

## РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН И АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Проведенный авторами анализ литературы показал, что аллотрансплантация и иммуносуппрессия не являются препятствием для развития нормальной беременности и рождения здорового ребенка. Аллотрансплантация внутренних женских гениталий с использованием микрохирургической техники, правильный выбор схемы иммуносуппрессивной терапии, активная тактика ведения беременных после трансплантации - перечисленные мероприятия, в перспективе, станут новым этапом развития современных репродуктивных технологий. Необходимо дальнейшее изучение перспектив аллогенной трансплантации внутренних половых органов (комплекса: матка - маточные трубы - яичники) женщинам, у которых они по ряду причин отсутствуют, а репродуктивная функция нереализована.

Уровень развития современной медицины позволил превратить трансплантацию органов из экстраординарного клинического эксперимента в эффективный метод лечения, который возвращает многих пациентов к жизни, обеспечивая ее высокое качество. В мире увеличивается число молодых женщин с выполненной или планируемой аллотрансплантацией органов, репродуктивная функция которых еще не реализована; многие из них после операции беременеют. По данным *Wingardner G.L., Matas A.J.* (1992), большинство беременностей заканчивается нормальными родами, однако высокая токсичность иммуносуппрессивных препаратов оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, на мать и на плод. И хотя прогноз возникновения беременности после аллотрансплантации в целом благоприятный, необходимо тщательное изучение воздействия на ее течение препаратов, используемых для подавления реакции отторжения трансплантата (РОТ). Решение данного вопроса позволит сохранить репродуктивную функцию у женщин после аллогенной пересадки органов.

Больше всего информации в мире накоплено о состоянии репродуктивной функции женщин после перенесенной аллотрансплантации почек. Это объясняется наибольшей долей трансплантаций почек среди всех выполняемых пересадок органов. По данным *Davison J.M.* (1987), беременеет 1 из 50 женщин репродуктивного возраста с функционирующим почечным аллотрансплантатом. На сегодняшний день на-

считывается около 3200 таких беременностей. Некоторые женщины с успехом родоразрешились двойнями и даже тройнями, у многих после операции наступило 2 и более беременностей. У одной пациентки за период 16 лет после операции родилось 5 живых детей и был 1 выкидыш без какого-либо отрицательного влияния на состояние трансплантата (при этом продолжался прием иммуносуппрессивных препаратов) [18,20].

Пересаженные почки обычно хорошо функционируют во время беременности, у некоторых пациенток после аллотрансплантации наблюдалось повышение почечной фильтрации, значительно снижающееся в III триместре и после родов не восстанавливающееся до исходного уровня. Известны случаи развития острой почечной недостаточности, отторжение трансплантата и смертельные случаи во время беременностей. Некоторые авторы указывают на развитие тяжелых инфекционных осложнений иммуносуппрессивной терапии: эндометрит, раневая инфекция после кесарева сечения, абсцессы, цитомегаловирусная инфекция, сепсис и пневмония (*Aspergillus, Pneumocystis, Mycobacterium tuberculosis* и *Listeria*) [7,11,12,15]. Преждевременные роды (45%), гипертензия и преэклампсия (30%) и задержка развития плода (20%) являются наиболее частыми осложнениями этих беременностей.

На сегодняшний день имеется недостаточно информации о течении беременностей и родов у пациенток с аллотрансплантацией других органов, однако результаты сходны с полученными пос-

ле пересадки почек. Начиная с 1980-х годов нынешнего века женщины фертильного возраста с онкологической патологией или тяжелыми гематологическими заболеваниями успешно лечатся с использованием аллотрансплантации костного мозга. Нарушение функции яичников от использования циклофосфида в предоперационной подготовке у некоторых женщин снижает фертильность. По данным Scott J.R. (1992), после пересадки костного мозга рождено 11 нормальных детей. Из них у 1 женщины развилась преэклампсия, остальные 10 беременностей не имели осложнений. Vincent T.A. (1997) указывает на 29 родов у женщин, перенесших трансплантацию печени. При этом материнские осложнения включали повышение уровня активности печеночных энзимов, отторжение трансплантата (на сроке 36 нед.), реактивный гепатит, надпочечниковую недостаточность и эндометрит. Частота развития перинатальной патологии – задержка развития плода, преждевременные роды и инфекция новорожденных, была незначительно повышена по сравнению с нормальной популяцией. В литературе имеются данные о 6 нормальных родах после комбинированной пересадки органов почки-поджелудочная железа. У пациенток отмечался нормальный уровень глюкозы в крови, но развившаяся преэклампсия вызвала преждевременные роды у 2 женщин. Известно о развитии 30 беременностей после пересадок сердца (n=27) и легких (n=3). Сердечная функция оставалась удовлетворительной у всех забеременевших и в ходе беременности, и в ходе оперативного родоразрешения. Частые осложнения беременностей включали гипертензию (48%), преэклампсию (24%), преждевременные роды (28%). Из 27 родов было 2 двойни, 10 недоношенных детей и 4 ребенка с неонатальными осложнениями [19].

Наиболее часто схемы прове-

дения иммуносупрессии после аллотрансплантаций включают прием преднизолона, азатиоприна и циклоспорина. Преднизолон является противовоспалительным препаратом, снижающим как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Потенциальные побочные эффекты стероидов включают: снижение толерантности к глюкозе, пептические язвы, остеопороз, задержку жидкости в организме, инфекционные осложнения, задержку заживления ран и умственные расстройства. Азатиоприн – пуриновый аналог, основной механизм действия которого проявляется в снижении клеточной цитотоксичности, а также чувствительности иммунной системы к антителам. При приеме азатиоприна возрастает риск развития инфекционных осложнений и опухолевых процессов. Иногда при приеме отмечается токсическое влияние на печень и подавление функции костного мозга, однако данный эффект обратим и регрессирует при снижении дозы препарата [24]. Циклоспорин (метаболит грибов) – относительно новый иммуносупрессивный агент – все шире используется для предотвращения развития реакции отторжения трансплантата (РОТ). Основным эффектом циклоспорина направлен на ингибирование активности популяции Т-лимфоцитов, ответственных за РОТ [21,23]. Практически не оказывая влияния на инфекционный иммунитет и функционирование костного мозга, циклоспорин обладает гепато- и нефротоксическим действием. Побочные эффекты также включают гирсутизм, тремор, гиперплазию десен и развитие лимфом [21].

Все эти фармакопрепараты проникают через плацентарный барьер. Причина задержки развития плода, наблюдаемая у пациенток, до конца не выяснена. Многие авторы объясняют это не побочным действием препаратов, а в большей мере основным заболеванием, по поводу которого

выполняется трансплантация. И хотя в опытах на животных (с применением глюкокортикоидов, азатиоприна и циклоспорина) отмечена большая частота развития врожденной патологии, статистически значимого ее увеличения в популяции людей не отмечено [1,2,4,11,12].

У женщин, планирующих беременность после аллотрансплантации, не должно быть признаков отторжения трансплантата, тяжелых инфекционных осложнений, сахарного диабета и серьезных побочных эффектов от иммуносупрессивной терапии. Идеальным для беременности считается период от 2 до 5 лет после трансплантации, когда функция аллотрансплантата стабилизирована и дозы иммуносупрессивных препаратов снижены до умеренного уровня [17,18]. Частота спонтанных абортотворений у этих женщин не повышена, но и врач и пациентка должны выполнять необходимые мероприятия по профилактике вирусных, бактериальных и грибковых инфекций (которые могут развиваться на фоне вторичной фармакологической иммуносупрессии). Беременность не влияет на развитие РОТ, поскольку частота РОТ у беременных не отличается от таковой у небеременных женщин. И, наконец, с этими пациентками и членами семьи должны быть решены этические вопросы беременности. Это объясняется не только возможными осложнениями, но и тем фактом, что выживаемость после аллотрансплантаций не достигает 100%, и не все женщины смогут вырастить своих детей. Вопросы трансплантации женских половых органов в какой-то мере решают этот вопрос, поскольку после реализации репродуктивной функции женщинами, аллотрансплантат может быть удален и иммуносупрессивная терапия остановлена.

Ранняя диагностика беременности важна с целью тщательного наблюдения за процессом развития плода. Возможная за-

держка развития плода выявляется на серийных ультразвуковых исследованиях, мониторинге роста титра хорионического гонадотропина. Важными составляющими терапии должны являться оценка функционирования трансплантата, профилактика РОТ, контроль за артериальным давлением, профилактика и лечение инфекции и оценка состояния плода.

Необходимо учитывать, что у пациенток, принимающих иммуносупрессоры, увеличивается заболеваемость интраэпителиальной или инвазивной формами рака гениталий, поэтому некоторые авторы считают необходимым проведение регулярных цитологических исследований [8,17,20]. Некоторые пациентки становятся Rh-сенсibilизированы от трансплантата, попадают в группу риска по заболеваемости вирусом простого герпеса, папилломавирусом, ВИЧ-инфекцией или гепатита. Беременность может повлиять на фармакокинетику циклоспорина, поэтому доза препарата в процессе беременности должна корректироваться. Большое значение имеет антигипертензивная терапия, однако следует избегать приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, спироприл, эналаприл), которые оказывают неблагоприятное действие на плод, проявляющееся развитием олигогидроамниоса, легочной гипоплазией и неонатальной анурией. Лечение акушерских осложнений у реципиентов аллотрансплантатов не имеет своих специфичных особенностей. Повышенный риск инфекционных осложнений требует их активной профилактики при преждевременном излитии плодных вод. Необходимо также избегать использования инвазивных диагностических и лечебных процедур.

Срок родов у данной категории больных часто определяется развитием осложнений беременности: преждевременное излитие

околоплодных вод, преждевременные роды или преэклампсия тяжелой степени. У пациенток, перенесших аллотрансплантацию любых органов (кроме почек), выбор пути и ведение родов не отличаются от таковых у здоровых женщин. В случае аллотрансплантации женских внутренних половых органов, по нашему мнению, целесообразно будет выполнение кесарева сечения с возможным удалением аллотрансплантата.

Несмотря на то, что беременные после трансплантаций относятся к группе высокого риска, большинство детей не имели осложнений неонатального периода. Из осложнений наиболее часто отмечались: респираторный дистресс-синдром, сопутствующие инфекционные осложнения (цитомегаловирус, гепатит и ВИЧ), гипогликемия, гипокальцемиа, надпочечниковая недостаточность, атрофия тимуса, гипоплазия костного мозга, транзиторная лейкопения, снижение уровня IgM и IgG, преходящее повышение креатинина сыворотки. Новорожденного необходимо кормить искусственными питательными смесями, поскольку иммуносупрессивные препараты содержатся в высокой концентрации в грудном молоке (в результате депонирования долгое время даже после прекращения приема препаратов). Большое значение имеет исследование и коррекция нарушений иммунной системы у детей. Из литературных источников известно, что в данной группе наблюдений все рожденные дети живы, развиваются и растут нормально.

Сила иммунного ответа является наибольшей в раннем возрасте, для которого нехарактерны опухолевые заболевания; но она снижается с возрастом - этому соответствует рост частоты развития опухолевого процесса. Заболеваемость раком в группе людей от 25 до 35 лет составляет около 0,06%, и на этот показатель не влияет беременность.

Гестация не изменяет показатель 5-летней выживаемости больных лейкемией, Ходжкинской лимфомой и некоторыми другими солидными опухолями, даже если процесс гормонозависим (карцинома молочной железы). В литературе на сегодняшний день данных о возможности фетоплацентарного метастазирования опухолей у беременных очень мало, поскольку до настоящего момента этот вопрос не был клинической проблемой. Например, карцинома шейки матки встречается 1 на 2000-6000 беременностей, но нет ни одного доказанного случая ее метастазирования в плаценту или плод. Хотя лейкемия и болезнь Ходжкина не редки для женщин репродуктивного возраста, а беременеет каждая 35-я женщина с карциномой молочной железы, не зафиксировано ни одного случая плодного метастазирования этих опухолей. Этот факт особенно интересен в случае с опухолями системы крови, когда огромное число низкодифференцированных опухолевых клеток находится в периферической крови и проходит через плаценту.

Поскольку ткани матери и плода генетически различны, метастазы (от матери к плоду) могут рассматриваться как аллотрансплантат из чужеродных клеток. Редкие случаи передачи опухолевых клеток плоду могут служить примером приобретенной толерантности, при которой плод встречается с чужеродными антигенами до полноценного развития собственной иммунной системы, и в результате не распознает материнские клетки как чужие. И наоборот, в случаях массивного метастазирования меланом от матери к плоду опухолевый процесс плода полностью регрессировал после рождения (сходство с реакцией отторжения трансплантата) [1]. Этот феномен может также объяснить, почему не описано случаев метастазирования материнских опухолей во второй половине беременности, после окончательного становления иммунной системы плода.

Как видно из литературных источников, аллотрансплантация и иммуносуппрессия не являются препятствием для развития нормальной беременности и рождения здорового ребенка. Аллотрансплантация внутренних женских гениталий с использованием микрохирургической техники, правильный выбор схемы иммуносупрессивной терапии, активная тактика ведения беременных после трансплантации - все мероприятия в перспективе станут новым этапом развития современных репродуктивных технологий.

Необходимо дальнейшее изучение перспектив аллогенной трансплантации внутренних половых органов (комплекса: матка - маточные трубы - яичники) женщинам, у которых они по ряду причин отсутствуют, а репродуктивная функция не реализована.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson J.F, Kent S., Machin G.A. Maternal malignant melanoma with placental metastasis: a case report with literature review. *Pediatr. Pathol.* 1989; 9:35.
2. Billington W.D. Maternal-fetal interactions in normal pregnancy. *Baillieres Clin. Immunol. Allergy*, 1988; 2:527.
3. Branch D.W, Scott J.R. The immunology of pregnancy. In: Creasy R., Resnik R., eds. *Maternal fetal medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993:115.
4. Bumgardner G.L, Matas A.J. Transplantation and pregnancy. *Transplant. Rev.*, 1992; 6:139.
5. Davison J.M. Pregnancy in renal allograft recipients: prognosis and management. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1987; 11:1027.
6. Delerive C., Locquet F., Mallart A., et al. Placental metastasis from maternal bronchial oat cell carcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989; 113:556.
7. Dudley D., Daynes R. The immune system in health and disease. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1992; 6(3):393.
8. Fleschler R.G., Sala D.J.: Pregnancy after organ transplantation. *J. Obstet. Gynecol. Neonat. Nurs.*, 24:413, 1995
9. Golub E.S. *Immunology: a synthesis*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1987.
10. Hill N.C.W., Morris N.H, Shaw R.W. et al. Pregnancy after orthotopic liver transplantation. *Br. J. Obstet Gynaecol.*, 1991; 98:719.
11. Johnson P.M. Pregnancy immunology. *Fetal. Mat. Med. Rev.*, 1992; 4:1.
12. Laifer S.A., Guido R.S. Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clinic. Proc.*, 70:388, 1995.
13. Norton P., Scott J.R. Gynecologic and obstetric problems in renal allograft recipients. In: Buchsbaum H.J., Schmidt J. eds. *Gynecologic and obstetric urology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993:657.
14. Radomski J.S., Moritz M.J., Munoz S.J. et al: National Transplantation Pregnancy Registry: Analysis of pregnancy outcomes in female liver transplant recipients. *Liver Transplantation and Surgery*, 1:281, 1995.
15. Roitt I., Brostoff J., Male D. *Immunology*. 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing, 1989.
16. Sargent I.L., Redman C.W.G. Immunobiologic adaptations of pregnancy. *Medicine of the fetus and placenta*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:25.
17. Scott J.R. Pregnancy in transplant recipients. In: Coulam C.B., Faulk W.P., McIntyre J.A. eds. *Immunological obstetrics*. New York: WW Norton, 1992:682.
18. Scott J.R., Branch D.W., Kochenour N.K., Larkin R.M. The effect of repeated pregnancies on renal allograft function. *Transplantation*, 1986; 42:694.
19. Scott J.R., Wagoner L.E., Olsen S.L. et al. Pregnancy in heart transplant recipients: management and outcomes. *Obstet. Gynecol.*, 1993; 82:324.
20. Sims C.J. Organ transplantation and immunosuppressive drugs in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1991; 34:100.
21. Venkataramanan R., Koneru B., Wang C.C.P. et al: Cyclosporin and its metabolites in mother and baby. *Transplantation*, 46:468, 1988.
22. Vincent T.A., Herrine S.T., Moritz M.J. Reproductive function after liver transplantation. *Clinics in Liver Disease*, Vol. 1, 2, Aug. 1997.
23. Wegman T.G. Placental immunotropism: maternal T cells enhance placental growth and function. *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.*, 1987; 15:67.
24. Williamson R.A., Karp L.E. Azathioprine Teratogenicity: Review of the literature and case report. *Obstet. Gynecol.*, 58:247, 1981.