

mgr piel. Monika Pendraszewska

**Długoterminowa ocena wyników leczenia pacjentek będących
w ciąży po przeszczepieniu nerki**

Long-term evaluation of treatment outcomes in pregnant patients
after kidney transplantation

Rozprawa doktorska na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu
przedkładana Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: dr hab. n. med. Łukasz Czyżewski

Warszawa, 2026

transplantacja nerki, ciąża po transplantacji nerki, funkcja przeszczepu, wyniki
długoterminowe

*ang. kidney transplantation, pregnancy after kidney transplantation, graft function,
long-term outcome*

*Pragnę wyrazić serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi,
Panu dr hab. n. med. Łukaszowi Czyżewskiemu
za cierpliwość, nieustającą motywację i inspirację towarzyszącą mojej pracy naukowej.*

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	6
Streszczenie	8
Abstract	12
1. WSTĘP	16
1.1. Znaczenie przeszczepienia nerki w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek	16
1.2. Problematyka płodności i ciąży po transplantacji nerki	18
2. PRZEGLĄD LITERATURY	21
2.1. Przeszczepienie nerki	21
2.1.1. Historia transplantacji nerki	21
2.1.2. Współczesne metody transplantacji	22
2.1.3. Wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia	25
2.2. Płodność i prokreacja u pacjentek po przeszczepieniu nerki	30
2.2.1. Mechanizmy fizjologiczne wpływające na płodność po transplantacji	31
2.2.2. Wpływ immunosupresji na funkcje rozrodcze	33
2.2.3. Zaburzenia hormonalne u pacjentek przed i po przeszczepieniu	35
2.3. Ciąża po przeszczepieniu nerki: wpływ na funkcję przeszczepu i przebieg ciąży	37
2.3.1. Bezpieczeństwo ciąży i wpływ na funkcję przeszczepionej nerki	38
2.3.2. Powikłania w ciąży i porodu u biorczyń narządu	43
2.3.3. Ocena wyników długoterminowych pacjentek po ciąży po przeszczepieniu	47
2.3.4. Postępowanie z lekami immunosupresyjnymi w trakcie ciąży	48
3. MATERIAŁ I METODY	52
3.1. Opis badanej grupy	55
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentek	57
3.3. Metody zbierania danych	59
3.4. Metody analizy statystycznej	61
4. WYNIKI	64
4.1. Charakterystyka pacjentek	64
4.1.1. Choroba podstawowa prowadząca do niewydolności narządu	67
4.1.2. Wykształcenie pacjentek	69
4.1.3. Miejsce zamieszkania pacjentek	70
4.2. Analiza kliniczna i czynnościowa pacjentek po transplantacji nerki	71
4.2.1. Charakterystyka kliniczna pacjentek przed ciążą, w jej trakcie i po zakończonej ciąży	71

4.2.2. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych w okresie około ciążowym	73
4.2.3. Ocena zmiany eGFR w czasie (2021 vs. 2018) w grupie pacjentek po transplantacji i porodzie.....	74
4.2.4. Analiza przeżycia przeszczepu nerki w grupie pacjentek po transplantacji i porodzie	78
4.2.5. Ocena dynamiki zmian funkcji nerek w okresie obserwacji u kobiet po transplantacji nerki i porodzie	81
4.2.6. Porównanie charakterystyki porodu w grupie kobiet po transplantacji nerki i w grupie kontrolnej	89
4.2.7. Ocena ryzyka występowania hipotrofii.....	91
4.2.8. Ocena ryzyka występowania porodu przedwczesnego	92
4.2.9. Czynniki oddziałujące na termin porodu	93
5. DYSKUSJA	95
5.1. Nowatorski aspekt pracy i ograniczenia badania	113
6. WNIOSKI	116
6.1. Wnioski praktyczne dotyczące planowania ciąży po transplantacji	116
6.2. Wnioski teoretyczne o wpływie transplantacji na zdrowie kobiet	117
6.3. Propozycje dalszych badań w tym obszarze	118
7. BLIOGRAFIA	120
8. SPIS TABEL	128
9. SPIS RYCIN	130
10. ZAŁĄCZNIKI	131

Wykaz stosowanych skrótów

PChN - przewlekła choroba nerek
ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (*ang. end stage renal disease*)
IUGR - wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (*ang. intrauterine growth restriction*)
POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc
HD - hemodializa (*ang. hemodialysis*)
DO - dializa otrzewnowa
KTx - transplantacja nerek (*ang. kidney transplantation*)
LH - hormon luteinizujący
FSH - hormon folikulotropowy
HLA - ludzkie antygeny leukocytarne (*ang. human leukocyte antigen*)
IVIG - immunoglobulina dożylna (*ang. Intravenous Immunoglobulin*)
DCD - donacja po zgonie krążeniowym (*ang. Donation after Circulatory Death*)
NHANES - Narodowe Badanie Stanu Zdrowia i Odżywiania (*ang. National Health and Nutrition Examination Survey*)
eGFR - szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*ang. glomerular filtration rate*)
KDIGO - Wytyczne dotyczące postępowania w przewlekłej chorobie nerek (*ang. Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)
ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (*ang. albumin/creatinine ratio*)
GFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*ang. glomerular filtration rate*)
KZN - kłębuszkowe zapalenie nerek
KTx preemptive - wyprzedzające przeszczepienie nerki
HPO - oś podwzgórze-przysadka-jajnik
GnRH - gonadoliberyna
AMH - hormon anty-Müllerowski
ACOG - Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (*ang. American College of Obstetricians and Gynecologists*)
ERPF - Efektywny przepływ osocza przez nerki

ACE - enzym konwertujący angiotensynę (*ang. Angiotensin Converting Enzyme*)

ARB - blokery receptora angiotensyny II (inaczej: sartany; *ang. Angiotensin Receptor Blockers*)

FDA - Agencja Żywności Leków (*ang. Food and Drug Administration*)

PLLR - *ang. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Rule*

Streszczenie

Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN) oraz jej krańcowe stadium - schyłkowa niewydolność nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) stanowią poważne wyzwanie zdrowotne na całym świecie, zarówno z punktu widzenia zdrowia publicznego, jak i opieki klinicznej. Wraz z rosnącą liczbą pacjentów wymagających terapii nerkozastępczej, transplantacja nerki (KTx, (*ang. kidney transplantation*)) stała się uznanym i preferowanym sposobem leczenia ESRD. Dzięki znaczącej poprawie przeżywalności, jakości życia oraz korzystnemu stosunkowi kosztów do uzyskiwanych efektów, KTx jest dziś złotym standardem leczenia w porównaniu z długoterminową dializoterapią.

Postęp w zakresie chirurgii transplantacyjnej, immunosupresji oraz opieki pooperacyjnej sprawił, że KTx z powodzeniem przeprowadza się zarówno od dawców żywych, jak i zmarłych. Mimo to transplantacja niesie ze sobą szereg wyzwań klinicznych i etycznych. Kluczowymi problemami pozostają: ograniczona dostępność narządów, ryzyko odrzutu, infekcje, nowotwory związane z immunosupresją oraz długofalowe powikłania metaboliczne. Rozwój w dziedzinie transplantologii oraz farmakoterapii immunosupresyjnej na przestrzeni ostatnich dekad znacząco zwiększył przeżywalność pacjentów po przeszczepieniach narządów unaczynionych. Wraz z poprawą jakości życia tych pacjentów rośnie również liczba kobiet w wieku rozrodczym decydujących się na macierzyństwo po transplantacji. Cięża u pacjentek po przeszczepieniu narządów stanowi jednak szczególne wyzwanie kliniczne - zarówno z punktu widzenia ryzyka powikłań położniczych, jak i potencjalnego wpływu na funkcjonowanie przeszczepionego narządu. Wyniki badań dostępne w literaturze wskazują, że chociaż ciąża po przeszczepieniu może zakończyć się pomyślnie, wiąże się ona ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia ciążowego, stanu przedrzucawkowego, przedwczesnego porodu oraz ograniczenia wzrastania wewnątrzmacicznego płodu. W dłuższej perspektywie istotne jest również monitorowanie funkcji przeszczepu oraz stanu zdrowia matki i dziecka. Nadal brakuje jednak jednoznacznych danych dotyczących odległych rezultatów takich ciąż, szczególnie w kontekście różnych typów

przeszczepień, rodzaju zastosowanej immunosupresji oraz czasu, jaki upłynął od transplantacji do zajścia w ciążę.

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była długoterminowa i kompleksowa analiza wyników leczenia pacjentek będących w ciąży po KTx. Praca miała na celu ocenę wpływu ciąży na stan kliniczny matki, rozwój płodu oraz funkcjonowanie przeszczepionego narządu, ze szczególnym uwzględnieniem:

- porównawczej analizy wyników pacjentek po transplantacji z grupą kontrolną,
- oceny zależności między czasem, jaki upłynął od transplantacji do zajścia w ciążę, a prawidłowym rozwojem płodu,
- wpływu leczenia immunosupresyjnego na przebieg ciąży, przeżycie płodu oraz dalszy rozwój dziecka,
- oceny wpływu ciąży na przeżycie i funkcję przeszczepionego narządu (graftu),
- analizy przygotowania pacjentki do ciąży i jego znaczenia dla jej dalszego przebiegu i wyniku.

Praca obejmowała także analizę hipotezy badawczej zakładającej, że ciąża u bioreczyn narządu może wpływać na funkcję graftu, a odpowiednie przygotowanie medyczne i opieka wielospecjalistyczna mogą istotnie poprawiać rokowanie zarówno dla matki, jak i dziecka.

Material i metody

Badanie przeprowadzone w ramach niniejszej pracy doktorskiej miało charakter retrospektywny i obejmowało analizę dokumentacji medycznej pacjentek będących w ciąży po KTx. Analiza została przeprowadzona od stycznia do czerwca 2022 roku i objęła dane pacjentek pozostających pod opieką Uniwersyteckiego Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka WUM. Analiza danych dotycząca kobiet po KTx została przeprowadzona od marca do lipca 2021 roku, objęła dane pacjentek będących pod opieką Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Na realizację badań uzyskano pisemną zgodę Kierowników ww. Klinik.

Materiał badawczy obejmował 67 pacjentki będące w ciąży po transplantacji nerki, które zaszły w ciążę w latach 2000-2018. W celu dokonania analizy porównawczej, utworzono grupę kontrolną liczącą 114 pacjentek, w tym:

- 50 pacjentek w ciąży bez wcześniejszej transplantacji narządu,
- 64 pacjentki po transplantacji nerki, które nie były w ciąży.

Podstawę analizy stanowiła dokumentacja medyczna pacjentek, obejmująca dane dotyczące przebiegu ciąży, wyników porodów, stanu zdrowia matek i noworodków, a także funkcjonowania przeszczepionego narządu (graftu) w okresie okołoporodowym i późniejszym.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami zawartymi w Deklaracji Helsińskiej oraz obowiązującymi przepisami prawa. Projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (nr zgody: AKB/54/2021)

Wyniki

W badaniu wzięło udział 67 kobiet po transplantacji nerki, które przebyły ciążę (mediana wieku porodu 30 lat, mediana czasu od przeszczepu 6 lat). W całej kohorcie zaobserwowano umiarkowany spadek funkcji nerek między 2018 a 2021 rokiem (mediana $\Delta eGFR$ -7,4 mL/min/1,73 m²) oraz niewielki wzrost kreatyniny. Wyjściowy eGFR z 2018 r. był istotnym predyktorem eGFR w 2021 r. ($\beta = 0,69$, $p < 0,001$) i wiązał się z niższym ryzykiem utraty przeszczepu. Wskaźnik utraty przeszczepu po 10 latach wyniósł 9,3%. Wyższe poziomy kreatyniny (przed ciążą, w ciąży i po ciąży) były silnie skorelowane ze zwiększonym ryzykiem utraty przeszczepu (np. przed ciążą HR = 7,64, $p < 0,001$). W porównaniu z grupą kontrolną kobiety po transplantacji rodziły wcześniej (mediana 36 vs. 39 tyg.), rodziły dzieci o niższej masie urodzeniowej (mediana 2520 g vs. 3410 g) oraz miały znacznie wyższe odsetki hipotrofii i porodów przedwczesnych. W modelach logistycznych przynależność do grupy KTx była silnym predyktorem hipotrofii (OR 26,7) i porodu przedwczesnego (OR 66), natomiast BMI i PIH nie były istotnymi czynnikami w tych modelach. Wykazano, że lepsza początkowa funkcja nerek wiązała się z korzystniejszym

rokowaniem przeszczepu, lecz ciąża u biorczyń była związana z wyższym ryzykiem niekorzystnych wyników perinatalnych.

Wnioski

Ciąża u pacjentek po przeszczepieniu nerki jest możliwa i może zakończyć się pomyślnie zarówno dla matki, jak i dziecka, jednak wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań położniczych, w tym nadciśnienia ciążowego, stanu przedrzucawkowego, wcześniactwa oraz ograniczenia wzrastania wewnątrzmacicznego płodu (IUGR). Funkcjonowanie przeszczepionego narządu nie ulega istotnemu pogorszeniu w przebiegu prawidłowo prowadzonej ciąży, pod warunkiem przestrzegania zaleceń lekarskich, odpowiedniego przygotowania pacjentki oraz prowadzenia ciąży przez zespół wielodyscyplinarny. Czas, jaki upłynął od transplantacji nerki do momentu zajścia w ciążę, ma istotne znaczenie dla przebiegu ciąży i rozwoju płodu - najlepsze wyniki obserwuje się u pacjentek, które zaszły w ciążę po co najmniej 1-2 latach od transplantacji. Leczenie immunosupresyjne w ciąży powinno opierać się na schematach uznawanych za względnie bezpieczne (inhibitor kalcyneuryny, azatiopryna, mała dawka glikokortykosteroidu), natomiast leki o udowodnionym ryzyku teratogennym (szczególnie mykofenolan) są przeciwwskazane i wymagają zmiany terapii przed planowanym poczęciem. Ciąża u biorczyń narządu nie wpływa negatywnie na długoterminowe przeżycie przeszczepu, o ile zachowana jest stabilna funkcja narządu przed ciążą i stosowane jest indywidualnie dostosowane leczenie immunosupresyjne. Odpowiednie przygotowanie pacjentki do ciąży, w tym optymalizacja leczenia immunosupresyjnego, kontrola ciśnienia tętniczego oraz funkcji przeszczepu, istotnie wpływa na poprawę rokowania okołoporodowego oraz ograniczenie ryzyka powikłań.

Wyniki niniejszej pracy potwierdzają konieczność ścisłego monitorowania biorczyń narządów planujących ciążę oraz prowadzenia ich w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w opiece nad pacjentkami po transplantacji.

Abstract

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) and its terminal stage - end-stage renal disease (ESRD) represent a major global health challenge, both for public health and clinical care. With a growing number of patients requiring renal replacement therapy, kidney transplantation (KTx) has become the recognized and preferred treatment for ESRD. Owing to substantial improvements in survival, quality of life, and cost-effectiveness, KTx today is the gold standard compared with long-term dialysis. Advances in transplant surgery, immunosuppression, and postoperative care have enabled successful transplantation from both living and deceased donors. Nevertheless, transplantation entails numerous clinical and ethical challenges. Key ongoing issues include limited organ availability, the risk of rejection, infections, immunosuppression-related malignancies, and long-term metabolic complications.

Advances in transplantation and immunosuppressive pharmacotherapy over recent decades have markedly improved survival among recipients of vascularized organ transplants. As quality of life has increased, a growing number of women of reproductive age opt for pregnancy after transplantation. Pregnancy in organ transplant recipients, however, poses specific clinical challenges both because of the increased risk of obstetric complications and the potential impact on graft function. Evidence from the available research indicates that while pregnancy after transplantation can have a favorable outcome, it is associated with higher risks of gestational hypertension, preeclampsia, preterm birth, and fetal growth restriction. Long-term monitoring of graft function and of maternal and child health is therefore essential. Nevertheless, definitive data on long-term outcomes remain limited, particularly regarding differences by transplant type, immunosuppressive regimen, and the interval between transplantation and conception.

Objectives

The aim of this doctoral thesis was to perform a long-term, comprehensive analysis of treatment outcomes in women who became pregnant after kidney transplantation (KTx). The study sought to evaluate the impact of pregnancy on maternal clinical status, fetal development and graft function, with particular emphasis on:

- comparative analysis of outcomes in transplant recipients versus a control group;
- assessment of the relationship between the interval from transplantation to conception and fetal development;
- evaluation of the effect of immunosuppressive therapy on pregnancy course, fetal survival and subsequent child development;
- assessment of the impact of pregnancy on graft survival and function;
- analysis of preconception preparation and its importance for pregnancy course and outcome.

The study also addressed the hypothesis that pregnancy in organ recipients can affect graft function, and that appropriate medical preparation and multidisciplinary care can substantially improve prognosis for both mother and child.

Materials and Methods

This retrospective study analyzed medical records of pregnant women after kidney transplantation (KTx). The review was conducted between January and June 2022 and included patients of the University Center for Women's and Neonatal Health, Medical University of Warsaw. The dataset of KTx recipients was compiled between March and July 2021 and comprised patients under the care of the Department of Transplantation Medicine, Nephrology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw. Written permission to conduct the study was obtained from the heads of the aforementioned departments. Study material comprised 67 women who became pregnant after kidney transplantation between 2001 and 2018. For comparative analysis, a control group of 114 women was assembled, consisting of:

- 50 pregnant women without prior organ transplantation,
- 64 kidney transplant recipients who were not pregnant.

The analysis was based on medical records, including data on the course of pregnancy, delivery outcomes, maternal and neonatal health, and graft function during the peripartum period and later periods. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and applicable legal regulations. The project received a positive opinion from the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (approval no.: AKBE/54/2021).

Results

The study included 67 women who became pregnant after kidney transplantation (median age at delivery 30 years, median time from transplantation 6 years). The cohort exhibited a moderate decline in renal function between 2018 and 2021 (median Δ eGFR - 7.4 mL/min/1.73 m²) and a modest increase in serum creatinine. Baseline eGFR in 2018 was a significant predictor of eGFR in 2021 ($\beta = 0.69$, $p < 0.001$) and was associated with a lower risk of graft loss. The graft loss rate at 10 years was 9.3%. Higher creatinine levels (pre-pregnancy, during pregnancy and post-partum) were strongly correlated with an increased risk of graft loss (e.g., pre-pregnancy HR = 7.64, $p < 0.001$). Compared with the control group, kidney transplant recipients delivered earlier (median 36 vs. 39 weeks), had infants of lower birthweight (median 2520 g vs. 3410 g), and showed substantially higher rates of fetal growth restriction and preterm birth. In logistic models, transplant status was a strong predictor of fetal growth restriction (OR 26.7) and preterm delivery (OR 66), whereas BMI and pregnancy-induced hypertension were not significant predictors in these models. Better baseline graft function was associated with more favorable graft prognosis, but pregnancy in transplant recipients was linked to a higher risk of adverse perinatal outcomes.

Conclusions

Pregnancy after kidney transplantation is feasible and can result in favorable outcomes for both mother and child, but it is associated with an increased risk of obstetric complications, including gestational hypertension, preeclampsia, preterm delivery and intrauterine growth restriction (IUGR). Graft function does not deteriorate significantly during a well-managed pregnancy, provided that medical recommendations are followed, the patient is adequately prepared, and care is provided

by a multidisciplinary team. The interval between transplantation and conception is an important determinant of pregnancy and fetal outcomes - the best results are observed in women who conceive at least 1-2 years after transplantation. Immunosuppressive therapy during pregnancy should be based on regimens considered relatively safe (calcineurin inhibitors, azathioprine, low-dose glucocorticoids), whereas agents with proven teratogenic risk (notably mycophenolate) are contraindicated and should be substituted prior to planned conception. Pregnancy in organ recipients does not adversely affect long-term graft survival provided graft function is stable before conception and immunosuppressive therapy is individually optimized. Adequate preconception preparation - including optimization of immunosuppression, blood pressure control and assessment of graft function - substantially improves peripartum prognosis and reduces the risk of complications.

The findings of this thesis underscore the need for close monitoring of transplant recipients who plan pregnancy and for their management in centers with established experience in the care of pregnant transplant patients.

1.WSTĘP

Transplantologia stanowi jedną z najbardziej fascynujących i dynamicznie rozwijających się dziedzin medycyny. Idea przeszczepiania narządów jest niemal tak dawna jak cywilizacja i często znajdowała odbicie w mitologii. Jednak dopiero, rozwój nowoczesnej techniki chirurgicznej umożliwił w praktyce zastępowanie uszkodzonych narządów [1]. Początkowo była traktowana jako eksperymentalna metoda leczenia, jednak od momentu pierwszych udanych transplantacji narządów w drugiej połowie XX wieku, dokonano ogromnego postępu zarówno w technikach chirurgicznych, jak i terapii immunosupresyjnej, co umożliwiło wykonywanie coraz bardziej zaawansowanych procedur transplantacyjnych. Przeszczepienie organu jest nie tylko najlepszą metodą leczenia schyłkowej niewydolności wielu narządów, dzięki transplantacji następuje również poprawa jakości życia pacjentów dotkniętych niewydolnością narządową. Dzięki transplantacjom narządów, osoby cierpiące na schorzenia takie jak niewydolność nerek, wątroby, serca czy płuc, mają szansę na nowe życie i odzyskanie sprawności fizycznej. Największym problemem współczesnej medycyny transplantacyjnej jest niedobór narządów do przeszczepienia przy stale wzrastającym zapotrzebowaniu na tę metodę leczenia [2].

Kobiety stanowią dużą część biorców oczekujących na przeszczep narządu. Należy podkreślić że dla kobiet w wieku rozrodczym, przeszczepienie narządu często niesie ze sobą przywrócenie prawidłowej czynności układu rozrodczego, co oznacza między innymi możliwość posiadania biologicznego potomstwa. Mimo upływu lat ciąża u biorczyń narządu nadal budzi obawy dotyczące narządu, matki i dziecka.

1.1. Znaczenie przeszczepienia nerki w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek

Współczesna medycyna, mimo dynamicznego rozwoju w zakresie terapii zachowawczych i technologii wspomagających funkcjonowanie narządów, wciąż staje przed wyzwaniem skutecznego leczenia schyłkowej niewydolności narządowej. W sytuacjach, gdy dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia organu i wyczerpania

możliwości leczenia farmakologicznego lub instrumentalnego (np. dializoterapii w przypadku nerek), jedynym skutecznym rozwiązaniem pozostaje przeszczepienie zdrowego narządu. Transplantacja stanowi zatem kluczowy element nowoczesnej terapii ratującej życie, oferując pacjentom nie tylko wydłużenie przeżycia, ale także znaczną poprawę jakości życia [3].

Schyłkowa niewydolność narządów stanowi znaczące wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie, będąc jedną z głównych przyczyn zgonów i hospitalizacji pacjentów w zaawansowanym wieku oraz osób z przewlekłymi schorzeniami. Jest to stan, w którym narządy organizmu stopniowo tracą swoją funkcję z powodu różnych procesów patologicznych, nawet przy zastosowaniu leczenia zachowawczego, prowadząc do ograniczenia lub całkowitego ustania ich działania.

Najczęstsze przyczyny są różne, zależnie od narządu:

- **Nerki** - przewlekła choroba nerek, nefropatia cukrzycowa, kłębuszkowe zapalenia.
- **Wątroba** - marskość wątroby (alkoholowa, wirusowa, autoimmunologiczna), ostre uszkodzenie wątroby.
- **Serce** - niewydolność serca z powodu kardiomiopatii, choroby niedokrwiennej, wad wrodzonych.
- **Płuca** - przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), mukowiscydoza, idiopatyczne włóknienie płuc.

Transplantacja odgrywa niezwykle istotną rolę w dzisiejszej medycynie to jedna z najważniejszych i najbardziej zaawansowanych metod leczenia schyłkowej niewydolności narządów takich jak serce, płuca, wątroba oraz nerki. [4,5]. Transplantacja polega na chirurgicznym przeniesieniu zdrowego narządu lub tkanki od dawcy do biorcy. Dzieli się na:

- **Transplantacje od dawców zmarłych** - najczęstsze źródło narządów.
- **Transplantacje od dawców żywych** - szczególnie w przypadku nerek i części wątroby.

Dzięki postępowi w dziedzinie chirurgii, terapii immunosupresyjnej, przeszczepianie narządów stało się powszechnie stosowaną procedurą ratującą życie oraz poprawiającą jakość życia pacjentów dotkniętych terminalną niewydolnością narządową [6].

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest stanem, w którym zdolność nerek do filtrowania i wydalania toksyn, utrzymywania równowagi wodno-elektrolitowej oraz regulowania innych funkcji metabolicznych jest znacząco ograniczona. W stadium schyłkowym konieczne staje się leczenie nerkozastępcze, które obejmuje dializy (hemodializa (HD) lub dializa otrzewnowa (DO) lub transplantację nerki (KTx) [6]. KTx stanowi złoty standard leczenia schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) tam, gdzie jest możliwa. Pozwala nie tylko na wydłużenie życia, ale także lepsze funkcjonowanie fizyczne, psychiczne i społeczno-ekonomiczne pacjenta. W kontekście kobiet w wieku reprodukcyjnym lub planujących ciążę, transplantacja może przywracać funkcje hormonalne i płodność, poprawiać ogólny stan zdrowia, co z kolei sprzyja bardziej bezpiecznemu przebiegowi ciąży [7].

Podsumowując, KTx w leczeniu ESRD ma kluczowe znaczenie - oferuje korzyści w postaci wydłużonego przeżycia, lepszej jakości życia oraz zmniejszonego obciążenia związanego z dializą. Jednocześnie wymaga starannej selekcji pacjentów, szczególnej kontroli immunosupresji oraz świadomości ograniczeń. Wiedza o tych aspektach jest fundamentem do zrozumienia dalszych zagadnień, takich jak płodność i ciąża po transplantacji [8,9].

1.2. Problematyka płodności i ciąży po transplantacji nerki

KTx to skuteczna metoda leczenia ESRD, pozwalająca wielu pacjentom na znaczną poprawę jakości życia oraz powrót do aktywności zawodowej, społecznej i rodzinnej.

Przed KTx wiele kobiet z PChN doświadcza zaburzeń płodności. Wynika to z:

- dysregulacji osi podwzgórze-przysadka-jajniki, zwłaszcza niedostatecznej produkcji gonadotropin (gonadotropiny), co prowadzi do anowulacji i zaburzeń miesiączkowania;

- gromadzenia się toksyn, zaburzeń metabolicznych oraz zmian hormonalnych (np. podwyższony poziom hormonu lutenizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH), obniżony poziom estradiolu i progesteronu) w skutek upośledzonych funkcji nerek;
- ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, niedożywienia, zaburzeń elektrolitowych i metabolicznych, które wpływają na szybkość dojrzewania pęcherzyków jajnikowych i na jakość cykli menstruacyjnych [10].

U kobiet w wieku rozrodczym, które przed transplantacją doświadczały znacznych zaburzeń hormonalnych, cykli miesięcznych czy nawet całkowitej niepłodności, KTx może prowadzić do częściowego lub całkowitego przywrócenia funkcji rozrodczych. Powrót płodności może nastąpić już w ciągu kilku miesięcy po transplantacji, co wiąże się z potencjalną możliwością zajścia w ciążę [11]. Po skutecznej transplantacji obserwuje się często znaczną poprawę płodności u kobiet. Mechanizmy obejmują:

1. przywrócenie osi hormonalnej: poziomy gonadotropin i hormonów płciowych stopniowo ulegają normalizacji, często w przeciągu kilku miesięcy do roku po przeszczepieniu;
2. poprawa ogólnego stanu zdrowia: lepsza gospodarka wodno-elektrolitowa, usunięcie toksyn, zmniejszenie stanu zapalnego, co pozwala organizmowi na lepsze warunki dla owulacji i utrzymania ciąży;
3. zaprzestanie stosowania dializ - dializa wiąże się z wygórowanym stresem metabolicznym oraz zaburzeniami hormonalnymi, które po transplantacji często ustępują lub ulegają istotnej redukcji [12].

Wraz z odzyskaniem płodności pojawia się możliwość zajścia w ciążę, co niesie ze sobą nie tylko nadzieję na macierzyństwo, ale również poważne wyzwania kliniczne. Ciąża po KTx wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem powikłań, zarówno dla matki (nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy, zakażenia układu moczowego, odrzut przeszczepu), jak i dla płodu (poród przedwczesny, hipotrofia wewnątrzmaciczna, zgon okołoporodowy). Dodatkowe ryzyko niesie ze sobą stosowanie leków immunosupresyjnych, które mogą wpływać na rozwój płodu, choć wiele z nich np. azatiopryna czy takrolimus, uznawane są obecnie za względnie bezpieczne [10].

Ciąża u pacjentki po transplantacji nerki wymaga zatem ścisłej współpracy zespołu interdyscyplinarnego - transplantologa, nefrologa, ginekologa-położnika, neonatologa, psychologa oraz pielęgniarki i położnej. Kluczowe znaczenie ma odpowiednie planowanie ciąży, zwykle po upływie około 12-24 miesięcy od przeszczepu, przy stabilnej czynności przeszczepu, braku epizodów odrzutu w ostatnich 6-12 miesiącach, minimalnym białkomoczu i dobrze kontrolowanym ciśnieniu tętniczym. Z roku na rok rośnie liczba ciąż zakończonych powodzeniem u biorczyń nerki, co wynika z lepszej kontroli immunosupresji, poprawy opieki okołoporodowej oraz dostępności wytycznych opartych na danych z rejestrów i badań obserwacyjnych. Niemniej jednak ciąża u tej grupy pacjentek wciąż pozostaje stanem podwyższonego ryzyka i wymaga indywidualnego podejścia [13].

2. PRZEGLĄD LITERATURY

2.1. Przeszczepienie nerki

KTx jest obecnie uznawane za najskuteczniejszą formę leczenia nerko zastępczego u pacjentów z ESRD. W porównaniu z dializoterapią, KTx wiąże się z wyraźnie lepszymi wynikami przeżycia pacjentów, poprawą jakości życia oraz niższymi kosztami długoterminowymi [8,14]. Współcześnie KTx może być wykonane zarówno od dawcy zmarłego, jak i od dawcy żywego, przy czym przeszczepy od dawców żywych charakteryzują się lepszymi wynikami funkcjonowania narządu [15]. Wyzwania związane z transplantologią obejmują m.in. niedobór narządów do przeszczepienia, ryzyko odrzutu przeszczepu, powikłania infekcyjne oraz długoterminową toksyczność leków immunosupresyjnych [16].

2.1.1. Historia transplantacji nerki

KTx, będąca obecnie standardem leczenia krańcowej niewydolności nerek, ma za sobą długą i złożoną historię, na którą składają się postępy w chirurgii, immunologii oraz farmakologii. Od pierwszych eksperymentów przeprowadzanych w warunkach laboratoryjnych po rutynowe przeszczepienia wykonywane na całym świecie - historia tej dziedziny jest świadectwem dynamicznego rozwoju medycyny XX i XXI wieku.

Historia transplantacji nerki sięga lat 50. XX wieku, kiedy to w 1954 roku dokonano pierwszego udanego przeszczepienia nerki między bliźniakami jednojajowymi. KTx była pionierskim krokiem w leczeniu ESRD. Pierwsze nieudane próby KTx miały miejsce już w latach 1900-1920, jednak ich wyniki były niepomiarne z powodu braku skutecznej immunosupresji oraz niezrozumienia mechanizmów odrzutu przeszczepu. Dopiero w 1954 roku w szpitalu w Bostonie przeprowadzono pierwsze udane przeszczepienie nerki od żywego dawcy między bliźniakami, które zakończyło się sukcesem. Brak różnic antygenowych między biorcą a dawcą pozwolił na uniknięcie odrzutu bez konieczności stosowania immunosupresji. Za to osiągnięcie Murray otrzymał Nagrodę Nobla w 1990 roku [17]. Wydarzenie to stanowiło przełomowy moment w historii transplantologii, ponieważ wykazało, że możliwe jest przeszczepienie narządu, które może przetrwać w organizmach biorców. Kolejnym kluczowym etapem w historii transplantacji było wprowadzenie

immunosupresji. W latach 60. XX wieku zaczęto stosować azatioprynę i kortykosteroidy, co umożliwiło przeprowadzanie przeszczepień między niespokrewnionymi osobami. W 1962 roku Joseph Murray przeprowadził pierwszy udany KTx od dawcy niespokrewnionego z zastosowaniem leczenia immunosupresyjnego [18]. W kolejnych dekadach rozwój leków immunosupresyjnych, takich jak cyklosporyna która została wprowadzona do praktyki klinicznej na początku lat 80, znacznie poprawił wyniki transplantacji, zmniejszając ryzyko ostrego odrzutu i zwiększając przeżywalność przeszczepów [19]. Od tego czasu rozwój immunosupresji, chirurgii transplantacyjnej oraz diagnostyki powikłań potransplantacyjnych przyczynił się do znacznego zwiększenia przeżywalności zarówno przeszczepów, jak i biorców.

W Polsce pierwszą próbę przeszczepienia nerki podjął prof. Jan Nielubowicz wraz z prof. Tadeuszem Orłowskim 26 stycznia 1966 roku w Warszawie. Zabieg zakończył się sukcesem i uznawany jest za początek nowoczesnej transplantologii w Polsce [20]. Od tego czasu transplantologia rozwijała się dynamicznie, a Polska dołączyła do międzynarodowych organizacji wspierających transplantacje, takich jak Eurotransplant.

Obecnie KTx jest jedną z najczęściej wykonywanych transplantacji narządowych na świecie. Dzięki rozwojowi technologii, lepszemu dopasowywaniu dawców i biorców, a także skuteczniejszemu lekom immunosupresyjnym, przeszczepienia nerek cechują się wysoką przeżywalnością. Wprowadzenie przeszczepów od dawców żywych oraz programów typu „cross-over” (przeszczep krzyżowy) dodatkowo zwiększyło dostępność do tego typu leczenia [21].

2.1.2. Współczesne metody transplantacji

Badania wskazują, że KTx wiąże się z niższą śmiertelnością i lepszą jakością życia w porównaniu z przewlekłą dializą [8]. Średni czas oczekiwania na KTx w Polsce wynosi 2-3 lata. Decyzję o zakwalifikowaniu do przeszczepu podejmują Regionalne Ośrodki Kwalifikacyjne. W skład komisji wchodzi: nefrolog, chirurg transplantacyjny, koordynator lokalny oraz inni specjaliści powoływani doraźnie na potrzeby poszczególnych przypadków [1]. Współczesne metody transplantacji obejmują

zaawansowane techniki chirurgiczne, nowoczesne podejścia do dopasowywania immunologicznego, coraz skuteczniejsze schematy immunosupresji oraz innowacyjne programy zwiększające dostępność narządów. Postęp technologiczny i medyczny sprawił, że KTx jest dziś procedurą rutynową w wielu ośrodkach transplantacyjnych na świecie [22,23].

Wyróżniamy dwa rodzaje transplantacji nerki :

- Transplantacja od dawcy żywego
- Transplantacja od dawcy zmarłego

Współczesna transplantologia opiera się na zaawansowanych metodach dopasowania immunologicznego między dawcą a biorcą. Kluczowe znaczenie mają:

- Zgodność grup krwi (ABO)
- Typowanie antygenów HLA (ludzkie antygeny leukocytarne *ang. human leukocyte antigen*)
- Testy krzyżowe (*crossmatch*) i testy obecności przeciwciał anti-HLA

W przypadkach niezgodności immunologicznej można stosować metody desensytyzacji (np. plazmafereza, podawanie immunoglobuliny dożylniej (IVIG), które pozwalają na wykonanie transplantacji mimo obecności przeciwciał przeciwko dawcy [24].

Chirurgiczna procedura przeszczepienia nerki uległa znacznemu uproszczeniu i udoskonaleniu. Przeszczepienie nerki jest heterotopowe. Najczęściej nerka przeszczepiana jest do dołu biodrowego, a jej naczynia są zespolone z tętnicą i żyłą biodrową biorcy. Moczowód przyszywany jest do pęcherza moczowego. Etapy tej procedury wyglądają następująco:

- Tętnice nerki przeszczepianej zespala się z tętnicą biodrową zewnętrzną koniec do boku
- Żyłę nerkową zespala się z żyłą biodrową zewnętrzną techniką koniec do boku
- Po wykonaniu zespołów naczyniowych zdejmuje się zaciski naczyniowe, sprawdza szczelność szwów i dokonuje hemostazy
- Moczowód wszywa się bezpośrednio do otworu wykonanego w ścianie pęcherza moczowego, zabezpieczając zespolenie cewnikiem typu *double J* [1].

