

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-2-52-60

ПЕРВЫЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО ВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ СИМУЛЬТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ И ПОЧКИ С РЕНО-ПОРТАЛЬНОЙ ТРАНСПОЗИЦИЕЙ

О.В. Ткаченко¹, К.У. Вильчук¹, О.О. Руммо², И.В. Курлович¹, А.Е. Щерба²,
И.В. Наумчик¹, С.Ю. Нагибович¹, О.А. Панкратова¹, В.В. Римашиевский¹,
М.В. Белуга¹, Д.А. Федорук²

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

² ГУ «Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей»,
УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена вопросу ведения беременности и родоразрешения после симультанной трансплантации печени и почки (СТПП). Приведены общие исторические и статистические сведения, и представлен первый в мировой практике клинический случай благоприятного исхода беременности у пациентки после СТПП с рено-портальной транспозицией.

Ключевые слова: беременность, симультанная трансплантация печени и почки, рено-портальная транспозиция, критический стеноз воротной вены, сплено-ренальный шунт, аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь.

THE FIRST EXPERIENCE OF SUCCESSFUL PREGNANCY AFTER SIMULTANEOUS LIVER-KIDNEY TRANSPLANTATION WITH RENO-PORTAL TRANSPOSITION

O.V. Tkachenko¹, K.U. Vilchuk¹, O.O. Rummo², I.V. Kurlovich¹, A.E. Shcherba²,
I.V. Naumchik¹, S.Yu. Nagibovich¹, O.A. Pankratova¹, V.V. Rimashevski¹,
M.V. Beluga¹, D.A. Fedoruk²

¹ Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

² Republican Scientific Practical Centre of Organ and Tissue Transplantation, Minsk 9 Municipal Clinic, Minsk, Republic of Belarus

The article is dedicated to the problem of pregnancy management and delivery after simultaneous liver-kidney transplantation (SLKT). The article contains general historic and statistic information, and presents the first real world clinical case of favorable pregnancy outcome in patient after simultaneous liver-kidney transplantation with reno-portal transposition.

Key words: pregnancy, simultaneous liver-kidney transplantation, reno-portal transposition, portal vein critical stenosis, splenorenal shunt, polycystic kidney and hepatic disease.

ВВЕДЕНИЕ

Стремительное развитие медицины в XXI веке позволяет в настоящее время не только обеспечить спасение жизни пациентов, ранее считавшихся безнадежными, но и сохранить достойное качество жизни таких пациентов. Внедрение современных медицинских технологий и научных разработок

в деятельность учреждений здравоохранения, организация междисциплинарного взаимодействия республиканских научно-практических центров способствуют сохранению здоровья населения, решению проблем демографической безопасности, формированию благоприятных исходов в сложных клинических ситуациях. На сегодняшний день вы-

Для корреспонденции: Ткаченко Ольга Владимировна. Адрес: 220053, Минск, ул. Орловская, д. 66.
Тел. (017) 233-29-71, МТС +375-298-570-025. E-mail: tkachenkoolgavladimirovna@gmail.com.

For correspondence: Tkachenko Olga Vladimirovna. Address: 66, Orlovskaya st., Minsk, 220053, Republic of Belarus.
Tel. (017) 233-29-71. E-mail: tkachenkoolgavladimirovna@gmail.com

сокий уровень развития отечественных трансплантологии, акушерства и гинекологии, перинатологии обеспечивает возможность рождения здоровых детей даже у женщин после трансплантации органа или комплекса органов. И здесь врачебная стратегия направлена на достижение двойного результата: не только благоприятного исхода беременности, но и сохранения здоровья этих пациенток в дальнейшем. В Республике Беларусь в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» накоплен определенный опыт ведения беременности и родоразрешения пациенток с трансплантированной почкой. Однако сочетание беременности с мультивисцеральной трансплантацией – новая клиническая ситуация, требующая комплексного подхода и междисциплинарного взаимодействия.

В ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» 16 ноября 2016 года в сроке доношенной беременности была родоразрешена пациентка после симультанной трансплантации печени и почки (СТПП). За период с 2012 года в нашей стране выполнено 7 СТПП у взрослых и 9 – у детей [1]. Однако это первый в Республике Беларусь случай вынашивания беременности и рождения ребенка у пациентки с трансплантированным комплексом «печень–почка».

По литературным данным, существует весьма ограниченное число наблюдений по ведению пациентов после СТПП. В своем докладе «Трансплантация печени в России: 25-летний опыт и современные возможности» на II Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» 8–10 июня 2015 года председатель Российского трансплантологического общества, главный специалист трансплантолог Минздрава России, директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» (ФНЦТИО), академик РАН С.В. Готье сообщает о двух случаях СТПП у взрослых пациентов [2]. Вместе с тем в России одна из самых больших в мире программ трансплантации детям раннего детского возраста, так, сотрудники отделения трансплантации почки и печени ФНЦТИО приводят данные о 7 случаях симультанной трансплантации печени и почки за период с 2005-го по 2015 г. у детей в возрасте от 2 до 11 лет. Во всех случаях детям была выполнена родственная трансплантация, была пересажена почка и доля или сектор печени, а не солидный орган [3]. Тем не менее необходимо отметить, что в русскоязычной литературе отсутствуют данные о вынашивании беременности и родоразрешении пациентов после СТПП.

