

Magdalena Jankowska¹, Jolanta Małyszko², Alicja Dębska-Ślizień¹, Magdalena Durlik³¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny²Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny³Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego — zasady postępowania w ciąży u kobiet z przewlekłą chorobą nerek (część II)

Polish Society of Nephrology Working Group — management of the pregnant woman with chronic kidney disease (part II)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jankowska M, Małyszko J, Dębska-Ślizień A i wsp., Polish Society of Nephrology Working Group — management of the pregnant woman with chronic kidney disease. *Renal Disease and Transplantation Forum* 2021; 2. DOI: 10.5603/RDTF.2021.0010.

Należy cytować wersję pierwotną

Abstract

This recommendations present diagnosis and management kidney diseases in pregnancy primary and secondary glomerular diseases, acute kidney injury, hypertension, urinary tract infections, inherited kidney disorders, kidney transplantation.

Forum Nefrol Edu 2021, vol 1, no 2, 73–93

Key words: pregnancy, chronic kidney disease, primary and secondary glomerular diseases, immunosuppressive drugs, hypertension, urinary tract infections, renal transplantation, genetic disorders of the kidney, acute kidney injury

Magdalena Jankowska

CIĄŻA W GENETYCZNIE UWARUNKOWANYCH CHOROBYCH NEREK

Genetycznie uwarunkowane choroby nerek stanowią heterogenną grupę jednostek chorobowych, wśród których wyróżnia się: torbielowate choroby nerek, zespół Alporta, dziedziczne tubulopatie oraz wrodzone zespoły nerzycowe. Najczęstszą genetyczną chorobą nerek jest autosomalnie dominująca wielotorbielowość nerek (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*), drugi pod względem

częstości jest zespół Alporta. Rokowanie dla matki i dziecka w przypadku genetycznej choroby nerek u kobiety zależy, podobnie jak w innych nefropatiach, przede wszystkim od wielkości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*), białkomoczu i stopnia nadciśnienia tętniczego [1, 2]. Niemniej jednak, z uwagi na swój specyficznie ogólnoustrojowy charakter, choroby genetyczne wiążą się z dodatkowym, często charakterystycznym dla określonej jednostki chorobowej, spektrum powikłań ciąży, a także z ryzykiem przekazania choroby potomstwu [2]. Nakłada to na lekarza prowadzącego szczególną odpowiedzialność

▶▶ Doświadczenie z ciążą u pacjentek z genetycznymi chorobami nerek, z definicji rzadkimi, jest na tyle niewielkie, że nie istnieją w tym zakresie zalecenia oparte na dowodach ◀◀

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii im. Prof. Tadeusza Orłowskiego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59, 02–006 Warszawa
e-mail: mdurlik@wum.edu.pl

i wymaga wielodyscyplinarnej i zindywidualizowanej opieki. Jest to zadanie tym trudniejsze, że doświadczenie z ciążą u pacjentek z genetycznymi chorobami nerek, z definicji rzadkimi, jest na tyle niewielkie, że nie istnieją w tym zakresie zalecenia oparte na dowodach.

TORBIELOWATE CHOROBY NEREK

Zidentyfikowano co najmniej 95 genów odpowiedzialnych za powstawanie torbielowatych chorób nerek. Wśród nich dominują ciliopatie, w tym ADPKD, autosomalnie recesywna wielotorbielowatość nerek (ARPKD, *autosomal recessive polycystic kidney disease*), nefronoftyza (NPHP, *nephronophthisis*), zespół Bardeta–Biedla (BBS, *Bardet–Biedl syndrome*), zespół Meckela–Grubera (MKS, *Mecckel syndrome*) czy zespół Jouberta (JS, *Joubert syndrome*). Torbiele nerek występują także w stwardnieniu guzowatym (TSC, *tuberous sclerosis complex*) oraz chorobie von Hippa–Lindaua (VHL). Chociaż częstość występowania tych chorób jest niewielka i wszystkie zaliczane są do tzw. chorób rzadkich, łączne ich ryzyko sumuje się do ok 1:1000 żywych urodzeń.

AUTOSOMALNIE DOMINUJĄCA WIELOTORBIELOWATOŚĆ NEREK

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD) jest najczęstszą ciliopatią oraz najczęstszą chorobą genetyczną nerek. Obecność wywiadu rodzinnego i duża dostępność badań obrazowych sprzyjają wczesnemu rozpoznaniu i wiele pacjentek trafia pod opiekę nefrologiczną jeszcze przed wystąpieniem powikłań choroby. Jest to najkorzystniejsza sytuacja z punktu widzenia planowania ciąży. Wczesne stadia przewlekłej choroby nerek PChN (G1 i G2) zwykle nie stwarzają powikłań w przebiegu ciąży ani nie zwiększają ryzyka postępu choroby nerek. Uznaje się jednak, że ciążę wielokrotne (cztery i więcej) mogą się przyczyniać do pogorszenia funkcji nerek.

PLANOWANIE I PRZYGOTOWANIE DO CIĄŻY

Konieczne jest poinformowanie potencjalnych rodziców o 50-procentowym ryzyku przekazania choroby potomstwu. Jeżeli partnerzy chcą uzyskać poradę genetyczną z omówieniem możliwych opcji diagnostyki prenatalnej (czy preimplantacyjnej), zasadne jest skierowanie ich do genetyka klinicznego. Dokładniejsze informacje na ten temat moż-

na znaleźć w rekomendacjach Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) [3].

W przypadku współistnienia wielotorbielowatości wątroby (PLD, *polycystic liver disease*) należy poinformować pacjentkę o ryzyku nasilenia choroby podczas ekspozycji na egzogenne estrogeny i progesteron zawarte w hormonalnych środkach antykoncepcyjnych. Nie ma dowodów, że droga podania tych środków ma znaczenie dla ryzyka postępu PLD, niemniej jednak rozsądny jest wybór drogi perzskórnej, jeżeli pacjentka nalega na stosowanie tej metody zapobiegania ciąży [4].

Pacjentki powinny otrzymać informację o ryzyku związanym z ewentualną ciążą dla zdrowia własnego i dla zdrowia dziecka. Ryzyko to uzależnione jest od stadium PChN, obecności nadciśnienia tętniczego, białkomoczu oraz innych powikłań ADPKD (np. kamicy moczowej, tętniakowości aorty i naczyń mózgowych, wad zastawkowych serca). U kobiet chorych na ADPKD z niewydolnością nerek obserwuje się, podobnie jak u kobiet z niewydolnością nerek o innej etiologii, zwiększone ryzyko wczesnej utraty płodu, trudność w kontroli ciśnienia tętniczego i przyspieszoną utratę funkcji nerek.

Najczęstszym wczesnym powikłaniem ADPKD jest nadciśnienie tętnicze, dlatego przygotowanie do planowanej ciąży powinno obejmować wykonanie całodobowego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Pozwoli to na prawidłowe rozpoznanie nadciśnienia występującego przed ciążą zamiast — błędnie — nadciśnienia indukowanego ciążą.

Konieczna jest analiza stosowanego leczenia farmakologicznego i wyprzedzające zaprzestanie stosowania inhibitorów układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA (teratogenność, ryzyko ostrej niewydolności nerek u dziecka). Pacjentkom planującym ciążę należy zalecić przyjmowanie kwasu foliowego w dawce 400 µg/d.

W okresie poprzedzającym ciążę proponuje się wykonanie badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej w celu orientacyjnej oceny objętości nerek (TKV, *total kidney volume*) i wątroby (TLV, *total liver volume*) lub przynajmniej stopnia ich powiększenia oraz wykluczenia kamicy układu moczowego i obecności torbieli powikłań.

Dyskusyjne jest, czy przygotowanie do ciąży powinno obejmować wykonanie badania obrazującego naczynia mózgowia — w prak-

►►Wczesne stadia przewlekłej choroby nerek PChN (G1 i G2) zwykle nie stwarzają powikłań w przebiegu ciąży ani nie zwiększają ryzyka postępu choroby nerek◀◀

tyce najczęściej jest to rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) bez kontrastu. Metoda ta, pomimo niewątpliwych kosztów, ma tę zaletę, że jest bezpieczna u kobiet w ciąży. Nie zmienia to jednak faktu, że nie wykonuje się tego badania u kobiet w ciąży, o ile nie ma do niego wyraźnych wskazań. Rozsądnym wyborem jest wykonanie MRI w okresie poprzedzającym koncepcję, co pozwala na wykluczenie zmian wymagających interwencji oraz stanowiących ryzyko dla rozwiązania ciąży drogami natury. Kontrowersje mogą wynikać z obserwacji, że prawidłowy wynik MRI bez kontrastu nie wyklucza ze 100-procentową pewnością ryzyka krwawienia podpajęczynówkowego (SAH, *subarachnoid haemorrhage*), a prawdopodobieństwo wykrycia tętniaków u osób z nieobciążonym wywiadem rodzinnym jest niewielkie. Należy jednak pamiętać, że większość przypadków SAH przebiega bez objawów poprzedzających, stąd trudno podważać rolę przesiewowego badania MRI.

POWIKŁANIA W OKRESIE CIĄŻY

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentki z ADPKD nie odbiega od zasad leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Z doświadczeń własnych wynika, że pomocne jest częste wykonywanie pomiarów ABPM — co najmniej raz w trymestrze. ABPM ułatwia podejmowanie decyzji terapeutycznych i w porównaniu z pomiarami gabinetowymi pozwala na wcześniejsze zastosowanie leczenia. W efekcie późnego podjęcia leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiety w ciąży konieczne jest zazwyczaj stosowanie wyższych dawek leków, a kontrola nadciśnienia staje się trudniejsza.

U kobiet z ADPKD, u których nadciśnienie tętnicze wymaga farmakoterapii, należy być przygotowanym na istotny wzrost ciśnienia pod koniec ciąży. Wzrost ciśnienia tętniczego $\geq 170/110$ mm Hg należy traktować jako wskazanie do pilnej hospitalizacji.

Dyskusyjne jest stosowanie u chorych z ADPKD małych dawek kwasu acetylosalicylowego (75–150 mg/d.), które rekomendowane są od 12. tygodnia ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego (PE, *preeclampsia*). Nieznany jest wpływ takiego leczenia na ryzyko SAH oraz na ryzyko krwawienia do torbieli nerki. Decyzje w tym zakresie należy podejmować indywidualnie.

Białkomocz

Albuminuria i niewielki białkomocz należą do obrazu ADPKD i mogą występować przed ciążą. Nietypowy dla ADPKD jest natomiast zespół nerczycowy.

Spadek albuminemii, wzrost stężenia cholesterolu oraz obrzęki mogą wystąpić w zaawansowanym okresie fizjologicznej ciąży. Dołączenie się tych objawów do wcześniej obserwowanego białkomoczu, który wzrasta pod koniec ciąży w związku ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzbrzusznym, zależnym od TKV oraz TLV, może dać obraz klasycznego zespołu nerczycowego, który należy różnicować z PE.

ZAKAŻENIE UKŁADU MOCZOWEGO

Podobnie jak w przypadku ciąży u kobiet bez ADPKD, w I trymestrze należy wykonać posiew moczu w celu wykluczenia i leczenia znamiennej bakteriurii.

Zakażenie torbieli jest poważnym powikłaniem, które wykazuje tendencję do nawrotów. Stosowanie dobrze penetrujących do torbieli chinolonów jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży. Drugim wyborem jest trimetoprim + sulfametoksazol, bezwzględnie przeciwwskazany w I trymestrze ciąży z uwagi na działanie antagonistyczne do kwasu foliowego. Nie należy go także podawać przed porodem. Przy wyborze leczenia (zazwyczaj empirycznego), należy się kierować ciężkością zakażenia. Spośród antybiotyków uznawanych za bezpieczne w okresie ciąży można zastosować cefalosporyny, amoksycylinę z kwasem klawulanowym, a w szczególnych sytuacjach także karbapenemy. Mikroorganizmy powodujące zakażenie torbieli bywają wielooporne (najczęściej są to pałeczki Gram-ujemne), a terapia zachowawcza zazwyczaj zawodzi w zakażeniu torbieli o średnicy > 5 cm.

KRWAWIENIE DO TORBIELI

Jest to dość częste powikłanie i może wystąpić w czasie ciąży. Zazwyczaj objawia się bólem z mikro- lub makroskopowym krwimoczem. Choroba w większości przypadków ma charakter samoograniczający i ustępuje w ciągu 2–3 dni, a terapia z wyboru obejmuje leżenie i stosowanie leków przeciwbólowych. Ważne jest wykluczenie współistniejącej infekcji [stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), posiew moczu].

KAMICA UKŁADU MOCZOWEGO

Kamica układu moczowego jest częstym powikłaniem ADPKD. Kolka nerkowa może

►►Wzrost ciśnienia tętniczego $\geq 170/110$ mm Hg należy traktować jako wskazanie do pilnej hospitalizacji◄◄

wystąpić także w czasie ciąży. Tworzeniu się kamicy sprzyjają zwolniony odpływ moczu i czynniki metaboliczne (np. mniejsza zawartość w moczu inhibitorów kalcyfikacji, takich jak magnez i cytryniany). Ciąża pogłębia te czynniki ryzyka, jak również zwiększa calciurię i urykozurę. Sprzyja to tworzeniu nowych złogów, a także powiększaniu się tych, które były obecne przed ciążą.

