

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-333-338

Трансплантация солидных органов и беременность

М.А. Лысенко¹, П.В. Козлов², В.М. Грабовский¹, И.Ю. Кокая¹, И.П. Осокин¹¹ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме ведения беременности, родов и послеродового периода после трансплантации солидных органов. Представлены статистические данные по количеству и структуре трансплантаций органов. Наиболее значимые вопросы ведения беременности у реципиентов трансплантированных органов включают определение оптимальных критериев мониторинга функции материнского трансплантата, оценку влияния беременности и медикаментов на развитие гестационных осложнений и развивающийся плод. Рассмотрены основные фармакологические группы препаратов иммуносупрессивной терапии, риски, осложнения и исходы беременности, связанные с приемом этих препаратов; актуальные вопросы подготовки и ведения беременности, а также родоразрешения женщин — реципиентов трансплантата печени и почек. Приведен анализ влияния грудного вскармливания в условиях постоянного приема иммуносупрессивной терапии на постнатальный период развития новорожденного. Согласно имеющимся в настоящее время данным благоприятный исход беременности у женщин с трансплантированными органами наиболее вероятен при наступлении беременности не ранее 1 года после трансплантации на фоне стабилизации функции органа, тщательном контроле состояния беременной и трансплантата, оптимальном подборе иммуносупрессивной терапии, динамическом мониторинге состояния плода на протяжении всего периода гестации и своевременном родоразрешении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, трансплантация, печень, почки, иммуносупрессивная терапия, осложнение, грудное вскармливание.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лысенко М.А., Козлов П.В., Грабовский В.М. и др. Трансплантация солидных органов и беременность. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(4):333–338. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-333-338.

Solid organ transplantation and pregnancy

M.A. Lysenko¹, P.V. Kozlov², V.M. Grabovskiy¹, I.Yu. Kokaya¹, I.P. Osokin¹¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper highlights the management of pregnancy, delivery, and the postpartum period after solid organ transplantation. First, statistical data on the prevalence and pattern of organ transplantation are addressed. The most relevant issues of pregnancy management in organ transplant recipients include identifying optimal criteria of transplant function monitoring, assessment of pregnancy and medication effects on the fetus, and pregnancy complication development. Next, the authors review major pharmacological classes of immunosuppressive therapy, pregnancy risks, complications, and outcomes associated with these medications, relevant pregnancy planning and management issues, and delivery in liver and kidney transplant recipients. Finally, the effect of breastfeeding (in the context of regular immunosuppressive therapy) on the postnatal period is discussed. Current data demonstrate that favorable pregnancy outcome after organ transplantation is most likely at least one year after transplantation in case of stable organ functioning, careful monitoring of recipient and transplant, adequate immunosuppressive therapy, diagnostic monitoring of fetus throughout pregnancy, and timely delivery.

KEYWORDS: pregnancy, transplantation, liver, kidney, immunosuppressive therapy, complications, breastfeeding.

FOR CITATION: Lysenko M.A., Kozlov P.V., Grabovskiy V.M. et al. Solid organ transplantation and pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(4):333–338 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-333-338.

ВВЕДЕНИЕ

Количество реципиентов трансплантатов органов прогрессивно растет (рис. 1), и успехи в трансплантации солидных органов, связанные с внедрением современных хирургических технологий и развитием медикаментозной терапии, в первую очередь иммуносупрессивной, привели к улучшению показателей выживаемости и качества жизни.

Восстановление функции органов повышает вероятность благоприятного перинатального исхода. Однако количество беременностей после трансплантации солидных органов в мире остается ограниченным, а рекомендации

по ведению пациенток и родоразрешению, разрабатываемые профессиональными медицинскими сообществами, не являются универсальными.

