

Трансплантована нирка і вагітність (Огляд літератури)

В.І. Медведь, М.Є. Кирильчук, А.П. Гайдай, Л.М. Булик

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Стаття присвячена огляду літератури, який висвітлює питання материнських та перинатальних ускладнень і тактики ведення вагітних реципієнок ниркового трансплантата.

Детально розглянуто ризики розвитку гіпертензивних ускладнень, преєклампсії, інфекційних ускладнень, гестаційного діабету та ризик для плода під час вагітності у даної категорії жінок. Вагітність як така не спричинює відторгнення трансплантата, проте догестаційна артеріальна гіпертензія, підвищення концентрації креатиніну у плазмі крові та значна протеїнурія до настання вагітності є факторами ризику для розвитку даного ускладнення. Серед вагітних з нирковим трансплантатом є значно вищими ризики розвитку затримки росту плода та передчасних пологів. У статті наведено рекомендації щодо оптимального часу настання вагітності після трансплантації різних професійних медичних товариств, хоча в цьому питанні досі не досягнуто згоди: American Society of Transplantation стверджує, що ідеальним терміном є період 12–24 міс після перенесеної трансплантації, тоді як European best practice guidelines рекомендує планування настання вагітності не раніше як за 2 роки після операції.

Спостереження за вагітною реципієнткою ниркового трансплантата має проводити акушер-гінеколог з досвідом ведення вагітності високого ризику у команді з трансплантологом та перинатологом або неонатологом. Усі вагітні реципієнтки ниркового трансплантата мають ретельно контролювати артеріальний тиск, а у разі його підвищення має проводитись агресивна гіпотензивна терапія. Також необхідно здійснювати контроль функції трансплантата, за підозри його відторгнення можливим є проведення УЗД-контрольованої біопсії нирки.

Представлено принципи імуносупресивної терапії під час вагітності, яка включає преднізолон, метилпреднізолон, такролімус, циклоспорин та азатіопрін, з описом побічних ефектів для матері, впливу на плід та грудне вигодовування кожного з препаратів. За відсутності акушерських ускладнень оптимальним методом розродження є спонтанні пологи через природні родові шляхи у терміні 38–40 тиж вагітності. Грудне вигодовування рекомендується, незважаючи на імуносупресивну терапію. Препаратами, що виключають грудне вигодовування, є мікофенолату мوفетил, сиролімус, еверолімус та белатацепт. Попри високі ризики вагітності та пологів, у реципієнок ниркового трансплантата є хороші шанси виносити та народити живу дитину та зберегти при цьому власне здоров'я. Тому слід заохочувати материнство серед таких жінок, підтримувати їх та надавати висококваліфіковану медичну допомогу.

Ключові слова: трансплантація, нирка, імуносупресивна терапія, вагітність високого ризику.

Renal graft and pregnancy (Literature review)

V.I. Medved, M.Ye. Kyrylchuk, A.P. Haidai, L.M. Bulyk

The article is devoted to a review of the literature, which highlights the issues of maternal and perinatal complications and management of pregnant women who are renal transplant recipients.

The risks of the development of hypertensive complications, preeclampsia, infectious complications, gestational diabetes and the risk of the fetus during pregnancy in these women are discussed in details. Pregnancy does not cause graft rejection, but pregestational hypertension, increased plasma creatinine and significant pregestational proteinuria are the risk factors for this complication. Pregnant women with a kidney transplant have a significantly higher risk of fetal growth retardation and premature birth.

The article provides recommendations for the optimal period for pregnancy after transplantation which are recommended by various professional medical societies, although there is still no agreement on this issue: the American Society of Transplantation claims that the ideal period is 12-24 months after transplantation, while European best practice guidelines recommends to plan pregnancy no earlier than 2 years after surgery.

The observation of pregnant women who are renal transplant recipients should be performed by an obstetrician-gynecologist with experience in high-risk pregnancy together with a transplantologist and perinatologist or neonatologist. All pregnant women who are kidney transplant recipients should be monitored for blood pressure, and aggressive antihypertensive therapy should be prescribed if it increases. It is also necessary to monitor the function of the graft, on suspicion of rejection it is possible to perform ultrasound-controlled kidney biopsy.

The principles of immunosuppressive therapy during pregnancy, which includes prednisolone, methylprednisolone, tacrolimus, cyclosporine and azathioprine, and the description the side effects for the mother, the impact on the fetus and breastfeeding of each of the drugs are presented in the article. In the absence of obstetric complications, the optimal method of delivery is spontaneous delivery through the natural birth canal in the term of 38-40 weeks of pregnancy. Breastfeeding is recommended despite immunosuppressive therapy. Breastfeeding should be avoided when such medications as mycophenolate mofetil, sirolimus, everolimus and belatacept are used.

