когда после ЭКО наступила беременность. Первый успешный случай беременности, наступившей в результате ЭКО у пациентки с трансплантированной почкой, был описан Lockwood et al.

в 1995 г. [12]. В последующие годы в литературе нам удалось найти еще 11 публикаций с описанием отдельных клинических наблюдений или их небольших серий (табл.) [9, 12–22].

Как представлено в таблице, всего у 27 пациенток с трансплантированной почкой, которым было проведено ЭКО, наступила 31 беременность, родилось 30 живых детей, в том числе 4 двойни, т. е. до сроков жизнеспособности плода выносили беременность 26 пациенток. Развитие ПЭ описано в 8 случаях беременности из 31 (26%). Таким образом, частота данного осложнения примерно в 8 раз превышает популяционную. Гестационная и хроническая артериальная гипертензия была у 6 (22%) беременных, этот показатель выше, чем в общей популяции, примерно в 2 раза. Наличие ГСД отмечено лишь в 3 наблюдениях из 31 (10%). Задержка роста плода наблюдалась в 8 случаях (26%), что примерно в 5 раз превышает

частоту данного осложнения в общей популяции. Преждевременными роды были у 15 женщин (58%), при этом основными показаниями к досрочному родоразрешению явились ПЭ и ухудшение функции ренального трансплантата. Только 3 из 26 беременных (11%) были родоразрешены через естественные родовые пути, в остальных случаях было выполнено кесарево сечение. Следует отметить, что, несмотря на повышение уровня креатинина перед родами у значительной части пациенток, случаев потери почечного трансплантата в исходе беременности в представленных наблюдениях не было.

Описан также успешный исход беременности после ЭКО при сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки [23]. Однако такие беременности надо рассматривать отдельно из-за дополнительных рисков, связанных с сахарным диабетом, особенно у пациенток с большим стажем диабета до трансплан-

Таблица

**Акушерские исходы беременности после ЭКО у пациенток с трансплантированной почкой
(по данным литературы 1995–2021 гг.)**

**Obstetric outcomes in IVF pregnancy in kidney recipients
(based on 1995–2021 literature)**

Авторы, год публикации	Число пациенток / беременностей	Число живых детей	Преждевременные роды	Гестационная или хроническая АГ	Преэклампсия	Задержка роста плода	Гестационный сахарный диабет	Кесарево сечение
Lockwood G.M., Ledger W.L., Barlow D.H., 1995 [12]	1/1	2 (двойня)	1 (100%)	0	0	1 (100%)	–	Вагинальные роды
Furman B., Wiznitzer A., Hackmon R. et al., 1999 [13]	1/1	2 (двойня)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	–	1 (100%)	1 (100%)
Khalaf Y., Elkington N., Anderson H. et al., 2000 [14]	1/1	2 (двойня)	1 (100%)	–	–	–	–	Вагинальные роды
Tamaki M., Ami M., Kimata N. et al., 2003 [15]	1/1	1	1 (100%)	1 (100%)	–	–	–	1 (100%)
Rao N.N., Wilkinson C., Morton M. et al., 2011 [16]	1/1	1	1 (100%)	1 (100%)	0	0	1 (100%)	1 (100%)
Nouri K., Bader Y., Helmy S. et al., 2011 [17]	1/1	1	0	0	0	0	–	1 (100%)
Norrman E., Bergh C., Wennerholm U.B., 2015 [18]	7/8	9 (одна двойня)	3 (42,9%)	2 (26%)	1 (13%)	1 (13%)	–	8 (100%)
Pietrzak B., Mazanowska N., Kociszewska-Najman B. et al., 2015 [19]	1/1	1	1 (100%)	1	–	1 (100%)	–	1 (100%)
Warzecha D., Szymusik I., Grzechocińska B. et al., 2018 [20]	3/3	3	3 (100%)	–	3 (100%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	3 (100%)
Yaprak M., Dogru V., Sanhal C.Y. et al., 2019 [9]	8/11	6	3/6 (50%)	–	3/8 (37,5%)	3/8 (37,5%)	–	6 (100%)
Kosoku A., Uchida J., Maeda K., Yoshikawa Y. et al., 2019 [21]	1/1	1	0	0	0	0	0	1 (100%)
Gastañaga-Holguera T., Calvo M., Gómez-Irwin L. et al., 2021 [22]	1/1	1	0	0	0	1 (100%)	0	Вагинальные роды

тации поджелудочной железы (как известно, поздние осложнения диабета длительно персистируют после успешной трансплантации и полной нормализации углеводного обмена и в ряде случаев не способны к полной регрессии).

