



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Εγκυμοσύνη στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

Ντάσιου Κ. Μαρία

Νοσηλεύτρια ΠΕ

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Δαπόντε Αλέξανδρος, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, Φεβρουάριος, 2024



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE**



**MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»**

**MASTER THESIS
Pregnancy in Chronic Kidney Disease**

Ntasiou K. Maria
Nurse Un

Examination committee:

- Daponte Aleksandros, Professor of Obstetrics Gynecology, University of Thessaly, Supervisor
- Stephanidis Ioannis, Professor of Pathology / Nephrology, University of Thessaly
- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, University of Thessaly

Larissa, February, 2024

Περιεχόμενα

Περίληψη	v
Abstract	vi
Εισαγωγή	1
1. Χρόνια Νεφρική Νόσος σε μη Εγκύους.....	3
1.1 Εννοιολογικό Πλαίσιο	3
1.2 Επιδημιολογία.....	6
1.3 Παθοφυσιολογία	7
2. Χρόνια Νεφρική Νόσος σε Εγκύους.....	9
2.1 Φυσιολογία των νεφρών στην εγκυμοσύνη	9
2.2 Ορισμός.....	11
2.3 Επιδημιολογία.....	12
2.4 Γονιμότητα και χρόνια νεφρική νόσος	13
2.4.1 Ποσοστά εγκυμοσύνης σε γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο	13
2.4.2 Μηχανιστικές επιπτώσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου	14
2.4.3 Αντιμυλλέριος ορμόνη	16
2.4.4 Αντισύλληψη	17
3. Εγκυμοσύνη στη Χρόνια Νεφρική Νόσο	21
3.1 Αιμοκάθαρση και εγκυμοσύνη	22
3.1.1 Αιμοκάθαρση για διατήρηση της εγκυμοσύνης.....	24
3.1.2 Περιτοναϊκή κάθαρση για διατήρηση εγκυμοσύνης	26
3.2 Εγκυμοσύνη σε λήπτριες νεφρικού μοσχεύματος	27
3.3 Προβλήματα σχετιζόμενα με την εγκυμοσύνη	30
3.3.1 Υπέρταση.....	30
3.3.2 Αναιμία.....	31
3.3.3 Ορυκτολογική νόσος των οστών	31
3.4 Διατροφή	32
3.5 Μαιευτικά αποτελέσματα και εμβρυϊκή φροντίδα.....	32
Συμπεράσματα.....	36
Βιβλιογραφία	41

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο πανεπιστήμιο Θεσσαλίας και συγκεκριμένα στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα ειδίκευσης στη νεφρολογική φροντίδα, κατά το έτος 2023.

Η ολοκλήρωση αυτής της εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη υποστήριξη του επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Δαπόντε Αλέξανδρου, αναπληρωτή καθηγητή του πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Οφείλω επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στον καθηγητή νεφρολογίας κ. Στεφανίδη Ιωάννη για όλες τις γνώσεις και την υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των μαθημάτων.

Ευχαριστώ, ακόμη, το σύζυγό μου Βαγγέλη και το γιό μου Χρήστο για την αμέριστη συμπαράσταση, στήριξη και βοήθεια που μου προσέφεραν σε όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω πολύ τους γονείς μου, Κωνσταντίνο και Σεβαστή, οι οποίοι υπήρξαν πάντα ένα ανεκτίμητο στήριγμα σε όλη τη διαδρομή των σπουδών με μέχρι σήμερα.

Εγκυμοσύνη στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για δυσμενείς εκβάσεις που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη.

Σκοπός: Σκοπό της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η διερεύνηση της εγκυμοσύνης σε έγκυες με χρόνια νεφρική νόσο.

Μεθοδολογία: Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στα πλαίσια της εργασίας ήταν απλή ανασκόπηση της υπάρχουσας διεθνούς και εγχώριας βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση των άρθρων έγινε στις επιστημονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Science Direct, Cinahl, Google Scholar, και Academia με τη χρήση των λέξεων – κλειδιά: εγκυμοσύνη (pregnancy), έγκυες (pregnant women), χρόνια νεφρική νόσος (chronic kidney disease), έρευνες (research), ανασκοπήσεις (reviews). Σαν χρονική περίοδος ορίστηκε η δεκαετία και για τις ανάγκες της παρούσας διπλωματικής επιλέχθηκαν και παρουσιάζονται μόνο επιστημονικές δημοσιεύσεις.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τα ευρήματα και τα δεδομένα της τελευταίας 10ετίας διαπιστώνουμε ότι συχνά καταγράφονται αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ορισμένες μετα – αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν δείξει αυξημένους κινδύνους προεκλαμψίας, καισαρικής τομής, προωρότητας, χαμηλού βάρους γέννησης και ανάγκης εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών.

Συμπεράσματα: Οι γυναίκες σε όλα τα στάδια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας μπορούν να επωφεληθούν από την προσεκτική συμβουλευτική και βελτιστοποίηση πριν από την εγκυμοσύνη, καθώς και από την προσεκτική αξιολόγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά την περίοδο μετά τον τοκετό.

Λέξεις – Κλειδιά: εγκυμοσύνη, έγκυες, χρόνια νεφρική νόσος, έρευνες, ανασκοπήσεις.

Pregnancy in Chronic Kidney Disease

Abstract

Introduction: Women with chronic kidney disease are at greater risk for adverse pregnancy-related outcomes.

Aim: The aim of this thesis is to investigate pregnancy in pregnant women with chronic kidney disease.

Methodology: The methodology followed in this study was a simple review of the existing international and domestic literature. The articles were searched in the scientific databases PubMed, Science Direct, Cinahl, Google Scholar, and Academia using the keywords: pregnancy, pregnant women, chronic kidney disease, research, reviews. The time period was defined as the decade and for the purposes of this thesis only scientific publications were selected and presented.

Results: According to the findings and data of the last 10 years, we find that often conflicting results are recorded. Some meta-analyses and systematic reviews have shown increased risks of pre-eclampsia, caesarean section, prematurity, low birth weight and need for admission to neonatal intensive care unit.

Conclusions: Women in all stages of chronic kidney failure can benefit from careful counseling and optimization before pregnancy, as well as careful assessment during pregnancy and in the postpartum period.

Key words: pregnancy, pregnant women, chronic kidney disease, research, reviews.

Εισαγωγή

Το ζήτημα της εγκυμοσύνης σε προχωρημένα χρόνια νεφρική νόσο (XNN) απασχολεί τη διεθνή επιστημονική κοινότητα εδώ και δεκαετίες: οι πρώτες σειρές περιπτώσεων εγκύων γυναικών σε αιμοκάθαρση δημοσιεύθηκαν από τους Herwing και συν. το (1965) και τους Orme και συν. το (1968), ενώ το 1971 ακολούθησε μια ιταλική ομαδική μελέτη που ανέφερε τις πρώτες επιτυχείς εγκυμοσύνες κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης (Confortini and Galanti, 1971). Μεταγενέστερες μελέτες που διεξήχθησαν στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες περιέγραψαν και χαρακτήρισαν περαιτέρω τις επιτυχείς εγκυμοσύνες σε γυναίκες υπό αιμοκάθαρση.

Παράλληλα με την αύξηση των δεδομένων, από το 1980 έως σήμερα παρατηρήθηκε αύξηση έως και 90% στο ποσοστό επιτυχούς εγκυμοσύνης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (Reddy and Holley, 2007; Manisco and Poti, 2015). Επιβεβαιωτικά στοιχεία αυτής της τάσης βρίσκονται στο μητρώο ANZDATA (Australian and New-Zealand Dialysis and Transplant registry), το οποίο έδειξε αύξηση των ποσοστών εγκυμοσύνης των γυναικών υπό αιμοκάθαρση με την πάροδο των ετών, από 0,67 ανά 1000 ασθενείς ετησίως μεταξύ 1986 και 1995 σε 3,3 ανά 1000 μεταξύ 1996 και 2008 (Shahir and Briggs, 2013). Οι εγκυμοσύνες σε γυναίκες υπό αιμοκάθαρση αποτελούν μερικές από τις πιο περίπλοκες κλινικές προκλήσεις για τους γιατρούς (Jesudason, et al., 2014).

Όπως και οι έγκυες γυναίκες στον κοινό πληθυσμό, ο οργανισμός της γυναίκας υφίσταται αρκετές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του όγκου του αίματος, της απέκκρισης πρωτεϊνών στα ούρα, της καρδιακής παροχής και της αύξησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) κατά 50% περίπου (Wiles and Chappell, 2019). Στους νεφρούς, η υπερδιήθηση οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα κρεατινίνης ορού, καθώς και σε χαμηλότερη αγγειακή αντίσταση και αρτηριακή πίεση (Wiles and Chappell, 2019; Harel and McArthur, 2019). Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, είτε υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είτε όχι, έχουν ένα πολύπλοκο σύνολο συννοσηροτήτων που μπορεί να είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν, ειδικά σε αυτό το πλαίσιο. Η χρόνια νεφρική νόσος από μόνη της μπορεί να επιπλοκή την εγκυμοσύνη, πράγμα που ισχύει και για οποιαδήποτε από τις συνοδές παθήσεις της.

Υπό το πρίσμα αυτό σκοπό της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η διερεύνηση της εγκυμοσύνης σε έγκυες με χρόνια νεφρική νόσο. Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στα πλαίσια της εργασίας ήταν απλή ανασκόπηση της υπάρχουσας διεθνούς και εγχώριας βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση των άρθρων έγινε στις επιστημονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Science Direct, Cinahl, Google Scholar, και Academia με τη χρήση των λέξεων – κλειδιά: εγκυμοσύνη (pregnancy), έγκυες (pregnant women), χρόνια νεφρική νόσος (chronic kidney disease), έρευνες (research), ανασκοπήσεις (reviews). Σαν χρονική περίοδος ορίστηκε η δεκαετία και για τις ανάγκες της παρούσας διπλωματικής επιλέχθηκαν και παρουσιάζονται μόνο επιστημονικές δημοσιεύσεις.

Η εργασία περιλαμβάνει συνολικά τρία κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το εννοιολογικό πλαίσιο, η επιδημιολογία και η παθοφυσιολογία τις χρόνιας νεφρικής νόσου σε μη εγκύους. Στο δεύτερο κεφάλαιο καταγράφεται το εννοιολογικό πλαίσιο της ΧΝΝ στις εγκύους παραθέτοντας επιδημιολογικά στοιχεία Και στοιχεία γονιμότητας. Το τρίτο και τελευταίο κεφάλαιο περιλαμβάνει τη διαδικασία της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ΧΝΝ. Η εργασία ολοκληρώνεται με την αποτύπωση των συμπερασμάτων.

1. Χρόνια Νεφρική Νόσος σε μη Εγκύους

1.1 Εννοιολογικό Πλαίσιο

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) είναι ένας γενικός όρος που περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα ασθενειών με μη φυσιολογική δομή ή λειτουργία των νεφρών, με επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου (Levin and Stevens, 2014). Η ταξινόμηση της χρόνιας νεφρικής νόσου βασίζεται στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) και/ή σε ένα μη φυσιολογικό επίπεδο λευκωματίνης που μετράται στα ούρα (Πίνακας 1 και 2). Η χρονιότητα της νεφρικής νόσου ορίζεται ως η επιμονή της μη φυσιολογικής σπειραματικής διήθησης και/ή του παθολογικού ιζήματος στα ούρα για περισσότερο από τρεις μήνες.

Η σπειραματική διήθηση είναι η διαδικασία με την οποία παράγεται ένα υπερδιήθημα από το αίμα καθώς αυτό διέρχεται από τα σπειραματικά τριχοειδή. Αποτελεί το καλύτερο μέτρο της νεφρικής λειτουργίας τόσο στην υγεία όσο και στην ασθένεια. Αν και ο νεφρός έχει μεταβολικό και ενδοκρινικό ρόλο εκτός από την απεκκριτική λειτουργία, η σπειραματική διήθηση υπερισχύει, καθώς οι περισσότερες άλλες νεφρικές λειτουργίες μειώνονται παράλληλα με τη μείωση του GFR (KDIGO, 2013).

Η συμπερίληψη της αιτιολογίας και της λευκωματουρίας στους ορισμούς της νόσου της χρόνιας νεφρικής νόσου αποσκοπεί στη βελτίωση των παλαιότερων ταξινομήσεων, οι οποίες βασίζονταν στον GFR σε απομόνωση (National Kidney Foundation, 2002). Αυτός ο πολυδιάστατος ορισμός της χρόνιας νεφρικής νόσου υπενθυμίζει στους κλινικούς γιατρούς τη σημασία τόσο της υποκείμενης παθολογικής διαδικασίας όσο και του σχετικού κινδύνου που συνεπάγεται η πρωτεϊνουρία. Ωστόσο, η γλώσσα της «σταδιοποίησης» της XNN σε πέντε κατηγορίες ολοένα και πιο σοβαρής νεφρικής νόσου παραμένει. Στα στάδια XNN 3-5, η απώλεια της σπειραματικής διήθησης είναι κλινικά σημαντική και η νεφρική νόσος ταξινομείται ως μέτρια έως σοβαρή. Θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης, συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης και της μεταμόσχευσης, μπορεί να ενδείκνυνται για άτομα με XNN σταδίου 5.

Πίνακας 1: Κατηγορίες του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) στην ΧΝΝ (Levin and Stevens, 2014). a = μόνο CKD εάν υπάρχουν άλλες ενδείξεις νεφρικής βλάβης π.χ. λευκωματουρία, αιματουρία, δομική νεφρική διαταραχή

GFR κατηγορία	Τιμή GFR ml/min/1.73m ²	Ορολογία της νεφρικής λειτουργίας	Στάδιο (National Kidney Foundation, 2002)
G1 ^a	>90	Κανονική ή υψηλή	1
G2 ^a	60-89	Ελαφρώς μειωμένη	2
G3a	45-59	Ήπια έως μέτρια μειωμένη	3a
G3b	30-44	Μέτρια έως σοβαρά μειωμένη	3b
G4	15-29	Σοβαρά μειωμένη	4
G5	<15	Νεφρική ανεπάρκεια	5

Πίνακας 2: Κατηγορίες αλβουμινουρίας στη ΧΝΝ (Levin and Stevens, 2014)

Αλβουμινουρία κατηγορία	Αλβουμίνη ρυθμός απέκκρισης (AER) mg/24h	Αλβουμίνη προς κρεατινίνη αναλογία (ACR)		Ορολογία αλβουμινουρίας
		mg/mmol	mg/g	
A1	<30	<3	<30	Κανονικό έως ήπια αυξημένο
A2	30-300	3-30	30-300	Μέτρια αυξημένο
A3	>300	>30	>300	Σοβαρά αυξημένο

Οι ορισμοί της νόσου βασίζονται σε έναν "πραγματικό" GFR. Ωστόσο, ο GFR δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα στον άνθρωπο και προέρχεται από την κάθαρση ενδογενών ή εξωγενών διαλυτών ουσιών που αποβάλλονται με σπειραματική διήθηση (Levey and Inker, 2017). Η κλινική πρακτική χρησιμοποιεί εκτιμήσεις του GFR με βάση τις συγκεντρώσεις κρεατινίνης στον ορό. Η κρεατινίνη ορού μεμονωμένα αποτελεί υποκατάστατο δείκτη του GFR, διότι επηρεάζεται τόσο από τον GFR όσο και από μη-GFR παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της μυϊκής μάζας, της διαιτητικής πρόσληψης, της σωληναριακής έκκρισης και της εξωνεφρικής αποβολής από το γαστρεντερικό σύστημα (KDIGO, 2013).

Η επιρροή αυτών των μη-GFR καθοριστικών παραγόντων σημαίνει ότι υπάρχει ένα ευρύ φάσμα πιθανών ρυθμών σπειραματικής διήθησης για μια ενιαία συγκέντρωση κρεατινίνης. Για παράδειγμα, μια κρεατινίνη ορού 1,5mg/dL (132μmol/L) μπορεί να αντιστοιχεί σε μετρούμενο GFR οπουδήποτε από 20 έως 90ml/min/1.73m² (Levey και Inker, 2017).

Η ανακρίβεια της μεμονωμένης μέτρησης της κρεατινίνης ορού οδήγησε στη δημιουργία τύπων, οι οποίοι εκτιμούν τον GFR από τις συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό ηλικίας, φύλου και εθνικότητας ως υποκατάστατα για μη μετρήσιμους, μη καθοριστικούς παράγοντες του GFR. Η συνήθης αναφορά της νεφρικής λειτουργίας σε όρους εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) εισήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2006 με τη χρήση του τύπου Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Ο τύπος MDRD δημιουργήθηκε από μια κοόρτη 1628 ασθενών με νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένων 645 γυναικών και 197 ασθενών μαύρης εθνικότητας. Αυτός αντικαταστάθηκε από την εξίσωση της CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), η οποία αναπτύχθηκε από μια κοόρτη 5504 συμμετεχόντων τόσο με όσο και χωρίς νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένων 2391 γυναικών. Η CKD-EPI αποδείχθηκε ότι είναι πιο ακριβής, ότι είναι λιγότερο πιθανό να υποεκτιμήσει τον GFR σε υψηλότερες τιμές και ότι επέδειξε καλύτερη συσχέτιση με τις δυσμενείς εκβάσεις (Matsushita et al., 2012). Ο eGFR που προκύπτει από την CKD EPI συνιστάται για την κλινική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας τόσο από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Αριστείας Φροντίδας (NICE) (NICE, 2015a) όσο και από το Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (KDIGO, 2013).