Despite the high risk of pregnancy and childbirth, kidney transplant recipients have a good chance of pregnancy outcomes and giving birth to a living child while maintaining their own health. Therefore, motherhood should be encouraged among such women, supported and provided with highly qualified medical care.

Keywords: transplantation, kidney, immunosuppressive therapy, high-risk pregnancy.

Трансплантована нирка і вагітність (Обзор літератури)**В.І. Медведь, М.Е. Кирильчук, А.П. Гайдай, Л.М. Булик**

Стаття присвячена огляду літератури, котрою піднімає питання материнських і перинатальних ускладнень і тактики ведення вагітних реципієнток ниркового трансплантата.

Детально розглянуті ризики розвитку гіпертензивних ускладнень, преєклампсії, інфекційних ускладнень, гестаційного діабета і ризик плода в час вагітності у даній категорії жінок. Вагітність як така не втягає за собою відторгнення трансплантата, однак догестаційна артеріальна гіпертензія, підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові і значуща протеїнурія до настання вагітності є факторами ризику для розвитку даного ускладнення. Серед вагітних з нирковим трансплантатом значущо вище ризик розвитку затримки росту плода і преждевременно родов.

В статті наведені рекомендації по оптимальному часу настання вагітності після трансплантації різних професійних медических товариств, хоча в цьому питанні до сих пор не досягнуто згоди: American Society of Transplantation утверджує, що ідеальним терміном є період 12–24 міс після перенесеної трансплантації, тоді як European best practice guidelines рекомендує планувати настання вагітності не раніше ніж через 2 роки після операції.

Наблюдение за вагітною реципієнткою ниркового трансплантата повинно проводитися акушером-гінекологом з досвідом ведення вагітності високого ризику в команді з трансплантологом і перинатологом або неонатологом. Всі вагітні реципієнтки ниркового трансплантата повинні ретельно контролювати артеріальне тиснення, а в разі його підвищення повинна проводитися агресивна гіпотензивна терапія. Також необхідно здійснювати контроль функції трансплантата, при підозрі на його відторгнення можливо проведення УЗІ-контрольованої біопсії нирки.

Представлені принципи імуносупресивної терапії в час вагітності, котра включає преднізолон, метилпреднізолон, такролімус, циклоспорин і азатиоприн, з описом побічних ефектів для матері, впливу на плод і грудне вигодовування кожного з препаратів. При відсутності акушерських ускладнень оптимальним методом родорозрешення є спонтанні роди через естественні родові шляхи в терміні 38–40 нед вагітності. Грудне вигодовування рекомендується, незважаючи на імуносупресивну терапію. Препаратами, виключаючими грудне вигодовування, є микофенолат мофетил, сиролімус, еверолімус і белатацепт.

Незважаючи на високі ризики вагітності і родов, у реципієнток ниркового трансплантата є хороші шанси виносити і родити живого дитинку і зберегти при цьому власне здоров'я. Тому слід поощряти материнство серед таких жінок, підтримувати їх і надавати висококваліфіковану медическу допомогу.

Ключові слова: трансплантація, нирка, імуносупресивна терапія, вагітність високого ризику.

Першу спробу пересадки нирки від людини до людини було здійснено у Харкові Ю.Ю. Вороним у 1931 р. Спроба, на жаль, виявилася невдалою, реципієнтка загинула майже відразу. А 1950 р. Р. Лоулер у Чикаго трансплантував нирку, яка функціонувала 53 дні. Сьогодні трансплантація нирки – це стандартний метод замісної ниркової терапії, який проводять десяткам тисяч пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності щороку. Питомо вага цієї операції серед усіх трансплантацій, що виконуються у світі, близько 70%.

На сьогодні найпоширенішою є гетеротопічна ало-трансплантація нирки. Вона дозволяє не тільки продовжити тривалість, а й суттєво поліпшити якість життя хворих, відновити важливі фізіологічні й соціальні функції.

Уперше жінка з трансплантованою ниркою народила живу дитину 10 березня 1958 р. З того часу народжували тисячі пацієнток з нирковим трансплантатом, і хоч більшість з цих випадків завершилася успішно, вагітність та пологи в жінок з трансплантованою ниркою все ще пов'язані з високим ризиком материнських та перинатальних ускладнень. Отже, у даній публікації розглянуто основні з них та акцентовано увагу на менеджменті вагітності у реципієнток ниркового трансплантата.

Гіпертензивні розлади. Преєклампсія розвивається приблизно у кожній п'ятій такій пацієнтки, тобто ризик розвитку преєклампсії практично у шість разів вищий, ніж у загальній популяції (21,5% проти 3,8%) [1]. Незважаючи на значне поширення даного ускладнення, діагностика його може бути складною через наявність передіснуючої артеріальної гіпертензії та протеїнурії,

адаже догестаційна артеріальна гіпертензія є звичним явищем для жінок з трансплантованою ниркою: у світі зареєстровано рівні захворюваності від 52 до 69% [2,3]. Розвиток артеріальної гіпертензії у таких пацієнток може зумовлювати безліч факторів, серед яких:

- особливості імуносупресивної терапії (інгібітори кальциневрину такролімус та циклоспорин, а також глюкокортикоїди можуть спричинювати підвищення артеріального тиску),
- функція алотрансплантата,
- тип донора,
- ожиріння,
- вживання алкоголю,
- паління,
- наявність власної нирки (що буде продукувати додатковий ренін) [4].