В отечественной литературе нам не удалось обнаружить описаний случаев ЭКО у пациенток после ТП. Приводим собственное наблюдение успешного применения ЭКО у женщины с трансплантированной почкой.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У пациентки А., 1985 г. р., в детстве были выявлены изменения в анализах мочи, однако медицинские документы того времени не сохранились. В 2011–2012 гг. при плановой диспансеризации обнаружены следы белка в моче, но диагноз заболевания почек не ставился. В 2013 г. самопроизвольно наступила первая беременность, многоплодная (двойня). В 10 недель беременности выявлена артериальная гипертензия, протеинурия 1,4 г/л, микрогематурия, повышение креатинина сыворотки до 216 мкмоль/л с прогрессирующим его нарастанием. Клинически (без морфологической верификации) диагностирован хронический гломерулонефрит, ХБП 3Б стадии. При сроке беременности 16–17 недель беременность была прервана путем малого кесарева сечения. После родоразрешения креатинин составил 214 мкмоль/л. В дальнейшем пациентка получала с целью нефропротекции ингибитор АПФ периндоприл, а также препарат кетоновых аналогов аминокислот. Биопсия почки не выполнялась.

Вторая беременность наступила спонтанно в 2017 г., с ранних сроков пациентка самостоятельно принимала внутрь железа (III) гидроксид полимальтозат, витамины для беременных, дипиридамол, микронизированный прогестерон, допегит. При постановке на учет по беременности при сроке 15–16 недель АД повышено до 145/90 мм рт. ст., уровень гемоглобина составил 97 г/л, креатинина сыворотки – 308 мкмоль/л, мочевины – 17,8 ммоль/л. Протеинурия была относительной невысокой – 0,5–0,8 г/сут. Пациентке разъяснены риски вынашивания беременности на фоне ХПН: риск материнской смертности и смерти плода, риск усугубления артериальной гипертонии, развития ранней тяжелой ПЭ, задержки роста плода, дальнейшего ухудшения почечной функции во время беременности, вплоть до потребности в экстренном начале лечения гемодиализом, ускорения прогрессирования ХБП в послеродовом периоде; однако женщина категорически настаивала на пролонгировании беременности. К лечению был добавлен амлодипин с целью коррекции повышенного АД, низкомолекулярный гепарин, в/в

введение препаратов железа. При сроке 19–20 недель пришлось начать заместительную почечную терапию (гемодиализ) в связи с дальнейшим нарастанием азотемии. Несмотря на проводимое лечение, у пациентки отмечалось прогрессирующее повышение АД, нарастание протеинурии с 0,8 до 15 г/сут (после начала гемодиализа диурез оставался сохранным), началось снижение количества тромбоцитов, что было расценено как проявления тяжелой ПЭ. При сроке 22 недели в связи с бесперспективностью вынашивания беременности и высоким риском материнской смертности произведено малое кесарево сечение. В дальнейшем в связи со стабилизацией СКФ на уровне 16–18 мл/мин/1,73 м² лечение гемодиализом было прекращено, пациентка включена в лист ожидания трансплантации почки.