BÓL NEREK

Ból nerek stanowi charakterystyczne powikłanie ADPKD i zazwyczaj ulega zaostrzeniu w okresie ciąży. Leczenie jest problematyczne, gdyż w tym okresie przeciwwskazana jest przewlekła terapia przeciwbólowa. Obowiązujące wytyczne leczenia bólu u chorych z ADPKD nie znajdują zastosowania u kobiet w ciąży. W tej sytuacji należy zalecać odpoczynek, fizykoterapię, a w wybranych sytuacjach niewielkie dawki acetaminofenu.

NIETYDOLNOŚĆ NEREK

Należy pamiętać, że wzory oszacowujące wielkość przesączania kłębuszkowego są niewiarygodne u kobiet w ciąży i nie powinny być wykorzystywane przy ocenie stadium PChN oraz przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Charakterystyczny dla prawidłowej ciąży wzrost GFR, nawet o 50%, może nie wystąpić u kobiet w bardziej zaawansowanych stadiach PChN.

ADPKD w okresie prenatalnym

Prenatalna manifestacja ADPKD w postaci torbieli nerek u płodu dotyczy mniej niż 1% przypadków, a jej najczęstszą formę stanowi wzrost zróżnicowania korowo-rdzeniowego nerek. Dlatego prenatalna obecność torbieli nerek u dziecka rodziców z ADPKD wymaga starannej diagnostyki różnicowej. Szczególnie ważne jest, aby diagnostyka różnicowa torbieli objęła obecność zastoju moczu i poszerzenie kielichów nerkowych, które stanowią potencjalnie odwracalną przyczynę uszkodzenia nerek u dziecka i mogą wymagać interwencji chirurgicznej. Sytuacja taka jest prawdopodobna, gdyż ciliopatie sprzyjają większej częstości wad wrodzonych układu moczowego (CAKUT, *congenital anomalies of kidney and urinary tract*). Nerki płodu z ADPKD mogą być powiększone, ale nigdy tak znacznie jak w przypadku ARPKD. W typowych przypadkach nie obserwuje się zmian ilości płynu owodniowego.

Rozwiązanie ciąży

Autosomalnie dominująca wielotorbielowość nerek nie stanowi przeciwwskazania do

rozwiązania ciąży drogami natury. Ostateczną decyzję w indywidualnych przypadkach podejmuje lekarz położnik.

AUTOSOMALNIE RECESYWNA WIELOTORBIELOWAŚĆ NEREK

Autosomalnie recesywna wielotorbielowość nerek (ARPKD) jest chorobą o autosomalnie recesywnym charakterze dziedziczenia. Jej objawy są konsekwencją mutacji w obu allelach genu *PKHD1* kodującego fibrocystynę. Bardzo częsta jest prenatalna manifestacja ARPKD, obecna zazwyczaj już około 20. tygodnia ciąży. Obie nerki płodu mogą być masywnie powiększone i hiperechogenne, bez wyraźnego odgraniczenia pomiędzy korą i rdzeniem. Torbielowości nerek nie towarzyszą w ARPKD inne zmiany rozpoznawane prenatalnie. Współistnienie polidaktylii, anomalii w układzie nerwowym, w obrębie twarzoczaszki oraz w układzie rozrodczym nasuwa podejrzenie innych przyczyn wielotorbielowości (BBS i MKS, oba dziedziczone autosomalnie recesywnie). Małowodzie stanowi silny czynnik prognozujący niewydolność nerek przy urodzeniu.

ARPKD jest chorobą o poważnym rokowaniu: do 30% noworodków umiera z powodu niewydolności oddechowej. Niewydolność nerek wymagająca leczenia nerkozastępczego zazwyczaj rozwija się w dzieciństwie. Charakterystyczna dla ARPKD jest współistniejąca patologia wątroby w postaci włóknienia, często powikłanego nadciśnieniem wrotnym.

W literaturze opisano niepowikłane przypadki ciąży u pacjentek z ARPKD, jednak u większości z nich choroba miała nietypowo łagodny przebieg, z relatywnie niewielkim upośledzeniem funkcji nerek i bez nadciśnienia wrotnego [5]. U pacjentek z ARPKD po transplantacji nerki należy pamiętać, że na rokowanie dla matki i dziecka wpływają nie tylko funkcja nerki przeszczepionej, historia nadciśnienia tętniczego i ostrego odrzucania, ale także obecność nadciśnienia wrotnego. Ciąża zwiększa objętość krwi krążącej, nasila nadciśnienie wrotne i zwiększa ryzyko krwawienia z żyłaków przełyku. U kobiet z rozpoznanymi żyłakami przełyku ryzyko krwawienia w ciąży wynosi aż 25%.

STWARDNIENIE GUZOWATE

Stwardnienie guzowate (TSC) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalnie dominujący, a więc ryzyko przekazania choroby

potomstwu przez osobę chorą wynosi 50%. Choroba spowodowana jest mutacją z utratą funkcji w genie *TSC1* lub *TSC2*. Mutacje w genie *TSC2*, kodującym tuberynę, są częstsze i wiążą się z cięższym przebiegiem choroby. Usytuowanie genów *TSC2* oraz *PKD1* na chromosomie 16. sprzyja współwystępowaniu TSC z ADPKD, co ma miejsce w około 2% przypadków.

Manifestacja choroby może być skrajnie odmienna u członków tej samej rodziny, bardzo wiele przypadków spowodowanych jest też przez mutacje *de novo*, w związku z czym istnieje możliwość, że u osoby chorej brak jest wywiadu rodzinnego. Rozpoznanie TSC powinno się opierać na kryteriach diagnostycznych opublikowanych m.in. w dokumencie Grupy Roboczej Stwardnienia Guzowatego PTN [6].

Uszkodzenie nerek w TSC występuje u 48–80% chorych. Nerkowe manifestacje TSC, częstsze w wieku dorosłym, są drugą co do częstości przyczyną przedwczesnej śmiertelności i obejmują obecność naczyńkomięśniakotłuszczaków (AML, *angiomiolipoma*) oraz torbieli nerek. W TSC może także wystąpić schyłkowa postać PChN.

Przygotowanie pacjentki z TSC do ciąży

Planującą ciążę pacjentkę z rozpoznaniem TSC lub z grupy ryzyka TSC należy skierować na badanie genetyczne, podczas którego potencjalni rodzice powinni otrzymać informacje na temat dostępnych opcji diagnostyki prenatalnej i preimplantacyjnej. Postępowanie diagnostyczne u potencjalnej matki nie odbiega od rekomendowanego przez Grupę Roboczą PTN u wszystkich chorych z TSC. Powinno ono mieć charakter multidyscyplinarny. U pacjentek z bezobjawowym AML > 8 cm, z podwyższonym ryzykiem krwawienia (np. ze względu na obecność mikrotętniaków), przed planowaną ciążą zaleca się postępowanie prewencyjne (chirurgiczne lub endowaskularne). Postępowanie takie należy także rozważyć w przypadku bezobjawowych AML > 4 cm. Za każdym razem decyzja powinna zostać podjęta przez zespół interdyscyplinarny, a chorą należy poinformować o ryzyku i możliwym niepowodzeniu takiego postępowania.

Kolejny ważny element przygotowania do ciąży to modyfikacja potencjalnie teratogennego leczenia przeciwnowotworowego, odstąpienie inhibitorów układu RAA oraz inhibitorów kinazy mTOR. Opisano przypadki prawidłowo przebiegających ciąż u chorych przyjmujących

inhibitory mTOR, jednak zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego żaden z preparatów z tej grupy nie jest dopuszczony do stosowania w czasie ciąży. Lek należy odstawić co najmniej 8 tygodni przed planowaną koncepcją.

Podobnie jak u pacjentek z PLD, u chorych z TSC niezalecana jest antykoncepcja hormonalna zawierająca estrogeny. Leczenie to zwiększa ryzyko pęknięcia AML i progresji LAM (limfangiomieliomatozy).

Postępowanie w czasie ciąży

Nie ma zaleceń dotyczących prowadzenia ciąży u pacjentki z TSC. Z dostępnej literatury wynika, że ciąża u chorej z TSC jest ciążą wysokiego ryzyka [7]. Powikłania mogą występować w aż 43% przypadków i obejmują PE, mało- lub wielowodzie, zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, przedwczesne oddzielenie łożyska i wewnątrzmaciczne obumarcie płodu.

U matek z prawidłowym lub nieznacznie obniżonym GFR ciąża wydaje się nie przyspieszać progresji PChN.

Specyficznym dla TSC i groźnym powikłaniem w ciąży jest pęknięcie AML. Ciąża sprzyja jego wystąpieniu, dlatego powinno być ono brane pod uwagę w każdym przypadku hipotonii, bólów brzucha czy wstrząsu. W przypadku krwawienia z AML leczenie z wyboru stanowią embolizacja, a następnie steroidoterapia.

Estrogeny zaostrzają też przebieg limfangioleiomiomatozy (LMA) płucnej, występującej nawet u około 80% pacjentek z TSC. Wzrasta więc ryzyko spontanicznej odmy oraz chłonnokotoku do jamy opłucnowej lub otrzewnowej, co może doprowadzić do niewydolności oddechowej [8].

Opieka nad pacjentką musi być wielospecjalistyczna i obejmować poza zaangażowaniem położnika i nefrologa także udział neurologa, pulmonologa, radiologa, okulisty i anestezjologa.

Prenatalne rozpoznanie TSC

Obecność mięśniaka prążkowanokomorowego serca (*rhabdomyoma*) w badaniu echokardiograficznym płodu przesądza o rozpoznaniu TSC. Do rozważenia pozostaje również wykonanie MRI płodowego w celu wykluczenia obecności zmian w mózgowiu. Obecność *rhabdomyoma* zwiększa ryzyko wystąpienia uogólnionego obrzęku płodu, dlatego w takich przypadkach zalecane jest jego cotygodniowe monitorowanie USG.

►►Specyficznym dla TSC i groźnym powikłaniem w ciąży jest pęknięcie AML. Ciąża sprzyja jego wystąpieniu, dlatego powinno być ono brane pod uwagę w każdym przypadku hipotonii, bólów brzucha czy wstrząsu◀◀

CHOROBA VON HIPPLA–LINDAUA

Choroba von Hippa–Lindaua (VHL) jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, co podobnie jak w przypadku AD-PKD i TSC, powoduje 50-procentowe ryzyko przekazania choroby potomstwu. W 20% przypadków VHL może być wynikiem mutacji *de novo*, co wobec braku dodatniego wywiadu rodzinnego może opóźnić rozpoznanie. Zdarza się, że z uwagi na przyspieszony pod wpływem hormonów wzrost naczynek zarodkowych (*hemangioblastoma*) w ośrodkowym układzie nerwowym rozpoznanie zostaje ustalone po raz pierwszy w okresie ciąży [9].

Choroba von Hippa–Lindaua występuje z częstością 1:53 000. Manifestacja kliniczna z zakresu układu moczowego obejmuje liczne ogniska raka jasnokomórkowego nerki (ccRCC, *clear cell renal cell carcinoma*) i z tego powodu pacjentki są kierowane pod opiekę nefrologa. Wyróżnia się dwa typy VHL, które różnią się ryzykiem występowania guza chromochłonnego nadnerczy (*pheochromocytoma*). W rodzinach bez *pheochromocytoma* (ok. 90%) występuje VHL typu 1. Zdarza się, że guz nadnerczy jest pierwszą manifestacją VHL typu 2 i jego obecność wiąże się z bardzo dużym ryzykiem dla ewentualnej ciąży. Jeżeli to możliwe, *pheochromocytoma* należy leczyć chirurgicznie jeszcze przed koncepcją. W nieleczonych przypadkach kontrola nadciśnienia tętniczego w ciąży stanowi duże wyzwanie. Z zasady w okresie okołoporodowym należy stosować blokadę alfa-adrenergiczną, gdyż śmiertelność matczyno-łożyskowa może sięgać nawet 48%. W pozostałych przypadkach ciąż u pacjentek z VHL rokowanie jest lepsze, z 96,4-procentowym przeżyciem dzieci i powikłaniami występującymi u około 5,4% matek.

Opieka nad pacjentką z VHL ma charakter wielospecjalistyczny i wymaga regularnej kontroli dna oka, wykonania MRI bez kontrastu ośrodkowego układu nerwowego około 16. tygodnia ciąży oraz wykonywania badań stężenia katecholamin we krwi i moczu w każdym trymestrze.

Brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących preferowanej metody rozwiązania ciąży i zazwyczaj każdy przypadek traktuje się indywidualnie. Z uwagi na ryzyko niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego nie zaleca się prowadzenia porodu siłami natury.