У мультицентровому інтернаціональному ретроспективному дослідженні Vannevel та співавторів [5] з 52 жінок, що перенесли трансплантацію нирки, у 38% розвинулася преєклампсія, а у 27% пацієнток реєстрували догестаційну артеріальну гіпертензію. Та навіть у раніше нормотензивних жінок диференціальний діагноз між гестаційною гіпертензією та преєклампсією при підвищенні артеріального тиску після 20 тиж вагітності ускладнюється через наявність передіснуючої протеїнурії, що може посилюватися у зв'язку з гіперфільтрацією.

Крім того, гіперурикемія у таких пацієнток часто не може бути використана як маркер діагностики преєклампсії у зв'язку з терапією інгібіторами кальциневрину, серед побічних ефектів яких спостерігають підвищення рівня сечової кислоти у крові [6]. Також

зазначимо, що раптове підвищення артеріального тиску та протеїнурія є характерними для реакції гострого відторгнення трансплантата, що знов таки ускладнює діагностику преекламсії.

Погіршення функції трансплантата. Важливо зазначити, що сама по собі вагітність не спричиняє втрати трансплантата. Це підтверджують дані мета-аналізу 2020 р., що охоплює 38 досліджень з участю 2453 пацієнток: рівень відторгнення трансплантата після завершення вагітності протягом 2 років становив 9,4%, в інтервалі від 2 до 5 років – 9,2%, в інтервалі 5–10 років – 22,3% та понад 10 років після пологів – 38,5%. Це відповідає результатам у тих реципієнток, що не вагітніли після трансплантації нирок [7].

Але слід приділяти увагу факторам ризику відторгнення трансплантата, якими є догестаційна протеїнурія та гіпертензія, а також значна концентрація креатиніну плазми крові ще до настання вагітності.

Що стосується реакції гострого відторгнення трансплантата, то характерний для вагітності стан фізіологічної імуносупресії може сприяти збереженню алотрансплантата. Проте також зберігається і ймовірність того, що антигенна стимуляція організму матері плодом, навпаки, може провокувати реакцію відторгнення. Також реакція відторгнення може виникати у післяпологовий період у зв'язку з відновленням догестаційного імунологічного статусу [8]. Проте частота відторгнення трансплантата під час вагітності або протягом 3 міс післяпологового періоду коливається у межах від 1% до 14,5%, що відповідає показниками невагітних жінок [9,10].

Як вже було зазначено вище, диференціальна діагностика гострого відторгнення трансплантата може бути ускладнена через невисокі рівні підвищення креатиніну у плазмі крові та незначне збільшення протеїнурії, що може бути оцінено як результат гіперфільтрації. Серед факторів ризику відторгнення трансплантата виділяють високий вміст креатиніну сироватки крові, відторгнення трансплантата в анамнезі жінки та нестабільні рівні концентрації імуносупресивних препаратів у крові [11].

Інфекційні ускладнення. Імуносупресивна терапія, що є життєво необхідною для пацієнток з алотрансплантатом нирки, спричиняє високі ризики інфікування. Для таких пацієнток характерні інфекції сечостатевої системи (ІСС) та гострий пієлонефрит: ІСС діагностують у близько 40% жінок через рефлюкс, помірний гідронефроз після трансплантації нирки та розслабленням м'язів сечоводів [2].

Іншим інфекційним ускладненням такої вагітності може бути первинна цитомегаловірусна (ЦМВ) інфекція, що уражує плід в 40–50% випадків, з них 5–18% будуть симптомними при народженні дитини. Однак у випадку повторного інфікування ЦМВ передається від матері до дитини лише у 2% випадків. Вроджене інфікування ЦМВ пов'язане з втратою слуху, проблемами навчання, мікроцефалією, розумовою відсталістю та перинатальною смер-

тю. Ризик вродженої ЦМВ-інфекції вищий для вагітностей, що настали протягом перших 6 міс після трансплантації, тобто у період максимальної імуносупресії [12].

Також у таких пацієнток нерідко виникає герпетичне ураження, у них часто діагностують гепатит В та С, вертикальна передача якого становить близько 7%. Ризик передачі гепатиту В досягає 80%, якщо не було уведено анти-НВВ-імуноглобулін та вакцину.

