BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-154

Оригинальная статья / Original article

Исходы и осложнение беременности после трансплантации почки

Т.В. Кирсанова[1]✉, a_tatya@mail.ru, **Н.Ф. Кравченко**[1], **З.А. Пилия, З.С. Ходжаева**[1], **Т.А. Федорова, Н.А. Розина**[2], **Е.П. Колобов**[3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

[2] Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

[3] Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Введение. Наличие хронической болезни почек (ХБП) у беременной создает определенные риски как гестационных осложнений, так и неблагоприятных перинатальных исходов, которые растут по мере снижения почечной функции.

Цель. Изучить исходы беременности у пациенток, перенесших нефротрансплантацию.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование беременных, родивших в НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова в период с 2005 по 2021 г.: проанализированы 102 беременности у 97 пациенток: пять реципиенток имели по две благополучные беременности.

Результаты. Средний возраст беременных составил 31 ± 4,03 лет. В равных соотношениях пациенткам была произведена родственная или трупная трансплантация почки – 52% (n = 53) и в 48% (n = 49) случаев соответственно. Средний срок родоразрешения составил 35,5 ± 2,7 нед. Средняя масса новорожденных составила 2545 ± 655 г. Преждевременные роды (ПР) встречались в 47,1%, средний срок ПР 33,4 ± 2,87 нед., из них ранние ПР (<32 нед.) 22,5%. Средний временной промежуток беременности после трансплантации составил 5 ± 3,31 (1–18) года, этот период не был связан с акушерскими осложнениями или ухудшением функции трансплантата. Достоверное нарастание следующих параметров отмечалось во время беременности: уровень креатинина сыворотки (p = 0,006), протеинурии (p = 0,003). Скорость клубочковой фильтрации к концу беременности также достоверно снижалась (p = 0,011). Преэклампсия была основной причиной снижения функции трансплантата во время беременности (32,4%).

Выводы. В целом исходы беременности после нефротрансплантации благоприятны, однако имеется повышенный риск преэклампсии, преждевременных родов, в т. ч. оперативных, инфекции мочевых путей и анемии.

Ключевые слова: трансплантация почки, беременность, преэклампсия, острое повреждение почек, дисфункция нефротрансплантата, иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Кирсанова ТВ, Кравченко НФ, Пилия ЗА, Ходжаева ЗС, Федорова ТА, Розина НА, Колобов ЕП. Исходы и осложнение беременности после трансплантации почки. *Медицинский совет*. 2024;18(4):131–139. https://doi.org/10.21518/ms2024-154.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pregnancy outcomes and complications after renal transplantation

Tatiana V. Kirsanova[1]✉, a_tatya@mail.ru, **Natalia F. Kravchenko**[1], **Zafida A. Piliya, Zulfiya S. Khodzhaeva**[1], **Tatiana A. Fedorova, Nina A. Rozina**[2], **Evgeniy P. Kolobov**[3]

[1] Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

[2] Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia

[3] Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. Chronic kidney disease (CKD) in pregnancy poses certain risks of both gestational complications and adverse perinatal outcomes, which increase with the decline of renal function.

Aim to access pregnancy outcomes in patients who underwent nephrotransplantation.

Materials and methods. Retrospective study of pregnant women who gave birth at Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology in the period from 2005 to 2021: 102 pregnancies in 97 patients were analyzed: five recipients had two successful pregnancies.

Results. The average age of pregnant women was 31 ± 4.03 years. In equal proportions, patients underwent related or cadaveric kidney transplantation – 52% (n = 53) and 48% (n = 49) of cases, respectively. The average delivery time was 35.5 ± 2.7 weeks. The average weight of newborns was 2545 ± 655 grams. Premature birth (PB) occurred in 47.1%, the average period of birth was 33.4 ± 2.87 weeks, of which early birth (<32 weeks) was 22.5%. The average period of pregnancy after transplantation was 5 ± 3.31 (1–18) years, this period was not associated with obstetric complications or deterioration of graft function. A significant increase in the following parameters was noted during pregnancy: serum creatinine level (p = 0.006), proteinuria (p = 0.003).

© Кирсанова ТВ, Кравченко НФ, Пилия ЗА, Ходжаева ЗС, Федорова ТА, Розина НА, Колобов ЕП, 2024

The glomerular filtration rate also decreased significantly by the end of pregnancy (p = 0.011). Preeclampsia was the leading cause of decreased graft function during pregnancy (32.4%).
Conclusions. In general, pregnancy outcomes after nephrotransplantation are favorable, but there is an increased risk of preeclampsia, preterm birth, including operative delivery, urinary tract infection and anemia.

Keywords: renal transplantation, pregnancy, preeclampsia, acute kidney injury, kidney graft dysfunction, immunosuppressive therapy

For citation: Kirsanova TV, Kravchenko NF, Piliya ZA, Khodzhaeva ZS, Fedorova TA, Rozina NA, Kolobov EP. Pregnancy outcomes and complications after renal transplantation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):131–139. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-154.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Возможность реализации репродуктивной функции при хронической болезни почек (ХБП) является важным показателем качества жизни пациентов. Сам факт наличия ХБП создает определенные риски как гестационных осложнений, так и неблагоприятных перинатальных исходов, которые растут по мере снижения почечной функции. Женщины с терминальной стадией почечной недостаточности имеют еще и значительно сниженную фертильность вследствие нарушения работы гипоталамо-гипофизарной системы и целого ряда сопутствующих проблем. Трансплантация почки способствует не только «излечению» от азотемии, но и восстановлению фертильности, что в совокупности дает шанс пациенткам с терминальной стадией почечной недостаточности успешной реализации беременности [1]. Восстановление репродуктивной функции и способность к рождению детей стали важными показателями реабилитации пациентов, однако беременность у реципиентки почечного трансплантата остается сложной задачей. Данные об исходах беременности у реципиентов почечных трансплантатов ограничены описаниями отдельных случаев, одноцентровых исследований и добровольных регистров. В 2019 г. был опубликован первый метаанализ исходов беременности после трансплантации почки [2]. Согласно ему, а также ряду других описаний серий беременных с нефротрансплантатом, наиболее частыми осложнениями были все гипертензивные расстройства, в т. ч. преэклампсия (ПЭ), а также преждевременные роды (ПР), малый вес к сроку гестации, инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), гестационный сахарный диабет (ГСД) и анемия [3–6]. Всесторонний анализ различных мировых реестров, одноцентровых исследований и серий случаев предоставил обобщенные выводы об исходах беременности после трансплантации почки, в связи с чем крайне интересным представляется не только сравнение результатов нашего центра, но и анализ различий.