W przypadku dawstwa żywego coraz częściej stosuje się małoinwazyjne techniki pobierania narządu, takie jak:

- Laparoskopowe pobranie nerki
- Robotycznie wspomagane techniki chirurgiczne (np. z użyciem systemu da Vinci)

Nowoczesne techniki minimalizują ryzyko powikłań i przyspieszają rekonwalescencję dawców [25]. U mniej więcej 60% pacjentów przeszczepiona nerka podejmuje czynność od razu, natomiast u 40% z opóźnieniem, ta grupa chorych w okresie pooperacyjnym wymaga dializoterapii. Wskazaniem do okresowej dializoterapii okołooperacyjnej są także:

- Przewodnienie chorego,
- Znacznie podwyższone stężenie potasu.

W przypadku dobrze funkcjonującej nerki następuje stopniowe obniżenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi aż do wartości prawidłowej, osiąganej zwykle po dwóch tygodniach. Cewnik utrzymuje się w pęcherzu moczowym nie dłużej niż 3-5dni, aby nie ryzykować zakażenia układu moczowego [1].

Według danych Poltransplantu, w 2025 roku w Polsce przeszczepiono 1227 nerki od zmarłych dawców. Dodatkowo przeprowadzono 25 przeszczepienia nerki z trzustką, 11 nerki z wątrobą oraz 5 nerki z sercem. W 2024 r. wykonano również 69 przeszczepów nerki od żywych dawców [26].

Z powodu niedoboru nerek do przeszczepienia rozwijane są nowe strategie:

- Programy wymiany par dawców
- Przeszczepy krzyżowe
- Transplantacje ABO-niezgodne
- Wykorzystanie nerek od dawców wysokiego ryzyka np. starszych, donacja po zgonie krążeniowym (DCD)

Ponadto rozwija się badania nad transplantacją nerek sztucznych, bioinżynierią tkanek, a także ksenotransplantacją np. z użyciem zmodyfikowanych genetycznie nerek świń [27].

2.1.3. Wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia

Każdy pacjent z nieodwracalną niewydolnością nerek powinien być rozważany jako potencjalny biorca przeszczepu nerkowego. Warunkiem uzyskania pomyślnego wyniku przeszczepienia nerki jest odpowiednie przygotowanie chorego zarówno do zabiegu chirurgicznego, jak i do późniejszego, długotrwałego leczenia immunosupresyjnego. Niezbędne jest zatem postępowanie kwalifikacyjne, które umożliwia dokładną ocenę stanu zdrowia pacjenta i pozwala na ustalenie wskazań jak i ewentualnych przeciwwskazań do transplantacji. Głównym wskazaniem do przeszczepienia nerki jest ESRD.

PChN to zespół chorobowy związany z postępującą utratą funkcji filtracyjnej nerek, prowadzący w skrajnych przypadkach do ich ESRD i konieczności leczenia nerkozastępczego. Według najnowszego badania przekrojowego przeprowadzonego w ramach amerykańskiego *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), około 15% pacjentów z PChN ma mniej niż 50 lat, podczas gdy przegląd systematyczny autorstwa Halla i wsp. oszacował, że odsetek ten może sięgać nawet 25,7% na świecie [10]. Wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że PChN dotyczy 500-600 milionów osób, z czego 4-5 milionów to mieszkańcy Polski [28]. PChN jest drugą co do częstości, po nadciśnieniu tętniczym, przewlekłą chorobą w Polsce - 18% populacji ma czynność nerek poniżej normy, a 11% dorosłej populacji utraciło ponad połowę czynnego miąższu nerek (eGFR szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*ang. glomerular filtration rate*) < 60 ml/min/ $1,73$ m²). Mimo że, choroba ta jest łatwo wykrywalna i prosta do leczenia w swojej początkowej fazie w Polsce jest rozpoznawana zbyt późno, blisko 90% osób nie jest świadoma swojej choroby [29]. PChN jest postępującą chorobą, która prowadzi do uszkodzenia funkcji nerek oraz konieczności wprowadzenia leczenia nerkozastępczego.

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2024, PChN definiuje się jako nieprawidłowości w strukturze lub funkcji nerek, utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące, mające wpływ na zdrowie.

PChN klasyfikuje się przy użyciu klasyfikacji CGA, która obejmuje:

- **Przyczynę (C):** Podstawową przyczynę choroby nerek.
- **Kategorię GFR (G):** Opartą na eGFR
- **Kategorię Albuminurii (A):** Opartą na stosunku albuminy do kreatyniny (ACR).

Konkretnie, rozpoznanie PChN wymaga obecności co najmniej jednego z poniższych kryteriów, utrzymującego się przez minimum 3 miesiące:

1. Markery uszkodzenia nerek:

- Albuminuria ($\text{ACR} \geq 30 \text{ mg/g}$ lub $\geq 3 \text{ mg/mmol}$)
- Nieprawidłowości w osadzie moczu
- Utrzymująca się hematuria
- Nieprawidłowości elektrolitowe i inne wynikające z zaburzeń kanalikowych
- Nieprawidłowości wykryte w badaniu histologicznym
- Nieprawidłowości strukturalne wykryte w badaniach obrazowych
- Historia przeszczepienia nerki

2. Zmniejszone przesączanie kłębuszkowe (GFR):

- $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min na } 1,73 \text{ m}^2$ (odpowiadające kategoriom GFR G3a-G5).

Wytyczne podkreślają, że diagnoza i klasyfikacja PChN opierają się na kompleksowej ocenie tych czynników, a nie wyłącznie na samym GFR lub albuminurii [30]. W tych samych rekomendacjach wprowadzono podział PChN na 5 stadiów w zależności od wskaźnika eGFR (Tabela 1).

Tabela 1. Podział przewlekłej choroby nerek (PChN) na podstawie kryterium eGFR, zgodnie z wytycznymi KDIGO Z 2024 roku

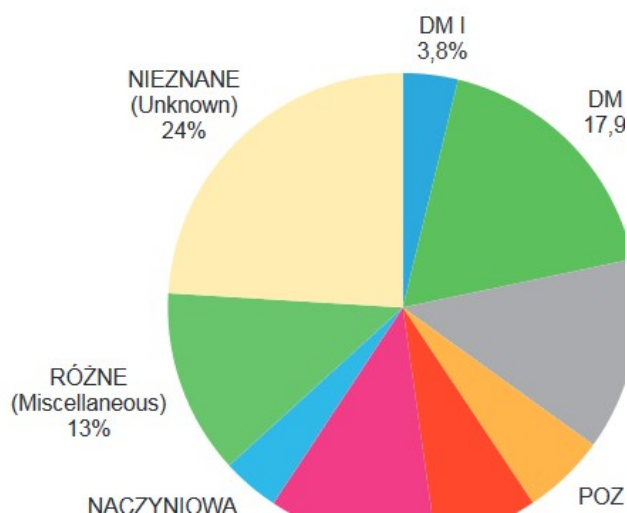
Stadium	GFR [ml/min/1,73 m ²]	Stopień
G1	≥90	Normalny lub wysoki
G2	60-89	Lekko obniżony
G3a	45-59	Lekko lub umiarkowanie obniżony
G3b	30-44	Umiarkowanie lub ciężko obniżony
G4	15-29	Ciężko obniżony
G5	< 15	Niewydolność nerek

Źródło: [30]

Najczęstsze przyczyny rozwoju PChN :

- Nefropatia cukrzycowa
- Kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN)
- Śródmiąższowe zapalenie nerek
- Nefropatię nadciśnieniową
- Wielotorbielowatość nerek

Według raportu z 2022 roku w Polsce główną przyczyną ESRD stanowiła nefropatia cukrzycowa, która występowała u blisko 22% pacjentów dializowanych. KZN było przyczyną ESDR u 13,3% a nefropatia nadciśnieniowa u 12%. Niepokojącym faktem jest informacja że aż u 24% chorych przyczyna ESRD jest nieznana w porównaniu z ubiegłym rokiem jest to wzrost o 12% - rycina 1 [31].



Rycina 1. Przyczyny niewydolności nerek pacjentów leczonych HD i DO na dzień 31.12.2022 zgodnie z klasyfikacją ERA

Źródło: [31]

Obraz kliniczny i objawy choroby zmieniają się w zależności od przyczyny PChN. Początki choroby zazwyczaj są bezobjawowe lub niecharakterystyczne dla tej jednostki. Z biegiem czasu dochodzi do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej wówczas pojawiają się u pacjentów coraz częściej charakterystyczne objawy i powikłania [32]. Wśród najczęściej zgłaszanych objawów ogólnoustrojowych wymienia się przewlekłe zmęczenie, często opisywane jako uporczywe i wyczerpujące, a także senność lub letarg. Pacjenci często doświadczają również uogólnionego bólu oraz zmniejszonej sprawności ruchowej. W obszarze układu oddechowego obserwuje się duszności. Dolegliwości żołądkowo-jelitowe są powszechne i obejmują zmniejszony apetyt, nudności oraz wymioty, a także objawy takie jak zgaga. Zaburzenia snu manifestują się w postaci słabej jakości snu lub ogólnie dyssomnii. W zakresie manifestacji dermatologicznych często występują intensywny świąd mocznicowy. Dolegliwości mięśniowo-szkieletowe obejmują bóle kości i stawów, skurcze mięśni oraz objawy typowe dla zespołu niespokojnych nóg. Retencja płynów jest zauważalna w postaci obrzęków, szczególnie w obrębie kończyn dolnych. Ponadto, PChN ma istotny wpływ na zdrowie psychiczne i seksualne, prowadząc do dysfunkcji seksualnych i symptomatologii depresyjnej. Wszystkie te zróżnicowane objawy kliniczne, nasilające

się wraz z progresją PChN, w istotny sposób obniżają jakość życia pacjentów, co podkreśla potrzebę holistycznego podejścia do ich oceny i zarządzania [30].

Podsumowując, wskazaniem do KTx jest ESRD własnych, w przebiegu następujących schorzeń :

- Pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek
- Glomerulopatie wtórne w przebiegu: toczenia rumieniowatego, układowego, uogólnionych zapaleń naczyń, cukrzycy, pierwotnej i wtórnej skrobiawicy
- Naczyniopochodne stwardnienia nerek
- Śródmiąższowe niebakteryjne zapalenie nerek
- Odmiedniczkowe zapalenie nerek
- Nefropatie wrodzone : torbielowatość nerek, zespół Alporta
- Niewydolność przeszczepionej nerki

Przeciwwskazania mogą być bezwzględne, czyli takie które w sposób jednoznaczny wykluczają u chorego KTx oraz względne, które jedynie czasowo uniemożliwiają zakalikowanie chorego do KTx.

Przeciwwskazania bezwzględne do KTx :

- Czynna choroba nowotworowa
- Utrzymujące się nieleczone zakażenie
- Znaczne uszkodzenie innych narządów i układów obciążające rokowanie
- Brak współpracy pacjenta : choroby psychiczne, narkomania, alkoholizm
- Skrajny wiek, rokowanie przeżycia < 2 lat
- Schyłkowa niewydolność innych narządów
- Miażdżyca uogólniona z zaawansowanymi zmianami naczyniowymi i narządowymi

Przeciwwskazania względne do przeszczepienia nerki :

- Choroby układu sercowo - naczyniowego do czasu ich wyleczenia
- Czynne zakażenie wymagające leczenia
- Uszkodzenie wątroby w tym wirusowe zapalenia wątroby w okresie aktywności

- Upośledzenie umysłowe utrudniające współpracę (przy braku stałego wsparcia ze strony rodziny)
- Zmiany w końcowym odcinku układu moczowego
- Okres karencji po leczeniu większości nowotworów

Przebieg zaawansowanej PChN jest często trudny do przewidzenia, zatem moment, w którym należy rozpocząć kwalifikacje do KTx, powinien być ustalany indywidualnie dla każdego chorego. Wstępna ocena chorego, który jest kandydatem do KTx, obejmuje zebranie dokładnych wywiadów oraz badanie przedmiotowe i badania laboratoryjne. Bardzo ważne jest ustalenie przyczyny PChN oraz zebranie informacji na temat chorób współistniejących i przebytych. W tym miejscu należy również wspomnieć o przeszczepieniu wyprzedzającym (KTx *preemptive*), które jest wykonywane przed rozpoczęciem przewlekłej dializoterapii. W literaturze nefrologicznej i transplantologicznej KTx *preemptive* jest uznawane za najlepszą strategię leczenia ESRD, ponieważ:

- wiąże się z lepszym przeżyciem pacjenta
- zapewnia lepsze przeżycie przeszczepu
- pozwala uniknąć negatywnych skutków długotrwałej dializy
- poprawia jakość życia
- zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i metabolicznych

Każdy potencjalny kandydat do KTx powinien zostać poinformowany przez prowadzącego nefrologa o korzyściach wynikających z tej formy leczenia, ale też o ryzyku związanym z samym zabiegiem chirurgicznym oraz konieczności stałego stosowania leków immunosupresyjnych po transplantacji [5].

2.2. Płodność i prokreacja u pacjentek po przeszczepieniu nerki

Niepłodność jest ważnym, choć czasami niedocenianym powikłaniem u kobiet i mężczyzn z PChN. Etiologia i patogeneza niepłodności są złożone. KTx łagodzi, lecz nie całkowicie cofa, upośledzenie płodności u pacjentów z PChN [33]. Niepłodność jest chorobą męskiego lub żeńskiego układu rozrodczego, definiowaną

jako niezdolność do osiągnięcia ciąży po 12 miesiącach lub dłużej regularnego współżycia płciowego bez zabezpieczenia. Częstość ciąż u kobiet z PChN nie jest dokładnie znana, ponieważ choroby nerek nie są rutynowo badane w czasie ciąży. Jednak na podstawie danych z wielu krajowych rejestrów przewiduje się, że wśród biorczyń przeszczepu nerki i pacjentek dializowanych wskaźniki ciąż wynoszą odpowiednio 10% i 1% wieku-standaryzowanego wskaźnika populacyjnego [34].

Od pierwszej udanej ciąży u biorczynie przeszczepu nerki w 1958 roku, setki kobiet po KTx zaszły w ciążę. Kobiety z PChN często doświadczają zaburzeń płodności spowodowanych nieprawidłowościami hormonalnymi, metabolicznymi i ogólnoustrojowymi. PChN zaburza oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną, co prowadzi do braku owulacji i niepłodności. Jednak w ciągu 6 miesięcy od KTx oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalna oraz poziom hormonów płciowych wracają do normy, a przeszczepiona nerka jest w stanie zaadaptować się do różnych zmian fizjologicznych zachodzących w czasie ciąży. KTx, poprzez przywrócenie prawidłowych funkcji metabolicznych i hormonalnych, umożliwia w dużej mierze odzyskanie płodności, co z kolei otwiera możliwość planowania potomstwa [35,36]. Celem niniejszego rozdziału jest omówienie zagadnień związanych z płodnością oraz możliwością prokreacji u pacjentek po KTx, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu immunosupresji na funkcję rozrodczą oraz zaburzeń hormonalnych u pacjentek przed i po KTx.

2.2.1. Mechanizmy fizjologiczne wpływające na płodność po transplantacji

Mechanizmy fizjologiczne prowadzące do poprawy płodności u kobiet po KTx są wieloaspektowe: obejmują przywrócenie osi podwzgórze - przysadka - jajnik (HPO), poprawę usuwania toksyn, częściową, choć nie zawsze pełną odbudowę rezerwy jajnikowej, a także wpływ leków i ogólnego stanu zdrowia. Poniżej zostały omówione poszczególne aspekty.

Przywrócenie osi podwzgórze–przysadka–jajniki (HPO)

Nerki odgrywają ważną rolę w regulacji HPO. Przyjmuje się, że u kobiet z PChN dochodzi do utraty pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny (GnRH), co upośledza

produkcję FSH i LH, prowadząc do obniżenia stężenia estrogenów i utraty owulacji. Brak wyrzutu LH skutkuje brakiem owulacji, a następnie oligomenorrheą. Wraz ze spadkiem eGFR nasila się utrata pulsacyjnego wydzielania GnRH, czego efektem jest występowanie oligomenorrhei u pacjentek. Później prowadzi to do amenorrhei, która dotyka 35-59% kobiet z niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii. Jednak próg eGFR, przy którym staje się to klinicznie istotne, nie jest znany [10]. Po udanej KTx dochodzi zwykle do normalizacji funkcji metabolicznej i oczyszczenia organizmu z uremicznych toksyn, co sprzyja przywróceniu mechanizmów osi HPO - obserwuje się spadek poziomów FSH i LH, powrót owulacji i cykli miesięczkowych w wielu przypadkach. Jednakże, mimo poprawy osi HPO, nadal mogą występować pozostałości dysfunkcji: na przykład analizując poziom hormonu anty-Müllerowskiego (AMH) stwierdzono, że rezerwa jajnikowa może pozostać obniżona po transplantacji [37].

Poprawa funkcji metabolicznej i eliminacji toksyn mocznicowych

Niewydolność nerek prowadzi do gromadzenia toksyn mocznicowych, zaburzeń elektrolitowych, obniżenia stężenia estrogenu i progesteronu oraz wzrostu gonadotropin, co w efekcie prowadzi do zaburzeń dojrzewania pęcherzyków jajnikowych i owulacji [10]. Po przeszczepieniu, przywrócona jest lepsza filtracja i wydalanie produktów przemiany materii, co sprzyja poprawie środowiska hormonalnego i warunków dla cyklu owulacyjnego [33].

Rezerwa jajnikowa

Udany KTx wpływa na poprawę funkcji hormonalnej osi HPO, jednak nie wszystkie aspekty płodności ulegają pełnej normalizacji. Po transplantacji obserwuje się regulację stężeń gonadotropin oraz powrót regularnych cykli miesięczkowych, natomiast poziom AMH często pozostaje niższy niż u kobiet zdrowych [33], co może świadczyć o zmniejszonej rezerwie jajnikowej. Cyklofosfamid jest lekiem powszechnie stosowanym w leczeniu szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek oraz tocznia rumieniowatego układowego, które często dotyczą kobiet w wieku rozrodczym. Jego działanie gonadotoksyczne jest dobrze udokumentowane - może

prowadzić do uszkodzenia jajników i ich przedwczesnej niewydolności. Ryzyko to jest zależne od dawki skumulowanej oraz wieku pacjentki w momencie rozpoczęcia terapii. Wynika to z fizjologicznego zmniejszania się rezerwy pęcherzykowej wraz z wiekiem, co nasila podatność jajników na uszkodzenie [10]. Sugeruje to, że długotrwała uremia lub inne czynniki (np. toksyny, przewlekłe zapalenie, leczenie immunosupresyjne) mogły uszkodzić rezerwę jajnikową, czyli pulę pęcherzyków pierwotnych i że te zmiany są częściowo nieodwracalne.

W konsekwencji, choć wiele kobiet po transplantacji odzyskuje płodność, to często pozostaje pewien „rezerwuuar ograniczony”, co może skracać czas płodności lub zwiększać ryzyko wcześniejszej menopauzy. Udany KTx u kobiet zmniejsza kumulację toksyn mocznicowych, przywraca funkcjonowanie układu endokrynnego i poprawia, lecz nie normalizuje, płodności [33]. Dane wskazują, że KTx blisko 4-krotnie zwiększa szanse kobiet na zajście w ciążę z porównaniu z okresem dializoterapii [2].

2.2.2. Wpływ immunosupresji na funkcje rozrodcze

Leki immunosupresyjne stosowane w transplantologii klinicznej, zapewniają pacjentom po przeszczepieniu narządów unaczynionych wysoką przeżywalność narządu. Dla zachowania jego czynności, każdy biorca musi przyjmować immunosupresję przez cały okres funkcjonowania graftu. Wszystkie leki hamują aktywność układu immunologicznego, stąd obok pożądanego efektu ograniczającego proces odrzucenia wpływają na obniżenie odporności, co prowadzi do zwiększonej zapadalności na infekcje i nowotwory. Ich stosowanie obarczone jest występowaniem licznych działań niepożądanych, które trzeba mieć na uwadze przy planowaniu ciąży przez biorczynię narządu [2]. Układ odpornościowy jest kluczowym regulatorem procesów reprodukcyjnych od dojrzewania gamet po implantację i utrzymanie ciąży. Zaburzenia immunologiczne oraz terapie immunosupresyjne mogą wpływać na wszystkie etapy rozrodu, zwiększając ryzyko niepłodności i powikłań położniczych [38]. Mimo to obowiązują zalecenia kontynuacji przyjmowania leków immunosupresyjnych przez cały okres ciąży i porodu w celu zachowania prawidłowej funkcji graftu. W schematach immunosupresyjnych kojarzonych jest kilka leków o różnym mechanizmie działania na odpowiedź immunologiczną. Zwiększa to ich skuteczność, a jednocześnie umożliwia zmniejszenie toksyczności poprzez redukcje

dawki leku. W pierwszych dniach po transplantacji stosowana jest terapia indukcyjna, dawki podstawowych leków immunosupresyjnych są wysokie, następnie w ciągu 3-6 miesięcy dawki są stopniowo redukowane do tak zwanych podtrzymujących, może być także zmniejszona ich ilość.

Leki immunosupresyjne działają na różne etapy odpowiedzi immunologicznej na alloantygenu przeszczepu. Są to leki :

- Hamujące produkcję cytokin uczestniczących w aktywacji komórek i ich klonalnej ekspansji:
 - Inhibitory kalcyneuryny: cyklosporyna, takrolimus, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, takrolimus LCP
 - Inhibitory sygnału proliferacji : syrolimus, ewerolimus
 - Glikokortykosteroidy: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon
- Hamujące podziały komórkowe:
 - Nieselektywne: azatiopryna
 - Selektowne: mykofenolan mofetylu, mykofenolan sodu
- Blokujące receptory komórkowe:
 - Przeciwciała poliklonalne: globuliny antytymocytarne
 - Przeciwciała monoklonalne: anty-CD25 skierowane przeciwko łańcuchowi receptora dla interleukiny-2 [39].

Inhibitory kalcyneuryny, takie jak cyklosporyna i takrolimus, rzadziej powodują trwałe zaburzenia płodności, choć opisywane są przypadki zaburzeń cyklu menstruacyjnego oraz zmian w funkcji ciała żółtego. Przy długotrwałym leczeniu immunosupresyjnym obserwujemy u kobiet częstsze zaburzenia owulacji oraz obniżenie rezerwy jajników [40]. W praktyce klinicznej zaleca się regularną ocenę płodności pacjentów poddawanych immunosupresji, w tym badanie hormonalne, ocenę rezerwy jajnikowej u kobiet [41]. W ciąży stężenia leków immunosupresyjnych ulegają zmianie w związku ze zwiększeniem objętości krwi krążącej, wzrostem przesączenia kłębuszkowego i metabolizmem łożyskowym. Leki immunosupresyjne przechodzą przez łożysko, dlatego istnieje konieczność dostosowania schematów terapii i dawek leków tak, aby zminimalizować ryzyko uszkodzenia płodu [2].

2.2.3. Zaburzenia hormonalne u pacjentek przed i po przeszczepieniu

Niewydolność narządowa w przypadku kobiet jak i mężczyzn prowadzi do poważnych zaburzeń hormonalnych. U kobiet z niewydolnością narządową dochodzi do głębokich zmian w funkcjonowaniu osi hormonalnych, obejmujących m.in. gonady, tarczycę, przytarczycę, nadnercza oraz układ metaboliczny. Zaburzenia te mogą prowadzić do niepłodności, nieregularnych cykli miesięczkowych, obniżonej gęstości mineralnej kości, dysfunkcji metabolicznych oraz zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Zaburzenia hormonalne u pacjentek kwalifikowanych do przeszczepienia oraz po transplantacji narządowej stanowią istotny problem kliniczny, wpływający na płodność, zdrowie metaboliczne oraz przebieg ewentualnej ciąży. Etiologia tych zaburzeń jest złożona i wynika zarówno z choroby podstawowej prowadzącej do niewydolności narządowej, jak i z zastosowanego leczenia immunosupresyjnego po transplantacji. Najczęściej obserwowane nieprawidłowości dotyczą osi HPO, zaburzeń miesięczkowania, funkcji tarczycy oraz zmian w wydzielaniu prolaktyny i steroidów płciowych. Tabela 2 przedstawia charakterystykę zaburzeń hormonalnych u kobiet przed i po transplantacji narządu.

Tabela 2. Zaburzenia hormonalne u pacjentek przed i po przeszczepieniu narządów

Obszar zaburzeń hormonalnych	Przed przeszczepieniem - charakterystyka	Po przeszczepieniu - charakterystyka
Oś podwzgórze– przysadka–jajnik (HPO)	➤ Zaburzenia pulsacyjnego wydzielania GnRH; ➤ Obniżenie LH/FSH; ➤ Anowulacja, ➤ Nieregularne cykle miesięczne.	➤ Stopniowa normalizacja gonadotropin i powrót owulacji (3–12 mies.) ➤ Możliwe wtórne zaburzenia przy terapii steroidami i inhibitorami kalcyneuryny.
Prolaktyna	➤ Hiperprolaktynemia u pacjentek z niewydolnością nerek i	➤ Spadek prolaktyny po transplantacji nerki, ale możliwa utrzymująca

	wątroby; ➤ Brak miesiączki i zaburzenia owulacji.	się hiperprolaktynemia (np. przy odrzucaniu przeszczepu lub stosowaniu niektórych leków)
Hormony tarczycy	➤ Niski poziom T3; ➤ Często prawidłowe TSH; ➤ Zaburzenia wynikają z przewlekłej choroby narządowej.	➤ Poprawa funkcji tarczycy po transplantacji ➤ Ryzyko nowych zaburzeń (np. niedoczynność, autoimmunizacja – szczególnie przy inhibitorach mTOR).
Estrogeny i progesteron	➤ Obniżenie estradiolu, ➤ Brak luteinizacji, ➤ Cykle bezowulacyjne szczególnie w niewydolności serca i nerek; ➤ Zaburzony metabolizm estrogenów w chorobach wątroby.	➤ Stopniowa normalizacja poziomów hormonów po przeszczepieniu; ➤ Zaburzenia możliwe przy długotrwałej terapii GKS.
Testosteron i androgeny nadnerczowe	➤ Obniżony poziom androgenów, wpływający na libido, funkcje metaboliczne i cykl miesięczkowy.	➤ Częściowa normalizacja po przywróceniu funkcji narządowej; możliwy supresyjny wpływ glikokortykosteroidów.
Wpływ leków immunosupresyjnych	➤ Brak terapii immunosupresyjnej, dominują zaburzenia wynikające z niewydolności narządu.	➤ Glikokortykosteroidy – wtórny hipogonadyzm; ➤ Inhibitory kalcyneuryny - możliwy wpływ na prolaktynę i cykl

miesięczkowy;

- Mykofenolan -wysoka teratogenność.
-

Źródło: Opracowanie własne na podstawie literatury [2,4,39,42-44]

2.3. Ciąża po przeszczepieniu nerki: wpływ na funkcję przeszczepu i przebieg ciąży

Współcześnie transplantacje stały się skuteczną metodą poprawy przeżywalności, jakości życia oraz zmniejszenia śmiertelności chorych ze schyłkową niewydolnością narządu. Kobiety stanowią około 41% biorców narządów, a mniej niż połowa z nich jest w wieku 18-45 lat. Dziewczęta poniżej 17 roku życia, które w ciągu kilku kolejnych lat osiągną wiek prokreacyjny stanowią 5% biorców narządów. Dzięki postępowi transplantacji zdecydowana większość biorców narządów przeżywa kolejne 5 lat z zachowaną prawidłową funkcją narządu. Poprawa jakości życia oraz rokowania w grupie biorców narządu sprawiają, że kobiety w wieku rozrodczym coraz częściej myślą i podejmują decyzję o macierzyństwie [2].

KTx jest jednym z najważniejszych sposobów umożliwiających kobietom z ESRD zajście w ciążę i jej pomyślne donoszenie. Ciąża u kobiet po KTx jest możliwa i zwykle przebiega pomyślnie, o ile funkcja graftu przed poczęciem jest stabilna. Jednocześnie stanowi ona okres wzmożonego obciążenia przeszczepionego narządu ze względu na fizjologiczne zmiany hemodynamiczne, hormonalne oraz metaboliczne zachodzące w organizmie ciężarnej. Wpływ ciąży na funkcję nerki przeszczepionej pozostaje tematem licznych badań, a aktualne dane wskazują, że u większości pacjentek nie dochodzi do trwałego pogorszenia pracy przeszczepu, ale ryzyko powikłań zależy od wyjściowego stopnia funkcji nerki, białkomoczu oraz kontroli nadciśnienia [45]. Ciąża nie zwiększa ryzyka utraty allograftu, pod warunkiem że pacjentka spełnia następujące kryteria przed ciążą:

- poziom kreatyniny w surowicy < 1,4 mg/dL,
- brak nadciśnienia/dobrze kontrolowane ciśnienie tętnicze
- wydalanie białka w moczu < 500 mg/24 godziny [35].

Zagadnienie planowania życia reprodukcyjnego w ostatnich kilku latach stanowi jeden z ważniejszych celów. W 2016 roku Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (ACOG, *American College of Obstetricians and Gynecologists*) w swoich zaleceniach podniosło potrzebę podejmowania podczas każdorazowego kontaktu kobiety z ochroną zdrowia rozmów dotyczących krótko- i długoterminowych planów prokreacyjnych. Postawiono za cel lekarzom edukację kobiet w zakresie potrzeby planowania ciąży. Każda ciąża u biorczyń narządu powinna być dokładnie zaplanowana, dzięki temu jest możliwa modyfikacja leczenia oraz odpowiednie dostosowanie dawek leków immunosupresyjnych [2]. Niemniej jednak ciąża u biorczyń nerki stanowi obciążenie zarówno dla biorczyni, jak i dla przeszczepionego narządu, wiążąc się z podwyższonym ryzykiem powikłań położniczych, pogorszenia funkcji przeszczepu oraz negatywnych skutków dla płodu [46]. Analizy systematyczne oraz metaanalizy obejmujące setki ciąż po KTx wskazują, że choć wskaźnik urodzeń żywych jest relatywnie wysoki (około 70-75 %), to jednocześnie obserwuje się istotne ryzyko nadciśnienia indukowanego ciążą, stanu przedrzucawkowego czy porodów przedwczesnych [47].

2.3.1. Bezpieczeństwo ciąży i wpływ na funkcję przeszczepionej nerki

Potrzeba macierzyństwa stanowi jeden z najsilniejszych instynktów w życiu kobiety. Po udanym przeszczepieniu nerki biorczynie często odzyskują płodność, co wynika z poprawy ogólnego stanu zdrowia, stabilizacji czynności nerek i przywrócenia równowagi hormonalnej. Badania retrospektywne pokazują, że kobiety poddane transplantacji mają zwiększoną szansę na ciążę w porównaniu do okresu przed przeszczepieniem [48]. W metaanalizie obejmującej ponad 7700 ciąż po KTx odsetek ciąż zakończonych żywym porodem wyniósł około 78% [47]. Zgodnie z wytycznymi *American Society of Transplantation* oraz najlepszymi praktykami europejskimi idealny czas na zajście w ciążę wynosi 1-2 lata po KTx, pod warunkiem że funkcja przeszczepu jest stabilna, białkomocz minimalny, nie wystąpiły ostatnio epizody ostrego odrzutu, a pacjentka nie przyjmuje leków teratogennych. Mykofenolan mofetylu, który zwiększa ryzyko wad wrodzonych oraz poronień samoistnych i sirolimus, który może powodować opóźnienie kostnienia struktur szkieletowych oraz zwiększone ryzyko śmierci płodu są przeciwwskazane w ciąży i powinny być odstawione co najmniej 6 tygodni przed planowanym poczęciem - tabela 3 [35].

Tabela 3. *Kryteria zajścia w ciążę po transplantacji nerki*

Kryteria (optymalne) zajścia w ciążę po transplantacji nerki	
➤	1–2 lata po przeszczepie
➤	Stabilna funkcja przeszczepu, kreatynina < 1,4 mg/Dl
➤	Brak ostatnich epizodów ostrego odrzutu
➤	Ciśnienie tętnicze krwi kontrolowane do $\leq 140/90$ mm Hg
➤	Brak białkomoczu lub białkomocz ≤ 500 mg/24 godziny
➤	Dawka prednizonu ≤ 15 mg/dzień
➤	Dawka azatiopryny ≤ 2 mg/kg/dzień
➤	Odstawienie mykofenolanu mofetylu i sirolimusu co najmniej 6 tygodni przed planowanym poczęciem
Źródło : [35]	

W tabeli 4 podsumowano oraz przedstawiono czynniki ryzyka oraz wpływ na ciążę po przeszczepieniu nerki.

Tabela 4. Czynniki ryzyka oraz wpływ na ciążę po przeszczepieniu nerki

Czynnik ryzyka	Wpływ na ciążę / wynik maczyno- płodowy
Podwyższony poziom kreatyniny przed ciążą ($\geq 1,4$ mg/dL)	Większe ryzyko powikłań maczynych i płodowych, w tym poronienia, przedwczesnego porodu i utraty funkcji przeszczepu
Nadciśnienie	Zwiększone ryzyko stanu przedrzucawkowego, nadciśnienia ciążowego, przedwczesnego porodu i problemów z przeszczepem
Białkomocz (≥ 500 mg/24h)	Wskazuje na niewydolność przeszczepu lub uszkodzenie nerek, zwiększa ryzyko powikłań maczynych i płodowych
Młodszy wiek w momencie przeszczepu	Związany z lepszymi wynikami ciążowymi
Młodszy wiek w momencie poczęcia	Związany z lepszymi wynikami ciążowymi

Źródło: Opracowanie własne na podstawie literatury [35]

Współczesne dane wskazują, że u odpowiednio zakwalifikowanych kobiet ciąża nie pogarsza długoterminowej funkcji przeszczepionej nerki. W pierwszych dwóch trymestrach zazwyczaj dochodzi do stopniowego spadku poziomu kreatyniny, natomiast w trzecim trymestrze wartości te powracają do stanu sprzed ciąży lub nieco je przewyższają. Gorsze rokowanie wiąże się z występowaniem białkomoczu przed ciążą lub z jego pojawieniem się przed 20. tygodniem. Mimo że ciąża wpływa na układ odpornościowy, nie zapobiega wystąpieniu ostrego odrzucania przeszczepu. W sytuacji wzrostu kreatyniny postępowanie jest takie samo jak u kobiet nieciężarnych po transplantacji - po wykluczeniu innych przyczyn pogorszenia czynności nerki należy rozważyć wykonanie biopsji. Ostre odrzucanie obserwuje się u 2-4% ciężarnych,

a w ciągu dwóch lat po porodzie częstość ta wzrasta do 9-14,5%. W leczeniu można stosować metyloprednizolon podawany we wlewie, natomiast przeciwciała immunosupresyjne powinny być używane wyłącznie w wyjątkowych sytuacjach, ponieważ istnieją tylko pojedyncze opisy ich stosowania w ciąży. Schyłkowa niewydolność przeszczepu pojawia się u 4-12% kobiet w ciągu dwóch lat po rozwiązaniu. Dostępne analizy odległe wskazują, że przebycie ciąży nie pogarsza przeżycia przeszczepu w perspektywie dziesięciu lat [49].

Fizjologiczne zmiany zachodzące w ciąży na nerkę przeszczepioną

Efektywny przepływ osocza przez nerki (ERPF) i eGFR zmieniają się dynamicznie w czasie ciąży oraz po jej zakończeniu. W okresie ciąży obserwuje się wzrost eGFR nawet o 40-60%, poszerzenie dróg moczowych, zwiększenie objętości krwi krążącej oraz spadek oporu naczyniowego. Przeszczepiona nerka reaguje na te zmiany podobnie jak nerka własna, choć jej zdolność adaptacji może być ograniczona, zwłaszcza jeśli już przed ciążą funkcja narządu była obniżona. W czasie ciąży pojawiają się również typowe modyfikacje w układzie sercowo-naczyniowym i samej nerce przeszczepionej - dochodzi do rozszerzenia naczyń obwodowych oraz około 50% wzrostu eGFR przy utrzymaniu stabilnego ciśnienia w kłębuszkach. Nerka przeszczepiona zwykle zwiększa filtrację w pierwszym trymestrze, lekko ją zmniejsza w drugim, a pod koniec ciąży wraca do wartości sprzed zapłodnienia [36].

Przejściowe zmiany czynności graftu

U kobiet po KTx obecność białkomoczu przekraczającego 0,5 g na dobę stanowi istotny czynnik zwiększający ryzyko pogorszenia czynności przeszczepu, szczególnie gdy jednocześnie rośnie stężenie kreatyniny. Wykazano, że poziom kreatyniny jest dobrym wskaźnikiem rokowniczym - wartości poniżej 1,3 mg/dl zwykle wiążą się z korzystnym przebiegiem, natomiast zakres 1,3-1,9 mg/dl wskazuje na umiarkowane zaburzenia, które mogą prowadzić do pogarszania się funkcji KTx. Stężenie kreatyniny powyżej 1,9 mg/dl jest związane z dużym ryzykiem postępującej dysfunkcji i rozwoju krańcowej niewydolności nerek. U niektórych pacjentek podczas

cięży mogą pojawiać się okresowe wahania poziomów kreatyniny oraz białkomoczu. Zazwyczaj mają one charakter przejściowy i ustępują po rozwiązaniu. Do najczęstszych przyczyn należą fizjologiczne zmiany krążeniowe zachodzące w ciąży, zbyt niskie stężenia inhibitorów kalcyneuryny wynikające z ich szybszego metabolizmu, zakażenia układu moczowego oraz nieprawidłowo kontrolowane nadciśnienie tętnicze [36].

