

NAJCZĘSTSZE POWIKŁANIA CIAŻY CZĘŚĆ II

Redakcja naukowa
AGATA KAROWICZ-BILIŃSKA
URSZULA KOWALSKA-KOPREK



NAJCZĘSTSZE POWIKŁANIA CIĄŻY CZĘŚĆ II

THE MOST FREQUENT
PREGNANCY COMPLICATIONS
PART II

Redakcja naukowa
AGATA KAROWICZ-BILIŃSKA* 
URSZULA KOWALSKA-KOPREK

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Patologii Ciąży,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

* agata.karowicz-bilinska@umed.lodz.pl

Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz

REDAKCJA

Anna Sikorska, Magdalena Kokosińska

KOREKTA ABSTRAKTÓW ANGIELSKICH

Katarzyna Kraska

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

NAJCZĘSTSZE POWIKŁANIA CIĄŻY. CZĘŚĆ II

Łódź 2022

WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

[e-mail: editorial@reports.umed.pl](mailto:editorial@reports.umed.pl)

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN 978-83-67198-17-2

WYDANIE PIERWSZE



© 2022. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjodawca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Spis treści

Wprowadzenie (prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska, prof. dr hab. Urszuka Kowalska-Koprek) ..	5
Poronienie (Katarzyna Wojda)	7
Ciąża ektopowa (Katarzyna Wojda)	23
Zespół ograniczonego wzrastania płodu – SGA, FGR (Agata Karowicz-Bilińska)	33
Ciążowa choroba trofoblastyczna (Katarzyna Wojda)	45
Otyłość w ciąży (Dorota Estemberg, Paweł Biesiada)	51
Cukrzyca w ciąży (Paweł Biesiada)	57
Niepowściągliwe wymioty ciężarnych (Katarzyna Wojda).....	67
Choroby tarczycy w przebiegu ciąży (Monika Głuchowska)	74
Inne wybrane choroby endokrynologiczne w przebiegu ciąży (Monika Głuchowska)	86

Wprowadzenie

Drodzy Czytelnicy,

oddajemy Wam do rąk monografię poświęconą najczęstszym powikłaniom ciąży. Wśród tematów rozdziałów znajdują się zarówno nieprawidłowości dotyczące wczesnej ciąży, jak i okresu okołoporodowego.

Celem niniejszego opracowania jest zapoznanie Czytelnika z mechanizmami powstawania, objawami, postępowaniem diagnostycznym i terapią najczęstszych powikłań ciąży. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie odpowiednich procedur ma kluczowe znaczenie dla zdrowia matki i dziecka.

Staraliśmy się zawrzeć w każdym rozdziale nie tylko najważniejsze informacje, ale również najnowsze doniesienia dotyczące danego zagadnienia.

Monografia jest pracą zespołową pracowników Klinik: Patologii Ciąży, Medycyny Płodu i Ginekologii oraz Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, którym dziękujemy za wkład włożony w powstanie tej publikacji. Dziękujemy również zespołowi redakcyjnemu serii UMedical Reports za wszechstronną pomoc w powstaniu ostatecznej formy tego opracowania.

Mamy nadzieję, że monografia będzie pomocna w pogłębianiu wiedzy zarówno dla lekarzy specjalizujących się z zakresu ginekologii i położnictwa, jak i studentów uczelni medycznych.

Życzymy dobrej lektury.

prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska
prof. dr hab. Urszula Kowalska-Koprek

Wykaz skrótów

ADEF – brak przepływu późnorozkurczowego

AFI – indeks płynu owodniowego (ang. *amniotic fluid index*)

CUG – kompensacja wzrastania (ang. *catch-up growth*)

DIP – cukrzyca rozpoznana w ciąży (ang. *diabetes in pregnancy*)

hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*)

EIUGR – wczesna hypotrofia (ang. *early IUGR*)

EFW – szacowana masa płodu (ang. *estimated fetal weight*)

ESHRE – Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ang. *European Society of Human Reproduction and Embryology*)

ELBW – skrajnie niska masa urodzeniowa (ang. *extremely low birth weight*)

FFA – wolne kwasy tłuszczowe (ang. *free fatty acids*)

FGA – hypotrofia wewnątrzmaciczna (ang. *fetal growth restriction*)

FDP – produkty degradacji fibrynogenu (ang. *fibrynogen degradation products*)

GDM – cukrzyca ciążowa (ang. *gestational diabetes mellitus*)

IUGR – ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (ang. *intrauterine growth restrictin*)

LBW – noworodki z niską masą urodzeniową (ang. *low birth weight*)

LIUGR – późna hypotrofia (ang. *late IUGR*)

PGDM – cukrzyca przedciążowa (ang. *pre GDM*)

PIGF – łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *placental growth factor*)

RI – receptor insulinowy (ang. *insulin receptor*)

RDEF – wsteczny przepływ późnorozkurczowy

SGA – niska masa urodzeniowa (ang. *small for gestational age*)

VEGF-sFit-1 – rozpuszczalny receptor VEGF (ang. *soluble VEGF receptor*)

VLBW – noworodki z bardzo niską masą urodzeniową (ang. *very low birth weight*)

PORONIENIE

MISCARRIAGE

Katarzyna Wojda 

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Patologii Ciąży,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
katarzyna.wojda@umed.lodz.pl



Streszczenie: Poronieniem określamy stratę ciąży do 22 tygodnia jej trwania. Jest najczęściej występującą patologią wczesnej ciąży przytrafiającą się 12–24% ciężarnym. Znanymi przyczynami poronień są: zaburzenia genetyczne, immunologiczne, endokrynologiczne, wady anatomiczne macicy, choroby przewlekłe matki czy czynniki środowiskowe. Podstawowym objawem poronienia jest krwawienie z dróg rodnych (niekiedy towarzyszy mu ból podbrzusza). Diagnostyka poronień obejmuje badanie podmiotowe, przedmiotowe, dodatkowe badania laboratoryjne z oceną stężeń β -hCG oraz ultrasonograficzne badanie przezpochwowe. Diagnostyka różnicowa poronienia obejmuje inne patologie ciąży, w tym ciążę ektopową oraz choroby narządu rodnej kobiety przebiegające z krwawieniem z dróg rodnych i/lub bólami podbrzusza. Postępowanie w przeważającej większości obejmuje postawę wyczekującą i leczenie farmakologiczne. Leczenie zabiegowe jest zarezerwowane dla przypadków nagłych przebiegających z obfitym krwawieniem z dróg rodnych lub infekcją. Wśród powikłań poronienia wyróżniamy: krwotok, niedokrwistość, a nawet wstrząs hipowolemiczny, powikłania infekcyjne czy immunizację kobiet Rh ujemnych w przypadku braku odpowiedniej profilaktyki. Nie należy zapominać o aspektach psychologicznych poronień. Ciągły postęp medycyny pozwala mieć nadzieję, że w przyszłości dokładniej poznamy przyczyny tej patologii ciąży, co umożliwi wdrożenie jeszcze lepszej profilaktyki i leczenia.

Słowa kluczowe: poronienie, krwawienie, ludzka gonadotropina kosmówkowa, przezpochwowe badanie ultrasonograficzne

Abstract: Miscarriage is spontaneous pregnancy loss up to 22 weeks of its duration. It is also the most common complication of early pregnancy, affecting 12- 24% of all pregnant women. Known causes of miscarriage may be genetic, immunological or endocrine disorders, uterine abnormalities, maternal chronic diseases or environmental factors. The primary symptom of miscarriage is vaginal bleeding, with or without abdominal pain. Miscarriage diagnosis is based on medical history, physical examination, additional laboratory tests with the assessment of β -hCG and transvaginal ultrasound examination. Differential diagnosis of miscarriage includes other pathologies of pregnancy, such as ectopic pregnancy and diseases of the female reproductive organs causing vaginal bleeding and / or lower abdominal pain. Most miscarriages resolve spontaneously and expectant management or pharmacological treatment should only be provided. Emergency surgery is indicated in women presenting severe bleeding or signs of infection. Complications of miscarriage include hemorrhage, anemia, hypovolemic shock, infectious complications or immunization of Rh-negative women in the absence of appropriate prophylaxis. The psychological aspects of miscarriage should not be forgotten. The constant progress of medicine lets us hope that in the future we will learn more about the causes of miscarriage, which will allow implementation of even better prevention and treatment methods.

Keywords : miscarriage, bleeding, human chorionic gonadotropin, transvaginal ultrasound

1. Poronienie zagrażające

Terminem poronienie określamy wiele powikłań do 22 tygodnia ciąży. W piśmiennictwie światowym znajdziemy niemało pozycji klasyfikujących zdarzenia we wczesnej ciąży w zależności od przyjętych przez autorów kryteriów podziału. Wielokrotnie przytaczany jest podział ustalony w 2005 r. przez Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE), definiujący utratę ciąży, która następuje po stwierdzeniu dodatniego wyniku (jakościowego lub ilościowego) na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (β -hCG), ale przed badaniem ultrasonograficznym lub weryfikacją histopatologiczną ciąży, a co za tym idzie – definiujący utratę biochemiczną. Tego rodzaju zdarzenia mają miejsce najczęściej przed 6 tygodniem ciąży.

Przez termin poronienie kliniczne rozumiana jest wczesna (przed 12 tygodniem) lub późna (po 12 tygodniu) strata ciąży potwierdzonej ultrasonograficznie lub histopatologicznie.

Nie ma zgody co do definicji poronień nawracających. Większość towarzystw naukowych, w tym ESHRE, definiuje poronienia nawracające jako stratę co najmniej dwóch następujących po sobie ciąży (ESHRE Guideline Grup, 2018; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013).