В международных источниках описано определенное количество случаев комбинированной симультанной (combined liver-kidney transplantation (CLKT)/simultaneous liver-kidney transplantation (SLKT/LKT) трансплантации печени и почки [4, 5].

Так, M.B. Doyle et al. (2016), секция абдоминальной трансплантации Вашингтонского университета в Сент-Луисе, США (Department of Surgery, Section of Abdominal Transplantation, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA), сообщают о наблюдении 52 пациентов после такого вида мультивисцеральной трансплантации за период с января 2000-го по декабрь 2014 года [6]. По данным K.E. Lunsford et al. (2016), в Лос-Анджелесе (David Geffen School of Medicine at UCLA) с января 2004-го по август 2014 года выполнено 145 трансплантаций комплекса «печень–почка» [7]. Тем не менее H. Jalanko (2014), Helsinki University Central Hospital, Finland, отмечает, что СТПП – операция достаточно редкая и ежегодно в мире выполняется только от 10 до 30 таких трансплантаций [8]. Ряд исследователей считает также, что в случае СТПП имеет место феномен порталной толерантности, когда пересаженная печень начинает выполнять протекторную роль по отношению ко второму органу трансплантированного комплекса, защищая его от иммунологического повреждения и отторжения, что улучшает прогноз у таких пациентов по сравнению с реципиентами отдельных солидных органов [7, 9].

Основными показаниями для СТПП является целая группа генетически детерминированных аутосомно-рецессивных заболеваний с поражением ферментных систем или структуры печени и почек, таких как болезнь Гирке или гликогеноз типа 1a (glycogen storage disease type 1a – GSD 1a), болезнь Менкеса или лейциноз, метилмалоновая ацидурия (Menkes disease, leucinosis), первичная гипероксалурия 1-го типа (primary hyperoxaluria type 1) и аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь (autosomal recessive polycystic kidney and hepatic disease). Среди других показаний для СТПП отмечают атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), фульминантную форму гепатита В с развитием почечной недостаточности, алкогольный цирроз, ассоциированный с болезнью Бергера (нефропатией IgA-типа), и криптогенный цирроз печени в сочетании с хроническим нефритом [5, 9, 10].

Несмотря на наличие публикаций об определенном числе успешно выполненных СТПП, имеются единичные сообщения о ведении беременности и родоразрешении реципиенток такого варианта трансплантированного комплекса [11]. Так, M. Belingheri et al. (2007), Maggiore Policlinico Hospital, Milan, Italy, сообщают о беременности у 21-летней пациентки через 2 года после СТПП по поводу болезни Гирке. Беременность протекала без осложнений и завершилась абдоминальным родоразрешением в 37 недель беременности с рождением маловесного ребенка [12]. Долгосрочных наблюдений по поводу

функции трансплантированных органов и развития ребенка в данной статье не приводится. P.J. Lee et al. (2004), Charles Dent Metabolic Unit, London, UK, описывают течение трех беременностей после СТПП с рождением маловесных детей, что авторы связывают с приемом иммуносупрессивной терапии [13].

F.R. Pruvot et al. (1997), Hopital Calmette, Paris, France, сообщают о двух последовательных беременностях у 29-летней пациентки после СТПП по поводу первичной гипероксалурии 1-го типа. Оба ребенка были маловесными к сроку гестации, родоразрешение выполнялось в 35 и 37 недель беременности. Функция донорской печени оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения, однако отмечалась дисфункция пересаженной почки во время обеих беременностей с возвращением к прежнему уровню в послеродовом периоде и выходом на стойкое нарушение функции ренального трансплантата через 17 месяцев после родоразрешения [14, 15].

В нашем случае техника выполнения трансплантации печени была усложнена необходимостью имплантации донорской печени на фоне критического стеноза воротной вены и спонтанного сплено-ренального шунта больших размеров и потребовала применения высокотехнологичной методики формирования рено-портальной транспозиции. Согласно литературным данным, такая ситуация еще 5 лет назад считалась абсолютным противопоказанием для выполнения трансплантации печени, а такие пациенты – неоперабельными [16–18]. В последние годы благодаря совершенствованию хирургических методов лечения появилась возможность обеспечения адекватной гемодинамики в сосудах портальной системы у пациентов с такой сосудистой мальформацией путем выполнения рено-портальной или порто-кавальной транспозиции [19, 20]. Однако эти методики большинством исследователей считаются наиболее сложными, связанными с высокой заболеваемостью и риском смерти реципиента в раннем послеоперационном периоде в случае неполной коррекции существующей портальной гипертензии, приводящей к скорой дисфункции печеночного трансплантата [16, 20]. В литературе описано крайне малое количество успешно выполненных транспозиций такого вида и не описано ни одного случая успешного вынашивания беременности у этой категории пациентов, что позволяет считать нашу клиническую ситуацию успешного вынашивания беременности у пациентки после симультанной трансплантации печени и почки с рено-портальной транспозицией на фоне критического стеноза воротной вены не имеющей аналогов в мире [18, 20].