Ostre uszkodzenie nerek i odrzut przeszczepu

Z immunologicznego punktu widzenia ciąża jest stanem tolerancji immunologicznej, w którym aktywność limfocytów jest częściowo tłumiona, aby organizm matki tolerował płód. Może to działać korzystnie na przeszczepioną nerkę. Z drugiej strony płód może stanowić bodziec antygenowy, który w niektórych przypadkach prowadzi do odrzucenia przeszczepu. Ponadto, w okresie po porodzie, gdy układ odpornościowy powraca do normalnego stanu, częstość ostrego odrzucania przeszczepu wzrasta. Odrzut występuje rzadko (3-10% ciąż u biorczyń nerki), ale pozostaje jednym z najpoważniejszych powikłań. Może być wywołany:

- niedostateczną immunosupresją,
- infekcją,
- stanem przedrzucawkowym
- niestabilnym ciśnieniem tętniczym.

Ze względu na ryzyko, zaleca się wykonywanie kontroli poziomów takrolimusu lub cyklosporyny co 2-4 tygodnie. Biopsja nerki w ciąży jest możliwa i stosunkowo bezpieczna po II trymestrze, gdy istnieją pilne wskazania diagnostyczne [36].

Rola immunosupresji

Stosowanie leków immunosupresyjnych zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, zwłaszcza zakażeń układu moczowego, u ciężarnych pacjentek po KTx. Zakażenia dróg moczowych występują u około 40% ciężarnych, co wynika m.in. z refluku moczu oraz łagodnego wodonercza po transplantacji i fizjologicznego poszerzenia dróg moczowych związanych z ciążą. Należy przeprowadzać kontrolę w kierunku zakażeń

przy każdej wizycie, a badanie posiewu moczu powinno być wykonywane co cztery tygodnie. W przypadku wykrycia bezobjawowej bakteriurii zaleca się leczenie antybiotykiem przez dwa tygodnie, a następnie kontynuowanie profilaktyki antybiotykowej przez cały okres ciąży. Ciąża modyfikuje farmakokinetykę leków immunosupresyjnych - zwiększa się metabolizm, objętość dystrybucji oraz klirens. Dotyczy to szczególnie: takrolimusu, cyklosporyny i azatiopryny. Utrzymanie stabilnych stężeń inhibitorów kalcyneuryny jest kluczowe dla ochrony przeszczepu [36].

2.3.2. Powikłania w ciąży i porodu u biorczyń narządu

Ciąża u kobiet po KTx staje się coraz częstsza dzięki poprawie długoterminowego przeżycia przeszczepów i bardziej bezpiecznej immunosupresji. U większości pacjentek, przy stabilnej czynności nerki przeszczepionej, możliwe jest osiągnięcie dobrych wyników położniczych [50]. Ciąża u biorczyń przeszczepu, choć jest możliwa do bezpiecznego przeprowadzenia, wiąże się jednak z wyraźnie zwiększonym ryzykiem powikłań zarówno dla matki, jak i dla płodu. Aby zminimalizować ryzyko utraty funkcji przeszczepu i poprawić rokowania matki i dziecka, ciąża powinna być odpowiednio zaplanowana, a stosowane leki immunosupresyjne muszą być bezpieczne dla rozwijającego się płodu. Wyniki zdrowotne noworodków u kobiet po transplantacji są nadal gorsze niż u zdrowych kobiet, zwłaszcza gdy funkcja przeszczepionej nerki jest obniżona, dlatego opieka przed ciążą, w jej trakcie oraz po porodzie powinna być prowadzona przez zespół specjalistów, obejmujący nefrologów i położników zajmujących się ciążą wysokiego ryzyka [51]. W poniższym rozdziale przedstawiono najważniejsze powikłania matczyne, płodowe i okołoporodowe u biorczyń przeszczepionej nerki.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest częstym problemem wśród biorczyń nerki, często istniejącym jeszcze przed planowaną ciążą. Do jego rozwoju przyczyniają się:

- nefropatia podstawowa,

- obciążenie przeszczepu,
- działanie inhibitorów kalcyneuryny,
- fizjologiczne zwiększenie objętości osocza w ciąży.

U około 50-70% kobiet po KTx występuje przewlekłe nadciśnienie tętnicze, podczas gdy w populacji ogólnej dotyczy ono jedynie 1-5% ciężarnych. Obecność nadciśnienia w ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju stanu przedrzucawkowego, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (IUGR) oraz porodu przedwczesnego i niskiej masy urodzeniowej dziecka. Z tego względu zaleca się, aby przed planowaną ciążą dokładnie wyrównać wartości ciśnienia, a leczenie farmakologiczne prowadzić według zasad obowiązujących u innych pacjentek z nadciśnieniem przewlekłym. Kobiety po KTx wymagają szczególnie ścisłego monitorowania, ponieważ nawet niewielkie podwyższenie ciśnienia może sprzyjać pogorszeniu czynności przeszczepu oraz zwiększać ryzyko komplikacji położniczych. W ciąży za leki pierwszego wyboru uznaje się labetalol, nifedypinę i metyldopę, natomiast ACE-inhibitory i sartany (ARB) są przeciwwskazane ze względu na ich działanie teratogenne [2].

Stan przedrzucawkowy

Stan przedrzucawkowy pojawia się u 24-38% kobiet po KTx, czyli prawie dziesięciokrotnie częściej niż w całej populacji ciężarnych. Jego rozwój stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia i życia matki, może prowadzić m.in. do krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, napadów rzucawki, ostrego uszkodzenia nerki przeszczepionej, niewydolności wątroby, przedwczesnego oddzielenia łożyska, a w skrajnych przypadkach nawet do zgonu. Podstawą profilaktyki jest podawanie małych dawek aspiryny już od początku pierwszego trymestru, ponieważ wykazano, że zmniejsza ona ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Z tego powodu aspirynę w małej dawce zaleca się wszystkim ciężarnym po transplantacji nerki [2,35].

Niedokrwistość

U kobiet po transplantacji narządu, zwłaszcza po KTx, bardzo często pojawia się niedokrwistość w czasie ciąży, która może dotyczyć nawet 85% z nich. Dla porównania, wśród zdrowych ciężarnych w Polsce problem ten występuje u 30-40%. Przyczyną są m.in. niewystarczająca podaż składników odżywczych, niedobory żelaza i kwasu foliowego, ograniczona produkcja erytropoetyny, wtórna niedoczynność przynależna, przewlekłe infekcje, a także działanie leków immunosupresyjnych. Niedokrwistość w ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronień, przedwczesnych porodów oraz zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu (hipotrofii). Aby zmniejszyć ryzyko niedokrwistości u kobiet po KTx w ciąży, należy regularnie kontrolować morfologię krwi, poziom żelaza, ferrytyny, kwasu foliowego, witaminy B12 oraz erytropoetyny. Ważna jest odpowiednia dieta bogata w żelazo, białko i witaminy, a w razie niedoborów stosuje się suplementację doustną lub dożylną [2].

Cukrzyca i zaburzenia metaboliczne

Kobiety po KTx mają w porównaniu z populacją ogólną zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy ciężarnych. Powikłanie to występuje u około 8% pacjentek przyjmujących inhibitory kalcyneuryny, podczas gdy w populacji ogólnej dotyczy około 2-5% ciężarnych. Hiperglikemia w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u płodu, dlatego istotne jest wyrównanie poziomu glikemii przed planowaną ciążą. U pacjentek z czynnikami ryzyka zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy ciążowej już w pierwszym trymestrze, a przy prawidłowym wyniku test należy powtórzyć między 24. a 28. tygodniem ciąży. Do czynników ryzyka hiperglikemii u bioreceptu przeszczepu należą stosowanie inhibitorów kalcyneuryny i glikokortykosteroidów, insulinooporność oraz otyłość [2,48]. Inne zaburzenia metaboliczne mogące występować w tej grupie chorych to: dyslipidemia, zaburzenia elektrolitowe oraz osteopenia.

Powikłania infekcyjne

U ciężarnych najczęściej występują infekcje górnych dróg oddechowych, a także bakteryjne i grzybicze zakażenia narządu rodnego, choroby przenoszone drogą płciową, wirusowe zapalenia wątroby, infekcje układu moczowego oraz toksoplazmoza. W celu zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań dla matki i przeszczepu ważne jest odpowiednie dostosowanie leczenia immunosupresyjnego oraz szybkie i skuteczne leczenie pojawiających się zakażeń [2,52].

Ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrostu płodu (IUGR)

U kobiet po przeszczepie nerki ryzyko IUGR jest znacznie wyższe niż w populacji ogólnej, wynosząc 30-50% w porównaniu do około 10%. Na jego rozwój wpływa wiele czynników, w tym stosowanie leków immunosupresyjnych, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, niedokrwistość oraz zmiany naczyniowe związane z chorobą podstawową. Rozpoznanie IUGR opiera się na starannym badaniu klinicznym oraz badaniu ultrasonograficznym oceniającym wzrost płodu i przepływy krwi w łożysku. Regularne monitorowanie ciąży pozwala w porę wykryć zagrożenie dla dziecka i wdrożyć odpowiednie postępowanie. W przypadku stwierdzenia zahamowania wzrostu konieczne może być częstsze kontrolowanie stanu płodu oraz planowanie wcześniejszego rozwiązania ciąży, jeśli wymaga tego bezpieczeństwo dziecka [35].

Podwyższona częstość cięć cesarskich

Ryzyko porodu drogą cesarskiego cięcia jest 5 razy wyższe niż w populacji ogólnej, a częstość jego występowania wynosi 43-64%. Wskazaniami są:

- stan przedrzucawkowy,
- zaburzenia wzrastania płodu,
- względy bezpieczeństwa przeszczepu,
- wskazania położnicze.

Ważna jest dokładna ocena lokalizacji nerki przeszczepionej (zwykle w dole biodrowym), aby odpowiednio zaplanować przebieg porodu [35,53].

Powikłania płodowe

Kobiety, które zachodzą w ciążę po KTx, są narażone na większe ryzyko pewnych powikłań płodowych:

- poród przedwczesny - ryzyko jest wyższe o 40-60% w porównaniu z populacją ogólną.
- niska masa urodzeniowa dziecka - ryzyko urodzenia dziecka z niską masą zwiększa się o 42-46%.

Pomimo tych zagrożeń, ryzyko śmiertelności okołoporodowej nie jest zwiększone, pod warunkiem że nie występują wymienione czynniki ryzyka [35].

Aspekt psychospołeczny

Ciąża po transplantacji może wiązać się ze zwiększonym stresem emocjonalnym, lękiem o przebieg ciąży, strachem przed utratą przeszczepu oraz większą liczbą wizyt kontrolnych. Niezbędne jest wsparcie psychologiczne oraz edukacja, pomagające pacjentkom w monitorowaniu objawów i utrzymaniu dobrej współpracy terapeutycznej [54].

2.3.3. Ocena wyników długoterminowych pacjentek po ciąży po przeszczepieniu

Przy ocenie ryzyka przed planowaną ciążą uwzględnia się m.in. wcześniejsze epizody odrzucania przeszczepu. Jeśli nie występują dodatkowe czynniki niekorzystne, ciąża po KTx nie zwiększa prawdopodobieństwa utraty przeszczepu, a odsetek niewydolności narządu po 10 latach obserwacji jest porównywalny z innymi ciężarnymi bioreczeniami nerki. Badania wykazały również, że młodszy wiek w momencie przeszczepienia i zajścia w ciążę wiąże się z większą szansą na urodzenie żywego dziecka.

W trakcie ciąży i przez pierwsze trzy miesiące po porodzie częstość ostrego odrzucania przeszczepu jest podobna do obserwowanej u kobiet po transplantacji, które nie są w ciąży, i wynosi od 1% do 14,5%. Czynniki zwiększające ryzyko ostrego odrzucania obejmują wcześniejsze epizody odrzucania, podwyższone stężenie kreatyniny oraz zmiany w dawkowaniu leków immunosupresyjnych. Rozpoznanie odrzucania przeszczepu w ciąży bywa trudne, ponieważ towarzyszy mu niewielki

wzrost kreatyniny, który może być mylący ze względu na fizjologiczną hiperfiltrację charakterystyczną dla ciąży, powodującą spadek stężenia kreatyniny. W trakcie ciąży bezpieczne jest wykonywanie biopsji przeszczepu pod kontrolą ultrasonograficzną. Ostre odrzucanie można skutecznie leczyć steroidami, które stanowią terapię pierwszego wyboru. Dane dotyczące stosowania przeciwciał monoklonalnych, takich jak ATG czy rytuksymab, w leczeniu ostrego odrzucania w ciąży są ograniczone [36].

2.3.4. Postępowanie z lekami immunosupresyjnymi w trakcie ciąży

Badania wykazały, że leki immunosupresyjne mogą przenikać przez łożysko w różnym stopniu, niosąc ryzyko działań teratogennych i toksycznych dla płodu. Niektóre z tych leków zwiększają też ryzyko chorób u matki i mogą wpływać na przebieg ciąży. Mimo to starannie zaplanowana ciąża nie jest przeciwwskazana u kobiet po przeszczepie narządu. Większość stosowanych leków znajduje się w kategorii C według Agencji Żywności i Leków (FDA), a dostępne dane dotyczące ich wpływu na ciążę i płód są ograniczone, co wskazuje na potrzebę dalszych badań - tabela 5.

Tabela 5. *Klasyfikacja leków stosowanych w ciąży według Agencji Żywności i Leków (FDA)*

Kategoria	Definicja
A	Badania z grupą kontrolną nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu w I trymestrze i możliwość uszkodzenia płodu wydaje się mało prawdopodobna
B	Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, ale badania w grupie kobiet ciężarnych nie potwierdziły istnienia ryzyka dla płodu
C	Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną kobiet lub nie przeprowadzono odpowiednich badań ani na zwierzętach, ani na ludziach
D	Istnieją dowody nie niekorzystne działanie leku na płód, ale w pewnych sytuacjach klinicznych potencjalne korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko
X	Badania przeprowadzone na zwierzętach lub ludziach wykazały nieprawidłowości płodu w wyniku stosowania danego leku albo istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód ludzki i ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści z jego zastosowania

Źródło : [2]

Klasyfikacja leków immunosupresyjnych pod kątem ryzyka dla płodu, przedstawiona w tabeli opiera się na systemie kategorii FDA. Należy zaznaczyć, że w 2015 roku FDA wprowadziła nową regulację zwaną „Zasadą oznakowania leków w ciąży i laktacji” (ang. *Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Rule*, PLLR), która zastępuje system kategorii literowych bardziej szczegółowymi informacjami. Mimo to, w praktyce klinicznej i wielu publikacjach naukowych, zwłaszcza w odniesieniu do leków stosowanych od dłuższego czasu, nadal szeroko wykorzystuje się kategorie A, B, C, D, X dla szybkiej oceny ryzyka [55].

Główne leki immunosupresyjne stosowane po KTx to kortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, mykofenolan oraz inhibitory mTOR. Prednizolon w dawkach poniżej 20 mg może poprawiać płodność u kobiet z nawracającymi poronieniami, jednak

długotrwałe stosowanie wysokich dawek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia, stanu przedrzucawkowego, cukrzycy ciężarnych i porodu przedwczesnego. Rzadkie doniesienia sugerują też możliwość wad wrodzonych twarzoczaszki, niewydolności nadnerczy oraz zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u płodu. Inhibitory kalcyneuryny, takie jak takrolimus i cyklosporyna, są powszechnie stosowane u biorców przeszczepów. Cyklosporyna może zwiększać szansę na urodzenie dziecka u kobiet z niewyjaśnionymi poronieniami, ale badania na zwierzętach wykazały jej toksyczny wpływ na jądra i spadek liczby plemników. Takrolimus przenika do krążenia płodu w około 71% i nie jest metabolizowany przez niedojrzałą wątrobę płodu. Jego stosowanie w ciąży zwiększa ryzyko wad wrodzonych o 5-6%, porodu przedwczesnego o 30% i niskiej masy urodzeniowej o 32%. Oba leki mogą wywoływać nefrotoksyczność, zwłóknienie nerek i hiperkaliemię u noworodków, a wyniki ciążowe zależą również od pierwotnego stanu zdrowia matki. Azatiopryna jest uważana za najbezpieczniejszy lek immunosupresyjny w ciąży po steroidach. Tylko nieaktywna forma leku przenika przez łożysko, a badania nie wykazały zwiększonego ryzyka wad wrodzonych. U mężczyzn stosujących azatioprynę lub 6-merkaptopurynę nie stwierdzono działania teratogennego, choć w trakcie leczenia i rok po jego zakończeniu zgłaszano zmiany chromosomalne w plemnikach. Niektóre źródła zalecają odstawienie leku na trzy miesiące przed planowanym poczęciem. Mykofenolan jest klasyfikowany w kategorii D i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronień w pierwszym trymestrze, zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego oraz przedwczesnego porodu. U kobiet po przeszczepie nerki zaleca się zamianę mykofenolanu na azatioprynę na sześć tygodni przed planowaną ciążą. Leflunomid jest silnie teratogeny i przeciwwskazany w ciąży; należy go odstawić rok przed planowaniem poczęcia. Inhibitory mTOR, takie jak sirolimus, mogą zaburzać funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-gonady, obniżać poziom testosteronu i wpływać na spermatogenezę u mężczyzn. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie rozmiaru jajników i liczby cykli owulacyjnych. Brakuje jednak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania inhibitorów mTOR u kobiet po przeszczepie w ciąży, dlatego zaleca się ich zamianę na inhibitory kalcyneuryny na sześć tygodni przed poczęciem [2,36]. Tabela 6 przedstawia poszczególne leki immunosupresyjne oraz kategorie ryzyka dla płodu.

Tabela 6. *Leki immunosupresyjne - kategorie ryzyka dla płodu*

Lek immunosupresyjny	Kategoria FDA
<i>Leki uważane za bezpieczne</i>	
Azatiopryna	D
Cyklosporyna	C
Takrolimus	C
Glikokortykosteroidy	B
<i>Leki niezalecane w ciąży</i>	
Belatacept	C
Pochodne kwasu mykofenolowego	D
Inhibitory mTOR	C
Sirolimus, ewerolimus	
<i>Leki stosowane w indukcji i leczeniu procesu odrzucenia</i>	
Bazyliksymab	B
Przeciwciało poliklonalne - ATG	C
Rytuksymab	C
Dożylne immunoglobuliny - IVIG	C
<i>Źródło :[2]</i>	

Podsumowując, przy odpowiednim przygotowaniu i monitorowaniu ciąży nie jest przeciwwskazaniem do zachowania dobrej funkcji przeszczepionej nerki, a większość pacjentek może osiągnąć pozytywne wyniki zarówno dla siebie, jak i dla dziecka. Ścisłe monitorowanie pacjentki przez nefrologa i położnika pozwala znacząco zmniejszyć ryzyko i uzyskać korzystne wyniki zarówno dla matki, jak i dziecka.

3. MATERIAŁ I METODY

Badanie przedstawione w niniejszej pracy doktorskiej miało charakter retrospektywny i zostało oparte na analizie dokumentacji medycznej pacjentek, które przeżyły ciążę po KTx. Analizę zgromadzonych danych przeprowadzono od stycznia do czerwca 2022 roku i objęła dane pacjentek pozostających pod opieką Uniwersyteckiego Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka WUM. Analiza danych dotycząca kobiet po KTx została przeprowadzona od marca do lipca 2021 roku, objęła dane pacjentek będących pod opieką Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Na realizację badań uzyskano pisemną zgodę Kierowników ww. Klinik - załączniki nr 1,2,3. Do badania włączono 67 kobiet, które zaszły w ciążę po KTx w latach 2000-2018. Zgromadzone dane obejmowały pełną dokumentację medyczną dotyczącą przebiegu ciąży, porodu oraz okresu poporodowego, a także informacje o stanie zdrowia noworodków oraz funkcjonowaniu przeszczepionego narządu (graftu). Dokumentacja medyczna zawierała również szczegółowe informacje dotyczące leczenia immunosupresyjnego, występowania chorób współistniejących, parametrów biochemicznych oraz ewentualnych powikłań ciążowych i transplantacyjnych.

Aby umożliwić szczegółową ocenę zmian czynności przeszczepu w czasie, zebrany materiał podzielono na cztery okresy obserwacji:

1. Okres przed ciążą

Obejmował wyniki badań z okresu od jednego do sześciu miesięcy poprzedzających zapłodnienie. Zakres czasowy był zależny od dostępności wyników laboratoryjnych u poszczególnych pacjentek.

2. Okres ciąży

Analizowano wyniki uzyskane na różnych etapach ciąży.

3. Okres po zakończeniu ciąży

Uwzględniono wartości biochemiczne uzyskane po zakończeniu porodu (liczonego jako 6 tygodni od porodu) do około 6 miesięcy po porodzie. Dokładny czas pomiaru zależał od dostępności badań laboratoryjnych w dokumentacji.

4. Okres odległy - rok 2018 i rok 2021

- W ramach analizy danych z 2018 roku uwzględniono wyniki uzyskane od roku do 17 lat po porodzie, zależnie od tego, jak długo pacjentki pozostawały pod kontrolą poradni transplantacyjnej.
- W ramach danych z 2021 roku oceniano parametry czynności przeszczepu od 4 do 20 lat po porodzie.

Uwzględnienie tak długiej obserwacji pozwoliło na ocenę stabilności funkcji przeszczepionego narządu w długoterminowej perspektywie. W celu umożliwienia porównań oraz oceny wpływu transplantacji nerki i ciąży na stan zdrowia pacjentek i noworodków, utworzono grupę kontrolną liczącą łącznie 114 kobiet. Grupę tę podzielono na dwie populacje kontrolne o odmiennych charakterystykach klinicznych:

1. 50 kobiet w ciąży, które nie były wcześniej poddane transplantacji narządu, grupa ta stanowiła odniesienie do oceny przebiegu ciąży i porodu u zdrowej populacji.
2. 64 kobiety po KTx, które nie były w ciąży, grupa ta umożliwiała ocenę wpływu samej ciąży na funkcjonowanie przeszczepionego narządu oraz stan zdrowia pacjentek po transplantacji.

Analizowany materiał obejmował dane demograficzne, informacje dotyczące etiologii niewydolności nerek, czasu od transplantacji do zajścia w ciążę, charakterystyki terapii immunosupresyjnej, parametrów biochemicznych (w tym stężenia kreatyniny i wartości GFR), przebiegu ciąż oraz występowania powikłań, takich jak nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy czy infekcje układu moczowego. W odniesieniu do noworodków uwzględniano m.in. masę i długość urodzeniową, płeć, ocenę stanu ogólnego oraz występowanie hipotrofii. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej, obowiązującymi przepisami krajowymi dotyczącymi prowadzenia badań naukowych z udziałem danych medycznych oraz zasadami dobrej praktyki klinicznej. Projekt badawczy przed rozpoczęciem realizacji uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (nr AKB/E/54/2021). Poufność danych została zachowana na wszystkich etapach analizy, a informacje osobowe pacjentek poddano pełnej anonimizacji.

Przedstawione poniżej szczegółowo sformułowane hipotezy badawcze, stanowią fundament prowadzonego badania doktorskiego. Proces badawczy opierał się na analizie danych retrospektywnych pozyskanych od pacjentek po przeszczepieniu nerki (KTx), które zaszły w ciążę, oraz od odpowiednio dobranych grup kontrolnych. Celem było pogłębienie wiedzy na temat długoterminowych konsekwencji ciąży u biorczyń nerki, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji przeszczepionego narządu oraz wyników okołoporodowych.

1. Wpływ ciąży na długoterminową funkcję i przeżycie przeszczepu

Zakłada się, że u pacjentek, które przebyły ciążę po przeszczepieniu nerki, długoterminowa funkcja przeszczepionego narządu, oceniana na podstawie stężeń kreatyniny i szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) w okresie poporodowym (pierwsza wizyta w poradni transplantacyjnej po porodzie) oraz w odległych punktach czasowych (lata 2018 i 2021), nie będzie istotnie gorsza w porównaniu do grupy pacjentek po KTx, które nie były w ciąży. W analizie tej uwzględniony zostanie wpływ wyjściowej funkcji przeszczepu oraz czasu, jaki upłynął od transplantacji do zajścia w ciążę lub do rozpoczęcia obserwacji w grupie kontrolnej. Ponadto przewiduje się, że przeżycie przeszczepu w odległej obserwacji (do roku 2021) nie będzie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą kobiet po KTx z przebytą ciążą a grupą kontrolną pacjentek po KTx bez historii ciąży.

2. Znaczenie wieku matki i czasu od przeszczepu do ciąży dla długoterminowych losów przeszczepu

Oczekuje się, że wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki, które zaszły w ciążę, wiek matki w chwili porodu oraz czas, jaki upłynął od transplantacji do zajścia w ciążę, stanowią istotne czynniki prognostyczne. Ich wpływ będzie analizowany w kontekście:

- Dynamiki funkcji przeszczepu, rozumianej jako zmiany stężeń kreatyniny i eGFR w kluczowych punktach czasowych: przed ciążą, w trakcie ciąży, podczas pierwszej wizyty w poradni transplantacyjnej po porodzie, oraz w odległych okresach obserwacji (lata 2018 i 2021).
- Ryzyka utraty przeszczepu lub konieczności dializoterapii w odległej obserwacji (do roku 2021).

Przewiduje się, że zbyt krótki odstęp czasu od transplantacji do ciąży oraz niekorzystny profil wiekowy matki (szczególnie ciąża w bardziej zaawansowanym wieku) będą korelować z gorszymi wynikami nerkowymi i krótszym przeżyciem przeszczepu.

3. Poród przedwczesny i hipotrofia płodu u kobiet po KTx - porównanie z populacją zdrowych ciężarnych

Spodziewamy się, że ciąża u kobiet po przeszczepieniu nerki będzie związana z wyższą częstością porodu przedwczesnego, niższym wiekiem ciążowym w chwili porodu, niższą masą urodzeniową noworodków oraz większym odsetkiem hipotrofii płodu w porównaniu z grupą zdrowych ciężarnych (grupa kontrolna "tylko ciąża"). Oceniony zostanie przy tym wpływ takich czynników, jak wyjściowy stan przeszczepu, powikłania nadciśnieniowe (np. nadciśnienie ciążowe, stan przedrzucawkowy) oraz występowanie cukrzycy ciężarnych.

Celem niniejszej pracy doktorskiej jest dokonanie długoterminowej oceny wyników leczenia pacjentek będących w ciąży po KTx. Praca ta ma na celu zgłębienie zagadnień związanych z przebiegiem ciąży u tych pacjentek, identyfikację czynników ryzyka oraz ocenę wpływu transplantacji na zdrowie matki i dziecka na przestrzeni lat po zabiegu. Analiza długoterminowych efektów transplantacji narządów u kobiet w ciąży ma kluczowe znaczenie dla optymalizacji opieki medycznej nad tymi pacjentkami oraz dla lepszego zrozumienia skutków tego typu zabiegów dla zdrowia przyszłych pokoleń. Poprzez skupienie się na tej grupie pacjentek, możliwe będzie opracowanie bardziej skutecznych strategii diagnostycznych, terapeutycznych i profilaktycznych, mających na celu zapewnienie jak najlepszych wyników zarówno dla matki, jak i dziecka. W kontekście dynamicznego rozwoju medycyny transplantacyjnej i ginekologii położniczej, niniejsza praca wnosi istotny wkład w poszerzenie wiedzy na temat długoterminowych konsekwencji transplantacji nerki u pacjentek będących w ciąży, co może przyczynić się do poprawy standardów opieki nad tą szczególną grupą pacjentów.

3.1. Opis badanej grupy

Do analizy zakwalifikowano 67 kobiet po KTx, u których transplantacje wykonano w latach 1993-2013, a następnie doszło do porodu w okresie 2000-2018.

Wiek pacjentek w chwili rozwiązania ciąży mieścił się w przedziale od 24 do 40 lat. U każdej z kobiet oceniono zarówno przebieg ciąży, jak i funkcjonowanie przeszczepionej nerki w trzech kluczowych okresach: przed zajściem w ciążę, w trakcie jej trwania oraz po zakończeniu porodu.

Ocena czynności przeszczepionej nerki opierała się przede wszystkim na analizie stężenia kreatyniny, które uznano za główny parametr odzwierciedlający wydolność narządu. W części przypadków, zwłaszcza w ciążach przebiegających w ostatnich latach, dodatkowo analizowano eGFR. Z uwagi jednak na fizjologiczny wzrost filtracji kłębuszkowej w ciąży, sięgający nawet 50%, wartości eGFR mogą być obarczone istotnym błędem i utrudniać bezpośrednie porównania między okresem ciążowym a pozaciążowym. Z tego powodu parametr ten nie stanowił podstawy oceny funkcji nerki, a jedynie uzupełniający wskaźnik w wybranych przypadkach. W analizie uwzględniono ponadto rodzaj stosowanej terapii immunosupresyjnej, zwracając szczególną uwagę na stosowane schematy leczenia, ich stabilność oraz ewentualne modyfikacje w okresie okołokoncepcyjnym i podczas trwania ciąży.

W ramach analizy porównawczej wyodrębniono grupę kontrolną obejmującą łącznie 114 kobiet, którą następnie podzielono na dwie odrębne podgrupy, różniące się profilem klinicznym:

1. Pierwszą podgrupę stanowiło 50 kobiet w ciąży w wieku 19-41 lat, które wcześniej nie przeszły transplantacji narządu, a których porody odbyły się w latach 2016-2018 w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka WUM. Grupa ta pełniła rolę populacji referencyjnej, pozwalając na zestawienie przebiegu ciąży oraz wyników położniczych u zdrowych ciężarnych z wynikami pacjentek po przeszczepieniu nerki.
2. Drugą podgrupę tworzyły 64 kobiety w czasie od 0,5-25 lat po przeszczepieniu nerki, które nie zaszły w ciążę, a znajdowały się pod opieką Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ich włączenie do badania umożliwiło ocenę, na ile ciąża jako dodatkowy czynnik obciążający, wpływa na funkcjonowanie przeszczepionego narządu oraz ogólny stan zdrowia biorczyń w porównaniu z kobietami po transplantacji nierodzącymi.

Obie grupy kontrolne stanowiły istotny punkt odniesienia, umożliwiając porównanie analizowanych parametrów klinicznych w kontekście obecności transplantacji nerki oraz ciąży. Ze względu na retrospektywny charakter badania oraz ryzyko stronniczości doboru grup kontrolnych, zastosowano z góry zdefiniowaną procedurę doboru kontroli. Przy doborze grupy kontrolnej KTx bez ciąży uwzględniano wiek oraz czas od transplantacji (czas od KTx), dążąc do możliwie porównywalnego profilu demograficznego grup. Przy doborze grupy kontrolnej kobiet w ciąży bez KTx uwzględniano wiek oraz rok porodu (okres prowadzenia opieki położniczej), dążąc do uzyskania populacji referencyjnej możliwie porównywalnej z grupą badaną pod względem podstawowych cech demograficznych.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentek

Kryteria włączenia

Do badania zakwalifikowano pacjentki spełniające następujące kryteria :

1. Kryteria kliniczne

- kobiety po przeszczepieniu nerki (KTx) wykonanym w latach 1993-2013,
- przeżyty poród w latach 2000-2018 (dla grupy badanej),
- opieka w Klinice Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych WUM lub Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka WUM,
- dostępność pełnej dokumentacji medycznej umożliwiającej ocenę przebiegu ciąży, funkcjonowania przeszczepionego narządu, stosowanej immunosupresji oraz danych dotyczących noworodka.

2. Kryteria wiekowe

- wiek pacjentki ≥ 18 lat w momencie porodu (lub ostatniej obserwacji).

3. Kryteria dla grup kontrolnych

- Grupa kontrolna 1: 64 kobiety po transplantacji nerki pozostające pod obserwacją od 1 do 25 lat po KTx, spełniające kryteria dotyczące funkcji przeszczepu (jak wyżej).
- Grupa kontrolna 2: 50 zdrowych kobiet rodzących w latach 2016-2018 w szpitalu III stopnia referencyjności UCZKiN WUM.

Kryteria wyłączenia

Pacjentki zostały wykluczone z badania, jeśli występowała jedna z poniższych okoliczności:

1. Kryteria kliniczne

- $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$,
- stężenie kreatyniny $> 2,5 \text{ mg/dl}$,
- aktywny proces zapalny w momencie kwalifikacji do badania,
- współistniejąca choroba nowotworowa,
- brak stabilizacji stanu klinicznego umożliwiającej wiarygodną ocenę funkcji przeszczepu lub przebiegu ciąży.

2. Kryteria wiekowe

- wiek pacjentki < 18 lat

3. Kryteria dla grup kontrolnych

- Grupa kontrolna 1 (kobiety po KTx): wykluczono kobiety, które zaszły w ciążę po transplantacji.
- Grupa kontrolna 2 (kobiety bez KTx): wykluczono kobiety z poważnymi chorobami przewlekłymi, które mogłyby zaburzać porównanie (np. PChN, stan immunosupresji z innych przyczyn).

4. Kryteria dotyczące dokumentacji

- niekompletna dokumentacja medyczna uniemożliwiająca analizę parametrów matki, przebiegu ciąży, porodu lub danych noworodka,

- brak dostępnych wyników kluczowych badań laboratoryjnych (w szczególności kreatyniny i/lub GFR)

3.3. Metody zbierania danych

Zbieranie danych do niniejszego badania miało charakter retrospektywny i opierało się na systematycznej analizie dokumentacji medycznej pacjentek po transplantacji nerki oraz pacjentek z grup kontrolnych. Dane gromadzono z następujących zasobów:

- dokumentacja szpitalna prowadzona w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka,
- elektroniczne i papierowe dokumentacje medyczne pacjentek obserwowanych w Poradni Nefrologiczno - Transplantacyjnej oraz Klinice Medycyny Transplantacyjnej WUM,
- wyniki badań laboratoryjnych (rutynowych oraz specjalistycznych),
- karty informacyjne z hospitalizacji i porodu,
- dokumentacja neonatologiczna dotycząca stanu zdrowia noworodków.

Pozyskane dane obejmowały:

Dane dotyczące pacjentek:

- wiek w chwili porodu,
- czas od transplantacji nerki do zajścia w ciążę,
- przyczyna niewydolności nerek prowadząca do transplantacji,
- stosowane leczenie immunosupresyjne w różnych okresach (przed ciążą, w jej trakcie i po porodzie),
- obecność nadciśnienia tętniczego przed ciążą,
- występowanie powikłań ciążowych (nadciśnienie tętnicze w ciąży, stan przedrzucawkowy, ZUM),
- parametry antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI).

Dane laboratoryjne:

Parametry nerkowe:

- Kreatynina [mg/dl]
- GFR [ml/min/1,73 m²]
- Mocznik [mg/dl]
- Kwas moczowy [mg/dl]

Parametry gospodarki białkowej:

- Białko całkowite [g/dl]
- Albumina w surowicy [g/dl]

Parametry hematologiczne:

- Hemoglobina [g/l]
- Płytki krwi [$\times 10^3/\mu\text{l}$]

Parametry układu krzepnięcia:

- APTT [s]
- Fibrynogen [g/l]

Parametry metaboliczne i lipidowe:

- Glukoza [mg/dl]

Dane te analizowano w czterech okresach obserwacji:

1. Przed ciążą - od 1 do 6 miesięcy przed zapłodnieniem (w zależności od dostępnych danych),
2. W czasie ciąży
3. Po porodzie - od końca połogu do około 6 miesięcy po porodzie,
4. Odległa obserwacja - dane z lat 2018 i 2021, obejmujące okres od 1 do 20 lat po porodzie (w zależności od dostępności dokumentacji).

Dane dotyczące noworodków

- płeć,
- masa i długość urodzeniowa,
- występowanie hipotrofii,
- inne dostępne dane neonatologiczne odnotowane w dokumentacji.

Proces zbierania danych obejmował:

- ręczne i elektroniczne przeglądanie dokumentacji medycznej,
- selekcję rekordów spełniających kryteria włączenia do badania,
- ekstrakcję danych do przygotowanego wcześniej arkusza badawczego,
- kodowanie danych umożliwiające dalszą analizę statystyczną

Zapewnienie jakości danych

- dane pochodzące z różnych źródeł dokumentacji były weryfikowane pod kątem zgodności
- w przypadku niejednoznaczności informacji przeprowadzano ponowną analizę dokumentacji pierwotnej
- wszelkie brakujące wartości były dokumentowane i uwzględniane w opisie metod statystycznych

Badanie miało charakter retrospektywny i nie wymagało uzyskiwania indywidualnej zgody pacjentek.