Rozmnażanie człowieka nie jest efektywne, ponieważ jedynie 30% wszystkich poczęć rozwija się w żywy płód (Zinaman i in., 1996; Wilcox i in., 1988; Wang i in., 2003). Spontaniczne utraty ciąży przed pojawieniem się zarodka są zjawiskiem „fizjologicznym” i zapobiegają dalszemu rozwojowi zarodków z wadami rozwojowymi lub aberracjami chromosomowymi (Philipp i in., 2013). Przeważająca większość poronień ma miejsce przed 12 tygodniem ciąży, w tym około 50% w okresie przedimplantacyjnym, około 12–24% w okresie poimplantacyjnym. Po stwierdzeniu akcji serca zarodka ryzyko poronienia spada do 3%. Po 13 tygodniu ciąży ryzyko poronienia wynosi w przybliżeniu 1%. Ocenia się, że około 1–2% kobiet doświadcza zjawiska poronień nawykowych.

1.1. Przyczyny poronień

Przyczyny poronień są liczne, ale można je podzielić na kilka grup: genetyczne, hormonalne, anatomiczne, immunologiczne, infekcyjne, ogólnoustrojowe i środowiskowe.

1.1.1. Przyczyny genetyczne

Analiza przyczyn genetycznych powinna zakładać, że mamy do czynienia niejako z trzema genomami – dwoma rodzicielskimi oraz z genomem samego zarodka. W związku z powyższym w poradnictwie genetycznym badania genetyczne pozwalające ustalić przyczynę poronienia powinny być wykonywane zarówno u rodziców, jak i w materiale z poronienia.

Najczęstszą przyczyną poronień samoistnych jest nieprawidłowy materiał genetyczny zarodka skutkujący ciężką wrodzoną chorobą genetyczną uniemożliwiającą jego rozwój. Nieprawidłowości genetyczne mogą być przekazywane przez jednego rodzica lub oboje, mogą też powstawać *de novo* dopiero po zapłodnieniu (Philipp i in., 2013; Vanneste i in., 2009).

Większość płodów z poważnymi aberracjami chromosomowymi obumiera wewnątrzmacicznie, niektóre jednak rozwijają się dalej i mogą być zdolne do przeżycia w okresie okołoporodowym. Trisomie zarodków ludzkich często dotyczą chromosomu 16 i 22, rzadziej chromosomów 13, 15, 18 i 21 (Kacprzak i in., 2016). Trisomia chromosomu 21 daje objawy fenotypowe pod postacią zespołu Downa u dzieci, które rodzą się z taką nieprawidłowością. Warto wspomnieć, iż 80% dotkniętych nią płodów obumiera wewnątrzmacicznie lub w okresie noworodkowym. W większości przypadków dodatkowy chromosom jest pochodzenia matczynego i wynika z nieprawidłowego procesu dysjunkcji w pierwszym podziale mejotycznym w oocyocie matki (Kurahashi i in., 2012; Morris, Wald i Watt, 1999). Ryzyko takich zjawisk skutkujących trisomią zarodków wzrasta wraz z wiekiem matki (Hassold i Chiu, 1985). Zmiany w materiale genetycznym rodzicielskim (ojcowskim i/lub matczynym) przyczyniają się do zwiększonego ryzyka poronień nawracających. Obejmują one nieprawi-

dłowości kariotypu, często pod postacią zrównoważonych aberracji chromosomowych, oraz mutacje w genach odpowiedzialnych za choroby dziedziczone w sposób autosomalny recesywny oraz dominujący. W tej grupie możemy wyróżnić również mutacje w genach odpowiedzialnych za proces krzepnięcia i metabolizm folianów, takie jak matczyne mutacje genów czynnika V (mutacja Leiden) i genu protrombiny oraz mutację MTHFR, czyli genu kodującego białko zaangażowane w metabolizm folianów (znaczenie kliniczne posiada wariant będący homozygotą).

Obecność nieprawidłowości genetycznych u jednego z rodziców jest jedną z najczęstszych znanych przyczyn poronień nawracających (Kacprzak i in., 2016).

1.1.2. Przyczyny immunologiczne

Przyczyny immunologiczne poronień można podzielić na autoimmunologiczne i alloimmunologiczne. Te pierwsze obejmują obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko białkom tworzącym kompleksy z fosfolipidami oraz samym fosfolipidom biorącym udział w procesie krzepnięcia. Autoprzeciwciała występują w chorobie autoimmunologicznej zwanej zespołem antyfosfolipidowym, który wiąże się z wieloma groźnymi objawami klinicznymi, jak: zakrzepica żylna i tętnicza, trombocytopenia, choroba wieńcowa oraz udar mózgu o etiologii zakrzepowej czy właśnie z poronieniami. Autoprzeciwciała, które stwierdzamy w tej chorobie, to: antykoagulant tocznia, przeciwciała antykardiolipinowe i przeciwciała przeciw β 2-glikoproteinie 1. Wyróżniamy postać pierwotną oraz wtórną zespołu antyfosfolipidowego. Postać wtórna wiąże się z innymi chorobami układowymi: toczeniem układowym rumieniowatym, a także nowotworami złośliwymi lub zakażeniami.

Zespół antyfosfolipidowy został po raz pierwszy opisany w połowie lat 80. XX wieku i już wtedy wskazano poronienia jako jeden z jego przejawów klinicznych. Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą pociągać za sobą również inne powikłania położnicze: nadciśnienie indukowane ciążą, ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu czy przedwczesne oddzielenie łożyska (Vinatier i in., 2001). Wiele pozycji z piśmiennictwa podaje zespół antyfosfolipidowy jako czynnik ryzyka nawracających poronień (Vinatier i in., 1998). Szacuje się, że u 7–25% kobiet z nawracającymi poronieniami w wywiadzie można wskazać na zespół antyfosfolipidowy jako główny czynnik ryzyka (Khasmashta i Macworth-Young, 1997). Wśród mechanizmów działania przeciwciał antyfosfolipidowych wymienia się hamowanie proliferacji i inwazji komórek trofoblastu, wywoływanie reakcji zapalnej w obrębie śródbłonna naczyń poprzez aktywację cytokin prozapalnych oraz aktywację mechanizmów wykrzepiania w naczyniach tworzącego się łożyska (Alijotas-Reig i Vilardel-Tarres, 2010; Bose i in., 2006; Sebire i in., 2002).

Nie do końca poznana patogeneza zespołu antyfosfolipidowego powoduje, że skuteczność stosowanego leczenia jest dyskusyjna. Ma ono poprawić rokowanie co do rozwoju ciąży i zwiększyć szanse na jej donoszenie. Lekami z wyboru są kwas acetylosalicylowy oraz heparyny drobnocząsteczkowe. W piśmiennictwie można znaleźć również wzmianki o stosowaniu leków modulujących układ odpornościowy: sterydów oraz preparatów immunoglobulin (Vinatier i in., 2001).

Przyczyny alloimmunologiczne poronień wynikają z różnej budowy antygenowej osobników tego samego gatunku. Udział tego typu reakcji w poronieniu określa się na 1–40%. Przy omawianiu tego zagadnienia należy wspomnieć o zjawisku współdzielenia antygenów zgodności tkankowej wśród par z nawracającymi poronieniami (zjawisko *HLA sharing*). Rozwijający się płód posiada w połowie antygeny matki i w połowie antygeny ojca, „obce” dla układu immunologicznego matki. W ciąży o przebiegu fizjologicznym nie dochodzi jednak do reakcji odrzucania płodu, ponieważ organizm matki produkuje przeciwciała asymetryczne, tzw. blokujące, które konkurują o wiązanie z antygenami płodu z jednocześnie produkowanymi przeciwciałami symetrycznymi. Przeciwciała blokujące niejako ukrywają obce antygeny płodowe przed układem immunologicznym matki. W przypadku podobieństwa antygenów układu HLA matki i ojca ciąża jest odrzucana (Eblen i in., 2000).

Ponadto wśród przyczyn alloimmunologicznych wymieniane jest zaburzenie równowagi odpowiedzi immunologicznej w zakresie limfocytów pomocniczych Th1 i Th2. Limfocyty Th1 odpowiedzialne są za odpowiedź typu komórkowego, a Th2 – za odpowiedź humoralną. W ciąży

o przebiegu prawidłowym dominuje odpowiedź humoralna prowadząca do produkcji wspomnianych wcześniej przeciwciał blokujących, a więc hamujących odpowiedź immunologiczną matki. Przewaga sekrecji cytokin, takich jak: interleukina 2, interferon -Y czy czynnika martwicy nowotworów produkowanych przez limfocyty Th 1, wywiera bezpośredni efekt embriotoksyczny i przyczynia się do straty ciąży (Aris i in., 2008).

1.1.3. Przyczyny hormonalne

Wśród przyczyn poronień hormonalnych podnoszone jest przede wszystkim zagadnienie niewydolności ciała żółtego, czyli niewydolności lutealnej. Głównym źródłem progesteronu we wczesnej ciąży jest ciało żółte powstające po pęknięciu pęcherzyka dominującego i uwolnieniu komórki jajowej. Jest ono swego rodzaju okresowo pojawiającym się gruczołem wydzielania wewnętrznego, które produkuje do 40–50 mg progesteronu na dobę, a także estradiol, androgeny oraz inne hormony białkowe.