Η χρήση των τύπων του eGFR για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της χρόνιας νεφρικής νόσου απαιτεί επίγνωση των πιθανών πηγών σφάλματος που περιλαμβάνουν ακραίες τιμές του σωματικού μεγέθους και της διατροφής, καθώς και την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που τροποποιούν είτε τη σωληναριακή έκκριση είτε τη μη νεφρική κάθαρση της κρεατινίνης (KDIGO, 2013). Επιπλέον, οι τύποι eGFR απαιτούν οι συγκεντρώσεις κρεατινίνης στον ορό να βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση παραγωγής και απέκκρισης. Αυτό αποκλείει τη χρήση τους σε καταστάσεις μη σταθερής κατάστασης, όπως η οξεία νεφρική βλάβη και η εγκυμοσύνη.

1.2 Επιδημιολογία

Η εισαγωγή μιας κοινής γλώσσας για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της χρόνιας νεφρικής νόσου βελτίωσε την κατανόηση της χρόνιας νεφρικής νόσου, συμπεριλαμβανομένου του επιπολασμού, των επιπλοκών και των επιπτώσεων στη μακροπρόθεσμη υγεία και τους πόρους (NICE, 2015a), καθώς και την ανάδειξη της χρόνιας νεφρικής νόσου ως παγκόσμιο ζήτημα δημόσιας υγείας. Μια μετα-ανάλυση 51 μελετών παρατήρησης που ανέφεραν τον επιπολασμό της χρόνιας νεφρικής νόσου ανά φύλο κατέδειξε υψηλότερο επιπολασμό της χρόνιας νεφρικής νόσου στις γυναίκες (14,6%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): 12,7-16,7%) σε σύγκριση με τους άνδρες (12,8%, 95% ΔΕ 10,8-11,9%), συμπεριλαμβανομένου υψηλότερου επιπολασμού πιο προχωρημένης νεφρικής νόσου (στάδια XNN 3-5) στις γυναίκες (12,1%, 95% ΔΕ 10,6-13,8%) σε σύγκριση με τους άνδρες (8,1%, 95% ΔΕ: 6,3-10,2%) (Hill et al., 2016).

Ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου στο Ηνωμένο Βασίλειο εκτιμάται ότι είναι 3,5-6% στους άνδρες και 7 10,6% στις γυναίκες με βάση δεδομένα εθνικών ερευνών (Roth et al., 2013), ηλεκτρονικά αρχεία υγείας και αρχεία πρωτοβάθμιας περίθαλψης που περιέχουν τουλάχιστον δύο διαδοχικές μετρήσεις eGFR κάτω από 60ml/min/1,73m² (Kearns et al., 2013). Παρόλο που αυτά τα δεδομένα του Ηνωμένου Βασιλείου δεν είναι διαστρωματωμένα με βάση την ηλικία, μια μετα-ανάλυση 94 μελετών παρατήρησης από ποικίλα υγειονομικά και κοινωνικο-οικονομικά περιβάλλοντα παγκοσμίως, έδειξε ότι ο μέσος επιπολασμός όλων των σταδίων XNN και των σταδίων XNN 3-5 ήταν 13,7% (10,8-16,6%) και 8,9% (9,9%-14,1%) σε άτομα ηλικίας 30-39 ετών και 12,0% (9,9-14,1%) και 8,7% (6,9%-10,5%) σε άτομα ηλικίας 40-49 ετών- σε σύγκριση με το παγκόσμιο μέσο επιπολασμό 13,4% (11,7-15,1) και 10,6% (9,2-12,2%) αντίστοιχα (Hill et al., 2016).

Το 2015, η μελέτη Global Burden of Disease Study εκτίμησε ότι 5-10 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από νεφρική νόσο (Kassenbaum et al., 2016; Wang et al., 2016). Στις χώρες υψηλού εισοδήματος, όπου είναι διαθέσιμη η παροχή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη συναφή αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η οποία εκτιμάται ότι είναι 57% υψηλότερη σε άτομα με GFR κάτω από 60ml/min/1,73m² και 63% υψηλότερη σε άτομα με λευκωματουρία,

σε σύγκριση με άτομα χωρίς χρόνια νεφρική νόσο. Η επίπτωση του καρκίνου είναι επίσης αυξημένη στην χρόνια νεφρική νόσο, με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία, την κυστική νεφροπάθεια και τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω της ουραιμίας να θεωρούνται αιτιολογικοί παράγοντες (Webster et al., 2017a).

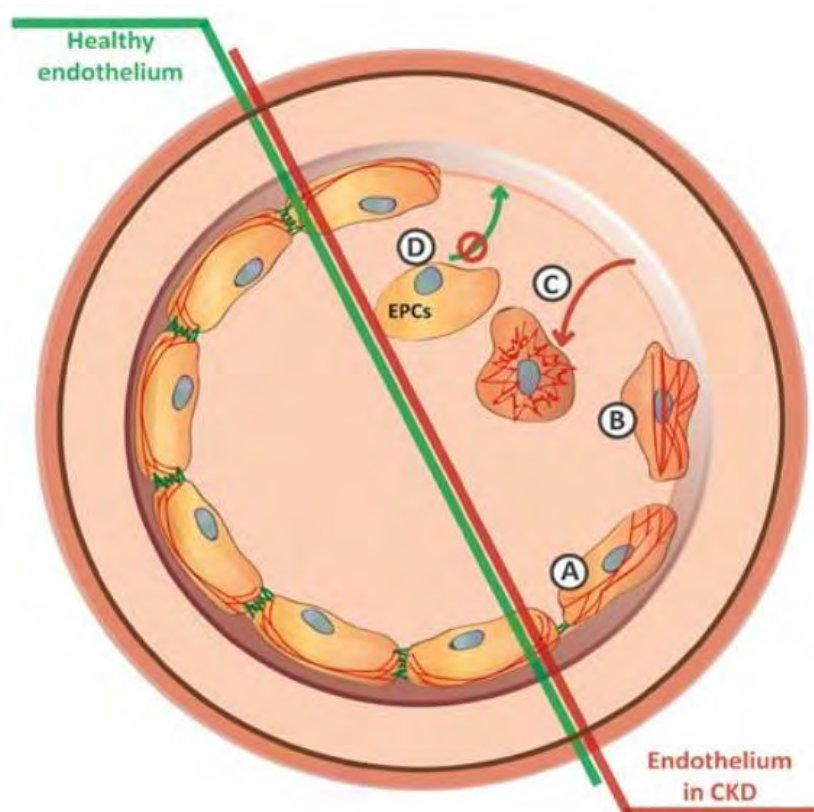
1.3 Παθοφυσιολογία

Η χρόνια νεφρική νόσος περιλαμβάνει ποικίλα μονοπάτια νόσου που μεταβάλλουν ανεπανόρθωτα τη λειτουργία ή/και τη δομή του νεφρού. Αυτές οι οδοί περιλαμβάνουν τον διαβήτη, την υπέρταση, την αγγειοπάθεια, τη σπειραματονεφρίτιδα και τις γενετικές και συγγενείς καταστάσεις που επηρεάζουν το νεφρό και το ουροποιητικό σύστημα - αν και η αιτιολογία της χρόνια νεφρικής νόσου είναι αβέβαιη στην πλειονότητα των ατόμων με χρόνια νεφρική νόσο παγκοσμίως (Levin et al., 2017). Η ετερογένεια της αιτιολογίας, η φυλή, η εθνικότητα, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και η συννοσηρότητα συμβάλλουν στην πολυπλοκότητα και η γνώση των μηχανισμών που προκαλούν προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και της συναφείς επιπλοκές παραμένουν ανεπαρκείς (Levin et al., 2017).

Η υπέρταση της καρδιαγγειακής νόσου στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια δεν εξηγείται πλήρως από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία εμπλέκεται στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου, έχει αναδειχθεί ως ο πιθανός μηχανισμός επιτάχυνσης της αγγειακής νόσου στη χρόνια νεφρική νόσο (Vila Cuenca et al., 2019) και της εξέλιξης της (Webster et al., 2017a). Το αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί την εσωτερική επένδυση του κυκλοφορικού συστήματος και είναι υπεύθυνο για τη φυσιολογική δομική ακεραιότητα, καθώς και για τη ρύθμιση ενός κατάλληλου φραγμού μεταξύ της κυκλοφορίας και του αγγειακού συστήματος.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη χρόνια νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής προσκόλλησης κυττάρων-κυττάρων και κυτταρικών μητρών (Maciel et al., 2018), της μειωμένης αγγειοδιασταλτικής ικανότητας (Kopel et al., 2017), της μειωμένης παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου και της μειωμένης ικανότητας ενδοθηλιακής επιδιόρθωσης, έχει καταδειχθεί σε πειραματικές ομάδες και in-vitro μελέτες (Εικόνα 1). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

υποτίθεται ότι είναι ένας κοινός παθολογικός μηχανισμός στις διάφορες αιτιολογίες της χρόνιας νεφρικής νόσου που οδηγεί σε απώλεια ποδοκυττάρων, με προφλεγμονώδεις αντιδράσεις που συμβάλλουν στον πολλαπλασιασμό των μεσοκυττάρων και στη σωληναριακή βλάβη. Με την πάροδο του χρόνου, η ανεπιτυχής επούλωση αυτών των βλαβών οδηγεί σε σπειραματοσκλήρυνση, σωληναριακή ατροφία και νεφρική ίνωση, η οποία αποτελούν τελικές κοινές εκδηλώσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου (Webster et al., 2017a).



Εικόνα 1: Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη ΧΝΝ: Α = διαταραχή της προσκόλλησης κυττάρου-μήτρας και κυττάρου-κυττάρου, Β = αναδιοργάνωση του κυτταρικού κυτταροσκελετού και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου, Γ = συστολή του ενδοθηλιακού κυττάρου με αποκόλληση από τη βασική μεμβράνη, Δ = περιορισμένος αριθμός κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών αρχέγονων κυττάρων (EPCs) οδηγεί σε μη φυσιολογική αποκατάσταση. Πηγή: Vila Cuenca et al., 2019

2. Χρόνια Νεφρική Νόσος σε Εγκύους

2.1 Φυσιολογία των νεφρών στην εγκυμοσύνη

Οι φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν αιμοδυναμικές, σωληναριακές, ενδοκρινικές και δομικές μεταβολές στο νεφρό. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η νεφρική ροή αίματος αυξάνεται κατά 50-85%, οδηγώντας σε αύξηση της σπειραματικής διήθησης. Αυτή η φυσιολογική υπερδιήθηση της εγκυμοσύνης, η οποία διαμεσολαβείται από την αγγειοδιαστολή τόσο των προσαγωγών όσο και των απαγωγών αρτηριολίων, συμβαίνει απουσία σπειραματικής υπέρτασης (Helal et al., 2012) και επομένως διαφέρει από την παθολογική υπερδιήθηση που σχετίζεται με τη σπειραματική βλάβη και την χρόνια νεφρική νόσο. Συνεπώς, η εγκυμοσύνη και η πολυδυμία δεν σχετίζονται με μείωση της μητρικής νεφρικής λειτουργίας απουσία ΧΝΝ. Η πειραματική φόρτιση με αμινοξέα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τόσο τη νεφρική αιματική ροή όσο και τη σπειραματική διήθηση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ικανότητα νεφρικής διήθησης δεν μεγιστοποιείται από την εγκυμοσύνη και ότι υπάρχει πρόσθετη ικανότητα. Η μοντελοποίηση της κάθαρσης της δεξτράνης υποδηλώνει ότι μια φυσιολογική αύξηση του μεγέθους των πόρων της σπειραματικής μεμβράνης λαμβάνει χώρα κατά την εγκυμοσύνη, οδηγώντας σε πρωτεϊνουρία κύησης απουσία μεταβολής της υδροστατικής δύναμης.

Καθώς οι αιμοδυναμικές μεταβολές στη νεφρική οδό είναι μετρήσιμες ήδη από την 8^η εβδομάδα κύησης, δεν θεωρείται ότι μεσολαβούνται από την εμβρυοπ्लाκουντιακή μονάδα, η οποία δεν έχει ακόμη αναπτυχθεί επαρκώς σε αυτό το στάδιο. Αντιθέτως, η παρατηρούμενη αύξηση της σπειραματικής διήθησης, η οποία είναι εμφανής τόσο στην ωχρινική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου όσο και στην εγκυμοσύνη, μπορεί να μεσολαβείται από τη ρελαξίνη, η οποία απελευθερώνεται από το ωχρό σωμάτιο (Conrad and Davison, 2014), και δρα μέσω της μεταλλοπρωτεϊνάσης της μήτρας 2 και του υποδοχέα ενδοθηλίνης τύπου B. Τόσο η ωοθηκεκτομή όσο και η χορήγηση εξουδετερωτικών αντισωμάτων ρελαξίνης εξασθένησαν τη νεφρική προσαρμογή στην εγκυμοσύνη σε αρουραίους. Ωστόσο, και άλλοι άγνωστοι παράγοντες, πιθανώς η προγεστερόνη και το μονοξειδίο του αζώτου, έχουν επίσης ρόλο, όπως αποδεικνύεται από τη φυσιολογική νεφρική προσαρμογή σε

εγκυμοσύνες υποβοηθούμενης σύλληψης στις οποίες το ωχρό σωματίο απουσιάζει και η ρελαξίνη δεν είναι ανιχνεύσιμη (Conrad and Baker, 2013).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμβαίνουν διάφορες αλλαγές που επηρεάζουν τη σωληναριακή λειτουργία των νεφρών. Η γλυκοζουρία εμφανίζεται λόγω της αύξησης της διήθησης σε συνδυασμό με τη μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση. Αν και η απέκκριση ασβεστίου αυξάνεται, η ταυτόχρονη αύξηση των γλυκοπρωτεϊνών στα ούρα θεωρείται ότι προστατεύει τους νεφρούς από το σχηματισμό νεφρικών λίθων και νεφρολιθίασης. Επιπλέον, η επαναρρόφηση του ουρικού οξέος μειώνεται στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, με αποτέλεσμα αυξημένη νεφρική απέκκριση.

Άλλες προσαρμογές κατά την εγκυμοσύνη σχετίζονται με τη νεφρική σύνθεση ορμονών ή τη νεφρική απόκριση στις ορμόνες. Η εγκυμοσύνη είναι μια κατάσταση φυσιολογικής αγγειοδιαστολής, με πιθανούς μεσολαβητές την προγεστερόνη, το μονοξείδιο του αζώτου και τις προσταγλανδίνες - αν και πρόσφατες έρευνες καταδεικνύουν ότι το μέγεθος της πτώσης της αρτηριακής πίεσης κατά την εγκυμοσύνη είναι μικρότερο από ό, τι παραδοσιακά θεωρείται (Loerup et al., 2019; Green et al., 2020).

Η αγγειοδιαστολή της κύησης συμβαίνει παρά τις ενδείξεις αυξημένης παραγωγής ρενίνης από το νεφρό και ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, γεγονός που υποδηλώνει επομένως ότι η εγκυμοσύνη είναι μια κατάσταση σχετικής αντίστασης στη ρενίνη - αγγειοτενσίνη. Αντίθετα, παρά τον υπερτασικό φαινότυπο, το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης -αλδοστερόνης είναι μετρήσιμα κατασταλμένο σε ασθενείς με προεκλαμψία σε σύγκριση με τη φυσιολογική εγκυμοσύνη, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη ευαισθησία στην προεκλαμψία. Η βαζοπρεσίνη είναι μια αντιδιουρητική ορμόνη που απελευθερώνεται από την οπίσθια υπόφυση, η οποία διεγείρει την επαναρρόφηση του νερού στους νεφρούς ως απάντηση στην αύξηση της ωσμωτικότητας ή στη μείωση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού. Η αρτηριακή αγγειοδιαστολή της κύησης θεωρείται ότι οδηγεί σε μη ωσμωτική διέγερση της βαζοπρεσίνης, μειώνοντας αποτελεσματικά το ωσμωτικό κατώφλι για την απελευθέρωση της βαζοπρεσίνης, συμβάλλοντας στην κατακράτηση νερού και στη μείωση του πλάσματος οσμωτικότητας του πλάσματος κατά την εγκυμοσύνη.

2.2 Ορισμός

Οι δυναμικές αλλαγές στη νεφρική αιματική ροή και στο κλάσμα διήθησης που συμβαίνουν με τη φυσιολογική νεφρική προσαρμογή στην εγκυμοσύνη οδηγούν σε συνεχή αύξηση της σπειραματικής διήθησης μέχρι τον τοκετό (Odutayo and Hladunewich, 2012) και σε αντίστοιχη πτώση των συγκεντρώσεων κρεατινίνης στον ορό. Ως εκ τούτου, οι τύποι MDRD και CKD-EPI υποεκτιμούν τον GFR και δεν είναι έγκυροι για χρήση στην εγκυμοσύνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ερμηνεία δεδομένων από δημοσιεύσεις που χρησιμοποιούν εξισώσεις eGFR στην εγκυμοσύνη (Piccoli et al., 2015), οι οποίες ενδέχεται να υποεκτιμούν τη σοβαρότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου πριν από την εγκυμοσύνη.