В апреле 2018 г. была выполнена ТП от посмертного донора, функция трансплантата немедленная, отмечено быстрое снижение креатинина сыворотки до 90–95 мкмоль/л. Индукция иммуносупрессии осуществлена базиликсимабом по стандартной схеме, в качестве базисной иммуносупрессии пациентка получала такролимус пролонгированного действия, препарат микофеноловой кислоты и метилпреднизолон перорально. В течение 6 мес. после трансплантации проводилась профилактика цитомегаловирусной инфекции валганцикловиrom и профилактика пневмоцистоза триметопримом/сульфаметоксазолом. В июле 2018 г. диагностировано урологическое осложнение – стриктура мочеточника и гидронефроз ренального трансплантата. Немедленно выполнено стентирование мочеточника, а в ноябре 2018 г. реконструктивная операция – лапароскопическая ревизия, неоуретероцистоанастомоз по Боари. В январе 2019 г. стент мочеточника трансплантированной почки был удален. Однократно отмечался эпизод пиелонефрита трансплантата, в дальнейшем рецидивов мочевого инфекции не было. Ультразвуковая картина трансплантированной почки после реконструктивной операции подтверждала отсутствие нарушений уродинамики.

В мае 2019 г. пациентка высказала желание планировать беременность. Абсолютных противопоказаний к вынашиванию беременности не выявлено: функция трансплантата удовлетворительная (креатинин сыворотки 90 мкмоль/л, расчетная СКФ 69 мл/мин/1,73 м²), суточная протеинурия 0,15–0,18 г, уровень АД нормальный (120/80–110/70 мм рт. ст.) без приема антигипертензивных препаратов, рецидивов мочевого инфекции нет, ожирение отсутствует – масса тела 56 кг при росте 165 см (ИМТ 20,57). С целью подготовки к беременности произведена успешная конверсия с препарата микофеноловой кислоты, запрещенного к применению

в период гестации, на азатиоприн. По месту жительства в 2019 году выполнено удаление полипа эндометрия.

Однако беременность у пациентки не наступала в течение года, несмотря на прекращение контрацепции. При гистеросальпингографии выявлена непроходимость маточных труб справа и слева. В 2020 г. консилиумом с участием нефролога, трансплантолога, акушера-гинеколога, репродуктолога, руководителя Московского областного НИИ акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) принято решение об использовании ЭКО у пациентки с хорошо функционирующей трансплантированной почкой и трубным бесплодием.

В октябре 2020 г. выполнена программа ЭКО с мягкой стимуляцией по протоколу с антагонистами гонадотропного рилизинг-гормона, при трансвагинальной пункции получено 14 ооцитов, 3 эмбриона криоконсервированы на 5-е сутки культивирования. В декабре 2020 года выполнена программа ЭКО-крио на фоне заместительной гормональной терапии, в полость матки перенесен 1 эмбрион, беременность не наступила. В январе 2021 года выполнена повторная программа ЭКО-крио на фоне заместительной гормональной терапии, перенесен 1 эмбрион в полость матки, в результате беременность наступила.

Иммуносупрессивная терапия в период гестации проводилась такролимусом пролонгированного действия с постепенным повышением дозы из-за снижения концентрации в крови, небольшой дозой азатиоприна – 50 мг/сут и пероральным метилпреднизолоном – 4 мг/сут. Течение беременности с 1-го триместра осложнилось ранним ГСД, который удалось компенсировать диетой, и гестационным гипотиреозом, по поводу которого пациентке для постоянного приема был назначен левотироксин под контролем ТТГ. Клинико-лабораторных проявлений вторичного гиперпаратиреоза у женщины не было. К ведению беременности был привлечен эндокринолог, контролировавший достижение целевых показателей гликемии и уровня гормонов щитовидной железы. В 1-м триместре при амбулаторных визитах отмечались высокие показатели АД, однако проведение суточного мониторирования АД и анализ дневника самоконтроля показали, что данных за артериальную гипертензию нет, и эпизоды повышения АД обусловлены психоэмоциональной лабильностью пациентки. Это позволило отказаться от назначения гипотензивной терапии. С 1-го триместра с целью профилактики плацента-ассоциированных и тромбоземболических осложнений, а также с целью нефропротекции пациентка получала антиагреганты (дипиридабол) и низкомолекулярный гепарин