Гестаційний діабет. Згідно з результатами мета-аналізу 2019 р., ризик розвитку гестаційного цукрового діабету широко варіює у різних регіонах: від 8,9% у Європі до 1% у країнах Океанії [13]. Хоч високі ризики розвитку діабету вагітних можна було б пояснити імуносупресивною терапією, а саме – широким використанням глюкокортикостероїдів та інгібіторів кальциневрину, значна розбіжність показників залежно від географічного місцезнаходження підкреслює важливість етнічної схильності до розвитку даного ускладнення. На жаль, авторам не вдалося оцінити відмінності впливу імуносупресивних препаратів у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо індивідуальної терапії пацієнтів [13, 2,14].

Кесарів розтин. Незважаючи на те що бажаним методом розродження у реципієнтів трансплантованої нирки є вагінальні пологи, частота кесарева розтину серед таких жінок практично у 2 рази вища, ніж у загальній популяції, і становить від 60 до 77% залежно від регіону [13]. К. Bramham та співавтори [15] доповіли, що у Великій Британії шляхом кесарева розтину народили 3 з 4 жінок з трансплантованою ниркою (64% проти 24% у загальній популяції), і лише близько 3% таких операцій було проведено з огляду, власне, на наявність трансплантованої нирки; більшість абдомінальних розроджень виконали у зв'язку з дистресом плода.

Ризики для плода. Відсоток вагітностей, що завершилися народженням живої дитини у жінок з трансплантованою ниркою, згідно з даними The National Transplant Pregnancy Registry, становить 71–76%, а мета-аналіз Deshpande та ін., що охоплює 4706 випадків вагітності у реципієнтів трансплантованої нирки, продемонстрував 73,5% вагітностей, що завершилися успішно [9, 16]. Це навіть вище, ніж у жінок із загальної популяції, що можна було б пояснити більш низьким рівнем переривання вагітності за власним бажанням серед реципієнтів, а також більш високою якістю медичної допомоги таким пацієнткам.

Всупереч наведеним вище даним, медичні дослідження США продемонстрували значно менший рівень вагітностей, що завершилися народженням живої дитини, – 55%, й така розбіжність пояснювалась недооціненням перинатальних втрат [17]. Проте, незважаючи на те що лише близько 40% таких вагітностей продовжуються довше I триместра, 90% з них завершуються народженням живої дитини [18].

Такі пацієнтки є групою ризику з передчасних пологів: від 40 до 60% дітей ниркових реципієнтів народжуються передчасно, що значно вище, ніж 5–15% випадків в загальній популяції [13, 16, 19]. Середній гестаційний вік таких новонароджених становить 34,9 тиж, маса тіла при народженні – 2470 г [20].

Передчасні пологи у пацієнток з трансплантованою ниркою зазвичай пов'язані з материнськими або перинатальними ускладненнями, а не з розвитком спонтанних передчасних пологів як таких [9]. Зазначимо, що лише чверть таких пологів є індукованими [9, 15]. Предикторами передчасних пологів можуть бути вміст креатиніну у крові $\geq 1,7$ мг/дл та гіпертензивні стани у матері [21].

Крім того, реципієнти ниркового трансплантата мають високі ризики розвитку синдрому затримки росту плода (від 30 до 50%) та народження дітей з низькою масою тіла (від 42 до 46%) [8, 9, 22]. Згідно з оцінками К. Bramham та співавторів [15], у таких пацієнток у 13 разів вищий ризик розвитку передчасних пологів, у 12 разів вищий ризик народження гіпотрофічної дитини та у 5 разів вищий ризик розвитку плода малого до гестаційного віку.

Тож вагітність та пологи для жінок з трансплантованою ниркою пов'язані з високими ризиками, однак ці пацієнтки мають добрі шанси народити дитину та зберегти власне здоров'я. В оцінюванні індивідуальних прогнозів лікарю допомагають предиктори результатів вагітності, і перше питання, яке необхідно з'ясувати, – це час, що минув після трансплантації.

Оптимальний час настання вагітності. Стосовно цього питання досі тривають дискусії. American Society of Transplantation стверджує, що ідеальним терміном для настання вагітності є період 12–24 міс після перенесеної трансплантації, в той час як European best practice guidelines рекомендує відкласти настання вагітності до 2 років після операції [10, 23]. Проте вже через 6 міс після трансплантації можна вважати, що функція алотрансплантата є стабільною, крім того, пацієнтка вже зможе виключити з терапії тератогенні препарати.

У дослідженні Shah та співавторів [2] рівень живонародження був нижчий, а неонатальна смертність вищою у групі пацієнток, які завагітніли з інтервалом 2–3 роки після трансплантації. Частіше ускладнювались преєклампсією або завершувались кесаревим розтином вагітності пацієнток, запліднення у яких відбулося через 2 роки та більше після перенесеної операції.