3.4. Metody analizy statystycznej

Analiza statystyczna została przeprowadzona z wykorzystaniem wieloaspektowych metod opisowych, nieparametrycznych oraz parametrycznych, dobranych adekwatnie do charakteru i rozkładu analizowanych danych.

Analiza danych

Statystyki opisowe wykorzystano do charakterystyki zmiennych ciągłych i kategorycznych. Dla zmiennych ciągłych obliczono medianę wraz z pierwszym i trzecim kwartylem (Q1, Q3), minimum i maksimum. Dla zmiennych kategorycznych

podano liczebności (n) oraz odsetki (%). Przedziały ufności (CI) dla median zmiennych ciągłych wyznaczono metodą Wilcoxona [56]. Dla proporcji zmiennych kategorycznych zastosowano metodę Wilsona, umożliwiającą dokładniejszą aproksymację binominalną w małych próbach [57].

Porównania między grupami (stratyfikowanymi według statusu utraty przeszczepu) przeprowadzono za pomocą testu sumy rang Wilcoxona dla zmiennych ciągłych, co pozwala na ocenę różnic w rozkładach bez założenia normalności [56]. Dla analizy przeżycia przeszczepu nerki wykorzystano metodę Kaplan-Meiera do estymacji krzywych przeżycia, z obliczaniem wskaźników utraty przeszczepu w określonych punktach czasowych [58]. Przedziały ufności dla tych wskaźników wyznaczono zarówno metodą Kaplan & Meier, jak i bootstrap (z 1000 replikacjami), co zapewnia odporność dla mało licznych próbach [59].

W modelach wieloczynnikowych do oceny ciągłej zmiennej objaśnianej zastosowano odporną (robust) regresję liniową, która minimalizuje wpływ odstających obserwacji poprzez ważenie reszt [60]. Ciągłe zmienne objaśniające zostały wycelowane wokół ich median, co umożliwia kliniczną interpretację stałej modelu [61]. Walidacja modeli obejmowała ocenę współliniowości za pomocą współczynnika inflacji wariancji (VIF), gdzie wartości < 5 dla tego współczynnika wskazują na brak istotnej kolinearności [62]. Ponadto, wykorzystywano tolerancję jako miarę odwrotną do VIF, wskazującą na proporcję niezależnej wariancji zmiennej objaśniającej (wartości poniżej 0,1 sygnalizują silną współliniowość). Normalność reszt sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka [63]. Dla analizy przeżycia nerki wdrożono addytywny model Aalena, pozwalający na modelowanie hazardu jako sumy bazowej funkcji i efektów predyktorów zmiennych w czasie [64]. Model ten wybrano ze względu na naruszenie założenia proporcjonalności hazardów w modelu Coxa, zweryfikowane testem Schoenfelda [65].

Dla modelu Aalena przeprowadzono supremum-test na istotność bazowego efektu oraz test Kolmogorowa-Smirnowa na stałość efektów w czasie, co pozwala na weryfikację założeń modelu [66]. Wszystkie estymacje błędów standardowych w modelach uwzględniały heteroskedastyczność poprzez odporne metody [67].

Analiza uwzględniała kompletne przypadki, z usunięciem obserwacji zawierających braki danych, co zapewnia spójność estymacji bez imputacji [68]. Wyniki modeli prezentowano ze współczynnikami regresji, błędami standardowymi, 95% przedziałami ufności oraz wartościami p , obliczonymi za pomocą aproksymacji rozkładem t Walda lub z [69].

Do oceny ryzyka utraty przeszczepu w zależności od parametrów, takich jak poziom kreatyniny, zastosowano model proporcjonalnych hazardów Coxa, umożliwiający estymację współczynników hazardu (HR) z uwzględnieniem censoringu [70]. Model Coxa pozwala na obliczenie względnego ryzyka zdarzenia w funkcji czasu, przy założeniu proporcjonalności hazardów między grupami, co zostało zweryfikowane testem Schoenfelda [71]. Ocena dopasowania modelu obejmowała indeks concordance [72], testy likelihood ratio, test Walda oraz test score (log-rank), gdzie ten ostatni służy do porównania krzywych przeżycia między grupami [73].

Dla analizy dychotomicznych zmiennych wynikowych, takich jak ryzyko hipotrofii lub porodu przedwczesnego, zastosowano regresję logistyczną z penalizacją Firtha, która koryguje obciążenie estymatorów w małych próbach lub w przypadkach quasi-separacji danych, minimalizując problemy z nieskończonymi estymacjami współczynników [74]. Metoda ta modyfikuje funkcję log-likelihood poprzez dodanie penalizacji, co zapewnia skończone i mniej stronne oszacowania ilorazów szans (OR).

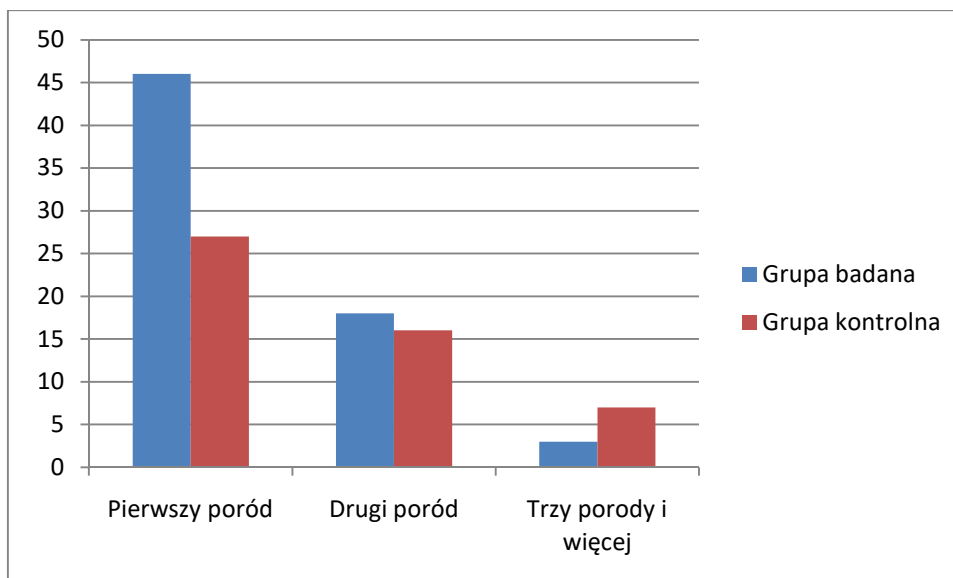
Jako poziom istotności dla wszystkich analiz przyjęto $\alpha = 0,05$. Analizy przeprowadzono przy użyciu języka statystycznego R (wersja 4.5.2; [75]) w systemie Windows 11pro x 64 bit (kompilacja 26100), korzystając z pakietów *glue* (wersja 1.8.0; [76]), *parameters* (wersja 0.28.3; [77]), *performance* (wersja 0.15.2; [77]), *report* (wersja 0.6.2; [78]), *ggsurvfit* (wersja 1.2.0; [79]), *gtsummary* (wersja 2.4.0; [80]), *survival* (wersja 3.8.3; [81]), *MASS* (wersja 7.3.65; [82]), *ggplot2* (wersja 4.0.1; [83]), *readxl* (wersja 1.4.5; [84]), *dplyr* (wersja 1.1.4; [84]), *boot* (wersja 1.3.32; [85]), *ggpubr* (wersja 0.6.2; [86]), *survminer* (wersja 0.5.1; [87]), *timereg* (wersja 2.0.7; [88]), *logistf* (wersja 1.26.1; [89].) oraz *tidyr* (version 1.3.1; [90]).

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka pacjentek

Badana grupa obejmowała 67 kobiet po przeszczepieniu nerki, u których doszło do zajścia w ciążę i porodu. Analiza ich danych klinicznych pozwoliła na ocenę zarówno przyczyn prowadzących do schyłkowej niewydolności nerek, jak i parametrów demograficznych związanych z transplantacją oraz okresem okołoporodowym.

W analizowanej grupie kobiet po transplantacji nerki zdecydowana większość pacjentek rodziła po raz pierwszy. Drugi poród odnotowano u 18 kobiet, natomiast trzecie urodzenie dotyczyło dwóch pacjentek. W jednej sytuacji pacjentka urodziła po raz piąty; wszystkie wcześniejsze porody siłami natury miały miejsce przed przeprowadzeniem transplantacji nerki - rycina 2. Dane te wskazują, że dla znacznej części badanych ciąża po przeszczepieniu była pierwszą ciążą w życiu, co podkreśla znaczenie opieki nad kobietami planującymi macierzyństwo po zabiegu transplantacji narządu. W drugiej grupie kontrolnej, obejmującej 50 zdrowych kobiet rodzących w latach 2016-2018 w szpitalu o III stopniu referencyjności - Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka WUM, również dominowały porody pierwsze. Drugie porody odnotowano u 16 kobiet, trzecie u czterech pacjentek, natomiast w pojedynczych przypadkach zdarzały się porody czwarte, piąte oraz szóste - rycina 2. Rozkład liczby przebytych porodów w tej grupie odzwierciedla naturalną zmienność w populacji ogólnej i stanowi istotne odniesienie dla oceny charakterystyki reprodukcyjnej kobiet po transplantacji nerki.



Rycina 2. Analiza rodności pacjentek

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zgromadzonych danych

Kolejnym analizowanym parametrem był wiek pacjentek (tabela 7) w chwili przeprowadzenia transplantacji nerki oraz w momencie rozwiązania ciąży. W badanej populacji biorczyń narządu wiek w momencie KTx mieścił się najczęściej w przedziale od 17 do 33 lat ($45,47 \pm 13,62$, $p < 0,001$). Najmłodsze pacjentki, u których wykonano zabieg przeszczepienia, były w wieku 17 lat, a ich schyłkowa niewydolność nerek wynikała z przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek, które pozostaje najczęstszą przyczyną transplantacji w tej grupie. Wiek kobiet w chwili porodu wahał się od 24 do 40 lat ($30,60 \pm 4,12$, $p < 0,001$), co wskazuje na duże zróżnicowanie czasowe pomiędzy momentem transplantacji a zajściem w ciążę. Analiza wykazała, że średnia czasu pomiędzy zabiegiem transplantacji a porodem wynosiła $6,65 \pm 4$, $p < 0,001$. Oznacza to, że część pacjentek zdecydowała się na macierzyństwo stosunkowo krótko po zabiegu, natomiast inne podejmowały decyzję o ciąży dopiero po wielu latach stabilnego funkcjonowania przeszczepionego narządu.

Tak szeroki zakres zarówno wieku, jak i czasu, jaki upłynął od transplantacji do porodu, odzwierciedla indywidualny charakter podejmowania decyzji o macierzyństwie przez kobiety po przeszczepieniu nerki. Różnice te mogą również wynikać z odmiennych przebiegów choroby podstawowej, stabilności parametrów czynności

przeszczepu, a także zaleceń lekarzy prowadzących. Analiza tych danych stanowi istotny element oceny wpływu wieku i czasu od transplantacji na przebieg ciąży oraz wyniki okołoporodowe w badanej grupie.

Analiza porównawcza wieku pacjentek z grupy badanej i kontrolnej w momencie porodu nie ujawniła istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi populacjami. W grupie kontrolnej, obejmującej zdrowe kobiety rodzące w latach 2016-2018, wiek matek mieścił się w szerokim przedziale od 19 do 41 lat ($31,22 \pm 4,85$, $p < 0,001$), co wskazuje, że zakres wieku rozrodczego był porównywalny z obserwowanym wśród kobiet po transplantacji nerki. Tym samym wiek pacjentek nie stanowił czynnika różnicującego analizowane grupy pod względem potencjalnego wpływu na przebieg ciąży czy wyniki okołoporodowe. BMI okołoporodowe w grupie KTx+cięża wynosiło $26,4 \pm 3,77$ kg/m² i było wyższe niż w kontroli ciężarnych ($23,28 \pm 3,40$ kg/m²) oraz nieco wyższe niż w grupie kontrolnej KTx ($24,56 \pm 5,09$ kg/m²; $p < 0,001$).

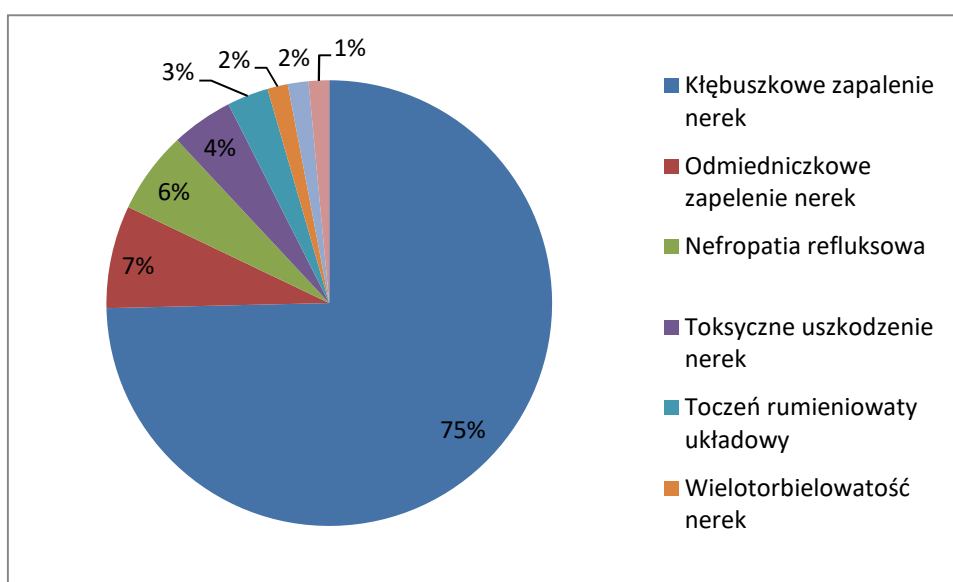
Tabela 7. Charakterystyka ogólna

Parametr	KTx + ciąża n=67	Kontrola ciąża n=50	Kontrola KTx n=64	p
<i>Dane ogólne</i>				
Wiek podczas porodu (lata)	$30,60 \pm 4,12$ (n=67)	$31,22 \pm 4,85$ (n=50)	-	<0,001
Wiek KTx (lata)	-	-	$45,47 \pm 13,62$	
BMI (kg/m ² , w okresie okołoporodowym / po Ktx)	$26,4 \pm 3,77$	$23,28 \pm 3,40$	$24,56 \pm 5,09$	<0,001
Czas od KTx do porodu (lata)	$6,65 \pm 4$	-	-	-

Źródło: Opracowanie własne

4.1.1. Choroba podstawowa prowadząca do niewydolności narządu

Główną chorobą prowadzącą do schyłkowej niewydolności nerek, a w konsekwencji do konieczności wykonania transplantacji, było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek. Stwierdzono je u 50 pacjentek, co stanowiło 75% całej badanej grupy. Znacznie rzadziej przyczyną utraty funkcji nerek było odmiedniczkowe zapalenie nerek, dotyczyło ono 5 kobiet, czyli około 7%. Pozostałe schorzenia, takie jak nefropatia refluksowa, nefropatia cukrzycowa, toczeń rumieniowaty układowy, wielotorbielowatość nerek, uszkodzenie nerek o podłożu toksycznym czy amyloidozą, odpowiadały łącznie za 18% przypadków. Szczegółowy rozkład tych przyczyn przedstawiono na rycinie 3.



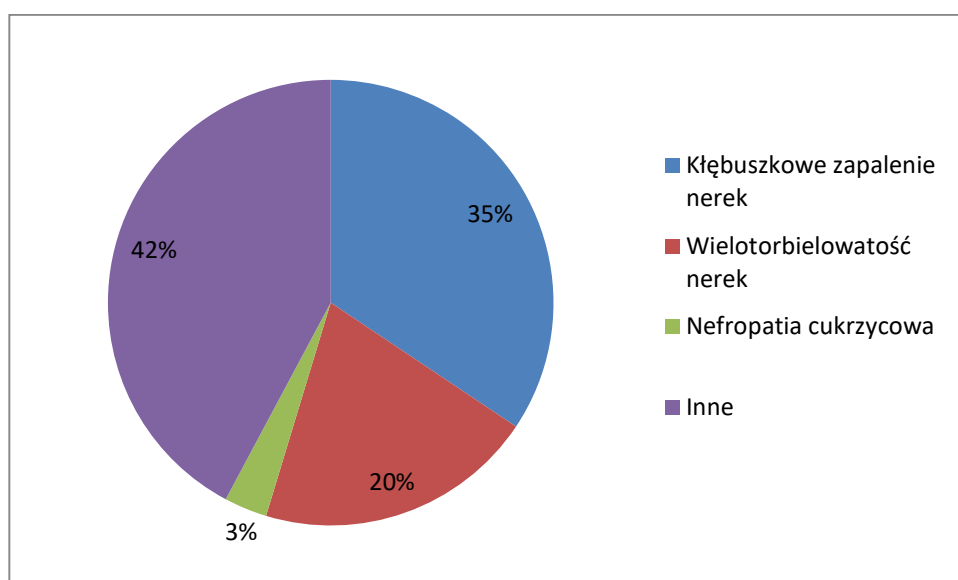
Rycina 3. Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek w grupie badanej

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zgromadzonych danych

W grupie kontrolnej, obejmującej 64 kobiety po przeszczepieniu nerki pozostające pod opieką Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, przeanalizowano przyczyny prowadzące do schyłkowej niewydolności nerek i konieczności wykonania transplantacji - rycina 4. Podobnie jak w grupie kobiet, które zaszły w ciążę po przeszczepieniu narządu, najczęstszą etiologią niewydolności nerek było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie

nerek. Schorzenie to stwierdzono u 22 pacjentek, co stanowiło 35% całej grupy kontrolnej. Drugą pod względem częstości występowania przyczyną utraty funkcji nerek była wielotorbielowatość nerek, która była rozpoznana u 20% badanych kobiet. Nefropatia cukrzycowa występowała znacznie rzadziej i dotyczyła jedynie 3% pacjentek w tej grupie. Dużą część grupy kontrolnej stanowiły pacjentki, u których dokumentacja medyczna nie pozwalała na jednoznaczne ustalenie przyczyny schyłkowej niewydolności nerek. Nieznana etiologia dotyczyła 27 kobiet, co stanowiło 42% wszystkich przypadków. Brak precyzyjnych danych w tej części populacji może wynikać z niepełnej historii choroby, diagnostyki prowadzonej przed laty lub niejednoznacznego przebiegu klinicznego, który nie pozwolił na jednoznaczne określenie przyczyny destrukcji nerek.

Przedstawiona charakterystyka etiologiczna wskazuje, że choć struktura przyczyn niewydolności nerek w grupie kontrolnej jest częściowo zbliżona do populacji kobiet, które zaszły w ciążę po transplantacji, to jednocześnie cechuje ją większy odsetek przypadków o nieustalonym podłożu. Może to świadczyć o większej różnorodności klinicznej tej grupy oraz odmiennym profilu pacjentek pozostających pod opieką poradni transplantacyjnej, u których nie wystąpiła ciąża po przeszczepieniu nerki.



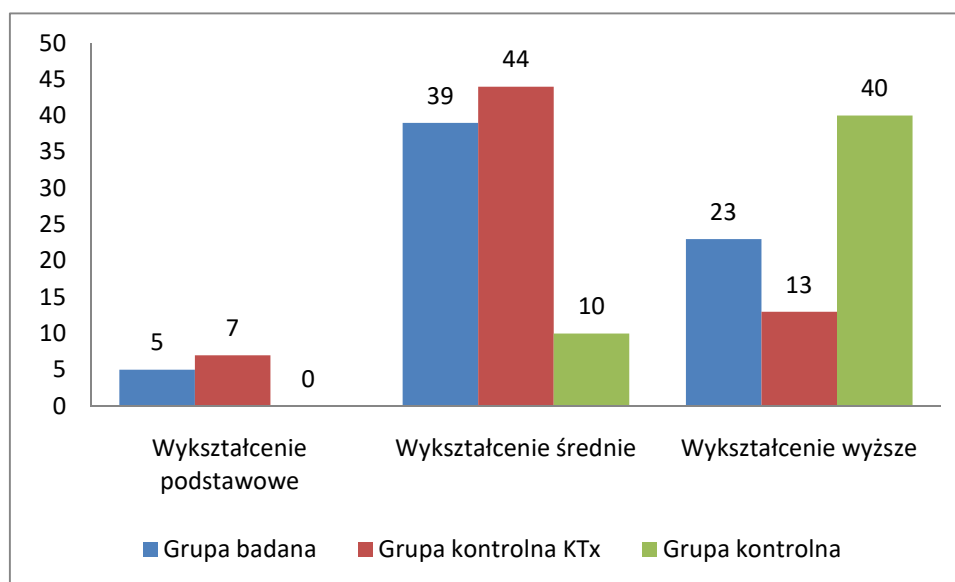
Rycina 4. Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek w grupie kontrolnej kobiet po KTx

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zgromadzonych danych

Druga grupa kontrolna reprezentowała populację kobiet o prawidłowej czynności nerek, bez wywiadu nefrologicznego ani jakichkolwiek schorzeń mogących wpływać na funkcjonowanie układu moczowego. Grupa ta została włączona do badania jako punkt odniesienia umożliwiający ocenę przebiegu ciąży i wyników położniczych u kobiet bez obciążeń nefrologicznych, co pozwoliło na porównanie ich z pacjentkami po transplantacji nerki oraz z pacjentkami, które przeszczepiły narząd, lecz nie były w ciąży. Dzięki temu możliwe było uwzględnienie naturalnego tła epidemiologicznego dla analizowanych parametrów oraz określenie, w jakim stopniu ciąża po przeszczepieniu nerki odbiega od przebiegu obserwowanego w populacji ogólnej.

4.1.2. Wykształcenie pacjentek

Poziom wykształcenia analizowano na podstawie danych zgromadzonych w okresie okołoporodowym, a nie według stanu z momentu zakończenia badania. Zastosowano trójstopniowy podział wykształcenia, obejmujący trzy grupy: podstawowe, średnie oraz wyższe. Rycina 5 przedstawia rozkład poziomu wykształcenia w grupie badanej oraz grupach kontrolnych.

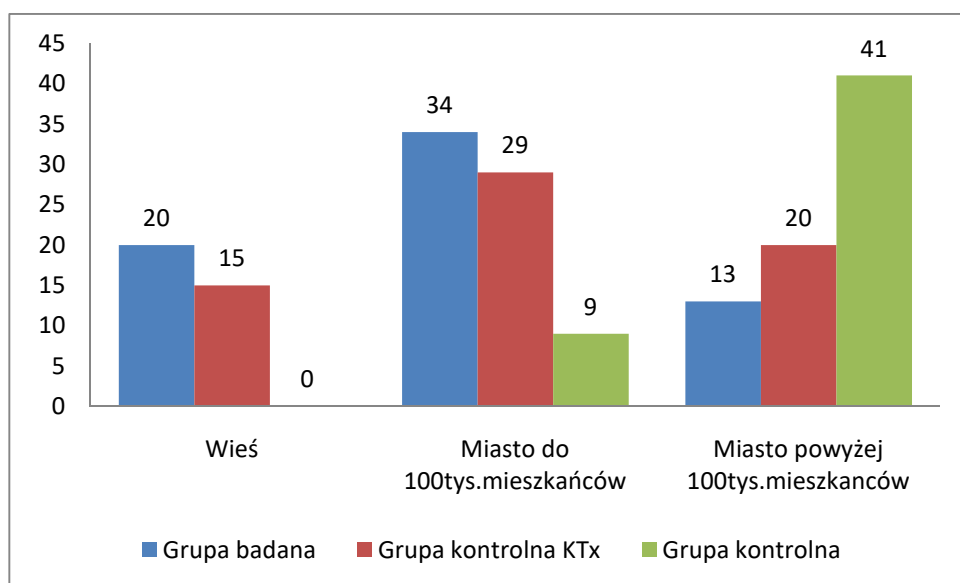


Rycina 5. Rozkład poziomu wykształcenia w grupie badanej oraz grupach kontrolnych

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zgromadzonych danych

4.1.3. Miejsce zamieszkania pacjentek

Miejsce zamieszkania pacjentek klasyfikowano według trzystopniowego podziału obejmującego: obszary wiejskie, miasta do 100 tys. mieszkańców oraz miasta liczące powyżej 100 tys. mieszkańców. Informacje dotyczące stałego miejsca pobytu pozyskiwano dla każdej ciąży osobno, a następnie analizowano je również w kontekście kolejnych porodów, jeśli wystąpiły. W całej badanej populacji nie odnotowano przypadków zmiany miejsca zamieszkania pomiędzy kolejnymi ciążami, co umożliwiło jednoznaczną interpretację danych dotyczących warunków socjodemograficznych pacjentek. Rozkład miejsca zamieszkania w badanej grupie oraz grupach kontrolnych przedstawia rycina 6.



Rycina 6. Rozkład miejsca zamieszkania w badanej grupie oraz grupach kontrolnych

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zgromadzonych danych

4.2. Analiza kliniczna i czynnościowa pacjentek po transplantacji nerki

4.2.1. Charakterystyka kliniczna pacjentek przed ciążą, w jej trakcie i po zakończonej ciąży

Charakterystyka kliniczna pacjentek po transplantacji nerki w okresie przedciążowym, w trakcie ciąży oraz po jej zakończeniu ma kluczowe znaczenie dla oceny bezpieczeństwa ciąży oraz długoterminowych następstw dla zdrowia matki i funkcji przeszczepionego narządu. Analiza danych klinicznych umożliwiła identyfikację czynników ryzyka powikłań położniczych i nefrologicznych, ocenę dynamiki zmian stanu zdrowia pacjentek oraz określenie wpływu ciąży na dalszy przebieg po transplantacji.

Nadciśnienie tętnicze przed ciążą stwierdzono u 65,2% pacjentek (tabela 8), co potwierdza, że jest to jedno z najczęstszych przewlekłych powikłań u biorczyń przeszczepów nerek. W okresie ciąży obserwowano dalsze istotne różnice w wartościach ciśnienia tętniczego. Średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiły $136,32 \pm 19,79$ mmHg w porównaniu do $116,92 \pm 9,18$ mmHg w grupie odniesienia ($p < 0,001$), natomiast rozkurczowe ciśnienie tętnicze osiągało odpowiednio $84,57 \pm 14,74$ mmHg wobec $73,34 \pm 7,85$ mmHg ($p < 0,001$). Dane te wskazują na utrzymywanie się istotnego obciążenia układu sercowo-naczyniowego u pacjentek po transplantacji nerki również w trakcie ciąży. Częstość nadciśnienia indukowanego ciążą (PIH) wynosiła 16,7%, podczas gdy w grupie porównawczej nie odnotowano takich przypadków ($p = 0,002$), co dodatkowo podkreśla zwiększone ryzyko powikłań nadciśnieniowych w tej populacji. Cukrzyca ciążowa występowała z porównywalną częstością w obu grupach (10,6% vs 10,0%; $p = 1,000$), co sugeruje, że w tym zakresie ciąży po transplantacji nerki nie wiązała się z istotnie wyższym ryzykiem metabolicznym. Na szczególną uwagę zasługuje wysoka częstość niedokrwistości oraz białkomoczu. Niedokrwistość stwierdzono u 64,2% pacjentek po transplantacji nerki, podczas gdy w grupie odniesienia dotyczyła jedynie 4% przypadków. Podobnie, białkomocz występował u 61,2% pacjentek, w porównaniu do 2% w grupie kontrolnej. Obecność tych nieprawidłowości może odzwierciedlać zarówno przewlekłe następstwa choroby nerek i transplantacji, jak i zwiększone obciążenie czynnościowe przeszczepionego narządu w trakcie ciąży.

Tabela 8. Parametry kliniczne pacjentek przed ciążą i w jej trakcie

Parametr	KTx + ciąża n=67	Kontrola ciąża n=50	Kontrola KTx n=64	p
<i>Dane przed ciążą</i>				
Nadciśnienie tętnicze przed ciążą	65,2%	-	-	-
SBP (mmHg)	127,67 ± 11,93	-	142,05 ± 18,34	<0,001
DBP (mmHg)	78,83 ± 9	-	87,06±12,6	<0,001
<i>Dane ciąża</i>				
SBP (mmHg)	136,32 ± 19,79	116,92 ± 9,18	-	<0,001
DBP (mmHg)	84,57±14,74	73,34±7,85	-	<0,001
PIH	16,7%	0,0%	-	0,002
GDM G1	10,6%	10,0%	-	1,000
Niedokrwistość	64,2%	4%		
Białkomocz	61,2%	2%		
<i>Dane poród</i>				
Tydzień porodu (tygodnie)	34,79 ± 3,71	38,63 ± 1,42	-	<0,001
Waga dziecka (g)	2315,92 ± 775,83	3379,60 ± 396,87	-	<0,001
Długość dziecka (cm)	48,31 ± 6,04	55,10 ± 2,31		<0,001

Źródło: Opracowanie własne

Podsumowując, przedstawione dane jednoznacznie wskazują, że pacjentki ciężarne po transplantacji nerki wchodzi w ciążę z istotnym obciążeniem klinicznym, które utrzymuje się lub nasila w jej trakcie. Czynniki takie jak przewlekłe nadciśnienie tętnicze, skłonność do rozwoju powikłań nadciśnieniowych, niedokrwistość oraz białkomocz mogą istotnie wpływać zarówno na krótkoterminowe wyniki położnicze, jak i na długoterminowe funkcjonowanie przeszczepionego narządu, co podkreśla konieczność ścisłego, wielospecjalistycznego nadzoru nad tą grupą pacjentek.

4.2.2.Charakterystyka parametrów laboratoryjnych w okresie około ciążowym

Ocena parametrów laboratoryjnych w okresie okołociążowym stanowi istotny element monitorowania pacjentek po transplantacji nerki. Analiza tych wskaźników pozwala na ocenę funkcji przeszczepionego narządu, identyfikację zaburzeń hematologicznych i metabolicznych oraz wczesne wykrywanie potencjalnych powikłań związanych zarówno z ciążą, jak i długotrwałą immunosupresją.

Tabela 9. Parametry laboratoryjne pacjentek ciężarnych po transplantacji nerki na tle grup kontrolnych

Parametr	KTx + poród n=67	Kontrola ciąży n=50	Kontrola KTx n=64	p
<i>Dane przed ciążą</i>				
Kreatynina (mg/dl)	1,23 ± 0,56	-	1,82 ± 1,39	0,046
Hgb (g/l)	12,05 ± 1,95	-	12,17 ± 1,83	
<i>Dane ciąża</i>				
Kreatynina (mg/dl)	1,45 ± 0,96	-	1,82 ± 1,39	0,046
GFR (ml/min/1,73 m ²)	60,43 ± 18,90	-	-	-
Mocznik (mg/dl)	46,99 ± 27,31	-	-	
Kwas moczowy (mg/dl)	7,27 ± 1,71	-	-	
Białko całkowite (g/l)	6,1 ± 0,84	-	-	
Albumina w surowicy (g/l)	3,06 ± 0,51	-	-	
Hgb (g/l)	10,36 ± 1,22	12,32 ± 1,0	-	
PLT (×10 ³ /μl)	194,9 ± 64,52	235,72 ± 41,08	-	
APTT (s)	26,49 ± 2,81	-	-	
Fibrynogen (g/l)	125,55 ± 178,06	-	-	
Glukoza (mg/dl)	80,19 ± 11,0	85,98 ± 5,6	-	

Źródło: Opracowanie własne

W okresie przed ciążą (tabela 9) średnie stężenie kreatyniny w grupie KTx + poród wynosiło $1,23 \pm 0,56$ mg/dl i było istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną KTx, w której osiągało wartość $1,82 \pm 1,39$ mg/dl ($p = 0,046$). Wynik ten wskazuje, że do ciąży kwalifikowane były pacjentki z relatywnie lepszą funkcją przeszczepionego narządu. Stężenie hemoglobiny przed ciążą było porównywalne w obu analizowanych grupach i mieściło się w zakresie wartości prawidłowych. W trakcie ciąży obserwowano wzrost średniego stężenia kreatyniny w grupie KTx + poród do $1,45 \pm 0,96$ mg/dl, jednak wartość ta pozostawała nadal istotnie niższa niż w grupie kontrolnej KTx ($1,82 \pm 1,39$ mg/dl; $p = 0,046$). Średnia wartość eGFR w okresie ciąży wynosiła $60,43 \pm 18,90$ ml/min/1,73 m², co odpowiada umiarkowanemu obniżeniu filtracji kłębuszkowej, typowemu dla populacji biorczyń przeszczepów nerki. Równocześnie oznaczane stężenia mocznika, kwasu moczowego oraz parametrów białkowych (białko całkowite i albumina) wskazywały na istotne obciążenie metaboliczne i białkowe w trakcie ciąży, mogące odzwierciedlać zarówno fizjologiczne zmiany ciążowe, jak i ograniczoną rezerwę czynnościową przeszczepionego narządu. W zakresie parametrów hematologicznych w okresie ciąży stwierdzono obniżenie stężenia hemoglobiny w grupie KTx + poród ($10,36 \pm 1,22$ g/l) w porównaniu z grupą kontrolną ciężarnych ($12,32 \pm 1,0$ g/l), co potwierdza częstsze występowanie niedokrwistości u pacjentek po transplantacji nerki. Równocześnie liczba płytek krwi była niższa w grupie KTx + poród ($194,9 \pm 64,52 \times 10^3/\mu\text{l}$) niż w grupie kontrolnej ciąży ($235,72 \pm 41,08 \times 10^3/\mu\text{l}$), choć wartości te mieściły się w granicach normy. Parametry układu krzepnięcia, takie jak czas APTT oraz stężenie fibrynogenu, nie wykazywały istotnych odchyśleń sugerujących klinicznie znaczące zaburzenia hemostazy. Stężenie glukozy w okresie ciąży było porównywalne pomiędzy grupą KTx + poród a grupą kontrolną ciężarnych, co wskazuje, że w analizowanej kohorcie ciąża po transplantacji nerki nie wiązała się z istotnie zwiększonym ryzykiem zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

4.2.3. Ocena zmiany eGFR w czasie (2021 vs. 2018) w grupie pacjentek po transplantacji i porodzie

W pierwszej kolejności oceniono zmianę szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej w latach 2018-2021 wśród grupy 67 pacjentek po transplantacji nerki, które zaszły w ciążę. Mediana wieku pacjentek w grupie wyniosła $Mdn = 30,0$ lat

(Q1-Q3: 27-33), natomiast mediana czasu od przeszczepu do porodu wyniosła $Mdn = 6$ lat (Q1-Q3: 3-9).

W tabeli 10 zestawiono wyniki analizy porównawczej testem dla sumy rang Wilcoxa u pacjentek, które były w ciąży i doszło lub nie do utraty przeszczepu do roku 2021. Grupy te porównano pod względem wieku w momencie porodu, czasu od przeszczepu nerki do porodu, a także wartości eGFR w roku 2018, 2021 oraz zmiany tego parametru na przestrzeni lat. Dla danych dotyczących całej grupy pacjentek po przeszczepie i porodzie zaobserwowano subtelny, lecz konsekwentny spadek szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej w latach 2018-2021, z medianą zmiany na poziomie $-7,4 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. To obniżenie, choć nieznaczne, podkreśla potencjalne oddziaływanie ciąży i immunosupresji na długoterminową żywotność przeszczepu. Wyjściowy eGFR w 2018 roku był wyższy ($Mdn = 56,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) niż w 2021 ($Mdn = 50,1 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), co może świadczyć o progresji przewlekłej choroby nerek w tej populacji.

Utrata przeszczepu wystąpiła u 9 pacjentek (13,4%). W grupie tej poziom eGFR w 2018 roku był istotnie niższy w porównaniu z grupą, u której nie wystąpiła utrata przeszczepu (20,5 vs. 57,2 mL/min/1,73 m^2 ; $p = 0,004$). Wyniki te wskazują, że gorsza funkcja nerek na początku okresu obserwacji mogła predysponować do niekorzystnego wyniku. Sama zmiana eGFR nie różniła się znacząco między podgrupami, co może wskazywać, że mechanizmy prowadzące do utraty przeszczepu mogły być wieloczynnikowe, nie ograniczające się jedynie do progresji filtracji. Niższa wielkość zmiany w grupie z utratą przeszczepu również wynikała ze znacznie niższych wartości wyjściowych w roku 2018. Inne parametry, takie jak wiek, BMI czy czas od transplantacji, nie wykazywały statystycznych różnic.