Таким образом, наличие нерешенных проблем и неосвещенных вопросов в наблюдении беременных женщин после СТПП, а также отсутствие русскоязычных публикаций и малое количество международных сообщений по данной теме выявляют необходимость освещения всех исследований, связанных с этой областью современного акушерства и гинекологии и трансплантологии с целью возможности обмена опытом и повышения профессионального уровня практикующих врачей.

Согласно данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации (European Dialysis and Transplantation Association, EDTA), а также ESPN/ERA-EDTA регистра (Registry of the European Society for Paediatric Nephrology and the European Renal Association), третьей (после гломерулонефрита и врожденных аномалий мочевой системы) причиной хронической почечной недостаточности, приводящей к необходимости диализа и трансплантации почки, является аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь [21]. При выраженных печеночных проявлениях данная патология является также одним из частых показаний для СТПП [22, 23]. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь стала показанием для трансплантации комплекса «печень–почка» и у нашей пациентки.

Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь – редкое генетически детерминированное заболевание, характеризующееся сочетанным поражением почек и печени разной степени выраженности и встречающееся с частотой 1 на 20 000 новорожденных. Риск встречи двух гетерозиготных носителей мутантного гена PKHD1, имеющего хромосомную локализацию p12.3-p12.2 и приводящего к нарушению синтеза белка фиброцистина, экспрессирующегося в эпителии собирательных канальцев почек, протоков печени и поджелудочной железы, составляет 1 на 5 000, так как гетерозиготное носительство определяется у каждого 70-го в популяции [24–27]. Диагноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни выставляется на основании критериев K. Zerres, включающих наличие типичных изменений почек, выявляемых при визуализирующих методах исследования, таких как нефромегалия, гиперэхогенность и нарушение дифференцировки почечной паренхимы в сочетании с хотя бы одним из признаков: патологоанатомическое подтверждение диагноза у родного sibsa, отсутствие поликистоза почек при ультразвуковом обследовании родителей в возрасте старше 30 лет, наличие клинически и гистологически подтвержденного фиброза печени [28]. Заболевание имеет неблагоприятный прогноз: более 25% больных погибает в детском возрасте, из них 70,9% – в неонатальном периоде, 18,2% – в течение 1-го года жизни [24, 25, 27]. Многочисленные исследования показывают, что нефрологический прогноз

зависит от возраста манифестации заболевания. При наличии перинатальных проявлений терминальная почечная недостаточность (ТПН) формируется к 11 годам в 24% случаев, к 17 годам – в 47%. При более поздней клинической манифестации у 50% пациентов терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) развивается к 35 годам [26, 29]. Увеличение объема почек также относится к прогностически неблагоприятным признакам, так как отражает степень вовлечения в патологический процесс почечной паренхимы [24, 26]. Степень выраженности клинических проявлений и витальный прогноз определяются характером мутаций гена PKHD1, которых в настоящее время диагностировано более 305 [30]. По данным T.T. Luoto et al. (2014), поражение печени имеют все больные с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью. Диагностируется оно, как правило, в возрасте 20–30 лет и представлено у 50% пациентов гепатомегалией и формированием кист внутривнутрипеченочных желчных протоков (синдромом Кароли), в более чем 30% случаев наблюдается также спленомегалия и портальная гипертензия. Степень выраженности печеночных изменений в ряде случаев также может определять витальный прогноз [23, 31, 32].

Медикаментозная терапия заболевания носит симптоматический характер. Трансплантация почки является терапией выбора при развитии терминальной стадии ХПН, однако пациенты с данным заболеванием имеют повышенный риск развития холангиокарциномы, поэтому больным с портальной гипертензией и выраженным перипортальным фиброзом показана комбинированная симультанная трансплантация печени и почки [22–24, 33].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., 1985 года рождения, первый ребенок молодых здоровых родителей, не имевших заболеваний почек и печени. Беременность протекала без осложнений, завершилась срочными родами. До 10 месяцев девочка росла и развивалась соответственно возрасту, однако мать отмечала некоторое увеличение живота ребенка. Заболевание у пациентки было впервые выявлено в возрасте 10 месяцев при госпитализации по поводу пневмонии. При клинико-лабораторном обследовании были обнаружены гепатоспленомегалия и увеличение почек, сопровождавшиеся протеинурией и повышением уровня креатинина сыворотки крови. Пациентка была обследована в отделении гематологии: гематологической патологии не выявлено.

В 1990 году, в возрасте 5 лет, девочка была направлена на консультацию в отделение медико-генетического консультирования УЗ «7-я город-

ская клиническая больница» г. Минска (сейчас – ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»). По данным консультативного заключения, психомоторное и половое развитие соответствуют возрасту. Живот увеличен в размерах, выраженная венозная сеть на груди и животе, гепатоспленомегалия. По данным пальпации и перкуссии: нижний край печени на 4–5 см ниже возрастной нормы, селезенки – на 5 см. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости были выявлены следующие изменения: печень увеличена, структура крупнозернистая, диффузно неоднородная, уплотнены стенки желчного пузыря, почки четко не контурируются, эхогенность резко повышена, структура неоднородная, корковый слой и полостная система не дифференцируются, поджелудочная железа увеличена в размерах, не изменена, селезенка 116 × 42 мм, структура однородная, эхогенность повышена. Согласно данным обследования, у пациентки предположен синдром Перлмана – аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся висцеромегалией и поражением почек. Ввиду отсутствия возможности проведения лабораторных тестов в те годы диагноз не был достоверно верифицирован. Семье была разъяснена генетическая ситуация: наличие 25% риска рождения детей с данным заболеванием в дальнейшем и отсутствие методов пренатальной диагностики. Печальное совпадение, но в семье, где вероятность рождения больного ребенка составляла 25%, родились две девочки с такой патологией – у пациентки была младшая сестра, которая умерла в возрасте 17 лет от острой почечной недостаточности на фоне аутосомно-рецессивной поликистозной болезни.

