

# Těhotenství u pacientek s CKD a komplikace s tím spojené z pohledu gynekologa

MUDr. Jan Dvořák

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

## SOUHRN

Těhotenství u pacientek s CKD je vysoce rizikové. Těhotenství vede k četným změnám ve funkci ledvin a vyžaduje specifický přístup při péči o těhotné s CKD. Pacientky ve fertilním věku je nutné o tomto riziku poučit a těhotenství plánovat. Pacientka by se neměla snažit otěhotnět, pokud nemá kompenzované základní onemocnění. Je nutné pravidelné sledování koncentrace kreatininu v séru, jehož hodnota je v těhotenství v korelaci s rizikem předčasného porodu. V případě těhotenství u pacientky s CKD je nutné pečlivé monitorování a úprava medikace. Péče o těhotné pacientky s CKD vyžaduje mezioborovou spolupráci.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** chronické onemocnění ledvin - nízká porodní hmotnost - porod - proteinurie - předčasný porod - těhotenství

Těhotenství u pacientek s chronickým onemocněním ledvin (CKD) je spojováno s vysokým počtem komplikací, a to i u pacientek s CKD ve stadiu 1.<sup>1</sup> S přibývajícím počtem pacientek s CKD, lepší diagnostikou a včasnou terapií je stále větší počet pacientek, které CKD onemocní ve fertilním věku před dosažením reprodukčních plánů. Počet pacientek s CKD není přesně znám, zvláště u pacientek s mírným stupněm onemocnění, ale prevalence CKD v populaci žen ve fertilním věku se dle literatury odhaduje na 3 %. CKD má ovšem negativní vliv na fertilitu, kdy hlavně vyšší stadia ji významně snižují, přesto jsou popsány případy těhotenství u žen s CKD ve stadiu 5.

CKD je klasifikováno dle glomerulární filtrace, která je s proteinurií nejčastěji používaným markerem CKD. Ovšem v těhotenství dochází v ledvinách k velkým změnám. Velikost ledviny se zvětšuje o přibližně 30 %. Častým náhodným nálezem je fyziologická hydronefróza, kterou nacházíme obvykle vpravo vzhledem k útlaku pravého ureteru interní ilickou arterií. Změna tlaku krve je pozorovatelná již v průběhu menstruačního cyklu a po otěhotnění dochází multifaktoriálně ke snížení středního tlaku krve přibližně o 10 mm Hg. Zvýšení glomerulární filtrace je ovlivněno v těhotenství hodnotou progesteronu, který rovněž pravděpodobně zvyšuje průtok krve ledvinami. Dochází k produkci reninu v ovariu a decidue a hodnota

angiotenzinu se zvyšuje následkem zvýšené hodnoty estrogenu. I přes zvýšené koncentrace reninu a angiotenzinu dochází v těhotenství k vazodilataci vlivem nízké odpovědi na angiotenzin II následkem zvýšené koncentrace progesteronu a vaskulárním endotelovým růstovým faktorem (VEGF) indukovaným prostacyklinem. V prvním trimestru těhotenství se zvyšuje průtok krve ledvinami a následně se ve třetím trimestru normalizuje. Zvyšuje se rovněž permeabilita kapilár, což vede ke zvýšení proteinurie. Glomerulární filtrace se v těhotenství zvyšuje s délkou gestace až o 40 % v době porodu v porovnání s netěhotnou populací. Tyto změny by měly vymizet do šesti týdnů od porodu.<sup>2</sup> Z těchto důvodů glomerulární filtrace není vhodná jako marker progresu CKD u těhotných žen. Za nejběžnější marker funkce ledvin v těhotenství se považuje koncentrace kreatininu v séru a proteinurie. Monitorace hodnoty urey je také nutná a na některých pracovištích je používána jako primární marker funkce ledvin. Pro klinickou praxi je důležité poukázat v prvé řadě na to, že v těhotenství se za fyziologické považují jiné hodnoty než u běžné populace. Tyto změny fyziologických hodnot je důležité si uvědomovat, protože laboratoře většinou neudávají rozptyl fyziologických hodnot pro těhotné a může snadno dojít k přehlédnutí nefyziologického výsledku či k reakci na jinak fyziologickou hodnotu. Hodnota hemoglobi-