ZESPÓŁ ALPORTA

Choroba ta może być dziedziczona w sposób sprzężony z chromosomem X, autosomalnie recesywnie lub autosomalnie dominującą. Najczęstszą postacią (ok. 80% przypadków) zespołu Alporta jest mutacja genu *COL4A5* o typie dziedziczenia sprzężonym z płcią. Do niedawna błędnie uważano, że choroba nie rozwija się u kobiet nosicielek nieprawidłowego wariantu genetycznego albo przebiega u nich bardzo łagodnie. Obecnie wiadomo, że zespół Alporta wiąże się z aż 40-procentowym ryzykiem rozwoju zaawansowanych stadiów PChN u kobiet z mutacją w genie *COL4A5*, co spowodowało, że w ostatniej klasyfikacji choroby wycofano się z używania terminu „nosicielka”. W rodzinach z chorobą dziedziczną w sposób autosomalnie recesywny (*COL4A3*) oraz dominujący (*COL4A4*) pełnoobjawowa choroba rozwija się także u kobiet.

Rokowanie w ciąży u pacjentki z zespołem Alporta, podobnie jak w innych nefropatiach, zależy od wielkości GFR, białkomoczu oraz nadciśnienia tętniczego. Doświadczenia w tym zakresie są bardzo niewielkie, jednak u wszystkich opisanych pacjentek z pełnoobjawową chorobą ciąży były powikłane. We wszystkich przypadkach obserwowano wysoki białkomocz po 20. tygodniu ciąży, konieczność przyspieszonego zakończenia ciąży i związaną z tym niską urodzeniową masę ciała dzieci. Opisano też przypadek rozwoju ostrego uszkodzenia nerek i dysfunkcji łożyska przed 25. tygodniem ciąży, która zakończyła się urodzeniem martwego płodu. Wpływ ciąży na progresję PChN w zespole Alporta jest nieznan.

Planujące ciążę pacjentki z zespołem Alporta powinny zostać poinformowane o potencjalnych zagrożeniach dla matki i dziecka, a także o ryzyku przekazania choroby potomstwu [10].

DZIEDZICZNE TUBULOPATIE

Dziedziczne tubulopatie stanowią heterogenną grupę chorób rzadkich, których spektrum objawów wynika z nieprawidłowej funkcji cewek nerkowych. Ich konsekwencją są zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, kwasowo zasadowej i metabolizmu tkanki kostnej, a także nieprawidłowa osmoregulacja i kontrola ciśnienia tętniczego. Choroba zazwyczaj jest rozpoznawana w dzieciństwie. W ciąży fizjologicznej dochodzi do zmian w funkcji cewek nerkowych w postaci glukozurii, zwiększonej

►►Zespół Alporta wiąże się z istotnym ryzykiem rozwoju zaawansowanych stadiów przewlekłej choroby nerek także u kobiet◄◄

utrąty wodorowęglanów prowadzącej do łagodnej zasadowicy metabolicznej, kalciurii oraz spadku osmolarności moczu. Wszystkie te zmiany mogą zaostrzyć przebieg tubulopatii i w przypadkach o łagodniejszym przebiegu prowadzić do ustalenia rozpoznania po raz pierwszy w okresie ciąży [11].

ZESPÓŁ BARTTERA I ZESPÓŁ GITELMANA

Obie jednostki chorobowe mają zbliżoną prezentację kliniczną, a do ich następstw należą utrata sodu z moczem oraz hipokaliemia. Należy mieć na uwadze, że ciąża może prowadzić do zwiększonego zapotrzebowania na potas i magnez ze względu na hemodilucję, wzrost GFR, nudności i wymioty. Hipokaliemia może mieć poważne konsekwencje, gdyż w obu zespołach opisywano w jej przebiegu nagłe zgony sercowe oraz rhabdmiolizę. Opieka nad pacjentkami z zespołami Barttera i Gitelmana wymaga ścisłej kontroli elektrolitowej i suplementacji potasu i magnezu.

Oba zespoły mogą się przypuszczalnie wiązać także ze zwiększonym ryzykiem małowodzia, jednak większość starannie nadzorowanych ciąż jest niepowikłana [12].

ZESPÓŁ GORDONA

Czynnikiem patogenetycznym w zespole Gordona jest zwiększona aktywność kotransportera sodowo-chlorkowego (NCC, *Na-Cl cotransporter*), co objawia się hiperkaliemią, nadciśnieniem tętniczym, hiperkalciurią, łagodną kwasicą metaboliczną oraz niskim stężeniem aldosteronu (pseudohiperaldosteronizm typu 2). Występujące nadciśnienie tętnicze jest lekooporne i z zasady wrażliwe na diuretyki tiazydowe. Pomimo kontrowersji dotyczących stosowania diuretyków tiazydowych w czasie ciąży, w zespole Gordona wydają się one rozsądnym wyborem i pacjentka nie powinna przerywać ich przyjmowania.

MOCZÓWKA PROSTA NERKOWOPOCHODNA

Moczówka prosta nerkowopochodna to rzadka choroba spowodowana mutacją receptora wazopresynowego V2 sprzężoną z chromosomem X albo — rzadziej — autosomalnie recesywną mutacją akwaporyny 2. Jeżeli objawy moczówki (polidypsja, poliuria, odwodnienie, hipernatremia) wystąpią po raz pierwszy w okresie ciąży, konieczne jest wykluczenie w pierwszej kolejności nabytych przyczyn mo-

czówki prostej, w tym moczówki wywołanej ciążą [13].

W przypadku występowania nudności i wymiotów, a także w czasie przygotowania do procedur medycznych (cięcie cesarskie) oraz w trakcie porodu należy zapewnić matce dożylną nawadnianie roztworami hipotonicznymi. Wymagane jest też monitorowanie ciśnienia tętniczego, akcji serca, bilansu płynów, masy ciała i gospodarki elektrolitowej.

ZESPÓŁ FANCONIEGO I WRODZONA KRZYWICA HIPOFOSFATEMICZNA

Konsekwencją większości genetycznie uwarunkowanych patologii cewki proksymalnej jest zespół Fanconiego, charakteryzujący się glukozurią, fosfaturią, kalciurią, aminocydurią, urykozurią i kwasicą metaboliczną. Przewlekła fosfaturia powoduje demineralizację kości, a w konsekwencji krzywicę lub osteomalację, zależnie od wieku chorego. Podobny obraz kliniczny występuje w krzywicy hipofosfatemicznej, która obejmuje spektrum chorób prowadzących do hiperfosfaturii w mechanizmach zależnych i niezależnych od fosfatoniny (FGF23) i dziedziczonych w sposób sprzężony z chromosomem X, autosomalnie recesywnie lub autosomalnie dominująco. Ciąża u pacjentki z hipofosfatemią wymaga zazwyczaj intensyfikacji suplementacji fosforanów oraz stosowania kalcytriolu, który u chorych niebędących w ciąży bywa stosowany ostrożnie ze względu na ryzyko hiperkalcemii.

GENETYCZNIE UWARUNKOWANE WRODZONE ZESPOŁY NERCZYCOWE

Są to rzadkie choroby dotyczące budowy kłębuszka nerkowego, cechujące się złym rokowaniem, prowadzące do schyłkowej niewydolności nerek w dzieciństwie. Najczęstszą postacią jest wrodzony zespół nerczycowy typu fińskiego, w którym dochodzi do nieprawidłowości w budowie nefryny, białka obecnego w błonie szczelinowej błony podstawnej kłębuszka. Choroba ta jest dziedziczona autosomalnie recesywnie (ryzyko choroby u kolejnego dziecka w tej samej rodzinie wynosi 25%) i jest spowodowana mutacją genu *NPHS1*. Rzadsze mutacje mogą wystąpić w genach *PLCE1*, *WT1*, *NPHS2* i *LAMB2*.

Ze względu na poważne rokowanie dotychczas nie ma doświadczeń z ciążą u pacjentek obciążonych wrodzonym zespołem nerczycowym.

Piśmiennictwo

1. Harris S., Vora N.L. Maternal genetic disorders in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018; 45: 249–265.
2. Pillay C., Clark K. Postpartum care of women with renal disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019; 57: 89–105.
3. Lipska-Ziętkiewicz B., Jankowska M., Nowicki M. i wsp. Rekomendacje Grupy Roboczej PTN: zasady postępowania z chorymi na autosomalną dominującą wielotorbielowatość nerek i inne torbielowe choroby nerek: diagnostyka molekularna i poradnictwo genetyczne w ADPKD. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2018; 22: 91–93.
4. Dębska-Ślizień A., Jankowska M., Nowicki M. i wsp. Grupa Robocza PTN. Zasady postępowania z chorymi na autosomalnie dominującą wielotorbielowate zwyrodnienie nerek (ADPKD) i inne torbielowe choroby nerek. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2019; 23: 1–15.
5. Banks N., Bryant J., Fischer R. i wsp. Pregnancy in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291: 705–708.
6. Dębska-Ślizień A., Tarasewicz A., Król E. i wsp. Zasady postępowania z chorym z nerkową manifestacją stwardnienia guzowatego: stanowisko Grupy Roboczej Stwardnienia Guzowatego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2016; 20: 134–147.
7. Petrikovsky B.M., Vintzileos A.M., Cassidy S.B., Egan J.F. Tuberosclerosis in pregnancy. *Am. J. Perinatol.* 1990; 7: 133–135.
8. Mitchell A., Parisi M., Sybert V. Effects of pregnancy on the renal and pulmonary manifestations in women with tuberous sclerosis complex. *Gen. Med.* 2003; 5: 154–160.
9. da Mota Silveira Rodrigues A., Simões Fernandes F., Farage L. i wsp. Pregnancy-induced growth of a spinal hemangioblastoma: presumed mechanisms and their implications for therapeutic approaches. *Int. J. Womens Health* 2018; 10: 325–328.
10. Crovetto F., Moroni G., Zaina B. i wsp. Pregnancy in women with Alport syndrome. *Int. Urol. Nephrol.* 2013; 45: 1223–1227.
11. Khosravi M., Walsh S.B. The long-term complications of the inherited tubulopathies: an adult perspective. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30: 385–395.
12. Wu W.F., Pan M. The outcome of two pregnancies in a patient with Gitelman syndrome: case report and review of the literature. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 28: 1–3.
13. Belzile M., Pouliot A., Cumyn A., Côté A.M. Renal physiology and fluid and electrolyte disorders in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019; 57: 1–14.

Jolanta Matyszko

OSTRE USZKODZENIE NEREK PODCZAS CIĄŻY

WPROWADZENIE

Ostre uszkodzenie nerek (AKI, *acute kidney injury*) to ostre/nagle pogorszenie lub utrata funkcji nerek, prowadzące do retencji moczu i innych azotowych produktów przemiany materii oraz zaburzeń elektrolitowych. Termin „ostre uszkodzenie nerek” wyparł w znacznym

stopniu określenie „ostra niewydolność nerek” (ARF, *acute renal failure*), skłaniając do zwrócenia uwagi na niewielkie nieprawidłowości w czynności nerek, która ma istotne znaczenie kliniczne i wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością. Ostre uszkodzenie nerek podczas ciąży może być spowodowane którymkolwiek spośród zaburzeń prowadzących do AKI w populacji ogólnej. Istnieją jednak również charakterystyczne dla każdego trymestru powikłania ciąży, które mogą się wiązać z uszkodzeniem nerek [1, 2].

Opracowano kilka konsensusowych definicji AKI do stosowania w populacji ogólnej w celu ustalenia jednolitej, ilościowej definicji AKI: RIFLE [R (*risk*) — ryzyko, I (*injury*) — uszkodzenie, F (*failure*) — niewydolność, L (*loss*) — utrata funkcji, E (*end stage renal disease*) — schyłkowa niewydolność nerek] i *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) oraz modyfikacji definicji AKIN choroby nerek — poprawa wyników ogólnych (KDIGO, *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes*). Nie jest jednak jasne, czy kryteria konsensusu dotyczącego AKI są przydatne w przypadku chorych w ciąży. Wynika to z faktu, że w czasie ciąży wartość GFR znacznie wzrasta (o ok. 50%), co powoduje obniżenie wyjściowego stężenia kreatyniny w surowicy w porównaniu z podobnie zdrowymi osobami niebędącymi w ciąży. Większość położniczek nie sprawdza rutynowo stężenia kreatyniny w surowicy ani przed ciążą, ani we wczesnym jej okresie. Zatem pozornie „normalne” stężenie kreatyniny w surowicy (np. 0,7–0,9 mg/dl) może wskazywać na znaczny jego wzrost w stosunku do wartości początkowej, co może nie zostać w odpowiednim stopniu wzięte pod uwagę w momencie wystąpienia objawów.