На противагу цьому дослідженню N.A. Deshpande та співавторів [16] повідомили про більш високі ризики розвитку преєклампсії та гестаційного цукрового діабету, а також про вищу частоту кесаревих розтинів серед пацієнток, чия вагітність настала у період до 2 років після трансплантації. Перинатальні наслідки також були гіршими у цій групі пацієнток, якщо порівнювати з тими, чия вагітність настала після 2 років функціонування трансплантата [16]. Проте слід зазначити, що у даному аналізі враховували лише 3 дослідження стосовно пацієнток, чия вагітність настала у терміні менше 2 років після трансплантації [2].

Однак у терміні 1–2 роки після операції імуносупресивна терапія пацієнтки зазвичай є мінімальною, крім того, подальше відтермінування вагітності може призвести до післяпологового погіршення функції трансплантата, що може не відновитися у зв'язку з наявністю хронічної нефропатії його. Проте у дослідженнях зазначено, що для вагітностей, що настали у першій (BP-1,25; 95% ДІ: 1,04, 1,50) та другій (BP-1,26; 95% ДІ: 1,06, 1,50) рік після трансплантації, наявний ризик втрати функції трансплантата, в той час як вагітності, що настали протягом третього року, не асоціювались з підвищеними ризиками [24].

Прогностичні фактори. Загалом, усі ознаки, що можуть допомогти в оцінюванні прогнозів щодо результатів вагітності, можна розподілити на дві групи.

Перша група – предиктори успішного завершення вагітності:

- загальний задовільний стан здоров'я пацієнтки
- відсутність епізодів гострого відторгнення трансплантата в анамнезі
- адекватна та стабільна функція трансплантата
- відсутність гострих інфекцій, які могли б вплинути на плід
- стабільні рівні імуносупресії
- дотримання пацієнткою режиму лікування (комплаєнс)
- артеріальний тиск $< 140/90$ мм рт.ст. Якщо у пацієнтки наявна артеріальна гіпертензія, яка добре контролюється одним антигіпертензивним препаратом, це також можна вважати прогностично сприятливим фактором
- концентрація креатиніну плазми крові $\leq 1,4$ мг/дл до настання вагітності
- протеїнурія < 500 мг/л
- нормальні дані УЗД трансплантата [23, 10].

Друга група – предиктори несприятливих наслідків вагітності:

- характер основного захворювання пацієнтки, яке призвело до термінальної ниркової недостатності (оцінювання ризику рецидиву)
- хронічна дисфункція трансплантата
- артеріальна гіпертензія
- концентрація креатиніну плазми крові $\geq 1,4$ мг/дл до настання вагітності
- протеїнурія ≥ 500 мг/л
- наявність ≥ 2 ниркових трансплантатів в анамнезі пацієнтки
- наявність супутніх серцево-судинних захворювань
- цукровий діабет
- ожиріння
- інфікування гепатитом В, С або цитомегаловірусною інфекцією.

Згідно з дослідженнями К. Bramham [15], ризик несприятливих наслідків вагітності, таких, як мертвонародження, аборт, неонатальна смерть, передчасні пологи у терміні < 32 тиж, а також наявність вроджених аномалій, у 6 разів вищий у тих пацієнток, у яких визначали високі рівні креатиніну до вагітності, а також був підвищений діастолічний артеріальний тиск протягом II та III триместрів вагітності.

Протеїнурію $>500\text{мг/л}$ пов'язують з більш високими ризиками спонтанного абортів, затримки росту плода, а також передчасних пологів [10].

Крім того, молодий вік пацієнтки також можна вважати прогностично сприятливим фактором. Зазначено, що тривалість діалізу або будь-які дані про анамнез донора не можуть бути предикторами наслідків вагітності [25].

Особливості ведення вагітності та пологів. З огляду на безліч ризиків для вагітних з нирковим трансплантатом, з метою попередження тяжких ускладнень такі пацієнтки мають підлягати ретельному моніторингу, що стосується як їхнього власного стану здоров'я, так і стану плода.

Контроль артеріального тиску. Оскільки вагітні з нирковим трансплантатом є пацієнтками з групи ризику щодо розвитку гіпертензивних станів, вони мають щодня вимірювати та фіксувати власний артеріальний тиск.

У тому випадку, якщо спостерігається підвищення артеріального тиску, вагітна потребує агресивної антигіпертензивної терапії. Зазначимо, що інгібітори АПФ та блокатори ангіотензинових рецепторів мають бути виключені з терапії у зв'язку з їхніми тератогенними властивостями [12]. Метилдопа є препаратом вибору для вагітних, крім того, можна застосовувати клонідин та інгібітори кальцієвих блокаторів [23].

Також, з огляду на зазначені вище ризики розвитку преєклампсії, з метою профілактики такі пацієнтки мають отримувати низькі дози ацетилсалicyлової кислоти [26].