в профилактической дозировке. При сроке 13 недель гестации дипиридабол был заменен на ацетилсалициловую кислоту 150 мг/сут, прием которой по протоколу профилактики преэклампсии продолжался до 36-й недели. Также были даны рекомендации по двигательной активности (аэробная нагрузка – пешая прогулка 25–50 минут в день ежедневно), которые пациенткой выполнялись. Течение ГСД на фоне диеты было компенсированным, размеры плода при плановых ультразвуковых исследованиях не выявляли отклонений. АД во 2-м и 3-м триместрах, по данным дневника самоконтроля, оставалось нормальным, значения маркера ПЭ (ангиогенного коэффициента sFlt-1/PlGF), которые контролировались в течение беременности, не превышали референсных. Отмечалась гестационная протеинурия, которая при большинстве исследований не превышала 1 г/сут. Проводился постоянный мониторинг бактериурии, к счастью, эпизодов пиелонефрита не было, по поводу однократного эпизода бессимптомной бактериурии был проведен недельный курс терапии цефиксимом внутрь. Лечение анемии легкой степени проводилось пероральными препаратами железа.

В 37 недель беременности у пациентки были отмечены эпизоды повышения АД до 145–155/90–100 мм рт. ст., в основном на фоне психоэмоционального напряжения (плановая госпитализация в акушерский стационар, подготовка к родоразрешению), которые врачами акушерского отделения были расценены как умеренная ПЭ. При этом роста протеинурии в динамике, значимого повышения суточного креатинина не было, показатель sFlt-1/PlGF составлял 10,0 (норма для данного срока гестации).

Пациентка была родоразрешена в сентябре 2021 г. при сроке 37–38 недель, произведено плановое кесарево сечение в связи с наличием рубца на матке. Родился мальчик, вес ребенка составил 2760 г (25-й перцентиль), рост – 48 см (36-й перцентиль), оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов. Состояние ребенка после рождения удовлетворительное, выписан домой с матерью на 5-е сутки после операции. Лактация у матери была подавлена с целью быстрого восстановления иммуносупрессивной терапии в полном объеме, с возобновлением приема микофенолатов, хотя в настоящее время считается, что грудное вскармливание женщинами, получающими такролимус, небольшие дозы кортикостероидов, азатиоприн, возможно [24]. Мальчик растет и развивается нормально, функция ренального трансплантата у матери удовлетворительная.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный нами случай наглядно иллюстрирует, что у молодых женщин заболевание почек может быть впервые диагностировано во время беременности, хотя изменения в анализах мочи отмечались и раньше (первая беременность А.), и что течение беременности, осложненной ПЭ, может значительно ускорить прогрессирование почечной дисфункции и быстро привести к терминальной стадии ХПН (вторая беременность А.). Необходимо, однако, отметить, что до ТП спонтанные беременности наступали у нашей пациентки в короткие сроки после прекращения контрацепции. После успешной ТП мы столкнулись с проблемой вторичного бесплодия, которое было связано с трубным фактором. Вероятно, причиной непроходимости маточных труб могли явиться повторные абдоминальные оперативные вмешательства: два малых кесаревых сечения, операция Боари, при которой используется трансперитонеальный доступ. Как и в общей популяции, причиной бесплодия у реципиенток ренального трансплантата могут быть яичниковые или трубные факторы, а также мужской фактор [24].

Учитывая возраст пациентки (35 лет), решено было не откладывать проведение ЭКО, поскольку эффективность этого метода преодоления бесплодия резко снижается с увеличением возраста. У пациенток после трансплантации органов важнейшей задачей ЭКО является не только достижение беременности, но и предупреждение возможных осложнений: при проведении ЭКО используется мягкая стимуляция яичников для снижения риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), осуществляется перенос, как правило, одного эмбриона, поскольку осложнения многоплодной беременности могут негативно влиять и на исход гестации, и на трансплантированный орган [13]. Khalaf et al. описали пациентку после трансплантации почки, у которой в цикле ЭКО развился СГЯ с ухудшением функции трансплантата – ростом креатинина сыворотки максимально до 230 мкмоль/л [14]. В патогенезе ренальной дисфункции в описанном наблюдении сыграли роль сдавление ренального трансплантата увеличенным яичником и гипоперфузия пересаженной почки на фоне гиповолемии, характерной для данного осложнения. Консервативное лечение СГЯ было эффективным, функция трансплантата нормализовалась, и через 3 мес. был выполнен криоперенос двух эмбрионов, что привело к наступлению беременности двойней и рождению впоследствии двоих живых детей. Во втором опубликованном наблюдении СГЯ у пациентки после ТП также удалось успешно справиться с осложнением, однако перенос эмбриона в последующем так и не был осуществлен [26]. В последние