Цель исследования – изучить исходы беременности у пациенток, перенесших нефротрансплантацию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное исследование вошли 97 беременных женщин с трансплантатом почки, обратившихся в НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова с 2005 по 2021 г. Были проанализированы 102 беременности у 97 пациенток: пять реципиенток имели по две благополучные беременности. У всех пациенток были проанализированы следующие показатели: основное заболевание почек, приведшее к терминальной стадии ХБП, длительность и вид заместительной почечной терапии (ЗПТ) перед трансплантацией, тип донора, функция трансплантата после пересадки, наличие артериальной гипертензии и протеинурии до беременности, схема приема иммуносупрессивной терапии до и во время беременности, время между нефротрансплантацией и беременностью, продолжительность беременности, способ родоразрешения, материнские и перинатальные исходы.

Средний возраст беременных составил 31 ± 4 лет (от 23 до 41). В равных соотношениях пациенткам была произведена родственная или трупная трансплантация почки – 52% (n = 53) и 48% (n = 49) случаев соответственно. Ретрансплантация почки потребовалась в 8,8% (n = 9). Додиализная трансплантация почки была произведена в 3,9% (n = 4). Своевременная функция нефротрансплантата после пересадки отмечена у 73% (54 из 74) пациенток. До трансплантации почки большинство пациенток получали ЗПТ гемодиализом – в 73,6%, перитонеальным диализом – в 22,5%. Средняя продолжительность ЗПТ перед трансплантацией составила 22,1 мес. (от 1 мес. до 7 лет). Основными причинами развития терминальной почечной недостаточности были первичные и вторичные гломерулонефриты – 65,7% (n = 67), в т. ч. волчаночный нефрит в 7,8% (n = 8), ANCA васкулиты в 1,9% (n = 2), а также врожденные аномалии мочевыводящей системы (МВС) – 20,6% (n = 21) и сахарный диабет (СД) 1-го типа – 1,9% (n = 2). К сожалению, причина терминальной почечной недостаточности у 12 пациенток (11,8%) была неизвестна. Средний срок от установки диагноза до достижения терминальной почечной недостаточности составил 8,01 ± 6,64 года (медиана = 6,0) и варьировал от 0,5 до 27 лет, средняя продолжительность ЗПТ до трансплантации почки – 1,79 ± 1,66 лет (медиана = 1), варьировала от 0,1 до 6 лет.

Временной промежуток между трансплантацией и наступлением беременности составил 5 ± 3,31 года (от 1 до 18 лет).

Стоит отметить, что количество первобеременных составило 43,1% (n = 44), а первородящих – 74,5% (n = 76). Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) наблюдалась в 83,2% (n = 84).

Большинство пациенток вступило в беременность со 2-й (40,4%) и 3а (31,4%) стадиями ХБП (*табл. 1*).

Таблица 1. Клинические характеристики пациенток с нефротрансплантатом
Table 1. Clinical characteristics of patients with a kidney graft

Общая характеристика беременных с нефротрансплантацией	Количество беременных (n = 102) (%)
Возраст (лет)	31 ± 4
Время после трасплантации (лет)	5 ± 3
Заместительная почечная терапия: • гемодиализ • перитонеальный диализ	 73,6% 22,5%
Продолжительность ЗПТ (мес.)	22,1 (1–84)
Причина утраты функции собственных почек: • гломерулонефриты • аномалии МВС • сахарный диабет • синдром Фанкони • неизвестные	 65,7% 20,6% 1,9% 1,9% 11,8%
Родственная трансплантация	52%
Трупная трансплантация	48%
Стадия ХБП на момент беременности • 1 • 2 • 3а • 3б • 4	 17 (19,1%) 36 (40,4%) 28 (31,4%) 7 (7,9%) 1 (1,1%)
Первобеременные	45,4%
Первородящие	78,4%

Преэклампсия (ПЭ) была диагностирована согласно клиническим рекомендациям РОАГ 2021 г. С учетом того, что ПУ и АГ после трансплантации могут быть проявлениями отторжения/нефротоксичности/возвратного гломерулонефрита, мы подтверждали ПЭ с помощью маркеров. Однако все пациентки с клиникой, соответствующей ПЭ, имели соотношение маркеров более 80. Анализ маркеров ПЭ также продемонстрировал статистически значимые различия. Так, уровень PlGF был статистически значимо ниже при ПЭ ($p = 0,045$). А уровень антиангиогенного фактора sFlt-1 был статистически значимо выше при ПЭ ($p = 0,003$). Соотношение sFlt-1/PlGF также было выше при ПЭ ($p < 0,007$).

В нашем исследовании ПЭ оценивались не только по степени тяжести, но и по сроку манифестации.