Tabela 10. Ocena zmiany eGFR w latach 2018–2021 u pacjentek po transplantacji nerki i porodzie, stratyfikowana według statusu utraty przeszczepu nerki (do 2021 roku)

Zmienne	N	Ogółem (N = 67) ¹	Utrata przeszczepu (n = 9) ¹	Brak utraty przeszczepu (n = 58) ¹	Wartość p ²
Wiek w momencie porodu (lata)	67	30,0 (27,0; 33,0), CI: 29; 31 [24,0; 40,0]	29,0 (27,0; 30,0), CI: 27; 31 [25,0; 33,0]	30,5 (28,0; 33,0), CI: 29; 32 [24,0; 40,0]	0,234
Wskaźnik masy ciała, BMI (kg/m ²)	66	25,9 (24,1; 28,7), CI: 25; 27 [18,0; 35,3]	25,8 (24,8; 28,1), CI: 24; 31 [19,7; 35,3]	26,0 (24,1; 28,7), CI: 25; 27 [18,0; 34,2]	0,695
Lata od przeszczepu nerki do porodu (lata)	66	6,0 (3,0; 9,0), CI: 5,5; 7,5 [1,0; 21,0]	5,0 (3,0; 8,0), CI: 3,0; 8,0 [2,0; 10,0]	6,0 (4,0; 10,0), CI: 5,5; 7,5 [1,0; 21,0]	0,398
eGFR w 2021 r. (ml/min/1,73 m ²)	42	50,1 (36,8; 62,2), CI: 43; 55 [10,3; 84,7]	32,4 (13,0; 55,7), CI: 10; 62 [10,3; 62,2]	51,4 (37,1; 63,3), CI: 44; 56 [13,8; 84,7]	0,239
eGFR w 2018 r. (ml/min/1,73 m ²)	52	56,3 (36,5; 71,9), CI: 45; 60 [2,4; 89,0]	20,5 (7,0; 44,0), CI: 7,0; 46 [2,4; 63,5]	57,2 (41,4; 74,0), CI: 50; 63 [7,6; 89,0]	0,004
Δ eGFR (2021-2018; mL/min/1,73 m ²)	35	-7,4 (-14,1; 1,6), CI: -11; -1,0 [-33,9; 37,6]	-4,4 (-12,6; 18,2), CI: -18; 38 [-17,7; 37,6]	-7,4 (-14,1; 1,6), CI: -12; -1,4 [-33,9; 33,9]	0,659

Adnotacje: ¹Mediana (Q1; Q3), CI: dolna granica; górna granica [Minimum; Maksimum]; n (%). Test sumy rang Wilcoxona (dla zmiennych ciągłych). 95-procentowe przedziały ufności dla median obliczone metodą Wilcoxona; Skrót: CI – przedział ufności 95%.

Źródło: Opracowanie własne

Następnie, w celu pogłębienia uzyskanych rezultatów, przeprowadzono analizę regresji liniowej, aby określić czynniki mogące mieć wpływ na wartość eGFR w roku 2021 w badanej próbie. Jako predyktory do modelu włączono poziom wyjściowy eGFR z 2018 roku, czas od przeszczepu do porodu oraz wiek w czasie porodu. Wyniki analiz zestawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Parametry modelu regresji dla eGFR₂₀₂₁ u pacjentek po transplantacji nerki i porodzie

Parametr	β	SE	95% CI	t (31)	p
Stała	48,47	2,61	[43,43, 54,07]	18,68	< 0,001
eGFR w roku 2018 (wycentrowany dla mediany = 56,3 mL/min/1,73 m ²)	0,69	0,11	[0,46, 0,92]	6,11	< 0,001
Czas od przeszczepu do porodu (wycentrowany dla mediany = 6,0 lat)	0,12	0,63	[-1,16, 1,40]	0,19	0,852
Wiek porodu (wycentrowany dla mediany = 30,0 lat)	0,22	0,69	[-1,19, 1,62]	0,32	0,755

Adnotacje: Przedziały ufności (równoramienne) i wartości p (dwustronne) obliczone z aproksymacją rozkładem t Walda.

Zmienna zależna: eGFR w roku 2021 (mL/min/1,73 m²).

β – współczynnik modelu; SE – błąd standardowy; df – stopnie swobody; 95%CI – 95% przedział ufności współczynnika, $N_{\text{obs}} = 35$ (32 obserwacje z próby zostały wykluczone z uwagi na braki danych).

Źródło: Opracowanie własne

Przewidywana wartość eGFR w roku 2021 przy medianowych wartościach eGFR w roku 2018, czasu od przeszczepu do porodu oraz wieku porodu w grupie 35 pacjentek z kompletnymi danymi wynosiła 48,47 mL/min/1,73 m², wskazując na umiarkowany poziom funkcji nerek w próbie. Zmienna eGFR w roku 2018 osiągnęła istotność statystyczną ($p < 0,001$), wskazując na obecność silnego liniowego związku - wzrost eGFR w 2018 o 1 mL/min/1,73 m² powyżej mediany wiąże się ze wzrostem eGFR w 2021 o 0,69 mL/min/1,73 m² (95% CI nie obejmuje zera). Zmienne czasu od przeszczepu do porodu oraz wieku porodu nie osiągnęły istotności statystycznej ($p > 0,05$), sugerując brak silnego liniowego wpływu na eGFR w 2021 w tej próbie.

W kolejnym kroku analogiczne analizy przeprowadzono dla modelu wyjaśniającego zmianę poziomu eGFR między 2018 a 2021 rokiem. Jako zmienne objaśniające uwzględniono w modelu wyjściowy poziom eGFR w roku 2018 oraz lata od przeszczepu do porodu. Estymowane parametry modelu regresji przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Parametry modelu regresji dla $\Delta eGFR_{2021-2018}$ u pacjentek po transplantacji nerki i porodzie

Parametr	β	SE	95% CI	t (31)	p
Stała	-7,47	2,56	[-12,70, -2,25]	-2,91	0,006
eGFR w roku 2018 (wycentrowany dla mediany = 56,3 mL/min/1,73 m ²)	-0,30	0,11	[-0,53, -0,08]	-2,73	0,010
Czas od przeszczepu do porodu (wycentrowany dla mediany = 6,0 lat)	0,21	0,54	[-0,88, 1,31]	0,40	0,692

Adnotacje: Przedziały ufności (równoramienne) i wartości p (dwustronne) obliczone z aproksymacją rozkładem t Walda.

Zmienna zależna: $\Delta eGFR$ (2021 minus 2018; mL/min/1,73 m²).

β – współczynnik modelu; SE – błąd standardowy; df – stopnie swobody; 95%CI – 95% przedział ufności współczynnika, $N_{obs} = 35$ (32 obserwacje z próby zostały wykluczone z uwagi na braki danych).

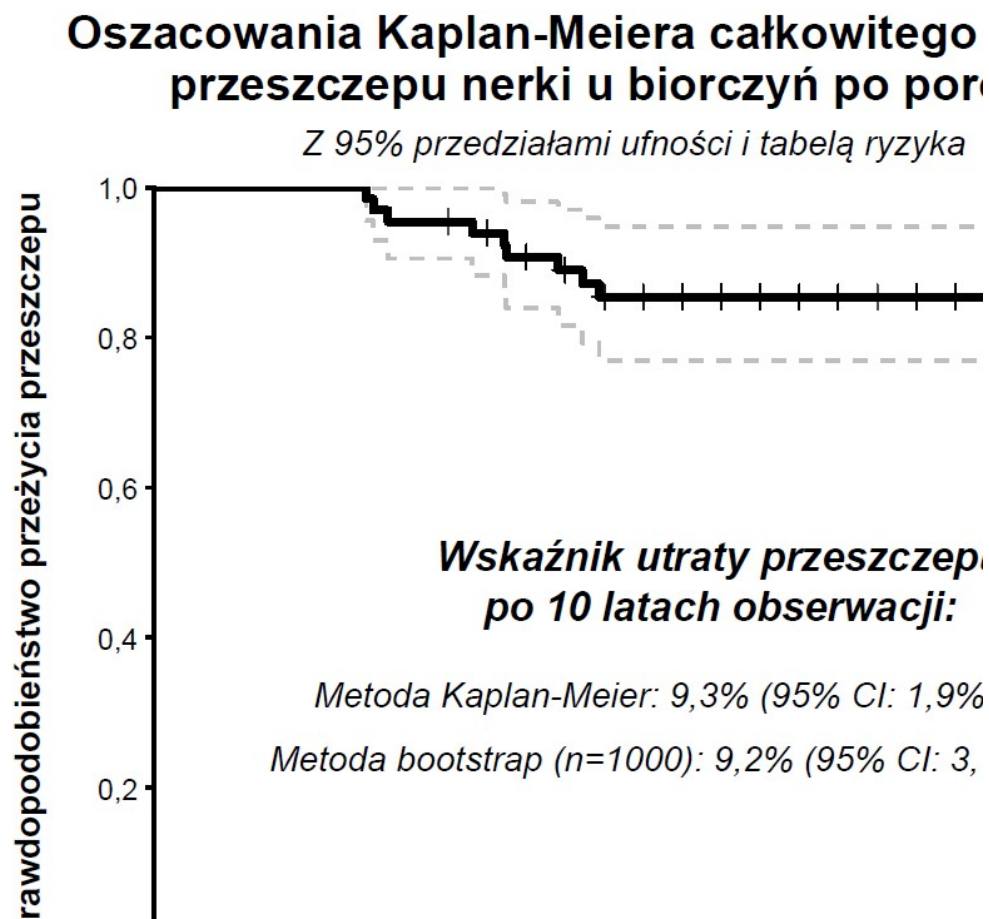
Źródło: Opracowanie własne

Zmiana $\Delta eGFR$ (2021-2018) przy medianowych wartościach eGFR w roku 2018 oraz czasu od przeszczepu do porodu w grupie 35 pacjentek z kompletnymi danymi wynosiła $Mdn = -7,47$ mL/min/1,73 m², potwierdzając ogólny trend spadkowy funkcji nerek w badanej grupie pacjentek. Zmienna eGFR w roku 2018 osiągnęła istotność statystyczną ($p = 0,010$), wskazując na obecność liniowego związku: wzrost eGFR w 2018 o 1 mL/min/1,73 m² powyżej mediany wiąże się ze spadkiem $\Delta eGFR$ o 0,30 mL/min/1,73 m² (95% CI nie obejmuje zera). Zmienna czasu od przeszczepu do porodu nie osiągnęła istotności statystycznej ($p > 0,05$), sugerując brak liniowego wpływu na $\Delta eGFR$ w tej próbie. Wyniki te sugerują, że spadek eGFR może być częściowo zależny od wyjściowej funkcji nerek, lecz nie od czasu od transplantacji.

4.2.4. Analiza przeżycia przeszczepu nerki w grupie pacjentek po transplantacji i porodzie

Wyniki całkowitego przeżycia przeszczepu nerki u biorczyń po porodzie przedstawiono na Rycinie 7. Oś pionowa (Y) ilustruje prawdopodobieństwo przeżycia przeszczepu, skalowane od 0,0 do 1,0, gdzie wartość 1,0 oznacza stuprocentowe przeżycie, a 0,0 - całkowitą utratę przeszczepu. Oś pozioma (X) przedstawia czas obserwacji w latach, z zaznaczonymi punktami kontrolnymi co 5 lat. Czas obserwacji w badanej

próbie wahał się od 5,44 do 28,54 lat z medianą czasu obserwacji na poziomie $Mdn = 15,54$ lat (Q1-Q3: 10,65-20,29; 95%CI: [13,54; 17,54]).



Rycina 7. Krzywa Kaplan-Meiera całkowitego przeżycia przeszczepu nerki w grupie biorczyń nerek po porodzie ($N = 66$)

Źródło: Opracowanie własne

Krzywa przeżycia przyjęła formę schodkową, charakterystyczną dla metody Kaplan-Meiera, rozpoczynając się na poziomie 1,0 i wykazując stopniowy spadek w miarę upływu czasu, co odzwierciedla kumulujące się zdarzenia utraty przeszczepu. Wokół krzywej widoczne są 95-procentowe przedziały ufności, przedstawione jako pasma cieniowane, które wskazują na zakres niepewności estymacji. Na wykresie zaznaczono również punkty cenzurowania danych (krzyżyki), reprezentujące przypadki, w których obserwacja została przerwana bez zdarzenia końcowego. Poniżej osi X

umieszczono tabelę ryzyka, zawierającą dwie sekcje: "Pod ryzykiem" (liczba pacjentów nadal obserwowanych w danym punkcie czasowym) oraz "Skumulowane zdarzenia" (kumulacyjna liczba utrat przeszczepu). Wartości te są podane dla wybranych interwałów czasowych (0, 5, 10, 15, 20 i 25 lat).

Wskaźnik utraty przeszczepu po 10 latach obserwacji według metody Kaplan-Meiera wynosi 9,3% (95% CI: [1,9%; 16,1%]). Dla metody bootstrap uzyskano zbliżone wyniki 9,2% (95% CI: [3,1%; 16,7%]). Wyniki te wskazują na ogólne niskie ryzyko utraty przeszczepu w badanej próbie.

Powiązanie parametru eGFR w punkcie wejściowym (rok 2018) oraz czasu od przeszczepu do porodu były analizowane jako zmienne objaśniające względem przeżycia przeszczepu nerki. W związku z występowaniem braku proporcjonalności hazardów w regresji Coxa: dla EGFR $\chi^2(1) = 7,48$; $p = 0,006$, dla czasu od przeszczepu do porodu $\chi^2(1) = 0,30$; $p = 0,586$), globalny $\chi^2(2) = 7,49$; $p = 0,024$, końcowe wyniki dopasowano z zastosowaniem addytywnego modelu Aalena, którego wyniki przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Parametry stałe w modelu addytywnym Aalena dla czynników ryzyka utraty przeszczepu nerki

Zmienna objaśniająca	β	SE	SE (odporny)	z	p	95%CI
eGFR w 2018 r.	$-5,34 \times 10^{-4}$	$2,50 \times 10^{-4}$	$2,03 \times 10^{-4}$	-2,63	0,009	$-1,02 \times 10^{-3} - -4,40 \times 10^{-5}$
Lata od przeszczepu nerki do porodu	$-5,55 \times 10^{-4}$	$5,27 \times 10^{-4}$	$5,95 \times 10^{-4}$	-0,93	0,350	$-1,59 \times 10^{-3} - 4,78 \times 10^{-4}$

Adnotacja: Model oparty na 52 obserwacjach z 8 zdarzeniami; odporne błędy standardowe uwzględniają heteroskedastyczność.

Źródło: Opracowanie własne

Supremum-test dla bazowego efektu (Stała) wykazał wartość statystyki 3,23 przy $p = 0,002$, co wskazuje na obecność niezależnych czynników ryzyka wpływających na kumulacyjne ryzyko zdarzenia, poza uwzględnionymi kowariantami.

Test Kolmogorowa-Smirnowa dla bazowego efektu okazał się nieistotny ($D = 0,07$; $p = 0,101$), co oznacza, że ogólne podstawowe ryzyko utraty przeszczepu nie zmienia się istotnie wraz z upływem czasu – wynik ten świadczy o stabilności bazowej hazardu w czasie.

Wyniki przedstawione w tabeli 13 wskazują na ochronne powiązanie wyższego poziomu eGFR w punkcie wyjściowym (2018) z przeżyciem przeszczepu nerki. Oznacza to obniżenie absolutnego ryzyka utraty przeszczepu o około 0,0534% na każdą jednostkę wzrostu eGFR (ml/min/1,73 m²), co podkreśla, że lepsza początkowa filtracja kłębuszkowa może łagodzić kumulacyjne zagrożenie odrzutem lub niewydolnością allograftu. Z kolei czas od przeszczepu do porodu nie wykazał istotnego powiązania z ryzykiem utraty przeszczepu, co podkreśla, że dłuższy odstęp między transplantacją a ciążą nie modyfikuje znacząco hazardu w tej grupie pacjentek.

4.2.5. Ocena dynamiki zmian funkcji nerek w okresie obserwacji u kobiet po transplantacji nerki i porodzie

W tej części analizy skupiono się na longitudinalnej ocenie parametrów funkcji nerek - poziomu kreatyniny oraz eGFR - w grupie 67 kobiet po transplantacji nerki, które doświadczyły porodu.

W tabeli 14 przedstawiono dynamikę analizowanych parametrów w 6 punktach czasowych: przed ciążą, w trakcie ciąży, w porodzie, po ciąży oraz w latach 2018 i 2021. Jak wynika z przedstawionych danych dla całej próby poziom kreatyniny wykazał tendencję do umiarkowanego wzrostu, z medianą wynoszącą 1,1 mg/dL przed ciążą, osiągającą 1,2 mg/dL w ciąży i porodzie, a następnie stabilizującą się na poziomie 1,2 mg/dL po ciąży i w latach późniejszych. To subtelne pogorszenie może odzwierciedlać fizjologiczne obciążenie ciążowe lub kumulacyjny efekt immunosupresji na funkcję nerek. Z kolei eGFR prezentuje bardziej zaznaczony spadek, z medianą 62,0 mL/min/1,73 m² przed ciążą, wzrastając nieznacznie do 64,3 mL/min/1,73 m² w ciąży, ale następnie obniżając do 50,5 mL/min/1,73 m² w porodzie i 51,7 mL/min/1,73 m² po ciąży, co wskazuje na potencjalną progresję dysfunkcji nerkowej w okresie okołoporodowym.

Analiza porównawcza pacjentek, które doświadczyły utraty przeszczepu ($n = 9$) bądź nie ujawniła istotne dysproporcje w grupach. Wśród pacjentek po utracie przeszczepu, poziom kreatyniny był konsekwentnie wyższy we wszystkich punktach czasowych w porównaniu do pacjentem bez utraty. Istotne różnice między grupami wystąpiły we wszystkich punktach czasowych poza rokiem 2021, co podkreśla, iż wyższy poziom kreatyniny na wczesnych etapach może predysponować do terminalnej niewydolności nerki.

Dla eGFR tendencja była odwrotna: mediana w grupie z utratą była niższa niż w grupie bez utraty dla danych w ciąży, podczas porodu oraz w roku 2018 i 2021, choć różnice nie osiągają istotności statystycznej ($p > 0,05$ we wszystkich punktach poza rokiem 2018, dla których różnica okazała się statystycznie istotna). Niższa zmienność eGFR w grupie z utratą może wynikać z mniejszej liczebności grupy i tym samym ograniczając moc statystyczną.

Tabela 14. Ocena dynamiki zmian poziomu kreatyniny i eGFR na przestrzeni czasu obserwacji u pacjentek po transplantacji nerki i porodzie, stratyfikowana według statusu utraty przeszczepu nerki (do 2021 roku)

Charakterystyka	N	Ogółem (N = 67) ¹	Utrata przeszczepu (N = 9) ¹	Brak utraty przeszczepu (N = 58) ¹	Wartość p^2
Kreatynina (mg/dL)					
Przed ciążą	66	1,1 (0,9; 1,3), CI: 1,0; 1,2 [0,5; 3,2]	1,7 (1,3; 2,7), CI: 1,3; 2,8 [0,9; 3,2]	1,1 (0,8; 1,2), CI: 1,0; 1,2 [0,5; 2,5]	0,002
W ciąży	66	1,2 (1,0; 1,7), CI: 1,1; 1,4 [0,6; 6,6]	1,9 (1,7; 3,1), CI: 1,6; 4,3 [1,2; 6,6]	1,1 (0,9; 1,4), CI: 1,1; 1,3 [0,6; 4,2]	< 0,001
Podczas porodu	35	1,2 (0,9; 2,5), CI: 1,2; 2,3 [0,8; 8,0]	3,0 (1,4; 6,9), CI: 1,6; 5,3 [0,8; 6,9]	1,0 (0,9; 1,7), CI: 1,0; 2,1 [0,8; 8,0]	0,076
Po ciąży	59	1,2 (0,9; 1,7), CI: 1,2; 1,5 [0,4; 8,0]	2,0 (1,7; 2,8), CI: 1,5; 4,7 [1,2; 7,5]	1,2 (0,9; 1,5), CI: 1,1; 1,4 [0,4; 8,0]	0,001
W 2018 r.	56	1,2 (0,9; 1,7), CI: 1,2; 1,6 [0,7; 17,6]	3,0 (2,1; 5,5), CI: 1,8; 11,0 [1,0; 17,6]	1,1 (0,8; 1,6), CI: 1,1; 1,4 [0,7; 6,2]	< 0,001
W 2021r.	44	1,2 (1,0; 1,6), CI: 1,1; 1,7 [0,8; 9,4]	3,2 (1,1; 4,8), CI: 1,0; 9,4 [1,0; 9,4]	1,2 (1,0; 1,5), CI: 1,1; 1,4 [0,8; 5,7]	0,128
Zmiana 2018 vs. przed ciążą	56	0,1 (-0,1; 0,4), CI: 0,1; 0,4 [-1,7; 16,3]	1,30 (0,00; 4,00) CI: -0,6; 10,0 [-1,73; 16,30]	0,10 (-0,10; 0,30) CI: -0,0; 0,3 [-1,00; 3,70]	0,170

Charakterystyka	N	Ogółem (N = 67) ¹	Utrata przeszczepu (N = 9) ¹	Brak utraty przeszczepu (N = 58) ¹	Wartość p ²
Zmiana 2021 vs. przed ciążą	44	0,20 (0,0, 0,6) CI: 0,2; 0,6 [-1,3, 8,1]	0,83 (0,1, 2,1) CI: -0,5; 8,1 [-0,5, 8,1]	0,20 (0,0, 0,5) CI: 0,2; 0,5 [-1,3, 4,4]	0,355
eGFR(mL/min/1,73 m²)					
Przed ciążą	17	62,0 (54,0; 78,3), CI: 56,0; 73,0 [48,0; 90,0]	73,5 (73,5; 73,5), CI: 74,0; 74,0 [73,5; 73,5]	60,0 (54,0; 79,7), CI: 56,0; 73,0 [48,0; 90,0]	0,609
W ciąży	38	64,3 (47,2; 71,7), CI: 54,0; 67,0 [9,2; 97,6]	49,9 (22,5; 64,4), CI: 9,2; 65,0 [9,2; 64,7]	64,8 (51,8; 73,4), CI: 56,0; 69,0 [32,0; 97,6]	0,152
Podczas porodu	33	50,5 (24,0; 64,5), CI: 39,0; 59,0 [6,5; 86,0]	33,5 (19,0; 59,5), CI: 14,0; 76,0 [13,9; 76,0]	57,0 (32,0; 64,5), CI: 39,0; 61,0 [6,5; 86,0]	0,456
Po ciąży	27	51,7 (39,8; 65,4), CI: 47,0; 62,0 [0,0; 83,0]	52,4 (52,4; 52,4), CI: 52,0; 52,0 [52,4; 52,4]	51,4 (39,8; 65,4), CI: 46,0; 63,0 [0,0; 83,0]	0,949
W 2018 r.	52	56,3 (36,5; 71,9), CI: 45; 60 [2,4; 89,0]	20,5 (7,0; 44,0), CI: 7,0; 46 [2,4; 63,5]	57,2 (41,4; 74,0), CI: 50; 63 [7,6; 89,0]	0,004
W 2021r.	42	50,1 (36,8; 62,2), CI: 43; 55 [10,3; 84,7]	32,4 (13,0; 55,7), CI: 10; 62 [10,3; 62,2]	51,4 (37,1; 63,3), CI: 44; 56 [13,8; 84,7]	0,239
Zmiana 2018 vs. przed ciążą	13	-4,5 (-10,0, -0,5) CI: -12,0; 0,2 [-29,6, 14,2]	-10,0 (-10,0, -10,0) CI: -10,0; -10,0 [-10,0, -10,0]	-4,25 (-11,5, 0,1) CI: -13,0; 0,7 [-29,6, 14,2]	0,615
Zmiana 2021 vs. przed ciążą	12	-10,5 (-19,3, -7,3) CI: -17,0; 5,3 [-23,6, 8,0]	-11,3 (-11,3, -11,3) CI: -11,3; -11,3 [-11,3, -11,3]	-9,7 (-20,0, -5,6) CI: -19,0; 4,3 [-23,6, 8,0]	1,000

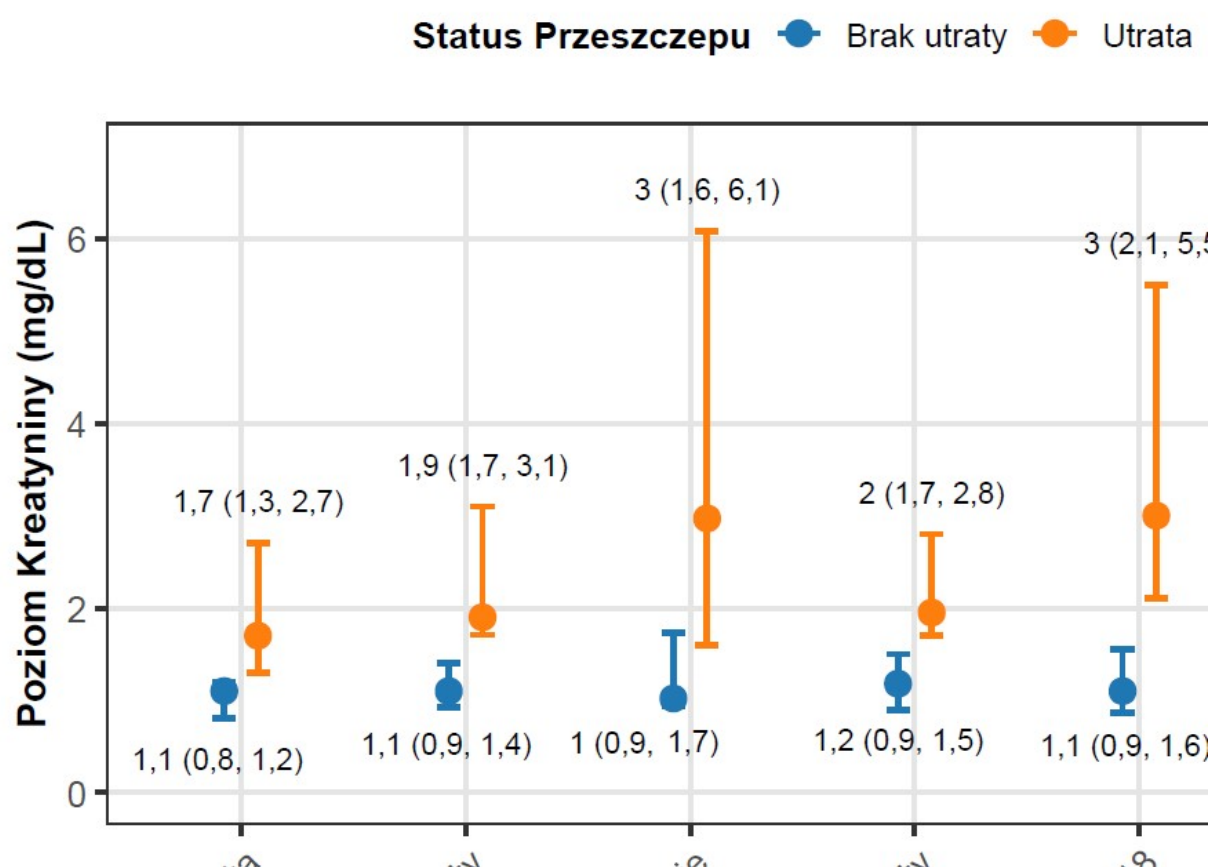
Adnotacje: ¹ Mediana (Q1; Q3), CI: dolna granica; górna granica [Minimum; Maksimum]. ²Test sumy rang Wilcoxona (dla zmiennych ciągłych); test sumy rang Wilcoxona z dokładną estymacją w przypadkach małych prób. 95-procentowe przedziały ufności dla median obliczone metodą Wilcoxona. Skrót: CI – Przedział ufności 95%; eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej.

Źródło: Opracowanie własne

Wizualizację dynamiki zmian poziomu kreatyniny, stratyfikowana według statusu przeszczepu nerki, przedstawiono na rycinie 8, natomiast dynamika zmian eGFR została zilustrowana na rycinie 9. Na rycinach wartość p obliczona dla trendu, wykazała na monotoniczny wzrost poziomu kreatyniny w okresie obserwacji w grupie pacjentek z utratą przeszczepu (choć wynik nie osiągnął statystycznej istotności), co może wskazywać na postępujące pogorszenie funkcji nerek. W przypadku eGFR obserwowano monotoniczny spadek w obrębie obu grup, choć istotność uzyskano jedynie w grupie bez utraty przeszczepu.

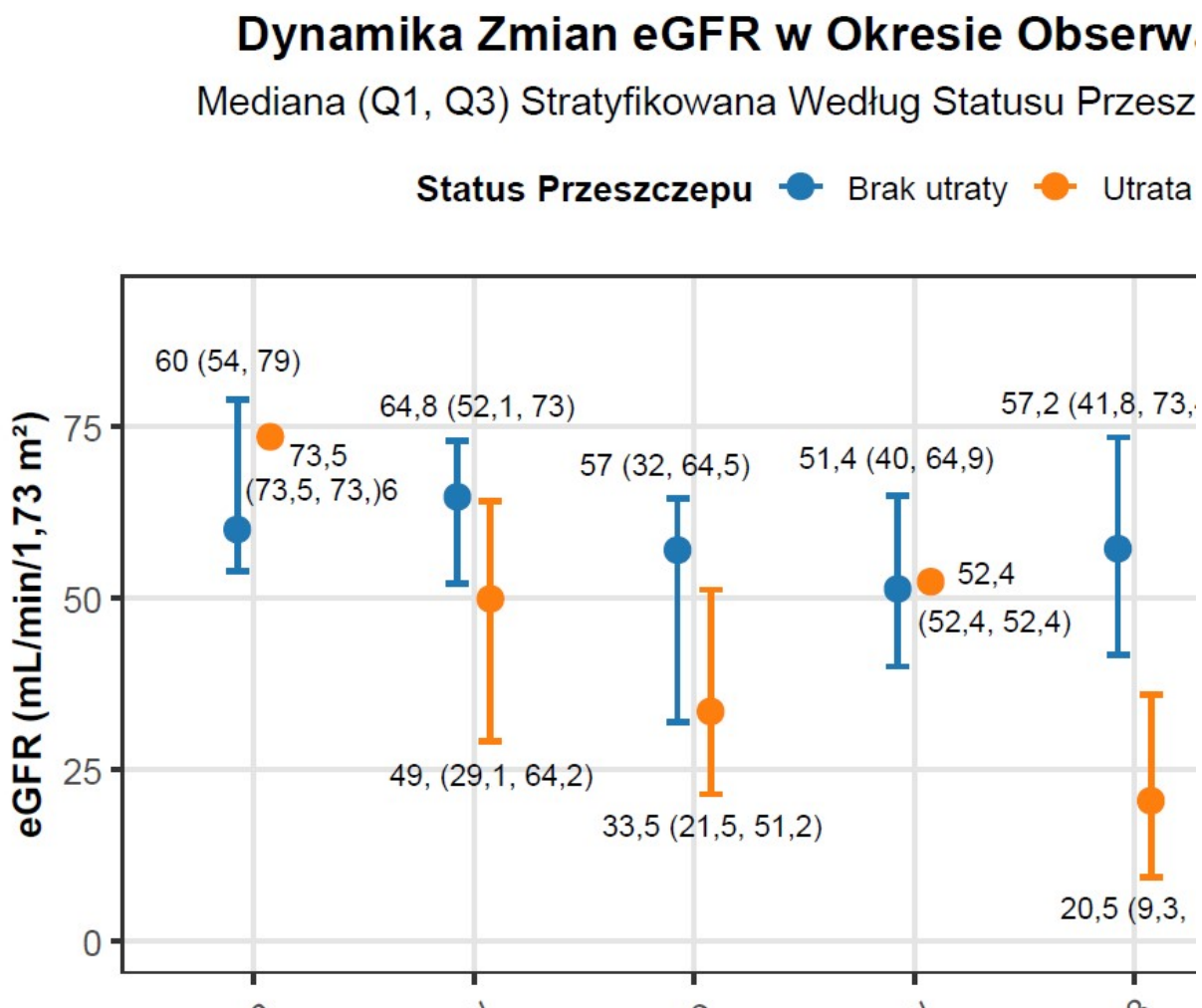
Dynamika Zmian Poziomu Kreatyniny w Okresie

Mediana (Q1, Q3) Stratyfikowana Według Statusu Prze



Rycina 8. Dynamika zmian poziomu kreatyniny w okresie obserwacji stratyfikowana według statusu utraty przeszczepu nerki

Źródło: Opracowanie własne



Rycina 9. Dynamika zmian eGFR w okresie obserwacji stratyfikowana według statusu utraty przeszczepu nerki

Źródło: Opracowanie własne

W celu identyfikacji czynników oddziałujących na zmianę poziomu kreatyniny (2021 - przed ciążą) przeprowadzono analizę regresji uwzględniając w modelu jako predyktory wiek pacjentek w czasie porodu, czas od przeszczepu do porodu oraz jako kowarianty BMI i poziom kreatyniny przed ciążą. W tabeli 15 przedstawiono estymowane parametry modelu. Analizy wykazały istotną stałą, co wskazuje, że w przypadku pacjentek z wartościami median zmiennych objaśniających (wiek porodu = 30 lat, BMI = 25,9 kg/m², lata od przeszczepu do porodu = 6 lat, kreatynina przed ciążą = 1,1 mg/dL) oczekiwana zmiana poziomu kreatyniny wynosi około 0,33 mg/dL, wskazując ogólny trend wzrostu tego parametru w kohorcie. Żadna

z analizowanych zmiennych w modelu nie osiągnęła istotności statystycznej ($p > 0,05$), co implikuje brak silnego liniowego związku ze zmienną objaśnianą (zmiana wartości kreatyniny). Na poziomie tendencji statystycznej zaobserwowano, że wzrost kreatyniny przed ciążą o 1 mg/dL powyżej mediany wiązał się z dodatkowym wzrostem zmiany kreatyniny w obserwowanym czasie o 0,33 mg/dL ($p = 0,064$). Wynik ten wskazuje, że większy poziom kreatyniny przed ciążą wiązał się z większym wzrostem jego poziomu w czasie obserwacji. Efekty wieku, BMI i czasu od przeszczepu pozostają minimalne i nieistotne, wskazując, że zmiana poziomu kreatyniny w tej grupie kobiet może być bardziej uogólniona niż zależna od włączonych zmiennych demograficznych i klinicznych.

Tabela 15. Parametry modelu regresji dla zmiany poziomu kreatyniny u pacjentek po transplantacji nerki i porodzie

Parametr	β	SE	95% CI	t (31)	p
Stała	0,33	0,08	[0,16, 0,50]	3,93	<0,001
Wiek porodu (wycentrowany dla mediany = 30,0 lat)	-0,01	0,02	[-0,05, 0,04]	-0,35	0,729
BMI (wycentrowany dla mediany = 25,9 kg/m ²)	-0,02	0,02	[-0,06, 0,03]	-0,79	0,436
Lata od przeszczepu do porodu (wycentrowany dla mediany = 6,0 lat)	-0,01	0,02	[-0,05, 0,04]	-0,28	0,778
Kreatynina przed ciążą (wycentrowana dla mediany = 1,1 mg/dL)	0,32	0,17	[-0,02, 0,65]	1,91	0,064

Adnotacje: Przedziały ufności (równoramienne) i wartości p (dwustronne) obliczone z aproksymacją rozkładem t Walda. Zmienna zależna: zmiana poziomu kreatyniny pomiędzy wynikiem w 2021 roku a momentem przed ciążą; mg/dL. Zmienne objaśniające na skali ciągłej scentrowane wokół median w celu umożliwienia interpretacji klinicznej wyniki stałej. N obserwacji = 44 (z uwagi na braki danych).

β – współczynnik modelu; SE – błąd standardowy; CI – przedział ufności.

Źródło: Opracowanie własne

Dodatkowo, w celu oceny wpływu wybranych czynników na ryzyko utraty przeszczepu nerki, przetestowano model proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniający wiek w momencie porodu oraz lata od transplantacji do porodu jako zmienne objaśniające. Wyniki przeprowadzonej analizy istotnych efektów ($p > 0,05$). Współczynnik hazardu (HR) dla wieku porodu wyniósł 0,913 (95% CI: [0,74, 1,12]), co implikuje nieznaczną

redukcję ryzyka utraty przeszczepu o około 8,7% na każdy dodatkowy rok wieku, przy stałości pozostałych czynników; efekt ten jest jednak nieistotny. Podobnie, HR dla lat od transplantacji do porodu równy 0,95 (95% CI: [0,77, 1,18]) implikuje marginalne obniżenie ryzyka o około 4,9% na każdy dodatkowy rok odstępu, lecz również bez istotności statystycznej. Ogólna zgodność modelu na poziomie 0,61 ($SE=0,07$) wskazuje na umiarkowaną zdolność dyskryminacyjną, podczas gdy testy modelu (Likelihood ratio, Wald, Score) potwierdzają brak istotnego dopasowania ($p = 0,4-0,5$), wskazując, iż analizowane zmienne objaśniające nie wyjaśniają znacząco wariacji ryzyka w badanej grupie.

Podsumowując, wyniki te podkreślają, że w badanej populacji ryzyko utraty przeszczepu może być mniej zależne od wieku porodu i czasu od transplantacji, a bardziej uwarunkowane innymi czynnikami. Ograniczona liczba zdarzeń (9 na 66 obserwacji) również wpłynąć na moc statystyczną i tym samym na uzyskane wyniki.