EPIDEMIOLOGIA

Ostre uszkodzenie nerek podczas ciąży stanowi rzadkość w krajach rozwiniętych. Prawdziwa częstość występowania AKI jest trudna do oszacowania ze względu na zróżnicowane kryteria diagnostyczne. W większości przeglądów szacuje się, że w krajach, w których prowadzi się odpowiednią opiekę przedporodową, tylko w około 1 na 20 000 ciąż występuje AKI na tyle ciężkie, że wymaga nerkowej terapii zastępczej (RRT, *renal replacement therapy*) [3]. Częstość ta może być znacznie wyższa w krajach, w których opieka przedporodowa jest mniej dostępna i gdzie dokonuje się nielegalnych aborcji [4]. Chociaż niektóre badania jednoośrodkowe z Indii i Afryki odnotowują

częstość sięgającą 10–20 procent, to badanie z Egiptu, obejmujące 5600 osób, wskazało na częstość AKI wymagającego dializy wynoszącą tylko 0,6% [5].

ETIOLOGIA

Najczęstsze przyczyny AKI podczas ciąży zależą od jej etapu. We wczesnym okresie ciąży (< 20 tygodni) AKI wynika najczęściej z:

- choroby przednerkowej spowodowanej przekrwieniem ciężkości;
- ostrej martwicy cewek nerkowych (ATN, *acute tubular necrosis*) wynikającej z aborcji septycznej;
- infekcji wirusowej (np. grypy) bądź bakteryjnej i/lub posocznicy.

W późniejszym okresie ciąży lub po porodzie do AKI mogą prowadzić następujące zaburzenia [1, 2]:

- ciężki PE;
- ciężki PE z zespołem HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*; niedokrwistość hemolityczna, podwyższone stężenia enzymów wątrobowych, obniżone stężenie płytek);
- zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*; nabyta bądź dziedziczna) lub zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS, *haemolytic-uraemic syndrome*), w którym pośredniczy dopełniacz;
- ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych (AFLP, *acute fatty liver of pregnancy*);
- martwica cewek nerkowych (ATN) lub ostra martwica kory nerek (ARCN, *acute renal cortical necrosis*) związana z krwotokiem (łożysko przedwczesne, przerwanie łożyska, przedłużona śmierć płodu wewnątrzmacicznego lub zator płodowy owodniowy);
- AKI związane z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Oprócz tych stanów z AKI u kobiet w ciąży były związane ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i — rzadziej — niedrożność dróg moczowych.

Ostre uszkodzenie nerek związane z ciążą może również wystąpić w okresie poporodowym, co może być spowodowane wymienionymi przyczynami, które były obecne przed porodem, a które nie ustąpiły (np. PE, zespół HELLP). Nietypowy HUS związany z ciążą zwykle rozwija się w okresie poporodowym, chociaż u niektórych pacjentek może wystąpić PE w czasie ciąży. AKI wtórne do ATN może się rozwinąć z powodu stresu hemody-

namicznego związanego z krwotokiem lub posocznicą.

Stan przedrzucawkowy z zespołem lub bez zespołu HELLP. Stan przedrzucawkowy jest najczęstszą przyczyną AKI podczas ciąży. Stan ten wiąże się z nowym początkiem nadciśnienia tętniczego i białkomoczu lub innych objawów choroby ogólnoustrojowej (w tym małopłytkowości, podwyższonych stężeń enzymów wątrobowych, AKI, obrzęku płuc, zaburzeń mózgowych i/lub wzrokowych) i występuje zwykle po 20. tygodniu ciąży u kobiety z normalnie obniżonym ciśnieniem.

Stan przedrzucawkowy występuje w 3–5% wszystkich ciąży; ryzyko wzrasta u kobiet z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą lub PChN wywołaną dowolną przyczyną [6].

U większości kobiet z PE wartość GFR zmniejsza się średnio tylko o 30–40%, co powoduje niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy [7]. AKI wymagające RRT jest rzadkie; do wyjątków należą obecność bardzo ciężkiego PE (np. charakteryzującego się ciężkim nadciśnieniem tętniczym, małopłytkowością, podwyższonymi stężeniami enzymów wątrobowych, obrzękiem płuc, objawami mózgowymi i wzrokowymi) oraz sytuacja, gdy towarzyszą mu krwotok i niedokrwienność ostra martwica cewek nerkowych. Zespół HELLP odnosi się do przypadków, w których obecne są niedokrwistość hemolityczna, mała liczba płytek krwi i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych. AKI występuje częściej, gdy PE towarzyszą cechy zespołu HELLP [7]. Wówczas AKI ma często charakter wieloczynnikowy, ponieważ oprócz zmian nerkowych charakterystycznych dla PE, takich jak obrzęk i uszkodzenie komórek śródbłonna, występuje koagulopatia, która może powodować krwawienie, przerwanie łożyska i ATN.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy. Zarówno TTP, jak i HUS charakteryzują się obecnością mikrozakrzepów fibryny i/lub płytek krwi w układach wielonarządowych, zwłaszcza nerk i mózgu. Prezentowane objawy obejmują małopłytkowość i mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną bez innej widocznej przyczyny, a także — u wielu pacjentek — zaburzenia neurologiczne i/lub nerkowe [8, 9]. Ciąża może wywołać TTP lub HUS [10–12].

Zakrzepowa plamica małopłytkowa jest spowodowana nabytym lub konstytucyjnym niedoborem aktywności ADAMTS13, białka przetwarzającego czynnik von Willebranda [13]. Wykazano, że ciąża wywołuje początek

lub nawrót TTP związanego z niedoborem ADAMTS13 [7].

Zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy różnią się czasem wystąpienia. TTP związana z niedoborem ADAMTS13 występuje głównie w II i III trymestrze ciąży [12]. Stężenie ADAMTS13 zwykle spada w ciągu ostatnich dwóch trymestrów, co może się przyczynić do rozwoju TTP [13–16]. AKI może występować zarówno w TTP związanej z ciążą, jak i w HUS, chociaż jest częstsze u pacjentek z HUS [12, 13].

Zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy występujące u kobiety w ciąży mogą nawrócić podczas kolejnej ciąży; nawracające TTP i HUS mogą się też rozwinąć podczas kolejnych ciąż [12, 15, 17, 18]. Rozpoznanie opiera się na ogół na cechach klinicznych. Zwykle nie wykonuje się biopsji nerki, przynajmniej początkowo, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia związanego z małopłytkowością.

Wymiana osocza jest ważnym elementem leczenia AKI spowodowanego TTP związaną z ciążą lub HUS. W przypadkach HUS związanych z ciążą, jeśli AKI nie poprawi się po 3–5 zabiegach wymiany osocza, skuteczne może być leczenie ekulizumabem, monoklonalną, humanizowaną immunoglobuliną G (IgG), która hamuje aktywację dopełniacza [7]. Ponieważ HUS zwykle występuje w okresie poporodowym, toksyczne działanie ekulizumabu na płód nie stanowi problemu.

Leczenie AKI ma charakter wspomagający. Oprócz wymiany osocza i opieki podtrzymującej wskazane może być wywołanie płodu, zwłaszcza jeśli diagnoza nie jest pewna. Wynika to z faktu, że diagnostyka różnicowa obejmuje zwykle przede wszystkim PE z zespołem HELLP, który poprawia się po porodzie. Jeśli obecne są podwyższone stężenia enzymów wątrobowych, bardziej prawdopodobne jest rozpoznanie AKI spowodowanego zespołem HELLP. Większość przypadków wymagających dializy dotyczy okresu poporodowego, a wskazania odnośnie do RRT są podobne jak u niebędących w ciąży dorosłych chorych z AKI.

Ostra martwica kory nerek. ARCEN była wcześniej istotną przyczyną AKI związanego z katastrofalnymi powikłaniami położniczymi, takimi jak przerwanie łożyska z masywnym krwotokiem lub zatorom płynem owodniowym [7]. Obecnie jednak choroba ta jest ogólnie uważana za dość rzadką w krajach rozwiniętych i odpowiada za zaledwie 1–2% wszystkich przypadków AKI [7].

U chorych z ARCEN występuje nagły skąpomocz lub bezmocz, często towarzyszą temu obfity krwimocz, ból w okolicy lędźwiowej i niedociśnienie tętnicze [35, 36]. Triada objawów obejmująca skąpomocz/bezmocz, krwimocz i ból w okolicy lędźwiowej jest rzadka w przypadku innych przyczyn AKI w czasie ciąży.

Rozpoznanie można zwykle ustalić za pomocą badania USG lub tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*), które wykazują obszary hipoechogeniczne lub hipodensyjne w korze nerkowej [19].

Nie wykazano skuteczności żadnej konkretnej terapii w tym zaburzeniu. Wielu chorych wymaga dializoterapii, ale u 20–40% następuje częściowy powrót do zdrowia z klirensem kreatyniny stabilizującym się w zakresie 15–50 ml/min [20].

Niedrożność dróg moczowych. Rozluźnienie mięśni gładkich cewki moczowej i ucisk macicy na moczowód prowadzą do łagodnego do umiarkowanego rozszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego [21, 22]. To funkcjonalne wodonercze, bardziej widoczne po prawej stronie, można wykryć za pomocą badania USG, ale zwykle nie wiąże się ono z zaburzeniami czynności nerek.

Czasami ucisk moczowodu jest wystarczający, aby spowodować niewydolność nerek [21]. W niektórych przypadkach rozpoznanie można ustalić poprzez poprawę czynności nerek w pozycji leżącej na boku (co zmniejsza nacisk macicy na układ moczowy) w pozycji leżącej. Opisywano AKI wywołane niedrożnością dróg moczowych spowodowaną powiększeniem mięśniaków macicy podczas ciąży [23]. Obstrukcyjne AKI zwykle ustępuje wraz ze zniwelowaniem niedrożności. Można to osiągnąć przez włożenie stentu moczowodowego lub zakończenie ciąży [22].

AKI poporodowe związane z NLPZ. Leki z grupy NLPZ są rutynowo stosowane w analgezji poporodowej, szczególnie po cięciu cesarskim. Chociaż zdarza się to rzadko, u pacjentek, które otrzymują NLPZ, może się rozwinąć AKI, jeśli występują u nich predyspozycje, takie jak zmniejszenie objętości krwi krążącej lub PE.

Podejście diagnostyczne do pacjentek z AKI podczas ciąży na wszystkich jej etapach jest podobne jak w przypadku osób niebędących w ciąży.

Przed wszystkim należy wykluczyć przyczyny AKI niezwiązane z ciążą, w tym kłębuszkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek lub ATN spowodowane toksy-

nami, lekami lub stresem hemodynamicznym. Wywiad może również sugerować przyczyny przednerkowego AKI (takie jak przekrwienie ciężkie) lub ATN/ARCN (takie jak posocznica lub krwotok związany z powikłaniami położniczymi, w tym przedwczesnym odklejeniem łożyska, obumarciem płodu lub zatorem płynem owodniowym).

Powinno się wykonać następujące badania:

- badanie ogólne moczu i ocenę osadu moczu;
- ilościowe wydalanie białka (24-godzinna zbiórka moczu lub stosunek stężeń białka i kreatyniny);
- posiew moczu;
- stężenie hemoglobiny i liczba płytek krwi z rozmazem krwi obwodowej w celu oceny hemolizy mikroangiopatycznej i małopłytkowości;
- całkowite, bezpośrednie i pośrednie stężenie bilirubiny, stężenia haptoglobiny i dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w celu oceny hemolizy;
- stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate transaminase*) i/lub aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine transaminase*) w surowicy;
- USG nerek.

LECZENIE

Leczenie jest ukierunkowane na konkretną przyczynę AKI. Wskazania do dializ opierają się na typowych kryteriach dla osób niebędących w ciąży.

Piśmiennictwo

1. Krane N.K. Acute renal failure in pregnancy. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148: 2347–2357.
2. Grünfeld J.P., Pertuiset N. Acute renal failure in pregnancy: 1987. *Am. J. Kidney Dis.* 1987; 9: 359–362.
3. Nwoko R., Plecas D., Garovic V.D. Acute kidney injury in the pregnant patient. *Clin. Nephrol.* 2012; 78: 478–486.
4. Najjar M.S., Shah A.R., Wani I.A. i wsp. Pregnancy related acute kidney injury: a single center experience from the Kashmir Valley. *Indian J. Nephrol.* 2008; 18: 159–161.
5. Kamal E.M., Behery M.M., Sayed G.A., Abdulatif H.K. RIFLE classification and mortality in obstetric patients admitted to the intensive care unit with acute kidney injury: a 3-year prospective study. *Reprod. Sci.* 2014; 21: 1281–1287.
6. Umans J.G. Obstetric nephrology: preeclampsia — the nephrologist's perspective. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 2107–2113.
7. Fakhouri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 2100–2106.