При планировании беременности производилась конверсия иммуносупрессивной терапии в связи с тератогенным эффектом ряда препаратов, используемых после трансплантации. Минимум за 6 нед. отменялся микофенолата мофетил. Во время беременности однокомпонентная терапия (ингибиторы кальциневрина) встречалась в 5,1%. Значительно чаще применялись двух- (ингибиторы кальциневрина + преднизолон) и трехкомпонентная (ингибиторы кальциневрина + азатиоприн + преднизолон) терапии, в 49,5 и 45,5% соответственно. Стоит отметить, что в качестве ингибиторов кальциневрина несколько чаще применялся такролимус, в 52,6%, чем циклоспорин, в 45,4%. При анализе дозировок иммуносупрессивной терапии до и во время беременности было отмечено, что для поддержания адекватного уровня концентрации такролимуса и циклоспорина требовалась коррекция доз в сторону их увеличения ($p < 0,025$) (*рис. 1*), что соответствует литературным данным и связано с физиологической гиперфильтрацией и с тем, что такролимус и циклоспорин метаболизируются ферментом цитохром P-450, активность которого при беременности увеличивается на 25–100%, что меняет метаболизм ингибиторов кальциневрина.

Почечные исходы определялись как острое отторжение или потеря трансплантата, а также ухудшение функции почек во время беременности. Для оценки использовались уровень сывороточного креатинина (СКр), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень суточной протеинурии до наступления беременности, в 1-, 2- и 3-м триместрах соответственно. С учетом того, что во время беременности формулы для оценки СКФ теряют свою чувствительность и специфичность, СКФ была оценена по пробе Реберга.

Наступление беременности после трансплантации составило в среднем 5 ± 3,31 (1–18) года, корреляций «возраста» трансплантата с акушерскими осложнениями или ухудшением функции трансплантата не обнаружено.

Статистический анализ

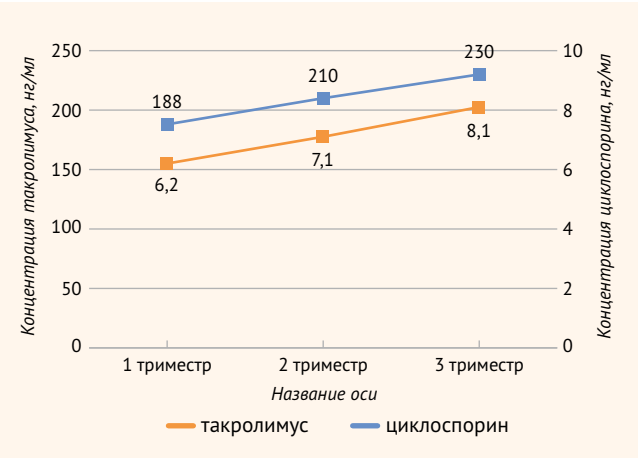
Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием программы IPM SPSS Statistics, версия 21, и Microsoft Office Excel 2007. Описания количественного параметра были представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения Mean (SD). Для анализа количественных данных применяли методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) при нормальном распределении выборки. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Материнские и перинатальные исходы

Частота живорождений составила 98% (n = 100). Поздний выкидыш произошел в одном случае (0,9%) на сроке 20 нед. беременности и был связан с истмико-

Рисунок 1. Изменение дозировки и сывороточной концентрации такролимуса и циклоспорина во время беременности
Figure 1. Changes in dosage and serum tacrolimus and cyclosporine concentrations during pregnancy



цервикальной недостаточностью (ИЦН). В нашем исследовании не было зарегистрировано ранних выкидышей, неразвивающихся беременностей, абортов. Средний срок родоразрешения составил 35,5 ± 2,7 нед.

ПЭ развилась в 32,4% (n = 33). Средний срок развития ПЭ составил 34 ± 3,4 (23–37) нед. Ранняя ПЭ была зарегистрирована в 11 случаях (33,3%), поздняя – в 22 случаях (66,7%). Тяжелая ПЭ – в 12 случаях (36,4%), умеренная – в 21 случае (63,6%). Полный HELLP-синдром зарегистрирован в 3 случаях, в 6 случаях – парциальный, где отсутствовал один из симптомов. Не было обнаружено связи развития HELLP-синдрома с приемом какого-либо компонента иммуносупрессивной терапии и ни с одним заболеванием, послужившим причиной развития терминальной почечной недостаточности (X2, p > 0,05). У одной пациентки, у которой ПЭ дебютировала на сроке 20–21 нед., а в 23 нед. она была родоразрешена в связи с развитием полного HELLP-синдрома, после родов более 72 ч сохранялись явления тромботической микроангиопатии (ТМА) с превалирующим поражением почек, диагноз был пересмотрен на атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). При пересмотре ее морфологического материала нативных почек на этапе установления диагноза «гломерулонефрит» оказалось, что признаки ТМА превалировали над признаками мезангиальной пролиферации. По-видимому, именно аГУС стал причиной ее терминальной почечной недостаточности. К сожалению, несмотря на выполнение плазмообменов, функция трансплантата не восстановилась, далее пациентке было выполнено генетическое исследование, позволившее верифицировать аГУС (обнаружена патогномоничная гетерозиготная мутация CFH и гомозиготная MCP), повторная трансплантация выполнялась с ингибитором С5-компонента комплемента экулизумабом. Пациентка продолжает получать комплемент-блокирующую терапию, планирует беременность.

Уровень СКр в начале беременности имел статистически значимые различия при ПЭ и в этой группе достигал 149,8 мкмоль/л против 104,7 мкмоль/л в группе без ПЭ (p < 0,001) (*рис. 2*). Кроме того, уровень стартового СКр коррелировал со сроком развития ПЭ: чем раньше развивалась ПЭ, тем выше были значения исходного СКр (p = 0,021, r = -0,68). Также статистически значимо развитие ПЭ было связано с уровнем стартовой СКФ (p = 0,01), однако, с учетом того, что стартовая СКФ оценивалась согласно формулам, а не по клиренсу эндогенного СКр, возможны искажения.