Tabela 16. Parametry modelu proporcjonalnych hazardów Coxa dla ryzyka utraty przeszczepu nerki u pacjentek po transplantacji i porodzie

Zmienna objaśniająca	HR	SE	Statystyka z	Wartość p	95% CI dla HR
Wiek w momencie porodu (lata)	0,91	0,10	-0,88	0,38	[0,74, 1,12]
Lata od transplantacji do porodu (lata)	0,95	0,11	-0,46	0,64	[0,76, 1,18]

*Adnotacje:*¹ Estymacje uzyskane z modelu proporcjonalnych hazardów ² Współczynniki (β), współczynniki hazardu (HR) z 95-procentowymi przedziałami ufności, błędy standardowe (SE), statystyki z oraz wartości p (dwustronne) obliczone na podstawie aproksymacji Walda.

Zmienna zależna: czas do utraty przeszczepu nerki ($n = 66$ obserwacji, 9 zdarzeń).

Concordance = 0,605 ($SE = 0,07$). Testy modelu: Likelihood ratio = 1,82 ($df = 2$, $p = 0,4$); Wald = 1,54 ($df = 2$, $p = 0,5$); Score (logrank) = 1,60 ($df = 2$, $p = 0,4$). Walidacja założenia proporcjonalności hazardów (test Schoenfelda): brak naruszenia ($p = 0,50$ dla wieku porodu; $p = 0,96$ dla lat od transplantacji do porodu; globalny $p = 0,77$). HR – współczynnik hazardu; df – stopnie swobody; CI – przedział ufności.

Źródło: Opracowanie własne

W celu oceny wpływu poziomu kreatyniny w różnych punktach czasowych oraz jej zmian (delta) na ryzyko utraty przeszczepu nerki, wdrożono jednoczynnikowy model proporcjonalnych hazardów Coxa, co pozwoliło na izolowaną analizę efektu kreatyniny bez korekty na inne czynniki. Założenie proporcjonalności hazardów

zweryfikowano testem Schoenfelda, potwierdzając brak naruszenia w dostępnych danych.

Podsumowanie rezultatów przeprowadzonych analiz zamieszczono w tabeli 17. Wyniki wskazują na konsekwentne dodatnie oddziaływania ($HR > 1,0$) we wszystkich przypadkach, co wskazuje na zwiększone ryzyko utraty przeszczepu wraz ze wzrostem poziomu kreatyniny. W modelu dla kreatyniny przed ciążą HR wynosi 7,64 (95% CI: [2,91, 20,05], $p < 0,001$), co oznacza, że wzrost poziomu kreatyniny o 1 mg/dL zwiększa ryzyko utraty przeszczepu ponad 7-krotnie, z wysoką istotnością statystyczną. Podobne silne efekty obserwuje się w ciąży ($HR = 2,26$, $p < 0,001$), po ciąży ($HR = 1,43$, $p = 0,003$), w 2018 roku ($HR = 1,24$, $p < 0,001$) oraz w 2021 roku ($HR = 1,52$, $p = 0,005$). Dla kreatyniny w porodzie uzyskany efekt był marginalny ($HR = 1,34$, $p = 0,052$), co może wynikać z mniejszej liczebności próby ($n = 35$, 6 zdarzeń). Zmiany kreatyniny (delta) również wykazują pozytywne HR: 1,23 dla $\Delta_{2018\text{-przed ciąża}}$ ($p < 0,001$) i 1,44 dla $\Delta_{2021\text{-przed ciąża}}$ ($p = 0,023$), wskazując, iż progresja wzrostu kreatyniny koreluje z wyższym ryzykiem utraty przeszczepu.

Tabela 17. Parametry modeli proporcjonalnych hazardów Coxa dla ryzyka utraty przeszczepu nerki w zależności od poziomu kreatyniny i jej zmian u pacjentek po transplantacji i porodzie

Czas	N	Liczba zdarzeń	HR	SE	Statystyka z	Wartość p	95% CI dla HR
Przed ciążą	66	9	7,64	0,49	4,13	< 0,001	[2,91, 20,05]
W ciąży	65	9	2,26	0,2	4,09	< 0,001	[1,53, 3,33]
W porodzie	35	6	1,34	0,15	1,95	0,052	[0,998, 1,79]
Po ciąży	59	9	1,43	0,12	2,97	0,003	[1,13, 1,82]
W 2018 r.	56	9	1,24	0,06	3,81	< 0,001	[1,10, 1,38]
W 2021 r.	44	5	1,52	0,15	2,81	0,005	[1,16, 2,03]
Δ_{2018}	56	9	1,23	0,06	3,51	< 0,001	[1,10, 1,38]
Δ_{2021}	44	5	1,44	0,16	2,28	0,023	[1,05, 1,97]

Adnotacje: ¹ Wartości podane dla pojedynczej zmiennej objaśniającej (ze względu na małą liczbę zdarzeń) w każdym modelu.

Zmienna zależna: czas do utraty przeszczepu nerki.

Zgodność dla modeli waha się od 0,63 do 0,87. Testy modelu (Likelihood ratio, Wald, Score) wskazują na istotność dla większości zmiennych objaśniających ($p < 0,05$).

HR – współczynnik hazardu; CI – przedział ufności; Δ – zmiana poziomu kreatyniny względem wartości bazowej.

Źródło: Opracowanie własne

4.2.6. Porównanie charakterystyki porodu w grupie kobiet po transplantacji nerki i w grupie kontrolnej

W ostatniej części przeprowadzono analizę porównawczą kluczowych parametrów w grupie kobiet po transplantacji i porodzie ($n = 67$) a grupą kontrolną kobiet zdrowych, które były po porodzie ($n = 50$). Analiza wykazała statystycznie istotne różnice międzygrupowe dla większości analizowanych parametrów. W grupie KTx + poród porody odbywały się wcześniej (mediana 36,0 tygodnia vs. 39,0 w kontroli; $p < 0,001$), z niższą wagą urodzeniową dziecka (2520,0 g vs. 3410,0 g; $p < 0,001$), wyższym odsetkiem hipotrofii (41,9% vs. 2,0%; $p < 0,001$) oraz porodów przedwczesnych (70,3% vs. 2,0%; $p < 0,001$). Ponadto, pacjentki po transplantacji cechowały się wyższym BMI (25,92 kg/m² vs. 22,60 kg/m²; $p < 0,001$) oraz zwiększoną częstością PIH (16,7% vs. 0,0%; $p = 0,002$). Brak istotnych różnic zaobserwowano dla wieku porodu oraz odsetku cukrzycy ciążowej G1.

Wyniki te sugerują, że profil pacjentek po transplantacji nerki przed ciążą wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań perinatalnych, takich jak poród przedwczesny, hipotrofia płodu oraz nadciśnienie indukowane ciążą. Wyższe BMI w grupie KTx sygnalizuje potencjalne obciążenie metaboliczne. Brak różnic w cukrzycy ciążowej wskazuje, iż ten aspekt może być mniej zależny od przeszczepu a powiązany z innymi czynnikami.

Tabela 18. Ocena charakterystyk porodu i stanu matki w grupie pacjentek po transplantacji nerki w porównaniu z grupą kontrolną

Parametry	N	Ogółem (N = 117) ¹	KTx + poród (N = 67) ¹	Kontrola (tylko poród) (N = 50) ¹	Wartość p ²
Wiek w momencie porodu (lata)	117	31,0 (28,0; 34,0), CI: 30; 32 [19,0; 41,0]	30,0 (27,0; 33,0), CI: 29; 31 [24,0; 40,0]	31,0 (28,0; 34,0), CI: 30; 33 [19,0; 41,0]	0,299
Tydzień porodu (tydzień ciąży)	113	37,0 (35,0; 39,0), CI: 36; 37 [24,0; 41,0]	36,0 (34,0; 37,0), CI: 35; 36 [24,0; 40,0]	39,0 (38,0; 39,0), CI: 38; 39 [33,0; 41,0]	< 0,001
Waga dziecka przy porodzie (g)	115	2 940,0 (2 340,0; 3 420,0), CI: 2 690; 3 010 [500,0; 4 450,0]	2 520,0 (1 800,0; 2 800,0), CI: 2 165; 2 575 [500,0; 3 665,0]	3 410,0 (3 185,0; 3 610,0), CI: 3 292; 3 490 [1 920,0; 4 450,0]	< 0,001
Hipotrofia	112	27,0 (24,1%) CI: 17%; 33%	26,0 (41,9%), CI: 30%; 55%	1,0 (2,0%), CI: 0,10%; 12%	< 0,001

Parametry	N	Ogółem (N = 117) ¹	KTx + poród (N = 67) ¹	Kontrola (tylko poród) (N = 50) ¹	Wartość p ²
Poród przedwczesny	113	46,0 (40,7%) CI: 32%; 50%	45,0 (70,3%), CI: 57%; 81%	1,0 (2,0%), CI: 0,11%; 12%	< 0,001
BMI matki (kg/m ²)	116	24,53 (22,17; 27,34), CI: 24; 26 [17,97; 35,70]	25,92 (24,09; 28,69), CI: 25; 27 [17,97; 35,34]	22,60 (20,90; 24,50), CI: 22; 24 [18,70; 35,70]	< 0,001
Nadciśnienie indukowane ciążą (PIH)	116	11,0 (9,5%) CI: 5,1%; 17%	11,0 (16,7%), CI: 9,0%; 28%	0,0 (0,0%), CI: 0,00%; 8,9%	0,002
Cukrzyca ciążowa G1	116	12,0 (10,3%) CI: 5,7%; 18%	7,0 (10,6%), CI: 4,7%; 21%	5,0 (10,0%), CI: 3,7%; 23%	0,915

Adnotacje: ¹ Mediana (Q1; Q3), CI: dolna granica; górna granica [Minimum; Maksimum]; n (%). ² Test sumy rang Wilcoxa (dla zmiennych ciągłych); test chi-kwadrat Pearsona; test dokładny Fishera (dla zmiennych kategoriowych). 95-procentowe przedziały ufności dla median obliczone metodą Wilcoxa; dla proporcji – metodą Wilsona. Skrót: CI – Przedział ufności 95%; KTx – transplantacja nerki.

Źródło: Opracowanie własne

W analizie oceniono zależność pomiędzy typem immunosupresji opartej na inhibitorach kalcyneuryny (Tac vs Csa) a sposobem ukończenia porodu (PSN vs CC) u kobiet po KTx i porodzie. Wśród porodów zakończonych cięciem cesarskim (CC; n=51) częściej obserwowano immunosupresję opartą na Tac (31/51; 60,8%) niż na Csa (20/51; 39,2%), natomiast w grupie porodów siłami natury (PSN; n=9) proporcje były odwrotne (Tac 3/9; 33,3% vs Csa 6/9; 66,7%). Odsetek CC był wyższy w grupie Tac (31/34; 91,2%) w porównaniu do grupy Csa (20/26; 76,9%), podczas gdy PSN relatywnie częściej występował u kobiet leczonych Csa (6/26; 23,1%) niż Tac (3/34; 8,8%) (p=0,157). Następnie porównano parametry położniczo-neonatologiczne w zależności od rodzaju CNI (Tac vs Csa). Nie wykazano istotnych różnic w tygodniu porodu: mediana wynosiła 35,0 (IQR 33,0–38,0) w grupie Tac oraz 36,0 (IQR 35,0–37,0) w grupie Csa (N=61; p=0,617). Podobnie, mediana masy urodzeniowej była porównywalna: 2340 g (IQR 1670–2740) dla Tac vs 2525 g (IQR 2092,5–2762,5) dla Csa (N=59; p=0,552). Odsetek hipotrofii również nie różnił się pomiędzy grupami: 14/32 (43,8%) w grupie Tac vs 11/26 (42,3%) w grupie Csa (N=58; p=0,987).

Częstość stosowania tacrolimusu była porównywalna pomiędzy grupą badaną (kobiety po KTx i porodzie) a grupą kontrolną (kobiety po KTx bez porodu): 35/63 (55,6%) vs 38/64 (59,4%) (p=0,721). Również częstość stosowania cyklosporyny była zbliżona: 26/63 (41,3%) w grupie badanej oraz 25/64 (39,1%) w grupie kontrolnej (p=0,857).

Podsumowując, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości stosowania immunosupresji opartej na Tac ani na Csa.

4.2.7. Ocena ryzyka występowania hipotrofii

W celu oceny ryzyka występowania hipotrofii w zależności od grupy (po przeszczepie vs. kontrolna) z kowariantami BMI oraz PIH (jako istotnymi zmiennymi różnicującymi), zastosowano logistyczny model Firtha, którego wyniki przedstawiono w tabeli 19. Jak wynika z przedstawionych danych, istotny okazał się efekt grupy z ilorazem szans $OR = 26,65$ (95% CI: [5,95, 256,31], $p < 0,001$), co oznacza, iż pacjentki po transplantacji nerki mają ponad 26-krotnie wyższe ryzyko hipotrofii w porównaniu z grupą kontrolną, przy kontroli pozostałych zmiennych. Stała modelu była istotna ($OR = 0,03$, $p < 0,001$), wskazując na niskie bazowe ryzyko hipotrofii przy referencyjnych wartościach zmiennych. Efekty dla BMI oraz PIH nie osiągały istotności statystycznej, co implikuje brak silnego związku z ryzykiem hipotrofii w badanej próbie. Wyniki te podkreślają, iż transplantacja nerki stanowi dominujący czynnik ryzyka hipotrofii, co wymaga dalszych badań wieloczynnikowych z uwzględnieniem dodatkowych zmiennych.

Tabela 19. Parametry modelu logistycznego Firtha dla ryzyka hipotrofii u pacjentek po transplantacji nerki i w grupie kontrolnej

Parametr	OR	SE	95% CI	Statystyka χ^2 ($df = 1$)	Wartość p
Stała	0,03	0,03	[0,00, 0,12]	54,38	< 0,001
Grupa [KTx + poród vs. Kontrola]	26,65	23,73	[5,95, 256,31]	24,99	< 0,001
BMI matki (wycentrowany dla mediany = 24,53 kg/m ²)	1,00	0,07	[0,88, 1,14]	0,00	> 0,999
PIH [tak vs. nie]	0,66	0,47	[0,14, 2,57]	0,36	0,550

Adnotacje: Estymacje uzyskane z modelu logistycznego z penalizacją Firtha, uwzględniającego korekcję biasu w małych próbach lub przy separacji danych. Wartości p (dwustronne) i przedziały ufności obliczone za pomocą aproksymacji rozkładem Walda.

Zmienna zależna: występowanie hipotrofii (kodowana binarnie).

OR – iloraz szans; SE – błąd standardowy; df – stopnie swobody; CI – przedział ufności; KTx – transplantacja nerki; BMI – wskaźnik masy ciała; PIH – nadciśnienie indukowane ciążą. $N_{obs} = 110$ (7 obserwacji próby zostały pominięte z uwagi na braki danych).

Źródło: Opracowanie własne

4.2.8. Ocena ryzyka występowania porodu przedwczesnego

W celu oceny ryzyka występowania porodu przedwczesnego w zależności od grupy z kowariantami BMI oraz PIH, ponownie zastosowano logistyczny model Firtha. Wyniki analiz przedstawione w tabeli 20, wskazują na istotny efekt grupy transplantacyjnej (KTx + poród), z ilorazem szans $OR = 65,96$ (95% CI: [14,99, 632,16], $p < 0,001$), co oznacza, iż pacjentki po transplantacji nerki mają ponad 65-krotnie wyższe ryzyko porodu przedwczesnego w porównaniu z grupą kontrolną, przy kontroli pozostałych zmiennych objaśniających. Stała modelu była statystycznie istotna ($OR = 0,03$, $p < 0,001$), świadcząc o niskim bazowym ryzyku porodu przedwczesnego przy referencyjnych wartościach zmiennych. Efekty dla BMI oraz PIH okazały się nieistotne, co wskazuje na brak silnego związku z ryzykiem porodu przedwczesnego. Uzyskane wyniki sugerują, że transplantacja nerki stanowi dominujący czynnik ryzyka porodu przedwczesnego, co wymaga dalszych badań wieloczynnikowych z uwzględnieniem dodatkowych zmiennych.

Tabela 20. Parametry modelu logistycznego Firtha dla ryzyka porodu przedwczesnego u pacjentek po transplantacji nerki i w grupie kontrolnej

Parametr	OR	SE	95% CI	Statystyka χ^2 ($df=1$)	Wartość p
Stała	0,03	0,03	[0,00, 0,12]	51,03	< 0,001
Grupa [KTx + poród vs. Kontrola]	65,96	58,27	[14,99, 632,16]	48,68	< 0,001
BMI matki (wycentrowany dla mediany = 24,53 kg/m ²)	1,05	0,07	[0,92, 1,22]	0,51	0,476
PIH [tak]	0,75	0,55	[0,19, 3,50]	0,15	0,700

Adnotacje: Estymacje uzyskane z modelu logistycznego z penalizacją Firtha, uwzględniającego korekcję biasu w małych próbach lub przy separacji danych. Wartości p (dwustronne) i przedziały ufności obliczone za pomocą aproksymacji rozkładem Walda.

Zmienna zależna: występowanie porodu przedwczesnego (kodowana binarnie).

OR – iloraz szans; SE – błąd standardowy; df – stopnie swobody; CI – przedział ufności; KTx – transplantacja nerki; BMI – wskaźnik masy ciała; PIH – nadciśnienie indukowane ciążą. $N_{obs} = 110$ (7 obserwacji próby zostały pominięte z uwagi na braki danych).

Źródło: Opracowanie własne

4.2.9. Czynniki oddziałujące na termin porodu

W kolejnym kroku sprawdzono, które z czynników oddziałują na termin porodu (tydzień porodu) w badanej próbie, przeprowadzono analizę regresji. Jako zmienne objaśniające w modelu uwzględniono przynależność do grupy (KTx + poród vs. grupa kontrolna), a także wiek podczas porodu oraz BMI jako kowarianty.

Estymowane parametry modelu, przedstawione w Tabeli 21, wskazały na statystycznie istotną stałą ($\beta_0 = 38,76$, $p < 0,001$), co oznacza, że przy medianowych wartościach zmiennych objaśniających (wiek = 31,0 lat, BMI = 24,53 kg/m²) i grupie kontrolnej oczekiwany tydzień porodu wynosił około 38,76. Grupa transplantacyjna (KTx + poród) wykazała silny negatywny efekt ($\beta = -3,48$, $p < 0,001$), implikując skrócenie porodu o około 3,48 tygodnia w porównaniu z grupą kontrolną, przy stałości pozostałych czynników. Efekty wieku podczas porodu oraz BMI okazały się statystycznie nieistotne. Wyniki te wskazują, że przeszczep nerki stanowi dominujący czynnik ryzyka wcześniejszego porodu.

Tabela 21. Parametry modelu regresji odpornej dla tygodnia porodu u pacjentek po transplantacji nerki i w grupie kontrolnej

Parametr	β	SE	95% CI	Statystyka t (df = 108)	Wartość p
Stała	38,76	0,29	[38,19, 39,33]	134,19	<0,001
Grupa [KTx + poród vs. Kontrola]	-3,48	0,41	[-4,30, -2,66]	-8,39	<0,001
Wiek w momencie porodu (wycentrowany dla mediany = 31,0 lat)	0,02	0,04	[-0,06, 0,11]	0,57	0,568
BMI (wycentrowany dla mediany = 24,53 kg/m ²)	0,04	0,05	[-0,07, 0,14]	0,74	0,463

Adnotacje: Przedziały ufności (równoramienne) i wartości p (dwustronne) obliczone z aproksymacją rozkładem t Walda.

Zmienna zależna: tydzień porodu.

β – współczynnik modelu; SE – błąd standardowy; df – stopnie swobody; 95%CI – 95% przedział ufności współczynnika, $N_{obs} = 112$ (5 obserwacji z próby zostało wykluczonych z uwagi na braki danych).

Źródło: Opracowanie własne

W ostatnim kroku przetestowano model regresyjny wyjaśniający istotność czynników oddziałujących na masę urodzeniową dziecka. W analizach uwzględniono jako predyktory przynależność do grupy oraz wiek podczas porodu i BMI. Jak wynika z przedstawionych w tabeli 13 danych, stała okazała się statystycznie istotna ($\beta_0 = 3407,03$, $p < 0,001$), co oznacza, że przy medianowych wartościach predyktorów (wiek = 31,0 lat, BMI = 24,53 kg/m²) i grupie kontrolnej oczekiwana waga dziecka wynosiła około 3407 g. Grupa transplantacyjna (KTx + poród) wykazała silny negatywny efekt ($\beta = -1019,92$, $p < 0,001$), implikując redukcję wagi dziecka o około 1020 g w porównaniu z grupą kontrolną, przy stałości pozostałych czynników. Efekty zarówno dla wieku podczas porodu jak i BMI okazały się statystycznie nieistotne, co podobnie jak we wcześniejszych analizach sugeruje dominujący wpływ transplantacji nerki.

Tabela 22. Parametry modelu regresji odpornej dla wagi dziecka przy porodzie u pacjentek po transplantacji nerki i w grupie kontrolnej

Parametr	β	SE	95% CI	Statystyka t (df = 110)	Wartość p
Stała	3407,03	82,21	[3244,12, 3569,94]	41,45	<0,001
Grupa [KTx + poród vs. Kontrola]	-1019,92	116,55	[-1250,88, -788,95]	-8,75	<0,001
Wiek w momencie porodu (wycentrowany dla mediany = 31,0 lat)	12,69	11,94	[-10,98, 36,36]	1,06	0,290
BMI (wycentrowany dla mediany = 24,53 kg/m ²)	12,08	14,77	[-17,19, 41,34]	0,82	0,415

Adnotacje: Przedziały ufności (równoramienne) i wartości p (dwustronne) obliczone z aproksymacją rozkładem t Walda.

Zmienna zależna: waga dziecka przy urodzeniu (g).

β – współczynnik modelu; SE – błąd standardowy; df – stopnie swobody; 95%CI – 95% przedział ufności współczynnika, N_{obs} = 112 (5 obserwacji z próby zostało wykluczonych z uwagi na braki danych).

Źródło: Opracowanie własne

5. DYSKUSJA

W świetle uzyskanych wyników oraz załączonych artykułów naukowych, ocena długoterminowych wyników leczenia pacjentek w ciąży po KTx ujawnia zarówno postępy, jak i utrzymujące się wyzwania. Konsensus w literaturze wskazuje, że macierzyństwo po transplantacji nerki jest obecnie realne i często kończy się pomyślnie dla matki i dziecka, pod warunkiem ścisłego przestrzegania kryteriów kwalifikacji i prowadzenia ciąży przez interdyscyplinarny zespół specjalistów. Potrzeba macierzyństwa stanowi jeden z najsilniejszych instynktów w życiu kobiety. W 2018 roku opublikowano wyniki badania, w którym oceniano plany prokreacyjne łącznie ponad tysiąca Polek w wieku rozrodczym będących, między 18 a 45 rokiem życia, w tym 217 kobiet po KTx lub wątroby. Wyniki wskazują, że 42% kobiet po przeszczepieniu deklaruje chęć urodzenia dziecka, co jest porównywalne z populacją ogólną (40%). Porównywalna i zdecydowana większość bezdzietnych kobiet w obu grupach deklarowała, że pragnie urodzić dziecko (65% vs 77%). Jednak kobiety, po przeszczepieniu narządu (80%), będące już matkami i mające jedno dziecko, częściej rezygnują z dalszych planów prokreacyjnych w porównaniu z populacją ogólną (46%). W populacji ogólnej taką decyzję w większości podejmują matki posiadające dwoje dzieci. Wśród kobiet po przeszczepieniu narządu, planujących ciążę w przebiegu najbliższych 12 miesięcy, co dziesiąta przeżyła transplantację mniej niż rok temu. Dostępne dane w literaturze, zarówno polskie jak i zagraniczne, wskazują że większość kobiet zachodzi w ciążę w ciągu 2-3 lat od transplantacji. Wpływ na decyzje rozrodcze kobiet po przeszczepieniu narządu mają przede wszystkim : wiek kobiety, liczba posiadanych dzieci oraz przyjmowanie leków przeciwwskazanych w ciąży [91-93].

Li YP i wsp. [94], dostarcza cennych spostrzeżeń dotyczących specyfiki leczenia pacjentek będących w ciąży po KTx. Niniejszy artykuł, oparty na doświadczeniach jednego ośrodka w Tajwanie, gdzie dokonano analizy 15 ciąż u 13 kobiet. Wyniki badania własnego uzupełniają i rozszerzają obserwacje przedstawione przez Li YP i wsp. dostarczając dodatkowych informacji dotyczących charakterystyki klinicznej pacjentek, przebiegu ciąży oraz wyników okołoporodowych u kobiet po przeszczepieniu nerki. Wskaźnik żywych urodzeń wyniósł 87%, co wskazuje

na generalnie pomyślne zakończenia, choć autorzy sami podkreślają, że częstość powikłań pozostaje wysoka. W analizowanej grupie średni wiek pacjentek w momencie porodu wynosił $30,60 \pm 4,12$ lat, co wskazuje na młodszą populację w porównaniu z kohortą opisywaną przez Li YP i wsp. Charakterystyka pacjentek w badaniu własnym wskazuje na istotne obciążenie czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Średnia wartość BMI w okresie okołoporodowym po KTx wynosiła $26,4 \pm 3,77$ kg/m², co odpowiada nadwadze i może sprzyjać rozwojowi powikłań metabolicznych i nadciśnieniowych. Nadciśnienie tętnicze przed ciążą stwierdzono u 65,2% pacjentek, co potwierdza, że jest to jedno z najczęstszych schorzeń współistniejących w tej populacji. Średnie wartości ciśnienia tętniczego przed ciążą wynosiły $127,67 \pm 11,93$ mmHg dla SBP oraz $78,83 \pm 9$ mmHg dla DBP, natomiast w trakcie ciąży wzrosły odpowiednio do $136,32 \pm 19,79$ mmHg oraz $84,57 \pm 14,74$ mmHg. Nadciśnienie indukowane ciążą rozpoznano u 16,7% pacjentek, co jest wartością niższą niż częstość stanu przedrzucawkowego raportowana przez Li YP i wsp. (26,7%), jednak nadal znacząco wyższą niż w populacji ogólnej. Cukrzyca ciążowa typu GDM G1 wystąpiła u 10,6% pacjentek, co pozostaje porównywalne z danymi Li YP i wsp. (13,3%). Niedokrwistość w badaniu własnym stwierdzono u 64,2% pacjentek, a białkomocz u 61,2%, co wskazuje na znaczne obciążenie nerek w przebiegu ciąży oraz potencjalny wpływ tych zaburzeń na rozwój powikłań położniczych. Wysoka częstość białkomoczu może również utrudniać diagnostykę różnicową stanu przedrzucawkowego, co stanowi istotne wyzwanie kliniczne u kobiet po KTx. Średni czas od przeszczepienia nerki do porodu wynosił $6,65 \pm 4$ lata, co wskazuje, że większość ciąż była planowana po okresie stabilizacji funkcji przeszczepionego narządu. Analiza wyników porodu wykazała, że średni wiek ciążowy w chwili rozwiązania wynosił $34,79 \pm 3,71$ tygodnia, co potwierdza wysoką częstość porodów przedwczesnych i jest zbliżone do wartości raportowanej przez Li YP i wsp. ($35,4 \pm 3,2$ tygodnia). Wyniki te wskazują, że wcześniactwo pozostaje jednym z kluczowych problemów klinicznych u kobiet po przeszczepieniu nerki. W aspekcie neonatalnym średnia masa urodzeniowa noworodków w badaniu własnym wynosiła $2315,92 \pm 775,83$ g, a średnia długość ciała $48,31 \pm 6,04$ cm, co pozostaje porównywalne z danymi Li YP i wsp., którzy odnotowali średnią masę urodzeniową $2208,8 \pm 678,8$ g oraz wysoki odsetek noworodków małych w stosunku do wieku ciążowego. Zbieżność wyników sugeruje, że niska masa urodzeniowa oraz zaburzenia wzrastania wewnątrzmacicznego są w tej populacji bezpośrednio związane z wcześniactwem, nadciśnieniem tętniczym oraz przewlekłym

obciążeniem funkcji nerek. W badaniu Li YP i wsp. przeżywalność graftu po 10 latach od porodu wynosiła 92,3%, co jest zbieżne z uzyskanym w niniejszym badaniu niskim skumulowanym ryzykiem utraty przeszczepu po 10 latach obserwacji (9,3% według estymacji Kaplan-Meiera). Tak wysoka długoterminowa przeżywalność allograftu wskazuje, że sama ciąża nie stanowi dominującego czynnika determinującego los przeszczepu, o ile wyjściowa funkcja nerki jest dobra. Podobnie jak w badaniu Li YP i wsp., w analizie własnej zaobserwowano względną stabilność parametrów funkcji nerek po porodzie. Średnie i medianowe wartości kreatyniny w okresie po ciąży utrzymywały się na poziomie zbliżonym do wartości sprzed ciąży, co koresponduje z brakiem gwałtownego pogorszenia funkcji przeszczepu w tej grupie pacjentek. Istotnym elementem wspólnym obu analiz jest podkreślenie znaczenia wyjściowej funkcji nerki przed ciążą. W niniejszym badaniu wyższy poziom kreatyniny oraz niższe wartości eGFR na wczesnych etapach obserwacji były silnie związane z ryzykiem późniejszej utraty przeszczepu, co potwierdzono zarówno w modelach regresji, jak i analizach przeżycia. Analogicznie, autorzy badania Li YP i wsp. sugerują, że korzystne wyniki odległe są osiągalne głównie u pacjentek z dobrą funkcją przeszczepu przed ciążą, co podkreśla konieczność rygorystycznej kwalifikacji do planowania ciąży. W przeciwieństwie do stosunkowo dobrych wyników w zakresie przeżycia graftu, zarówno badanie Li YP i wsp., jak i wyniki własne wskazują na utrzymujące się wysokie ryzyko powikłań położniczych. W niniejszej rozprawie pacjentki po transplantacji nerki charakteryzowały się istotnie wyższym odsetkiem porodów przedwczesnych, hipotrofii płodu oraz nadciśnienia indukowanego ciążą w porównaniu z grupą kontrolną. Zjawisko to odzwierciedla opisany w literaturze dualizm kliniczny - możliwość zachowania długoterminowej funkcji przeszczepu przy jednoczesnym znacznym obciążeniu powikłaniami matczyno-płodowymi.

Wyld M.L i wsp. [95], przedstawiają wyniki jednych z największych badań obejmując 692 ciążę u 447 bioreczny z ponad 40-letniego okresu obserwacji. Jednym z najważniejszych obserwowanych efektów była stosunkowo wysoka częstość ciąż zakończonych żywym urodzeniem. W całej analizowanej grupie odsetek ten wyniósł 76%, a po wyłączeniu terminacji aż 87%. Co jeszcze bardziej istotne, w ciążach, które osiągnęły co najmniej 20 tygodni, żywy poród miał miejsce w 98% przypadków. Z czasem obserwowano wyraźną poprawę wyników: odsetek żywych urodzeń wzrósł z około 60% w latach 70. do ponad 85% po roku 2000. Podkreśla to wpływ postępu

w zakresie opieki nad biorczyniami przeszczepów zarówno lepszego przygotowania pacjentek do ciąży, skuteczniejszego nadzoru klinicznego, jak i rozwoju farmakoterapii immunosupresyjnej. W analizowanej kohorcie stan przedrzucawkowy wystąpił u 29% pacjentek, co stanowi wielokrotność wartości obserwowanych w populacji ogólnej. Co istotne, stan przedrzucawkowy wiązał się ze znaczącym obniżeniem masy urodzeniowej dziecka, choć nie wpływała istotnie na średni czas trwania ciąży. Sugeruje to, że kluczowym mechanizmem powikłań płodowych w tej grupie jest zaburzenie funkcji łożyska, a niekoniecznie bezpośrednie skrócenie czasu trwania ciąży. Wyniki badania Wyld M.L i wsp. jednoznacznie wskazują, że największym wyzwaniem perinatalnym pozostaje wcześniactwo i niska masa urodzeniowa. Średni wiek ciążowy w momencie porodu u bioreczny przeszczepów wynosił zaledwie 35 ± 5 tygodni, co jest istotnie krótsze w porównaniu ze średnią krajową wynoszącą 39 tygodni ($p < 0.0001$). Konsekwencją tego jest znacząco niższa masa urodzeniowa noworodków. Dzieci urodzone przez matki po transplantacji nerki ważyły średnio 2485 ± 783 g, czyli o 873 g mniej niż w populacji ogólnej (3358 ± 2 g). Różnica ta pozostała statystycznie istotna nawet po uwzględnieniu wieku ciążowego ($p < 0.0001$). Po skorygowaniu masy ciała względem wieku ciążowego nadal obserwowano, że u znacznego odsetka dzieci występuje opóźnienie wzrastania wewnątrzmacicznego (25% poniżej 10. centyla). Podkreśla to, że niska masa urodzeniowa nie wynika wyłącznie z częstego wcześniactwa, ale również z przewlekłych zaburzeń wzrastania, mogących mieć podłoże w czynnikach matczynych i łożyskowych związanych z transplantacją i immunosupresją. Te dane korelują z wynikami prezentowanymi w niniejszej rozprawie, podkreślającymi podwyższone ryzyko IUGR oraz przedwczesnego porodu. Istotnym wnioskiem z badania jest również zwiększona śmiertelność okołoporodowa, wynosząca 5,8% niemal sześciokrotnie więcej niż w populacji ogólnej. Po uwzględnieniu wieku ciążowego różnice w śmiertelności noworodków przestawały być istotne statystycznie, co po raz kolejny wskazuje na kluczową rolę wcześniactwa jako determinanty niekorzystnych wyników u dzieci kobiet po przeszczepieniu nerki. W analizie zwrócono również uwagę na znaczenie czasu od przeszczepienia do zajścia w ciążę. Każdy dodatkowy rok od transplantacji wydłużał średni czas trwania ciąży o 0,13 tygodnia, co można interpretować jako efekt stabilizujący funkcję przeszczepu i układ odpornościowy. Najgorsze wyniki obserwowano w ciążach rozpoczynających się w pierwszym roku po przeszczepie tylko 39% z nich zakończyło się żywym

urodzeniem, co potwierdza obowiązujące zalecenia, aby unikać ciąży w tym okresie. Wyniki dotyczące immunosupresji zwracają uwagę na obecność stosowania mykofenolanu mofetylu (MMF) u 17% pacjentek przed ciążą. Choć dane były ograniczone, odnotowano przypadki wad wrodzonych u dzieci narażonych na ten lek, co potwierdza jego teratogenność i konieczność odpowiednio wczesnego odstawienia. W większości przypadków stosowano schematy oparte na cyklosporynie lub takrolimusie, znane jako względnie bezpieczne w okresie ciąży.

Wyniki uzyskane w niniejszej rozprawie są spójne z obserwacjami przedstawionymi przez Wyld M.L. i wsp., potwierdzając, że pomimo relatywnie dobrych wyników w zakresie przeżycia ciąży, głównym problemem klinicznym u kobiet po transplantacji nerki pozostają powikłania perinatalne. W badanej kohorcie własnej pacjentki po transplantacji nerki rodziły istotnie wcześniej niż kobiety z grupy kontrolnej, z medianą tygodnia porodu wynoszącą 36,0 tygodnia (Q1-Q3: 34,0-37,0) wobec 39,0 tygodnia (Q1-Q3: 38,0-39,0; $p < 0,001$). Odsetek porodów przedwczesnych sięgał 70,3% w grupie KTx, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosił jedynie 2,0% ($p < 0,001$). Skrócony czas trwania ciąży przekładał się na istotnie niższą masę urodzeniową noworodków - mediana masy urodzeniowej w grupie po transplantacji nerki wynosiła 2520 g (Q1-Q3: 1800-2800 g) w porównaniu z 3410 g (Q1-Q3: 3185-3610 g) w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Jednocześnie odsetek hipotrofii w grupie KTx był znamienne wyższy i wynosił 41,9%, wobec 2,0% w populacji kontrolnej ($p < 0,001$). Analiza wieloczynnikowa potwierdziła, że transplantacja nerki stanowiła niezależny i dominujący czynnik ryzyka zarówno porodu przedwczesnego (OR = 65,96; 95% CI: 14,99-632,16; $p < 0,001$), jak i hipotrofii płodu (OR = 26,65; 95%CI: 5,95-256,31; $p < 0,001$), niezależnie od BMI matki oraz obecności nadciśnienia indukowanego ciążą. Dodatkowo w grupie pacjentek po transplantacji nerki istotnie częściej obserwowano nadciśnienie indukowane ciążą (16,7% vs. 0,0%; $p = 0,002$), co może wskazywać na istotną rolę zaburzeń łożyskowych w patogenezie niekorzystnych wyników perinatalnych w tej populacji.