8. George J.N. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1927–1935.
9. George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010; 116: 4060–4069.
10. Bresin E., Rurali E., Caprioli J. i wsp. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 475–486.
11. Noris M., Caprioli J., Bresin E. i wsp. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1844–1859.
12. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F. i wsp. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 859–867.
13. Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C. i wsp. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488–494.
14. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1676–1687.
15. Dashe J.S., Ramin S.M., Cunningham F.G. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1998; 91: 662–668.
16. Martin J.N. Jr., Bailey A.P., Rehberg J.F. i wsp. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955–2006. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199: 98–104.
17. Ezra Y., Rose M., Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am. J. Hematol.* 1996; 51: 1–6.
18. Mokrzycki M.H., Rickles F.R., Kaplan A.A., Kohn O.F. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: successful treatment with plasma exchange. Case report and review of the literature. *Blood Purif.* 1995; 13: 271–282.
19. Black R.M. *Vascular diseases of the kidney.* [W:] Rose B.D. (red.). *Pathophysiology of renal disease*, wyd. 2. McGraw-Hill, New York 1987: 349.
20. Matlin R.A., Gary N.E. Acute cortical necrosis. Case report and review of the literature. *Am. J. Med.* 1974; 56: 110–118.
21. Fried A.M. Hydronephrosis of pregnancy: ultrasonographic study and classification of asymptomatic women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 135: 1066–1070.
22. Brandes J.C., Fritsche C. Obstructive acute renal failure by a gravid uterus: a case report and review. *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 18: 398–401.
23. Courban D., Blank S., Harris M.A. i wsp. Acute renal failure in the first trimester resulting from uterine leiomyomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 177: 472–473.

Alicja Dębska-Ślizień

CIĄŻA U BIORCZYNI PRZESZCZEPU NERKI

Wiele kobiet po przeszczepieniu nerki ma nadzieję na posiadanie dziecka. Staje się to możliwe, ponieważ już kilka miesięcy po zabiegu u wielu pacjentek obserwuje się powrót funkcji hormonalnych. Niemal połowa kobiet po przeszczepieniu nerki znajduje się w wieku reprodukcyjnym, dlatego poradnictwo przed-koncepcyjne i odpowiednie prowadzenie ciąży są istotnymi elementami zarówno procesu

edukacyjnego, jak i późniejszej opieki nad ciążą. W niniejszym opracowaniu zaprezentowano aktualne informacje dotyczące tego zagadnienia, oparte na zaleceniach *The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology* (2018) [1], wytycznych KDIGO (2009) [2] oraz *EBPG Expert Group on Renal Transplantation European best practice guidelines for renal transplantation* (2002) [3].

►►Chora powinna wiedzieć, że ryzyko powikłań rośnie nawet w sytuacji, gdy GFR, ciśnienie tętnicze i białkomocz tylko nieznacznie odbiegają od wartości optymalnych (GFR < 90 ml/min, ciśnienie tętnicze > 130/80 mm Hg, białkomocz > 300 mg/24 h)◄◄

PODSTAWOWE WSKAŹNIKI BIOCHEMICZNE I KLINICZNE OCENIANE PRZED CIĄŻĄ. OCENA FUNKCJI NERKI I WIELKOŚCI BIAŁKOMOCZU

Wartość GFR > 90 ml/min definiuje prawidłową, a w granicach 60–90 ml/min dobrą funkcję nerki przeszczepionej. Funkcja nerki przed przeszczepieniem nerki powinna być oceniana za pomocą klirensu kreatyniny lub wzoru CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [4].

Brak białkomoczu oznacza stężenie białka w moczu < 300 mg/24 h, stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR, *urine protein/creatinine ratio*) < 300 mg/g kreatyniny; białkomocz w zakresie 300–500 mg/24 h to tzw. szara strefa.

Ciśnienie tętnicze. Optymalne ciśnienie tętnicze wynosi < 130/80 mm Hg; wartości < 140/90 mm Hg to tzw. szara strefa.

INFORMACJA DLA CHOREJ

Pacjentkom, u których stwierdza się pogarszającą funkcję nerki lub jest ona niewydolna, a ciśnienie tętnicze i białkomocz przekraczają podane wyżej wartości, odradza się zajście w ciążę. Wiąże się ona bowiem z ryzykiem rozwoju ciężkiego nadciśnienia tętniczego, nasilenia białkomoczu, progresji niewydolności nerki i przedwczesnego porodu z jego konsekwencjami dla dziecka [5, 6]. Jednak w przypadku silnej determinacji dotyczącej posiadania dziecka klinicysta staje w obliczu trudnej etycznie sytuacji. Korzyści dla kobiety z macierzyństwa są jasne, stoją jednak w sprzeczności z potencjalną szkodą dla niej, jej nerki i dla dziecka. Dlatego pacjentka i najlepiej również przyszły ojciec powinni zostać uświadomieni w zakresie ryzyka związanego z ciążą, powinni je rozumieć i akceptować. W naszych uwarunkowaniach społecznych ostateczna decyzja należy do nich.

Chora powinna wiedzieć, że ryzyko powikłań rośnie nawet w sytuacji, gdy GFR, ciśnienie tętnicze i białkomocz tylko nieznacznie odbiegają od wartości optymalnych (GFR < 90 ml/min, ciśnienie tętnicze > 130/80 mm Hg, białkomocz > 300mg/24 h).

Ryzyko zgonu ciężarnej jest znikome i trudne do określenia na podstawie dostępnych dowodów.

Ryzyko pogorszenia funkcji przeszczepionej nerki jest niskie w przypadku jej prawidłowej lub dobrej funkcji (stadia 1 i 2 PChN), rośnie zaś znacznie w przypadku wyższych stadiów PChN, podobnie jak u chorych niepoddanych przeszczepieniu [7]. Funkcja nerki nie powinna być oceniana jedynie na podstawie stężenia kreatyniny. W czasie ciąży wyliczanie filtracji kłębuszkowej ze wzorów MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) czy CKD-EPI jest niemiarodajne. Istotna jest dynamika zmian, oceniana najlepiej przy użyciu klirensu kreatyniny ze zbiórki moczu.

Pojawienie się lub zwiększenie występującego wcześniej białkomoczu jest częste. Nie istnieją jednolite standardy oceniania białkomoczu (np. 24-godzinna zbiórka moczu, UPCR w przygodnej porannej próbce moczu) oraz interpretowania uzyskanych wyników w kontekście przeszczepienia nerki, jednak wzrost powyżej wartości obserwowanej przez ciążą stanowi zły czynnik rokowniczy. Pomocna jest ocena dynamiki białkomoczu w okresie poprzedzającym ciążę.

Ryzyko dla płodu wiąże się głównie z wcześniactwem. Wcześniactwo (poród przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży) i poród przedwczesny (poród pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży) są częstsze u ciężarnych po przeszczepieniu nerki; ryzyko dla płodu nasila się wraz z postępem niewydolności przeszczepionej nerki u matki [8]. Potencjalną ciężarną powinno się poinformować o takich powikłaniach wynikających z wcześniactwa, jak: zgon okołoporodowy dziecka, retinopatia, zaburzenia neurologiczne, zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego w wieku dorosłym [9]. Dzieci matek po przeszczepieniu nerki zazwyczaj mają niską urodzeniową masę ciała. Zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu może wynikać między innymi ze stosowania beta-adrenolityków i inhibitorów kalcyneuryny.

Malformacje płodu nie zdarzają się częściej, o ile u podłoża choroby nerek u matki nie leżą takie choroby jak np. CAKUT lub ADPKD oraz nie stosuje się leków o działaniu teratogennym.

Dane z populacji ogólnej sugerują, że ciążę mnogie u chorych z PChN wiążą się z większym ryzykiem powikłań [10]. Ryzyko powikłań matczyno-płodowych rośnie w przypadku ciąży z zapłodnienia *in vitro* [11].

Tabela 1. Idealny profil pacjentki planującej ciążę

Funkcja nerki	Prawidłowa lub dobra (GFR > 60ml/min, CKD-EPI, klirens kreatyniny z 24-godzinnej zbiórki moczu) Zalecana ocena klirensu kreatyniny z 24-godzinnej zbiórki moczu, ponieważ w ciąży jest to uznana metoda monitorowania; wykonanie oznaczenia przed ciążą i w trakcie ciąży umożliwi ocenę dynamiki
Białkomocz	Brak lub znikomy < 300–500 mg/24 h (24-godzinna zbiórka moczu — mg/24 h lub UPCR < 300 mg/g kreatyniny)
Ciśnienie tętnicze	Prawidłowe (< 130/80 mm Hg) lub dobrze kontrolowane (leczone jednym lekiem, bez uszkodzeń narządowych)
Niskie dawki leków immunosupresyjnych	Dozwolone leki: steroidy, inhibitory kalcyneuryny, azatiopryna
Czas od przeszczepienia	2 lata; w ostatnim czasie skrócony do roku; opisano zakończone pomyślnie przypadki ciąży w pierwszych tygodniach po transplantacji
Charakterystyka pacjentki	Niestwierdzenie odrzucania w okresie poprzedzającym zajście w ciążę (niejednorodnie precyzowanym — do 6 miesięcy do 1–2 lat) Brak nawracających zakażeń układu moczowego Zaprzestanie stosowania leków potencjalnie teratogennych w okresie przynajmniej 6 tygodni przed planowaną ciążą Wiek < 35 lat Prawidłowa masa ciała Brak rozpoznania cukrzycy Cięża pojedyncza z naturalnego zapłodnienia

Doniesienia dotyczące długoterminowego rozwoju dzieci są nieliczne; te dostępne sugerują, że jest on prawidłowy z wyjątkiem tych przypadków, które od początku były powikłane zaburzeniami neurologicznymi.

IDEALNY PROFIL PACJENTKI PLANUJĄCEJ CIĄŻĘ

W tabeli 1 zaprezentowano idealny profil pacjentki planującej ciążę.

Najlepsze wyniki obserwuje się u pacjentek z prawidłową funkcją nerek, bez białkomoczu i nadciśnienia tętniczego. Ogólnie profil ryzyka jest w tej grupie podobny jak u pacjentek z PChN, którym nie przeszczepiono nerki. **Ciąża u pacjentki o innej charakterystyce jest ciążą wysokiego ryzyka.**

Nieprawidłowa funkcja nerki, białkomocz i nadciśnienie tętnicze definiowane są jako niezależne czynniki ryzyka niekorzystnego przebiegu ciąży. Jednoczesna obecność białkomoczu i nadciśnienia tętniczego zwiększa ryzyko przedwczesnego porodu nawet w przypadku, gdy funkcja nerki jest prawidłowa (GFR > 90 ml/min) lub dobra (GFR > 60 ml/min).

Indywidualne podejście powinno dotyczyć pacjentek, u których występują graniczne czynniki ryzyka, tj. GFR 60–90 ml/min, ciśnienie tętnicze < 140/90 mm Hg i białkomocz < 500 mg/d.

W okresie ciąży stężenie kreatyniny fizjologicznie ulega obniżeniu, jego wzrost — zwłaszcza w II trymestrze — stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy; w III trymestrze hiperfiltracja jest już zmniejszona, czyli stężenie kreatyniny może nieco wzrosnąć w odniesieniu do wartości z II trymestru. W okresie 2 tygodni po zakończeniu ciąży GFR i stężenie kreatyniny zazwyczaj wracają do wartości sprzed ciąży.

PRZYCZYNY POGORSZENIA FUNKCJI NERKI

Ostre uszkodzenie nerki (AKI) — ze względu na opisane wahania stężenia kreatyniny rozpoznanie AKI u kobiety w ciąży może być trudne [12]. Najczęstsze przyczyny AKI omówiono poniżej.

1. Krwawienie poporodowe może spowodować ATN. ATN należy różnicować z ARCN, szczególnie gdy krwawienie było bardzo duże i stosowano leki przeciwkrwotoczne (np. kwas traneksamowy, fibrynogen, rekombinowany czynnik VII) [12]. Stosowanie sumarycznej dawki kwasu traneksamowego 1–2 g wydaje się bezpieczne; dawkowanie leku powinno być dostosowane do funkcji nerki i zostać ograniczone w przypadku anurii [13]. W ocenie przepływu krwi w naczyniach kory nerki pomocne są badanie USG dopplerowskie i rezonans magnetyczny (MRI szczególnie w sekwencji T2-zależnej z gadolinium).

2. Stan przedrzucawkowy (PE) jest definiowany klinicznie jako pojawienie się nadciśnienia tętniczego i białkomoczu po 20. tygodniu ciąży. Charakterystyczna dla PE endotelioza kłębuszkowa prawdopodobnie znosi zdolność kłębuszków nerkowych do indukowania ciążyowej hiperfiltracji, dlatego u kobiet, u których rozwija się PE, nie obserwuje się typowego wzrostu GFR i spadku stężenia kreatyniny w II trymestrze ciąży. Ciężki PE może indukować AKI. Choroby ciąży, w tym obecne przed ciążą nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, dodatkowo sprzyjają wystąpieniu PE (tzw. matczynemu, w odróżnieniu do PE łożyskowego).
3. U chorej z cechami uszkodzenia nerek należy wziąć pod uwagę mikroangiopatię zakrzepową (TMA, *thrombotic microangiopathy*). TMA w czasie ciąży może mieć wiele przyczyn i różnicowanie pomiędzy TMA w przebiegu PE czy zespołu HELLP (TMA dotyczy wątroby) a TMA w przebiegu TTP (niedobór ADAMTS13) lub HUS [w tym atypowym HUS (aHUS, *atypical hemolytic uremic syndrome*)] jest bardzo trudne. TMA związana z PE po zakończeniu ciąży zazwyczaj szybko się cofa. Brak remisji TMA powinien skłonić do dalszej diagnostyki w kierunku TTP i aHUS, co jest szczególnie istotne u pacjentek bez poznanej etiologii niewydolności nerek lub z wywiadem TMA [14].
4. Zator płynem owodniowym jest często śmiertelnym powikłaniem ciąży, w którym AKI stanowi jedną z cech uszkodzenia wielonarządowego.
5. Do powikłań urologicznych zalicza się uszkodzenie moczowodu nerki przeszczepionej lub pęcherza moczowego podczas procedur położniczych.