Этиологического лечения данного заболевания, как в те годы, так и сейчас, не существует, перспективы геномной терапии связывают с генной инженерией и секвенированием генов, «вырезанием» дефектной последовательности нуклеотидов ферментами-рестриктазами в цепочках ДНК. Однако данное направление медицинской генетики все еще находится в стадии разработки. Опыт патогенетической терапии в настоящее время представлен небольшими по объему клиническими исследованиями эффективности препаратов соматостатина (окреотида), блокаторов вазопрессина 2-го типа (толваптана) и экспериментально ингибитора тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста, однако дальнейшие клинические испытания этих лекарственных средств еще только планируются. Поэтому помочь таким пациентам можно лишь проводя симптоматическое лечение для продления периода компенсации и как можно более позднего развития терминальной стадии хронической почечной и печеночной недостаточности. С развитием трансплантологии появилась возможность

спасения жизни таких пациентов путем трансплантации комплекса «печень–почка». Однако в 90-е годы подобные операции не проводились, и пациентка периодически находилась на стационарном лечении в отделении нефрологии детской областной клинической больницы с диагнозами «хронический гломерулонефрит», «пиелонефрит», «цирроз печени», «портальная гипертензия». Несмотря на проводимое лечение и многократные госпитализации, состояние ее прогрессивно ухудшалось, хотя и не имело фульминантного течения. К 28 годам заболевание достигло терминальной стадии. Уровень креатинина сыворотки крови составлял 479,15 мкмоль/л, мочевины – 39,98 ммоль/л, мочевой кислоты – 595,63 мкмоль/л, щелочной фосфатазы – 227,77 Е/л, аспаратаминотрансферазы – 42,94 Е/л, гемоглобина – 80,2 г/л, тромбоцитов – 58×10^9 /л, скорость клубочковой фильтрации по Коккрофту–Голту составляла 12,6 мл/мин. По данным общего анализа мочи (ОАМ): протеинурия – 0,569 г/л, количество эритроцитов – 25–30 в поле зрения. Суточная протеинурия составляла 0,761 г/сут. Возникла необходимость постоянной почечно-заместительной терапии. Пациентка поступила в нефрологическое отделение УЗ «1-я ГКБ» с диагнозом «поликистозная болезнь с поражением почек; вторичный хронический пиелонефрит, ремиссия; ХПН, терминальная стадия; ХБП 5; цирроз печени криптогенный, класс тяжести В по Чайлд-Пью; синдром портальной гипертензии; варикозное расширение вен пищевода 2-й степени; гепатоспленомегалия; симптоматическая анемия средней степени тяжести». 5 мая 2014 года ей был имплантирован катетер Тенкхоффа для постоянного амбулаторного перитонеального диализа, включающего 4 обмена в сутки. Спустя 2,5 месяца пациентка была внесена в лист ожидания донорской почки. В процессе обследования при компьютерной томографии (КТ) были обнаружены множественные опухолевидные образования печени на фоне цирроза, в левой доле очаговое образование без четких контуров, размерами 77 × 66 × 70 мм. Возникло подозрение на наличие злокачественного новообразования печени. Это обстоятельство коренным образом меняло тактику ведения пациентки, так как наличие злокачественного заболевания является абсолютным противопоказанием для трансплантации органов.

С диагнозом «очаговое новообразование в левой доле печени T3 NX M0; милан минус; ВСЛС минус В» пациентка была обследована в Минском городском клиническом онкологическом диспансере, выполнена пункционно-аспирационная биопсия печени, взяты онкомаркеры, аутоиммунные маркеры. По данным цитологического исследования, найденные образования имели доброкачественную природу.

По результатам исследования консультирована онкологом: данных за онкопатологию не выявлено. Заключительный диагноз: «поликистозная болезнь с поражением печени и почек; вторичный хронический пиелонефрит, ремиссия; ХПН, терминальная стадия; ХБП 5 Д; цирроз печени криптогенный, класс тяжести В по Чайлд-Пью; MELD 19; смешанная форма портальной гипертензии; спленомегалия; гиперспленизм; варикозное расширение вен пищевода 2-й степени; портальная гастропатия: хронический поверхностный гастробульбит; асцит; симптоматическая анемия средней степени тяжести». В ходе дополнительного обследования пациентки по данным КТ-ангиографии был выявлен критический стеноз воротной вены и спонтанный сплено-ренальный шунт больших размеров, сформировавшийся на фоне портальной гипертензии. Данная анатомическая особенность вносит значительный вклад в гемодинамические характеристики портальной перфузии и требует выполнения сосудистой реконструкции на этапе имплантации печеночного графта. Это необходимо для предупреждения развития ранней дисфункции трансплантата, которая может возникнуть на фоне изменения объемного кровотока по воротной вене за счет стеноза и выраженного сплено-ренального сброса. Оптимальным вариантом сосудистой реконструкции в данном случае является выполнение рено-портальной транспозиции (рис.).