Radaelli i wsp. [96], analizując czterdziestoletnie doświadczenie kliniczne jednego ośrodka, przedstawili szczegółową ocenę wyników 97 ciąż u 78 biorecipientek nerki, spośród 1253 kobiet w wieku rozrodczym, które były obserwowane po transplantacji. W okresie od 1977 do 1999 roku ciążę odnotowano u 44 spośród 341 kobiet (12,9%),

natomiast w latach 2000-2016 u 34 spośród 912 pacjentek (3,7%). W większości przypadków pacjentki rodziły raz (66 kobiet, 84,6%), natomiast 12 miało więcej niż jedną ciążę. Łącznie przeanalizowano 97 ciąż. Mediana czasu od przeszczepienia do zajścia w ciążę wynosiła 53,0 miesiąca, przy szerokim przedziale międzykwartylowym od 21,5 do 91,0 miesięcy, co wskazuje na znaczne zróżnicowanie tego parametru w populacji. Funkcja przeszczepionego narządu przed ciążą oraz rok po porodzie pozostawała stabilna. Mediana stężenia kreatyniny przed ciążą i rok po porodzie nie różniła się [1,2 (1,0-1,5) mg/dl vs. 1,2 (1,1-1,5) mg/dl, $p = 0,114$]. Jednocześnie 65 pacjentek (67%) miało rozpoznane nadciśnienie tętnicze jeszcze przed zajściem w ciążę, a 43 kobiety (44,3%) miały co najmniej dwa czynniki ryzyka niepomyślnych wyników, takie jak podwyższona kreatynina, obecność białkomoczu, nadciśnienie czy krótki odstęp od transplantacji. Spośród 97 ciąż, jedynie 57 (58,7%) osiągnęło co najmniej 20. tydzień ciąży. W tej grupie aż 23 kobiety (40,3%) rozwinęły stan przedrzucawkowy. W badaniu odnotowano również przypadek rzucawki, który zakończył się śmiercią pacjentki, jedno z najpoważniejszych możliwych powikłań w tej grupie chorych. Spośród wszystkich ciąż 55 (56,7%) zakończyło się urodzeniem żywego dziecka. Wśród nich 31 porodów (54,3%) było przedwczesnych, co oznacza, że niemal połowa noworodków przyszła na świat przed ukończeniem pełnego czasu trwania ciąży. Dodatkowo odnotowano 2 martwe urodzenia (2,0%) oraz 40 poronień (41,2%), z czego 21 miało charakter samoistny, a 19 zostało przeprowadzonych terapeutycznie. Autorzy wykazali, że wystąpienie poronienia było istotnie związane z obecnością co najmniej dwóch czynników ryzyka niepomyślnych wyników, przy ilorazie szans wynoszącym OR 3,33 (95% CI 1,43-7,75; $p = 0,007$). W odniesieniu do drogi porodu jedynie 6 porodów (10,9%) odbyło się siłami natury, z czego większość - 5 miała miejsce po roku 2000, co sugeruje zmianę podejścia klinicznego w późniejszych latach obserwacji. Wśród 47 pacjentek poddanych cięciu cesarskiemu aż 26 (55,3%) miało wcześniej rozpoznane nadciśnienie tętnicze, 21 (44,6%) wystąpił stan przedrzucawkowy, a 27 (57,5%) urodziło przedwcześnie. Co istotne, autorzy nie stwierdzili zależności między stosowanymi schematami immunosupresji a wynikami ciąż, co sugeruje, że kluczową rolę odgrywa stan kliniczny pacjentki, a nie konkretne leczenie immunosupresyjne. W okresie poporodowym odnotowano 12 epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu (12,3%). W ciągu dwóch lat po zakończeniu ciąży doszło do utraty przeszczepu u 14 pacjentek (17,9%). Podobnie jak w przypadku poronień, ryzyko to było istotnie wyższe u kobiet z co najmniej dwoma czynnikami

ryzyka, a iloraz szans wynosił OR 4,42 (95% CI 1,12-17,3; $p = 0,037$). Analiza przeżycia przeszczepów wykazała, że nie ma istotnej różnicy w pięcioletnim przeżyciu nerki między pacjentkami transplantowanymi przed rokiem 2000 i po nim (87,7% vs 84,1%; $p = 0,18$). Jednocześnie ogólne pięcioletnie przeżycie przeszczepu było istotnie niższe u pacjentek przeszczepionych przed 2000 rokiem w porównaniu z tymi, które otrzymały narząd po 2000 roku (71,6% vs 87,9%; $p = 0,006$). Szczególną uwagę należy zwrócić na fakt, że przeżycie przeszczepu było wyższe u kobiet, które zaszły w ciążę, niż u kobiet z grupy kontrolnej. Po pięciu latach wynosiło ono 85,6% u kobiet w ciąży w porównaniu z 71,5% u kontroli ($p = 0,012$), a po dziesięciu latach 71,9% wobec 55,0% ($p = 0,012$). Podobnie korzystniejsze było przeżycie pacjentek po pięciu latach 98,6% vs 85,8% ($p = 0,004$), a po dziesięciu latach 95,2% vs 80,3% ($p = 0,004$).

Kolejnym istotnym badaniem, opublikowanym przez Mariano Stephanye i jego zespół [97], była analiza 25 ciąż u 22 bioczyn nerek. Badanie to obejmowało 20-letni okres obserwacji, przy czym pełna dokumentacja medyczna była dostępna dla 19 przypadków. Charakterystyka immunosupresji w badanej grupie odzwierciedla tradycyjne, dobrze utrwalone schematy stosowane u kobiet planujących ciążę. Aż 94,7% pacjentek stosowało azatioprynę i prednizon, natomiast cyklosporynę przyjmowało 82,3% kobiet. Warto podkreślić, że w całej kohorcie nie stosowano mykofenolanu mofetylu ani inhibitorów mTOR, co jest zgodne z obowiązującymi zaleceniami międzynarodowymi ze względu na ich potencjał teratogeny. W badaniu dominującym powikłaniem było nadciśnienie tętnicze, które wystąpiło u blisko dwóch trzecich pacjentek (64,7%). Stan przedrzucawkowy, niezależnie od stopnia nasilenia, pojawiła się u 29,4% kobiet, natomiast jej ciężka postać wymagająca leczenia siarczanem magnezu - u 11,8%. W badanej kohorcie własnej nadciśnienie tętnicze przed ciążą występowało u 65,2% pacjentek, co niemal dokładnie odpowiada wartościom raportowanym przez Stephanye i wsp., a w trakcie ciąży obserwowano dalszy wzrost średnich wartości ciśnienia (SBP $136,32 \pm 19,79$ mmHg; DBP $84,57 \pm 14,74$ mmHg) z rozwojem nadciśnienia indukowanego ciążą u 16,7% kobiet. Dane te jednoznacznie wskazują, że zaburzenia związane z ciśnieniem tętniczym są kluczowym czynnikiem komplikującym przebieg ciąży w tej grupie. Pomimo wysoce problematycznego charakteru ciąży u kobiet z KTx, funkcja graftu pozostawała zaskakująco stabilna. Nie wykazano istotnego statystycznie pogorszenia parametrów

nerkowych, kreatynina wzrosła z 1,14 mg/dl w pierwszym trymestrze do 1,55 mg/dl przed porodem, co mieści się w akceptowalnych granicach wahań w kontekście zmian fizjologicznych i obciążeń ciążowych. Utrata przeszczepu nastąpiła tylko u jednej pacjentki, i to ponad siedem lat po porodzie, co sugeruje brak bezpośredniego związku z ciążą. Podobnie jak w analizie Stephanye i wsp., w badaniu własnym nie stwierdzono bezpośredniego, krótkoterminowego negatywnego wpływu ciąży na funkcję przeszczepionego narządu. Zbieżności widoczne są również w zakresie wyników położniczych. W niniejszej analizie średni wiek ciążowy w momencie porodu wynosił $34,79 \pm 3,71$ tygodnia, a masa urodzeniowa noworodków $2315,92 \pm 775,83$ g, co odpowiada wartościom obserwowanym w badaniu Stephanye i wsp. Prawie połowa porodów w badaniu Stephanye i wsp. (47%) odbyła się przed 37. tygodniem ciąży, z czego kilka przypadków miało miejsce przed 34. tygodniem, a więc w okresie największego zagrożenia powikłaniami wcześniactwa. Konsekwencją tego są niższe masy urodzeniowe noworodków średnio 2339 g co odpowiada wartościom obserwowanym w innych rejestrach transplantacyjnych. Wyniki neonatologiczne należy uznać za stosunkowo dobre: Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie odnotowano tylko w jednym przypadku, a w całym badaniu nie zarejestrowano żadnych wad wrodzonych. Warto również zwrócić uwagę, że aż 88,2% porodów odbyło się drogą cięcia cesarskiego. Jest to odsetek znacznie przewyższający populację ogólną, jednak zgodny z obserwacjami z badań nad biorczyniami przeszczepów.

Badanie kohortowe Zhang i wsp. [98], dostarcza aktualnych i szczegółowych danych z populacji chińskiej. Badanie obejmuje 104 ciążę u biorczyń przeszczepów nerkowych i 104 ciążę w grupie kontrolnej kobiet bez przeszczepu, z lat 2015-2023, co umożliwia bezpośrednie porównania. Badanie potwierdziło, że macierzyństwo po KTx jest w znacznym stopniu możliwe, z wysokim wskaźnikiem żywych urodzeń wynoszącym 85,6% w grupie biorczyń. Częstość występowania nadciśnienia ciążowego w grupie kobiet po KTx wynosiła 33,7%, co jest znacząco wyższe niż w grupie kontrolnej (3,3%). W badanej grupie odnotowano również istotne statystycznie różnice między wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego przed i po porodzie ($p < 0,05$), przy czym u większości pacjentek ciśnienie powracało do normy do momentu wypisu ze szpitala. Podobnie, stan przedrzucawkowy wystąpił u 25% biorczyń, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił jedynie 2,9%. Inne powikłania, takie jak cukrzyca ciążowa (21,2% vs 17,5%), wewnątrzwątrobowy zastój żółci w ciąży

(5,8% vs 1,7%) oraz odklejenie łożyska (1,9% vs 0,8%), również były częstsze wśród pacjentek po transplantacji, co wskazuje na skumulowany profil ryzyka tej grupy. Analiza czynności nerek w przebiegu ciąży wykazała niewielki spadek wartości eGFR od okresu przed ciążą do okresu poporodowego, natomiast stężenie kreatyniny w surowicy zwiększało się w okresie przed porodem, a następnie obniżało po porodzie. Stopnie czynności nerek różniły się istotnie w tych trzech okresach a w porównaniu z okresem sprzed ciąży, funkcja nerek po porodzie wykazywała tendencję spadkową. Ultrasonograficzne badanie przeszczepionej nerki wykonane drugiego dnia po porodzie wykazało, że u 91 pacjentek perfuzja nerki była prawidłowa, u 12 stwierdzono wodonercze, a u jednej pacjentki doszło do niewydolności nerek. W dłuższej perspektywie, u trzech pacjentek stwierdzono niewydolność przeszczepionej nerki w ciągu 2 lat po porodzie, a jedna z nich wymagała ponownego przeszczepienia 4 lata po porodzie. U pozostałych pacjentek czynność nerek powróciła do normy w ciągu 6 miesięcy po porodzie. Istotnym obserwowanym faktem jest brak przypadków odrzutu nerki w czasie ciąży. W zakresie leczenia immunosupresyjnego większość pacjentek (100) stosowała kombinację takrolimusu i prednizonu z azatiopryną, dwie pacjentki otrzymywały cyklosporynę z metyloprednizolonem i azatiopryną, a dwie pozostałe takrolimus z prednizonem i imipraminą. Analiza przebiegu ciąży wykazała, że z 104 ciąż 8 dzieci urodziło się donoszonych (7,7%), 84 wcześniaków (80,8%), cztery ciążę zakończyły się poronieniem indukowanym (3,8%), a osiem porodów drogą naturalną po indukcji stanowiło 7,7%. Wśród przypadków indukowanego porodu odnotowano jeden przypadek nieprawidłowości chromosomalnych, dwa przypadki wewnątrzmacicznej śmierci płodu oraz jeden przypadek nieprawidłowości czynności nerek u matki. W grupie bez KTx 109 z 120 ciąż zakończyło się porodem donoszonym (90,8%), natomiast 11 przypadków było przedwczesnych (9,2%). Wśród noworodków w grupie bez KTx 104 (86,7%) było zdrowych, a częstość występowania FGR wynosiła 8,3%, natomiast w grupie KTx tylko 18 z 92 noworodków (19,6%) było zdrowych, a FGR dotyczyło 21,7%. Pozostałe noworodki wymagały pobytu na oddziale intensywnej terapii, jednak wszystkie przeżyły okres noworodkowy. Analiza czynników matczynych wpływających na wyniki noworodkowe wykazała, że w grupie KTx zarówno stan przedrzucawkowy (iloraz szans [OR] = 133,89, 95% CI: 1,27-156,20, P = 0,031), jak i nadciśnienie tętnicze w ciąży (OR = 5,81, 95% CI: 1,02-33,27, P = 0,048) stanowiły istotne czynniki ryzyka niekorzystnych wyników u noworodków,

natomiast wyższe wartości eGFR w ciąży działały ochronnie (OR = 0,95, 95% CI: 0,90-0,99, P = 0,026).

Wyniki uzyskane w niniejszej rozprawie pozostają w dużej mierze zgodne z obserwacjami przedstawionymi przez Zhang i wsp., potwierdzając, że ciąża po transplantacji nerki jest możliwa, jednak wiąże się z istotnym obciążeniem klinicznym. W badanej kohorcie również dominującym problemem były zaburzenia ciśnienia tętniczego, nadciśnienie przed ciążą występowało u 65,2% pacjentek, a w trakcie ciąży obserwowano wzrost średnich wartości SBP do $136,32 \pm 19,79$ mmHg oraz DBP do $84,57 \pm 14,74$ mmHg, z rozwojem nadciśnienia indukowanego ciążą u 16,7% kobiet. Zbieżne pozostają także wyniki położnicze, gdzie kluczowym wyzwaniem było wcześniactwo, średni wiek ciążowy w momencie porodu wynosił $34,79 \pm 3,71$ tygodnia, co przekładało się na niską masę urodzeniową noworodków ($2315,92 \pm 775,83$ g) oraz ich krótszą długość ciała ($48,31 \pm 6,04$ cm). Dodatkowo wysoka częstość białkomoczu (61,2%) i niedokrwistości (64,2%) w populacji własnej wskazuje na istotny udział czynników łożyskowych w patogenezie zaburzeń wzrastania płodu, co koresponduje z obserwowanym przez Zhang i wsp. zwiększonym odsetkiem wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu. Jednocześnie, analogicznie do wyników badania chińskiego, w analizie własnej nie stwierdzono istotnego negatywnego wpływu ciąży na krótkoterminową przeżywalność przeszczepionego narządu, a kluczowym czynnikiem prognostycznym pozostawała wyjściowa funkcja nerki.

Przedstawione badanie przeprowadzone przez Schwarz A. i wsp. [99], rzuca światło na złożoną zależność między ciążą a długoterminową funkcją przeszczepu nerki, dostarczając istotnych danych dla oceny ryzyka i optymalizacji opieki. Retrospektywna analiza 92 ciąż u 67 pacjentek po przeszczepieniu nerki, w latach 1972-2019, wykazała, że wskaźnik żywych urodzeń wyniósł 90,5%, przy 9 przypadkach zgonów płodu. Powikłania matczyne były częste, obejmując stan przedrzucawkowy u 24% pacjentek, odrzucenie przeszczepu u 5,4%, a odsetek cięć cesarskich sięgnął 76%. Średni wiek ciążowy w momencie porodu wynosił $34,44 \pm 5,02$ tygodnia, a średnia masa urodzeniowa $2322,26 \pm 781,98$ g. Kluczowym wynikiem jest silna korelacja między przedciążowym eGFR a przebiegiem ciąży i długoterminową stabilnością przeszczepu. Przedciążowy eGFR korelował z wiekiem ciążowym w momencie porodu

($R=0,393$, $p=0,01$) oraz z odsetkiem spadku eGFR w trakcie ciąży ($R=0,243$, $p=0,04$). Badanie wykazało, że przeżycie przeszczepu po ciąży było istotnie dłuższe u kobiet z przedciążowym eGFR ≥ 50 mL/min/1,73m² (mediana 197 miesięcy) w porównaniu do grupy z eGFR < 50 mL/min/1,73m² (mediana 95 miesięcy; $p=0,0344$). U pacjentek z niskim przedciążowym eGFR (25 do <50 mL/min/1,73m²) zaobserwowano znacznie większy spadek funkcji nerek ($19,34 \pm 22,10\%$) w porównaniu z $2,61 \pm 10,95\%$ w grupie kontrolnej niebędącej w ciąży ($p<0,0001$). Te dane podkreślają, że przedciążowa funkcja przeszczepu ma fundamentalne znaczenie dla wyników ciąży oraz długoterminowego rokowania dla przeszczepu.

Porównanie wyników z danymi Schwarza i wsp. ukazuje wysoką zgodność co do kluczowych wniosków dotyczących wpływu przedciążowej funkcji przeszczepu na przebieg ciąży i długoterminowe rokowanie allograftu. W obu analizach wyjściowy eGFR okazał się głównym predyktorem późniejszej funkcji, podobnie jak Schwarz i wsp. wykazali istotną korelację przedciążowego eGFR z okresem ciąży i spadkiem funkcji. Również obserwowane powiązanie podwyższonej kreatyniny przed ciążą z istotnie wyższym ryzykiem utraty przeszczepu potwierdza wnioski Schwarza i wsp. o dużym znaczeniu parametrów nerkowych przed koncepcją. Obie analizy wskazują ponadto na gorsze wyniki okołoporodowe u biorczyń: zwiększoną częstość wcześniactwa, hipotrofii i obniżoną masę urodzeniową. W mojej analizie wpływ transplantacji na wcześniactwo i masę urodzeniową został dodatkowo potwierdzony porównaniem z grupą kontrolną, co umożliwiło wyliczenie wielkości efektu (istotne obniżenie tygodnia porodu i masy noworodka). Różnice między badaniami wynikają głównie z konstrukcji i skali: Schwarz i wsp. analizowali większą, historyczną serię obejmującą dekady, co odzwierciedla zmienność praktyk transplantacyjnych i położniczych, podczas gdy niniejsza praca daje bardziej szczegółową, punktową ocenę dynamiki eGFR i kreatyniny przed, w trakcie i po ciąży oraz w wybranych latach obserwacji. W związku z mniejszą liczbą zdarzeń w kohorcie (ograniczona liczba utrat przeszczepu) bezpośrednie porównanie median przeżyć przeszczepu między grupami jest utrudnione, niemniej kierunek efektów (lepsze rokowanie przy wyższym wyjściowym eGFR) pozostaje spójny.

W długoterminowej ocenie wyników leczenia kobiet ciężarnych po KTx na uwagę zasługuje badanie Ozban M. i wsp. [100] z Pamukkale University w Turcji.

Choć obejmowało ono niewielką liczbę pacjentek (6 ciąż u 5 kobiet), dostarcza istotnych danych klinicznych i stanowi cenne źródło informacji. Warto zaznaczyć, że w tym okresie w ośrodku badawczym przeszczepiono nerkę łącznie 204 pacjentom, z czego 84 były kobietami. Średni wiek pacjentek w momencie transplantacji wynosił $22,5 \pm 4,5$ lat (zakres 18-29 lat). Wszystkie pacjentki otrzymały nerkę od żywego dawcy. Okres dializ przed przeszczepieniem wynosił od 3 do 25 miesięcy. W okresie poprzedzającym ciążę, poziom kreatyniny w surowicy u wszystkich pacjentek był poniżej 1,5 mg/dl (w większości poniżej 1,0 mg/dl), a jedynie u dwóch pacjentek stwierdzono białkomocz. Dwie pacjentki miały historię nadciśnienia tętniczego. Okres od transplantacji do ciąży wynosił u wszystkich pacjentek ponad 2 lata. Podczas ciąży, średni wiek ciążowy wyniósł 27,83 lata (zakres 24-33 lata). Średni poziom kreatyniny w surowicy wynosił 0,88 mg/dl. Białkomocz ciążowy wykryto u 2 pacjentek, z czego tylko jedna miała historię nadciśnienia tętniczego przed ciążą. U jednej pacjentki stwierdzono hipercholesterolemię, a u czterech hiperurykemię. Wszystkie porody odbyły się drogą cięcia cesarskiego. Wiek ciążowy w momencie porodu wahał się od 31 do 38 tygodni. Tylko u jednej pacjentki wystąpił poród przedwczesny. Masa urodzeniowa noworodków mieściła się w zakresie od 1650 do 3190 gramów. Co istotne, w całym analizowanym okresie, obejmującym zarówno przebieg ciąży, jak i obserwację poporodową, nie odnotowano żadnych przypadków odrzucenia przeszczepu. Poziomy kreatyniny w surowicy po 1 roku po porodzie utrzymywały się na stabilnym poziomie, zbliżonym do wartości przedciążowych. Wyniki tego badania wskazują, że dzięki starannemu doborowi pacjentek, spełniających surowe kryteria przedciążowe, oraz kompleksowemu i zindywidualizowanemu nadzorowi multidyscyplinarnego zespołu, ciąża u biorecipientów nerki może zakończyć się pomyślnie, zarówno dla matki, jak i dla długoterminowej funkcji przeszczepu.

Ozban i wsp. pokazuje, że przy rygorystycznym doborze chorych (nerki od żywych dawców, prawidłowe eGFR/kreatynina przed ciążą, odstęp >2 lata) oraz ścisłym multidyscyplinarnym nadzorze ciąży po KTx mogą przebiegać korzystnie - brak odrzuceń, stabilne poziomy kreatyniny rok po porodzie i niska częstość wcześniactwa. Wyniki te potwierdzają, że przedciążowa funkcja allograftu jest kluczowym determinantem rokowania. Jednocześnie większa i mniej wyselekcjonowana kohorta analizowana w pracy ujawnia częstsze pogorszenie eGFR, wyższe wskaźniki wcześniactwa, hipotrofii oraz przypadki utraty przeszczepu, sugerując, że korzystne

rezultaty opisane przez Ozban mogą częściowo wynikać z efektu selekcji i optymalnych warunków opieki. W praktyce implikuje to, iż model opieki stosowany w Pamukkale, czyli staranny wybór pacjentek i intensywny, indywidualizowany monitoring może poprawiać wyniki, lecz nie eliminuje ryzyka u szerzej reprezentowanej populacji biorczyń, stąd konieczność indywidualnego poradnictwa przedkoncepcyjnego i zaostrzonego monitoringu w ciąży.

Chittka i Hutchinson [46] w swoim przeglądzie z 2017 roku. Metaanaliza obejmująca 4706 ciąż u 3570 biorczyń nerki w latach 2000-2010, wykazała wskaźnik żywych urodzeń utrzymujący się na poziomie 72-80%, co jest porównywalne z populacją ogólną. Mimo to ciążę po KTx pozostają wysokiego ryzyka. Powikłania matczyne są znaczące; nadciśnienie tętnicze występuje u 52-73% pacjentek, a stan przedrzucawkowy u 21-38% (w porównaniu do 4% w populacji ogólnej), co jest główną przyczyną porodów przedwczesnych. Odsetek cięć cesarskich jest również znacznie wyższy. W przypadku płodów odnotowuje się podwyższone ryzyko porodów przedwczesnych (poniżej 37 tygodni), małej masy urodzeniowej i małych dzieci w stosunku do wieku ciążowego. Zarządzanie immunosupresją jest kluczowe. Kwas mykofenolowy jest uznawany za teratogeny i związany ze wskaźnikami poronień 42-52% (w porównaniu do 19% w populacji ogólnej) oraz wadami wrodzonymi 16-23% (w porównaniu do 6% w populacji ogólnej), co wymaga jego odstawienia co najmniej 6 tygodni przed poczęciem. Takrolimus i azatiopryna są ogólnie uważane za bezpieczne, choć takrolimus bywa związany ze zwiększonym odsetkiem porodów przedwczesnych. Dane z rejestrów sugerują, że sama ciąża nie ma negatywnego wpływu na długoterminową funkcję przeszczepu, o ile nie występują matczyne czynniki ryzyka. Badania długoterminowe nie wykazały istotnych różnic w funkcji nerek po 1, 5 i 10 latach ani w porównywalnych wskaźnikach przeżycia przeszczepu po 15 latach, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wskaźniki ostrego odrzucenia podczas ciąży i do 3 miesięcy po porodzie wahają się w granicach 9-14,5%, co jest porównywalne z grupami kontrolnymi. Warto jednak zaznaczyć, że jedno badanie z 2016 roku, cytowane w dokumencie, odnotowało, że ciąża w pierwszym roku po przeszczepieniu była związana ze zwiększonym ryzykiem niewydolności przeszczepu (współczynnik ryzyka 1.18), a ciążę w drugim roku ze zwiększonym ryzykiem utraty przeszczepu niepowodującej śmierci (współczynnik ryzyka 1.25), co częściowo komplikuje tradycyjne zalecenia dotyczące dłuższego

okresu oczekiwania. Podkreśla to potrzebę skrupulatnej, multidyscyplinarnej opieki w celu optymalizacji wyników maczyno-płodowych i długoterminowego przeżycia przeszczepu.

Przegląd Chittka i Hutchinson potwierdza wiele obserwacji widocznych w wynikach pracy: wysokie wskaźniki żywych urodzeń przy jednoczesnym istotnym ryzyku powikłań maczynych (nadciśnienie, stan przedrzucawkowy), zwiększonej częstości porodów przedwczesnych i niskiej masy urodzeniowej oraz konieczność uważnego zarządzania immunosupresją. Zbieżne jest też stwierdzenie, że sama ciąża nie musi pogarszać długoterminowej funkcji przeszczepu, o ile brak jest istotnych maczynych czynników ryzyka. Wyniki pracy uzupełniają i precyzują ten obraz, wykazano umiarkowany, ale istotny spadek eGFR w obserwacji oraz silne prognostyczne znaczenie przedciążowego eGFR i poziomu kreatyniny (wyższe ryzyko utraty przeszczepu przy gorszej funkcji wyjściowej). Przegląd metaanalityczny potwierdza ogólne trendy i wskazuje na bezpieczeństwo ciąży przy dobrych warunkach, natomiast dane z pracy pokazują, że u pacjentek o niższym przedciążowym eGFR i wyższej kreatyninie ryzyko pogorszenia funkcji i utraty przeszczepu jest realne co podkreśla konieczność indywidualnego poradnictwa i ścisłego, multidyscyplinarnego monitoringu.

Badanie przeprowadzone przez Marleen C. van Buren i wsp. [101] koncentruje się na wpływie ciąży na eGFR. Badanie to, oparte na danych z holenderskiego rejestru, obejmowało 197 pacjentek po KTx z łącznie 295 ciążami powyżej 20 tygodnia ciąży, z obserwacją średnio 14 lat po pierwszej ciąży. Wyniki badania wskazują, że, ciąża nie ma istotnego wpływu na dynamikę spadku eGFR u pacjentek po KTx. Dostosowane średnie eGFR przed ciążą wynosiło 59 mL/min/1,73 m², natomiast po pierwszej ciąży wynosiło 56 mL/min/1,73 m², a po drugiej i trzeciej ciąży odpowiednio 56 mL/min/1,73 m² i 55 mL/min/1,73 m². Mimo że zaobserwowano niewielki spadek średniego eGFR po pierwszej ciąży o 2,8 mL/min/1,73 m² (p=0,08), nie był on statystycznie istotny. Co więcej, dynamika spadku eGFR po pierwszej, drugiej i trzeciej ciąży nie różniła się istotnie od spadku eGFR obserwowanego przed ciążą (p=0,28). Autorzy podkreślają, że badanie to jest największym tego typu dotychczas przeprowadzonym i wskazuje, że ciąża nie przyspiesza spadku eGFR ani nie wzmacnia negatywnego wpływu znanych czynników ryzyka na funkcję przeszczepu. Warto

jednak zaznaczyć, że śródkresowa hiperfiltracja, definiowana jako spadek stężenia kreatyniny w surowicy o ponad 15% podczas pierwszej ciąży, była związana z lepszym przeżyciem przeszczepu (HR, 2,31; 95% CI, 1,13-4,72; $p=0,02$). Jest to intrygujący wniosek, sugerujący, że rezerwa funkcjonalna nerki może być pozytywnym prognostykiem. Badanie miało jednak ograniczenia retrospektywnego charakteru i brak pełnych danych dotyczących proteinurii czy statusu immunologicznego. Mimo to, wyniki sugerują, że ciąża może być bezpieczna dla funkcji przeszczepu u starannie wybranych pacjentek.

Badanie van Buren i wsp. wskazuje, że sama ciąża nie przyspiesza istotnie długoterminowego spadku eGFR, a średnie wartości eGFR przed i po ciążach były zbliżone. To częściowo koresponduje z wynikami niniejszego badania, obie analizy podkreślają, że przy dobrej przedciążowej funkcji allograftu rokowanie jest korzystniejsze. Różnica polega na skali i rozkładzie ryzyka: w mojej analizie zaobserwowano umiarkowany, lecz istotny klinicznie spadek eGFR (mediana $\Delta = -7,4 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ między 2018 a 2021) oraz wyraźne powiązanie wyjściowego eGFR i poziomu kreatyniny z ryzykiem utraty przeszczepu i gorszymi wynikami okołoporodowymi (większe częstości wcześniactwa, hipotrofii). Wyniki van Buren wspierają tezę, że przy starannej selekcji i dobrym rezerwuarze funkcjonalnym ciąża może nie pogarszać funkcji, podczas gdy moje dane pokazują, że w bardziej zróżnicowanej populacji (niższe eGFR/kreatynina u części pacjentek) ryzyko kliniczne pozostaje istotne, co podkreśla wagę indywidualnego poradnictwa i intensywnej obserwacji.

W kontekście analizy długoterminowych konsekwencji ciąży u kobiet po KTx, cenne spostrzeżenia przedstawia badanie A. Dębskiej-Ślizień i zespołu [102]. Praca ta, będąca jednocześnie przeglądem literatury, skupiła się na 22 przypadkach ciąż u 17 pacjentek, które przeszły KTx w okresie od 1980 do 2012 roku. Wyniki badania wskazują, że średni wiek matek w momencie zajścia w ciążę wynosił 30 ± 5 lat (zakres 23-39 lat), a średni odstęp między transplantacją a poczęciem wynosił $3,4 \pm 2,5$ roku (zakres 0,6-11 lat). Średnie stężenie kreatyniny przed poczęciem wynosiło $1,29 \pm 0,36 \text{ mg/dL}$ (zakres 0,8-2,45 mg/dL) i było stabilne w ciągu roku poprzedzającego ciążę. U 9 z 17 pacjentek stosowano 1 lek hipotensyjny, u czterech ≥ 2 leki, a u jednej stwierdzono białkomocz. Dwunastu pacjentek było pierworódkami. W momencie poczęcia,

20 pacjentek przyjmowało inhibitory kalcyneuryny (14 cyklosporynę, 6 takrolimus), 15 antymetabolitów (3 mykofenolan mofetylu, 12 azatioprynę) oraz 1 inhibitor mTOR (sirolimus), a wszystkie przyjmowały prednizon. Mykofenolan mofetylu i inhibitory mTOR zostały odstawione przed lub w ciągu pierwszych tygodni ciąży. Wszystkie matki przeżyły ciążę, a w żadnym przypadku nie zaobserwowano odrzucenia przeszczepu ani jego utraty w wyniku ciąży. Powikłania matczyne obejmowały obrzęki (5/17), pogorszenie kontroli ciśnienia krwi (5/17) oraz pogorszenie lub nowy początek białkomoczu (2/17). Średni spadek kreatyniny w ciąży wynosił 0,06 mg/dL. Średnie stężenie kreatyniny rok po ciąży wynosiło $1,49 \pm 0,53$ mg/dL. Odnotowano 12 cięć cesarskich. Wśród wyników płodowych, 17 żywych urodzeń (2 z poważnymi wadami wrodzonymi), 2 poronienia spontaniczne i 1 poronienie indukowane, oraz 2 martwe urodzenia. Średni wiek ciążowy i masa urodzeniowa noworodków wynosiły odpowiednio 35 ± 4 tygodnie (zakres 23-39 tygodni) i 2552 ± 629 g (zakres 1480-3420 g). Niska masa urodzeniowa (<2500 g) stwierdzona została u 60% noworodków. W ciągu średnio 8,5 roku (zakres 1-25 lat) obserwacji po ciąży, u 4 z 17 pacjentek doszło do utraty przeszczepu, przy czym utraty te wystąpiły między 3. a 7. rokiem po ciąży. Badanie to konkluduje, że ciąża nie wywiera bezpośredniego negatywnego wpływu na przeżycie pacjentki i przeszczepu. 68% ciąż zakończyło się urodzeniem zdrowych noworodków.

Badanie Dębskiej-Ślizień i wsp. potwierdza, że przy stosunkowo dobrej przedciążowej funkcji allograftu i ścisłym, multidyscyplinarnym nadzorze ciąża po KTx może przebiegać bez bezpośredniego wpływu na przeżycie pacjentki i przeszczepu z niewielkimi zmianami kreatyniny w ciąży i brakiem odrzuceń w okresie okołoporodowym, choć równocześnie z wyraźną częstością wcześniactwa i niskiej masy urodzeniowej oraz przypadkami późniejszej utraty przeszczepu w kolejnych latach. Wyniki niniejszej pracy są spójne z tymi obserwacjami pod względem znaczenia wyjściowej funkcji nerek jako czynnika prognostycznego; jednocześnie ukazują większą częstość pogorszenia eGFR, wyższe ryzyko wcześniactwa i hipotrofii oraz silne powiązanie podwyższonej kreatyniny z ryzykiem utraty allograftu w szerszej, mniej wyselekcjonowanej populacji. Różnice te najprawdopodobniej odzwierciedlają efekt selekcji pacjentek oraz wielkość i charakter kohorty, pojedyncze serie ośrodkowe ilustrują, że przy optymalnym doborze i opiece wyniki mogą być dobre, natomiast

w bardziej zróżnicowanej populacji konieczne jest indywidualne poradnictwo i zastrzone monitorowanie.

Analiza wyników Driouch L i wsp. [103] umożliwia ocenę długoterminowych efektów leczenia oraz identyfikację kluczowych czynników wpływających na przebieg i rokowanie ciąży po KTx. W latach 1998-2020 odnotowano 21 ciąż u 12 bioreczny, co wskazuje, że około jedna czwarta kobiet po transplantacji zdecydowała się na macierzyństwo. Średni wiek w momencie poczęcia wynosił 29 ± 5 lat, a odstęp między transplantacją a ciążą 43 ± 29 miesięcy, co mieści się w zalecanym okresie stabilizacji funkcji przeszczepu. U siedmiu pacjentek stwierdzono wcześniej istniejące nadciśnienie tętnicze, natomiast przed ciążą nie obserwowano białkomoczu, a średnie stężenie kreatyniny wyniosło $10,1 \pm 1,27$ mg/l, co potwierdza dobrą funkcję przeszczepionej nerki. Schematy immunosupresji opierały się na inhibitorach kalcyneuryny we wszystkich 21 przypadkach. W dziesięciu ciążach stosowano jednocześnie mykofenolan mofetylu, który w siedmiu przypadkach zastąpiono azatiopryną na trzy miesiące przed poczęciem. Osiem pacjentek otrzymywało azatioprynę jako lek towarzyszący, a trzy były leczone monoterapią inhibitorami kalcyneuryny. W trakcie ciąży powikłania nefrologiczne były umiarkowane: białkomocz przekraczający 0,5 g/24 h wystąpił w trzech przypadkach, a nadciśnienie ciążowe również w trzech, w tym jeden przypadek rozwinął się w stan przedrzucawkowy. Średnie stężenie kreatyniny w trzecim trymestrze wynosiło 10,3 mg/l, co sugeruje względną stabilność czynności przeszczepu. Dodatkowo zanotowano dwa epizody ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, natomiast nie wystąpiły epizody ostrego odrzucania ani w czasie ciąży, ani w ciągu trzech miesięcy po porodzie. Wyniki położnicze obejmowały 44,4% porodów przez cięcie cesarskie, średni wiek ciążowy $37 \pm 2,04$ tygodnia oraz trzy przypadki wcześniactwa. Średnia masa urodzeniowa wynosiła 3110 ± 450 g. Niepowodzenia położnicze obejmowały jeden przypadek poronienia i dwa przypadki obumarcia wewnątrzmacicznego. W okresie poporodowym stabilną czynność nerek utrzymało pięć pacjentek, natomiast u sześciu doszło do pogorszenia funkcji przeszczepu. Uzyskany odsetek ciąż zakończonych sukcesem wyniósł 89%, co potwierdza, że właściwie prowadzona opieka pozwala na osiągnięcie korzystnych wyników u większości pacjentek.