Odrzucanie nerki przeszczepionej może mieć miejsce zarówno w czasie ciąży, jak i po jej zakończeniu. W okresie poporodowym odrzucanie może teoretycznie zaindukować nagłą utratę łożyska i indukowanej nim tolerancji na obce antygeny [15]. Deshpande i wsp. w swojej metaanalizie, obejmującej 2412 ciężarnych po przeszczepieniu nerki, odrzucanie stwierdzono u 4,2%; podobne dane pochodzą z takich regionów świata, jak Azja (4%), Europa (3%), Ameryka Północna (3%), Ameryka Południowa (5%) czy Bliski Wschód (nieco większa częstość — 8%). Autorzy wspomnianej metaanalizy stwierdzili utratę przeszczepu u 5,8% spośród 103 pacjentek obserwowanych przez rok

po zakończeniu ciąży [16]. Odrzucanie w czasie ciąży i porodu może mieć szczególnie agresywny przebieg. W tym okresie zalecane jest wnikliwe monitorowanie pacjentki.

Zakażenia układu moczowego występują często podczas ciąży po przeszczepieniu nerki. Zalecane jest monitorowanie ciężarnych i częste — nawet 2 razy w miesiącu — wykonywanie posiewów moczu [17].

Do innych czynników wpływających na przebieg ciąży należą:

- **wiek** — im starszy, tym większe ryzyko PE i porodu przedwczesnego;
- **otyłość** — ryzyko nadciśnienia tętniczego i cukrzycy;
- **cukrzyca typu 1** — ryzyko nadciśnienia tętniczego i wrodzonych malfornacji płodu, często dotyczących serca.

LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE

W tabeli 2 przedstawiono leki immunosupresyjne stosowane u kobiet w ciąży. Azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus i steroidy są uznawane za bezpieczne. Leki z grupy inhibitorów sygnali proliferacji (mTORi) uważa się za teratogenne (na podstawie doświadczeń na zwierzętach), aczkolwiek pojawiły się pojedyncze doniesienia dotyczące urodzenia zdrowych dzieci przez matki stosujące leki z tej grupy w czasie ciąży [18]. Mykofenolan mofetylu (MMF) może powodować charakterystyczną embriopatię, znaną jako MMF *foetal syndrome*. Lek ten powinien zostać wyłączony z terapii przynajmniej 6 tygodni przed próbą zajścia w ciążę [19].

CZĘSTOŚĆ KONTROLI I RODZAJ WYKONYWANYCH BADAŃ

Ciąża po przeszczepieniu nerki powinna być traktowana jako wysokiego ryzyka nawet w przypadku pacjentek cechujących się optymalną, podaną wcześniej, charakterystyką.

Celem intensywnego monitorowania jest wczesna identyfikacja powikłań, w tym ostrego odrzucania, nadciśnienia tętniczego, białkomoczu, niedokrwistości, zakażenia układu moczowego, zaburzeń krzepnięcia.

W tabeli 3 zaprezentowano zaproponowany przez *The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology* [1, 17] i zmodyfikowany przez Grupę Roboczą PTN harmonogram wizyt i badań dodatkowych. Częstość i charakter wizyt uzależnione są od etapu PChN, który określa się na podstawie klirensu kreatyniny z 24-godzinnej zbiórki moczu, ponieważ wskaźników oceniających eGFR (MDRD i CKD-EPI) nie poddaje się walidacji

►► Ciąża po przeszczepieniu nerki powinna być traktowana jako wysokiego ryzyka nawet w przypadku pacjentek cechujących się optymalną charakterystyką ◀◀

Tabela 2. Leki immunosupresyjne stosowane przewlekłe u ciężarnych biorczyń nerki przeszczepionej [1, 17]

Lek	Zasadnicze cechy	Skala FDA
Leki uznawane za bezpieczne		
Azatiopryna	Lek teratogeny w modelu zwierzęcym. U ludzi nie wykazuje teratogenności, najprawdopodobniej ze względu na brak możliwości aktywacji leku przez wątrobę płodu. Wytyczne KDIGO i EBPG sugerują zamianę MMF na azatioprynę przed ciążą.	D
Cyklosporyna	Lek niewiązany z ryzykiem teratogenności. Uważa się, że obserwowane zahamowanie wzrostu płodu i wcześniactwo mogą mieć związek z chorobą matki i są niespecyficzne dla stosowania cyklosporyny. Stężenie leku we krwi może się wahać. Powinno się monitorować takie działania niepożądane, jak: wzrost ciśnienia tętniczego, pogorszenie kontroli glikemii i funkcji nerki.	C
Takrolimus	Działanie podobne jak w przypadku cyklosporyny; mniejsze doświadczenie w stosowaniu.	C
Steroidy	Najczęściej stosowana i najlepiej poznana grupa leków. Do steroidów krótkodziałających należą prednizon, metyloprednizolon i prednizolon, do długodziałających — betametazon i deksametazon. Nie obserwowano poważnych wad rozwojowych, pod uwagę bierze się możliwość występowania rozszczepu wargi i podniebienia. Raportowano większe ryzyko wcześniejszego pęknięcia błon płodowych. Inne działania niepożądane obejmują zwiększone ryzyko infekcji i cukrzycy ciążowej.	C
Leki, których stosowania zaleca się unikać		
Mykofenolan mofetylu (MMF)	Zgłaszane są ciężkie wady rozwojowe płodu, dotyczące głównie układu sercowo-naczyniowego i głowy, np. zniekształcenie bądź brak ucha zewnętrznego i/lub środkowego, rozszczep wargi i podniebienia, mikrognacja. Zaleca się zaprzestanie stosowania MMF na 6 tygodni przed planowaną ciążą. Chorą należy poinformować, że przyjmowanie leku przez potencjalnego ojca dziecka może być teratogenne (zob. opisy produktów leczniczych zawierających MMF).	D
Inhibitory mTOR	Teratogenne w modelu zwierzęcym. KDIGO zaleca zaprzestanie ich stosowania przy planowaniu ciąży.	C

Ocena w skali FDA (*Food & Drug Administration*; Agencja Żywności i Leków): A — kontrolowane badania u ludzi wykazały brak ryzyka; B — brak danych o ryzyku w przeprowadzonych badaniach; C — ryzyko nie może być wykluczone; D — istnieją dane świadczące o ryzyku; X — przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

w czasie ciąży. Z tej samej zbiorczy zalecana jest ocena białkomoczu.

Jak wynika z tabeli 3, pacjentka z dobrą funkcją nerki (klirens kreatyniny > 60 ml/min), bez nadciśnienia i białkomoczu powinna odwiedzać nefrologa co 2–4 tygodnie, a w przypadku obecności jakiegokolwiek konstelacji czynników ryzyka — co tydzień. Częstość kontroli powinna być tym częstsza, im bardziej upośledzona jest funkcja nerki. Chorą należy monitorować pod kątem działań niepożądanych terapii immunosupresyjnej i jednocześnie adekwatności tego leczenia (stężenia leku we krwi).

Dawka inhibitora kalcyneuryny zazwyczaj wymaga zwiększenia w czasie ciąży. Wynika to ze zwiększenia objętości płynów pozakomórkowych (o około 30%). Wiele chorych wymaga zwiększenia dawki nawet dwukrotnie. Stężenie leku może być utrzymywane w zakresie niskich wartości referencyjnych odpowiednich dla danej chorej, ustalonych przed ciążą.

LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Nadciśnienie tętnicze obecne przed przeszczepieniem nerki powinno być ściśle

monitorowane, nie zaleca się jednak zbyt intensywnego jego obniżania [20]. Na podstawie badania *Control of Hypertension In Pregnancy Study* (CHIPS) rekomenduje się dążenie do osiągnięcia ciśnienia idealnego < 130/80 mm Hg; akceptowane jest też < 140/90 mm Hg, pod ścisłym nadzorem [21]. W tabeli 4 wymieniono leki stosowane u kobiet w ciąży i ich potencjalną toksyczność. Teratogenność inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) i antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin II receptor blockers*) jest nadal przedmiotem dyskusji, niemniej jednak obecnie zaleca się ich wyprzedzające odstawianie u chorych bez białkomoczu, a u kobiet z białkomoczem odstawianie przy pierwszym dodatnim wyniku testu ciążowego (4.–6. tydzień ciąży).

Nadciśnienie i białkomocz, które pojawiły się w czasie ciąży, powinny być różnicowane z PE. W celu prewencji PE można stosować małe dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA), o ile nie ma do tego przeciwwskazań.

Tabela 3. Harmonogram wizyt i badań dodatkowych w okresie ciąży po przeszczepieniu nerki [1, 17]

Stadium PChN	PChN 1	PChN 2	PChN 3	PChN 4
Częstość wizyt (minimalna)	Co 2–4 tygodni	Co 2–4 tygodni	Co 1–3 tygodni	Co 1–2 tygodni
Zasadnicze badania biochemiczne	Badanie ogólne moczu, morfologia krwi obwodowej, posiew moczu, Na, K, Ca, P, albumina, kreatynina, mocznik, kwas moczowy, klirens kreatyniny i białkomocz z 24-godzinnej zbiórki moczu	Jak w PChN 1	Jak w PChN i przynajmniej raz w miesiącu 24-godzinna zbiórka moczu w celu oznaczenia klirensu kreatyniny i białkomoczu	Jak w PChN i 2 razy w miesiącu 24-godzinna zbiórka moczu w celu oznaczenia klirensu kreatyniny i białkomoczu
Badania obrazowe	USG dopplerowskie nerki, jeśli nie było wykonywane przez ciążę	Jak w PChN 1	Jak w PChN 1	Jak w PChN 1
Inne	Wskaźniki stanu odżywienia: albumina, białko całkowite, ferrytyna, kwas foliowy, witaminy B ₁₂ , D	Jak w PChN 1, co 10–12 tygodni	Jak w PChN 1, co miesiąc u chorych na diecie	Jak w PChN 1, co miesiąc u chorych na diecie
Stężenie leku	Zalecane jest, aby stężenie leku było oznaczane przynajmniej 2 razy w miesiącu na początku ciąży, a następnie co miesiąc. Konieczne może być dostosowywanie dawki			

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU BIAŁKOMOCZU

Dane dotyczące tego zagadnienia u kobiet w ciąży po przeszczepieniu nerki są **ograniczone. Powinno się unikać** wlewów albumin. Hiperfiltracji można przeciwdziałać poprzez ograniczenie spożycia pokarmów bogatobiałkowych i umiarkowaną restrykcję w zakresie spożycia białka, pod kontrolą dietetyka i przy monitorowaniu wskaźników stanu odżywienia (tab. 3).

Szczególnej uwagi wymagają pacjentki z białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym, ponieważ może się u nich rozwijać PE. U chorych z białkomoczem, upośledzoną funkcją nerek i nadciśnieniem tętniczym wskazane są małe dawki ASA [22]. Lek ten może zapobiegać PE. Moment włączenia ASA jest dyskusyjny. Wczesny (po pozytywnym teście ciążowym) może ułatwiać tworzenie łożyska, późny (II trymestr) jest bezpieczniejszy pod względem ryzyka krwawienia i poronienia. Ten aspekt powinien zostać przedyskutowany w zespole interdyscyplinarnym. Ostatnie badania wskazują na korzyści z włączenia ASA w dawce co najmniej 100 mg przed 16. tygodniem ciąży w celu wczesnej prewencji PE [23].

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU UPOŚLEDZONEJ FUNKCJI NERKI

Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu dializoterapii należy brać pod uwagę stan kliniczny chorej, w tym obecność zaburzeń, które mogą być modyfikowane w czasie dializy (lep-

sza kontrola ciśnienia tętniczego i stanu nawodnienia). Zdecydowanie bardziej niż jakkolwiek określona wartość stężenia kreatyniny istotna jest dynamika wzrostu parametrów, w tym szczególnie stężenia azotu mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*). Przy tym nie ma wskazanego stężenia BUN, przy którym powinno się rozpocząć dializę. Jego wartość jest jednak uznany czynnikiem predykcyjnym ciąży już po rozpoczęciu dializ (powinna być utrzymywana na poziomie < 50 mg/dl). Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu dializ należy uwzględnić okres ciąży, tj. oszacować ryzyko i korzyści związane z dializą w stosunku do ryzyka przedwczesnego porodu w ciąży późnej (> 26. tygodnia lub nawet > 34. tygodnia). W razie konieczności rozpoczęcia dializ powinny one być intensywne (w ocenie adekwatności nie powinno się brać pod uwagę Kt/V). Wykazano, że odsetek żywych urodzeń był znamienne wyższy przy dializie trwającej 36 godzin w tygodniu w porównaniu z dializą 20-godzinną. Doświadczenia z zastosowaniem dializy otrzewnowej u kobiet w ciąży przeszczepieniu nerki są bardzo ograniczone. Podane powyżej zalecenia opierają się na danych z populacji chorych na PChN [24].