годы в связи с совершенствованием протоколов ЭКО частота СГЯ снижается, что приводит к снижению риска ЭКО, в том числе и у пациенток с трансплантированными органами [27]. Важным моментом при подготовке к ЭКО является отмена применяющихся для иммуносупрессии у некоторых пациенток ингибиторов mTOR сиролимуса и эверолимуса, которые не только обладают тератогенным действием, но и могут снижать эффективность ЭКО из-за негативного влияния на созревание ооцитов [28].

В нашем наблюдении заболевание почек не было наследственным, и ЭКО применялось для преодоления вторичного бесплодия. Но необходимо помнить о том, что вспомогательные репродуктивные технологии используются не только при бесплодии: ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием и отбором здоровых эмбрионов может с успехом применяться у пациенток с моногенными почечными заболеваниями, в том числе и у пациенток с почечным трансплантатом, для получения здорового потомства. Это касается прежде всего женщин с наиболее распространенными моногенными заболеваниями почек – аутосомно-доминантной или аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта [29, 30].

У нашей пациентки в результате ЭКО удалось получить беременность, однако уже в первом триместре был выявлен ранний ГСД, который проявлялся клинически значимой гипергликемией натощак. Истинная частота ГСД у беременных после ЭКО с трансплантированной почкой не известна, по нашему мнению, она должна превышать популяционную не менее чем в 2–4 раза, поскольку и процедура ЭКО (эстрогены, индукция овуляции), и препараты, применяемые для иммуносупрессии, обладают сильным диабетогенным потенциалом. В представленном наблюдении развился именно ранний ГСД, в патогенезе которого контринсулярное действие плацентарных гормонов минимально.

Однако данные литературы не позволяют объективно судить о частоте ГСД в данной группе беременных, поскольку в различных странах и в разное время использовались различные диагностические критерии. Тем не менее современные исследования показали высокую значимость достижения нормогликемии у беременных с ГСД для хорошего перинатального исхода, в том числе за счет снижения частоты ПЭ [31, 32], поэтому выявление и эффективное лечение ГСД у женщин с трансплантированной почкой является очень важным.

В приведенных выше литературных источниках (табл.) отмечается высокая частота ПЭ, которая у данного контингента беременных является одной из основных причин досрочного родоразрешения

и может приводить к ухудшению функции трансплантата. Эффективная профилактика ПЭ позволяет как снизить частоту ее развития, так и увеличить гестационный срок, при котором ПЭ манифестирует (если не удастся полностью предотвратить данное осложнение), что существенно улучшает исход беременности для плода. По этой причине профилактика ПЭ пациенткам с почечным трансплантатом (особенно после ЭКО) должна быть назначена с самых ранних сроков. По нашему мнению, применения для предупреждения ПЭ только аспирина недостаточно для беременных после ТП, необходимо сочетание низкомолекулярного гепарина и антиагрегантов. Следует отметить, что ни в одной из приведенных нами публикаций нет упоминаний о каких-либо мероприятиях, проводимых с целью профилактики плацентарно-ассоциированных осложнений. Работ, посвященных изучению эффективности методов профилактики ПЭ у пациенток после ТП, пока нет. Однако результаты ранее проведенного нами исследования показали, что сочетанное применение гепарина и антиагрегантов значительно повышает частоту благоприятных исходов беременности у женщин со сниженной почечной функцией, соответствующей ХБП 3-й стадии [33], а функция ренального трансплантата в большинстве случаев соответствует ХБП 2–3-й стадии. Целесообразность комплексной профилактики ПЭ отчасти подтверждается и представленным наблюдением. Напомним, что две предыдущие беременности пациентки осложнились ранней тяжелой ПЭ, приведшей не только к прерыванию беременности по витальным показаниям, но и к ускоренному прогрессированию ХБП. При третьей беременности, наступившей после ТП и применения ЭКО, пациентка с момента установления беременности и до ее окончания получала низкомолекулярный гепарин и антиагреганты, в результате симптомы, которые могли быть обусловлены ПЭ, появились только при сроке доношенной беременности, за 2–3 дня до родоразрешения, и не ухудшили перинатальный исход. Диагноз ПЭ в представляемом нами случае вообще является достаточно спорным, поскольку протеинурии у пациентки не было и значение биомаркера sFlt-1/PlGF оставалось нормальным.