Консилиумом врачей ГУ «РНПЦ трансплантации органов и тканей» (ГУ «РНПЦ ТОТ») 17 ноября 2014 года пациентке выдано заключение о необходимости трансплантации печени с рено-портальной транспозицией и почки.

После 11 месяцев постоянного амбулаторного перитонеального диализа в ГУ «РНПЦ ТОТ» на базе УЗ «9-я ГКБ» г. Минска 1 апреля 2015 года пациентке выполнена сочетанная ортотопическая трансплантация печени с рено-портальной транспозицией и гетеротопическая интраабдоминальная трансплантация почки.

При эмиссионном доплеровском картировании трансплантатов через 21 день после операции перфузия паренхимы пересаженных органов хорошая, острых жидкостных скоплений и свободной жидкости в брюшной полости нет. Лабораторные показатели соответствуют популяционным возрастным нормам. Признаков отторжения пересаженных органов нет.

После трансплантации пациентка находилась на диспансерном учете у гепатолога и нефролога, регулярно проходя полное лабораторно-инструментальное обследование. На одном из таких приемов, 12 апреля 2016 года, через 1 год после трансплантации, при выполнении УЗИ почечного трансплантата в матке было обнаружено плодное яйцо.

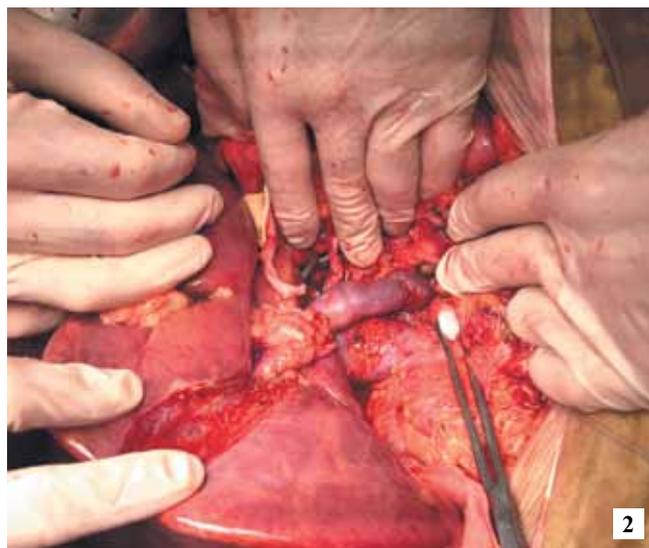
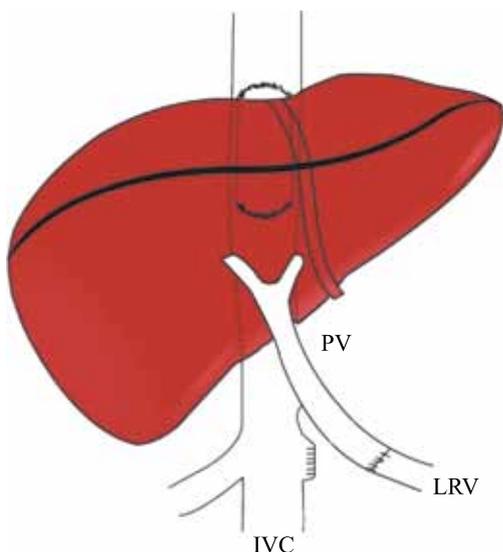


Рис. Рено-портальная транспозиция: 1 – графическое изображение рено-портальной транспозиции (J.P. Lerut, D. Mazza, V. Van Leeuw et al.): PV – воротная вена (*vena portae*); IVC – нижняя полая вена (*vena cava inferior*); LRV – левая почечная вена (*vena renalis sinistra*); 2 – окончательный вид анастомоза между воротной веной трансплантата печени и левой почечной веной реципиента – пациентки А. (рено-портальная транспозиция)

Fig. Reno-portal transposition: 1 – graphic image of reno-portal transposition (J.P. Lerut, D. Mazza, V. Van Leeuw et al.): PV – portal vein (*vena portae*); IVC – inferior cava vein (*vena cava inferior*); LRV – left renal vein (*vena renalis sinistra*); 2 – the final view of anastomosis between the portal vein of the liver graft and the left renal vein of the recipient – the patient A. (reno-portal transposition)

Учитывая тяжелую соматическую патологию и наличие генетически детерминированного заболевания, пациентке было предложено прерывание беременности по медицинским показаниям, от которого женщина категорически отказалась. Для дальнейшего обследования и лечения с диагнозом «беременность II недель; состояние после ортотопической трансплантации печени по поводу цирроза печени и гетеротопической трансплантации почки по поводу поликистоза с исходом в нефросклероз и терминальную стадию почечной недостаточности» пациентка была госпитализирована в отделение патологии беременности № 1 (ОПБ № 1) ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Учитывая, что заболевание матери имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, т. е. она является гомозиготным носителем мутации в гене *RKHDI*, вероятность гетерозиготного носительства мутации у здорового мужа составляет 1:70 (популяционная), риск рождения ребенка с *ARPKD* составляет 0,7%. На основании проведенного обследования, учитывая низкий уровень генетического риска, компенсированное состояние пациентки, нормальные показатели азотвыделительной и фильтрационной функции трансплантированной почки, хорошее функционирование гепатобилиарной системы, консилуумом врачей, включая акушеров-гинекологов и трансплантологов, пациентке было разрешено пролонгирование беременности с постоянным мониторингом состояния трансплантатов. При вы-

явлении дисфункции – прерывание беременности по медицинским показаниям.