По данным Регистра реципиентов трансплантатов органов (Organ Procurement and Transplantation Network, Scientific Registry of Transplant Recipients, OPTN/SRTR) за 2019 г., наибольшее количество беременностей и благоприятных перинатальных исходов зарегистрировано у реципиентов трансплантата почки и печени. Наиболее частым показанием к трансплантации почки является терминальная стадия почечной недостаточности на фоне гломерулонефрита, сахарного диабета, поликистоза почек. При этом по-

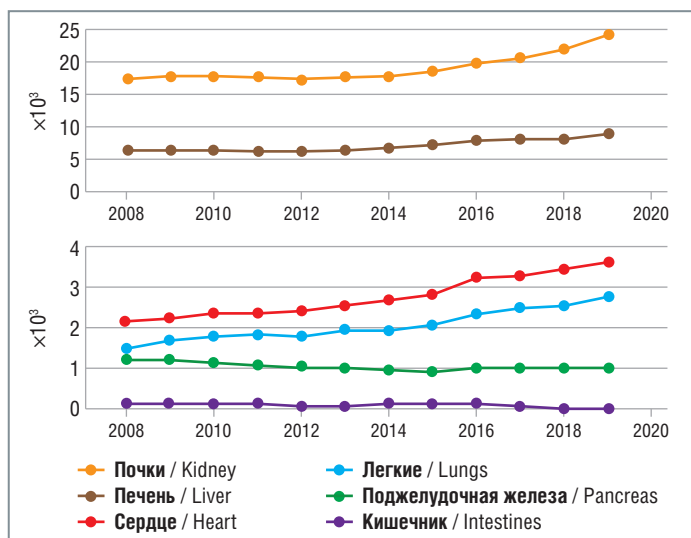


Рис. 1. Общее количество операций по трансплантации органов за 2008–2019 гг. [1]

Fig. 1. The total number of organ transplantations in 2008–2019 [1]

казатель выживаемости трансплантата в течение 1 года превышает 93%. Кандидаты на трансплантацию печени в 95% случаев имеют хронические некурабельные заболевания печени и в 5% — острую печеночную недостаточность. Хронические заболевания, требующие трансплантации, включают в себя цирроз печени в результате гепатита С, В, алкоголизма, первичный билиарный цирроз и склерозирующий холангит. Выживаемость пациентов с трансплантированной печенью в течение 1 года составляет более 88%. Кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца — наиболее распространенные показания для трансплантации сердца. Трансплантация легких проводится пациентам с терминальной стадией заболевания и ожидаемой выживаемостью без трансплантации менее 2 лет, а основными показаниями являются эмфизема, хроническая обструктивная болезнь легких, первичная легочная гипертензия и муковисцидоз. Показатель выживаемости в течение 1 года после трансплантации легких и сердца достигает 90% и более, однако количество беременностей, позволяющее провести достоверный статистический анализ, пока ограничено [1–3].

Наиболее значимые вопросы ведения беременностей у реципиентов трансплантированных органов включают определение оптимальных критериев мониторинга функции материнского трансплантата, оценку влияния беременности и медикаментов на развитие гестационных осложнений и развивающийся плод. Остается актуальным вопрос о влиянии беременности на функцию трансплантата в долгосрочной перспективе, а также возможных неблагоприятных последствиях медикаментозной терапии на развитие потомства и будущих поколений.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ИСХОД

Препараты для поддержания выживаемости трансплантата и предотвращения реакции отторжения разрабатываются с 1960-х годов и используются в качестве стартовой терапии, в первую неделю после трансплантации с целью минимизации острого отторжения и интоксика-

ции, а также в режиме поддерживающей терапии для обеспечения продолжительной иммуносупрессии.

Развитие иммуносупрессивной терапии направлено на создание эффективных препаратов с минимальной токсичностью, при этом для минимизации побочных эффектов и токсичности используются комбинированные методы лечения. Первой эффективной комбинацией иммуносупрессантов были кортикостероиды (пероральный преднизолон) и азатиоприн. Главная цель терапии — предотвращение эпизодов острого отторжения, которые влияют на выживаемость трансплантата и повышают риск хронического отторжения, не имеющего эффективного лечения и неизбежно ведущего к потере трансплантата [3].