Нефрологи, трансплантологи, акушеры-гинекологи могут опасаться отторжения почечного трансплантата во время беременности и в послеродовом периоде. Однако риск отторжения трансплантированной почки при беременности относительно невысок: по данным метаанализа 2019 г., включавшего 6712 беременностей у 4174 реципиенток, частота отторжения составила около 9%, что мало отличается от данного показателя вне беременности [1]. По-видимому, при адекватном контроле иммуносупрессии ЭКО не яв-

ляется дополнительным фактором, повышающим риск отторжения.

В нашем случае благоприятный исход беременности, наступившей в результате ЭКО, у пациентки после ТП с отягощенным акушерским анамнезом обусловлен тщательной оценкой на этапе планирования риска ЭКО и вынашивания беременности, профилактикой ассоциированных с плацентой осложнений (ПЭ, задержки роста плода), своевременной диагностикой ГСД и достижением нормогликемии, контролем иммуносупрессивной терапии, мультидисциплинарным подходом к ведению беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы и наше наблюдение позволяют заключить, что при отсутствии однозначных противопоказаний к вынашиванию беременности пациентки после трансплантации почки с бесплодием могут успешно лечиться с помощью ЭКО и рожать здоровых детей без ухудшения функции трансплантата. Однако у таких женщин отмечается высокая частота осложнений беременности, прежде всего ПЭ, что требует проведения ее профилактики. Также необходимо своевременное выявление и лечение ГСД, артериальной гипертензии, инфекции мочевыводящих путей и анемии. Наблюдение междисциплинарной группой квалифицированных специалистов и оптимальная тактика ведения такой беременности с учетом факторов риска позволяют снижать частоту преждевременных родов и получать удовлетворительные исходы беременности как для матери, так и для плода.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, Sanghavi MK, Welge J, Johansen R et al.* Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 24. doi: 10.1186/s12882-019-1213-5.
2. *Puthenveetil N, Mohan A, Rahman S, Paul J.* Pregnancy outcomes in renal transplant recipients. *Indian J Anaesth.* 2021; 65 (9): 695–699. doi: 10.4103/ija.ija_362_21.
3. *Мурашко ЛЕ, Кандидова ИЕ, Сухих ГТ.* Заболевания почек у беременных и беременность после трансплантации почки. М.: Авторская академия, 2012; 246. *Murashko LE, Kandidova IE, Sukhikh GT.* Zabollevaniya pochek u beremennyh i beremennost' posle transplantacii pochki. М.: Avtorskaya akademiya, 2012; 246.
4. *Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ, Ватазин АВ, Новикова СВ, Гурьева ВМ, Янковой АГ, Щербакова ЕО.* Повторная успешная беременность и необычное течение преэклампсии у пациентки с почечным алло-