Анемия была зарегистрирована в 80,4% (n = 82), при этом она чаще развивалась в 3-м триместре. Уровень гемоглобина был обратно пропорционально связан с уровнем СКр (r = -0,406, p = 0,008), прямо – с уровнем СКФ (r = 0,402, p = 0,01), а также с присоединением ПЭ-соотношения sFlt-1/PlGF (r = -0,587, p = 0,001).

С учетом того, что мы проводили дифференциальную диагностику различных причин анемии, в 78% (n = 64) наиболее вероятной причиной стала ХБП, что потребовало применения рекомбинантного эритропоэтина. Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) зарегистрированы в 35,4% (n = 28) и были представлены в основном бессимптомной бактериурией (ни одного пиелонефрита в нашей группе не было, однако, в связи с тем, что трансплантат не имеет болевых рецепторов, а гестационные изменения могут нивелировать первые признаки воспаления, мы не стали выделять варианты мочевой инфекции).

Гестационный сахарный диабет (ГСД) развился в 16,7% (n = 17) и не зависел от приема такролимуса или циклоспорина (p = 0,108). Инсулинотерапия была назначена четырем из 17 беременных (23,5%).

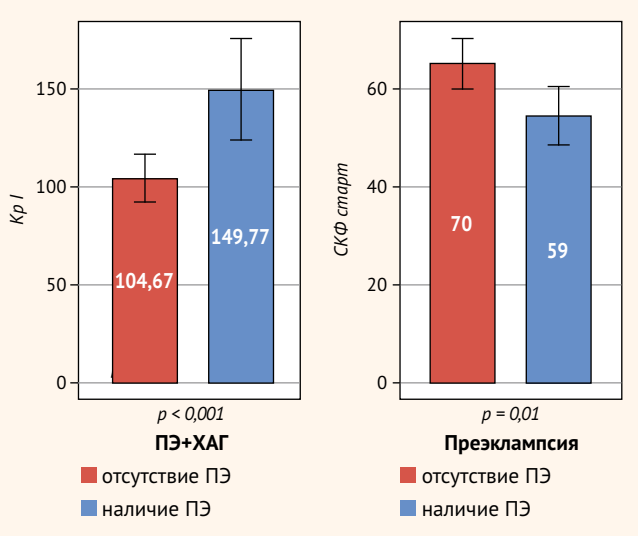
Роды через естественные родовые пути произошли в 7,9% (n = 7 из 88), частота оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения составила 92,1% (n = 81 из 88). Показаниями к оперативному родоразрешению явились: нарастание тяжести ПЭ (29,4%, n = 30), преждевременное излитие околоплодных вод (4,9%, n = 5), рубец на матке (4,9%, n = 5), ухудшение состояния плода (3,9%, n = 4), врастание плаценты (0,9%, n = 1), сочетанные показания (26,5%, n = 27) (*табл. 2*). Столь высокая частота оперативного родоразрешения связана с тем, что в России до недавнего времени сама нефротрансплантация (отягощенный соматический анамнез) являлась показанием к кесареву сечению.

Преждевременные роды (ПР) встречались в 42,2% (n = 43), средний срок ПР составил 33,4 ± 2,87 нед. Из них ранние ПР (<32 нед.) составили 20,9% (n = 9). Преждевременные роды были связаны с уровнем СКр (p = 0,043) и СКФ (p < 0,001) в начале беременности, а также статистически значимо связаны с развитием ПЭ (X2 = 26,8, p < 0,0001) и HELLP-синдрома (X2 = 5,4, p = 0,019). Потребность в профилактике респираторного дистресс-синдрома плода отмечалась в 21,3% (n = 16).

Частота угрожающего раннего выкидыша составила 40,2% (n = 41), позднего выкидыша – 18,6% (n = 19), преждевременных родов – 25% (n = 20). Средняя масса новорожденных составила 2545 ± 655 г. Задержка роста плода (ЗРП) встречалась в 5,7%, маловесный плод к сроку

Рисунок 2. Уровни исходного креатинина и СКФ (на момент начала беременности) при развитии в дальнейшем преэклампсии и без нее

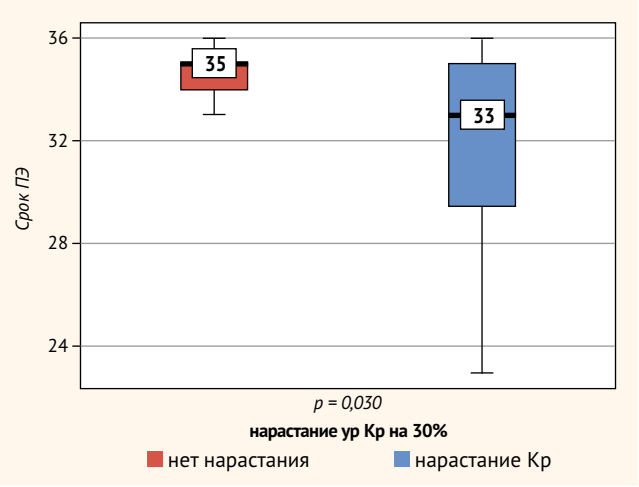
Figure 2. Levels of baseline creatinine and GFR (on the onset of pregnancy) with and without subsequent development of preeclampsia



● ***Таблица 2.*** Перинатальные исходы пациенток с нефротрансплантатом
● ***Table 2.*** Perinatal outcomes in patients with a kidney graft

Исходы	Количество случаев (n = 83) (%)
Срок беременности	35,5 ± 2,7 (87)
Вес при рождении • <2500 • <1500 • <1000	2545 ± 655 26,5% (22) 9,6% (8) 3,6% (3)
Преждевременные роды < 37 нед. Ранние ПР < 32 нед.	42,2% 20,9%
Задержка роста плода	5,7%
Маловесный плод к сроку гестации	9,5%
Оценка по Апгар • на 1 мин • на 5 мин	 8 ± 0,94 (4–9) 9 ± 0,74 (6–9)

● ***Рисунок 3.*** Развитие острого повреждения почек как основной маркер преэклампсии
● ***Figure 3.*** Development of acute kidney injury as a primary marker for prediction of preeclampsia



гестации – в 9,5% (*табл. 2*). Стоит отметить, что при ПЭ статистически ниже была масса новорожденных (p < 0,001) (используемый метод: t-критерий Стьюдента).