Преднизолон используется более 45 лет в поддерживающей терапии, а внутривенное введение *метилпреднизолона* — в стартовой терапии и в лечении реакции отторжения. Преднизолон не проникает через плаценту и в поддерживающей дозе оказывает минимальный эффект на развитие плода. В исследованиях на животных кортикостероиды вызвали развитие расщелины неба, однако этот эффект не был подтвержден у людей. Вместе с тем прием кортикостероидов ассоциирован с высоким риском развития преждевременного разрыва оболочек и надпочечниковой недостаточности у новорожденных. В настоящее время в связи с большим количеством побочных эффектов и развитием синдрома отмены кортикостероидная терапия применяется значительно реже [4, 5].

Азатиоприн до открытия и внедрения циклоспорина использовался как основной иммуносупрессант. В настоящее время используется в качестве дополнительного компонента иммуносупрессивной терапии. Азатиоприн внесен FDA в категорию D в результате выявленных неблагоприятных эффектов у новорожденных, включающих атрофию вилочковой железы, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, транзиторные хромосомные аберрации, сепсис [6].

В настоящее время азатиоприн чаще заменяется продуктами микофеноловой кислоты (МРА) — микофенолата мофетилем и микофеноловой кислотой с кишечнорастворимым покрытием.

Микофеноловая кислота — селективный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ключевой фермент синтеза пуринов), блокирующий синтез гуанозинового нуклеотида. Подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, поскольку пролиферация лимфоцитов зависит в основном от синтеза пуринов *de novo*. Механизм действия препарата дополняет механизм действия ингибиторов кальциневрина (в том числе циклоспорина), ингибирующих продукцию цитокинов и воздействующих на Т-лимфоциты в фазе покоя клеточного цикла. Применяется с целью профилактики острого отторжения трансплантата почки у получающих базовую иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина и/или глюкокортикостероидами. Исследования репродуктивной токсичности, проведенные на животных, подтверждают потенциальный риск тератогенности, в том числе задержки развития плода. Клинические данные показали увеличение числа выкидышей, случаев мальформаций и структурных пороков развития у новорожденных с внутриутробным воздействием МРА. Специфические пороки включали микроотию, деформацию уха, деформации лица, в том числе расщепление верхнего неба. FDA внесло МРА в категорию безопасности D. Женщинам репродуктивного возраста, применяющим МРА, рекомендуется предохра-

няться от беременности и прекратить прием препаратов не менее чем за 6 нед. до зачатия [3, 6].

Циклоспорин, первый ингибитор кальциневрина, применяется в двух небиоэквивалентных лекарственных формах — циклоспорина и модифицированного циклоспорина — с одним или двумя дополнительными препаратами, например с преднизолоном и/или азатиоприном или МРА. Побочные эффекты включают гипертензию и нефротоксичность. Убедительных доказательств тератогенного риска не получено [3, 7].

Такролимус имеет более благоприятный профиль побочных эффектов, чем циклоспорин. В исследованиях на животных потеря плода ассоциируется с высокими дозами. Транзиторная неонатальная гипергликемия была выявлена в результате высокой распространенности диабета у матерей. Такролимус обычно применяется в комбинации с другими иммуносупрессантами. Как и для циклоспорина, риск тератогенного влияния является минимальным. У детей раннего возраста, подвергнутых воздействию циклоспорина или такролимуса в утробе матери, результаты когнитивного и физического развития оказались сопоставимы с таковыми в общей популяции. Долгосрочное нейрокогнитивное развитие детей, родившихся от матерей — реципиентов трансплантата почки, является обнадеживающим, несмотря на высокую частоту преждевременных родов и низкий вес новорожденных [7, 8].