- трансплантатом. *Клиническая нефрология*. 2014; 5: 36–39. Prokopenko EI, Nikolskaya IG, Vatazin AV, Novikova SV, Gurieva VM, Yankovoy AG, Shcherbakova EO. Povtorная uspeshnaya beremennost' i neobychnoe techenie preeklampsii u pacientki s pochechnym allotransplantatom. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2014; 5: 36–39.
5. Темирбулатов РР, Беженарь ВФ, Резник ОН, Ананьев АН. Беременность и роды у пациенток с почечным аллотрансплантатом (клиническое наблюдение). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2017; 24 (1): 74–78. Temirbulatov RR, Bezhenar VF, Reznik ON, Anan'ev AN. Beremennost' i rody u pacientok s pochechnym allotransplantatom (klinicheskoe nablyudeniye). *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2017; 24 (1): 74–78.
 6. Загайнов ВЕ, Каткова НЮ, Васенин СА, Кукош ВМ, Муртазалиева МС, Паузина ОА и др. Случай успешного ведения беременности и родов у пациентки после трансплантации поджелудочной железы и почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (S): 90. Zagajnov VE, Katkova NYu, Vasenin SA, Kukosh VM, Murtazalieva MS, Puzina OA i dr. Sluchaj uspeshnogo vedeniya beremennosti i rodov u pacientki posle transplantacii podzheludochnoj zhelezy i pochki. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2021; 23 (S): 90.
 7. Dumanski SM, Ahmed SB. Fertility and reproductive care in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2019; 32 (1): 39–50. doi: 10.1007/s40620-018-00569-9.
 8. Sarkar M, Bramham K, Moritz MJ, Coscia L. Reproductive health in women following abdominal organ transplant. *Am J Transplant*. 2018; 18: 1068–1076. doi: 0.1111/ajt.14697.
 9. Yaprak M, Doğru V, Sanhal CY, Özgür K, Erman M. In vitro fertilization after renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2019; 51 (4): 1089–1092. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.105.
 10. Kuczera P, Więcek A, Adamczak M. Impaired fertility in women and men with chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med*. 2022; 31 (2): 187–195. doi: 0.17219/acem/141188.
 11. Szymusik I, Warzecha D, Wielgoś M, Pietrzak B. Infertility in female and male solid organ recipients – from diagnosis to treatment: an up-to-date review of the literature. *Ann Transplant*. 2020; 25: e923592. doi: 10.12659/AOT.923592.
 12. Lockwood GM, Ledger WL, Barlow DH. Successful pregnancy outcome in a renal transplant patient following in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1995; 10: 1528–1530. doi: 10.1093/humrep/10.6.1528.
 13. Furman B, Wiznitzer A, Hackmon R, Gohar J, Mazor M. Multiple pregnancies in women after renal transplantation. Case report that rises a management dilemma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; 84 (1): 107–110. doi: 10.1016/s0301-2115(98)00258-9.
 14. Khalaf Y, Elkington N, Anderson H, Taylor A, Braude P. Ovarian hyperstimulation syndrome and its effect on renal function in a renal transplant patient undergoing IVF treatment: case report. *Hum Reprod*. 2000; 15 (6): 1275–1277. doi: 10.1093/humrep/15.6.1275.
 15. Tamaki M, Ami M, Kimata N, Tsutsui T, Watanabe Y, Saito T et al. Successful singleton pregnancy outcome resulting from in vitro fertilization after renal transplantation. *Transplantation*. 2003; 75 (7): 1082–1083. doi: 10.1097/01.TP.0000055984.84947.90.
 16. Rao NN, Wilkinson C, Morton M, Bennett GD, Russ GR, Coates PT, Jesudason S. Successful pregnancy in a recipient of an ABO-incompatible renal allograft. *J Assist Reprod Genet*. 2011; 28: 351–353. doi: 10.1007/s10815-010-9521-5.
 17. Nouri K, Bader Y, Helmy S, Ott J, Jirecek S, Tempfer CB. Live birth after in vitro fertilization and single embryo transfer in a kidney transplant patient: a case report and review of the literature. *J Assist Reprod Genet*. 2011; 28: 351–353. doi: 10.1007/s10815-010-9521-5.
 18. Norrman E, Bergh C, Wennerholm UB. Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Hum Reprod*. 2015; 30: 205–213. doi: 10.1093/humrep/deu293.
 19. Pietrzak B, Mazanowska N, Kociszewska-Najman B, Szymusik I, Grzechociska B, Pazik J et al. Successful pregnancy outcome after in vitro fertilization in a kidney graft recipient: a case report and literature review. *Ann Transplant*. 2015; 20: 338–341. doi: 10.12659/AOT.893735.
 20. Warzecha D, Szymusik I, Grzechocinska B, Cyganek A, Kociszewska-Najman B, Mazanowska N et al. In vitro fertilization and pregnancy outcomes among patients after kidney transplantation: case series and single-center experience. *Transplant Proc*. 2018; 50 (6): 1892–1895. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.144.
 21. Kosoku A, Uchida J, Maeda K, Yoshikawa Y, Hamuro A, Shimada H et al. Successful pregnancy after in vitro fertilization in an ABO-incompatible kidney transplant recipient receiving rituximab: a case report. *BMC Nephrol*. 2019; 20 (1): 206. doi: 10.1186/s12882-019-1396-9.
 22. Gastañaga-Holguera T, Calvo M, Gómez-Irwin L, Campo Gesto I, González-González V, Vidaurreta M. Successful pregnancy and follow-up after in vitro fertilization of a kidney transplant patient with systemic lupus erythematosus, primary biliary cholangitis, and hypothyroidism. *JBRA Assisted Reproduction*. 2021; 25 (4): 657–660. doi: 10.5935/1518-0557.20210052.
 23. Mohammadi F, McDonald S, Clark E, Jesudason S. Two pregnancies after simultaneous pancreas-kidney transplantation: A case report. *Obstet Med*. 2020; 13 (2): 92–95. doi: 10.1177/1753495X18789584.
 24. Agarwal KA, Pavlakis M. Sexuality, contraception, and pregnancy in kidney transplantation. *Kidney Med*. 2021; 3 (5): 837–847. doi: 10.1016/j.xkme.2021.05.009.
 25. Mishra VV, Nanda SS, Mistry K, Choudhary S, Aggarwal R, Vyas BM. An overview on fertility outcome in renal transplant recipients. *J Obstet Gynaecol India*. 2016; 66 (Suppl 1): 330–334. doi: 10.1007/s13224-016-0919-6.
 26. Zheng HH, Song Y, Wu JY. Critical ovarian hyperstimulation syndrome after in vitro fertilization treatment in