Почечные исходы

Средний уровень СКр в первом триместре составил 108,4 ± 42,3 мкмоль/л (Me), во втором триместре – 110,6 ± 41,1 мкмоль/л (Me), а в третьем – 125,91 ± 44,03 мкмоль/л (Me). СКФ в первом триместре составила 54,94 ± 21,63, во втором триместре – 57,68 ± 23,26, а в третьем – 52,69 ± 25,16. СПУ в первом триместре составила 0,085 г/л [0–0,2], во втором триместре – 0,19 г/л [0,083–0,983], а в третьем – 0,396 г/л [0,240–1,02].

Во время беременности отмечалось статистически значимое повышение уровня СКр (p = 0,006), протеинурии (p = 0,003). СКФ к концу беременности снижалась (p = 0,011). Уровень СКр статистически значимо коррелировал с уровнем ПУ во 2-м триместре (p = 0,001, r = 0,494).

В нашем исследовании ПЭ стала основной причиной снижения функции трансплантата во время беременности (32,4%). Нарастание уровня СКр на 30% (развитие ОПП) отмечалось в 43,2% (41 из 95) и в основном было связано с ПЭ (p = 0,007). Также была установлена корреляция между сроком развития ПЭ и нарастанием уровня СКр (p = 0,030) (*рис. 3*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наша работа представляет собой крупное одноцентровое исследование: в НМИЦ АГ и П аккумулируются практически все беременные с трансплантированными органами в Российской Федерации.

Результаты нашего исследования продемонстрировали благоприятный профиль беременности у пациенток с почечным трансплантатом, большинство таких беременностей заканчиваются живорождением, однако, несмотря на это, риск развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода высокий. Частота преэклампсии и кесарева сечения была значительно выше, чем в общей популяции.

Интересно, что частота живорождения у женщин после трансплантации почки в нашем исследовании составила 98%, что значительно выше, чем в общей популяции (62%). Такая тенденция прослеживается во всем мире [7]. В крупном систематическом обзоре эта частота составила 73%, а по данным Национального регистра беременности, после трансплантации США сообщается о частоте живорождения 71–76% [4, 6].

Схожие результаты продемонстрировал и метаанализ, проведенный N. Deshpande в 2011 г., в котором изучались исходы 4 706 беременностей у женщин с трансплантацией почки – коэффициент живорождения составил 73,5% [5].

Более высокий уровень живорождения, по-видимому, связан с тем, что пациентки с нефротрансплантатом более тщательно курируются во время беременности специалистами разного профиля и получают своевременную медицинскую помощь. Также важно учитывать, что существуют несоответствия в определении коэффициента живорождения, используемого в различных исследованиях, например, коэффициент живорождения определялся на 1000 женщин-реципиентов трансплантата в одних исследованиях, тогда как на 1000 беременностей у реципиентов трансплантата в других, в нашем же мы считали его в процентах от всех беременностей. Другим объяснением высокой живорождаемости в нашем исследовании может быть тот факт, что всем нашим беременным на этапе планирования производилась конверсия схем иммуносупрессии и к нам не вошли пациентки, у которых беременность наступила при применении тератогенных иммунодепрессантов микофенолата и сиролимуса. В нашем исследовании был зарегистрирован всего 1 поздний выкидыш в связи с истмико-цервикальной недостаточностью на сроке беременности 20 нед. и ни одного случая пороков развития плода.

Современные подходы к планированию беременности регламентируют начало прегравидарной подготовки при стабильном состоянии функции почек и низком риске инфекционных осложнений не ранее чем через 1 год после трансплантации. И хотя H. Kim не выявил различий

в материнских и перинатальных исходах или осложнениях при наступлении беременности в течение первых 12 мес. после трансплантации , в нашем исследовании не было зарегистрировано таких беременностей, средний срок наступления беременности составил 5 ± 3,31 года. По-видимому, это также объясняет такой высокий уровень живорождения [8].

Однако, несмотря на высокий процент живорождаемости, наше исследование продемонстрировало значительно более высокую долю материнских осложнений у реципиенток почечного трансплантата, а именно преэклампсии, которая зарегистрирована у трети женщин (32,4% случаев). Наши данные соответствуют V. Vannevel, у которого в ретроспективной когорте из 52 женщин, перенесших трансплантацию почки, частота ПЭ достигла 38% [9].

ХАГ является верным спутником реципиентов почечного трансплантата, частота ХАГ, по данным разных авторов, варьирует от 52 до 69%. Возникновению или сохранению гипертензии после трансплантации почки могут способствовать несколько факторов, в т. ч. сам факт приема ингибиторов кальциневрина, а также наличие нативных сморщенных почек, ведущих к увеличению продукции ренина [2, 10].