Сиролимус относится к антипролиферативным препаратам, классифицируется как ингибитор mTOR (мишень рапамицина млекопитающих, рапамицин — исследуемое название сиролимуса). Сиролимус и его структурные аналоги эверолимус и белатацепт, в отличие от ингибиторов кальциневрина, не являются нефротоксичными и вызывают меньше побочных эффектов. Используется в комбинации с циклоспорином, или такролимусом, или преднизолоном. В исследованиях на животных тератогенный эффект не подтвержден, однако были выявлены снижение массы тела, замедленная оссификация и увеличение перинатальной смертности. Данные о негативном влиянии на беременность

у женщин, в том числе в связи с повышенным риском выкидыша и врожденными пороками развития, недостаточны и неубедительны [8, 9].

Эверолимус, ингибитор mTOR, обладает более высокой биодоступностью при приеме внутрь и более коротким периодом полувыведения, обеспечивая более быстрое достижение стабильного уровня в крови, чем сиролимус. В исследованиях на животных ежедневное введение эверолимуса в процессе органогенеза приводило к увеличению преждевременных потерь и ранней резорбции плода. Данные о врожденных пороках развития на фоне приема эверолимуса во время беременности отсутствуют [9].

Белатацепт — это инженерно-синтезированный рекомбинантный белок, который специфически блокирует взаимодействие CD28 с CD80 и CD86, селективно ингибируя ключевой костимулирующий сигнал, необходимый для активации Т-лимфоцитов. В исследованиях на животных доказано отсутствие аномалий и пороков развития у потомства. Существует только один отчет о неблагоприятном влиянии белатацепта в комбинации с МРА на течение беременности у человека, осложнившейся выкидышем на 8-й неделе [10].

Современные схемы лечения обычно включают комбинацию основного иммуносупрессанта, чаще всего это ингибитор кальциневрина с антиметаболитом, таким как МРА, совместно или без преднизолона. Препараты с единым механизмом действия не используются совместно.

В таблице 1 приведены примеры некоторых наиболее распространенных иммуносупрессоров, механизмы их действия и потенциальные побочные эффекты [3].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

Наиболее значимыми факторами, влияющими на течение беременности, риск развития гестационных осложнений и перинатальный исход, выступают: 1) функция трансплантированного органа; 2) интер-

Таблица 1. Иммуносупрессивные препараты: механизмы действия, побочные эффекты [3]

Table 1. Immunosuppressive drugs: mechanisms of action, adverse effects [3]

Препарат Agent	Вид терапии Type of therapy	Механизм действия Mechanism of action	Побочный эффект Adverse effects
Алемтузумаб (моноклональное АТ) Alemtuzumab (monoclonal Ab)	Стартовая Starting	Лизис лимфоцитов Lymphocyte lysis	Реакция гиперчувствительности Hypersensitivity reactions
Базиликсимаб (моноклональное АТ) Basiliximab (monoclonal Ab)	Стартовая Starting	Блокатор IL2Ra Т-лимфоцитов IL2Ra blocker	
Преднизолон, метилпреднизолон Prednisolone, methylprednisolone	Поддерживающая Maintenance Стартовая Starting	Ингибитор лейкоцитов Leukocyte inhibitor	Диабет, лимфоцитолит, асептический некроз головки бедренной кости Diabetes, lymphocytolysis, osteonecrosis of the femoral head
Азатиоприн Azathioprine	Поддерживающая Maintenance	Ингибитор пролиферации Т-клеток Inhibitor of T cell proliferation	Лейкопения Leukopenia
Микофенолата мофетил, микофеноловая кислота Mycophenolate mofetil, mycophenolic acid	Поддерживающая Maintenance	Ингибитор пролиферации лимфоцитов Inhibitor of lymphocyte proliferation	Диарея, лейкопения Diarrhea, leukopenia
Циклоспорин, такролимус Cyclosporine, tacrolimus	Поддерживающая Maintenance	Ингибитор Т-клеток T cell inhibitor	Нефротоксичность, нейротоксичность Nephrotoxicity, neurotoxicity
Сиролимус, эверолимус Sirolimus, everolimus	Поддерживающая Maintenance	Ингибитор Т-клеток T cell inhibitor	Анемия, гиперлипидемия, тромбоцитопения Anemia, hyperlipidemia, thrombocytopenia
Белатацепт Belatacept	Поддерживающая Maintenance	Ингибитор костимуляции Co-stimulation inhibitor	