Контроль функції трансплантата. Вагітні реципієнтки ниркового трансплантата потребують ретельного моніторингу його функції. Необхідно приділяти увагу періодичному контролю показників біохімії крові, аналізу сечі, добової протеїнурії, а здійснювати УЗД-контроль за станом трансплантата. Рекомендується спостереження нефролога-трансплантолога кожні 2 тиж [2]. У випадку підозри щодо можливості відторгнення трансплантата, безпечним є проведення УЗД-контрольованої біопсії нирки [27, 28].

Для лікування гострого відторгнення трансплантата у вагітних використовують високі дози глюкокортикостероїдів, оскільки це лікування є ефективним та водночас безпечним для використання під час вагітності. Що стосується інших методів лікування, таких, як використання антигипокоцитотоксичних антитіл або ритуксимабу, то на сьогодні достатніх даних щодо їхнього впливу на перебіг вагітності немає [29, 30].

Акушерське спостереження. Спостереження за вагітною реципієнткою ниркового трансплантата має проводити акушер-гінеколог з досвідом ведення вагітності високого ризику у команді з трансплантологом та перинатологом або неонатологом [23]. Контроль за станом плода бажано проводити кожні 2 тиж (КТГ, УЗД) [23].

Імуносупресивна терапія. Контроль імуносупресії у вагітних пацієнток набуває особливого значення з огляду на можливі побічні ефекти і тератогенний вплив. Усі імуносупресивні препарати оминають гематоплацентарний бар'єр – їх визначають у крові плода. Більшість препаратів, що наразі використовують в терапії реципієнтів, належать до категорії С згідно з класифікацією The Food and Drug Administration (FDA).

З найбільш уживаними препаратами та їх впливом на організм вагітної та плода можна ознайомитись у таблиці [31].

Для імуносупресивної терапії під час вагітності зазвичай використовують преднізолон, метилпреднізолон, такролімус, циклоспорин (категорія С) та азатіоприн (категорія D). Мікофенолату мофетил не рекомендують для вагітних, оскільки його вживання пов'язане з ризиком спонтанного абортів (49%) та розвитку вроджених аномалій у плода (23%) [9]. Найбільш поширеними є аномалії кінцівок та обличчя, що включають мікродію, гіпоплазію нігтів, вкорочення п'ятого пальця, розщеплення щелепи та піднебіння, вроджену діафрагмальну грижу та вади серця [32].

Що стосується сиролімусу, то достатніх даних щодо впливу його на плід людини немає, проте він не рекомендований під час вагітності. У дослідженнях на тваринах сиролімус спричинює загибель плода, його низьку масу та відтермінує осифікацію кісток скелета, проте жодних тератогенних ефектів виявлено не було [29].

Терапію мікофенолату мофетилом та сиролімусом рекомендовано призупинити за 6 тиж до запліднення [10, 14].

Ведення пологів. Як вже було зазначено вище, бажаним методом розродження для реципієнтів ниркового трансплантата є пологи через природні пологові шляхи. Оскільки нирковий трансплантат розташований у порожнині великого таза біля передньої черевної стінки, він не може перешкоджати просуванню плода під час пологів, при цьому є ризик травмування нирки під час абдомінального розродження. З огляду на це, кесарів розтин можна проводити лише за наявності акушерських ускладнень.

У пацієнток, які тривалий час вживають глюкокортикостероїди, описані випадки розвитку остеодистрофії кісток таза, що також може потребувати абдомінального розродження [12]. Перед проведенням операції локалізація трансплантата має бути чітко визначена з метою уникнення його ятрогенного ураження [23]. При будь-якому оперативному втручанні у таких пацієнток необхідно проводити антибіотикопрофілактику [33]. Жодних специфічних рекомендацій щодо анестезіологічного забезпечення немає [12].

За відсутності протипоказань пологи можуть бути спонтанними у терміні від 38 до 40 тиж вагітності. У жінок, які отримують імуносупресивну терапію глюкокортикостероїдами, з початком пологової діяльності доза препарату має бути збільшена з метою профілактики післяпологового відторгнення трансплантата [12, 28].

Імуносупресивна терапія у вагітних реципієнток ниркового трансплантата [31]