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU CIĄŻY „Z ZASKOCZENIA”

Postępowanie to dotyczy sytuacji, gdy przez pierwsze tygodnie ciąży pacjentka przyjmowała leki potencjalnie teratogenne. Należy

►►Nadciśnienie i białkomocz, które pojawiły się w czasie ciąży, powinny być różnicowane z PE◄◄

►►W razie konieczności rozpoczęcia dializ powinny one być intensywne (w ocenie adekwatności nie powinno się brać pod uwagę Kt/V). Wykazano, że odsetek żywych urodzeń był znamienne wyższy przy dializie trwającej 36 godzin w tygodniu w porównaniu z dializą 20-godzinną◄◄

Tabela 4. Leki hipotensyjne i ich potencjalna toksyczność dla płodu [1, 17]

Lek	Działanie	Skala FDA
Leki pierwszego wyboru		
Metyldopa	Powszechnie stosowany lek krótkodziałający. Nie odnotowano negatywnego wpływu na płód i jego późniejszy rozwój. Może nie być skuteczny w korekcie ciężkiego nadciśnienia tętniczego.	B
Nitrendypina (nieдоступna w Polsce)	Długodziałający antagonistą wapnia. Może powodować obrzęki obwodowe u chorych z PChN.	C
Labetalol (nieдоступny w Polsce — do sprowadzenia w ramach importu docelowego)	Zazwyczaj dobrze tolerowany. W badaniach randomizowanych porównywalny z metyldopą.	C
Leki drugiego wyboru		
Leki beta-adrenolityczne	Zasadniczą wadę stanowi związek ich stosowania z ograniczeniem wzrostu płodu; z tym powikłaniem często wiązany jest atenolol. Są skuteczne w ciężkim nadciśnieniu tętniczym. Mogą indukować hipoglikemię, hipotensję i bradykardię w czasie porodu.	B — pindolol C — metoprolol D — atenolol
Klonidyna	Częstym objawem jest nagły wzrost ciśnienia po zaprzestaniu stosowania leku. Raportowano zwolnienie wzrostu płodu.	C
Leki alfa-adrenolityczne	Nie ma odpowiednich badań, dlatego nie są zalecane.	C
Diuretyki	Zazwyczaj unika się ich stosowania. Stosowanie tiazydów może być kontynuowane.	B — hydrochlorotiazyd
Leki, których stosowania powinno się unikać		
Nifedypina	Krótkodziałający antagonistą wapnia. Przeciwwskazany przez FDA, RCOG i AIPE z powodu ryzyka gwałtownego spadku ciśnienia tętniczego i szkodliwego wpływu na przepływ krwi w łożysku.	D
ACEi ARBs	Ryzyko poważnych wad rozwojowych, szczególnie w II i III trymestrze ciąży.	C — I trymestr D — II i III trymestr

Ocena w skali FDA (*Food & Drug Administration*; Agencja Żywności i Leków): A — kontrolowane badania u ludzi wykazały brak ryzyka; B — brak danych o ryzyku w przeprowadzonych badaniach; C — ryzyko nie może być wykluczone; D — istnieją dane świadczące o ryzyku; X — przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

AIPE — *Associazione Italiana Preeclampsia*; RCOG — *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

podkreślić, że żaden z leków wymienionych w tabelach 2 i 4 nie jest w 100% teratogeny, co daje możliwość indywidualnego podejścia do pacjentki. Badanie USG jest obecnie powszechnie wykonywane, a jego jakość umożliwia rozpoznanie wielu wad rozwojowych na bardzo wczesnych etapach ciąży.

W przypadku niespodziewanej ciąży w pierwszym roku po przeszczepieniu nerki należy zaznaczyć chorą z ryzykiem związanym ze stosowaniem leków potencjalnie teratogeny oraz ryzykiem odrzucenia przeszczepu w przypadku gwałtownej zmiany leczenia. Decyzja dotycząca ciąży należy do pacjentki.

PROWADZENIE CIĄŻY MNOGIEJ

W populacji ogólnej cięże mnogie są ciążami wysokiego ryzyka; dotyczy to również

ciąż u chorych na PChN. Opisano pojedyncze zakończone sukcesem cięże mnogie po przeszczepieniu nerki. Prowadzenie chorej w ciąży mnogiej po przeszczepieniu nerki wymaga szczególnego nadzoru zespołu interdyscyplinarnego.

CIĄŻA Z ZAPŁODNIENIA *IN VITRO*

W populacji ogólnej ciąża po zapłodnieniu *in vitro* wiąże się z większym ryzykiem PE, ciąży mnogiej, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu i wcześniactwa z jego konsekwencjami. U chorej po przeszczepieniu nerki możliwa jest ciąża wspomagana *in vitro* [25]. Pacjentka wymaga bardzo ścisłego nadzoru zespołu interdyscyplinarnego. Zalecane są techniki, które z większym prawdopodobieństwem prowadzą do pojedynczej ciąży.

▶▶Idealny profil pacjentki planującej ciążę obejmuje: prawidłową lub dobrą funkcję nerki (GFR > 60 ml/min, brak lub znikomy białkomoc < 500 mg/d.), prawidłowe lub dobrze kontrolowane ciśnienie tętnicze (jeden lek i brak zmian narządowych), niestwierdzenie odrzucania w ostatnim czasie, dostosowywanie się do zaleceń, przyjmowanie niskich dawek leków immunosupresyjnych, niestosowanie leków potencjalnie teratogennych i odstęp 1–2 lat od zabiegu przeszczepienia nerki◀◀

CIĄŻA U PACJENTKI PO PRZESZCZEPIENIU NERKI I TRZUSTKI

U pacjentki z dwoma przeszczepionymi narządami w miednicy mniejszej ciąża może się wiązać z dodatkowym ryzykiem dla matki i dziecka [26]. Opisuje się większe ryzyko takich powikłań, jak: poronienie, wcześniactwo, malformacja płodu oraz pogorszenie funkcji obu organów nawet po niepowikłanym porodzie. Zahamowanie wzrostu płodu i niska urodzeniowa masa ciała są bardziej wyrażone po przeszczepieniu nerki i trzustki niż samej nerki [27]. Opieka nad ciężarną powinna być bardzo ścisła, a diabetolog powinien się znajdować w zespole interdyscyplinarnym nawet w przypadku normoglikemii. Przebieg ciąży jest mniej zagrożony w przypadku ciąży planowej (przynajmniej rok po przeszczepieniu trzustki), prawidłowego ciśnienia tętniczego, nieobecności białkomoczu, normoglikemii i ustabilizowanego leczenia immunosupresyjnego.

PODSUMOWANIE

Ciąża u biorczyni przeszczepu nerkowego staje się możliwa dzięki powrotowi funkcji hormonalnych. W populacji ogólnej ponad 10% ciąż jest powikłanych nadciśnieniem tętniczym (w tym 3–5% PE) lub cukrzycą ciężarnych [27]. Wymienione schorzenia są częstsze w przypadku kobiet z PChN, począwszy od wczesnych stadiów choroby, co dotyczy również chorych po przeszczepieniu nerki. Dodatkowo po przeszczepieniu nerki pojawia się ryzyko teratogenności stosowanych leków immunosupresyjnych oraz ryzyko odrzucenia nerki. Dzieci częściej rodzą się przedwcześnie i mają niską urodzeniową masę ciała.

Idealny profil pacjentki planującej ciążę obejmuje: prawidłową lub dobrą funkcję nerki (GFR > 60 ml/min, brak lub znikomy białkomoc < 500 mg/d.), prawidłowe lub dobrze kontrolowane ciśnienie tętnicze (jeden lek i brak zmian narządowych), niestwierdzenie odrzucania w ostatnim czasie, dostosowywanie się do zaleceń, przyjmowanie niskich dawek leków immunosupresyjnych, niestosowanie leków potencjalnie teratogennych i odstęp 1–2 lat od zabiegu przeszczepienia nerki. W przypadku takiego profilu ryzyko pogorszenia funkcji nerki jest znikome, a szansa na powodzenie ciąży duża. Ryzyko powikłań rośnie u biorczyni ciężarnej w krótkim okresie po przeszczepieniu, w przypadku źle kontrolo-

wanego nadciśnienia tętniczego lub w sytuacji pogarszającej się funkcji nerki.

Piśmiennictwo

1. Cabiddu G., Spotti D., Gernone S. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions. The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J. Nephrol.* 2018; 31: 665–681.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (supl. 3): S1–S155.
3. 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. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 4): 50–55.
4. Chrobak L., Dębska-Ślizień A., Jankowska M. i wsp. Epidemiology of posttransplantation chronic kidney disease can be altered by choice of formula estimating glomerular filtration rate. *Transplant. Proc.* 2014; 46: 2660–2663.
5. You J.Y., Kim M.K., Choi S.J. i wsp. Predictive factors for adverse pregnancy outcomes after renal transplantation. *Clin. Transplant.* 2014; 28: 699–706.
6. Dębska-Ślizień A., Gałgowska J., Chamienia A. i wsp. Pregnancy after kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature. *Transplant. Proc.* 2014; 46: 2668–2672.
7. Zhang J.J., Ma X.X., Hao L. i wsp. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1964–1978.
8. Farr A., Bader Y., Husslein P.W. i wsp. Ultra-high-risk pregnancies in women after renal transplantation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 180: 72–76.
9. de Jong F., Monuteaux M.C., van Elburg R.M. i wsp. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012; 59: 226–234.
10. Piccoli G.B., Arduino S., Attini R. i wsp. Multiple pregnancies in CKD patients: an explosive mix. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 41–50.
11. Norrman E., Bergh C., Wennerholm U.B. Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Hum. Reprod.* 2015; 30: 205–213.
12. Villie P., Dommergues M., Brocheriou I. i wsp. Why kidneys fail post-partum: a tubulocentric viewpoint. *J. Nephrol.* 2018; 31: 645–651.
13. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 2105–2116.
14. Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13: 300–317.
15. Porrett P.M. Biologic mechanisms and clinical consequences of pregnancy alloimmunization. *Am. J. Transplant.* 2018; 18: 1059–1067.
16. Deshpande N.A., James N.T., Kucirka L.M. i wsp. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 2388–2404.

17. Cabiddu G., Castellino S., Gernone G. i wsp. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J. Nephrol.* 2016; 29: 277–303.
18. Margoles H.R., Gomez-Lobo V., Veis J.H. i wsp. Successful maternal and fetal outcome in a kidney transplant patient with everolimus exposure throughout pregnancy: a case report. *Transplant. Proc.* 2014; 46: 281–283.
19. Perez-Aytes A., Marin-Reina P., Boso V. i wsp. Mycophenolate mofetil embryopathy: a newly recognized teratogenic syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 2017; 60: 16–21.
20. Wise J. Tight blood pressure control during pregnancy offers no clear benefits, study finds. *BMJ* 2015; 350: h549.
21. Magee L.A., CHIPS Study Group, von Dadelszen P., Singer J. i wsp. Control of hypertension in pregnancy study randomised controlled trial-are the results dependent on the choice of labetalol or methyldopa? *BJOG* 2016; 123: 1135–1141.
22. Roberge S., Giguère Y., Villa P. i wsp. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Perinatol.* 2012; 29: 551–556.
23. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218: 287–293.
24. Cabiddu G., Castellino S., Gernone G. i wsp. Kidney and Pregnancy Study Group of Italian Society of Nephrology. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J. Nephrol.* 2015; 28: 279–288.
25. Norrman E., Bergh C., Wennerholm U.B. Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Hum. Reprod.* 2015; 30: 205–213.
26. Sibanda N., Briggs J.D., Davison J.M. i wsp. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK transplant pregnancy registry. *Transplantation* 2007; 83: 1301–1307.
27. Auger N., Luo Z.C., Nyut A.M. i wsp. Secular trends in preeclampsia incidence and outcomes in a large canada database: a longitudinal study over 24 years. *Can. J. Cardiol.* 2016; 32: 987e15–23.