вал между трансплантацией и зачатием; 3) течение основной (причина трансплантации) и сопутствующей экстрагенитальной патологии; 4) эффективность поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

Характерными особенностями акушерских исходов являются более высокая частота недоношенности и низкая масса тела при рождении (в зависимости от типа трансплантации) по сравнению с общей популяцией. Частота врожденных пороков развития колеблется от 1,8% до 7,8% среди детей реципиентов трансплантата почек и печени [1, 3]. В целом показатели врожденных пороков развития были аналогичны таковым в общей популяции пациентов (общая совокупность) в случае, когда МРА не являлась частью иммуносупрессивной терапии матери. Изучение развития нервной системы у детей в возрасте 3–15 лет, подвергшихся воздействию циклоспорина внутритрубно, не показало существенных различий в когнитивном развитии или поведении по сравнению с детьми, не подвергавшимися такому воздействию. Отдельную озабоченность вызывает возможность возникновения неясных аномалий, которые могут повлиять на долгосрочный рост и развитие, а также на следующее поколение. Существует опасение, что изменения

в субпопуляциях Т-клеток могут повлиять на эффективность вакцинации или долгосрочный иммунитет [11].

Большинство беременностей с трансплантатом почки, в том числе у реципиентов с СКВ-нефритом, ассоциированы с более высоким риском преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии и недоношенности, обусловленной элективным родоразрешением. Перинатальный исход у женщин — реципиентов трансплантата почки, как правило, благоприятный [11].

В таблице 2 представлены данные о течении беременности и перинатальных исходах у пациенток с трансплантированной почкой в зависимости от вида иммуносупрессивной терапии при среднем интервале от трансплантации до зачатия более 5 лет [3].

Беременные после трансплантации печени, как правило, высокотолерантны к гестационным осложнениям, в первую очередь к развитию преэклампсии, и имеют более благоприятный перинатальный исход по сравнению с беременными — реципиентами почки [12, 13].

Наиболее частое осложнение у женщин с трансплантированной печенью по сравнению с реципиентами других органов — внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). Частота ВХБ у реципиентов с трансплантацией печени в 6 раз выше, чем в общей популяции. Однако симптомы ВХБ исчезают после родов и не имеют связи с последующей функцией трансплантата. Другие потенциальные осложнения включают HELLP-синдром, жировую дистрофию печени, тромботические микроангиопатии. К группе высокого потенциального риска дисфункции трансплантированной печени и неблагоприятного перинатального исхода следует отнести беременных, у которых трансплантация связана с гепатитом В [14–16].

В таблице 3 представлены данные течения беременности и перинатального исхода у пациенток с трансплантированной печенью в зависимости от вида иммуносупрессивной терапии при среднем интервале от трансплантации до зачатия более 6 лет [3].

Таблица 2. Исходы беременностей у женщин — реципиентов почечного трансплантата (n=16 970) [3]

Table 2. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients (n=16,970) [3]

Осложнение/исход Complications/outcome	Азатиоприн и/или предни- золон / Azathi- oprine and/or prednisone	Цикло- спорин Cyclo- sporine	Такро- лимус Tacroli- mus
Осложнения беременности/трансплантата Complications of pregnancy/transplant			
Гестационная артериальная гипертензия Gestational arterial hypertension	25%	60%	53%
Гестационный сахарный диабет Gestational diabetes	5%	9%	9%
Преэклампсия / Preeclampsia	22%	32%	35%
Отторжение трансплантата во время беременности Transplant rejection during pregnancy	1%	1%	2%
Отторжение трансплантата в течение 2 лет после родов Transplant rejection 2 years after delivery	4%	7%	9%
Перинатальный исход Perinatal outcomes			
Мертворождение / Stillbirth	2%	2%	1,4%
Средний срок гестации, нед. Mean gestational age, weeks	36,4±3,3	35,8±3,4	35,4±3,6
Преждевременные роды (<37 нед.) Premature birth (<37 weeks)	47%	52%	52%
Врожденные пороки развития Birth defects	2,2%	4%	8%
Неонатальная смертность, n (%) Neonatal death, n (%)	6 (1,3)	11 (1,7)	5 (1,6)