- a renal transplant recipient: a case report. *Transplant Proc.* 2016; 48 (1): 267–270. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.01.008.
27. Schirmer DA 3rd, Kulkarni AD, Zhang Y, Kawwass JF, Boulet SL, Kissin DM. Ovarian hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technologies: trends, predictors, and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 2020; 114 (3): 567–578. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.004.
28. Wald K, Cakmak H, Noel M. mTOR inhibitor sirolimus negatively impacts in vitro fertilization outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2019; 36 (5): 947–950. doi: 10.1007/s10815-019-01439-4.
29. Snoek R, Stokman MF, Lichtenbelt KD, van Tilborg TC, Simcox CE, Paulussen A et al. Preimplantation genetic testing for monogenic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15 (9): 1279–1286. doi: 10.2215/CJN.03550320.
30. Chaperon JL, Wemmer NM, McKanna TA, Clark DM, Westemeyer MA, Gauthier P et al. Preimplantation genetic testing for kidney disease-related genes: a laboratory's experience. *Am J Nephrol.* 2021; 52: 684–690. doi: 10.1159/000518253.
31. Jain R, Davey S, Davey A, Raghav SK, Singh JV. Can the management of blood sugar levels in gestational diabetes mellitus cases be an indicator of maternal and fetal outcomes? The results of a prospective cohort study from India. *J Family Community Med.* 2016; 23 (2): 94–99. doi: 10.4103/2230-8229.181002.
32. Yang Y, Wu N. Gestational diabetes mellitus and preeclampsia: correlation and influencing factors. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 831297. doi: 10.3389/fcvm.2022.831297.
33. Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ, Ватазин АВ, Новикова СВ, Гурьева ВМ. Влияние гепарина и антиагрегантов на исход беременности у женщин с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ.* 2015; 17 (2): 185–192. Prokopenko EI, Nikolskaya IG, Vatazin AV, Novikova SV, Gurieva VM. Impact of heparin and antiplatelet agents on pregnancy outcome in women with chronic renal failure. *Nephrology and Dialysis.* 2015; 17 (2): 185–192.

Статья поступила в редакцию 20.07.2022 г.
The article was submitted to the journal on 20.07.2022