TAB. 1 Vybrané potenciálně škodlivé léky v těhotenství

Název/skupina léku	Účinky na plod	Období největšího účinku na plod
Inhibitory ACE	Růstová restrikce plodu, selhání ledvin plodu, hypoplazie plic, mikrocefalie, úmrtí plodu,...	Od 13. týdne
Betablokátory	Růstová restrikce plodu	Do 34. týdne
Amiodaron	Dysfunkce štítné žlázy	Od 10. týdne
Antiepileptika	Urogenitální defekty, faciální dysmorfie, hypoplazie končetin, růstová restrikce, poruchy vývoje CNS a srdce,...	Od 18. do 60. dne
Warfarin	Vertebrální abnormality, intrakraniální hemoragie, defekty CNS,...	Od 6. do 9. týdne
Cyklofosfamid	Rozštěpové vady, skeletální defekty	Od 18. do 60. dne
NSA	Oligohydramnion, anurie plodu, předčasný uzávěr <i>ductus arteriosus</i>	Od 13. týdne
Metotrexát	Abnormální tvar hlavy – předčasný uzávěr švů, zrakové a skeletální defekty	Od 18. do 60. dne
Retinoidy	Defekty CNS, rozštěpové vady, abnormality cév, defekty končetin	Od 18. do 60. dne
Antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, trimetidin, ...)	Abnormality CNS, gastrointestinální defekty, dysmorfismus, růstová restrikce,...	Od 18. do 60. dne
Lithium	Kardiální defekty	Od 18. do 60. dne
Tetracyklinová ATB	Vznik skvrn na dentici	Od 13. týdne
Chinolonová ATB	Teoretické poškození kloubních chrupavek	Od 13. týdne
Benzodiazepiny	Rozvoj závislosti plodu	Peripartální období
Mykofenolát mofetil	Intrauterinní úmrtí, abnormality CNS, ledvin, obličeje, končetin	Od 18. dne

ACE – angiotenzin konvertující enzym; ATB – antibiotikum; CNS – centrální nervový systém

nu v těhotenství klesá vlivem hemodiluce a eventuálně nedostatkem železa a za hranici anémie je považována hodnota hemoglobinu 110 g/l. Rovněž leukocytóza je v těhotenství normální a fyziologická hodnota je stanovena na  $15 \times 10^9/l$ . Počet trombocytů v těhotenství mírně klesá, ale pokles pod  $150 \times 10^9/l$  je varovný. Kvůli zvýšené filtrační schopnosti ledvin v těhotenství je za fyziologickou hranici sérového kreatinu považována hodnota 77  $\mu\text{mol}/l$ .<sup>3</sup> Vzhledem k fyziologické proteinurii v těhotenství je za její fyziologickou hranici považována hodnota 0,3 g/24 h. Hranice hypertenze je v těhotenství snížena a za hypertenzi se v těhotenství považuje tlak krve  $\geq 140/90$  mm Hg naměřený opakovaně v rámci alespoň dvou ze tří po sobě jdoucích vyšetření.

Spektrum onemocnění ledvin, se kterým se v těhotenství setkáváme, je široké. Mezi nejčastější se řadí vrozené vývojové vady ledvin, hypertenzní nefroskleróza, diabetická nefropatie, glomerulonefritidy, jako např. IgA nebo systémový lupus erythematoses (SLE), výjimkou nejsou dnes ani pacientky po transplantaci ledvin.