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ И ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

После трансплантации пациентки должны быть проинформированы о высокой вероятности восстановления фертильности и необходимости контроля за наступлением беременности. Всем реципиентам необходимо обеспечить интервал от трансплантации до зачатия, позволяющий достичь стабильной функции трансплантата и уменьшить уровень иммуносупрессивной терапии до минимального поддерживающего уровня. Подтверждена высокая частота прерывания беременности и послеродового отторжения трансплантата в случае, когда интервал между трансплантацией и зачатием составляет менее 6 мес. Оптимальный интервал до наступления беременности при стабильной функции трансплантата должен составлять около 1 года, но не менее 6 мес. с момента пересадки [3].

Междисциплинарный консультативный подход и обследование при подготовке к беременности должны обеспечить комплексную оценку функции трансплантата, оптимальный эффективный режим поддерживающей иммуносупрессивной терапии и компенсацию течения сопутствующих заболеваний (например, сахарного диабета, артериальной гипертензии, активности системных аутоиммунных заболеваний

Таблица 3. Исходы беременностей у женщин — реципиентов трансплантата печени (n=409) [3]**Table 3.** Pregnancy outcomes in liver transplant recipients (n=409) [3]

Осложнение/исход / Complications/outcome	Циклоспорин / Cyclosporine	Такролимус / Tacrolimus
Осложнения беременности/трансплантата / Complications of pregnancy/transplant		
Гестационная артериальная гипертензия / Gestational arterial hypertension	35%	17%
Гестационный сахарный диабет / Gestational diabetes	1%	13%
Преэклампсия / Preeclampsia	24%	22%
Отторжение трансплантата во время беременности / Transplant rejection during pregnancy	6%	3%
Отторжение трансплантата в течение 2 лет после родов / Transplant rejection 2 years after delivery	5%	4%
Перинатальный исход / Perinatal outcomes		
Мертворождение / Stillbirth	1,6%	1%
Средний срок гестации, нед. / Mean gestational age, weeks	36,9±3,3	36,2±3,6
Преждевременные роды (<37 нед.) / Premature birth (<37 weeks)	35%	44%
Врожденные пороки развития, n (%) / Birth defects, n (%)	6 (4,2)	7 (4,0)
Неонатальная смертность, n (%) / Neonatal death, n (%)	1 (0,7)	1 (0,6)

и др.). Необходимо рекомендовать проведение регламентированной вакцинации по показаниям. С пациенткой целесообразно обсудить риски неблагоприятного течения беременности и перинатального исхода, в том числе недоношенности и рождения маловесного ребенка.

Ведение беременности пациенток — реципиентов трансплантационных органов осуществляется согласно регламентирующим документам профессиональных медицинских сообществ и подразумевает тщательный мониторинг функции трансплантационного органа, оценку риска реализации и своевременную диагностику артериальной гипертензии, гестационного сахарного диабета, больших акушерских синдромов, в том числе преэклампсии, HELLP-синдрома и тромбоцитопенической микроангиопатии. Риск отторжения трансплантата повышается с середины беременности, что требует более тщательного наблюдения и оценки уровней иммуносупрессивных препаратов. Концентрация иммуносупрессантов в крови снижается во время беременности вследствие увеличения объема циркулирующей крови матери и метаболизма плода, однако в большинстве случаев дозировка при беременности не требует изменения. Клинический и лабораторный мониторинг функционального состояния пересаженных органов и уровня иммуносупрессивных препаратов целесообразно проводить каждые 4 нед. до 32-й недели, каждые 2 нед. до 36-й недели и каждую неделю до родоразрешения [3, 17, 18].