Η κυστατίνη C παρέχει ένα εναλλακτικό υποκατάστατο μέτρο του GFR, καθώς φιλτράρεται ελεύθερα στο σπειραματικό σύστημα. Κατά την εγκυμοσύνη, η σύνθεση της κυστατίνης C θεωρείται ότι δεν επηρεάζεται από τη μονάδα μήτρας-πλακούντα. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της μητρικής κυστατίνης C στον ορό δεν συσχετίζονται με άλλα μέτρα του GFR στην εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένης της κάθαρσης της ιωεξόλης, της κρεατινίνης ορού και των τύπων eGFR. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αύξηση του αρνητικού φορτίου του σπειράματος που μειώνει την απέκκριση της ανιονικής κυστατίνης C.

Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις κρεατινίνης στον ορό παραμένουν η μόνη πρότυπη, μονοσήμαντη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας στην εγκυμοσύνη, χωρίς ωστόσο να έχει καθιερωθεί ένα φυσιολογικό εύρος για την κρεατινίνη στον ορό στην εγκυμοσύνη. Το ανώτερο όριο ($95^{\text{η}}$ - $97,5^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση) της συγκέντρωσης κρεατινίνης στην υγιή εγκυμοσύνη ποικίλλει μεταξύ των δημοσιευμένων ομάδων. Τα δημοσιευμένα όρια του διαστήματος αναφοράς περιλαμβάνουν τιμές $72\mu\text{mol/L}$, $80\mu\text{mol/L}$, $89\mu\text{mol/L}$ και $95\mu\text{mol/L}$. Τέτοια δεδομένα έχουν περιορισμένη δυνατότητα γενίκευσης χωρίς διόρθωση για παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν διακύμανση της κρεατινίνης ορού, συμπεριλαμβανομένης της εθνικότητας, της κύησης και των διαφορετικών μεθόδων ανάλυσης κρεατινίνης. Η πιο ευρέως αναφερόμενη μελέτη των συγκεντρώσεων κρεατινίνης ανά τρίμηνο περιλαμβάνει μόνο 29 υγιείς έγκυες γυναίκες.

Τα μεγαλύτερα σύγχρονα δεδομένα προέρχονται από μια αναδρομική, διατομεακή, πληθυσμιακή μελέτη στον Καναδά, η οποία κατέδειξε μια 95η εκατοστιαία τιμή 81μmol κατά τη στιγμή του τοκετού σε γυναίκες με τουλάχιστον δύο μετρήσεις κρεατινίνης ορού κατά την εγκυμοσύνη (Harel et al., 2019). Παρόλο που από τα δεδομένα αυτά αποκλείστηκαν γυναίκες με γνωστή χρόνια νεφρική νόσο, υπέρταση κύησης και προεκλαμψία, η ένδειξη για τον έλεγχο της κρεατινίνης ορού, ο οποίος δεν αποτελεί ρουτίνα στην εγκυμοσύνη στον Καναδά, ήταν άγνωστη και δεν παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με την εθνικότητα. Οι σύγχρονες δηλώσεις σχετικά με τις συγκεντρώσεις κρεατινίνης στην εγκυμοσύνη βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στη γνώμη των εμπειρογνομόνων, συμπεριλαμβανομένου ενός "φυσιολογικού" εύρους 0,4-0,8mg/dl (35-71μmol/L), μιας "μέσης" κρεατινίνης στην εγκυμοσύνη 53μmol/L (August, 2013) και μιας σύστασης ότι οι συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού μεγαλύτερες από 75μmol/L πρέπει να εγείρουν υποψία νεφρικής βλάβης στην εγκυμοσύνη (Lightstone, 2015). Η απουσία διαστήματος αναφοράς της κύησης για την κρεατινίνη ορού περιπλέκει τη διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου όταν αυτή παρουσιάζεται για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη, φαινόμενο που εκτιμάται ότι συμβαίνει έως και στο ένα τρίτο των γυναικών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κατά την εγκυμοσύνη (Piccoli et al., 2012).

2.3 Επιδημιολογία

Ελλείψει αξιόπιστων επιδημιολογικών δεδομένων, η χρόνια νεφρική νόσος εκτιμάται ότι επηρεάζει το 3% των εγκύων γυναικών σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Αυτό το συχνά αναφερόμενο στατιστικό στοιχείο υποστηρίζεται από ιστορικά δεδομένα μιας πληθυσμιακής μελέτης που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1995 και 1997 και περιελάμβανε 5655 μονήρεις εγκυμοσύνες σε 3405 κυρίως λευκές γυναίκες (>97%). Η χρόνια νεφρική νόσος που ορίστηκε με βάση τον eGFR πριν από την εγκυμοσύνη ήταν εμφανής στο 3,3% των κύησεων, με το 2,4% να ταξινομείται ως XNN σταδίου 1, το 0,8% ως XNN σταδίου 2 και το 0,1% ως XNN σταδίου 3. Ωστόσο, η λευκωματουρία ποσοτικοποιήθηκε μόνο στο 15% των γυναικών και δεν υπήρξε αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου πριν από την εγκυμοσύνη, ενώ η μέτρηση του eGFR πραγματοποιήθηκε έως και οκτώ έτη πριν από την εγκυμοσύνη.

Οι πληθυσμιακές τάσεις αύξησης της ηλικίας της μητέρας και της παχυσαρκίας κατά τις δεκαετίες που μεσολάβησαν μπορεί να σημαίνουν ότι τα δεδομένα αυτά υποεκτιμούν τον σύγχρονο επιπολασμό της χρόνιας νεφρικής νόσου στην εγκυμοσύνη, ενώ η εθνικότητα, η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και οι συννοσηρότητες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο είναι επίσης πιθανό να συμβάλλουν. Ελλείψει πληθυσμιακού ελέγχου για τη χρόνια νεφρική νόσο και με τις μεταβολές της πρωτεϊνουρίας και της κρεατινίνης ορού κατά την κύηση να περιπλέκουν τη διάγνωση της σε πρώιμο στάδιο κατά την εγκυμοσύνη, δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα για τον επιπολασμό της κατά την εγκυμοσύνη.

2.4 Γονιμότητα και χρόνια νεφρική νόσος

2.4.1 Ποσοστά εγκυμοσύνης σε γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο

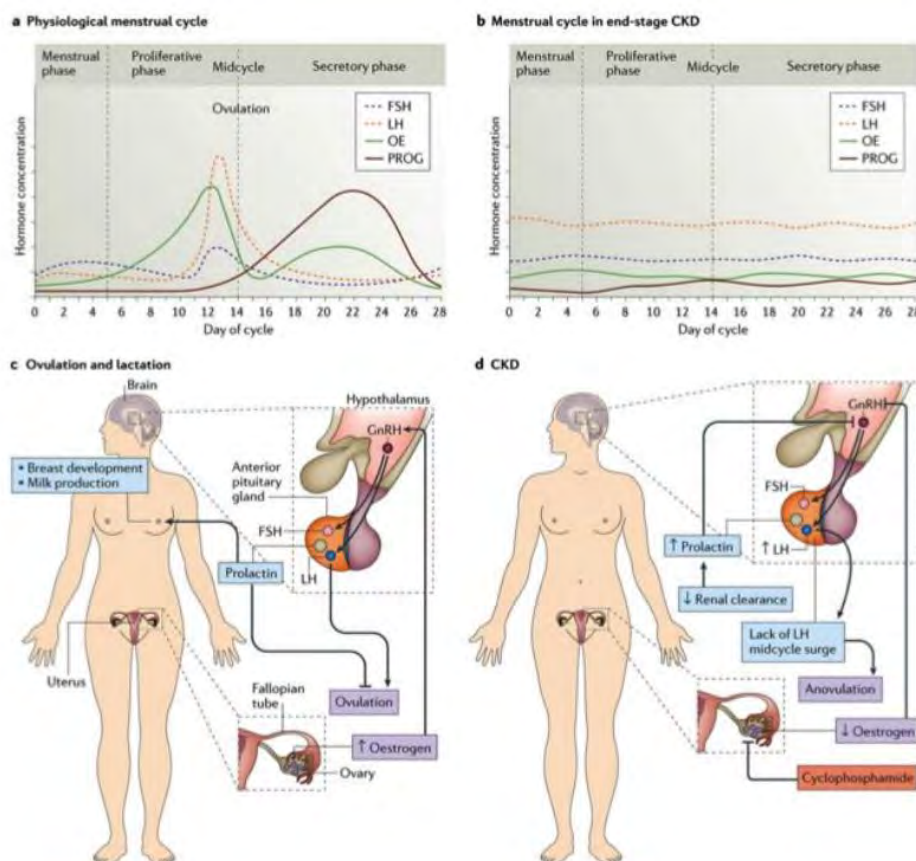
Η γονιμότητα των γυναικών με χρόνια νεφρική νόσο είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια σε επίπεδο πληθυσμού, καθώς τα ποσοστά εγκυμοσύνης για τις γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο μπορούν να μετρηθούν μόνο όταν είναι γνωστός τόσο ο επιπολασμός της όσο και ο συνολικός αριθμός των κυήσεων. Ελλείψει πληθυσμιακού ελέγχου για τη χρόνια νεφρική νόσο, τα ποσοστά επιπολασμού παραμένουν στην καλύτερη περίπτωση προσεγγιστικά για τις περισσότερες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα ποσοστά εγκυμοσύνης μπορούν, ωστόσο, να υπολογιστούν για συγκεκριμένους πληθυσμούς με χρόνια νεφρική νόσο. Το Σύστημα Μαιευτικής Επιτήρησης του Ηνωμένου Βασιλείου προσδιόρισε όλες τις εγκυμοσύνες σε λήπτριες νεφρικού μοσχεύματος (Ιαν. 2007-Ιαν. 2010) (Bramham et al., 2013) και σε γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Φεβ. 2012-Δεκ. 2013) στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Ο συνδυασμός αυτών των δεδομένων με τα εθνικά δεδομένα των νεφρολογικών μητρώων έδειξε ποσοστά εγκυμοσύνης 7,6 ανά 1.000 ασθενείς ετησίως για τις γυναίκες με λειτουργικό νεφρικό μόσχευμα και 1,4 ανά 1.000 ασθενείς ετησίως για τις γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με τα εθνικά ποσοστά σύλληψης 79,1-79,5 ανά 1.000 γυναίκες ετησίως (Office for National Statistics, 2015). Συγκρίσιμα στοιχεία από την Ιταλία αποκαλύπτουν ποσοστό γεννήσεων ζώντων παιδιών 5,5-8,3 ανά 1.000 γυναίκες με λειτουργικό

μόσχευμα και 0,7-1,1 ανά 1.000 γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με 72,5 ανά 1.000 γυναίκες σε εθνικό επίπεδο (Piccoli et al., 2014). Έτσι, τα ποσοστά εγκυμοσύνης μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με αιμοκάθαρση σε σύγκριση με τα ποσοστά στο γενικό πληθυσμό προσεγγίζουν το 1:10 και το 1:100 αντίστοιχα. Εάν τα δεδομένα αυτά αντιπροσωπεύουν μια πραγματική εκτίμηση της γονιμότητας ή υποδηλώνουν τον αντίκτυπο της χρόνιας νεφρικής νόσου στην απόφαση για σύλληψη παραμένει άγνωστο.

2.4.2 Μηχανιστικές επιπτώσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου

Στις γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο, η ολιγομηνόρροια εξελίσσεται σε αμηνόρροια καθώς μειώνεται ο GFR. Ωστόσο, το κατώτατο όριο GFR στο οποίο αυτό καθίσταται κλινικά σημαντικό για την αναπαραγωγική υγεία είναι άγνωστο λόγω έλλειψης δεδομένων. Σε μια κοόρτη 76 γυναικών υπό αιμοκάθαρση ηλικίας κάτω των 55 ετών, το 42% ανέφερε τακτικό εμμηνορροϊκό κύκλο, σε σύγκριση με το 75% πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Μικρές μελέτες κοόρτης δείχνουν ότι η αμηνόρροια υπάρχει στο 37-59% των γυναικών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αν και η επίδραση της χρόνιας νεφρικής νόσου στην έμμηνο ρύση και τη γονιμότητα υποτίθεται ότι είναι ανάλογη της σοβαρότητας της νεφρικής νόσου, η επίδραση της ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας παραμένει ασαφής. Ωστόσο, οι επιδράσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου στον υποθαλαμικό άξονα υπόφυσης-ωοθηκών (Εικόνα 2) θεωρούνται αναστρέψιμες και η ομαλοποίηση των συγκεντρώσεων γοναδοτροφίνης (ωχρινότροπος ορμόνη (LH) και ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH)), προλακτίνης και οιστρογόνων παρατηρείται μετά από μεταμόσχευση νεφρού.



Εικόνα 2: Μεταβολές του εμμηνορροϊκού κύκλου στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) Από (Wiles et al., 2018).

α | Κατά τη διάρκεια της όψιμης ωοθυλακικής (μεσοκυκλικής) φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου, οι υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων (OE) προσδίδουν θετική ανατροφοδότηση, ευαισθητοποιώντας την υπόφυση στην ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπινών (GnRH) από τον υποθάλαμο. Ως αποτέλεσμα, ένα κύμα ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) διεγείρει την ωορρηξία. Η προγεστερόνη (PROG) εκκρίνεται από το ωχρό σωματίο, προετοιμάζοντας το ενδομήτριο για την εμφύτευση. Εάν δεν συμβεί εμφύτευση, τα επίπεδα της PROG πέφτουν και ακολουθεί εμμηνόρροια.

β | Υποθετικό ορμονικό προφίλ στη XNN. Τα επίπεδα της LH στον ορό είναι αυξημένα, αλλά το κύμα της LH απουσιάζει, οπότε δεν συμβαίνει ωορρηξία. Χωρίς την ανάπτυξη ωχρού σωματίου, τα επίπεδα PROG δεν αυξάνονται. Τα επίπεδα OE είναι χαμηλά καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου. Η βαρύτητα της XNN στην οποία συμβαίνουν αυτές οι αλλαγές παραμένει άγνωστη.

γ | Η πρόσθια υπόφυση εκκρίνει την ορμόνη διέγερσης των ωοθυλακίων (FSH), την LH και την προλακτίνη υπό υποθαλαμικό έλεγχο. Η FSH και η LH δρουν συνεργιστικά για τη ρύθμιση της λειτουργίας των γονάδων, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής στεροειδών του φύλου και της γαμετογένεσης στην ωοθήκη. Η θετική ανατροφοδότηση της OE οδηγεί σε αύξηση της LH, η οποία πυροδοτεί την ωορρηξία. Η παραγωγή προλακτίνης αυξάνεται μόνο κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία, οπότε διεγείρει την ανάπτυξη του μαστού και τη γαλουχία και αναστέλλει την ωορρηξία.

δ | Στην XNN, τα χαμηλά επίπεδα OE προσδίδουν αρνητική ανατροφοδότηση στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση. Η απουσία αύξησης της LH οδηγεί σε ανωορρηξία. Η μειωμένη νεφρική κάθαρση της προλακτίνης προκαλεί αναστολή της έκκρισης της GnRH από τον υποθάλαμο. Η κυκλοφωσφαμίδη είναι γοναδοτοξική και σχετίζεται με ηλικιακή και δοσοεξαρτώμενη πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Η βαρύτητα της XNN στην οποία συμβαίνουν αυτές οι αλλαγές παραμένει άγνωστη.

Παρόλο που οι συγκεντρώσεις της LH είναι αυξημένες στις γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε σύγκριση με τα επίπεδα σε αντίστοιχους ηλικιακά μάρτυρες με κανονικούς εμμηνορροϊκούς κύκλους (Palmer and Clegg, 2017), οι συγκεντρώσεις δεν ποικίλλουν στις γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, όπως συμβαίνει στα υγιή άτομα (Holley and Schmidt, 2013) (Εικόνα 2). Η δυσλειτουργική ανατροφοδότηση των οιστρογόνων προς τον υποθάλαμο και την υπόφυση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχει ως αποτέλεσμα την απουσία προωορρηκτικών αυξήσεων τόσο των οιστρογόνων όσο και της LH, γεγονός που οδηγεί σε αποτυχία της ωορρηξίας (Palmer and Clegg, 2017). Ωστόσο, το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου που σχετίζεται με κλινικά σημαντική δυσλειτουργική απελευθέρωση της LH και, κατά συνέπεια, με καταστολή της ωορρηξίας, είναι άγνωστο. Επιπλέον, η νεφρική κάθαρση της προλακτίνης στις γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι μειωμένη (Holley and Schmidt, 2013). Η μειωμένη απέκκριση προλακτίνης, σε συνδυασμό με την αυτόνομη έκκριση που εμφανίζεται ανθεκτική σε διεγερτικούς παράγοντες (π.χ. υπογλυκαιμία ή αργινίνη) και κατασταλτικούς παράγοντες (ντοπαμίνη) (Palmer and Clegg, 2017), συμβάλλει επίσης στην καταστολή της ωορρηξίας.

2.4.3 Αντιμυλλέριος ορμόνη

Η αντιμυλλέριος ορμόνη (Anti-Müllerian hormone - AMH) εκφράζεται στα κύτταρα granulosa των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις της AMH στον ορό αντικατοπτρίζουν τον αριθμό των μικρών αντιρρινικών ωοθυλακίων και θεωρούνται ο καλύτερος διαθέσιμος σήμερα βιοδείκτης της ωοθηκικής εφεδρείας (Broer et al., 2014). Η AMH προτείνεται να είναι κλινικά ανώτερη από άλλους βιοδείκτες επειδή οι συγκεντρώσεις στον ορό δεν επηρεάζονται από την ανάπτυξη ενός κυρίαρχου ωοθυλακίου στο δεύτερο μισό του εμμηνορρυσιακού κύκλου, πράγμα που σημαίνει ότι υπάρχει μικρότερη ενδο- και διακύκλική μεταβλητότητα. Οι συγκεντρώσεις της AMH μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία γονιμότητας και την εξατομίκευση της δοσολογίας για τη διέγερση των ωοθηκών (NICE, 2013; Dewailly et al., 2014; Iliodromiti et al., 2015). Υπάρχουν επίσης εξελισσόμενα στοιχεία που καταδεικνύουν τη χρήση των συγκεντρώσεων AMH στον ορό για την

αξιολόγηση της ιατρογενούς γοναδοτοξικότητας και την πρόβλεψη της γυναικείας αναπαραγωγικής ζωής (Broer et al., 2014; Iwase et al., 2018), συμπεριλαμβανομένων των γυναικών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και αγγειίτιδα.

Οι μηχανιστικές επιδράσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου στη γονιμότητα, η εκούσια ατεκνία, η σεξουαλική δυσλειτουργία και η χρήση κυκλοφωσφαμίδης, η οποία είναι γνωστό ότι είναι γοναδοτοξική, συμβάλλουν στο σύνθετο κλινικό σενάριο στο οποίο οι γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο παρουσιάζονται για συμβουλές και διερεύνηση γονιμότητας. Ωστόσο, η ερμηνεία των συγκεντρώσεων της AMH σε γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο παραμένει ελάχιστα κατανοητή. Τα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με την αξιολόγηση της ωοθηκικής εφεδρείας σε γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο περιορίζονται σε τρεις μικρές μελέτες κοόρτης (Sikora-Grabka et al., 2016; Stoumpos et al., 2018; Szydlowska et al., 2018), οι οποίες αναφέρουν υψηλότερες συγκεντρώσεις AMH σε ασθενείς με αιμοκάθαρση σε σύγκριση με άλλα στάδια ΧΝΝ, παρόλο που το μοριακό μέγεθος της AMH (140kDa) είναι πολύ μεγάλο για να επηρεαστεί ουσιαστικά από την κάθαρση της αιμοκάθαρσης. Οι μελέτες αυτές περιορίζονται από τις χειροκίνητες μεθόδους ποσοτικοποίησης της AMH και την απουσία ειδικών για τη δοκιμασία φυσιολογικών τιμών (Sikora-Grabka et al., 2016- Szydlowska et al., 2018). Μέχρι σήμερα, δεν έχει δημοσιευτεί καμία ανάλυση της AMH ανάλογα με το στάδιο της ΧΝΝ. Οι συγκεντρώσεις της AMH στον ορό σε γυναίκες με πρώιμο στάδιο ΧΝΝ (eGFR >60ml/min/1,73m²) δεν έχουν περιγραφεί ποτέ, ωστόσο οι γυναίκες αυτές αντιπροσωπεύουν την πλειονότητα των γυναικών με ΧΝΝ που παρουσιάζονται για συμβουλές εγκυμοσύνης στο Ηνωμένο Βασίλειο (Wiles et al., 2015).

2.4.4 Αντισύλληψη

Ο προγραμματισμός της εγκυμοσύνης για τις γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο είναι σημαντικός λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης και της χρήσης εμβρυοτοξικών/τερατογόνων φαρμάκων. Αν και η χρόνια νεφρική νόσος σχετίζεται με μειωμένη γονιμότητα, οι μη προγραμματισμένες εγκυμοσύνες, οι οποίες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών ακόμη και ελλείψει συννοσηρότητας, συμβαίνουν σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ και σε λίγες νεφρικών μοσχευμάτων. Υπολογίζεται ότι το 33-50% όλων των κυήσεων

μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος είναι ανεπιθύμητες (Bramham et al., 2013).

Η συμβουλευτική αντισύλληψης για τις γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συχνά απουσιάζει λόγω της υποτιθέμενης στειρότητας, ωστόσο η εντατικοποιημένη αιμοκάθαρση σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό σύλληψης σε σύγκριση με τα συνήθη σχήματα αιμοκάθαρσης (Hladunewich and Schatell, 2016). Δυστυχώς, τα στοιχεία δείχνουν ότι λίγοι νεφρολόγοι συζητούν θέματα γονιμότητας και αντισύλληψης με τους ασθενείς τους. Παρόλο που δεν υπάρχουν δημοσιευμένα σύγχρονα δεδομένα, τα δεδομένα ερωτηματολογίου από μια ομάδα 76 γυναικών με χρόνια νεφρική νόσο έδειξαν ότι παρά το γεγονός ότι το 50% ήταν σεξουαλικά ενεργές, μόνο το 36% χρησιμοποιούσε αντισύλληψη και μόνο το 13% είχε συζητήσει θέματα αναπαραγωγικής υγείας με τον νεφρολόγο τους. Η συμβουλευτική αντισύλληψης και η παροχή ασφαλούς και αποτελεσματικής αντισύλληψης παραμένουν ανεπαρκείς για πολλές γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο. Οι κίνδυνοι και η αποδοχή των διαφόρων αντισυλληπτικών μεθόδων πρέπει να εξισορροπούνται με τους κινδύνους μιας απρογραμματίστης εγκυμοσύνης. Επιπλέον, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των αντισυλληπτικών θα πρέπει να βασίζεται στην "τυπική χρήση" και όχι στην παραδοχή της "τέλειας χρήσης", καθώς υπάρχουν αποκλίσεις στο ποσοστό αποτυχίας ορισμένων αντισυλληπτικών μεθόδων.

Πίνακας 3: Επιλογές αντισύλληψης για γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο. α=Ποσοστό ζευγαριών που παρουσίασαν μη προγραμματισμένη εγκυμοσύνη κατά το πρώτο έτος χρήσης.
Δεδομένα από (Trussell, 2011)

Αντισύλληψη	Τέλεια αποτυχία χρήσης ποσοστό (%) ^α	Τυπική αποτυχία χρήσης ποσοστό (%) ^α
Ασφαλείς και αποτελεσματικές μέθοδοι για γυναίκες με CKD		
Χάπι μόνο προγεστερόνης	0.3	9
Ενδομήτρια συσκευή προγεστερόνης	0.2	0.2
Υποδόριο εμφύτευμα μόνο με προγεστερόνη	0.05	0.05
Γυναικεία στείρωση	0.5	0.5
Μη ασφαλείς ή/και αναποτελεσματικές μέθοδοι για γυναίκες με XNN		
Μέθοδοι που περιέχουν οιστρογόνα (χάπι, έμπλαστρο, δακτύλιος)	0.3	9
Αντρικό προφυλακτικό	2	18
Γυναικείο προφυλακτικό	5	21
Καμία μέθοδος	85	85

Τα αντισυλληπτικά που περιέχουν μόνο προγεστερόνη, συμπεριλαμβανομένου του "μίνι χαπιού", της ενδομήτριας συσκευής (IUD) ή του υποδερμικού εμφυτεύματος, θεωρούνται ασφαλή σε γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και των μεταμοσχευμένων. Η ικανότητα των από του στόματος χορηγούμενων θεραπειών μόνο με προγεστερόνη να αναστέλλουν την ωορρηξία ποικίλλει, ανάλογα με το συνθετικό προγεσταγόνο που χρησιμοποιείται. Μια μελέτη έδειξε ότι η δεσογεστρέλη παρείχε σταθερή αναστολή της ωορρηξίας σε 102 από τις 103 γυναίκες, με αναστολή που διατηρήθηκε ακόμη και μετά από 12ωρη καθυστέρηση πριν από την επαναχορήγηση, με δυνητικό όφελος όσον αφορά την αποτελεσματικότητα τυπικής χρήσης σε σχέση με άλλα προγεσταγόνα που απαιτούν επαναχορήγηση εντός ενός παραθύρου 3 ωρών κάθε ημέρα. Το ενδομήτριο σπείραμα (Mirena®) και το υποδερμικό εμφύτευμα (Nexplanon®) με μόνο προγεστερόνη, είναι μακράς δράσης αναστρέψιμα αντισυλληπτικά που παρέχουν αποτελεσματική αντισύλληψη για 5 και 3 έτη αντίστοιχα. Επιπλέον, αυτά τα αντισυλληπτικά δεν βασίζονται στην καθημερινή προσκόλληση και έχουν ποσοστά αποτυχίας κατά την τυπική χρήση συγκρίσιμα με εκείνα της στείρωσης (Trussell, 2011) (Πίνακας1.3).

Υπάρχουν θεωρητικές ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των σπирάλ σε γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα λόγω της πιθανής αναστολής της φλεγμονής της μήτρας που αποτελεί μέρος του αντισυλληπτικού μηχανισμού τους. Ωστόσο, το περιβάλλον της μήτρας κατοικείται κυρίως από μακροφάγα, ενώ η ανοσοκαταστολή που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ανοσολογικής νεφρικής νόσου και μετά από μεταμόσχευση δρα κυρίως μέσω της αναστολής των λεμφοκυττάρων, γεγονός που υποδηλώνει ότι εμπλέκονται διαφορετικές οδοί. Δεν έχουν αναφερθεί στοιχεία για υπερβολική συχνότητα αποτυχιών ενδομήτριας συσκευής μετά από μεταμόσχευση. Επιπλέον, η ανησυχία σχετικά με την πυελική λοίμωξη στο πλαίσιο της ανοσοκαταστολής φαίνεται επίσης να είναι αβάσιμη, καθώς δεν υπάρχει μετρήσιμη συσχέτιση μεταξύ των λοιμωδών επιπλοκών και του αριθμού των CD4+ T-κυττάρων σε γυναίκες με ανοσοκαταστολή λόγω HIV. Ομοίως, μια αναδρομική μελέτη 484 μηνών χρήσης προγεστερόνης - IUD σε 11 γυναίκες με μεταμόσχευση νεφρού δεν ανέφερε καμία περίπτωση πυελικής λοίμωξης ή μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης.

Τα αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνα περιλαμβάνουν το "συνδυασμένο χάπι", το διαδερμικό επίθεμα και τον κολπικό δακτύλιο. Όλες αυτές οι μέθοδοι ενέχουν κίνδυνο υπέρτασης, φλεβικής θρομβοεμβολής, αρτηριακής θρόμβωσης και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Brynhildsen, 2014). Αυτοί οι κίνδυνοι είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για τις γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο λόγω των συσχετίσεων με τη χρόνια υπέρταση, την αγγειακή νόσο, την πηκτικότητα στο πλαίσιο των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων και του νεφρωσικού συνδρόμου και τη νεοπλασία στο πλαίσιο της ανοσοκαταστολής. Συνεπώς, οι μέθοδοι που περιέχουν οιστρογόνα είναι πιθανό να αντενδείκνυνται για πολλές γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο, ιδίως δεδομένης της διαθεσιμότητας ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων μεθόδων. Αν και τα προφυλακτικά είναι αποτελεσματικά κατά της μετάδοσης του HIV και των σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων, οι μέθοδοι φραγμού δεν συγχωρούν την ατελή χρήση. Περίπου 1 στις 5 γυναίκες συλλαμβάνει μέσα σε ένα χρόνο (Trussell, 2011), πράγμα που σημαίνει ότι οι μέθοδοι φραγμού δεν αποτελούν αποτελεσματική μακροπρόθεσμη επιλογή αντισύλληψης για τις γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο που δεν επιθυμούν να συλλάβουν. Τα επείγοντα αντισυλληπτικά στο Ηνωμένο Βασίλειο δεν περιέχουν οιστρογόνα και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο για την πρόληψη της εγκυμοσύνης εντός 72 (λεβονοργεστρέλη) έως 120 (ουλιπριστάλη) ωρών από τη σεξουαλική επαφή χωρίς προστασία.

3. Εγκυμοσύνη στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι νεφροί υφίστανται διάφορες φυσιολογικές αλλαγές. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αυξάνεται κατά 50% κατά το δεύτερο τρίμηνο και ακολουθείται από σχετική μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά το τρίτο τρίμηνο (Harel and McArthur, 2019). Σε μια μετα-ανάλυση, οι Wiles και συν. (2018) έδειξαν ότι τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης μπορεί να είναι 0,86 mg/dL στο πρώτο τρίμηνο, 0,81 mg/dL στο δεύτερο τρίμηνο και 0,87 mg/dL στο τρίτο τρίμηνο. Ένα επίπεδο κρεατινίνης ορού μεγαλύτερο από 0,87 μπορεί να υποδηλώνει οξεία νεφρική βλάβη ή αδιάγνωστη χρόνια νεφρική νόσο (Wiles and Bramham, 2018).

Τα προηγούμενα χρόνια θεωρούνταν ότι η εγκυμοσύνη μπορεί να επιδεινώσει τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με υποκείμενη ΧΝΝ (Zhang and Ma, 2016). Λόγω των επιδεινούμενων επιπτώσεων τους στη νεφρική λειτουργία, οι σπειραματικές νόσοι, ιδίως η IgA νεφροπάθεια και η νεφρίτιδα του λύκου, αποτελούν δυνητικούς παράγοντες κινδύνου για αρνητικά αποτελέσματα που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη (Fakhouri and Schwotzer, 2023). Λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της μητρικής-εμβρυϊκής νοσηρότητας, στο παρελθόν οι γυναίκες με ΧΝΝ συνήθως συμβουλευόνταν να επιδιώκουν εγκυμοσύνη μετά από μεταμόσχευση νεφρού και αφού είχαν επιτύχει σταθερή νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, η αντίληψη αυτή έχει εξελιχθεί λόγω των αναδυόμενων στοιχείων. Έχει αποδειχθεί ότι η εγκυμοσύνη δεν έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία, ιδίως στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ. Μια μετα-ανάλυση δεν διαπίστωσε σημαντική διαφορά στις νεφρικές εκβάσεις μεταξύ εγκύων γυναικών με ΧΝΝ σταδίου 1-3 και εκείνων χωρίς ΧΝΝ-προβληματική εγκυμοσύνη (Zhang and Ma, 2016).

Μια αναδρομική μελέτη συνέλεξε κλινικά δεδομένα από 293 έγκυες γυναίκες με ΧΝΝ σταδίου 3-4 μεταξύ 2005 και 2016 και διαπίστωσε ότι τα υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού και η πρωτεϊνουρία ήταν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για δυσμενή νεφρική έκβαση, αλλά η ίδια η εγκυμοσύνη δεν επηρέασε σημαντικά την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (He and Liu, 2018). Μια άλλη μελέτη ανέλυσε τις επιδράσεις της εγκυμοσύνης στη νεφρική λειτουργία σε 49 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 και διαπίστωσε ότι ο ρυθμός μείωσης του GFR δεν μεταβλήθηκε σημαντικά από ένα σημείο βάσης που ελήφθη πριν από την εγκυμοσύνη και ένα σημείο δεδομένων

μετά τον τοκετό. Ωστόσο, για ασθενείς με eGFR μικρότερο από 40 ml/min/1,73 m² και πρωτεϊνουρία 24 ωρών μεγαλύτερη από 1 g, ο eGFR μειώθηκε σημαντικά μετά τον τοκετό.

3.1 Αιμοκάθαρση και εγκυμοσύνη

Η υπογονιμότητα στις γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι ένα συχνό ζήτημα με πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια. Η νεφρική νόσος τελικού σταδίου μεταβάλλει την ορμονική ισορροπία στο σώμα της γυναίκας. Η ΧΝΝ μπορεί να προκαλέσει την έλλειψη της διεγερμένης από την οιστραδιόλη αύξησης της ωχρινोटρόπου ορμόνης, η οποία ενεργοποιεί τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, και μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων προλακτίνης, προκαλώντας αλλαγές στους ωορρηξιακούς κύκλους. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις της αντι-Μυλλεριανής ορμόνης σε προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της υπογονιμότητας σε γυναίκες με ΧΝΝ, αλλά απαιτούνται περισσότερες έρευνες για να διαπιστωθεί η σχέση μεταξύ των χαμηλών συγκεντρώσεων της αντι-Μυλλεριανής ορμόνης και της υπογονιμότητας σε γυναίκες με ΧΝΝ (Wiles and Anckaert, 2019; Stoumpos and Lees, 2018). Πρόσθετοι παράγοντες όπως η μειωμένη λίμπιντο, οι διαταραχές της εικόνας του σώματος, η κατάθλιψη, η επίδραση των ουραιμικών τοξινών και οι φαρμακολογικές παρενέργειες από αντιυπερτασικούς παράγοντες ή ανοσοκατασταλτικά μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο στην υπογονιμότητα (Sachdeva and Barta, 2017).

Ιδανικά, η αναπαραγωγική συμβουλευτική θα πρέπει να ξεκινά στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ με συχνές επανεκτιμήσεις κατά τη διάρκεια των επισκέψεων παρακολούθησης μέχρι την περίοδο της σύλληψης και να συνεχίζεται στη συνέχεια. Η αναπαραγωγική συμβουλευτική θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την επιθυμία της γυναίκας να μείνει ή να μην μείνει έγκυος και να περιλαμβάνει συζήτηση σχετικά με τη γονιμότητα και μια πιθανή εγκυμοσύνη με τους σχετικούς κινδύνους, καθώς και επεξήγηση των αντισυλληπτικών μεθόδων. Παράγοντες όπως η ηλικία της γυναίκας, το ιατρικό ιστορικό και το στάδιο της ΧΝΝ μπορούν να επηρεάσουν τους κινδύνους για τη μητέρα, το παιδί και το μόσχευμα. Ως εκ τούτου, η εξατομικευμένη συμβουλευτική και η αξιολόγηση του κινδύνου είναι απαραίτητες για τις γυναίκες με ΧΝΝ που θέλουν να συλλάβουν (Klein and Josephson, 2022).

Σε μια αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 2005 έως το 2013, οι ερευνητές εντόπισαν 2352 εγκυμοσύνες μεταξύ 47.555 γυναικών σε αιμοκάθαρση, με αποτέλεσμα ένα ποσοστό 17,8 περιστατικών ανά χίλια ανθρωποέτη - ένα σχετικά υψηλό ποσοστό σε σύγκριση με άλλες μελέτες. Διάφοροι παράγοντες συσχετίστηκαν με υψηλότερο ποσοστό εγκυμοσύνης, όπως η νεότερη ηλικία. Πιο ενδιαφέρον είναι ότι, σε σύγκριση με τη διαβητική νεφροπάθεια, ορισμένες ειδικές αιτιολογίες της ΧΝΝ, όπως η σπειραματονεφρίτιδα, η αγγειίτιδα, η νεοπλασία και η υπερτασική νεφροπάθεια, έχουν υψηλότερο ποσοστό εγκυμοσύνης (Shah and Christianson, 2019).

Σε μια ανάλυση υποομάδας για γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση μικρότερο χρόνο είχαν περισσότερες πιθανότητες να μείνουν έγκυες - ο χρόνος αιμοκάθαρσης συσχετίζεται με καλύτερη υπολειμματική νεφρική λειτουργία, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχούς εγκυμοσύνης (Jesudason, et al., 2014). Οι Giatras και συν. (2018) έδειξαν ότι μόνο 6 από τις 120 γυναίκες που βρίσκονταν υπό θεραπεία αιμοκάθαρσης για 10 χρόνια είχαν επιτυχή εγκυμοσύνη. Επιπλέον, το 47% των συλλήψεων συνέβη κατά τα πρώτα χρόνια της αιμοκάθαρσης, ενισχύοντας περαιτέρω τη σχέση αυτή. Όσον αφορά τον τρόπο αιμοκάθαρσης, μια μελέτη αποκάλυψε ότι οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης είχαν λιγότερες πιθανότητες να μείνουν έγκυες σε σύγκριση με τις γυναίκες που έκανα αιμοκάθαρση (Shahir and Briggs, 2013). Στη μεγαλύτερη έρευνα σχετικά με την εγκυμοσύνη στον πληθυσμό με νεφρική νόσο τελικού σταδίου από τις Ηνωμένες Πολιτείες, μόνο το 1,1% των γυναικών με περιτοναϊκή κάθαρση έμεινε έγκυος σε σύγκριση με το 2,4% των γυναικών σε αιμοκάθαρση. Οι αιτίες για τη χαμηλότερη πιθανότητα σύλληψης στις γυναίκες με περιτοναϊκή κάθαρση παραμένουν ασαφείς, ιδίως δεδομένου ότι η θεραπεία με περιτοναϊκή κάθαρση έχει λιγότερες αιμοδυναμικές επιπλοκές και υψηλότερα ποσοστά διατηρούμενης υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση (Kothari and Hampton, 2019).

3.1.1 Αιμοκάθαρση για διατήρηση της εγκυμοσύνης

Η αιμοκάθαρση είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος αιμοκάθαρσης. Στο παρελθόν, συνιστούνταν αιμοκάθαρση χαμηλής ροής για την αποφυγή ταχέων αλλαγών στην ωσμωτικότητα και τη βολική κατάσταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τώρα είναι δυνατόν να επιτευχθεί καλύτερη απομάκρυνση των μεσαίων μορίων χωρίς ταχείες διακυμάνσεις των υγρών ή των ηλεκτρολυτών με τη χρήση συνδυασμού χαμηλής υπερδιήθησης, συχνότερης αιμοκάθαρσης και μεμβρανών υψηλής ροής. Η παροχή υψηλότερου ρυθμού αιμοκάθαρσης (5-6 φορές την εβδομάδα και/ή περισσότερο από 36 ώρες την εβδομάδα), προσαρμοσμένη στην υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πολυδράμιου, υπέρτασης, μικρού μεγέθους για την ηλικία κύησης (SGA), προωρότητας και μητρικού υποσιτισμού, εκτός από την αύξηση της πιθανότητας ζωντανού τοκετού. Σε μια σύγκριση δεδομένων από μια κοόρτη εντατικά αιμοκαθαριζόμενων ασθενών στον Καναδά (22 ασθενείς, μέσος όρος 43 ώρες εβδομαδιαίως) έναντι μιας αναδρομικής κοόρτης ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες (70 ασθενείς, μέσος όρος 17 ώρες εβδομαδιαίως), τα ποσοστά γεννήσεων ζώντων ήταν 48% για όσους αιμοκαθαριζόνταν για λιγότερο από 20 ώρες εβδομαδιαίως και 85% για τους ασθενείς που αιμοκαθαριζόνταν για περισσότερες από 36 ώρες εβδομαδιαίως ($n = 13$) (Hladunewich and Hou, 2014).

Η νυχτερινή αιμοκάθαρση είναι ένας τρόπος εντατικής αιμοκάθαρσης που έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει περισσότερα κλινικά οφέλη σε σύγκριση με άλλους τρόπους. Σύμφωνα με τους Marques et al., οι ρυθμοί υπερδιήθησης 6-8 ml/kg/h κατά τη διάρκεια των συνεδριών αιμοκάθαρσης δεν είχαν σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στη ροή αίματος της μέσης εγκεφαλικής, πλακουντιακής και ομφαλικής αρτηρίας του εμβρύου (Marques and Marinho, 2018). Αν και τα στοιχεία για την προσαρμογή της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης με στόχο ένα συγκεκριμένο όριο BUN δεν είναι ισχυρά, ορισμένοι ειδικοί προτείνουν να επιδιώκεται στόχος BUN μικρότερος από 35 mg/dL (12,5 mmol/L). Σε έγκυες γυναίκες με υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία, ο ιατρός θα πρέπει να συνταγογραφήσει το σχήμα αιμοκάθαρσης (βλ. Πίνακα 4) σύμφωνα με την παραγωγή ούρων (>1 L), το χρόνο αιμοκάθαρσης (<1 έτος) και κυρίως την ουρία στα μέσα της εβδομάδας πριν από την αιμοκάθαρση (<35 mg/dL) (Luders and Titan, 2018). Ωστόσο, για να επιτευχθεί μια επιτυχής εγκυμοσύνη, ο γιατρός πρέπει να αξιολογήσει όχι μόνο τις βιοχημικές παραμέτρους αλλά και τις

μαιευτικές παραμέτρους, όπως η ανάπτυξη του εμβρύου και ο όγκος του αμνιακού υγρού. Λόγω της υψηλής έντασης των ανταλλαγών ηλεκτρολυτών στο σχήμα αιμοκάθαρσης, συνιστάται η χρήση διαλύματος με κάλιο 3,00 mmol/L, ασβέστιο 1,50 mmol/L και υψηλό διττανθρακικό (28-32 mmol/L) (Ribeiro and Silva, 2020).

Οι συχνές συνεδρίες αιμοκάθαρσης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση των επιπέδων μαγνησίου, η οποία σχετίζεται με υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης και συστολή της μήτρας. Ως εκ τούτου, η από του στόματος χορήγηση συμπληρώματος μαγνησίου μπορεί να είναι απαραίτητη (Hladunewich and Hou, 2014; Schoenaker and Soedamah-Muthu, 2014). Η ηπαρίνη θεωρείται ασφαλής για χρήση κατά τη διάρκεια συνεδριών αιμοκάθαρσης σε έγκυες γυναίκες, καθώς δεν διασχίζει τον φραγμό αίματος-πλακούντα (Luders and Titan, 2018). Μπορεί να είναι δύσκολο να διακρίνει κανείς την περίσσεια υγρών που λαμβάνεται μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης από την αύξηση του βάρους λόγω της αύξησης του βάρους που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το ξηρό βάρος αναμένεται να αυξηθεί κατά περίπου 0,5 kg/εβδομάδα κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου (Lim and Kar Wah, 2018). Οι στόχοι υπερδιήθησης θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με την κλινική κατάσταση και την αρτηριακή πίεση της ασθενούς για την αποφυγή επεισοδίων υπότασης και υπέρτασης. Παρόλο που οι επιπτώσεις της υπότασης στην έκβαση του εμβρύου μπορεί να μην είναι τόσο σοβαρές όσο θεωρούνταν προηγουμένως (Lim and Kar Wah, 2018; Tita and Szychowski, 2022), η πρωταρχική εστίαση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης θα πρέπει να είναι η ελαχιστοποίηση της αιμοδυναμικής αστάθειας. Η μελέτη CHAP έδειξε ότι η θεραπεία της ήπιας χρόνιας υπέρτασης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των δυσμενών εκβάσεων της εγκυμοσύνης. Κατά τη διάρκεια της περιόδου κύησης, συνιστάται η μετάβαση σε ενδονοσοκομειακή αιμοκάθαρση για καλύτερη διεπιστημονική ιατρική παρακολούθηση (Tita and Szychowski, 2022).

Πίνακας 4: Συνταγή αιμοκάθαρσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Συνταγή αιμοκάθαρσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	
Συχνότητα	5-6 φορές/εβδομάδα
Διάρκεια αιμοκάθαρσης	>36 ώρες/εβδομάδα (>6 ώρες/ημέρα)
Βάρος επί ξηρού	Αύξηση κατά 0,5 kg/εβδομάδα κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο.
Ρυθμός UF	6-8 ml/kg/h
Διαλύματα	K = 3 mmol/L, Ca = 1,5 mmol/L, HCO ₃ = 28-32 mmol/L
Αντιπηκτική αγωγή	Χαμηλή δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης
UF: υπερδιήθηση.	

3.1.2 Περιτοναϊκή κάθαρση για διατήρηση εγκυμοσύνης

Η σύλληψη θεωρείται ότι είναι δύσκολο να επιτευχθεί σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση λόγω ενός πιθανού εμποδίου που θέτει το υγρό της περιτοναϊκής κάθαρσης για τη φυσιολογική μετανάστευση των ωαρίων (Schoenaker and Soedamah-Muthu, 2014). Σύμφωνα με στοιχεία από τη μελέτη ANZDATA, το ποσοστό σύλληψης στην περιτοναϊκή κάθαρση είναι το μισό από εκείνο της αιμοκάθαρσης (Shahir and Briggs, 2013). Ωστόσο, η περιτοναϊκή κάθαρση δημιουργεί ένα πιο σταθερό μικροπεριβάλλον της μήτρας, καθώς αποφεύγονται στη θέση της μήτρας και τις μεγάλες διακυμάνσεις των υγρών της, η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών και οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ενώ διατηρούνται οι θετικές συστηματικές επιδράσεις της αιμοδυναμικής σταθερότητας και της αποφυγής της αναιμίας, λαμβάνοντας επίσης υπόψη ότι δεν υπάρχει απαίτηση συστηματικής ηπαρινισμού στην περιτοναϊκή κάθαρση. Όσο πιο σταθερό είναι το ενδομήτριο μεταβολικό περιβάλλον, τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος επιπλοκών, όπως πολυϋδράμνιο, SGA και πρόωρος τοκετός. Αυτές οι καταστάσεις είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν με αυξημένα επίπεδα ουρίας πριν από μια συνεδρία αιμοκάθαρσης/περιτοναϊκής κάθαρσης. Οι πιθανές επιπλοκές που σχετίζονται με την περιτοναϊκή κάθαρση περιλαμβάνουν απόφραξη του καθετήρα, λοίμωξη του σημείου εξόδου, καθώς και λοιμώξεις του καθετήρα και της περιτοναϊκής μεμβράνης. Η εντατική αιμοκάθαρση μπορεί να παρέχεται μέσω κύκλων μεγαλύτερου όγκου και

υψηλής έντασης. Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει καθορισμένη κατευθυντήρια γραμμή για τις τιμές-στόχους Kt/V για την εγκυμοσύνη σε περιτοναϊκή κάθαρση. Στη συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση, η αύξηση των όγκων δεν είναι προτιμότερη, οπότε η συνταγή της αιμοκάθαρσης θα πρέπει να επικεντρώνεται στην αύξηση του αριθμού των κύκλων και όχι στην αύξηση του όγκου ανταλλαγής, ιδίως κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου. Από την άλλη πλευρά, στην αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση, η συνταγή της αιμοκάθαρσης θα πρέπει να βασίζεται στην αύξηση του συνολικού όγκου και στην παράταση του χρόνου, η οποία μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση μικρών όγκων παραμονής και την αύξηση του αριθμού των ανταλλαγών. Μια ιταλική μελέτη του 2015 συνέστησε στους νεφρολόγους να υιοθετούν μια ασθενοκεντρική προσέγγιση, αποφεύγοντας την αιμοδυναμική αστάθεια και διαχειριζόμενοι τους κύκλους περιτοναϊκής κάθαρσης όπως απαιτεί η συνολική κλινική κατάσταση, αντί να ακολουθούν αποκλειστικά τις τιμές κάθαρσης (Lim and Kar Wah, 2018; Cabiddu and Castellino, 2015).

3.2 Εγκυμοσύνη σε λήπτριες νεφρικού μοσχεύματος

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι ο καλύτερος τρόπος για την αποκατάσταση της γονιμότητας και της αναπαραγωγικής λειτουργίας σε γυναίκες με προχωρημένη ΧΝΝ που χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση του ποσοστού εγκυμοσύνης μεταξύ των ληπτών νεφρικής μεταμόσχευσης (Gosselink and van Buren, 2022). Ωστόσο, παρόλο που η πιθανότητα επιτυχούς εγκυμοσύνης σε λήπτρες νεφρικού μοσχεύματος είναι δέκα φορές υψηλότερη από ό, τι σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, παραμένει μια πρόκληση τόσο όσον αφορά την έκβαση του μοσχεύματος και των ασθενών όσο και την έκβαση του τοκετού και του εμβρύου. Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, η εγκυμοσύνη σε λήπτριες νεφρικού μοσχεύματος σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά προεκλαμψίας, καισαρικής τομής (C-section), πρόωρου τοκετού, SGA, νεογνικών θανάτων και θνησιγενών γεννήσεων (Koenjer and Meinderts, 2021). Τα αποτελέσματα της μητέρας και του εμβρύου επηρεάζονται από παράγοντες όπως η λειτουργία του μοσχεύματος, η κρεατινίνη ορού, η πρωτεϊνουρία και η υπέρταση, τα οποία αξιολογούνται συνήθως από τα κέντρα μεταμόσχευσης νεφρού πριν επιτραπεί μια

προγραμματισμένη εγκυμοσύνη σε Λήπτρια Μεταμόσχευσης Νεφρού (Gosselink and van Buren, 2022; Piccoli and Cabiddu, 2014).

Οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν την καθυστέρηση της εγκυμοσύνης για 1 έως 2 έτη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (Wiles and Chappell, 2018; de Jong, and van Hamersvelt, 2022; Ong and Kumar, 2020). Λόγω της χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, συνιστάται επίσης η προφύλαξη και η έγκαιρη και επιθετική αντιμετώπιση βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων. Η πιο συχνή λοίμωξη εν προκειμένω είναι η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Αν και ο κίνδυνος λοίμωξης από τον κυτταρομεγαλοϊό είναι χαμηλός, είναι σημαντικό να παρακολουθείται η επίδρασή του λόγω των πιθανών επιπτώσεών του στο έμβρυο, όπως συγγενής απώλεια ακοής, μικροκεφαλία, νοητική υστέρηση και περιγεννητικός θάνατος. Ο απλός έρπης είναι ένας άλλος ιός που αυξάνει τον κίνδυνο αποβολής και νεογνικής νοσηρότητας λόγω περιγεννητικής λοίμωξης. Ως εκ τούτου, συνιστάται αντιική θεραπεία και καισαρική τομή (EBPG, 2002).

Σε λήπτριες νεφρικού μοσχεύματος που επιδιώκουν εγκυμοσύνη, ορισμένα φάρμακα πρέπει να διακοπούν. Η μυκοφαινολική μοφετίλη, για παράδειγμα, πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον έξι εβδομάδες πριν από τη σύλληψη λόγω του αυξημένου κινδύνου αυτόματης αποβολής και εμβρυϊκών ανωμαλιών. Ομοίως, η ριτουξιμάμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται λόγω του κινδύνου νεογνικής εξάντλησης των B-κυττάρων και άγνωστων μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων. Η σιρόλιμους και η εβερόλιμους δεν διαθέτουν επίσης επαρκή δεδομένα ασφάλειας και θα πρέπει να αποφεύγονται (Wiles and Chappell, 2019). Άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως η αζαθειοπρίνη και ο αναστολέας καλσινευρίνης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακόμη, αλλά απαιτούν προσεκτική παρακολούθηση. Οι δόσεις της αζαθειοπρίνης θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με τα επίπεδα των λευκοκυττάρων, ενώ οι δόσεις του αναστολέα καλσινευρίνης θα πρέπει να αυξάνονται κατά 20-30% κατά το πρώτο τρίμηνο λόγω των διακυμάνσεων στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική. Συνιστάται η εβδομαδιαία ή δεκαπενθήμερη παρακολούθηση των ασθενών, ιδίως κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου (Shah and Verma, 2016).

Διαφορετικές μελέτες έχουν αναφέρει διαφορετικά αποτελέσματα του νεφρικού αλλομοσχεύματος μετά τον τοκετό. Το αναφερόμενο ποσοστό απόρριψης αλλομοσχεύματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή 3 μήνες μετά τον τοκετό

κυμαίνεται από 1% έως 14,5% (Koenjer and Meinderts, 2021; Ong and Kumar, 2020). Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας είναι σχετικά συχνή, όπως φάνηκε σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης που παρακολούθησε 254 γυναίκες λήπτριες νεφρικού μοσχεύματος για 2 χρόνια μετά τον τοκετό, η οποία κατέγραψε αύξηση της κρεατινίνης κατά 11-12%. Το αντιγονικό ερέθισμα που παράγεται από το έμβρυο μπορεί να προκαλέσει απόρριψη του μοσχεύματος, αλλά είναι επίσης αλήθεια ότι η εγκυμοσύνη είναι μια κατάσταση ανοσολογικής ανοχής που σχετίζεται με ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα των λεμφοκυττάρων, η οποία προάγει την ανοχή στο ημιαλλογενές έμβρυο και επομένως μπορεί να βοηθήσει το νεφρικό αλλομόσχευμα. Παράγοντες όπως το υψηλό Scr, το προηγούμενο ιστορικό απόρριψης και οι ταλαντώσεις των επιπέδων των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στο αίμα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο απόρριψης του αλλομοσχεύματος. Ο καλύτερος τρόπος διάγνωσης της απόρριψης είναι μέσω βιοψίας του αλλομοσχεύματος νεφρού, διότι η μικρή αύξηση των επιπέδων Scr μπορεί να υποεκτιμηθεί λόγω της σχετιζόμενης με την υπερδιήθηση μείωσης της κρεατινίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Shah and Verma, 2016).

Όσον αφορά τη συχνότητα της μακροχρόνιας απώλειας μοσχεύματος, δύο μετα-αναλύσεις που συμπεριέλαβαν 4174 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και 3570 λήπτες έδειξαν ότι μετά από 2 έτη μετά την παράδοση το ποσοστό απώλειας μοσχεύματος ήταν 9,2% και 8,1%, αντίστοιχα. Μια άλλη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η επίπτωση της μακροπρόθεσμης απώλειας μοσχεύματος ήταν υψηλότερη μετά από 10 έτη μετά τον τοκετό, συγκεκριμένα 9,4% εντός 2 ετών μετά την εγκυμοσύνη, 9,2% εντός 2 έως 5 ετών, 22,3% εντός 5 έως 10 ετών και 38,5% >10 έτη μετά τον τοκετό (van Buren and Schellekens, 2020). Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες κοόρτης έχουν δείξει καλύτερα αποτελέσματα σχετικά με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του νεφρικού αλλομοσχεύματος μετά τον τοκετό. Η Van Buren έδειξε ότι, αν και η μείωση της νεφρικής λειτουργίας μετά την πρώτη εγκυμοσύνη εκτιμήθηκε σε 2,8 ml/min/1,73 m², ο eGFR κλίσης δεν μειώθηκε σημαντικά μετά την πρώτη, τη δεύτερη και την τρίτη εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τον eGFR πριν από την εγκυμοσύνη. Μια άλλη μελέτη κοόρτης έδειξε ότι το ποσοστό απώλειας μοσχεύματος στα 5 έτη και στα 10 έτη μετά τον τοκετό ήταν 3,1% και 12,5%, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, οι περισσότερες ασθενείς είχαν σταθερή φυσιολογική νεφρική λειτουργία και καμία πρωτεϊνουρία πριν από τη σύλληψη και είχαν τακτική

παρακολούθηση στα εξωτερικά ιατρεία, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει αυτά τα καλά αποτελέσματα (van Buren and Gosselink, 2022; Devresse and Jassogne, 2022).

Πίνακας 5: Θεραπεία των προβλημάτων που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη σε γυναίκες με ΧΝΝ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές

Θεραπεία των προβλημάτων που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη σε γυναίκες με ΧΝΝ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές.	
Πίεση αίματος	Στόχος αρτηριακή πίεση <140/80 Μην χρήση Ace-I, ARB.
Αναιμία	Hgb = 10-11 gr/dL Hct = 30-35% Φερριτίνη = 200-300 µg/ml
Ορυκτολογική νόσος των οστών	Συμπλήρωση Ca 1,5-2 g/ημέρα Μην χρήση σεβελαμέρη, λανθάνιο, αλουμίνιο, σινακαλσέτη ή παρικαλσιτόλη.
Διατροφή	Πρόσληψη πρωτεϊνών: 1,8 g/βάρους πριν από την εγκυμοσύνη/ημέρα + 20 g/ημέρα Θερμίδες: 25-35 kcal/kg βάρους εγκύου/ημέρα
Ace-I: αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης- ARB: αναστολέας του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης- Hgb: αιμοσφαιρίνη- Hct: αιματοκρίτης- MBD: ασθένεια των οστών- Ca: ασβέστιο.	

3.3 Προβλήματα σχετιζόμενα με την εγκυμοσύνη

3.3.1 Υπέρταση

Η αρτηριακή πίεση-στόχος θα πρέπει να είναι <140/90 mmHg (Πίνακας 5) (Wiles and de Oliveira, 2019). Η υπέρταση είναι ένα από τα συχνότερα συμπτώματα που σχετίζονται με τις πολύπλοκες κύσεις και παρουσιάζεται περίπου στο 6-8% των κύσεων. Η προεκλαμψία και το σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων) παρατηρούνται συχνά σε αυτές τις υπερτασικά επιπλεγμένες κύσεις. Οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και οι αναστολές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω των τερατογόνων επιπτώσεών τους, αλλά μπορούν να συνεχιστούν μετά τον τοκετό. Η καπτοπρίλη, η εναλαπρίλη και η κιναπρίλη δεν περιέχονται στο μητρικό γάλα και μπορούν να χορηγούνται μέχρι 6 εβδομάδες αμνηόρροιας (Gonzales Suares and Kattah, 2019). Τα

διουρητικά δεν συνιστώνται επειδή οι έγκυες γυναίκες υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σχεδόν καθημερινά και η απομάκρυνση των υγρών επιτυγχάνεται καλύτερα με προσεκτική υπερδιήθηση. Τα αντιυπερτασικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν τη λαβεταλόλη, τη μεθυλντόπα και τη νιφεδιπίνη (Garovic and Dechend, 2022).

3.3.2 Αναιμία

Η αναιμία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί, παρόλο που η αραιωτική αναιμία αποτελεί μέρος της φυσιολογίας της φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Όλες οι συστάσεις βασίζονται στη γνώμη των εμπειρογνομόνων, επειδή δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα δεδομένα για τη θεραπεία της αναιμίας σε έγκυες γυναίκες με ΧΝΝ. Η χρήση παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) (κατηγορία εγκυμοσύνης C) είναι γενικά απαραίτητη και η δόση μπορεί να αυξηθεί έως και στο διπλάσιο της βασικής απαίτησης (Wiles and de Oliveira, 2019). Η αποτελεσματικότητα των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης μπορεί να ενισχυθεί με τη χρήση συμπληρώματος σιδήρου (1-15 mg/ημέρα) και φολικού οξέος (1 mg/ημέρα). Συνιστάται τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και φερριτίνης ορού του ασθενούς να είναι 10-11 g/dL, 30-35% και 200-300 μg/ml αντίστοιχα (Πίνακας 5) (Cabiddu and Castellino, 2015).

3.3.3 Ορυκτολογική νόσος των οστών

Οι έγκυες γυναίκες με νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να χρειαστούν εντατική αιμοκάθαρση για τη διατήρηση σταθερών επιπέδων ηλεκτρολυτών. Η υπερφωσφαταιμία είναι συχνή επιπλοκή σε αυτόν τον πληθυσμό, αλλά σπάνια παρατηρείται σε έγκυες γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, επειδή ο φώσφορος απομακρύνεται κατά τη διαδικασία. Ωστόσο, όταν τα επίπεδα υπερφωσφαταιμίας παραμένουν ανεξέλεγκτα, θα πρέπει να χορηγούνται δεσμευτές φωσφόρου με βάση το ασβέστιο. Τα εναλλακτικά φάρμακα όπως η σεβελαμέρη, το λανθάνιο, το αλουμίνιο, η σινακαλσέτη και η παρικαλσιτόλη δεν συνιστώνται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού (Cabiddu and Castellino, 2015).

Εκτός από τη διατήρηση σταθερών επιπέδων ηλεκτρολυτών, η χρήση βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης, όπως η προεκλαμψία, η προωρότητα και το μικρό για την ηλικία κύησης (SGA) (De Regil, 2016). Για την αντιμετώπιση των χαμηλών επιπέδων της 1,25-διυδροξυ-βιταμίνης D, η συνιστώμενη δόση καλσιτριόλης είναι $<1,5 \mu\text{g}/\text{εβδομάδα}$ (Luders and Titan, 2018). Επιπλέον, για την υποστήριξη των αναγκών του εμβρύου, προτείνεται η από του στόματος χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου σε δόση 1,5-2 g/ημέρα (Πίνακας 5). Ωστόσο, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνιστάται η χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου σε έγκυες γυναίκες, καθώς η υπερασβεστιαμία μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκό υποπαραθυρεοειδισμό (Kothari and Hampton, 2019).

3.4 Διατροφή

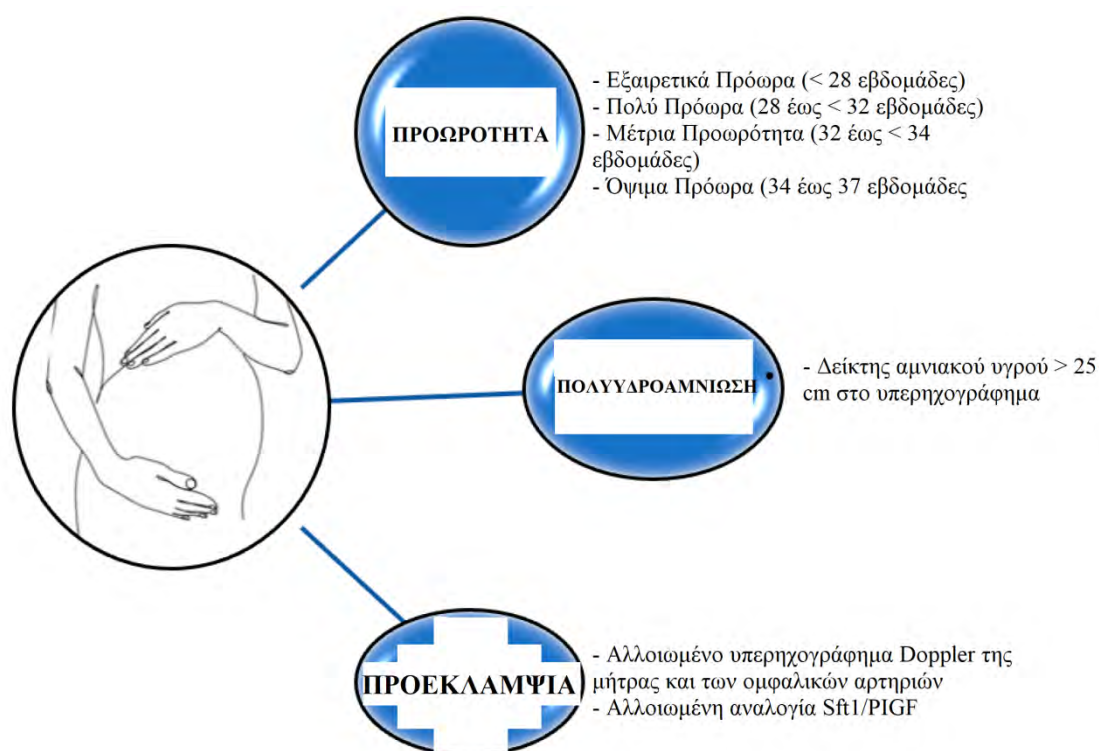
Οι έγκυες γυναίκες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου εμφανίζουν συνήθως υποσιτισμό λόγω της υπερκαταβολικής επίδρασης της εγκυμοσύνης και της μειωμένης όρεξης που προκύπτει από την οξείωση και τα επίπεδα ουρίας. Η εντατική αιμοκάθαρση μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω ορισμένες διατροφικές ανεπάρκειες με την αφαίρεση βασικών υδατοδιαλυτών βιταμινών. Ως εκ τούτου, συνιστάται ο διπλασιασμός της συνήθους δόσης υδατοδιαλυτών βιταμινών σε έγκυες γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Όσον αφορά τη διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών, οι έγκυες γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να στοχεύουν σε 1,8 g/κilo βάρους κύησης/ημέρα + 20 g/ημέρα, ενώ η θερμιδική πρόσληψη θα πρέπει να αυξηθεί σε 25-35 kcal/kg βάρους κύησης/ημέρα (Πίνακας 5). Παρ' όλα αυτά, οι διαιτητικές συνταγές κατά την περίοδο της κύησης θα πρέπει να παρέχονται από διαιτολόγο, ώστε να διασφαλίζεται η κάλυψη όλων των βασικών διατροφικών απαιτήσεων για μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη (Hladunewich and Vella, 2020).

3.5 Μαιευτικά αποτελέσματα και εμβρυϊκή φροντίδα

Η έγκαιρη αναγνώριση της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου μπορεί να αποτελέσει πρόκληση, καθώς μπορεί να εμφανίζουν ακανόνιστους εμμηνορροϊκούς κύκλους και αμηνόρροια κατά τη διάρκεια της

αιμοκάθαρσης. Η μειωμένη παρεγχυματική και απεκκριτική λειτουργία του νεφρού μπορεί επίσης να εμποδίσει την ανίχνευση αυξημένων συγκεντρώσεων β-χοριακής γοναδοτροπίνης του ορού (β-HCG), ενός βασικού βιοδείκτη για την εγκυμοσύνη. Μια μελέτη πρότεινε τη χρήση υψηλότερου ορίου 25 mIU/ml για τον αποκλεισμό της εγκυμοσύνης όταν η κατάσταση γονιμότητας δεν είναι σαφής. Με τον τρόπο αυτό, οι κλινικοί γιατροί μπορεί να είναι καλύτερα εξοπλισμένοι για την ακριβή διάγνωση της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και να προσαρμόζουν τις κατάλληλες στρατηγικές θεραπείας για τη βελτιστοποίηση των μητρικών και εμβρυϊκών αποτελεσμάτων (Haninger-Vacariu and Herkner, 2020).

Η εγκυμοσύνη σε γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι ένα σπάνιο φαινόμενο, με αναφερόμενα ποσοστά σύλληψης που κυμαίνονται μεταξύ 0,3 και 7% ετησίως. Παρά τις προόδους στην ιατρική διαχείριση, επιπλοκές όπως η απώλεια εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός, η προεκλαμψία, το πολυϋδράμνιο και ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου παραμένουν σημαντικές ανησυχίες για τις έγκυες γυναίκες σε αιμοκάθαρση (Sachdeva and Barta, 2017; Piccoli and Cabiddu, 2014) (Εικόνα 1).



Εικόνα 3: Έκβαση της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ΧΝΝ

Η προωρότητα ορίζεται συνήθως ως ο ζωντανός τοκετός πριν από την 37η εβδομάδα κύησης. Ο πρόωρος τοκετός μπορεί να κατηγοριοποιηθεί περαιτέρω με βάση την ηλικία κύησης: εξαιρετικά πρόωρος (<28 εβδομάδων), πολύ πρόωρος (28 έως <32 εβδομάδων) και μέτριος έως όψιμος πρόωρος (32 έως <37 εβδομάδων) (Walani, 2020). Ο βέλτιστος χρόνος τοκετού είναι στις 37 εβδομάδες κύησης, καθώς ο κίνδυνος εμβρυϊκών και μητρικών επιπλοκών αυξάνεται όσο ο τοκετός πραγματοποιείται νωρίτερα από αυτή την ηλικία κύησης. Παρόλο που οι πρόοδοι στην ιατρική διαχείριση έχουν οδηγήσει σε μείωση των ποσοστών επιπλοκών, τα πρόωρα βρέφη εξακολουθούν να εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά και σοβαρότερες επιπλοκές από εκείνα που γεννιούνται στην λοχεία. Σε έγκυες ασθενείς με ΧΝΝ και λήπτριες νεφρικών μεταμοσχεύσεων (ΛΝΜ), η υπέρταση, η πρωτεϊνουρία και τα επίπεδα κρεατινίνης ορού που υπερβαίνουν το 1,5 g/dl θεωρούνται παράγοντες υψηλού κινδύνου για μικρά για την ηλικία κύησης (SGA) βρέφη, προωρότητα και προεκλαμψία (Shah and Venkatesan, 2019; Dvořák and Koucký, 2021). Μια μελέτη των Lavie et al. ανέφερε ότι περίπου το 14% των 307 εγκύων γυναικών που έκαναν αιμοκάθαρση παρουσίασαν περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης και το 45% παρουσίασαν πρόωρο τοκετό (Lavie and Czuzoj-Shulman, 2021). Επιπλέον, μια συστηματική ανασκόπηση αποκάλυψε ότι η επίπτωση της SGA ήταν υψηλότερη στις ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ) σε σύγκριση με τις ασθενείς με αιμοκάθαρση (HD) (31% έναντι 66,7%, $p = 0,015$) (van Buren and Gosselink, 2022). Η ανασκόπηση υπογράμμισε επίσης ότι όσο πιο συχνή είναι η αιμοκάθαρση, τόσο χαμηλότερο είναι το ποσοστό SGA και προωρότητας (Piccoli and Minelli, 2016).

Ο πολυϋδράμνιος, που ορίζεται ως δείκτης αμνιακού υγρού που υπερβαίνει τα 25 cm στην υπερηχογραφία, είναι μια σημαντική επιπλοκή της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η επιπλοκή αυτή εμφανίζεται σε ένα σημαντικό ποσοστό κύησης, που κυμαίνεται από 30% έως 70% (Hui and Hladunewich, 2019; Vecchio Bruno and Del Negro, 2021). Αν και η ακριβής παθοφυσιολογία του πολυϋδράμνιου δεν είναι πλήρως κατανοητή, πιστεύεται ότι η αυξημένη παραγωγή ούρων του εμβρύου είναι αποτέλεσμα ωσμωτικής διούρησης που προκαλείται από την παραγωγή ούρων πλούσιων σε ουρία (Vecchio Bruno and Del Negro, 2021). Μελέτες υποδεικνύουν ότι η αύξηση της συχνότητας της αιμοκάθαρσης για τη μείωση της ουραιμίας της μητέρας θα μπορούσε να μειώσει τα

επίπεδα ουρίας στο αίμα του εμβρύου, μειώνοντας έτσι την εμβρυϊκή ωσμωτική διούρηση. Ωστόσο, ένας υψηλός δείκτης αμνιακού υγρού σε σχέση με την ηλικία κύησης είναι ενδεικτικός της φυσιολογικής ροής αίματος στους νεφρούς του εμβρύου και υποδεικνύει έμμεσα επαρκή πλακουντιακή αιμάτωση (Manisco and Poti, 2015).

Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, οι γυναίκες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Συγκεκριμένα, η ανάπτυξη προεκλαμψίας είναι δέκα φορές πιο πιθανή σε γυναίκες με ESKD από ό, τι σε εκείνες χωρίς (Zhang and Ma, 2015). Η προεκλαμψία αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για την πρόωρη διακοπή της εγκυμοσύνης (Ribeiro and Silva, 2020). Η προεκλαμψία ορίζεται ως η νέα εμφάνιση υπέρτασης μετά την 20^η εβδομάδα κύησης σε συνδυασμό με πρωτεϊνουρία και/ή ενδείξεις συστηματικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης της μητέρας, ηπατικής δυσλειτουργίας, νευρολογικών χαρακτηριστικών, αιμόλυσης, θρομβοπενίας ή περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου (Wiles and Chappell, 2019). Η κατάσταση κατηγοριοποιείται περαιτέρω σε πρόωμης έναρξης (πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης) και όψιμης έναρξης (μετά τις 34 εβδομάδες κύησης) (Phipps and Prasanna, 2016). Ωστόσο, η διάγνωση της προεκλαμψίας σε γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μπορεί να αποτελέσει πρόκληση λόγω της προϋπάρχουσας υπέρτασης, της πρωτεϊνουρίας ή/και της ανουρίας. Η τακτική προγεννητική φροντίδα των εγκύων γυναικών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου περιλαμβάνει περιοδικές υπερηχογραφικές εκτιμήσεις Doppler της ροής στις αρτηρίες της μήτρας και του ομφάλιου λώρου για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου μετά τις 20 εβδομάδες κύησης. Οι ανωμαλίες στην κυματομορφή της ομφαλικής αρτηρίας έχουν χρησιμοποιηθεί ως μέσο εκτίμησης της εμβρυϊκής δυσφορίας και αξιολόγησης της πιθανότητας προεκλαμψίας (Piccoli and Gaglioti, 2013).

Μια αναδρομική μελέτη δείχνει ότι η μη φυσιολογική κυματομορφή της ταχύτητας ροής μπορεί να διαφοροποιήσει την προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (Piccoli and Gaglioti, 2013). Πρόσφατα, βιοδείκτες όπως ο αυξητικός παράγοντας του πλακούντα (PlGF) και η διαλυτή fms-like κινάση τυροσίνης-1 (sFlt-1) έχουν αναδειχθεί ως εργαλεία για την ανίχνευση ασθενών υψηλού κινδύνου για προεκλαμψία. Οι χαμηλές κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις του PlGF ή/και οι υψηλές συγκεντρώσεις του sFlt-1

συνιστώνται για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας (Agrawal and Cerdeira, 2018) και της αναγκαιότητας του τοκετού (Chappell and Duckworth, 2013). Οι Wiles και συν. απέδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα PlGF (>150 pg/mL) μπορούν να αποκλείσουν αποτελεσματικά την προεκλαμψία ως πιθανή διάγνωση με ευαισθησία 79% και ειδικότητα 78% (Wiles and Bramham, 2021). Αντίθετα, η μελέτη INSPIRE έδειξε ότι η χρήση συνεχών τιμών είτε του λόγου sFlt-1/PlGF είτε μόνο του sFlt-1 είχε καλύτερη προγνωστική απόδοση από τις συνεχείς τιμές μόνο του PlGF και την αποκοπή του sFlt-1/PlGF στο 38 (Kifle and Dahal, 2022). Ωστόσο, οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη συγκέντρωση των αγγειογενετικών και αντιαγγειογενετικών βιοδεικτών στον ορό καθιστούν τη διάγνωση της προεκλαμψίας πρόκληση. Οι Lavainne και συν. ανέφεραν ότι 2 ώρες μετά τη χορήγηση ηπαρίνης, τα επίπεδα των sFlt-1 και PlGF στον ορό αυξάνονται κατά 26% και 15% αντίστοιχα. Παρά τις προόδους αυτές, ο PlGF/sFlt-1 από μόνος του δεν συνιστάται για κλινική χρήση. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η πιο κρίσιμη πτυχή αυτής της σχέσης είναι η αρνητική προγνωστική της αξία. Επιπροσθέτως, στον πληθυσμό με ΧΝΝ, αν και οι τιμές που υπερβαίνουν τα 150 pg/ml μπορεί να υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο προεκλαμψίας, δεν πρέπει να ερμηνεύονται ως ένδειξη για διακοπή της εγκυμοσύνης (Lavainne and Meffray, 2014).

3.6 Εγκυμοσύνη και νεφρική έκβαση

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως οι γυναίκες με ΧΝΝ σταδίων 3-5 διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένου του πρόωρου τοκετού και του χαμηλού βάρους γέννησης και της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Ωστόσο, τα δεδομένα που περιγράφουν τα αποτελέσματα των γυναικών με λιγότερο σοβαρή νεφρική νόσο είναι περιορισμένα και ελάχιστα συγκρίνουν με γυναίκες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ομάδες που έχουν προσληφθεί από εξειδικευμένες κλινικές και ενδέχεται να μην είναι αντιπροσωπευτικές. Η μελέτη των Ralston, και συν. (2023) είχε ως στόχο να περιγράψει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης σε μια πληθυσμιακή κοόρτη του Ηνωμένου Βασιλείου σύμφωνα με τον $eGFR <90$ ml/min/1,73 m² πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με γυναίκες με $eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m².

Εξήχθησαν δεδομένα εγκυμοσύνης που συλλέχθηκαν κανονικά από τρία νοσοκομεία NHS Trust στο Κεντ (Ηνωμένο Βασίλειο) μεταξύ 2010 και 2020 με έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας Έρευνας (19/LO/1242 και 18/SC/0158). Τα τοπικά εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα συνδέθηκαν για τον εντοπισμό γυναικών με eGFR που μετρήθηκε εντός δύο ετών από τη σύλληψη. Οι γυναίκες χωρίς κρεατινίνη πριν από τη σύλληψη αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Περιγράφηκαν τα βασικά χαρακτηριστικά και ελέγχθηκαν οι συγκρίσεις μεταξύ του eGFR και των δυσμενών αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης και των νεφρικών εκβάσεων.

Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 14.243 εγκυμοσύνες με επιβεβαιωμένη κρεατινίνη πριν από την εγκυμοσύνη, εκ των οποίων 1.405/14.243 (9,9%) είχαν ΚΚΚ σταδίων 1-4 (στάδιο 1: 221/14.243 (1,6%), στάδιο 2: 1.170/14.243 (8,2%), στάδιο 3: 12/14.243 (0,1%), στάδιο 4: 2/14.243 (0,01%) (Πίνακας 6). Οι γυναίκες με eGFR πριν από την εγκυμοσύνη 60-89 ml/min/1,73 m² (στάδιο 2) ήταν σημαντικά μεγαλύτερες κατά τη σύλληψη από τις γυναίκες χωρίς ΧΝΑ (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²), αλλά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων, μικρών για την ηλικία κύησης, κύησης κατά τον τοκετό και πρόωρων γεννήσεων. Στις εγκυμοσύνες με ΧΝΝ (1.405, στάδια 1-4), ο eGFR πριν από την εγκυμοσύνη συσχετίστηκε ασθενώς με το βάρος γέννησης ($r_s = 0,05$, $p = 0,05$) και την ηλικία κύησης ($r_s = 0,06$, $p = 0,05$).

Η έρευνα των Ralston, και συν. (2023) πρόκειται για τη μεγαλύτερη πληθυσμιακή ομάδα που περιγράφει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης μεταξύ γυναικών με eGFR 60-89 ml/min/1,73 m² σε σύγκριση με eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m². Οι γυναίκες με eGFR 60-89 ml/min/1,73 m² δεν είχαν χειρότερες νεφρικές ή εγκυμοσύνης εκβάσεις σε σύγκριση με eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m². Οι περιορισμοί περιλαμβάνουν την έλλειψη δεδομένων για την πρωτεϊνουρία και λεπτομερειών για τη δομική ΧΝΝ (ΧΝΝ κατηγορίας 1), και μόνο μία μέτρηση του eGFR πριν από την εγκυμοσύνη μπορεί να είχε ως αποτέλεσμα να συμπεριληφθούν στην ομάδα ορισμένες γυναίκες με προσωρινή μείωση της λειτουργίας. Συνολικά, τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες με eGFR 60-89 ml/min/1,73 m² δεν πρέπει να αποθαρρύνονται από την εγκυμοσύνη.

Πίνακας 6: Σύνοψη των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης ανάλογα με τον eGFR πριν από τη σύλληψη

	eGFR >90	eGFR > 90 ml/min/1,73 m2 με πρωτεϊνουρία	eGFR 60-89 ml/min/1.73 m2	eGFR ≤59 ml/min/1,73 m2)
	(N = 12852)	(N = 221)	(N = 1170)	(N = 14)
Ηλικία κατά τη σύλληψη (μέσος όρος (M.O.))	27.5 (5.5)	27.7 (5.9)	30.8 (5.4)	28.4 (6.4)
Ζωντανές γεννήσεις (%)	10,226 (99.5)	208 (99.5)	956 (99.7)	11 (100.0)
Κύηση κατά τον τοκετό (ημέρες) (διάμεσος [IQR])	278 [271, 284]	274 [265, 281]	277 [271, 284]	278 [270.5, 283]
Βάρος γέννησης (μέσος όρος (SD))	3385 (706)	3355 (653)	3368 (615)	3073 (663)
Πρόωρος τοκετός <34 εβδομάδων (%)	241 (2.3)	6 (2.9)	19 (2.0)	0 (0.0)
Μικρό για την ηλικία κύησης 3ο εκατοστημόριο (%)	128 (1.4)	2 (1.2)	16 (1.8)	0 (0.0)

Συμπεράσματα

Η παρούσα διπλωματική με τίτλο «Εγκυμοσύνη στη Χρόνια Νεφρική Νόσο» πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών Ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. Η διπλωματική είχε στα στόχο, μέσα από την ανασκόπηση της διεθνούς κι εγχώριας βιβλιογραφίας, τη διερεύνηση τα εγκυμοσύνης σε γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο.

Η εγκυμοσύνη απαιτεί αρκετές φυσιολογικές προσαρμογές από τον μητρικό οργανισμό, συμπεριλαμβανομένων τροποποιήσεων του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής απέκκρισης διαφόρων προϊόντων. Η χρόνια νεφρική νόσος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά αυτές τις τροποποιήσεις και κατά συνέπεια σχετίζεται με διάφορες δυσμενείς μητρικές και εμβρυϊκές δυσμενείς εκβάσεις (υπέρταση κύησης, εξέλιξη της νεφρικής νόσου, προεκλαμψία, περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης και πρόωρος τοκετός).

Οι γυναίκες με υποκείμενη νεφρική νόσο συγκαταλέγονται στους πληθυσμούς ασθενών με τον υψηλότερο κίνδυνο για δυσμενή μητρικά και εμβρυϊκά αποτελέσματα. Επειδή οι νεφροί διαδραματίζουν τόσο σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή της μητέρας στην εγκυμοσύνη, οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη αυξάνονται με το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου. Η εγκυμοσύνη είναι ασφαλέστερη όταν οι γυναίκες έχουν μόνο ήπια νεφρική ανεπάρκεια σε αντίθεση με την προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία και όταν η σχετική υπέρταση και πρωτεϊνουρία αντιμετωπίζονται και ελέγχονται καλά. Ως εκ τούτου, οι νεφρολόγοι θα πρέπει να συμμετέχουν ενεργά στον προγραμματισμό της εγκυμοσύνης για να βοηθήσουν τις νεαρές γυναίκες με όλους τους τύπους και τα στάδια της ΧΝΝ να βρουν τη βέλτιστη στιγμή για να σκεφτούν τη σύλληψη, να παράσχουν συμβουλές αναπαραγωγής και να τις προετοιμάσουν προσεκτικά για την εγκυμοσύνη.

Η χρόνια νεφρική νόσος και η νεφρική νόσος τελικού σταδίου αποτελούν σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας με αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας, θνησιμότητας και κοινωνικό κόστος. Η εγκυμοσύνη είναι σπάνια σε ασθενείς με νεφρική νόσος τελικού σταδίου, με μειωμένα ποσοστά γονιμότητας στις γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αν και οι σημερινές εξελίξεις έχουν οδηγήσει σε αύξηση των γεννήσεων ζώντων παιδιών σε έγκυες ασθενείς με αιμοκάθαρση, ο

τρόπος αυτός εξακολουθεί να ενέχει αυξημένο κίνδυνο πολλαπλών ανεπιθύμητων συμβάντων σε έγκυες γυναίκες. Παρά αυτούς τους υφιστάμενους κινδύνους, δεν υπάρχουν μελέτες μεγάλης κλίμακας που να διερευνούν τη διαχείριση των εγκύων γυναικών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές συναίνεσης για αυτή την ομάδα ασθενών.

Οι γυναίκες σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ μπορούν να επωφεληθούν από την προσεκτική συμβουλευτική και βελτιστοποίηση πριν από την εγκυμοσύνη, καθώς και από την προσεκτική αξιολόγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά την περίοδο μετά τον τοκετό. Επιπλέον, όλο και περισσότερες γυναίκες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου συλλαμβάνουν πλέον και γυναίκες, και αν και εξακολουθεί να αποτελεί σπάνιο φαινόμενο, οι νεφρολόγοι πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις ιδιαίτερες προκλήσεις αυτού του ευάλωτου πληθυσμού. Ως εκ τούτου, οι νεφρολόγοι πρέπει να συμμετέχουν ενεργά στον προγραμματισμό της εγκυμοσύνης καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής μιας νεαρής γυναίκας για να εκπαιδεύουν όλες τις νεαρές γυναίκες με νεφρική νόσο όσον αφορά τους κινδύνους της μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης, να αντιμετωπίζουν τη νόσο πριν από τη σύλληψη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και να εντοπίζουν παράθυρα ευκαιρίας κατά μήκος της συνέχειας της ΧΝΝ, διότι η εγκυμοσύνη σε προηγούμενα στάδια της ΧΝΝ είναι ασφαλέστερη από ό, τι σε μεταγενέστερα στάδια της ΧΝΝ. Για όλες αυτές τις γυναίκες, η συναισθηματική φόρτιση της προετοιμασίας για μια εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου και στη συνέχεια η φροντίδα ενός παιδιού, ενώ παράλληλα διαχειρίζονται μια χρόνια ασθένεια, πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά και να υποστηριχθούν.

Βιβλιογραφία

- Agrawal, S. and Cerdeira, A.S. 2018. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension*, 71, p. 306–316.
- August, P. 2013. Preeclampsia: A Nephrocentric View. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 20, p. 280-286.
- Bramham, K., Nelson-Piercy, C., Gao, H. et al. 2013. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 8, p.290-298.
- Broer, S.L., Broekmans, F.J., Laven, J.S. and Fauser, B.C. 2014. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update*, 20, p. 688-701
- Brynhildsen, J. 2014. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf*, 5, p.201-213.
- Cabiddu, G. and Castellino, S. 2015. Best practices on pregnancy on dialysis: The Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J. Nephrol.*, 28, p. 279–288.
- Chappell, L.C. and Duckworth, S. 2013. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: A prospective multicenter study. *Circulation*, 128, p. 2121–2131.
- Confortini, P. and Galanti, G. 1971. Full term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic hemodialysis. *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.*, 8, p. 74–80.
- Conrad, K.P. and Baker, V.L. 2013. Corpus luteal contribution to maternal pregnancy physiology and outcomes in assisted reproductive technologies. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 304, p. R69-72.
- Conrad, K.P. and Davison, J.M. 2014. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol*, 306, p. F1121-35.
- De Regil, L.M. 2016. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Sao Paulo Med. J.*, 134, p. 274–275

- Devresse, A. and Jassogne, C. 2022. Pregnancy Outcomes After Kidney Transplantation and Long-Term Evolution of Children: A Single Center Experience. *Transpl. Proc.*, 54, p. 652–657.
- Garovic, V.D. and Dechend, R. 2022. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 79, p. e21–e41
- Gonzales Suares, M.L. and Kattah, A. 2019. Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.*, 73, p. 119–130.
- Gosselink, M.E. and van Buren, M.C. 2022. A nationwide Dutch cohort study shows relatively good pregnancy outcomes after kidney transplantation and finds risk factors for adverse outcomes. *Kidney Int.*, 102, p. 866–875
- Green, L.J., Mackillop, L.H., Salvi, D., Pullon, R., Loerup, L., Tarassenko, L., Mossop, J., Edwards, C., Gerry, S., Birks, J., Gauntlett, R., Harding, K., Chappell, L.C. and Watkinson, P.J. 2020. Gestation-Specific Vital Sign Reference Ranges in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, doi: 10.1097/AOG.0000000000003721
- Dewailly, D., Andersen, C.Y., Balen, A., Broekmans, F., Dilaver, N., Fanchin, R., Griesinger, G., Kelsey, T.W., La Marca, A., Lambalk, C., Mason, H., Nelson, S.M., Visser, J.A., Wallace, W.H. and Anderson, R.A. 2014. The physiology and clinical utility of antiMüllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*, 20, p. 370-385
- Dvořák, J. and Koucký, M. 2021. Chronic kidney disease and pregnancy outcomes. *Sci. Rep.*, 11, 21299
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation 2002. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transpl. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc.-Eur. Ren. Assoc.*, 17, 50–55.
- Fakhouri, F. and Schwotzer, N. 2023. Glomerular diseases in pregnancy: Pragmatic recommendations for clinical management. *Kidney Int.*, 103, p. 264–281.

- Giatras, I. and Levy, D.P. 2018. Pregnancy during dialysis: Case report and management guidelines. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 13, p. 3266–3272.
- Haninger-Vacariu, N. and Herkner, H. 2020. Exclusion of pregnancy in dialysis patients: Diagnostic performance of human chorionic gonadotropin. *BMC Nephrol.*, 21, 70.
- Harel, Z. and McArthur, E. 2019. Serum Creatinine Levels Before, During, and After Pregnancy. *JAMA*, 321, p.205–207.
- Helal, I., Fick-Brosnahan, G.M., Reed-Gitomer, B. and Schrier, R.W. 2012. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Nephrology*, 8, nrneph.2012.19.
- He, Y. and Liu, J. 2018. The pregnancy outcomes in patients with stage 3-4 chronic kidney disease and the effects of pregnancy in the long-term kidney function. *J. Nephrol.*, 31, p. 953–960.
- Herwig, K.R. and Merrill, J.P. 1965. Chronic renal disease and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gyn.*, 92, p. 1117–1121
- Hill, N.R., Fatoba, S.T., Oke, J.L., Hirst, J.A., O’Callaghan, C.A., Lasserson, D.S. & Hobbs, F.D. 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11, p.e0158765
- Hladunewich, M.A. and Vella, J. 2020. Pregnancy in women with nondialysis chronic kidney disease. UpToDate.
- Hladunewich, M. and Schatell, D. 2016. Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodial Int*, 20, p. 339-348.
- Hladunewich, M.A. and Hou, S. 2014. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: A Canadian and United States cohort comparison. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 25, p. 1103–1109
- Holley, J.L. and Schmidt, R.J. 2013. Changes in fertility and hormone replacement therapy in kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, 20, p. 240-245.
- Hui, D. and Hladunewich, M.A. 2019. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 133, p. 1182–1194

- Iliodromiti, S., Anderson, R.A. and Nelson, S.M. 2015. Technical and performance characteristics of anti-Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update*, 21, p. 698-710.
- Iwase, A., Osuka, S., Goto, M., Murase, T., Nakamura, T., Takikawa, S. and Kikkawa, F. 2018. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker: A review of recent studies. *J Obstet Gynaecol Res*, 44, p. 998-1006
- Jesudason, S., Grace, B.S. and McDonald, S.P. 2014. Pregnancy Outcomes According to Dialysis Commencing Before or After Conception in Women with ESRD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 9, p. 143–149.
- Kassenbaum, N.J. and GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators 2016. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388, p. 1603-1658
- KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2013. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011), 3, p. 19-62
- Kearns, B., Gallagher, H. and de Lusignan, S. 2013. Predicting the prevalence of chronic kidney disease in the English population: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*, 14, 49.
- Kifle, M.M. and Dahal, P. 2022. The prognostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PIGF) biomarkers for predicting preeclampsia: A secondary analysis of data from the INSPIRE trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 22, 520.
- Klein, C.L. and Josephson, M.A. 2022. Post-Transplant Pregnancy and Contraception. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 17, p. 114–120.
- Koenjer, L.M. and Meinderts, J.R. 2021. Comparison of pregnancy outcomes in Dutch kidney recipients with and without calcineurin inhibitor exposure: A retrospective study. *Transpl. Int.*, 34, p. 2669–2679

- Kopel, T., Kaufman, J.S., Hamburg, N., Sampalis, J.S., Vita, J.A. and Dember, L.M. 2017. Endothelium-Dependent and -Independent Vascular Function in Advanced Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12, p. 1588-1594.
- Kothari, M. and Hampton, T.D. 2019. Dialysis and Pregnancy-A Review. *Int. J. Nephrol. Kidney Fail.*, 5
- Lavainne, F. and Meffray, E. 2014. Heparin use during dialysis sessions induces an increase in the antiangiogenic factor soluble Flt1. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 29, p. 1225–1231.
- Lavie, A. and Czuzoj-Shulman, N. 2021. Characteristics and outcomes among pregnant women with end-stage renal disease on hemodialysis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 24, p. 1–7.
- Levey, A.S. and Inker, L.A. 2017. Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review. *Clin Pharmacol Ther.*, 102(3), p. 405-419.
- Levin, A. and Stevens, P.E. 2014. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*, 85, p. 49-61.
- Levin, A., Tonelli, M., Bonventre, J., Coresh, J., Donner, J.A., Fogo, A.B., Fox, C.S., Gansevoort, R.T., Heerspink, H.J.L., Jardine, M., Kasiske, B., Köttgen, A., Kretzler, M., Levey, A.S., Luyckx, V.A., Mehta, R., Moe, O., Obrador, G., Pannu, N., Parikh, C.R., Perkovic, V., Pollock, C., Stenvinkel, P., Tuttle, K.R., Wheeler, D.C., Eckardt, K.U. ISN Global Kidney Health Summit participants. 2017, Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*, 390, p. 1888 - 1917.
- Lightstone, L. 2015. Kidney disease and pregnancy. *Medicine*, 43, p.550-555
- Lim, S.T.C. and Kar Wah, K.F. 2018. Pregnancy and Peritoneal Dialysis: An Updated Review. *EMJ Nephrol.*, 6, p. 74–84.
- Loerup, L., Pullon, R.M., Birks, J., Fleming, S., Mackillop, L.H., Gerry, S. and Watkinson, P.J. 2019. Trends of blood pressure and heart rate in normal pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 17, 167.

- Luders, C. and Titan, S.M. 2018. Risk Factors for Adverse Fetal Outcome in Hemodialysis Pregnant Women. *Kidney Int. Rep.*, 3, p. 1077–1088
- Maciel, R.A.P., Cunha, R.S., Busato, V., Franco, C.R.C., Gregório, P.C., Dolenga, C.J.R., Nakao, L.S., Massy, Z.A., Boullier, A., Pecoits-Filho, R. and Stinghen, A.E.M. 2018. Uremia Impacts VE-Cadherin and ZO-1 Expression in Human Endothelial Cell-to-Cell Junctions. *Toxins (Basel)*, 10.
- Manisco, G. and Poti, M. 2015. Pregnancy in end stage renal disease patients on dialysis: How to achieve a successful deliver. *Clin. Kidney J.*, 8, p. 293–299.
- Marques, L.P.J. and Marinho, P.R.S. 2018. Effect of ultrafiltration on placental-fetal blood flow in pregnancy of woman undergoing chronic hemodialysis. *Hemodial. Int.*, 22, p. 405–412.
- Matsushita, K., Tonelli, M., Lloyd, A., Levey, A.S., Coresh, J., Hemmelgarn, B.R. & Network, A.K.D. 2012. Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFR. *Am J Kidney Dis*, 60, p. 241-249.
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence). (2015a) Chronic kidney disease in adults: assessment and management CG182. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182> [Accessed 23th Oct 2023].
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence). (2013) Fertility problems: assessment and treatment. CG156. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156> [Accessed 23th Oct 2023].
- NKF (National Kidney Foundation) 2002. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39, p. S1-266.
- Orme, B.M. and Ueland, K. 1968. The effect of hemodialysis on fetal survival and renal function in pregnancy. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 14, p. 402–404.
- Odutayo, A. and Hladunewich, M. 2012. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7, p. 2073-2080

- Office for National Statistics 2015. Conceptions in England and Wales 2015. Office for National Statistics. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/conceptionandfertilityrates/bulletins/conceptionstatistics/2015#main-points> [Accessed 12th Oct 2023].
- Ong, S.C. and Kumar, V. 2020. Pregnancy in a kidney transplant patient. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 15, p. 120–122
- Phipps, E. and Prasanna, D. 2016. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 11, p. 1102–1113.
- Piccoli, G.B. and Minelli, F. 2016. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: A systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 31, p. 1915–1934
- Piccoli, G.B., Cabiddu, G., Daidone, G., Guzzo, G., Maxia, S., Ciniglio, I., Postorino, V., Loi, V., Ghiotto, S., Nichelatti, M., Attini, R., Coscia, A., Postorino, M., Pani, A. and The Italian Study Group Kidney and Pregnancy 2014. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy--an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant*, 29, p. 1578-1586.
- Piccoli, G.B., Cabiddu, G., Attini, R., Vigotti, F.N., Maxia, S., Lepori, N., Tuveri, M., Massidda, M., Marchi, C., Mura, S., Coscia, A., Biolcati, M., Gaglioti, P., Nichelatti, M., Pibiri, L., Chessa, G., Pani, A. and Todros, T. 2015. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 26, p. 2011-2022
- Piccoli, G.B. and Gaglioti, P. 2013. Pre-eclmasia or chronic kidney disease? The flow hypothesis. *Nephrol. Dial. Tranpl.*, 28, p. 1199–1206.
- Piccoli, G.B., Fassio, F., Attini, R., Parisi, S., Biolcati, M., Ferraresi, M., Pagano, A., Daidola, G., Deagostini, M.C., Gaglioti, P. and Todros, T. 2012. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant*, 27(3), p. iii111-8.

- Ralston, E., Wang, Y., Farmer, C., Childs, S., Akolekar, R. and Bramham, K. 2023. Pregnancy and renal outcomes in women with chronic kidney disease: a population study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 38(1), p. gfad063c_4482,
- Reddy, S. and Holley, L. 2007. Management of the pregnant chronic dialysis patient. *Adv. Chronic. Kidney Dis.*, 14, p. 146–155.
- Ribeiro, I.C. and Silva, N. 2020. Pregnancy and dialysis. *J. Bras. Nefrol.*, 42, p. 349–356
- Roth, M., Roderick, P., and Mindall, J. 2013. Kidney disease and renal function. In *Health Survey for England 2010: Volume 1 Respiratory Health*, (Eds, Craig, R. & Mindell, J.), Chapter 8.
- Sachdeva, M. and Barta, V. 2017. Pregnancy outcomes in women on hemodialysis: A national survey. *Clin. Kidney J.*, 10, p. 276–281
- Schoenaker, D.A. and Soedamah-Muthu, S.S. 2014. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med.*, 22, 157
- Shah, S. and Venkatesan, R.L. 2019. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Meta-analysis and systematic review. *BMC Nephrol.*, 20, 24.
- Shah, S. and Christianson, A.L. 2019. Racial Differences and Factors Associated with Pregnancy in ESKD Patients on Dialysis in the United States. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 30, p. 2437–2448.
- Shah, S. and Verma, P. 2016. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Int. J. Nephrol.*, 2016, 4539342.
- Shahir, A.K. and Briggs, N. 2013. An observational outcomes study from 1966–2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialyzed women using data from the ANZDATA Registry. *Nephrology (Carlton)*, 18, p. 276–284.
- Sikora-Grabka, E., Adamczak, M., Kuczera, P., Szotowska, M., Madej, P. and Wiecek, A. 2016. Serum Anti-Müllerian Hormone Concentration in Young Women with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis, and After Successful Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res*, 41, p. 552–560.

- Stoumpos, S., Lees, J., Welsh, P., Hund, M., Geddes, C.C., Nelson, S.M. and Mark, P.B. 2018. The utility of anti-Müllerian hormone in women with chronic kidney disease, on haemodialysis and after kidney transplantation. *Reprod Biomed Online*, 36, p. 219-226.
- Szydłowska, I., Marciniak, A., Brodowska, A., Lisak, M., Przysiecka, S. and Róžański, J. 2018. Assessment of ovarian reserve as an indicator of fertility and health consequences in patients with chronic kidney disease stages 3-4. *Gynecol Endocrinol*, 34, p. 944-948
- Tita, A.T. and Szychowski, J.M. 2022. Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 386, p. 1781–1792.
- Trussell, J. 2011. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, 83, p. 397- 404.
- van Buren, M.C. and Gosselink, M. 2022. Effect of Pregnancy on eGFR After Kidney Transplantation: A National Cohort Study. *Transplantation*, 106, p. 1262–1270.
- Vecchio Bruno, C.R. and Del Negro, V. 2021. Dialysis on Pregnancy: An Overview. *Women*, 1, p. 60–69.
- Vila Cuenca, M., Hordijk, P.L. and Vervloet, M.G. 2019. Most exposed: the endothelium in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, doi: 10.1093/ndt/gfz055
- Walani, S.R. 2020. Global burden of preterm birth. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 150, p. 31–33.
- Wang, H. and GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators 2016. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388, p. 1459-1544.
- Webster, A.C., Nagler, E.V., Morton, R.L. and Masson, P. 2017a. Chronic Kidney Disease. *Lancet*, 389, p. 1238-1252.

- Wiles, K. and Bramham, K. 2021. Placental and endothelial biomarkers for the prediction of superimposed pre-eclampsia in chronic kidney disease. *Pregnancy Hypertens.*, 24, p. 58–64.
- Wiles, K. and de Oliveira, L. 2019. Dialysis in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 57, p. 33–46
- Wiles, K. and Anckaert, E. 2019. Anti-Müllerian hormone concentrations in women with chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.*, 14, p. 537–542.
- Wiles, K. and Chappell, L. 2019. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.*, 20, p. 401.
- Wiles, K. and Bramham, K. 2018. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. *Kidney Int. Rep.*, 4, p. 408–419.
- Wiles, K.S., Bramham, K., Vais, A., Harding, K.R., Chowdhury, P., Taylor, C.J. and NelsonPiercy, C. 2015. Pre-pregnancy counselling in chronic kidney disease: a retrospective analysis of nine years` experience. *BMC nephrology*, 16, 28.
- Zhang, J.J. and Ma, X.X. 2015. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 10, p. 1964–1978