Препарат	Категорія згідно з FDA	Побічні ефекти для матері	Вплив на плід	Грудне вигодовування
Преднізолон	C	Імуносупресія, пептичні виразки, остеопороз, панкреатит, артеріальна гіпертензія, асептичний некроз кістки, збільшення маси тіла, затримка рідини, порушення толерантності до глюкози	Затримка внутрішньоутробного росту плода, народження дитини з низькою масою тіла. Може провокувати розвиток хейлосхізису	Безпечно
Циклоспорин	C	Нефротоксичність, гіперкаліємія, гіпомагніємія, нудота, блювання, діарея, гіпертрихоз, гірсутизм, гіперплазія ясен, гіперліпідемія, порушення толерантності до глюкози, зростання ризиків інфікування, канцерогенний вплив та гіперурикемія	Затримка росту плода, передчасні пологи	Не рекомендовано
Азатіоприн	D	Лейкопенія, тромбоцитопенія, гепатит, холестаза, алопеція	Затримка росту плода, підвищення ризиків вроджених вад розвитку, імуносупресія новонародженого, лейкопенія або панцитопенія	Не рекомендовано
Мекофенолату мофетил	D	Тромбоцитопенія, підвищені ризики розвитку лімфоми та інших злоякісних новоутворень	Резорбція плода та розвиток вроджених вад (у дослідженнях на вагітних щурах та кроликах). Дані щодо безпечності цього препарату для вагітних жінок недостатньо	Невідомо
Такролімус	C	Нефротоксичність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет	Транзиторна перинатальна гіперкаліємія, більш високі ризики розвитку цукрового діабету	Не рекомендовано
Сиролімус	C	Тромбоцитопенія, лейкопенія, гіперкаліємія, гіпомагніємія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія	Дані щодо впливу на плід людини недостатньо	Невідомо
ОКТ-3 (ортоклон)	C	Задишка, порушення дихання, біль у грудях, підвищення температури тіла, озноб, нудота, блювання, діарея, тремор, головний біль, тахікардія, ригідність м'язів, артеріальна гіпер- або гіпотензія	Вплив на плід невідомий. Препарат проникає крізь плаценту	Не рекомендовано

Грудне вигодовування. Оскільки пацієнтки з ало-трансплантатом нирки постійно приймають імуносупресивну терапію, виникає питання стосовно безпечності грудного вигодовування. На сьогодні вже відомо: новонароджені, яких годує мати, що вживає преднізолон, азатіоприн, циклоспорин або такролімус, отримують з грудним молоком дозу препарату навіть меншу, ніж ту, яку вони отримували через плацентарний бар'єр, і жодних несприятливих наслідків для такої дитини не передбачається. Доза такролімусу, що споживається з молоком, є незначною і становить близько 0,23% від материнської дози, крім того, грудне вигодовування не сповільнює темпи зниження концентрації такролімусу у крові дитини після народження [34].

Діти, яких вигодує жінка, яка знаходиться на циклоспориновій терапії, також отримують украй незначні дози препарату – менше 300 мкг на добу [35]. Доза кортикостероїдів, що виділяється у грудне молоко, становить 0,1% материнської дози, тож грудне вигодовування дозволене для жінок з добою дозою до 20 мг [36]. Нарешті, концентрація азатіоприну у грудному молоці і плазмі крові дитини є

незначною, а грудне вигодовування визнане безпечним [37].

Препаратами, що виключають грудне вигодовування, є мікофенолату мофетил, сиролімус, еверолімус та белатацепт.

ВИСНОВКИ

Проблема вагітності та пологів у жінок з трансплантованою ниркою сьогодні є досить актуальною, у тому числі в Україні. Водночас це складна мультидисциплінарна проблема, до вирішення якої не усі заклади надання перинатальної допомоги у нашій країні наразі готові. Тому у цій статті автори намагалися надати докладну сучасну інформацію і висвітлити основні клінічні питання, які постають перед акушерами-гінекологами, нефрологами, інтенсivistами і неонатологами у випадку виношування вагітності та народження дитини пацієнткою з трансплантованою ниркою. Від періоду негативного ставлення і суворой заборони ми маємо перейти до етапу всілякої підтримки материнства у таких жінок, надання їм висококваліфікованої спеціалізованої допомоги, як це робиться у розвинених країнах світу.

Відомості про авторів

Медведь Володимир Ісаакович – Відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

<https://orcid.org/0000-0002-4283-1211>

Кирильчук Міла Євгенівна – Відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ. *E-mail: milae@ukr.net*

<https://orcid.org/0000-0002-0724-9306>

Гайдай Анастасія Павлівна – Відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ. *E-mail: haidai.anastasiia2.0@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0002-3352-6020>

Булик Лариса Михайлівна – Відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ. *E-mail: lorabulik@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0002-9140-1859>

Information about the authors

Medved Volodymyr I. – Department of Internal Pathology of Pregnant Women of the Research Institute “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

<https://orcid.org/0000-0002-4283-1211>

Kyrylchuk Mila Ye. – Department of Internal Pathology of Pregnant Women of the Research Institute “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: milae@ukr.net*

<https://orcid.org/0000-0002-0724-9306>

Haidai Anastasiia P. – Department of Internal Pathology of Pregnant Women of the Research Institute “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: haidai.anastasiia2.0@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0002-3352-6020>

Bulyk Larysa M. – Department of Internal Pathology of Pregnant Women of the Research Institute “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: lorabulik@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0002-9140-1859>