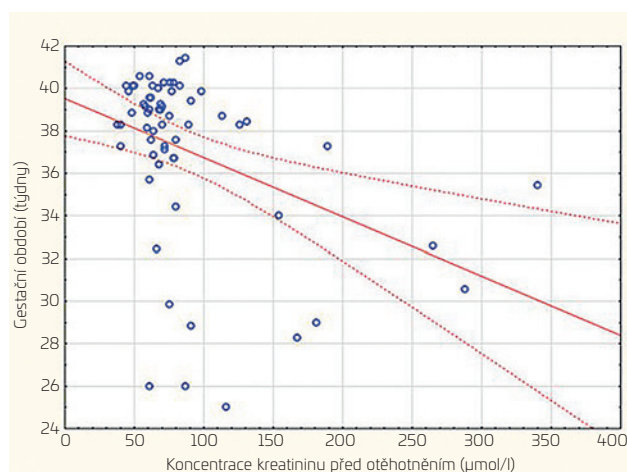
Pokud má pacientka diagnostikované CKD již před početím ve fertilním věku, je vhodné prodiskutovat její reprodukční plány a graviditu plánovat poté, co je pacientka informována o možných rizicích pro ni a pro plod. Otázka na plánování gravidity by měla být položena při každé návštěvě ve fertilním věku pacientky. Každá pacientka

s CKD by měla být poučena o vhodnosti užívání antikoncepce a nutnosti plánování těhotenství. Má-li pacientka kontraindikované užívání hormonální antikoncepce, je ke zvážení použití jiných metod antikoncepce jako např. nitroděložního tělíska či minimálně bariérové antikoncepce. Pacientka by se neměla snažit o početí, pokud nemá stabilizované základní onemocnění. Rovněž již v případě plánování těhotenství je vhodná úprava medikace. Mezi léky striktně kontraindikované v těhotenství patří např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, které jsou jinak lékem volby. Úprava medikace u pacientek s potvrzeným těhotenstvím a CKD je nutná a je ke zvážení např. míra imunoprese včetně sledování hodnoty imunopresiva. Výběr další často používané a nevhodné medikace v případě těhotenství je uveden v **tabulce 1**. V případě diagnostiky těhotenství je vhodné nejen stanovení koncentrace lidského choriového gonadotropinu (hCG) nebo stanovení hCG z moči, ale i zapojení kontroly ultrazvukem. Elevovaná koncentrace hCG může být u pacientek s významně sníženou renální funkcí i bez přítomnosti těhotenství vlivem nedostatečného vylučování hCG.

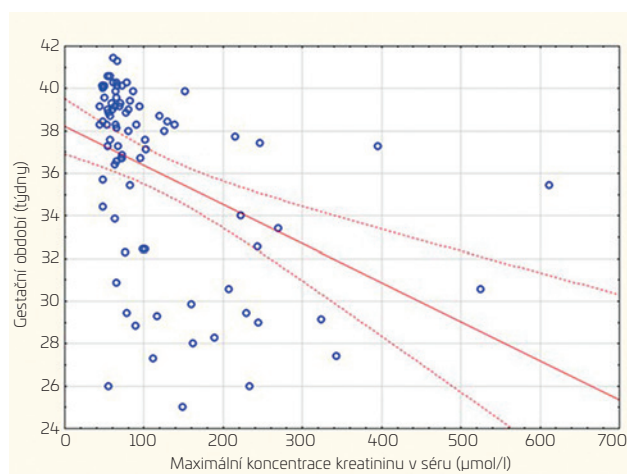
S CKD je spojována řada komplikací pro ženu i pro plod. U pacientek s CKD je vysoká frekvence císařského řezu (na našem pracovišti 64 %), což může být spojeno s nutností ukončit těhotenství předčasně v případě horších se renálních parametrů. Předčasný porod s nutností