В нашем исследовании частота ХАГ достигала 83,2% (n = 84). Такая разница с мировыми данными, по-видимому, связана с тем, что в нашей стране сама трансплантация уже является жизнеспасительной, а наличие и выраженность гипертензии после нее часто недооценивается и недостаточно контролируется самими трансплантологами или специалистами, наблюдающими за такими пациентами. Это подтверждает тот факт, что в ряде случаев ХАГ была диагностирована только при наступлении беременности. Важно отметить, что всего лишь у 13,4% (14) пациенток с ХАГ беременность наступила на фоне приема антигипертензивной терапии. По-видимому, разница в частоте ПЭ связана еще и с тем, что диагностика ПЭ у пациентов с нефротрансплантацией может быть затруднена и недооценена, именно поэтому для подтверждения ПЭ мы использовали маркеры ПЭ. Заслуживает внимание тот факт, что повышение АД с ранних сроков беременности было отмечено у 23,7% (23) обследованных, а к 3-му триместру этот показатель достиг 84,8% (78 из 92).

Мы обнаружили существенные различия и в частоте ГСД, который в нашей группе пациентов диагностирован у 16,7% (n = 17), причем 4 из них проводилась инсулинотерапия. По данным систематического обзора, максимальная частота ГСД достигала 8,9% и была зарегистрирована в Европе, тогда как в Океании всего 1% [6]. Данных по распространенности ГСД среди пациенток с нефротрансплантатом в РФ нет. Хотя более высокую частоту ГСД у реципиенток нефротрансплантата во всем мире объясняют использованием иммунодепрессантов, по-видимому, важную роль имеет и предрасположенность к диабету, и особенности диеты. Косвенно это подтверждает отсутствие связи ГСД с типом иммуносупрессивной терапии в нашей когорте.

По данным мировой литературы сообщается о снижении сывороточной концентрации иммуносупрессивных препаратов, в связи с чем рекомендуется более частый их мониторинг во время беременности [11, 12]. С учетом этих данных мы исследовали концентрацию раз в 2 нед., в нашем исследование также было отмечено статистически значимое увеличение дозировки иммуносупрессивных препаратов ($p < 0,025$). По-видимому, частый контроль и коррекция доз препаратов являлись основными причинами отсутствия острого отторжения трансплантата во время беременности в нашей когорте, тогда как, по данным систематического обзора, общая частота острого отторжения во время беременности среди 822 реципиентов почечного трансплантата составила 9,4% [6].

В связи с приемом иммуносупрессивной терапии реципиентки нефротрансплантата имеют более высокий риск развития мочевой инфекции [7]. Кроме того, анатомические и функциональные изменения мочевых путей, происходящие во время беременности, усиливают эту предрасположенность. В нашей группе частота ИМВП составила 35,4%, что сопоставимо с другими исследованиями [6, 7, 14]. По-видимому, пациенткам с нефротрансплантатом надо чаще выполнять бактериальный посев мочи для своевременной санации инфекции.

Еще одним спутником беременности стала анемия, ее частота в исследуемой группе составила 80,4% (n = 82). Считается, что посттрансплантационная анемия регистрируется у 10–40% реципиентов почечного трансплантата в первые 12 мес. [15]. Ее распространенность частично зависит от диагностических возможностей и сроков после трансплантации. Однако сам тот факт, что у пациентов с трансплантацией чаще встречается анемия, чем в общей популяции с сопоставимой СКФ, позволяет предположить, что сам факт трансплантации может способствовать развитию анемии. По-видимому, анемия, как и гипертензия, часто недооценивается на этапе планирования, что требует дальнейшего междисциплинарного взаимодействия.

Интересно, что мы проводили тщательный поиск причины анемии со своевременной коррекцией железодефицита и диагностикой макроцитоза. С учетом того, что определение уровня эритропоэтина при ХБП неинформативно (возможен относительный дефицит при нормальном уровне), появление или усугубление анемии мы расценивали как усугубление дефицита из-за снижения функции трансплантата и лечили препаратами эритропоэтина короткого действия.

В пользу этого механизма косвенно свидетельствовал и анализ функции трансплантата, который показал статистически значимое снижение СКФ к концу беременности ($p < 0,05$) и нарастание уровня СКр ($p < 0,05$) и протеинурии ($p < 0,05$). Наши данные сопоставимы с международными данным систематического обзора, в котором было продемонстрировано значимое нарастание СКр (до зачатия СКр составил 1,23 ± 0,16 мг/дл против 1,37 ± 0,27 мг/дл к концу беременности, $p = 0,007$) [6].

Основной причиной снижения функции почки во время беременности стала ПЭ. Развитие острого повреждения почки отмечалось в 43,2% (41 из 95) и в основном было связано с ПЭ ($p = 0,007$). Другой причиной ОПП стал аГУС в одном случае и ИМВП.

Удивителен случай развития аГУС во время беременности в отсутствие установленного диагноза на этапе исходного заболевания, а затем после выполнения трансплантации:

сама по себе трансплантация является значимым триггером для активации комплемента. Однако в 2015 г. опубликован похожий случай в мировой литературе, когда пациентка развила рецидив аГУС только во время беременности, которая наступила уже с нефротрансплантатом [7]. Как известно, диагноз аГУС ставится на основании сохранения или даже прогрессии симптомов ТМА после родоразрешения при исключении прочих причин, прежде всего септической вторичной ТМА. У нашей пациентки явно были признаки внутрисосудистого гемолиза, тромбоцитопении и ОПП, и впоследствии ей была выполнена биопсия аллотрансплантата с подтверждением ТМА. Диагностическое тестирование для выявления причины аГУС является сложной задачей, однако известно, что до 80% случаев послеродового аГУС имеют генетические нарушения в системе регуляции альтернативного пути комплемента. Эти тесты имеют прогностическую ценность; мутации связаны с повышенным риском рецидива и прогрессирования ХБП. В 2012 г. был зарегистрирован случай послеродового аГУС у молодой женщины, перенесшей трансплантацию печени. Генетические исследования донора ее печени выявили мутацию CFH, приводящую к дефициту фактора H, основного белка регулятора комплемента. Генотип самой пациентки показал, что она гомозиготна по MCP. Ее заболевание было связано с приобретенной мутацией CFH от донора в сочетании с гаплотипом общего фактора восприимчивости MCP у пациентки, что послужило значимым фактором для реализации аГУС во время беременности. К сожалению, у нее же в итоге развилась терминальная почечная недостаточность, потребовавшая диализа, на момент подачи кейс-репорта она не получала лечение экулизумабом [17]. Благодаря последующему исследованию нам удалось определить причину аГУС у нашей пациентки, которыми стали сразу 2 мутации. Использование экулизумаба у нее продиктовано профилактикой развития рецидива аГУС после повторной трансплантации. Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к фактору комплемента 5, которое было одобрено FDA для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии в 2007 г. и для аГУС в 2011 г. Как подтверждает наш случай, экулизумаб оказывается особенно эффективным при рецидиве ТМА после трансплантации [18]. С 2019 г. пациентки с аГУС получают биоаналог оригинального экулизумаба препарат Элизария, сходный терапевтический профиль которого был подтвержден в сравнительных клинических исследованиях [19, 20]. У пациентов с аГУС показана эффективность российского биоаналога экулизумаба как при купировании острых эпизодов ТМА, так и при профилактике рецидивов аГУС [21, 22].

Еще одним важным аспектом оценки исходов после нефротрансплантации является недоношенность, которая считается основной причиной заболеваемости и смертности младенцев. В нашем исследовании преждевременные роды произошли в 42,2% (n = 82), однако в задачи исследования не входила оценка катамнеза новорожденных.

Несмотря на то что предпочтительным методом родоразрешения после трансплантации в связи с высоким риском инфекционных осложнений являются роды через естественные пути, во всем остается крайне высокой частота кесарева сечения (92,1%, n = 81), что отчасти связано с боязнью естественных родов у соматически отягощенных пациенток. Однако почти треть пациенток родоразрешается экстренно. Основным показанием к экстренному оперативному родоразрешению явилось нарастание тяжести ПЭ (29,4%, n = 30).

Согласно данным систематического обзора и метаанализа, экстренное кесарево сечение было связано со значительно повышенными показателями неонатальной заболеваемости и смертности, а также материнских осложнений, включая инфекцию в области хирургического вмешательства, ИМВП, расхождение швов и повторное хирургическое вмешательство, чем при плановом кесаревом сечении [23]. Реципиенты трансплантата подвергаются более высокому риску оперативного родоразрешения независимо от ранее выявленных факторов риска, однако наше исследование дополняет существующую литературу и позволяет предположить, что недостаточно тщательное долгосрочное ведение пациенток на этапе планирования беременности с модификацией возможных факторов риска является основной задачей для предотвращения экстренного кесарева сечения у реципиентов трансплантата и минимизации общего количества оперативного родоразрешения.

ВЫВОДЫ

Трансплантация почки, помимо основной задачи по «излечению» от азотемии, является эффективным методом для восстановления фертильности у женщин с терминальной ХБП. Однако такая беременность не лишена рисков (в частности, недоношенность, малые для гестационного возраста дети и гипертонические расстройства беременности). Идеальный профиль потенциальной матери включает «нормальную» или «хорошую» функцию трансплантата (обычно определяемую как скорость клубочковой фильтрации, СКФ ⩾ 60 мл/мин), скудную или отсутствующую протеинурию (обычно определяемую как ниже 500 мг/дл), нормальное или хорошо контролируемое артериальное давление (только один препарат и отсутствие признаков поражения органов-мишеней), коррекцию анемии и отсутствие недавнего острого отторжения, а также иммуносупрессию в низких дозах без использования потенциально тератогенных препаратов. В этом случае риск ухудшения функции почек практически незначителен. По-видимому, неадекватная коррекция АГ и анемии на этапе планирования беременности и приводит к увеличению риска материнских осложнений. Кроме этого, чем хуже функция трансплантата в дебюте беременности, тем выше риск развития преэклампсии.

Рутинную оценку функции трансплантата, коррекцию анемии и АГ во время беременности стоит проводить междисциплинарно акушером-гинекологом и нефрологом даже у бессимптомных пациенток. Также важна своевременная диагностика таких осложнений, как преэклампсия, анемия и ИМВП, которые могут быть основными причинами дисфункции трансплантата.

Поступила / Received 15.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2024
Принята в печать / Accepted 18.03.2024

Список литературы / References

1. Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron.* 2002;92(3):735–737. https://doi.org/10.1159/000064079.
2. Shah S, Verma P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. Int J Nephrol. 2016;2016:4539342. https://doi.org/10.1155/2016/4539342.
3. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(2):290–298. https://doi.org/10.2215/CJN.06170612.
4. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Radomski JS, Gaughan WJ, McGrory CH, Armenti VT; National Transplantation Pregnancy Registry. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2007:29–42. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18642451.
5. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, Segev DL. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2388–2404. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x.
6. 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. https://doi.org/10.1186/s12882-019-1213-5.
7. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Births in the United States, 2016. *NCHS Data Brief.* 2017;(287):1–8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155684
8. Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han DJ, Yang WS, Park SK. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. Transplantation. 2008;85(10):1412–1419. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318170f8ed.
9. Vannevel V, Claes K, Baud D, Vial Y, Golshayan D, Yoon EW et al. Preeclampsia and Long-term Renal Function in Women Who Underwent Kidney Transplantation. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):57–62. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002404.
10. Haas M, Mayer G. Cyclosporin A-associated hypertension-pathomechanisms and clinical consequences. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(3):395–398. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027761.
11. Garlo K, Dressel D, Savic M, Vella J. Successful eculizumab treatment of recurrent postpartum atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. *Clin Nephrol Case Stud.* 2015;3:8–13. https://doi.org/10.5414/CNCS108491.
12. Al-Otaibi T, Gheith OA, Nagib AM, Nair P, Zakaria ZE, Halim MA et al. Pregnancy After Renal Transplant: Single Center Experience From the Middle East in Patients Using Different Calcineurin Inhibitors. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(Suppl 1):99–104. https://doi.org/10.6002/ect.MESOT2018.O42.
13. van Buren MC, Gosselink M, Groen H, van Hamersvelt H, de Jong M, de Borst MH et al. Effect of Pregnancy on eGFR After Kidney Transplantation: A National Cohort Study. *Transplantation.* 2022;106(6):1262–1270. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003932.
14. Atallah D, El Kassis N, Salameh C, Safi J, Bejjani L, Lutfallah F et al. Pregnancy and renal transplantation. *J Med Liban.* 2015;63(3):131–137. https://doi.org/10.12816/0015835.
15. Brown JH, Tellez J, Wilson V, Mackie IJ, Scully M, Tredger MM et al. Postpartum aHUS secondary to a genetic abnormality in factor H acquired through liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(6):1632–1636. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.03991.x.
16. Forbes TA, Bradbury MG, Goodship TH, McKiernan PJ, Milford DV. Changing strategies for organ transplantation in atypical haemolytic uraemic syndrome: a tertiary case series. *Pediatr Transplant.* 2013;17(3):E93-9. https://doi.org/10.1111/petr.12066.
17. Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA, Davydkin IL, Korobkin AV, Shamrai VS et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol.* 2021;100(11):2689–2698. https://doi.org/10.1007/s00277-021-04624-7.
18. Птушкин ВВ, Кулагин АД, Лукина ЕА, Давыдкин ИЛ, Константинова ТС, Шамрай ВС и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):77–84. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000818.
Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, Davydkin IL, Konstantinova TS, Shamrai VS et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;92(7):77–84. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000818.
19. Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urology & Nephrology Open Access Journal.* 2020;8(2):37–40. Available at: https://www.generium.ru/upload/preparations/elizariya/Lavrishcheva-IV-et-al.-aHUS-case-report_UNOAJ-08-00272.pdf?ysclid=luwplwxjrf570050976.
20. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Шифман ЕМ. Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021;30(3):25–30. https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-25-30.
Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Shifman EM. Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2021;30(3):25–30. (In Russ.) https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-25-30.
21. Yang XJ, Sun SS. Comparison of maternal and fetal complications in elective and emergency cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(3):503–512. https://doi.org/10.1007/s00404-017-4445-2.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Т.В. Кирсанова, З.С. Ходжаева**
Концепция и дизайн исследования – **Т.В. Кирсанова, Т.А. Федорова, З.С. Ходжаева, Е.П. Колобов**
Написание текста – **Т.В. Кирсанова, Т.А. Федорова, З.С. Ходжаева, Е.П. Колобов**
Обзор литературы – **Т.А. Федорова, З.С. Ходжаева, Е.П. Колобов**
Анализ материала – **Т.А. Федорова, З.С. Ходжаева, Е.П. Колобов**
Статистическая обработка – **З.А. Пилия, Н.А. Роззина, Н.Ф. Кравченко**
Редактирование – **Е.П. Колобов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Tatiana V. Kirsanova, Zulfiya S. Khodzhaeva**
Study concept and design – **Tatiana V. Kirsanova, Tatiana A. Fedorova, Zulfiya S. Khodzhaeva, Evgeniy P. Kolobov**
Text development – **Tatiana V. Kirsanova, Tatiana A. Fedorova, Zulfiya S. Khodzhaeva, Evgeniy P. Kolobov**
Literature review – **Tatiana A. Fedorova, Zulfiya S. Khodzhaeva, Evgeniy P. Kolobov**
Material analysis – **Tatiana A. Fedorova, Zulfiya S. Khodzhaeva, Evgeniy P. Kolobov**
Statistical processing – **Zafida A. Piliya, Nina A. Rozina, Natalia F. Kravchenko**
Editing – **Evgeniy P. Kolobov**

Информация об авторах:

Кирсанова Татьяна Валерьевна, ведущий научный сотрудник Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-6125-590X; a_tatya@mail.ru

Кравченко Наталья Федоровна, старший научный сотрудник 1-го отделения патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; natakravchenko11@gmail.com
Пилия Зафида Алексеевна, аспирант 1-го отделения патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; zafida@mail.ru
Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0001-8159-3714; zkhodjaeva@mail.ru
Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0001-6883-4456
Розина Нина Александровна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для лечения больных острым инфарктом миокарда, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; rozina.nina@gmail.com
Колобов Евгений Павлович, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии медицины катастроф, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; https://orcid.org/0009-0000-9798-5640

Information about the authors:

Tatiana V. Kirsanova, Lead Researcher of the Institute of Anesthesiology-Resuscitation and Transfusiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6125-590X; a_tatya@mail.ru
Natalia F. Kravchenko, Senior Researcher of High Risk Pregnancy Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; natakravchenko11@gmail.com
Zafida A. Piliya, Postdoc of High Risk Pregnancy Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; zafida@mail.ru
Zulfiya S. Khodzhaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8159-3714; zkhodjaeva@mail.ru
Tatiana A. Fedorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Transfusiology and Extracorporeal Hemocorrection, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6883-4456
Nina A. Rozina, Anesthesiologist-Resuscitator of the Intensive Care Unit for the Treatment of Patients with Acute Myocardial Infarction, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; rozina.nina@gmail.com
Evgeniy P. Kolobov, Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; https://orcid.org/0009-0000-9798-5640