ПОСИЛАННЯ

- Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. *BMJ*. 2013;347:f6564. doi: 10.1136/bmj.f6564.
- Shah S, Verma P, Anglani F. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Int J Nephrol*. 2016;2016:4539342. doi: 10.1155/2016/4539342.
- Aivazoglou L, Sass N, Silva HT Jr, Sato JL, Medina-Pestana JO, De Oliveira LG. Pregnancy after renal transplantation: an evaluation of the graft function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;155(2):129-31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.11.020.
- Haas M, Mayer G. Cyclosporin A-associated hypertension--pathomechanisms and clinical consequences. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(3):395-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027761.
- 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. doi: 10.1097/AOG.0000000000002404.
- Morales JM, Hernandez PG, Andres A, Prieto C, Hernandez E, Rodicio JL. Uric acid handling, pregnancy and cyclosporin in renal transplant women. *Nephron*. 1990;56(1):97-8. doi: 10.1159/000186109.
- Van Buren MC, Schellekens MSc, Anouk MD, Groenof T, Katrien J, Van Reekum, et al. Long-term Graft Survival and Graft Function Following Pregnancy in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation*. 2020;104(8):1675-85. doi: 10.1097/TP.0000000000003026.
- Stratta P, Canavese C, Giacchino F, Mesiano P, Quaglia M, Rossetti M. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol*. 2003;16(6):792-806.
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2010;65-85.
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *EBPG Expert Group on Renal Transplantation*. 2002;17(4):50-5.
- Armenti VT, McGroarty CH, Cater JR, Radomski JS, Moritz M J. Pregnancy outcomes in female renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 1998; 30(5):1732-4. doi: 10.1186/s12882-019-1213-5.
- Cardonick E, Moritz M, Armenti V. Pregnancy in patients with organ transplantation: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59(3):214-22.
- 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;20:24. doi: 10.1186/s12882-019-1213-5.
- McKay DB, Josephson MA. Pregnancy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):117-25. doi: 10.2215/CJN.02980707.
- 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):290-8. doi: 10.2215/CJN.06170612.
- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2388-404. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x.
- Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(7):1541-9. doi: 10.1186/s12882-019-1213-5.
- Davison JM. Renal transplantation and pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 1987;9(4):374-80. doi: 10.1016/s0272-6386(87)80140-3.
- Mohammadi FA, Borg M, Gulyani A, McDonald SP, Jesudason S. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation. *Clin Transpl*. 2017;31(10):e13089. doi: 10.1111/ctr.13089.
- Martin JA, Osterman M J K, Kirmeyer SE, Gregory ECW. Measuring Gestational Age in Vital Statistics Data: Transitioning to the Obstetric Estimate. *Nati Vital Stat Rep*. 2015;64(5):1-20.
- Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the U.K. Transplant Pregnancy Registry. *Transplantation*. 2007;83(10):1301-07. doi: 10.1097/01.tp.0000263357.44975.d0.

22. Colon del Mar M, Hibbard JU. Obstetric considerations in the management of pregnancy in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(2):168-77. doi: 10.10 53/j.ackd.2007.01.007.
23. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(7):1592-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00969.x.
24. Rose C, Gill J, Zalunardo N, Johnston O, Mehrotra A, Gill JS. Timing of pregnancy after kidney transplantation and risk of allograft failure. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2360-7. doi: 10.1111/ajt.13773.
25. Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han D-J, Yang WS, Park S-K. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantat.* 2008;85(10):1412-19. doi: 10.1097/TP.0b013e318170f8ed.
26. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2007;(2):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub2.
27. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Hecker WP, Lavelanet A, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2004:103-14.
28. Davidson JM, Lindheimer MD. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* Philadelphia, Pa, USA: Saunders; 2004.
29. Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs.* 2002;62(16):2361-75. doi: 10.2165/00003495-200262160-00004.
30. Product Information. Thymoglobulin (anti-thymocyte globulin (rabbit)). Cambridge: Genzyme Corporation; 2016. 32 p.
31. Ahmad M, Pyrsopoulos NT. Pregnancy After Transplantation: Practice Essentials Overview Important Points to be Considered in Female Transplant Recipients. *Drugs & Diseases [Internet].* 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/429932-overview>.
32. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transpl.* 2006;82(12):1698-702. doi: 10.1097/01.tp.0000252683.74584.29.
33. Armenti VT, Daller JA, Constantinescu S, Silva Patricio, Radomski John S, Moritz Michael J, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2006;57-70.
34. Bramham K, Chusney G, Lee J, Lightstone L, Nelson-Piercy C. Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2013;8(4):563-7. doi: 10.2215/CJN.06400612.
35. Nyberg G, Haljamäe U, Frisette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transpl.* 1998;65(2):253-5. doi: 10.1097/00007890-199801270-00019.
36. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, Atkinson AJ. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Jr. Clin Pharmacol Ther.* 1993;53(3):324-8. doi: 10.1038/clpt.1993.28.
37. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(10):1209-13. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x.

Стаття надійшла до редакції 11.01.2022. – Дата першого рішення 14.01.2022. – Стаття подана до друку 14.02.2022