intenzivní péče o novorozence na jednotce intenzivní péče je častým jevem u pacientek s CDK a je nutno o riziku předčasného porodu pacientku důkladně informovat. Je patrné, že riziko předčasného porodu je v přímé korelaci s koncentrací kreatininu v séru.<sup>4</sup> Z toho důvodu je nutné znát koncentraci kreatininu v séru před plánovanou graviditou a těhotenství plánovat pouze v případě kompenzace základního onemocnění ledvin. U pacientek, které nemají renální funkci sníženou, není riziko předčasného porodu zvýšené oproti běžné populaci. Korelace koncentrace kreatininu v séru před otěhotněním a v případě předčasného porodu u pacientek s CKD je znázorněna na **obrázku 1**. Riziko předčasného porodu se rovněž zvyšuje u pacientek s preexistující hypertenzí a CKD.<sup>5</sup> Také koncentrace kreatininu v séru v graviditě negativně koreluje s délkou gestace, viz **obrázek 2**. Proteinurie je rovněž popsána jakožto významný rizikový faktor pro předčasný porod. Studie udávají vyšší riziko nízké porodní hmotnosti plodu u pacientek s CKD, riziko růstové retardace plodu je však sporné.<sup>1,6</sup> Ze současných dat je patrné, že koncentrace kreatininu v séru jak před porodem, tak i maximální naměřená v těhotenství je v nepřímé korelaci k porodní hmotnosti plodu.<sup>4</sup> Riziko úmrtí plodu v děloze je srovnatelné s běžnou populací dle práce autorů Piccoli a spol.<sup>1</sup> Sporná je otázka zhoršení renálních parametrů po porodu u pacientek s CKD. Pacientky s IgA glomerulonefritidou, které mají základní kompenzované onemocnění, nemají riziko zhoršení renálních parametrů po porodu.<sup>7,8</sup> U těhotných pacientek s IgA glomerulonefritidou 3. a 4. stadia došlo ke zhoršení renálních parametrů oproti pacientkám s IgA, které těhotné nebyly.<sup>8</sup> Tato problematika je zatím nedostatečně prozkoumána a data ohledně vlivu těhotenství na zhoršení renálních funkcí jsou nyní nedostatečná k vytvoření jasného závěru a je nutný další intenzivní výzkum na toto téma.

Diagnostika CKD v těhotenství je značně problematická. Není dána jasná klasifikace a klinický obraz se značně překrývá s jinými onemocněními v těhotenství. Mezi problematické patří otázka preeklampsie, která je definována jako hypertenze s proteinurií vznikající po 20. týdnu těhotenství. V případě rozvinutých symptomů je obtížné odlišit preeklampsii od CKD, které se projevilo v těhotenství, či zdali nedošlo ke zhoršení základního onemocnění ledvin. Jakožto možný diagnostický marker lze použít poměr rozpustné tyrozinkinázy 1 podobné fms (sFlt-1) a placentárního růstového faktoru (PlGF). Poměr sFlt-1/PlGF se dle dostupných dat jeví jakožto možný marker invaze trofoblastu a jeho elevované hodnoty svědčí pro vysoké riziko rozvoje preeklampsie v krátké době, kdy jeho hodnoty jsou hlavně negativně prediktivní. Frekvence preeklampsie u žen s CKD není jasně stanovena a značně se liší mezi jednotlivými studiemi. Obecně je CKD uváděno jakožto rizikový faktor pro rozvoj preeklampsie v těhotenství. Projevy preeklampsie by měly vymizet po šestinedělí, a pokud po porodu stále přetrvává zvýšení tlaku krve či proteinurie, je nutno pátrat po příčině. Biopsie jako definitivní



OBR. 1 Vliv pregestační hodnoty kreatininu na délku těhotenství.



OBR. 2 Vliv maximální koncentrace kreatininu v séru na délku těhotenství.

diagnostická metoda, i když není striktně kontraindikována v 1. a 2. trimestru, se pro vysoké riziko krvácení z místa biopsie ledviny v těhotenství běžně nepoužívá a je vhodné ji provést až po šestinedělí.

Britský doporučený postup pro péči o těhotné pacientky s CKD je vzhledem k absenci českého doporučeného postupu možné dobře implementovat i do naší situace.<sup>9</sup> Níže v tomto odstavci lze nalézt vybraná doporučení z britského doporučeného postupu a interní doporučení Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK. Péče o těhotné pacientky s CKD vyžaduje vždy multioborovou spolupráci nefrologa s perinatologem. U pacientek je nutné včasné nasazení profylaxe preeklampsie podáváním nízkodávkované kyseliny acetylsalicylové (v naší klinické praxi 100 mg tbl. p.o. 1× denně) již co nejdříve od potvrzení těhotenství až do 36. týdne těhotenství. Vhodné je nasazení nízkomolekulárního heparinu u těhotných pacientek s CKD v profylaktické dávce. Cílový tlak krve by se měl pohybovat mezi 120/70 mm Hg a 149/90 mm Hg, ale přílišné snižování tlaku krve může být na úkor perfuze placenty, a proto je nutno tlak krve snižovat velmi