Пациентка после СТПП с ренопортальной транспозицией, получавшая иммуносупрессивную терапию в течение всей беременности, находилась в группе высокого риска по развитию тромбозов, септических осложнений, гестационного сахарного диабета, преэклампсии. Учитывая это, за период беременности было проведено 5 профилактических госпитализаций в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». При повторных госпитализациях выполнялось полное клинико-лабораторное обследование с целью ранней диагностики осложнений, оценки состояния плода и трансплантатов. Проведенное комплексное обследование свидетельствовало о благоприятном течении беременности и сохранной функции трансплантатов. Среди осложнений беременности были отмечены анемия сочетанного генеза, варьировавшая на фоне проводимого лечения от средней до легкой степени и имеющая непрерывное перманентное течение, угроза прерывания беременности в сроке 18–19 недель и кольпит с рецидивирующим течением. В динамике наблюдения пациентка постоянно получала антианемическую терапию препаратами железа с энтеральным и парентеральным путем введения, фолиевой кислоты, витаминами группы В. Среди других препаратов ей были назначены лекарственные средства растительного происхождения с желчегонным и диуретическим эффектом, уменьшающие азоте-

мию, гепатопротекторы и липотропы (экстракт листьев артишока, препараты урсодезоксихолевой кислоты), спазмолитическая терапия дротаверином путем внутривенного капельного введения и папаверином в виде ректальных суппозиториев, вагинальные суппозитории с метронидазолом и миконазолом для санации влагалища. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика показателей и купирование осложнений. За период беременности были внесены изменения в базовую схему иммуносупрессии: суточная доза такролимуса была увеличена согласно прибавкам массы тела и увеличению объема распределения соответственно с 5 до 7 мг, терапия глюкокортикостероидами сохранялась на прежнем уровне – суточная доза метилпреднизолона составляла 4 мг в течение всей беременности и периода родоразрешения.

В течение беременности женщине выполнялись пренатальные исследования по программе скрининга беременных: комбинированный скрининг 1-го триместра (ультразвуковое исследование плода с измерением толщины воротникового пространства и определение трех биохимических маркеров), ультразвуковое исследование плода в сроках 20 и 32 недели беременности. По результатам пренатального исследования патология плода не выявлена. По данным доплерометрического и кардиотокографического исследований, состояние плода оставалось удовлетворительным на протяжении всего периода наблюдения.

При цветном доплеровском картировании кровотока в почечном трансплантате визуализировался во всех отделах до капсулы, резистивный индекс соответствовал норме, со стороны трансплантата печени перфузия паренхимы также оставалась без патологических изменений в течение всего периода наблюдения. По данным суточного мониторинга АД, отклонений от нормы также не наблюдалось: средние значения систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы составляли 100/70 и 90/62 мм рт. ст. соответственно. В течение всей беременности у пациентки сохранялся повышенный уровень мочевой кислоты, варьировавший в пределах 406,3–499,1 мкмоль/л, и пониженный уровень тромбоцитов – $67,1 \times 10^9/\text{л}$ – $129 \times 10^9/\text{л}$, что могло бы быть расценено как предиктор развития преэклампсии. Однако, по литературным данным, гиперурикемия и тромбоцитопения довольно часто наблюдаются в посттрансплантационном периоде у реципиентов комплекса «печень–почка» [4, 5, 21], и у данной пациентки на прегестационном этапе вариативность этих показателей соответствовала указанному диапазону. Суточная протеинурия за весь период беременности варьировала от 0,018 до 0,147 г/сут. По данным ОАМ, анализа мочи по Нечипоренко, Зимницкому, микробиологическому

исследованию мочи патологических изменений не было. Благоприятное течение беременности и отсутствие признаков нарушения функции почечного и печеночного трансплантатов позволило пролонгировать беременность до срока доношенной.