Magdalena Durlik

ZAKAŻENIE UKŁADU MOCZOWEGO W OKRESIE CIĄŻY

Zakażenie układu moczowego należy do najczęstszych infekcji w czasie ciąży. Ocenia się, że jedna z jego postaci rozwija się u 5–10% ciężarnych. Fizjologiczne zmiany w przebiegu ciąży, takie jak relaksacja mięśniówki gładkiej i związane z tym poszerzenie miedniczek i moczowodów, zwolnienie perystaltyki moczowodów, zwiększenie pojemności pęcherza moczowego (do 450–650 ml), czynnościowa niewydolność mechanizmu zastawkowego, sprzyjają zastojowi moczu i refluksowi. Dodatkowo ucisk powiększonej macicy, zmiana pH moczu (wzrost), osmolarności moczu (spadek), aminoaciduria i glikozuria przyczyniają się do namnażania się bakterii. Czynniki ryzyka zakażenia układu moczowego w czasie ciąży są takie

same jak w populacji ogólnej: cukrzyca, kamica moczowa, wady dróg moczowych (reflaks pęcherzowo-moczowodowy), choroby nerek, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażenia układu moczowego podczas ciąży jest *E. coli* (70% zakażeń), inne to *Klebsiella* (3%), *Enterobacter* (3%), *Proteus* (2%), bakterie Gram-dodatnie, w tym *Streptococcus* grupy B (GBS, *group B Streptococcus*) (10%). Zakażenie układu moczowego w okresie ciąży zawsze traktuje się jako powikłane. Wyróżnia się trzy postacie kliniczne zakażenia układu moczowego związane z ciążą: bezobjawowy bakteriomocz, ostre zapalenie pęcherza moczowego oraz ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek [1, 2].

BEZOBJAWOWY BAKTERIOMOCZ

Jako bezobjawowy określa się zmienny bakteriomocz u osoby bez jakichkolwiek objawów zakażenia dróg moczowych. W posiewie moczu stwierdza się obecność tego samego drobnoustroju w mianie $\geq 10^5$ jednostek tworzących kolonię (CFU, *colony-forming unit*)/ml w dwóch kolejnych próbkach moczu. Leukocyturia współistniejąca z bezobjawowym bakteriomoczem nie stanowi wskazania do leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Bezobjawowy bakteriomocz występuje u 2,5–15% kobiet w ciąży, nie częściej niż u niebędących w ciąży. Jednak nieleczony powoduje u 30–40% kobiet ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek w ostatnim trymestrze ciąży, zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego i niskiej urodzeniowej masy ciała dziecka. Leczenie bezobjawowego bakteriomoczu redukuje częstość objawowego zakażenia układu moczowego w czasie ciąży o 70–80%. Zaleca się badanie wszystkich kobiet w ciąży w kierunku bezobjawowej bakteriurii w 12.–16. tygodniu ciąży lub przy pierwszej wizycie prenatalnej; w przypadku stwierdzenia wyniku dodatniego posiewu moczu należy powtarzać rutynowo co miesiąc do końca ciąży. Jeżeli wynik pierwszego posiewu moczu jest ujemny, dalsze badania przesiewowe są wskazane tylko w grupach ryzyka (cukrzyca, wady dróg moczowych). Zakażenie układu moczowego podczas ciąży wiąże się z ryzykiem powikłań u matki, takich jak niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, PE, oraz u płodu: poród przedwczesny, niska urodzeniowa masa ciała, śmiertelność okołoporodowa. Dlatego u kobiety w ciąży zaleca się leczenie bezobjawowego bakteriomoczu [3, 4].

W terapii bezobjawowego bakteriomoczu można zastosować następujące leki:

▶▶ Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażenia układu moczowego podczas ciąży jest *E. coli* (70% zakażeń), inne to *Klebsiella* (3%), *Enterobacter* (3%), *Proteus* (2%), bakterie Gram-dodatnie, w tym *Streptococcus* grupy B (GBS, *group B Streptococcus*) (10%). Zakażenie układu moczowego w okresie ciąży zawsze traktuje się jako powikłane ◀◀

▶▶ Leczenie bezobjawowego bakteriomoczu redukuje częstość objawowego zakażenia układu moczowego w czasie ciąży o 70–80% ◀◀

- amoksycyklina 500 mg co 8 godzin przez 3–7 dni;
- cefaleksyna 500 mg co 12 godzin przez 3–7 dni;
- fosfomycyna 3 g jednorazowo;
- amoksycyklina/kwas klawunalowy 500 mg co 8 godzin przez 3–7 dni;
- nitrofurantoina 100 mg co 12 godzin przez 5 dni w II i III trymestrze (w Polsce dostępna jest furazydyna — furagina);
- trimetoprim 100 mg 2 × dziennie co 12 godzin przez 5 dni, unikać w I trymestrze i w okresie przedporodowym.

Po 7 dniach od zakończenia leczenia należy wykonać kontrolny posiew, a następnie powtarzać badanie raz w miesiącu. U 30% ciężarnych obserwuje się niepowodzenie leczenia bezobjawowej bakterii — utrzymującej się lub nawracającej. Jeżeli w powtórzonym posiewie obecny jest ten sam patogen, wskazana jest ponowna terapia przedłużona lub zmiana leku; jeśli po 2–3 kursach leczenia bezobjawowa bakterii utrzymuje się, zaleca się długotrwałe stosowanie nitrofurantoiny w dawce 50–100 mg na noc przez cały okres ciąży.

W przypadku nawrotu bakteriomoczu (pierwszy posiew po leczeniu dodatni, ale z inną florą, lub powtórny posiew ujemny, a kolejny znów dodatni z tą samą lub inną florą) należy zastosować leczenie jak w przypadku pierwszego rzutu, nie stosować profilaktyki w nawrotach (brak danych) [4, 5].

W okresie ciąży szczególną uwagę trzeba zwrócić na zakażenie GBS, zwłaszcza *Streptococcus agalactiae*. Kolonizację *Streptococcus agalactiae* stwierdza się w pochwie, odbytnicy, cewce moczowej u 10–30% ciężarnych; 40–70% zakażonych kobiet przekazuje GBS dziecku, co grozi pęknięciem błon płodowych i porodem przedwczesnym. Zakażenie GBS rozwinie się u 1–2% dzieci, co stanowi zagrożenie dla życia i zdrowia dziecka (postać wczesna w 1. tygodniu, późna 2.–15. tygodniu życia). U 2–7% kobiet w ciąży w posiewach moczu stwierdza się GBS. Znamiennej bakterii należy leczyć amoksycyliną lub cefaleksyną, nieznamiennej bakterii nie powinno się leczyć do momentu porodu. Bez względu na wartość CFU/ml podczas porodu stosuje się dożylnie antybiotyk (penicyliny, cefazolina, klindamycyna, wankomycyna). Ze względu na ryzyko zagrażającego życiu noworodka zakażenia w trakcie porodu zaleca się wykonywanie badań przesiewowych (posiewy wymazu z po-

chwy i odbytnicy) na obecność GBS u kobiet między 35. a 37. tygodniem ciąży [6].

OSTRE ZAPALENIE PĘCHERZA MOCZOWEGO

Ostre zapalenie pęcherza moczowego występuje u 1–4% kobiet w ciąży, nie jest częstsze niż u kobiet niebędących w ciąży, natomiast bezobjawowy bakteriomocz może przejść w objawowe zakażenie 3–4-krotnie częściej u kobiet ciężarnych niż nieciężarnych. Objawy kliniczne to ból przy oddawaniu moczu w połączeniu z parciem na mocz i zwiększeniem częstości oddawania moczu, krwiomoczem i pojawieniem się nietrzymania moczu lub jego nasileniem. W prawidłowej ciąży objawy takie jak częstomocz, naglące parcie, niecharakterystyczne dolegliwości bólowe brzucha obserwuje się często, stąd rozpoznanie zakażenia układu moczowego może być opóźnione. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe powinno się stosować przez 3–7 dni. U ciężarnych z zapaleniem pęcherza moczowego zaleca się takie same leki jak w przypadku bezobjawowego bakteriomoczu. Stosuje się leczenie empiryczne na podstawie dolegliwości klinicznych i badania ogólnego moczu, 7 dni po zakończeniu terapii należy wykonać kontrolny posiew moczu, a następnie powtarzać posiewy raz w miesiącu do rozwiązania ciąży. W przypadku nawrotów stosuje się profilaktykę w postaci nitrofurantoiny w dawce 50–100 mg przewlekle na noc lub po stosunku płciowym albo w postaci cefaleksyny w dawce 250–500 mg na noc [5].

OSTRE ODMIEDNICZKOWE ZAPALENIE NEREK

Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek występuje częściej u ciężarnych niż u kobiet niebędących w ciąży (dotyczy około 1–4% ciężarnych) i u 13–40% kobiet z bezobjawowym bakteriomoczem w porównaniu z 0,4% pacjentek bez niego. Zazwyczaj rozwija się w drugiej połowie ciąży (II i III trymestr), czemu sprzyjają utrudniony odpływ moczu i zmiany w drogach moczowych. Przebieg kliniczny jest typowy (gorączka, dreszcze, bóle w okolicy lędźwiowej i ból brzucha, nudności, wymioty, bóle głowy; stwierdza się również bolesność okolicy lędźwiowej pod wpływem wstrząsania). U 20% kobiet w ciąży opisywane są ciężkie powikłania, takie jak wstrząs septyczny, niedokrwistość, ostra niewydolność nerek, ARDS, PE. Rozpoznanie opiera się na objawach klinicznych, badaniu moczu (ropomocz) i dodatnim posiewie moczu. Pacjentki wymagają hospitalizacji, włącza

▶▶ Stosuje się leczenie empiryczne na podstawie dolegliwości klinicznych i badania ogólnego moczu, 7 dni po zakończeniu terapii należy wykonać kontrolny posiew moczu, a następnie powtarzać posiewy raz w miesiącu do rozwiązania ciąży ◀◀

▶▶ Kolonizację *Streptococcus agalactiae* stwierdza się w pochwie, odbytnicy, cewce moczowej u 10–30% ciężarnych; 40–70% zakażonych kobiet przekazuje GBS dziecku, co grozi pęknięciem błon płodowych i porodem przedwczesnym ◀◀

STRESZCZENIE

Niniejsze opracowanie przedstawia postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u kobiet w ciąży z przewlekłą chorobą nerek. Omówiono przebieg pierwotnych i wtórnych nefropatii, ostrego uszkodzenia nerek w okresie ciąży, leczenie immunosupresyjne, hipotensyjne, postępowanie w chorobach uwarunkowanych genetycznie. Przedstawiono prowadzenie ciąży u bior-

czyni nerki przeszczepionej. Opisano diagnostykę i leczenie zakażeń układu moczowego podczas ciąży.

Forum Nefrol Edu 2021, tom 1, nr 2, 73–93

Słowa kluczowe: ciąża, przewlekła choroba nerek, pierwotne i wtórne nefropatie, leki immunosupresyjne, nadciśnienie tętnicze, zakażenia układu moczowego, transplantacja nerki, choroby uwarunkowane genetycznie, ostre uszkodzenie nerek

się leczenie empiryczne obejmujące stosowanie dożylnie antybiotyków beta-laktamowych o szerokim spektrum działania [5, 7–9].

Przy przebiegu łagodnym lub umiarkowanym stosuje się następujące leczenie:

- ceftriakson 1,0 g co 12 godzin;
- cefepim 1,0 g co 24 godziny;
- amoksycyklina/kwas klawulanowy 1,2 g co 12 godzin;
- aztreonam 1,0 g co 8–12 godzin.

Przy przebiegu ciężkim stosuje się następujące leczenie:

- tykarcyлина/kwas klawulanowy 3,0 g co 6 godzin;
- piperacylina/tazobaktam 3,375 g co 6 godzin;
- meropenem 0,5 g co 8 godzin;
- ertapenem 1,0 g co 24 godziny;
- dorypenem 1,0 g co 8 godzin.

Leczenie prowadzi się przez 10–14 dni. Po 48 godzinach od normalizacji ciepłoty ciała można przejść na leki doustne. Po zakończeniu terapii należy wykonać kontrolny posiew moczu, a następnie powtarzać to badanie raz w miesiącu lub stosować profilaktykę przewlekłą do rozwiązania. Nawroty ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek występują u 6–8% kobiet w ciąży.

Piśmiennictwo

1. Szweda H., Józwiak M. Urinary tract infections during pregnancy — an updated overview. *Dev. Period. Med.* 2016; 20: 263–272.
2. Kalinderi K., Delkos D., Kalinderis M. i wsp. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J. Obstet. Gynaecol.* 2018; 38: 448–453.
3. Nicolle L.E. Updated guidelines for screening for asymptomatic bacteriuria. *JAMA* 2019; 322: 1152–1154.
4. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F. i wsp. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68: 1611–1615.
5. Hryniewicz W., Holecki M. (red.). Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2015.
6. Pérez-Moreno M.O., Picó-Plana E., Grande-Armas J. i wsp. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *J. Med. Microbiol.* 2017; 66: 454–460.
7. Mansouri F., Sheibani H., Javedani Masroor M., Afsharian M. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* and urinary tract infections in pregnant/postpartum women: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2019; 18: e13422.
8. Ghouri F., Hollywood A., Ryan K. Urinary tract infections and antibiotic use in pregnancy — qualitative analysis of online forum content. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19: 289.
9. Al-Wali W. Antibiotics for urinary tract infection in pregnant women. *BMJ* 2017; 357: j2934.

▶▶ U 20% kobiet w ciąży opisywane są ciężkie powikłania, takie jak wstrząs septyczny, niedokrwistość, ostra niewydolność nerek, ARDS, PE◀◀