šetřně. Těhotenská anémie nemusí být způsobena pouhou hemodilucí a nedostatkem železa, ale může být zaviněna rovněž nedostatečnou produkcí erythropoetinu ledvinami s nutností jeho suplementace. U těhotných pacientek je obecně popisováno vyšší riziko infekce močových cest a u pacientek s CKD je toto riziko ještě zvýšené. Průběh močové infekce v těhotenství může být oligosymptomatický a je třeba na něj pomýšlet i v případě absence subjektivních obtíží pacientky. U těhotných pacientek je doporučováno léčit i asymptomatickou bakteriurii pro obavy ze zvýšeného rizika předčasného porodu. Minimální péče gynekologa-porodníka spočívá v provedení všech doporučených vyšetření dle českého doporučeného postupu pro péči o těhotnou pacientku. Pravidelná monitorace tlaku krve a laboratorních parametrů je nutná při každé návštěvě. Kontrola krevního obrazu a renálních parametrů je vhodná od druhého trimestru minimálně jednou měsíčně. Pravidelné ultrazvukové měření plodu je vhodné ve třetím trimestru pro vyloučení hypotrofizace plodu. Dialýza není běžná u těhotných pacientek s CKD a nese s sebou rizika pro plod, ale je ke zvážení v případě elevace urey nad 15 mmol/l. Těhotné pacientky s CKD by neměly přenášet a je vhodné porod indukovat již mezi 38. a 40. týdnem těhotenství pro snížení rizika pro plod. Po porodu je vhodné opět změnit medikaci pacientky,

eventuálně zastavit laktaci a nasadit účinnější terapii. Kojení jako takové není kontraindikováno v případě CKD a je vhodné v něm pacientky podporovat. U pacientek s CKD je namísto zvážit nutriční podporu se zvýšenou suplementací bílkovin a eventuálně kontaktovat nutričního specialistu.

Otoky, zvláště distálně na končetinách, jsou běžným projevem v těhotenství. Pokud dochází k rychlé progresi otoků, je namísto pomýšlet v diferenciální diagnostice na rozvoj preeklampsie či zhoršení CKD. Terapie otoků v případě, že pacientku značně obtěžují, je problematická pro nízkou efektivitu. Primární terapie spočívá v režimových opatřeních (elevace dolních končetin, vyvarování se přílišné námahy) či ve zvýšeném příjmu bílkovin. Intravenózní podávání přípravku albuminu či jiných bílkovin je značně finančně neefektivní v případě signifikantní proteínurie. K úpravě otoků dochází s odstupem po porodu při stabilizaci CKD. Podání diuretik jako terapie otoků či tlaku krve je doporučováno pouze v případě hrozícího či rozvinutého plicního edému nebo edému mozku.

Péče o těhotné pacientky s CKD je komplikovaná a vždy vyžaduje mezioborovou spolupráci. Pacientky je vhodné referovat do zařízení, které má možnost zajistit vyšetření jak nefrologem, tak perinatologem, ale i do zařízení disponujícího oddělením neonatologie s možností intenzivní péče o plod.

### LITERATURA

1. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2011–2022.
2. Hussein W, Lafayette RA. Renal function in normal and disordered pregnancy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:46–53.
3. Wiles K, Bramham K, Seed PT, et al. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep* 2018;4:408–419.
4. Dvořák J, Koucký M, Jančová E, et al. Chronic kidney disease and pregnancy outcomes. *Sci Rep* 2021;11:24535.
5. Wiles K, Webster P, Seed PT, et al. The impact of chronic kidney disease Stages 3–5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:2008–2017.
6. Kendrick J, Sharma S, Holmen J, et al. Kidney disease and maternal and fetal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2015;66:55–59.
7. Piccoli GB, Kooij IA, Attini R, et al. A systematic review on maternal-foetal outcomes in pregnant women with IgA nephropathy: A case of “late-maternal” preeclampsia? *J Clin Med* 2018;7:212.
8. Su X, Lv J, Liu Y, et al. Pregnancy and Kidney Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2017;70:262–269.
9. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol* 2019;20:401.