В плановом порядке в условиях комбинированной спинально-эпидуральной анестезии в сроке 38–39 недель в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» было выполнено абдоминальное родоразрешение пациентки. Операция имела ряд технических сложностей ввиду распространенного спаечного процесса после обширного оперативного вмешательства открытым доступом при ортотопической трансплантации печени и гетеротопической трансплантации почки: мочеточник почки-трансплантата был спаян с передней стенкой матки в области нижнего сегмента, ободочная кишка – с париетальным листком брюшины передней брюшной стенки. Несмотря на имеющиеся трудности, операция прошла без осложнений, ранения мочеточника и ободочной кишки удалось избежать. Ребенок мужского пола массой 3030 г, длиной 47 см родился в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. При рождении был осмотрен педиатром-генетиком: по данным физикального обследования патологических изменений не выявлено. На 3-и сутки выполнено УЗИ органов брюшной полости ребенка: гепатобилиарная система соответствует возрастным нормам, УЗИ-признаки мочекаменного диатеза, расширение ЧЛС обеих почек. По данным УЗИ головного мозга и сердца, структуры соответствуют 25-му перцентилю для детей данной возрастной группы, патологических изменений нет. У матери послеоперационный период протекал без осложнений: рана зажила первичным натяжением, признаков дисфункции трансплантационных органов по данным лабораторных и инструментальных исследований не отмечено. В связи со способностью иммунодепрессантов проникать в грудное молоко лактация была подавлена назначением каберголина в общепринятых дозировках. Увеличенная за период беременности суточная доза такролимуса в перипартальный период составляла 7 мг и была снижена до базового уровня 5 мг в течение первых суток после родоразрешения. Доза метилпреднизолона в течение всего периода наблюдения оставалась без изменений и составляла 4 мг. На восьмые сутки послеоперационного периода были сняты швы, женщина вместе с ребенком выписана домой.

Спустя 4 месяца наблюдения повторное обследование не выявило никаких патологических изменений в состоянии ребенка. Органы брюшной полости мальчика развиты правильно, структурной и функциональной патологии по данным инструментальных исследований не выявлено. Лабораторные

показатели соответствуют популяционным. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Через 4 месяца после родоразрешения состояние пациентки также удовлетворительное, признаков острого или хронического отторжения, ухудшения функции трансплантированных печени и почки нет. Уровни лабораторных показателей соответствуют прегестационным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хотелось бы отметить благоприятный исход беременности у нашей пациентки после СТПП: родился здоровый доношенный ребенок без патологии мочевой, гепатобилиарной и других систем организма, с нормальной массой тела, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, беременность и роды не оказали негативного влияния на функционирование трансплантированного комплекса и ее самочувствие в ближайшем периоде. С течением времени наблюдение за пациенткой и ее ребенком будет продолжено с целью мониторинга ее состояния, определения долгосрочного прогноза выживаемости трансплантатов, изучения особенностей развития ее ребенка.

Беременность при наличии трансплантированных органов всегда связана с повышенным риском акушерских и перинатальных осложнений, а также риском нарушения функции трансплантата. При сочетанных трансплантациях, когда в организме функционируют два донорских органа, даже несмотря на феномен поргальной толерантности, риск развития осложнений увеличивается в несколько раз. Такая ситуация требует высококвалифицированной помощи и мультидисциплинарного подхода во время беременности, родоразрешения и в послеродовом периоде. Учитывая относительно небольшой мировой опыт по ведению беременности у таких пациенток, мы надеемся, что наши наблюдения помогут коллегам, занимающимся этой проблемой, принять правильное решение о возможности пролонгирования беременности и объеме необходимых лечебно-диагностических мероприятий в подобной клинической ситуации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Руммо ОО. Инновационные перспективы развития службы органной трансплантации в Республике Беларусь. *Инновационные технологии в медицине*. 2016; 1 (1): 273–285. Rummo OO. Innovation perspectives of the organ transplantation in the Republic of Belarus. *Innovacionnyye tehnologii v medicinie*. 2016; 1 (1): 273–285. [In Russ, English abstract].
2. Готье СВ. Трансплантация печени в России: 25-летний опыт и современные возможности. *Материалы конгресса «Трансплантация и донорство органов»* 8–10 июня 2015 года, Москва. *Gautier SV*. Transplantacya pecheni v Rossii: 25-letniy opyt i sovremennyye vozmojnosti. *Materialy kongressa «Transplantacya i donorstvo organov»*, 8–10 iyunya 2015 goda (electronic resource). Available at: <http://journal.transpl.ru>. doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-93-95.
3. Мойсюк ЯГ. Симультанная трансплантация печени и почки. Опыт ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, 11 марта 2016 года, Москва. *Moysyuk YG*. Simultannaya transplantacya pecheni i pochki. Opyt FNCTIO im. ak. V.I. Shumakova. Paper presented at Title of conference, 11.03.2016, Moscow (electronic resource). Available at: <http://www.nephro.ru>.
4. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel TD. Current status of intestinal and multivisceral transplantation. *Gastroenterol. Rep. (Oxf)*. 2017; 26: 324–328. doi: 10.1093/gastro/gow045.
5. Lisa A, Coscia JM, Davison MJ, Moritz VT, Armenti G. Pregnancy After Liver Transplantation. [Show abstract] *Chapter*. 2017; 23: 57–58.
6. Doyle MB, Subramanian V, Vachharajani N. Results of simultaneous liver and kidney transplantation: a single-center review. *J. Am. Coll. Surg*. 2016; 223: 193–201.
7. Lunsford KE, Bodzin AS, Markovic D. Avoiding futility in simultaneous liver-kidney transplantation: analysis of 331 consecutive patients listed for dual organ replacement. *Ann. Surg*. 2016; 10: 1097–1101.
8. Jalanko H, Pakarinen M. Combined liver and kidney transplantation in children. *Pediatr. Nephrol*. 2014; 29 (5): 805–814.
9. Paterno F, Girnita A, Brailey P. Successful Simultaneous Liver-Kidney Transplantation in the Presence of Multiple High-Titered Class I and II Antidonor HLA Antibodies. *Transplant. Direct*. 2016; 2 (12): 121–123.
10. Cimsit B, Schilsky M, Moini M. Combined liver kidney transplantation: critical analysis of a single-center experience. *Transplant. Proc*. 2011; 43 (3): 901–904.
11. Rao S, Ghanta M, Moritz M, Constantinescu S. Long-Term Functional Recovery, Quality of Life, and Pregnancy After Solid Organ Transplantation. *Med Clin North Am*. 2016; 100 (3): 613–629.
12. Belingheri M, Ghio L, Sala A, Menni F, Trespidi L, Ferrarasso M. Combined liver-kidney transplantation in glycogen storage disease Ia: a case beyond the guidelines. *Liver Transpl*. 2007; 13 (5): 762–764.
13. Lee PJ, Muiesan P, Heaton N. Successful pregnancy after combined renal-hepatic transplantation in glycogen storage disease type Ia. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2004; 27: 537–538.
14. Pruvot FR, Noel C, Declerck N, Valat-Rigot AS, Roumilhac D, Hazzan M. Consecutive successful pregnancies in a combined liver and kidney transplant recipient with type 1 primary hyperoxaluria. *Transplantation*. 1997; 63 (4): 615–616.
15. Skannal DG, Dungy-Poythress LJ, Miodovnik M, First MR. Pregnancy in a combined liver and kidney transplant recipient with type 1 primary hyperoxaluria. *Obstet. Gynecol*. 1995; 86 (4): 64–73.
16. Raja K, Jacob M, Asthana SJ. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *Clin. Exp. Hepatol*. 2014; 4 (4): 320–331. doi: 10.1016/j.jceh.2013.12.003.