Родоразрешение путем кесарева сечения выполняется у 38–58% пациенток во всех группах реципиентов солидных органов по различным показаниям. Влагалищные роды можно рассматривать в качестве оптимального метода родоразрешения при отсутствии акушерских показаний к оперативному родоразрешению и неблагоприятного перинатального исхода в анамнезе. Влагалищные роды следует вести в соответствии с общепринятыми принципами с применением регионарной анестезии. Для реципиентов почек эпизиотомия проводится на стороне, противоположной аллотрансплантату. Иммуносупрессивная терапия не должна прерываться во время родов [3, 18, 19].

В послеродовом периоде проводится комплексный лабораторный и инструментальный контроль функции трансплантата, в том числе биопсия по показаниям. Коррекция дозы иммуносупрессивных препаратов осуществляется

в течение 1 мес. после родов, особенно если дозировка была изменена во время беременности.

Грудное вскармливание. Недавние исследования и данные OPTN/SRTR показали, что прием поддерживающих доз преднизолона, азатиоприна, циклоспорина и такролимуса относительно безопасен для ребенка. Внутривнутреннее воздействие иммуносупрессантов более негативно, чем через грудное молоко, и на сегодняшний день не обнаружены неблагоприятные отдаленные эффекты у новорожденных, находившихся на грудном вскармливании при приеме матерью преднизолона, азатиоприна, циклоспорина и/или такролимуса. Поэтому за исключением тех случаев, когда реципиенты трансплантата применяют лекарства, относительно которых информация о негативных эффектах при грудном вскармливании недостаточна (продукты с микофеноловой кислотой, сиролимус, эверолимус и белатацепт), рекомендация грудного вскармливания для них может быть приемлемой, так как в этом случае преимущества грудного вскармливания преобладают над неблагоприятным риском [1, 20–22].

Необходимо помнить о более высокой частоте развития послеродовой депрессии среди реципиентов трансплантата, которая может привести к пропуску приема препарата или отказу от него. В связи с этим рекомендуется в течение нескольких месяцев после родов тщательный мониторинг и патронаж. Неотъемлемой частью ведения родильниц — реципиентов трансплантационных органов является консультирование по вопросам контрацепции [3, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный краткий анализ литературы позволяет утверждать, что на современном этапе развития фармакотерапии и перинатальной медицины благоприятный исход беременности у женщин с трансплантационными органами наиболее вероятен при наступлении беременности не ранее 1 года после трансплантации на фоне стабилизации функции органа, тщательном контроле состояния беременной и трансплантата, оптимальном подборе иммуносупрессивной терапии, динамическом мониторинге состояния плода на протяжении всего периода гестации и своевременном родоразрешении.