W badaniach ultrasonograficznych we wczesnej ciąży widoczny jest grubościenny, bardzo dobrze unaczyniony pęcherzyk w jednym z jajników. Od dawna wiadomo, że progesteron jest hormonem odpowiedzialnym za przygotowanie endometrium do implantacji oraz odpowiada za rozwój ciąży do 8 tygodnia, po tym okresie źródłem progesteronu staje się trofoblast, a w 16 tygodniu ciąży – prawidłowo funkcjonujące łożysko. Ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) wydzielana przez syncytiotrofoblast ma za zadanie podtrzymywanie funkcji ciała żółtego na etapie wczesnej ciąży. Mogłoby się zatem wydawać, że suplementacja progesteronu u pacjentek z zagrażającym poronieniem bądź u kobiet z poronieniami nawracającymi jest wystarczającym sposobem leczenia w niedomodze fazy lutealnej, jednak wielu autorów kwestionuje taki sposób leczenia. Wskazuje się, że niewydolność fazy lutealnej może wynikać z nieprawidłowej reakcji błony śluzowej oraz mięśniowej macicy, a także niedostatecznej reakcji układu immunologicznego na prawidłowe stężenia progesteronu. Jest to zjawisko tzw. względnego niedoboru progesteronu wynikające z niewłaściwej reakcji narządów i tkanek na jego prawidłowe stężenia (Arredondo i Noble, 2006; Berwald i Pierson, 2004; Devoto i in., 2009; Balasch i Vanrell, 1986).

Wśród endokrynopatii wiążących się z większym ryzykiem poronienia należy wymienić niewyrównaną cukrzycę oraz zaburzenia funkcji tarczycy – zarówno niedoczynność, jak i nadczynność. Kobiety z cukrzycą insulinozależną bez odpowiedniej kontroli glikemii mają wyższy wskaźnik samodzielnego poronienia w porównaniu z populacją ogólną. Według danych z piśmiennictwa wskaźnik ten sięga 30% w porównaniu z populacją ogólną, w której wynosi on około 15%. U kobiet z cukrzycą insulinozależną, które poroniły ciążę, stwierdzano statystycznie wyższe stężenia hemoglobiny glikowanej w porównaniu z kobietami, które zdołały donosić ciążę powyżej 20 tygodnia. Pomiar hemoglobiny glikowanej odzwierciedla kontrolę glikemii na 4 do 8 tygodni przed pomiarem. Według wielu autorów to właśnie prawidłowa kontrola glikemii w okresie poczęcia ma ogromne znaczenia dla przebiegu wczesnej ciąży u kobiet z cukrzycą insulinozależną. Niewyrównana cukrzyca w okresie koncepcji zwiększa ryzyko wad wrodzonych, ponadto zwiększony odsetek poronień wynika z niższego stężenia magnezu będącego rezultatem jego utraty wraz z moczem (Miodownik i in., 1986; Mimouni i in., 1987).

Prawidłowe stężenie hormonów tarczycy jest niezbędne dla prawidłowego rozwoju zarodka i płodu, szczególnie w aspekcie dojrzewania tkanki nerwowej, a także dla prawidłowego przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, czynności serca, rozwoju szkieletu. Pomiędzy 10 a 12 tygodniem ciąży tarczyca płodu zaczyna gromadzić jod i produkować własne hormony tarczycy, jednak nadal duża ich część w surowicy płodu pochodzi od matki. Od dawna wiadomo, że choroby tarczycy, zarówno niedoczynność, jak i nadczynność, mają wpływ nie tylko na płodność kobiety, ale również na przebieg wczesnej ciąży (Thorpe-Beeston i Makris, 2019). Szczególne znaczenie mają tu autoimmunologiczne zaburzenia funkcji tarczycy związane z obecnością przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO), tyreoglobulinie (anty-TG) w niedoczynności tarczycy lub przeciwciał przeciwko receptorowi hormonu tyreotropowego (TRAbs) w chorobie Gravesa–Basedowa skutkującej nadczynnością tarczycy u ciężarnej. Obecność tych przeciwciał, w różnych kombinacjach,

stwierdzana jest nawet u 18% kobiet w ciąży (De Leo i Pearce, 2018). Jedynie obecność przeciwciał anty-TPO ma udokumentowany wpływ na przebieg wczesnej ciąży, anty-TG związane są raczej z późną utratą ciąży, natomiast przeciwciała TRAbs mogą przechodzić przez łożysko i powodować nadczynność tarczycy u płodu lub noworodka (Marai i in., 2004). Wydaje się, że u kobiet prawidłowo leczonych w stadium eutyreozy, bez klinicznych objawów niedoczynności tarczycy, pomimo obecności przeciwciał anty-TPO nie stwierdza się zwiększonego odsetka poronień, nie stwierdzono również konkretnego punktu odcięcia stężenia tych przeciwciał, powyżej którego odsetek poronień byłby większy (Iijima i in., 1997). Związek pomiędzy obecnością przeciwciał anty-TPO a tendencją do poronień nie jest do końca wyjaśniony. Prawdopodobnie wynika on z ogólnej dysfunkcji układu immunologicznego kobiety i jego aktywacji przeciw antygenom rozwijającego się jaja płodowego (Springer i in., 2017). W obliczu powyższych faktów zalecane jest oznaczanie profilu stężenia hormonów tarczycowych (TSH, fT3, fT4) do 10 tygodnia ciąży.

Należy pamiętać, że każda choroba przewlekła u kobiety, szczególnie nieleczona w stadium dekomensacji, może być przyczyną poronienia i straty wczesnej ciąży. Część chorób przewlekłych doprowadza do niewydolności narządów, np. serca, wątroby czy nerek. Często pacjentki z niewydolnością tych narządów nie zachodzą w ciążę, ponieważ oś podwzgórze–przysadka–jajnik nie funkcjonuje u nich w sposób prawidłowy. Podobne zaburzenia mają miejsce u pacjentek otyłych oraz ze skrajnie niską masą ciała. Wśród chorób przewlekłych mogących mieć wpływ na przebieg wczesnej ciąży wymienia się również wrodzone zaburzenia układu krzepnięcia, czyli trombofilie.

Wrodzona trombofilia to genetycznie uwarunkowana skłonność do żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Najczęściej wykrywane wrodzone trombofilie to: mutacja czynnika V Leiden, mutacja genu protrombiny, niedobór białka C i białka S oraz niedobór antytrombiny III. Zwiększają one istotnie ryzyko objawowej zakrzepicy żyłnej u ciężarnej, ale czy nasilają krzepnięcie w tworzącym się trofoblaście i łożysku i w tym mechanizmie doprowadzają do poronienia – to nie zostało do końca wyjaśnione (Arachchilage i Makris, 2019; American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee, 2018). Aby określić rzeczywisty wpływ trombofilii na ryzyko poronienia, postuluje się badania materiału z poronienia w kierunku wrodzonej trombofilii u zarodków, co pozwoliłoby zobiektywizować rzeczywisty wpływ tego zaburzenia krzepnięcia na przebieg wczesnej ciąży (Di Mascio i in., 2020). Pewną rolę w patogenezie poronień przypisuje się infekcjom zarówno miejscowym, jak i uogólnionym. Według najnowszych doniesień z piśmiennictwa opartym na analizie wielu pozycji jedynie zakażenie wirusem różyczki oraz kiłą zwiększa ryzyko poronienia. W odniesieniu do chlamydii, toksoplazmozy, opryszczki, zakażenia wirusem HPV, parwowirusem B 19 czy wirusem zapalenia wątroby typu B w piśmiennictwie odnajdujemy niejednoznaczne doniesienia na temat ich roli w etiopatogenezie poronień. Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C czy mycoplazmą wydają się nie mieć wpływu na poronienie (Giakoumelou i in., 2016). Jeśli chodzi o zakażenie wirusem SARS-Cov 2, według jednej z obszernych metaanaliz ciężarnych z objawowym zakażeniem wymagających hospitalizacji odsetek poronień wynosił aż 64,7% (Di Mascio i in., 2020). W kolejnej pracy 4 spośród 7 pacjentek z objawowym zakażeniem poroniło ciążę, wydaje się jednak, że wpływ infekcji SARS-Cov 2 na przebieg wczesnej ciąży nie został jeszcze dokładnie zbadany (Wastnedge i in., 2021; Li i in., 2020).

1.1.4. Przyczyny anatomiczne

Do anatomicznych przyczyn poronień zaliczamy przede wszystkim wady macicy: wrodzone, czyli „müllerowskie”, a wśród nich macicę dwurożną oraz macicę z przegrodą oraz wady nabyte, spowodowane najczęściej obecnością mięśniaków (szczególnie podśluzówkowych), polipów endometrialnych czy zrostów wewnątrzmacicznych.

Łączny czynnik „maciczny” odpowiedzialny jest za 10–50% poronień nawracających. Wady macicy mogą wiązać się z trudnością w donoszeniu i utrzymaniu ciąży, choć wcale nie musi tak być, co potwierdzają sytuacje kliniczne, w których rozpoznajemy wadę macicy dopiero podczas wykonywania cięcia cesarskiego w ciąży donoszonej.

Wśród wad wrodzonych macicy obecność przegrody w jamie macicy odpowiedzialna jest za największą liczbę poronień, odsetek ten według niektórych autorów sięga niemal 80%. Przegroda w jamie macicy jest wynikiem zaburzonego procesu wchłaniania tkanki łączącej przewody Müllera na etapie rozwoju płodowego płodu płci żeńskiej przed 20 tygodniem ciąży. Do poronień w przypadku tej wady dochodzi najczęściej pomiędzy 8 a 16 tygodniem ciąży. Przegroda w jamie macicy wykazuje cechy nieprawidłowego unaczynienia, co zaburza przemianę doczesnową, wpływa negatywnie na proces implantacji i tworzenia się łożyska. Ponadto tkanka mięśniowa przegrody może indukować czynność skurczową mięśnia macicy i w tym mechanizmie doprowadzać do poronienia. W populacji kobiet z przegrodą macicy częściej obserwujemy trudności z zajściem w ciążę (Rikken i in., 2019; Ludwin i in., 2019; Turocy i Rackow, 2019).