17. Akbulut S, Kayaalp C, Yilmaz M, Yilmaz S. Auxiliary reno-portal anastomosis in living donor liver transplantation: a technique for recipients with low portal inflow. *Transpl. Int.* 2012; 25 (6): 73–75. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01471.x.
18. Lai Q, Spoletini G, Pinheiro RS, Melandro F, Guglielmo N, Lerut J. From portal to splanchnic venous thrombosis: What surgeons should bear in mind? *World. J. Hepatol.* 2014; 6 (8): 549–558. doi: 10.4254/wjh.v6.i8.549PMCID: PMC4163738.
19. Moon DB, Lee SG, Ahn CS, Kim KH, Hwang S, Ha TY et al. Technical modification of reno-portal anastomosis in living donor liver transplantation for patients with obliterated portal vein and large spontaneous splenorenal shunts. *Hepato-gastroenterology.* 2008; 55 (88): 2193–2199.
20. Azoulay D, Adam R, Castaing D, Muresan S, Essomba A, Vibert E. Liver transplantation with cavoportal or reno-portal anastomosis: a solution in cases of diffuse portal thrombosis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002; 26 (4): 325–330 [In French, English abstract].
21. ESPN/ERA-EDTA Registry (electronic resource). Available at: <http://www.espn-reg.org>.
22. Chandar J, Garcia J, Jorge L, Tekin A. Transplantation in autosomal recessive polycystic kidney disease: liver and/or kidney? *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30 (8): 1233–1242.
23. Luoto TT, Pakarinen MP, Jahnukainen T, Jalanko H. Liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease: clinical characteristics and management in relation to renal failure. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 59 (2): 190–196.
24. Halvorson CR., Bremmer MS, Jacobs SC. Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis and treatment. *Intern. J. Nephrol. Renovascular Disease.* 2010; 3: 69–83.
25. Bergman C, Senderek J, Ellenwindelen F. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney International.* 2005; 67: 829–848.
26. Sweeney WE, Avner ED. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. *SourceGeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.* 2016; 7: 1993–2017.
27. Jiang L, Fang P, Weemhoff JL. Evidence for a «Pathogenic Triumvirate» in Congenital Hepatic Fibrosis in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Biomed. Res. Int.* 2016; 49 (18): 798–805.
28. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Deget F. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Nephrolog.* 1996; 85: 437–445.
29. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: The Clinical Experience in North America. *Pediatrics.* 2003; 111: 1072–1079.
30. <http://www.humgen.rwth-aachen.de>.
31. Turkbey B, Ocak I, Daryanani K. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (AR-PKD/CHF). *Pediatr. Radiol.* 2009; 39 (2): 100–111.
32. Ebner K, Feldkoetter M, Ariceta G, Bergmann C. Rationale, design and objectives of ARegPKD, a European ARPKD registry study. *BMC Nephrol.* 2015; 18: 16–22. doi:10.1186/s12882-015-0002z.
33. Tanriover B, MacConnara MP, Parekh J. Simultaneous liver-kidney transplantation: importance of creatinine levels, dialysis, and organ quality in survival. *Kidney Int. Rep.* 2016; 1 (4): 221–229.

*Статья поступила в редакцию 20.01.2017 г.
The article was submitted to the journal on 20.01.2017*