Литература/References

1. Organ Procurement and Transplantation Network, Scientific Registry of Transplant Recipients. OPTN/SRTR Annual Data Report 2019. *Am J Transplant.* 2021;21, Suppl S2:1–604. DOI: 10.1111/ajt.16497.
2. United Network for Organ Sharing. History. 2017. (Electronic resource.) URL: <http://www.unos.org/transplantation/history> (access date: 09.05.2021).
3. Davison J., Moritz M. Pregnancy after transplantation. In: James D., Steer Ph., Weiner C. et al., eds. *High-Risk Pregnancy: management options.* 5th ed. Cambridge University Press. 2017:1445–1469. DOI: 10.1017/9781108664677.050.
4. Oren D., Nulman I., Makhija M. et al. Using corticosteroids during pregnancy: are topical, inhaled, or systemic agents associated with risk? *Can Fam Physician.* 2004;50:1083–1085.
5. Park-Wyllie L., Mazzotta P., Pastuszak A. et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62:385–392. DOI: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z.
6. Cleary B.J., Kailen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects. Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85:647–654. DOI: 10.1002/bdra.20583.
7. Paziana K., Del Monaco M., Cardonick E. et al. Ciclosporin use during pregnancy. *Drug Saf.* 2013;36:279–294. DOI: 10.1007/s40264-013-0034-x.
8. Kainz A., Harabacz I., Cowrick I.S. et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation.* 2000;70:1718–1721. DOI: 10.1097/00007890-200012270-00010.
9. Keller F., Wiesner S., Bunjes I. et al. Safety and efficacy of everolimus after kidney and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant.* 2012;17:52–58. DOI: 10.12659/AOT.883694.
10. Heeman U., Viklicky O. The role of belatacept in transplantation: results and implications of clinical trials in the context of other new biological immunosuppressant agents. *Clin Transplant.* 2013;27:E3–E11. DOI: 10.1111/ctr.12044.
11. Shah S., Venkatesan R.L., Gupta A. et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):24. DOI: 10.1186/s12882-019-1213-5.
12. Josephson M.A., McKay D.B. Women and transplantation: fertility, sexuality, pregnancy, contraception. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20:433–440. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.06.005.
13. Marson E.J., Kamarajah S.K., Dyson J.K. et al. Pregnancy outcomes in women with liver transplants: Systematic review and meta-analysis. *Hpb.* 2020;22:1102–1111. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.05.001.
14. Conte D., Fraquell M., Prati D. et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology.* 2000;31:751–755. DOI: 10.1002/hep.510310328.
15. Akarsu M., Unek T., Avcu A. et al. Evaluation of pregnancy outcomes after liver transplantation. *Transpl Proc.* 2016;48:3373–3377. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.09.033.
16. Valentin N., Guerrero I., Rozenshteyn F. et al. Pregnancy Outcomes After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(3):491–504. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001105.
17. Lim T.Y., Gonsalkorala E., Cannon M.D. et al. Successful pregnancy outcomes following liver transplantation is predicted by renal function. *Liver Transplant.* 2018;24:606–615. DOI: 10.1002/lt.25034.
18. Blume C., Pischke S., von Versen Höynck F. et al. Pregnancies in liver and kidney transplant recipients: a review of the current literature and recommendation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:1123–1136. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.021.
19. Madej A., Mazanowska N., Szpotanska-Sikorska M. et al. Delivery method in patients after liver or kidney transplantation. *Transpl Proc.* 2018;50:2150–2153. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.05.003.
20. Nyberg G., Haljamäe U., Frisenette-Fich C. et al. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation.* 1998;65:253–255. DOI: 10.1097/00007890-199801270-00019.
21. Constantinescu S., Pai A., Coscia L.A. et al. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:1163–1173. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.09.001.
22. Bramham K., Chusney G., Lee J. et al. Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:563–567. DOI: 10.2215/CJN.06400612.

23. Deshpande N., Coscia L.A., Gomez-Lobo V. et al. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6:116–125.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лысенко Марьяна Анатольевна — д.м.н., главный врач ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-2636-2558.

Козлов Павел Васильевич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0002-9916-6128.

Грабовский Василий Михайлович — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-7048-4827.

Кокая Инга Юрьевна — к.м.н., заведующая родильным домом ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-0637-1537.

Осокин Иван Павлович — заведующий отделением патологии беременности ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0003-2957-7236.

Контактная информация: Козлов Павел Васильевич, e-mail: drkpv@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.09.2021.

Поступила после рецензирования 18.10.2021.

Принята в печать 12.11.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Maryana A. Lysenko — Dr. Sc. (Med.), Head Doctor, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhottnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2636-2558.

Pavel V. Kozlov — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0002-9916-6128.

Vasily M. Grabovskiy — Deputy Head Doctor for Obstetrical Gynecological Service, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhottnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7048-4827.

Inga Yu. Kokaya — C. Sc. (Med.), Head of the Maternity Department, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhottnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0637-1537.

Ivan P. Osokin — Head of the Department of Pregnancy Complications, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhottnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2957-7236.

Contact information: Pavel V. Kozlov, e-mail: drkpv@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 23.09.2021.

Revised 18.10.2021.

Accepted 12.11.2021.