Nie można zapominać o niewydolności cieśniowo-szyjkowej jako jednej z anatomicznych przyczyn powtarzających się przedwczesnych strat ciąż. Niewydolność cieśniowo-szyjkowa jest przyczyną strat ciąż w II trymestrze oraz na początku III trymestru, jest również przyczyną porodów przedwczesnych. Definiuje się ją jako bezbolesne rozwieranie się szyjki macicy, pęknięcie worka owodniowego lub pojawienie się dolnego bieguna jaja płodowego w kanale szyjki lub nawet w pochwie (zjawisko klinicznie nazywanemonoklem).

1.1.5. Czynniki środowiskowe

Udokumentowany wpływ na ryzyko poronienia mają szkodliwe czynniki środowiskowe, zawodowe, używki oraz przyjmowane przez ciążarną leki. Udowodniono związek pomiędzy paleniem papierosów a zwiększonym ryzykiem poronienia. Według niektórych autorów powiązanie to zależy od liczby wypalanych papierosów, według innych dawka nikotyny i innych substancji szkodliwych dymu papierosowego nie ma znaczenia, co więcej – wielu autorów uważa, że palenie bierne wiąże się z takim samym ryzykiem (Hassold i Chiu, 1985). Ponadto dym tytoniowy wywiera działanie embriotoksyczne, a palenie w okresie okołokoncepcyjnym trzykrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia wrodzonej wady serca u płodu (Hassold i Chiu, 1985). Według niektórych autorów spożywanie kofeiny powyżej 300 mg na dobę może zwiększać ryzyko poronienia. Podobnie spożywanie alkoholu oraz narkotyków w okresie przed- i okołokoncepcyjnym zwiększa do około 30% ryzyko poronienia oraz wiąże się z występowaniem wielu wad wrodzonych. Niekwestionowany negatywny wpływ na przebieg wczesnej ciąży, ale też na gamety ma promieniowanie jonizujące oraz przebywanie w zasięgu pola elektromagnetycznego. Istnieje wiele doniesień na temat szkodliwości substancji chemicznych zawartych w rozpuszczalnikach organicznych, farbach, pestycydach dla wczesnej ciąży. Również narażenie na metale ciężkie, takie jak rtęć, ołów, arsen może zwiększać wspomniane ryzyko (Vinatier i in., 1998).

Nie sposób wymienić wszystkie czynniki bezpośrednio lub pośrednio przyczyniające się do poronienia. Zapewne jednym z nich jest wiek kobiety. Odsetek poronień zwiększa się do około 30% w grupie kobiet powyżej 40. roku życia. Prawdopodobnie efekt ten jest wywołany zjawiskiem starzenia się układu rozrodczego kobiety i rekrutowania w kolejnych cyklach owulacyjnych pęcherzyków jajnikowych zawierających gorszej jakości komórki jajowe, co zwiększa odsetek zarodków z defektami genetycznymi. Hipoteza ta poparta jest obserwacjami ciąż uzyskanych metodami rozrodu wspomaganego u kobiet powyżej 40. roku życia, gdzie wykorzystano oocyty młodszych dawczyń. W tej grupie nie obserwowano zwiększonego odsetka poronień. Wielu autorów podkreśla, że również wiek ojca powyżej 40 lat zwiększa ryzyko poronienia (Khasmashta i Macworth-Young, 1997; Vinatier i in., 2001).

2. Objawy kliniczne i podział poronień

Podstawowym objawem klinicznym poronienia jest krwawienie z dróg rodnych i/lub ból podbrzusza. Poronienie samoistne jest pewnego rodzaju procesem, w którym (w zależności od nasilenia objawów klinicznych) możemy wyróżnić różne etapy: poronienie zagrażające, poronienie rozpoczynające się, poronienie w toku, poronienie niezupełne/resztki po poronieniu (Wang i in., 2003; Philipp i in., 2003; Vanneste i in., 2009; Kurahashi i in., 2012).

Poronienie zagrażające to krwawienie lub plamienie z jamy macicy występujące w żywej ciąży wewnątrzmacicznej do 22 tygodnia, przy sformowanej, nierozwierającej się części pochwowej szyjki macicy. Mogą mu towarzyszyć bóle podbrzusza (Kurahashi i in., 2012; Turocy i Rackow, 2019).

Poronienie rozpoczynające się oraz poronienie w toku różnią się od siebie nasileniem objawów klinicznych. Wiążą się zazwyczaj z krwawieniem z dróg rodnych o większym nasileniu, niekiedy znacznym, mogącym wywołać anemizację, która może nawet zagrażać życiu. Krwawieniu towarzyszą dolegliwości bólowe podbrzusza wynikające z czynności skurczowej mięśnia macicy. W następstwie skurczów kanał szyjki macicy ulega skracaniu i rozwieraniu. Jajo płodowe jest wydalane z jamy macicy i może być widoczne w badaniu USG w kanale szyjki macicy bądź we wzierniku w ujściu zewnętrznym szyjki macicy lub wydalone do pochwy. Zazwyczaj na tym etapie w badaniu USG nie stwierdza się już akcji serca zarodka lub płodu, a jajo płodowe widoczne jest często w cieśni macicy lub już w kanale szyjki (Pontius i Vieth, 2019; Huancahuari, 2012; Mouri, Hall i Rupp, 2021; Bręborowicz, 2020).

Poronienie niezupełne/resztki po poronieniu to sytuacja, kiedy kanał szyjki macicy jest już często zamknięty, a w jamie macicy pozostają resztki jaja płodowego widoczne w obrazie USG jako niejednorodne echa wypełniające jamę macicy, nie wykazujące cech unaczynienia (Coppola i Coppola, 2003).

Dokonane poronienie możemy podzielić na kompletne oraz niekompletne – ten podział uzależniony jest od wieku ciążowego. Do 8 tygodnia, a więc na etapie zarodkowego rozwoju ciąży, mechanizm jej samoistnego wydalania z jamy macicy ma zwykle charakter jednofazowy, po 8 tygodniu ciąży jako pierwszy zostaje wydany z jamy macicy płód, a następnie – pozostałe składowe jaja płodowe. Co za tym idzie, w przypadku ciąży powyżej 8 tygodnia istnieje większe ryzyko pozostania w jamie macicy resztek po poronieniu, które wymagają usunięcia. Możemy tego dokonać poprzez klasyczny zabieg wyłęczekowania jamy macicy. Aktualnym sposobem postępowania jest farmakologiczne nasilenie czynności skurczowej mięśnia macicy w celu uniknięcia inwazyjnego postępowania zabiegowego.

Rozpatrywanie podziału poronień musi brać pod uwagę zjawisko poronienia zatrzymanego, zwanego przez wielu autorów chybionym. Jest to obumarcie zarodka lub płodu przed 22 tygodniem ciąży, ale jajo płodowe nie jest wydalane z jamy macicy i pozostaje w niej przez pewien czas (Coppola i Coppola, 2003).

Kolejne określenie patologii wczesnej ciąży to puste jajo płodowe, czyli ciąża bezzarodkowa. W jamie macicy rozwija się jajo płodowe, ale bez struktur zarodkowych. Podczas badania USG w pęcherzyku ciążowym nie można dostrzec struktur zarodkowych – pęcherzyka żółtkowego oraz samego zarodka. Podobnie jak w poronieniu zatrzymanym również w tym przypadku przez różny czas nie dochodzi do wydalania nieprawidłowej ciąży z jamy macicy (Liapis i in., 1992; Bręborowicz, 2020).

W podziale poronień nie może zabraknąć wzmianki o poronieniu septycznym, w którym w następstwie przenikania bakterii drogą wstępującą z pochwy dochodzi do infekcji trofoblastu/łożyska, błon płodowych, wód płodowych oraz zarodka/płodu. Wśród czynników ryzyka poronienia septycznego możemy wyróżnić: przedłużające się krwawienia z dróg rodnych w ciąży, obecność krwaka pozakosmówkowego, obecność polipa szyjkowego, zapalenie pochwy oraz poronienie zatrzymane, gdy produkty koncepcji pozostają w jamie macicy przez długi czas. Bakterie, które zainfekowały jajo płodowe, mogą przedostać się do macicznej przestrzeni międzykosmówkowej

łożyska i spowodować bakteriemie u ciężarnej, z którą mamy do czynienia w 38–60% przypadków poronienia septycznego. W blisko 60% sytuacji bakteriami wykrywanymi we krwi ciężarnej są bakterie beztlenowe. Powikłaniami mogą być wstrząs septyczny i zgon ciężarnej. W sytuacji zagrożenia wstrząsem septycznym jedyną skuteczną metodą leczenia jest natychmiastowe zakończenie ciąży poprzez instrumentalne usunięcie zakażonego jaja płodowego z macicy oraz zastosowanie celowanej antybiotykoterapii (Eschenbach, 2015).

Aby rozpoznać poronienie, należy przeprowadzić badanie podmiotowe, przedmiotowe oparte na badaniu ginekologicznym i ultrasonograficznym oraz wykonać badania laboratoryjne.

Głównym objawem poronienia samoistnego jest krwawienie lub plamienie z jamy macicy będące następstwem wynaczynienia krwi do doczesnej podstawowej, co może spowodować całkowite oddzielenie jaja płodowego od błony śluzowej jamy macicy. Taka sytuacja powoduje wygenerowanie czynności skurczowej mięśnia macicy, czego objawem są dolegliwości bólowe podbrzusza. W takim mechanizmie jajo płodowe jest wydalane z jamy macicy. Wynaczynienie krwi, głównie matczynej, do przestrzeni pomiędzy doczesną a błoną kosmówkową określane jest jako krwiak podkosmówkowy i jest jedną z częściej rozpoznawanych ultrasonograficznie patologii I trymestru ciąży. Obecność krwiaka podkosmówkowego zwiększa ryzyko poronienia, może być również przyczyną poronienia septycznego (Janowicz-Grelewska i Sieroszewski, 2013).