Badanie Driouch i wsp. potwierdza, że przy odpowiednim doborze pacjentek i dostosowanej immunosupresji większość ciąż po KTx kończy się sukcesem (89%), z relatywnie stabilną funkcją allograftu i niskim odsetkiem odrzucenia okołoporodowego. Wyniki te są zgodne z obserwacjami pracy, które również wskazują na możliwość pomyślnego przebiegu ciąży przy dobrej przedciążowej funkcji nerek i ścisłym nadzorze. Jednocześnie praca wykazuje częstsze przypadki pogorszenia eGFR, wyższe wskaźniki wcześniactwa, hipotrofii oraz większą liczbę utrat przeszczepu w szerszej, mniej wyselekcjonowanej populacji. Różnice mogą wynikać z wielkości i charakteru kohort, strategii przerywania mykofenolanu mofetylu / zmiany na azatioprynę oraz zróżnicowania ryzyka podstawowego (np. występowanie nadciśnienia).

Metaanaliza przeprowadzona przez N. A. Deshpande i współpracowników [11], stanowi istotne podsumowanie danych dotyczących przebiegu ciąż u pacjentek po KTx. Analiza ta, oparta na 50 publikacjach z lat 2000-2010, obejmuje wyniki 4706 ciąż u 3570 kobiet z przeszczepioną nerką, oferując kompleksowy obraz związanych z tym ryzyk i efektów. Ogólny odsetek żywych urodzeń po KTx wyniósł 73,5% (95% CI 72,1-74,9), co jest wynikiem wyższym niż w populacji ogólnej USA (66,7%). Natomiast odsetek poronień, wynoszący 14,0% (95% CI 12,9-15,1), był niższy niż w populacji ogólnej (17,1%). Wyniki te, choć z pozoru optymistyczne, są cieniem, bowiem wskazują na wysoką częstość powikłań położniczych w tej grupie. Odsetek stanu przedrzucawkowego wynosił 27,0% (95% CI 25,2-28,9), cukrzycy ciążowej 8,0% (95% CI 6,7-9,4), cięcia cesarskiego 56,9% (95% CI 54,9-58,9) i porodu przedwczesnego 45,6% (95% CI 43,7-47,5). Wszystkie te wskaźniki są znacznie wyższe niż w populacji ogólnej USA. Średni wiek ciążowy wyniósł 35,6 tygodnia, a średnia masa urodzeniowa noworodków 2420 g, co oznacza, że dzieci często rodziły się przedwcześnie i z niższą masą urodzeniową. Analiza wykazała, że korzystniejsze wyniki ciąż obserwowano w badaniach z niższym średnim wiekiem matki. W badaniach, gdzie średni odstęp między transplantacją a ciążą był krótszy niż 2 lata, również odnotowano lepsze wyniki ciąż. Należy podkreślić, że konieczne są dalsze, bardziej wszechstronne badania, aby lepiej zrozumieć i zminimalizować ryzyko w tej specyficznej grupie.

Metaanaliza Deshpande i wsp. potwierdza, że choć odsetek żywych urodzeń u bioreczen jest wysoki, ciążę po KTx cechują się istotnie wyższą częstością powikłań położniczych (stan przedrzucawkowy, poród przedwczesny, cięcia cesarskie) oraz niższą masą urodzeniową, wzorzec zgodny z obserwacjami przedstawionymi w pracy. Wyniki własnej kohorty uzupełniają metaanalizę przez pokazanie silnego prognostycznego znaczenia przedciążowej funkcji allograftu (eGFR, kreatynina) dla późniejszego spadku funkcji i ryzyka utraty przeszczepu oraz przez uściślenie związku między gorszą funkcją wyjściową a gorszymi wynikami okołoporodowymi. Innymi słowy, metaanalityczne dane potwierdzają ogólny wzorzec ryzyka, natomiast wyniki pracy podkreślają konieczność indywidualnej oceny funkcji nerek i selekcji pacjentek oraz intensywnego monitoringu w celu zmniejszenia niekorzystnych efektów.

Podsumowując, przegląd literatury i wyniki analiz potwierdzają, że przedciążowa funkcja allograftu (eGFR, stężenie kreatyniny) jest kluczowym determinantem zarówno krótkoterminowych wyników okołoporodowych, jak i długoterminowego przeżycia przeszczepu. Ciążę po KTx mogą zakończyć się pomyślnie przy starannym doborze pacjentek i ścisłym, multidyscyplinarnym nadzorze, niemniej pozostają obciążone wyższym ryzykiem nadciśnienia, stanu przedrzucawkowego, wcześniactwa, niskiej masy urodzeniowej i zwiększonej częstości cięć cesarskich. Zarządzanie immunosupresją oraz indywidualne poradnictwo przedkoncepcyjne mają istotne znaczenie kliniczne. Ze względu na ograniczenia badań retrospektywnych i heterogenność kohort, konieczne są większe, prospektywne i wieloośrodkowe badania umożliwiające precyzyjne określenie progów funkcji nerek dla bezpiecznego planowania ciąży oraz optymalnych strategii monitoringu i leczenia w celu minimalizacji ryzyka dla matki, płodu i allograftu.

5.1. Nowatorski aspekt pracy i ograniczenia badania

Niniejsza praca doktorska stanowi istotny wkład w zrozumienie długoterminowych wyników ciąży u pacjentek po KTx, oferując kompleksową analizę w kontekście polskiej populacji. Wobec braku jednoznacznych wytycznych dotyczących optymalnego postępowania w tej szczególnej grupie chorych, każda kolejna analiza w tym zakresie może stanowić istotny wkład w proces tworzenia przyszłych rekomendacji klinicznych. Prezentowane opracowanie, obejmujące ocenę wyników

położniczych jednej z największych w Polsce kohort pacjentek, które urodziły dziecko po KTx, wyróżnia się na tle doniesień zagranicznych. Dodatkowo jest to jedno z nielicznych badań, w których dokonano porównania trzech odrębnych grup: kobiet ciężarnych po KTx, zdrowych kobiet w ciąży oraz kobiet po KTx niebędących w ciąży. Takie podejście pozwala na precyzyjniejsze określenie wpływu samej ciąży oraz transplantacji na analizowane parametry.

Mimo znaczących osiągnięć i unikalnych perspektyw, badanie to, jak każde przedsięwzięcie naukowe, obarczone jest pewnymi ograniczeniami. Z uwagi na specyfikę analizowanego problemu wszystkie uzyskane wyniki oraz formułowane na ich podstawie wnioski oparto na danych retrospektywnych. Taki charakter danych naturalnie zawęża zakres zmiennych możliwych do oceny i może utrudniać pełne uchwycenie wszystkich istotnych aspektów badanego zagadnienia, ponieważ nie wszystkie informacje mogły być zbierane w sposób systematyczny z myślą o tym konkretnym badaniu. Mimo starannej weryfikacji i selekcji rekordów, w niektórych przypadkach mogły występować niekompletne dane dotyczące wszystkich analizowanych parametrów, co jest typowe dla badań retrospektywnych opartych na dokumentacji medycznej. Przeprowadzenie badań prospektywnych w tej populacji pacjentek jest ograniczone względami etycznymi, a dodatkową trudność stanowiłaby niewielka liczebność grupy, uniemożliwiająca sprawne i miarodajne zebranie danych. Istotnym ograniczeniem analizy jest także szeroki przedział czasowy, w którym dochodziło do ciąż w badanej kohorcie, co wiązało się z różnorodnością stosowanych w tym okresie schematów leczenia immunosupresyjnego. Zmienność ta mogła wpłynąć na brak obserwowanych różnic w zakresie wpływu terapii immunosupresyjnej zarówno na przeżycie przeszczepionej nerki, jak i na wyniki położnicze, mimo że zależności te były wykazywane w licznych wcześniejszych publikacjach oraz danych rejestrowych. Należy również podkreślić, że w większości przypadków do ciąży dochodziło u młodych pacjentek, u których funkcja przeszczepionego narządu była dobra i potwierdzona zarówno wynikami badań laboratoryjnych, jak i oceną kliniczną. Powyższe ograniczenia wskazują na konieczność ostrożnej interpretacji wyników i uogólnień.

Podsumowując, mimo iż niniejsza praca ma charakter retrospektywny i jest obarczona typowymi dla tego typu badań ograniczeniami, jej nowatorski aspekt w postaci

porównawczej analizy tak zróżnicowanych grup oraz skupienie na długoterminowych wynikach w dużej kohorcie polskiej stanowi cenny wkład w wiedzę medyczną i przyczynia się do optymalizacji opieki nad pacjentkami po przeszczepieniu nerki planującymi macierzyństwo.

6. WNIOSKI

Badanie potwierdziło, że ciąża u pacjentek po przeszczepieniu nerki jest możliwa i najczęściej przebiega pomyślnie, pod warunkiem odpowiedniego przygotowania pacjentki, stabilnej funkcji przeszczepionego narządu, kontroli chorób współistniejących oraz właściwej modyfikacji leczenia immunosupresyjnego, co sprzyja korzystnemu rokowaniu zarówno dla matki, jak i dziecka, choć ciąża ta nadal wiąże się z istotnie podwyższonym ryzykiem powikłań położniczych w porównaniu z populacją ogólną.

Długoterminowa analiza wykazała, że ciąża nie pogarsza trwałej funkcji przeszczepu w populacji odpowiednio kwalifikowanych pacjentek, choć krótkoterminowo może prowadzić do okresowych odchyłeń parametrów biochemicznych. Jednocześnie ciąża po KTx wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań położniczych, zwłaszcza nadciśnienia indukowanego ciążą, stanu przedrzucawkowego, porodów przedwczesnych i IUGR. W niniejszej populacji odnotowano podobną częstość komplikacji, co jest zgodne z danymi globalnych rejestrów i meta analiz.

6.1. Wnioski praktyczne dotyczące planowania ciąży po transplantacji

Planowanie ciąży u pacjentek po przeszczepieniu nerki wymaga uwzględnienia szeregu czynników medycznych, które decydują o bezpieczeństwie i powodzeniu zarówno ciąży, jak i dalszego funkcjonowania przeszczepu. Poniżej przedstawiono najważniejsze praktyczne wnioski, które powinny być brane pod uwagę podczas kwalifikacji oraz prowadzenia pacjentek w okresie przedkoncepcyjnym i w trakcie ciąży.

1. Stabilna funkcja przeszczepu jest podstawowym warunkiem dopuszczenia pacjentki do zajścia w ciążę.
2. Kluczowe kryteria obejmują: stężenie kreatyniny $< 1,4-1,5$ mg/dl, brak białkomoczu > 500 mg/dobę, stabilne wartości ciśnienia tętniczego oraz brak epizodów ostrego odrzutu w okresie poprzedzającym planowanie ciąży.

3. Optymalny czas na zajście w ciążę to minimum 1-2 lata po transplantacji, zgodnie z wytycznymi europejskimi i amerykańskimi, co jest zbieżne z wynikami badań własnych, w których najlepsze efekty obserwowano przy odstępie ≥ 2 lat.
4. Ciąża powinna być prowadzona w ośrodku o wysokim stopniu referencyjności, przez zespół wielodyscyplinarny obejmujący nefrologa, perinatologa, transplantologa i neonatologa.
5. Niezbędna jest modyfikacja leczenia immunosupresyjnego przed ciążą. Leki teratogenne, takie jak mykofenolan mofetylu, muszą zostać zamienione na alternatywne preparaty co najmniej 6 tygodni przed planowaną ciążą.
6. Pacjentki po KTx są szczególnie narażone na powikłania położnicze, takie jak:
 - nadciśnienie indukowane ciążą,
 - stan przedrzucawkowy,
 - wcześniactwo,
 - IUGR.

Wymaga to intensywnego monitorowania czynności nerek, ciśnienia tętniczego oraz parametrów wzrastania płodu.

7. Edukacja pacjentek w zakresie planowania rodziny jest kluczowa, zgodnie z rekomendacjami ACOG. Pacjentka powinna być informowana o konieczności planowania ciąży oraz o zagrożeniach wynikających z niekontrolowanej reprodukcji.
8. Noworodki pacjentek po KTx wymagają dokładnej opieki neonatologicznej, ponieważ częściej rodzą się z niską masą urodzeniową, choć ich długoterminowy rozwój jest przeważnie prawidłowy.

6.2. Wnioski teoretyczne o wpływie transplantacji na zdrowie kobiet

Wpływ transplantacji nerki na zdrowie kobiet obejmuje zarówno aspekty hormonalne i metaboliczne, jak i długoterminowe funkcjonowanie przeszczepionego narządu. Zgromadzone dane kliniczne oraz obserwacje własne pozwalają sformułować poniższe

wnioski teoretyczne, które odzwierciedlają najważniejsze zależności między transplantacją a zdrowiem reprodukcyjnym pacjentek.

1. Transplantacja nerki przywraca fizjologiczną równowagę hormonalną, w tym funkcję HPO, co umożliwia powrót płodności u większości pacjentek w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy po zabiegu.
2. Poprawa funkcji metabolicznych i ogólnoustrojowych po KTx prowadzi do normalizacji parametrów gonadalnych, zmniejszenia hiperprolaktynemii oraz poprawy profilu hormonalnego.
3. Ciąża u kobiet po KTx stanowi dodatkowe obciążenie dla allograftu, jednak przy spełnieniu kryteriów kwalifikacji nie wpływa negatywnie na długoterminowe przeżycie narządu, co potwierdzają także dane literaturowe (m.in. badania z lat 2018-2024).
4. Występowanie powikłań ciążowych, szczególnie nadciśnienia i białkomoczu, może predysponować do pogorszenia funkcji przeszczepu w perspektywie długoterminowej, co potwierdza analizowana

6.3. Propozycje dalszych badań w tym obszarze

Pomimo rosnącej liczby publikacji dotyczących ciąży po przeszczepieniu nerki, wiele zagadnień wciąż wymaga pogłębionych badań, aby lepiej zrozumieć długoterminowe konsekwencje zarówno dla matki, jak i dziecka. Dotychczasowe obserwacje kliniczne wskazują na istnienie licznych obszarów, w których brakuje jednoznacznych danych, szczególnie w kontekście nowych leków immunosupresyjnych oraz indywidualnych czynników ryzyka. Z tego względu poniżej przedstawiono najważniejsze kierunki przyszłych badań, które mogłyby znacząco wzbogacić wiedzę i usprawnić opiekę nad pacjentkami po KTx planującymi macierzyństwo.

1. Analiza jakości życia oraz funkcji psychospołecznych pacjentek po KTx, które zostały matkami, w porównaniu z pacjentkami nierodzącymi.
2. Badania prospektywne dotyczące wpływu leków immunosupresyjnych nowej generacji (takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, inhibitory kostymulacji) na przebieg ciąży i laktację.

3. Ocena długoterminowego rozwoju dzieci urodzonych przez pacjentki po transplantacji nerki, obejmująca rozwój psychomotoryczny, metaboliczny oraz funkcje immunologiczne.
4. Opracowanie zestandaryzowanych protokołów prowadzenia ciąży po KTx, obejmujących kryteria monitorowania, optymalizacji leczenia, częstości wizyt oraz schematów opieki interdyscyplinarnej.
5. Potrzeba stworzenia ogólnopolskiego rejestru ciąży po transplantacji narządu, co umożliwiłoby ujednolicenie danych i zwiększenie wiarygodności analiz statystycznych.
6. Zbadanie wpływu poszczególnych etiologii PChN na wyniki ciążowe i funkcjonowanie przeszczepu – temat niemal nieopracowany, a mogący dostarczyć nowych kierunków w przewidywaniu ryzyka.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Żyłuk A. Chirurgia dla studentów i lekarzy w trakcie specjalizacji. Warszawa: PZWL; 2023.
2. Pietrzak B, Wielgoś M. Opieka położnicza i ginekologiczna nad pacjentkami po przeszczepieniu narządu. Warszawa: PZWL; 2020.
3. Rowiński WJ, Pęczak L. Transplantologia kliniczna. Warszawa: PZWL; 2015.
4. Durlik M, Rutkowski B. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Warszawa: PTN; 2021.
5. Kościelniak-Merak B, Mucha K. Zarys transplantologii klinicznej. Wrocław: MedPharm; 2019.
6. Szczeklik A, red. Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2018.
7. Bohlke M, Marini SS, Rocha M, Terhorst L, Gomes RH, Barcellos FC, i wsp. Factors associated with health-related quality of life after successful kidney transplantation: a population-based study. *Qual Life Res.* 2009;18(9):1185-93.
8. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, i wsp. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2093-109.
9. Wang Y, Hemmelder MH, Bos WJW, Snoep JD, de Vries APJ, Dekker FW, i wsp. Mapping health-related quality of life after kidney transplantation by group comparisons: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(12):2327-39.
10. Bhaduri M, Sarris I, Bramham K. Female infertility in chronic kidney disease. *Diagnostics.* 2023;13(20):1-15.
11. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, i wsp. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2388-404.
12. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation.* 2007;83(10):1301-7.
13. Armenti VT, Daller JA, Constantinescu S, Silva P, Radomski JS, Moritz MJ, i wsp. Outcomes of pregnancy after transplantation: report from the National Transplantation Pregnancy Registry. *Clin Transpl.* 2006;57-70.

14. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, i wsp. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
15. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Death after graft loss: a novel endpoint for renal transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(7-8):3405-6.
16. Chapman JR. Key challenges in kidney transplantation today. *Transplant Res.* 2013;2(S1):S1.
17. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA.* 1956;160(4):277-82.
18. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Friedman EA, Dealy JB, Dammin GJ. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med.* 1960;262(25):1251-60.
19. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs. *Lancet.* 1979;2(8151):1033-6.
20. Durlík M. History of kidney transplantation in Poland. *G Ital Nefrol.* 2018;35(Suppl 70):84-6.
21. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-term survival after kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2021;385(8):729-43.
22. Rosselli D, Rueda JD, Diaz CE. Cost-effectiveness of kidney transplantation compared with chronic dialysis in end-stage renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(4):733-8.
23. Couceiro C, Rama I, Comas J, Montero N, Manonelles A, Codina S, et al. Effect of kidney replacement therapy modality after first kidney graft failure on second kidney transplantation outcomes. *Clin Kidney J.* 2022;15(11):2046-55.
24. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3(12):1488-500.
25. Horgan S, Vanuno D, Sileri P, Cicalese L, Benedetti E. Robotic-assisted laparoscopic donor nephrectomy for kidney transplantation. *Transplantation.* 2002;73(9):1474-9.
26. Poltransplant. Statystyki transplantacji 2024/2025. <https://poltransplant.org.pl/statystyka-2025>, dostęp: 08.01.2026 g.17:40

27. Cooper DKC, Ekser B, Tector AJ. A brief history of clinical xenotransplantation. *Int J Surg*. 2015;23(Pt B):205-10.
28. Woderska-Jasińska A, Hermanowicz M. Transplantacja nerki jako metoda leczenia nerkozastępczego. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu*. 2021;1(6).
29. Gellert R, red. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. Warszawa: Nefron; 2019.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2024;105(Suppl 4S):S117-S314.
31. Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Jagodziński P, Rutkowski P, Przygoda J, Lewandowska D, i wsp. Aktualny stan leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2022. *Nefrol Dial Pol*. 2022;26:21-38.
32. Gajewski P, red. Choroby wewnętrzne. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2016.
33. Kuczera P, Więcek A, Adameczak M. Impaired fertility in women and men with chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med*. 2022;31(2):187-95.
34. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):165-84.
35. Shah S, Shah S. Is pregnancy safe after kidney transplant? *Cleve Clin J Med*. 2017;84(10):750-2.
36. Ishag A, Towfig MFS, Alkhatim YM, et al. Fertility and conception following kidney transplantation: a narrative review. 2023;6(278).
37. Sharma A, Belal D, Sharma A, Halawa A. Sexual function and reproduction in kidney transplantation. *J Egypt Soc Nephrol Transplant*. 2023;23(4):135-40.
38. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425-33.
39. Czerwiński J, Możejko P. Medycyna transplantacyjna dla pielęgniarek. Warszawa: PZWL; 2017.
40. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation*. 2006;82(12):1698-702.
41. Committee opinion: fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1022-33.

42. Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron*. 2002;92(3):735-7.
43. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, i wsp. Prolactin levels and cardiovascular risk in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):207-15.
44. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):503-15.
45. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs-effects on mother and child. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1281-93.
46. Chittka D, Hutchinson JA. Pregnancy after renal transplantation. *Transplantation*. 2017;101(4):675-8.
47. Mustafa MS, Noorani A, Abdul Rasool A, Tashrifwala FAA, Jayaram S, Raja S, i wsp. Pregnancy outcomes in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Womens Health*. 2024;20:1-12.
48. Kaatz R, Latartara E, Bachmann F, Lachmann N, Koch N, Zukunft B, et al. Pregnancy after kidney transplantation - impact of functional renal reserve, slope of eGFR before pregnancy, and intensity of immunosuppression. *J Clin Med*. 2023;12(4):1-15.
49. Pazik J, Durlík M. Planowanie ciąży u biorczyni nerki przeszczepionej. *Ren Dis Transplant Forum*. 2008;1(1):22-6.
50. McKay DB, Adams PL, Bumgardner GL, Davis CL, Fine RN, Krams SM, i wsp. Reproduction and pregnancy in transplant recipients: current practices. *Prog Transplant*. 2006;16(2):127-32.
51. Bramham K. Pregnancy in renal transplant recipients and donors. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):370-7.
52. Ponticelli C, Moroni G. Fetal toxicity of immunosuppressive drugs in pregnancy. *J Clin Med*. 2018;7(12):1-12.
53. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, i wsp. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(2):290-8.
54. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(3-4):116-25.

55. Opalska P, Hurkacz ME. Bezpieczeństwo leków stosowanych w okresie ciąży i karmienia piersią jako skutek zmiany ich farmakokinetyki. *Farmacja Polska*. 2022;78(10):589-596.
56. Wilcoxon, F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6), 1945;80-83.
57. Wilson, E. B. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *Journal of the American Statistical Association*, 1927;22(158), 209-212.
58. Kaplan, E. L., & Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 1958;53(282), 457-481.
59. Efron, B., & Tibshirani, R. J. *An introduction to the bootstrap*. Chapman & Hall/CRC;1993.
60. Huber, P. J. Robust estimation of a location parameter. *Annals of Mathematical Statistics*, 1964;35(1), 73-101.
61. Aiken, L. S., & West, S. G. *Multiple regression: Testing and interpreting interactions*. Sage Publications 1991.
62. Belsley, D. A., Kuh, E., & Welsch, R. E. *Regression diagnostics: Identifying influential data and sources of collinearity*. John Wiley & Sons;1980.
63. Shapiro, S. S., & Wilk, M. B. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 1965;52(3-4), 591-611.
64. Aalen, O. O. A model for nonparametric regression analysis of counting processes. In W. Klonecki, A. Kozek, & J. Rosinski (Eds.), *Lecture notes in statistics*. Vol. 2. New York: Springer; 1980. p. 1-25.
65. Schoenfeld, D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*, 1982;69(1), 239-241.
66. Scheike, T. H., & Martinussen, T. *Dynamic regression models for survival data*. Springer; 2006.
67. White, H. A heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimator and a direct test for heteroskedasticity. *Econometrica*, 1980;48(4), 817-838.
68. Little, R. J. A., & Rubin, D. B. *Statistical analysis with missing data* (3rd ed.). John Wiley & Sons; 2019.

69. Wald, A. Tests of statistical hypotheses concerning several parameters when the number of observations is large. *Transactions of the American Mathematical Society*, 1943;54(3), 426-482.
70. Cox, D. R. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 1972;34(2), 187-202.
71. Grambsch, P. M., & Therneau, T. M. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 1994;81(3), 515-526.
72. Harrell, F. E., Jr, Califf, R. M., Pryor, D. B., Lee, K. L., & Rosati, R. A. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*, 1982;247(18), 2543-2546.
73. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep.* 1966 Mar;50(3):163-70. PMID: 5910392.
74. Firth, D. (1993). Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika*, 80(1), 27–38.
75. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2025.
76. Hester J, Bryan J. Interpreted String Literals. *R package* version 1.8.0; 2024.
77. Lüdtke D, Ben-Shachar M, Patil I, Makowski D. “Extracting, Computing and Exploring the Parameters of Statistical Models using R.” *Journal of Open Source Software*, 2020;5(53), 2445.
78. Makowski D, Lüdtke D, Patil I, Thériault R, Ben-Shachar M, Wiernik B “Automated Results Reporting as a Practical Tool to Improve Reproducibility and Methodological Best Practices Adoption.” CRAN; 2023.
79. Sjöberg D, Baillie M, Fruechtenicht C, Haesendonckx S, Treis T. ggsurvfit: Flexible Time-to-Event Figures, *R package* version 1.2.0;2025.
80. Sjöberg D, Whiting K, Curry M, Lavery J, Larmarange J. “Reproducible Summary Tables with the gtsummary Package.” *The R Journal*, 2021;13, 570-580.
81. Therneau T. A Package for Survival Analysis in R. *R package* version 3.8-3;2024.
82. Venables WN, Ripley BD. Modern Applied Statistics with S, Fourth edition. *New York: Springer*; 2002.
83. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. *New York: Springer-Verlag*; 2016.

84. Wickham H, Bryan J. readxl: Read Excel Files, *R package* version 1.4.5; 2025.
85. Canty A, Ripley B. boot: Bootstrap Functions, *R package* version 1.3-32; 2025.
86. Kassambara A. *ggpubr: 'ggplot2' Based Publication Ready Plots*. *R package* version 0.6.2; 2025.
87. Kassambara A, Kosinski M, Biecek P. survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'. *R package* version 0.5.1; 2025.
88. Scheike T, Martinussen T. Dynamic Regression models for survival data. New York:Springer; 2006.
89. Heinze G, Ploner M, Jiricka L, Steiner G. logistf: Firth's Bias-Reduced Logistic Regression., *R package* version 1.26.1;2025.
90. Wickham H, Vaughan D, Girlich M. tidyr: Tidy Messy Data.,*R package* version 1.3.1;2024.
91. Szpotanska-Sikorska M, Mazanowska N, Kociszewska-Najman B, Wielgoś M, Pietrzak B. Unintended pregnancies and family planning among women after kidney or liver transplantation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(8):1346-52.
92. Szpotanska-Sikorska M, Mazanowska N, Madej A, Kociszewska-Najman B, Wielgoś M, Pietrzak B. Reproductive life planning in women after kidney or liver transplantation. *Clin Transplant*. 2018;32(9):e13378.
93. Szpotanska-Sikorska M, Pietrzak B, Wielgoś M. Contraceptive awareness and birth control selection in female kidney and liver transplant recipients. *Contraception*. 2014;90(4):435-9.
94. Li YP, Shih JC, Lin SY, Lee CN. Pregnancy outcomes after kidney transplantation: a single-center experience in Taiwan. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(3):314-18.
95. Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, Chadban SJ, Alexander SI. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(12):3173-82.
96. Radaelli E, Meinerz G, Jacobina LP, Bruno RM, de Andrade JAM, Garcia VD, i wsp. Pregnancy after kidney transplantation: 40 years single-center experience. *J Bras Nefrol*. 2024;46(2):e20230061.
97. Mariano S, Guida JPS, Sousa MV, Parpinelli MA, Surita FG, Mazzali M, i wsp. Pregnancy among women with kidney transplantation: a 20-year single-center registry. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(7):419-24.

98. Zhang Y, Zhang L, Xia W, Fang L, Zhu T. Maternal and infant outcomes of pregnancy after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2025;311(5):1305-13.
99. Schwarz A, Schmitt R, Einecke G, Keller F, Bode U, Haller H, et al. Graft function and pregnancy outcomes after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):27.
100. Ozban M, Ozban AS, Birsen O, Ceri M, Aydin HC. Pregnancy after renal transplantation. *Bratisl Lek Listy.* 2019;120(5):368-71.
101. Van Buren MC, Gosselink M, Groen H, van Hamersvelt H, de Jong M, de Borst MH, i wsp. Effect of pregnancy on eGFR after kidney transplantation: a national cohort study. *Transplantation.* 2022;106(6):1262-70.
102. Dębska-Ślizień A, Gałgowska J, Chamienia A, Bułło-Piontecka B, Król E, Lichodziejewska-Niemierko M, et al. Pregnancy after kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2668-72.
103. Driouch L, Azzouzi A, Ouzeddoun N, Benamar L, Bayahia R, Bouattar T. Pregnancy after kidney transplantation: Ibn Sina Rabat University Hospital experience. *Nephrol Ther.* 2023;19(1):109-20.

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Podział przewlekłej choroby nerek (PChN) na podstawie kryterium eGFR, zgodnie z wytycznymi KDIGO Z 2024 roku	27
Tabela 2. Zaburzenia hormonalne u pacjentek przed i po przeszczepieniu narządów.....	35
Tabela 3. Kryteria zajścia w ciążę po transplantacji nerki	39
Tabela 4. Czynniki ryzyka oraz wpływ na ciążę po przeszczepieniu nerki	40
Tabela 5. Klasyfikacja leków stosowanych w ciąży według Agencji Żywności i Leków (FDA)	49
Tabela 6. Leki immunosupresyjne - kategorie ryzyka dla płodu	51
Tabela 7. Charakterystyka ogólna	66
Tabela 8. Parametry kliniczne pacjentek przed ciążą i w jej trakcie.....	72
Tabela 9. Parametry laboratoryjne pacjentek ciężarnych po transplantacji nerki na tle grup kontrolnych	73
Tabela 10. Ocena zmiany eGFR w latach 2018–2021 u pacjentek po transplantacji nerki i porodzie, stratyfikowana według statusu utraty przeszczepu nerki (do 2021 roku).....	76
Tabela 11. Parametry modelu regresji dla eGFR2021 u pacjentek po transplantacji nerki i porodzie.....	77
Tabela 12. Parametry modelu regresji dla Δ eGFR2021-2018 u pacjentek po transplantacji nerki i porodzie	78
Tabela 13. Parametry stałe w modelu addytywnym Aalena dla czynników ryzyka utraty przeszczepu nerki	80
Tabela 14. Ocena dynamiki zmian poziomu kreatyniny i eGFR na przestrzeni czasu obserwacji u pacjentek po transplantacji nerki i porodzie, stratyfikowana według statusu utraty przeszczepu nerki (do 2021 roku).....	82
Tabela 15. Parametry modelu regresji dla zmiany poziomu kreatyniny u pacjentek po transplantacji nerki i porodzie	86
Tabela 16. Parametry modelu proporcjonalnych hazardów Coxa dla ryzyka utraty przeszczepu nerki u pacjentek po transplantacji i porodzie	87
Tabela 17. Parametry modeli proporcjonalnych hazardów Coxa dla ryzyka utraty przeszczepu nerki w zależności od poziomu kreatyniny i jej zmian u pacjentek po transplantacji i porodzie	88
Tabela 18. Ocena charakterystyk porodu i stanu matki w grupie pacjentek po transplantacji nerki w porównaniu z grupą kontrolną.....	89

Tabela 19. Parametry modelu logistycznego Firtha dla ryzyka hipotrofii u pacjentek po transplantacji nerki i w grupie kontrolnej	91
Tabela 20. Parametry modelu logistycznego Firtha dla ryzyka porodu przedwczesnego u pacjentek po transplantacji nerki i w grupie kontrolnej.....	92
Tabela 21. Parametry modelu regresji odpornej dla tygodnia porodu u pacjentek po transplantacji nerki i w grupie kontrolnej	93
Tabela 22. Parametry modelu regresji odpornej dla wagi dziecka przy porodzie u pacjentek po transplantacji nerki i w grupie kontrolnej.....	94

9. SPIS RYCIN

Rycina 1. Przyczyny niewydolności nerek pacjentów leczonych HD i DO na dzień 31.12.2022 zgodnie z klasyfikacją ERA.	28
Rycina 2. Analiza rodności pacjentek	65
Rycina 3. Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek w grupie badanej	67
Rycina 4. Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek w grupie kontrolnej kobiet po Ktx	68
Rycina 5. Rozkład poziomu wykształcenia w grupie badanej oraz grupach kontrolnych	69
Rycina 6. Rozkład miejsca zamieszkania w badanej grupie oraz grupach kontrolnych	70
Rycina 7. Krzywa Kaplan-Meiera całkowitego przeżycia przeszczepu nerki w grupie biorczyń nerek po porodzie (N = 66)	79
Rycina 8. Dynamika zmian poziomu kreatyniny w okresie obserwacji stratyfikowana według statusu utraty przeszczepu nerki	84
Rycina 9. Dynamika zmian eGFR w okresie obserwacji stratyfikowana według statusu utraty przeszczepu nerki	85

10. ZAŁĄCZNIKI



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

ZAKŁAD PIELĘGNIARSTWA GERIATRYCZNEGO

Warszawa, 04.01.2022

Sz. Pan Prof. Mirosław Wielgoś
Kierownik I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii

Szanowny Panie Profesorze,

Zwracam się z uprzejmą prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentek w ciąży leczonych w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii WUM:

- będących po transplantacji wątroby,
- będących po transplantacji nerki,
- nie będących po przeszczepie, będące w ciąży / po urodzeniu dziecka

Projekt badawczy otrzymał zgodę Komisji Bioetycznej WUM (AKBE/54/2021).

Po wyrażeniu zgody materiał badawczy zostałby wykorzystany do napisania pracy doktorskiej przez doktorantkę WNoZ, mgr Monikę Pendraszewską. Tytuł pracy: „Długoterminowa ocena wyników leczenia pacjentek będących w ciąży po przeszczepieniu wątroby lub nerki”. Praca będzie stanowiła cykl publikacji, ze współautorstwem i afiliacją I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii.

Na podjęcie współpracy wyraziła zgodę Pani Prof. Bronisława Pietrzak oraz Pani doc. Zoulikha Jabiry-Zieniewicz.

Opiekunem naukowym pracy doktorskiej jest Dr hab. n. med. Łukasz Czyżewski.

W załączniku zamieszczam projekt pracy doktorskiej.

*P. Prof. B. Pietrzak
Prof. doc. Z. Wielech
p/o opieki
mimo 04.01.2022.*

ul. Oczyki 4
02-007 Warszawa
www.geriatria.wum.edu.pl

tel.: +48 22 622 96 82
faks: +48 22 622 96 85
klinikageriatrii@wum.edu.pl

2 po review
KIEROWNIK
Zakładu Pielęgniarstwa Geriatrycznego
[Signature]
dr hab. n. med. Łukasz Czyżewski

KIEROWNIK
I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii
[Signature]
Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Pielęgniarstwa Nefrologicznego

Warszawa, 10.02.2021 r.

mgr Monika Pendraszewska

Studia doktoranckie

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Tel. 515 173 243

e.mail : m.saran@op.pl

Sz. Pani Prof. dr hab. med. Magdalena Durlik
Kierownik Kliniki Medycyny Transplantacyjnej,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Szanowna Pani Profesor,

Uprzejmie proszę o wyrażenie zgody na przeprowadzenie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentek w ciąży po transplantacji nerki lub wątroby leczonych w Klinice Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych WUM.

Po wyrażeniu zgody materiał badawczy zostałby wykorzystany do napisania pracy doktorskiej w Zakładzie Pielęgniarstwa Nefrologicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Opiekunem naukowym pracy doktorskiej jest Dr hab.n.med. Łukasz Czyżewski.

W załączniku projekt pracy doktorskiej.

Cerzyco popieram

Prof. dr hab. n. med. JANUSZ WYŻGAŁ
SPECJALISTA CHOROBY WEWN.
NEFROLOGIA, TRANSPLANTOLOG
IMMUNOLOG KLINICZNY
9364589

Z poważaniem

*Pendraszewska
Monika*

popieram
Kierownik
Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii
i Chorób Wewnętrznych
Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Pielęgniarstwa Nefrologicznego

Warszawa, 15.02.2021 r.

mgr Monika Pendraszewska

Studia doktoranckie

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Tel. 515 173 243

e.mail : m.saran@op.pl

Sz. Pani Prof. dr hab. n. med. Bronisława Pietrzak
Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i
Noworodka
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Szanowna Pani Profesor,

Uprzejmie proszę o wyrażenie zgody na przeprowadzenie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentek w ciąży po transplantacji nerki lub wątroby leczonych w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka WUM.

Po wyrażeniu zgody materiał badawczy zostałby wykorzystany do napisania pracy doktorskiej w Zakładzie Pielęgniarstwa Nefrologicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Opiekunem naukowym pracy doktorskiej jest Dr hab.n.med. Łukasz Czyżewski.

W załączniku projekt pracy doktorskiej.

Z poważaniem

*Pendraszewska
Monika*

Pozdrawiam

*Prof. dr hab. n. med. Bronisława Pietrzak
spec. ginekolog-położnik
5772927*

15.02.2021



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 19 kwietnia 2021r.

AKBE/ 54 / 2021

Dr hab. n. med. Łukasz Czyżewski
Zakład Pielęgniarstwa Nefrologicznego
Wydział Nauki o Zdrowiu
ul. Oczki 4,
02 – 007 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 19 kwietnia 2021 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. "Długoterminowa ocena wyników leczenia pacjentek będących w ciąży po przeszczepieniu wątroby lub nerki." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust. 1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz