

lek. Patrycja Jarmużek

Sterszczenie

**Ocena wyników położniczych u pacjentek po przeszczepieniu
narządu w zależności od rodzaju stosowanej immunosupresji**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznychw zakresie
medycyny**

Promotor: dr hab. n. med. Zoulikha Jabiry Zieniewicz

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału
Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2019

Streszczenie

Według danych pochodzących z Poltransplantu rocznie przeprowadza się w Polsce około 1000 przeszczepień nerki oraz około 400 przeszczepień wątroby. W grupie biorców organów około 8 % stanowią kobiety w wieku rozrodczym, a kolejne 5% to dziewczynki poniżej 17 roku życia, które w przeciągu kilku następnych lat osiągną wiek prokreacyjny. Pierwsze doniesienia w literaturze fachowej dotyczące ciąży zakończonej powodzeniem u biorczynie nerki oraz wątroby ukazały się odpowiednio w 1963 i 1978 roku. Wyniki położnicze u biorczyń nerki lub wątroby są zadawalające, jednak odnotowuje się istotny wzrost częstości występowania powikłań takich jak: poród przedwczesny, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu oraz preeklampsja.

Leki immunosupresyjne stosowane w transplantologii klinicznej, zapewniają pacjentom po przeszczepieniu narządów unaczynionych wysoką przeżywalność narządu. Ich stosowanie obarczone jest występowaniem licznych działań niepożądanych, z którymi należy się liczyć w szczególności wtedy, gdy pacjentka planuje ciążę. Niezależnie od powyższego obowiązują zalecenia konytuacji przyjmowania leków immunosupresyjnych przez okres całej ciąży i porodu w celu zachowania prawidłowej funkcji narządu przeszczepionego. W piśmiennictwie brak jest jednak badań jednoznacznie stwierdzających bezpieczeństwo ich stosowania przez ciężarne pacjentki.

Aktualnie inhibitory kalcyneuryny stanowią podstawę leczenia immunosupresyjnego u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych, również w trakcie ciąży i porodu. Do leków z tej grupy należą cyklosporyna A (CsA) oraz takrolimus (TAC), które pomimo istotnej różnicy w budowie chemicznej wykazują podobną skuteczność kliniczną oraz podobny profil działań ubocznych. W ciąży u pacjentek po przeszczepieniu narządu obserwuje się częste występowanie takich powikłań, jak m.in. poród przedwczesny, preeklampsja oraz hipotrofia płodu. Od ponad dekady próby wyjaśnienia patofizjologii tych najczęstszych powikłań skupiają się głównie na analizie procesu placentacji, czyli tworzenia się połączeń naczyniowych między łożyskiem/płodem a matką. Mianem „great obstetrical syndrom” określa się grupę powikłań manifestujących się głównie w trzecim trymestrze, u podłoża których leży nieprawidłowy proces powstawania łożyska w pierwszych tygodniach ciąży. Do zaburzeń placentacji dochodzi między innymi w preeklampsji, porodzie przedwczesnym oraz wewnątrzmacicznym zahamowaniu wzrastania płodu. Wpływ leków

immunosupresyjnych stosowanych podczas ciąży na proces placentacji pozostaje niejasny. Wszystkie dostępne informacje pochodzą głównie z badań retrospektywnych, przeprowadzonych na grupach o małej liczebności. W większości z nich podkreśla się, że zwiększone ryzyko występowania powikłań takich jak stan przedrzucawkowy, zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu w grupie pacjentek po przeszczepieniu może być wynikiem zarówno przyjmowania leków immunosupresyjnych jak i istniejących chorób towarzyszących.

Cele pracy:

1. Ocena i porównanie wyników położniczych u pacjentek po przeszczepieniu nerki lub wątroby leczonych przewlekłe inhibitorami kalcyneuryny.
2. Ocena funkcji narządu przeszczepionego w trakcie ciąży oraz w pierwszym i trzecim roku po porodzie u pacjentek po przeszczepieniu nerki lub wątroby, stosujących różne schematy leczenia immunosupresyjnego.
3. Ocena zastosowania oznaczenia osoczowego białka ciężowego A (PAPP-A) w predykcji powikłań związanych z nieprawidłową placentacją u pacjentek po przeszczepieniu narządu.
4. Identyfikacja potencjalnych markerów późnych powikłań ciąży u pacjentek po przeszczepieniu narządu.

Praca oparta jest na retrospektywnej analizie danych pacjentek po przeszczepieniu nerki lub wątroby, które w latach 1999-2018 urodziły w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pacjentki po przeszczepieniu nerki (n=60) oraz po przeszczepieniu wątroby (n=66) zostały podzielone na dwie grupy pod względem rodzaju stosowanego inhibitora kalcyneuryny (CsA albo TAC). W każdej z grup oceniono parametry biofizyczne pacjentek, przebieg ciąży, stan noworodka oraz biochemiczne wykładniki funkcji przeszczepionego narządu, ponadto analizowano biochemiczne parametry mogące stanowić markery najczęstszych powikłań położniczych w grupach badanych.

Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono brak istotnych różnic w częstości występowania następujących powikłań położniczych: porodu przedwczesnego, preeklampsji oraz wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu, między grupą leczoną takrolimusem a grupą leczoną cyklosporyną A, zarówno u pacjentek po przeszczepieniu

nerki, jak i w grupie po przeszczepieniu wątroby. Istotnie częściej u biorczyń wątroby leczonych CsA występowała cholestaza ciężarnych. Stwierdzono ponadto, że w grupie pacjentek po przeszczepieniu nerki leczonych takrolimusem dochodziło w trakcie ciąży do nieodwracalnego wzrostu stężenia kreatyniny, podczas gdy w grupie leczonej cyklosporyną wzrost stężenia kreatyniny w ciąży nie był istotny statystycznie, jednak różnica między dwiema grupami nie była istotna ($p=0,56$). Nie wykazano, aby wystąpienie stanu przedrzucawkowego oraz hipotrofii płodu związane były z niskim stężeniem białka PAPP-A oznaczanym w pierwszym trymestrze ciąży.

Wnioski:

1. Pacjentki po przeszczepieniu wątroby leczone cyklosporyną A powinny być monitorowane pod kątem wystąpienia cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych od II trymestru ciąży. Rodzaj stosowanego inhibitora kalcyneuryny w ciąży nie wpływa na pozostałe wyniki położnicze w grupie pacjentek po przeszczepieniu nerki lub wątroby.
2. Rodzaj stosowanego inhibitora kalcyneuryny nie wpływa istotnie na stan przeszczepionego narządu w trakcie oraz po zakończeniu ciąży u biorczyń nerki lub wątroby. Obserwowany trend do pogorszenia czynności przeszczepionej nerki wyrażony wzrostem stężenia kreatyniny u biorczyń nerki leczonych takrolimusem wymaga dalszych badań.
3. Wstępne obserwacje wskazują na brak przydatności ciążowego białka osocznego A (PAPP-A) w predykcji stanu przedrzucawkowego u pacjentek po przeszczepieniu narządu.
4. Niski poziom fosfatazy alkalicznej w I trymestrze ciąży może być markerem zwiększonego ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego u pacjentek po przeszczepieniu wątroby. U biorczyń nerek z pogarszającą się podczas ciąży funkcją graftu wyrażoną wzrostem stężeniem kreatyniny, mocznika oraz kwasu moczowego we krwi zaleca się regularną, ultrasonograficzną ocenę wzrastania płodu.

Patrycja Formużek