W przypadku poronienia zatrzymanego oraz pustego jaja płodowego krwawienie z jamy macicy obserwujemy rzadko. Czasem jedynym objawem klinicznym jest ustąpienie subiektywnych dolegliwości ciążowych: nudności, wymiotów, bólu piersi. Należy również pamiętać, że krwawienia i plamienia o niewielkim nasileniu mogą pojawiać się w terminie spodziewanej miesiączki nawet do 12 tygodnia ciąży i są wynikiem procesu implantacji.

3. Rola badania ultrasonograficznego

Przezpochwowe badanie ultrasonograficzne w I trymestrze ciąży jest bardzo przydatne dla prognozowania dalszych jej losów. Podczas tego badania w przypadku poronienia zatrzymanego można uwidocznzyć pęcherzyk ciążowy z zarodkiem, którego CRL (długość ciemieniowo-siedzeniowa) jest zbyt mała w stosunku do rzeczywistego czasu trwania ciąży. W badaniu nie uwidacznia się akcja serca zarodka.

W przypadku pustego jaja płodowego średnica pęcherzyka ciążowego zwykle jest mniejsza niż wynikałoby to z czasu trwania ciąży, a wewnątrz albo w ogóle nie obserwujemy struktur zarodkowych, czyli pęcherzyka żółtkowego ani zarodka, albo widzimy nieprawidłowy, często hyperecho-geny pęcherzyk żółtkowy z amorficznym, dużo mniejszym zarodkiem (Wang, Rodgers i Horrow, 2019).

Duże znaczenie prognostyczne ma samo umiejscowienie pęcherzyka ciążowego w jamie macicy w stosunku do ujścia wewnętrznego, a u kobiet po przebytych operacjach trzonu macicy – w stosunku do blizn, najczęściej po cięciu cesarskim. Ogromne znaczenie prognostyczne ma wielkość pęcherzyka ciążowego oraz jego kształt, wielkość oraz kształt pęcherzyka żółtkowego i rozwijającej się owodni. Ważna jest również częstość akcji serca zarodka. Bradykardia poniżej 85 uderzeń na minutę pogarsza rokowanie.

Dodatkowym złym czynnikiem prognostycznym jest uwidocznienie we wczesnej ciąży uwypuklenia kosmówki nazywanego w piśmiennictwie *chorionic bump*. Mnogość i różnorodność obrazów ultrasonograficznych we wczesnej ciąży podejrzanego o nieprawidłowy rozwój wymaga powtórzenia badania w odstępie co najmniej tygodnia (Wang, Rodgers i Horrow, 2019; Silva i in., 2019).

4. Diagnostyka biochemiczna

Diagnostyka ultrasonograficzna, szczególnie w trudnych sytuacjach klinicznych, powinna być uzupełniona oznaczeniem stężenia β -hCG, czyli podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, która odzwierciedla aktywność trofoblastu. Stężenia β -hCG udaje się oznaczyć w surowicy kobiety już 10 dnia po zapłodnieniu. Stężenie tego hormonu liniowo wzrasta i osiąga maksimum około

8–10 tygodnia ciąży, na tym poziomie utrzymuje się przez około 1–2 tygodni, potem stężenie β -hCG znacznie spada. W praktyce klinicznej podwojenie wartości tego hormonu w ciągu kolejnych 48 godzin obserwowane do 10 tygodnia ciąży rokuje dobrze. Utrzymywanie się stałego stężenia podjednostki β -hCG lub spadek jej wartości świadczy o malejącej aktywności trofoblastu.

Przy wartościach β -hCG pomiędzy 1200–1800 mIU/ml uzyskanych z surowicy ciąży przy badaniu ultrasonograficznym powinien być widoczny pęcherzyk ciążowy, przy wartościach 1800–3500 mIU/ml – pęcherzyk żółtkowy, a przy wartości powyżej 3500 mIU/ml – zarodek z akcją serca. Przytoczone wartości odnoszą się do ciąży pojedynczej (Pittaway, Reish i Wentz, 1985; Wang, Gao i Zhang, 2020; Bręborowicz, 2020).

Niektórzy autorzy podnoszą wartość oznaczeń progesteronu w diagnostyce poronień. W literaturze spotykamy różne punkty odcięcia stężeń progesteronu dla prognozowania dalszego przebiegu ciąży. Według jednych autorów wartości powyżej 25 ng/ml rokuje dobrze, wartości poniżej 5 ng/ml rokuje źle, według innych stężenie < 35 ng/ml u ciężarnych z objawami zagrażającego poronienia wiązało się ze zwiększonym ryzykiem poronienia (Lek i in., 2017; Daily, Laurent i Nunley, 1994). W praktyce klinicznej oznaczanie stężenia progesteronu nie znalazło zastosowania w rokowaniu jej przebiegu.

5. Diagnostyka różnicowa i postępowanie

Diagnostyka różnicowa poronienia obejmuje następujące stany: ciąża pozamaciczna, ciążową chorobę trofoblastyczną, powikłania po poronieniu sztucznym, a także zmiany szyjki macicy, jak ektopia szyjkowa czy polipy szyjkowe, a nawet raka szyjki macicy, żylaki odbytu oraz choroby ogólnoustrojowe skutkujące zaburzeniami procesu krzepnięcia (Bręborowicz, 2020).

Proponowane ciąży postępowanie w przypadku rozpoznania poronienia jest ściśle zależne od zaistniałej sytuacji klinicznej i powinno być zawsze rozpatrywane indywidualnie. W przypadku poronienia zagrażającego należy dokładnie przedstawić pacjentce jej sytuację, pouczyć o sposobie zachowania (na przykład o konieczności zaprzestania współżycia płciowego), zapewnić spokój fizyczny oraz psychiczny, zaproponować tzw. oszczędzający tryb życia. Z dostępnych w piśmiennictwie metaanaliz nie wynika, aby stosowanie progesteronu poprawiało rokowanie w tej grupie pacjentek (Coomarasamy i in., 2019). Hospitalizacji wymagają ciężarne obficie krwawiące z dróg rodnych, z widocznym w badaniu USG krwiakiem pozakosmówkowym, ciężarne z niepowodzeniami wczesnych ciąż w wywiadzie oraz te, u których ciąża jest wynikiem procedur zapłodnienia pozaustrojowego.

W przypadku poronienia rozpoczynającego się oraz poronienia w toku kobieta wymaga przyjęcia do oddziału szpitalnego i wykonania wszystkich niezbędnych badań diagnostycznych.

Postawa wyczekująca jest możliwa, ale w przypadku obfitego, zagrażającego życiu krwawienia z dróg rodnych zawsze należy wyłyżeczковать jamę macicy w krótkotrwałym znieczuleniu ogólnym dożylnym. W przypadku poronienia dokonanego przy miernym krwawieniu z dróg rodnych oraz grubości jamy macicy poniżej 15 mm stwierdzonej w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym można zaproponować postępowanie wyczekujące mające na celu samoistne oczyszczenie się jamy macicy. Należy jednak zastosować profilaktykę antybiotykową, tj. doksycyklinę w dawce 2×100 mg doustnie przez 7 dni oraz zalecić ocenę stężenia podjednostki β -hCG aż do uzyskania wartości 0.

W przypadku poronienia dokonanego z obecnością resztek po poronieniu w jamie macicy przy grubości jamy macicy > 15 mm można zaproponować postępowanie wyczekujące jak wyżej lub farmakologiczne, polegające na doustnym podaniu prostaglandyn bądź wyłyżeczowanie jamy macicy. Ta ostatnia metoda powinna być zarezerwowana dla pacjentek z obfitym krwawieniem z dróg rodnych, dużym zaleganiem produktów koncepcji w jamie macicy oraz objawami ich zakażenia. W przypadku poronienia zatrzymanego oraz pustego jaja płodowego należy potwierdzić rozpoznanie poprzez wykonanie niezależnie przez dwóch wykwalifikowanych ultrasonografistów dwóch badań w odstępie około jednej doby. Dodatkowo pomocne są seryjne oznaczenia stężeń β -hCG. Można zaproponować ciąży postępowanie wyczekujące do momentu, kiedy organizm

sam rozpozna niepowodzenie ciąży i rozpoczną się kliniczne objawy poronienia. Postępowanie farmakologiczne polega na preindukcji (przed 9 tygodniem ciąży) lub indukcji (po 9 tygodniu ciąży) poronienia poprzez podanie prostaglandyn, z których najczęściej stosowany jest mizoprostol. Lek dobrze wchłania się przez błony śluzowe, można podawać go dopochwowo, doustnie, podjęzykowo oraz doodbytniczo. Głównym efektem jego działania jest nasilenie czynności skurczowej mięśnia macicy. Jednym z objawów ubocznych podawania mizoprostolu może być hipotensja (powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych), inne to nudności, wymioty, biegunka. Z dużą ostrożnością powinien być podawany kobietom z chorobami serca, nadciśnieniem tętniczym i jaskrą (Pontius i Vieth, 2019; Skrzypczak, 2014).

W przypadku poronień nawracających należy wdrożyć właściwą diagnostykę mającą na celu próbę ustalenia przyczyny. Obejmuje ona wiele badań, w tym ocenę kariotypów partnerów z limfocytów krwi obwodowej, badania na obecność przeciwciał w zespole antyfosfolipidowym, ocenę ultrasonograficzną narządu rodnego oraz histeroskopową jamy macicy. Dyskusja na temat badań przesiewowych w kierunku trombofilii wrodzonej u kobiet z nawracającymi poronieniami zaowocowała rekomendacjami towarzystw naukowych, które nie zalecają stosowania ich rutynowo jako screeningu. W przypadku podejrzenia tła immunologicznego mogą być przydatne inne specjalistyczne badania, np. określające profil cytotoksyczności komórek NK. Przykładem leczenia czy raczej profilaktyki farmakologicznej u kobiet z nawracającymi poronieniami jest stosowanie antykoagulantów: kwasu acetylosalicylowego oraz heparyny w zespole antyfosfolipidowym. W przypadku obecności przegrody w jamie macicy można pacjentce zaproponować histeroskopową resekcję zmiany. W przypadku niewydolności fazy lutealnej nadal nie wiadomo, czy progestageny zapobiegają zjawisku nawracających poronień, ale wielokrotnie są stosowane, chociaż nie ma twardych dowodów, że takie postępowanie zwiększa odsetek donoszonych ciąży (ESHRE Guideline Group, 2018; Coomarasamy i in., 2016; van Dijk i in., 2020; Skrzypczak, 2014; Bręborowicz, 2020).

6. Powikłania poronienia

Na końcu rozważań dotyczących poronienia należy wspomnieć o jego powikłaniach. Najpoważniejszym powikłaniem jest śmierć matki, równie groźnymi są ciężka niedokrwistość, wstrząs hipowolemiczny oraz wstrząs septyczny. Ważną grupę powikłań stanowią te związane z zabiegiem łyżeczkowania jamy macicy: perforacja ściany macicy i wynikający z niej krwotok, zapalenie przydatków oraz powikłania anestezyjologiczne, takie jak np. zachyłkowe zapalenie płuc. Powikłaniem odległym może być zespół Ashermana, czyli zamknięcie częściowe lub całkowite jamy macicy w następstwie powstania zrostów, czy też niewydolność cieśniowo-szyjkowa w kolejnej ciąży będąca następstwem uprzedniego instrumentalnego rozszerzania kanału szyjki macicy (Skrzypczak, 2014; Bręborowicz, 2020). Kolejnym powikłaniem poronienia może być immunizacja kobiet Rh ujemnych i wiążące się z tym ryzyko konfliktu serologicznego w kolejnej ciąży. Zaleca się stosowanie profilaktyki immunoglobuliną anti-D u wszystkich kobiet Rh ujemnych, u których nie stwierdza się przeciwciał anti-RhD w dawce 50 µg dla ciąż poronionych do 20 tygodnia, a powyżej 20 tygodnia – w dawce 150 µg nie później niż w ciągu 72 godzin po poronieniu (Coomarasamy, 2018).

Nie należy zapominać o aspekcie psychologicznym straty ciąży czy tym bardziej poronień nawracających. Naturalnymi reakcjami psychicznymi w tej sytuacji są żal, smutek, lęk i depresja. Każda kobieta, która poroniła, powinna otrzymać profesjonalne wsparcie psychologiczne, tak aby przeżywane emocje nie stały się powodem rozwinięcia się poważnych zaburzeń psychicznych w przyszłości (Pontius i Vieth, 2019; Eschenbach, 2015; Skrzypczak, 2014; Bręborowicz, 2020).

7. Wnioski

Poronienie kliniczne jest częstym i niepokojącym zaburzeniem ciąży. Stały, dynamiczny postęp medycyny, szczególnie w zakresie genetyki i immunologii, coraz dokładniejsze metody diagnostyczne, lepsze rozumienie samego zjawiska implantacji i skomplikowanych zależności maczyno-płodowych we wczesnej ciąży pozwalają mieć nadzieję, że w przyszłości będziemy potrafili skuteczniej zapobiegać tej patologii ciąży i efektywniej ją leczyć.

Bibliografia

- Alijotas-Reig J., Vilardell-Tarres M. 2010. Is obstetric antiphospholipid syndrome a primary nonthrombotic, proinflammatory, complement-mediated disorder related to antiphospholipid antibodies? *Obstetrical and Gynecological Survey* 65(1), str. 39–45.
DOI: [10.1097/OGX.0b013e3181c97809](https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181c97809).
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. 2018. Thromboembolism in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. *Obstetrics & Gynecology* 132(1), str. e1–e17.
- Arachchilage D.R.J., Makris M. 2019. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 45(1), str. 50–60.
- Aris A., Lambert F., Bessette P., Moutquin J.-M. 2008. Maternal circulating interferon-gamma and interleukin-6 as biomarkers of Th1/Th2 immune status throughout pregnancy. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 34(1), str. 7–11.
- Arredondo F., Noble L. 2006. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Seminars in Reproductive Medicine* 24(1), str. 33–39.
- Baerwald A.R., Pierson R.A. 2004. Endometrial development in association with ovarian follicular waves during the menstrual cycle. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 24(4), str. 453–460.
- Balash J., Vanrell J.A. 1986. Luteal phase deficiency: an inadequate endometrial response to normal hormone stimulation. *International Journal of Fertility and Sterility* 31(5), str. 368–371.
- Bose P., Kadyrov M., Goldin R., Hahn S., Backos M., Regan L., Huppertz B. 2006. Aberrations of early trophoblast differentiation predispose to pregnancy failure: lessons from the anti-phospholipid syndrome. *Placenta* 27(8), str. 869–875.
- Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S., Gupta P., Dawood F., Koot Y.E., Bender Atik R., Bloemenkamp K.W., Brady R., Briley A., Cavallaro R., Cheong Y.C., Chu J., Eapen A., Essex H., Ewies A., Hoek A., Kaaijk E.M., Koks C.A., Li T.-C., MacLean M., Mol B.W., Moore J., Parrott S., Ross J.A., Sharpe L., Stewart J., Trepel D., Vaithilingam N., Farquharson R.G., Kilby M.D., Khalaf Y., Goddijn M., Regan L., Rai R. 2016. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages - a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 20(41), str. 1–92.
- Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V., Harb H., Middleton L.J., Gallos I.D., Williams H., Eapen A.K., Roberts T., Ogwulu C.C., Goranitis I., Daniels J.P., Ahmed A., Bender-Atik R., Bhatia K., Bottomley C., Brewin J., Choudhary M., Crosfill J., Deb S., Duncan W.C., Ewer A., Hinshaw K., Holland T., Izzat F., Johns J., Kriedt K., Lumsdem M.-A., Manda P., Norman J.E., Nunes N., Overton C.E., Quenby S., Rao S., Ross J., Shahid A., Underwood M., Vaithilingam N., Watkins L., Wykes C., Horne A., Jurkovic D. 2019. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *The New England Journal of Medicine* 380(19), str. 1815–1824.
- Coppola P.T., Coppola M. 2003. Vaginal bleeding in the first 20 weeks of pregnancy. *Emergency Medicine Clinics of North America* 21(3), str. 667–677.
- Daily C.A., Laurent S., Nunley W.C. Jr. 1994. The prognostic value of serum progesterone and quantitative beta-human chorionic gonadotropin in early human pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 171(2), str. 380–384.

- De Leo S., Pearce E.N. 2018. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 6(7), str. 575–586.
- Devoto L., Fuentes A., Kohen P., Pommer R., Cespedes P., Palomino A., Munoz A., Strauss III J.F. 2009. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertility and Sterility* 92(3), str. 1067–1079.
- Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M., Vecchiet M., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D'Antonio F. 2020. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* 2(2), Suppl., nr artykułu 100107.
- Dijk M.M. van, Kolte A.M., Limpens J., Kirk E., Quenby S., Wely M. van, Goddijn M. 2020. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 26(3), str. 356–367.
- Dizon-Townson D., Miller C., Sibai B., Spong C.Y., Thom E., Wendel Jr. G., Wenstrom K., Samuels P., Cotroneo M.A. Moawad A., Sorokin Y., Meis P., Miodovnik M., O'Sullivan M.O., Conway D., Wapner R.J., Gabbe S.G. 2005. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Obstetrics & Gynecology* 106(3), str. 517–524.
- Eblen A.C., Gercel-Taylor C., Shields L.B., Sanfilippo J.S., Nakajima S.T., Taylor D.D. 2000. Alterations in humoral immune responses associated with recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility* 73(2), str. 305–313.
- Eschenbach D.A. 2015. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstetrics & Gynecology* 125(5), str. 1042–1048.
- ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S., Nelen W., Peramo B., Quendby S., Vermeulen N., Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. 2018. *Human Reproduction Open* 2. DOI: [10.1093/hropen/hoy004](https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004).
- Fossé N.A. du, Hoorn M.P. van der, Lith J.M.M. van, Cessie S. le, Lashley E.E.L. 2020. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 26(5), str. 650–669.
- Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E.M., Horne A.W. 2016. The role of infection in miscarriage. *Human Reproduction Update* 22(1), str. 116–133.
- Hassold T., Chiu D. 1985. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Human Genetics* 70, str. 11–17.
- Huancahuari N. 2012. Emergencies in early pregnancy. *Emergency Medicine Clinics of North America* 30(4), str. 837–847.
- Iijima T., Tada H., Hidaka Y., Mitsuda N., Murata Y., Amino N. 1997. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstetrics & Gynecology* 90(3), str. 364–369.
- Janowicz-Grelewska A., Sieroszewski P. 2013. Prognostic significance of subchorionic hematoma for the course of pregnancy. *Ginekologia Polska* 84(11), str. 944–949.
- Kacprzak M., Chrzanowska M., Skoczylas B., Moczulska H., Borowiec M., Sieroszewski P. 2016. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekologia Polska* 87(10), str. 722–726.
- Khasmashta M., Macworth-Young C. 1997. Antiphospholipid (Hughes') syndrome. A treatable cause of recurrent pregnancy loss. *British Medical Journal* 314(7076).
- Kurahashi H., Tsutsumi M., Nishiyama S., Kogo H., Inagaki H., Ohye T., 2012. Molecular basis of maternal age-related increase in oocyte aneuploidy. *Congenital Anomalies* 52, str. 8–15.
- Lassi Z.S., Imam A.M., Dean S.V., Bhutta Z.A. 2014. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reproductive Health* 11, Suppl 3, nr artykułu S6.
- Lek S.M., Ku C.W., Allen J.C. Jr., Malhotra R., Tan N.S., Østbye T., Tan T.C. 2017. Validation of serum progesterone < 35nmol/L as a predictor of miscarriage among women with threatened miscarriage. *BMC Pregnancy and Childbirth* 17, nr artykułu 78.

- Li Y., Zhao R., Zheng S., Chen X., Wang J., Sheng X., Zhou J., Cai H., Fang Q., Yu F., Fan J., Xu Y., Sheng J. 2020. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerging Infectious Diseases* 26(6), str. 1335–1336.
- Liapis A., Kassanos D., Hassiakos D., Vitoratos N., Kondi-Paphiti A., Zourlas P.A. 1992. Blighted ovum: ultrasonic, histopathologic and hormonal considerations. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 19(3), str. 149–155.
- Ludwin A., Ludwin I., Coelho Neto M.A., Nastri C.O., Bhagavath B., Lindheim S.R., Martins W.P. 2019. Septate uterus according to ESHRE/ESGE, ASRM and CUME definitions: association with infertility and miscarriage, cost and warnings for women and healthcare systems. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 54(6), str. 800–814.
- Magnus M.C., Wilcox A.J., Morken N.H., Weinberg C.R. Håberg S.E. 2019. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ* 364, nr artykułu I869.
- Marai I., Carp H., Shai S., Shabo R., Fishman G., Shoenfeld Y. 2004. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *American Journal of Reproductive Immunology* 51(3), str. 235–240.
- Mimouni F., Miodovnik M., Tsang R.C., Holrodye J., Dignan P., Siddiqi T.A. 1987. Decreased maternal serum magnesium concentration and adverse fetal outcome in insulin-dependent diabetic women. *Obstetrics & Gynecology* 70(1), str. 85–88.
- Miodovnik M., Mimouni F., Tsang R.C., Ammar E., Kaplan L., Siddiqi T.A. 1986. Glycemic control and spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic women. *Obstetrics & Gynecology* 68(3), str. 366–369.
- Morris J.K., Wald N.J., Watt H.C. 1999. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenatal Diagnosis* 19, str. 142–145.
- Mouri M., Hall H., Rupp T.J. 2021. Threatened Abortion. StatPearls Publishing. Dostępne online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430747/> (dostęp: 15.11.2021).
- Philipp T., Philipp K., Reiner A., Beer F., Kalousek D.K. 2003. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Human Reproduction* 18, str. 1724–1732.
- Pittaway D.E., Reish R., Wentz A.C. 1985. Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterine pregnancies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 152(3), str. 299–302.
- Pontius E., Vieth J.T. 2019. Complications in Early Pregnancy. *Emergency Medicine Clinics of North America* 37(2), str. 219–237.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2013. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility* 99, str. 63.
- Rikken J., Leeuwis-Fedorovich N.E., Letteboer S., Emanuel M.H., Limpens J., van der Veen F., Goddijn M., van Wely M. 2019. The pathophysiology of the septate uterus: a systematic review. *BJOG. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 126(10), str. 1192–1199.
- Sebire N.J., Fox H., Backos R., Rai R., Paterson C., Regan L. 2002. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Human Reproduction* 17(4), str. 1067–1071.
- Silva M.C., Sepúlveda-Martínez A., Guíñez R., Haye M.T., Parra-Cordero M. 2019. Chorionic Bump: An Early Ultrasound Marker for Adverse Obstetric Outcome. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 84(3), str. 237–241.
- Skrzypczak J. (red.) 2014. Poronienia nawracające. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Springer D., Jiskra J., Limanova Z., Zima T., Potlukova E. 2017. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 54(2), str. 102–116.
- Szkodziak P., Paszkowski T., Paszkowski M., Radomański T. 2012. Poronienie. W: Bręborowicz G.H., Paszkowski T. (red.), *Położnictwo*, Tom 1, Medycyna matczyno-płodowa. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, str. 1–9.
- Thorpe-Beeston J.G., Nicolaides K.H. 1993. Fetal thyroid function. *Fetal Diagnosis and Therapy* 8(1), str. 60–72.

- Turocy J.M., Rackow B.W. 2019. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Seminars in Perinatology* 43(2), str. 74–79.
- Vanneste E., Voet T., Le Caignec C., Ampe M., Konings P., Melotte C., Debrock S., Amyere M., Vikkula M., Schuit F., Fryns J.-P., Verbeke G., D’Hooghe T., Moreau Y., Vermeesch J.R. 2009. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nature Medicine* 15, str. 577–583.
- Vinatier D., Dufour P., Cosson M., Houpeau J.L. 2001. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 96, str. 37–50.
- Vinatier D., Dufour P., Hatron P. 1998. Le syndrome des antiphospholipides et avortements. *Contracept Fertil Steril* 26, str. 119–128.
- Wang P.S., Rodgers S.K., Horrow M.M. 2019. Ultrasound of the First Trimester. *Radiologic Clinics of North America* 57(3), str. 617–633.
- Wang X., Chen C., Wang L., Chen D., Guang W., French J. 2003. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertility and Sterility* 79, str. 577–584.
- Wang Z., Gao Y., Zhang D. 2020. Predictive value of serum β -human chorionic gonadotropin for early pregnancy outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 301(1), str. 295–302.
- Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. 2021. Pregnancy and COVID-19. *Physiological Review* 101(1), str. 303–318.
- Wilcox A.J., Weinberg C.R., O’Connor J.F., Baird D.D., Schlatterer J.P., Canfield R.E., Armstrong E.G., Nisula B.C. 1988. Incidence of early loss of pregnancy. *The New England Journal of Medicine* 319, str. 189–194.
- Wisborg K., Kesmodel U., Henriksen T.B., Hedegaard M., Secher N.J. 2003. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 82(10), str. 936–941.
- Zinaman M.J., Clegg E.D., Brown C.C., O’Connor J., Selevan S.G. 1996. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertility and Sterility* 65, str. 503–509.

CIAŻA EKTOPOWA

ECTOPIC PREGNANCY

Katarzyna Wojda 

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Medycyny Płodu i Ginekologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
katarzyna.wojda@umed.lodz.pl



Streszczenie: Cięża ectopowa charakteryzuje się implantacją zapłodnionej komórki jajowej poza jamą macicy i występuje z częstością 1,3–2% przypadków. Wyróżniamy lokalizacje jajowodowe oraz pozajajowodowe cięża ectopowych, takie jak: cięża śródścienna, szyjkowa czy w bliźnie po cięciu cesarskim. Wśród czynników ryzyka wyróżniamy: stany zapalne narządów miednicy mniejszej, endometriozę, techniki rozrodu wspomaganego, obecność wkładki wewnątrzmacicznej czy palenie papierosów. Objawy kliniczne ciąży ectopowej to bóle podbrzusza oraz nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych przy braku pęcherzyka ciążowego ze strukturami zarodkowymi w jamie macicy. Cięża ectopowa może być bezpośrednim zagrożeniem dla życia i zdrowia kobiety wynikającym z obfitego krwawienia i wstrząsu hipowolemicznego. Wczesne rozpoznanie pozwala wdrożyć odpowiednie leczenie, na przykład farmakologiczne – z zastosowaniem metotreksatu systemowo, a w przypadku cięża szyjkowych i w bliźnie po cięciu cesarskim również bezpośrednio do pęcherzyka ciążowego pod kontrolą USG. W postępowaniu inwazyjnym złotym standardem jest laparoscopia, a w przypadku bezpośredniego zagrożenia życia kobiety – klasyczne otwarcie powłok brzusznych.

Słowa kluczowe: cięża ectopowa, cięża szyjkowa, cięża w bliźnie po cięciu cesarskim, metotreksat, laparoscopia

Abstract: Ectopic pregnancy is caused by implantation of a fertilized ovum outside the uterine cavity and occurs with a frequency of 1.3–2%. Different tubal and non-tubal locations of ectopic pregnancies may be distinguished, such as interstitial, cervical or cesarean scar. The risk factors include pelvic inflammation, endometriosis, assisted reproductive techniques, presence of an intrauterine device and smoking. Clinical symptoms of ectopic pregnancy are abdominal pain, abnormal vaginal bleeding with no presence of the gestational sac surrounding an embryo within the uterus. Ectopic pregnancy can be a life-threatening condition if profuse bleeding and hypovolemic shock occur. If this pathology of pregnancy is diagnosed early, an appropriate therapy may be introduced, e.g. pharmacological treatment using methotrexate systemically, and in the case of cervical and cesarean scar pregnancies, also applied directly into the gestational sac and monitored by ultrasound. As for invasive procedures, the golden standard is laparoscopy and, if hemodynamic instability is detected, surgery.

Keywords: ectopic pregnancy, cervical pregnancy, cesarean scar pregnancy, methotrexate, laparoscopy

1. Cięża ektopowa

Cięża ektopowa charakteryzuje się implantacją zapłodnionej komórki jajowej poza błoną śluzową trzonu macicy, w miejscach, gdzie nie może się ona prawidłowo rozwinąć. Nazwa prawdopodobnie pochodzi od greckiego słowa *ectopos* oznaczającego wg starożytnych lokalizację poza właściwym miejscem przeznaczenia.

Pierwsza cięża ektopowa jajowodowa została opisana w 1693 r. po sekcji zwłok kobiety skazanej na karę śmierci (Bręborowicz, 2020; Low i in., 2006). Według najnowszych danych od 1,3 do 2% wszystkich rozpoznanych cięż ma lokalizację pozamaciczną. Współczynnik zgonów wywołanych obecnością cięż ektopowych zdecydowanie uległ obniżeniu, ale nadal pozamaciczna lokalizacja ciąży odpowiada za 75% zgonów ciężarnych w I trymestrze ciąży oraz 9–13% całkowitej liczby zgonów związanych z ciężą (Farquhar, 2005; Rana i in., 2013). Zdecydowana większość cięż ektopowych (97–98%) lokalizuje się w jajowodzie, z czego 75–80% umiejscawia się w bańce jajowodu, 10–15% – w cieśni, a około 5% – w okolicy strzępek. Około 0,15% wszystkich cięż ektopowych lokalizuje się w szyjce macicy, a 0,15–0,3% – w jajnikach. Nieco większą, bo około 1,4-procentową częstość, stwierdza się dla cięż brzusznych. Do ciąży w jamie brzusznej może dochodzić na drodze pierwotnej, ale też wtórnej w wyniku reimplantacji komórek trofoblastu po poronieniu trąbkowym. W literaturze możemy znaleźć także opisy cięż pozamacicznych w sieci większej oraz w śledzionie. Kolejną rzadką lokalizacją jest cięża w śródściennym odcinku jajowodu, czyli cięża rogowa występująca z częstością ok 2,5%. Wzrost odsetka wykonywanych cięć cesarskich na przestrzeni ostatnich 30 lat przyczynił się do coraz liczniejszego wykrywania ciąży w bliźnie po cięciu cesarskim. Częstość tej patologii według najnowszego piśmiennictwa określana jest na poziomie 1:1800. Szczególnym przypadkiem ciąży ektopowej jest cięża heterotopowa określana jako współistnienie prawidłowej ciąży wewnątrzmacicznej z pozamaciczną. Jej częstość oceniana jest od 1:4000 do 1:7000 cięż, a dla cięż powstałych w wyniku metod wspomaganego rozrodu – aż na 1:100 (Bręborowicz, 2020; Farquhar, 2005; Rana i in., 2013).

2. Czynniki ryzyka

Możemy wyróżnić wiele czynników ryzyka ciąży ektopowej, ale nierzadko spotykamy się z sytuacją, kiedy nie jesteśmy w stanie stwierdzić żadnego z nich. Każdy czynnik powodujący uszkodzenie błony śluzowej lub mięśniowej jajowodu czy powodujący w znacznym stopniu jego niedrożność może przyczynić się do wzrostu ryzyka ciąży ektopowej. Cięża ektopowa jest częstym następstwem stanów zapalnych narządów miednicy mniejszej (ang. *pelvic inflammatory disease*, PID), które są konsekwencją zakażeń przenoszonych drogą płciową. Ponad 50% kobiet cierpiących na stany zapalne miednicy mniejszej nie jest tego świadoma. Do częstych patogenów powodujących takie zakażenia należy dwoinka rzeżączki oraz *Chlamydia trachomatis*. Ryzyko uszkodzenia błony śluzowej jajowodu w następstwie zapalenia przydatków wynosi około 13% po pierwszym epizodzie zapalnym, 35% po drugim oraz 75% po trzecim. Obserwuje się wzrost ryzyka zakażeń przenoszonych drogą płciową rośnie przy wczesnym wieku inicjacji seksualnej (poniżej 18. roku życia) oraz dużej liczbie partnerów seksualnych (Bręborowicz, 2020; Rana i in., 2013; Low i in., 2006).

Do zwiększonego ryzyka cięż ektopowych, jak i innych niepowodzeń związanych z rozrodem prowadzi endometrioza (Farland i in., 2019). U kobiet, które mają w wywiadzie ciężę jajowodową, występuje również zwiększone ryzyko kolejnej takiej ciąży sięgające 12,5% po jednym epizodzie oraz 76,6% po dwóch. Każda operacja jajowodu zwiększa ryzyko wystąpienia ciąży ektopowej (Shaw, Dey i Critchley, 2010). Ryzyko jajowodowej ciąży ektopowej wynosi ok. 2–5% dla cięż uzyskanych w wyniku technik rozrodu wspomaganego. Dokładna przyczyna nie została jednoznacznie określona, wynika prawdopodobnie z samej techniki transferu zarodka za pomocą cienkiego cewnika, co z kolei niesie za sobą ryzyko przedostania się zarodka do jajowodu, ale przypuszczenia te nie zostały potwierdzone. Ryzyko to może rosnąć wraz z liczbą podawanych zarodków. Według

niektórych autorów stymulacja owulacji za pomocą cytrynianu klomifenu oraz terapia gonadotropinami również zwiększają zagrożenie ciążą ektopową (Ranai in., 2013; Clayton i in., 2006; Patil, 2012). Ryzyko to jest mniejsze w przypadku stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, jednakże preparaty jednoskładnikowe zawierające jedynie progesteron – w przypadku błędu w zażyciu (pominięcie tabletki) – wiążą się z większym ryzykiem ciąży pozamacicznej w porównaniu z preparatami dwuskładnikowymi.

Co do wkładek wewnątrzmacicznych zdania są podzielone. Ogólnie wkładki starego typu, z miedzią, są postrzegane jako czynniki ryzyka ciąż ektopowych, a te uwalniające lewonorgestrel – nie. Dodatkowo wewnątrzmaciczne wkładki hormonalne, z powodu zagęszczania śluzu szyjowego, zmniejszają ryzyko stanów zapalnych przydatków (Chi, 1991). Wśród środowiskowych czynników ryzyka ciąży pozamacicznej wymieniane jest przede wszystkim palenie papierosów, które może odpowiadać nawet za 1/3 wszystkich przypadków ciąż pozamacicznych. Prawdopodobnie substancje toksyczne zawarte w dymie papierosowym zwiększają stężenie wolnych rodników, a te wywierają bezpośredni, negatywny wpływ na funkcję rząsek błony śluzowej oraz prawidłową kurczliwość mięśni gładkich jajowodu. Wiek kobiety również postrzegany jest jako czynnik ryzyka z punktem odcięcia powyżej 35 r.ż. Dla kobiety w wieku 21 lat ryzyko ciąży ektopowej wynosi 1,4%, natomiast u kobiet w wieku 44 lat i starszych – wzrasta do 6,9% (Bręborowicz, 2020; Farquhar, 2005; Rana i in., 2013).

3. Objawy ciąży ektopowej

Symptomatologia ciąży ektopowej może być złożona, szczególnie jeśli uwzględnimy wymienione wcześniej różne jej lokalizacje. Poniższy opis objawów będzie dotyczył ciąży jajowodowej. Pierwszymi objawami ciąży pozamacicznej są: zatrzymanie miesiączki, nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych oraz ból podbrzusza zlokalizowany zazwyczaj po jednej ze stron. Są to objawy niecharakterystyczne, rzadko ta triada objawów występuje równocześnie. Brak wysoce charakterystycznych symptomów sprawia, że prawie połowa przypadków nie jest rozpoznawana podczas rutynowej wizyty u ginekologa na etapie wczesnej ciąży (Bręborowicz, 2020; Farquhar, 2005). Na samym początku, kiedy ciąża w lokalizacji pozamacicznej pozostaje nienaruszona, objawy kliniczne nie występują i na tej podstawie nie można odróżnić ciąży ektopowej od wewnątrzmacicznej. W kolejnym stadium dochodzi do dalszego powiększania się ciąży, która jednocześnie nie może rozwijać się w sposób prawidłowy, czego wyrazem są nieprawidłowo rosnące, niezmiennające się bądź nawet malejące wartości β -hCG. Ciąża zaczyna na tym etapie najczęściej obumierać, co w następstwie spadku stężenia hormonów doprowadza do złuszczenia doczesnowo zmienionej błony śluzowej jamy macicy i objawia się wystąpieniem krwawienia z dróg rodnych (najczęściej jest to 6–8 tydzień od momentu zatrzymania miesiączki). Dodatkowo nasilają się dolegliwości bólowe. Ciąża może poronić się poprzez ujście brzuszne jajowodu do jamy otrzewnowej, co nazywamy poronieniem trąbkowym, lub spowodować pęknięcie ściany jajowodu i wywołać gwałtowne objawy kliniczne.

Poronienie trąbkowe daje objawy wydłużone w czasie pod postacią nawracających dolegliwości bólowych w podbrzuszu po jednej ze stron z towarzyszącymi zasłabnięciami w wyniku drażnienia otrzewnej i narastającej niedokrwistości. Niekiedy ból lokalizuje się w okolicy odbytu w następstwie formowania się krwiaka w zatoce Douglasa.

Gdy jajowód pęka, objawy są znacznie bardziej nasilone. Dochodzi do wystąpienia nagłego, silnego napadu bólu z rozwijającymi się objawami wstrząsu hipowolemicznego (bładość powłok, zimny pot, tachykardia, spadające ciśnienie tętnicze) na który nakładają się objawy otrzewnowe. Chora w takim stanie wymaga pilnej interwencji chirurgicznej – jest to stan bezpośrednio zagrażający życiu. Poronieniu trąbkowemu częściej ulegają ciąże zlokalizowane w bańce jajowodu, te usytuowane w cieśni jajowodu zazwyczaj doprowadzają do jego pęknięcia (Bręborowicz, 2020; Farquhar, 2005; Rana i in., 2013). Bezpośrednie zagrożenie dla życia i zdrowia wynikające z obecności ciąży ektopowej powoduje, iż musimy o niej pomyśleć zawsze wtedy, gdy pacjentka

bez ultrasonograficznego potwierdzenia ciąży wewnątrzmacicznej z dodatnim wynikiem β -hCG nieprawidłowo krwawi z dróg rodnych oraz zgłasza dolegliwości bólowe podbrzusza.

Brak charakterystycznych objawów – szczególnie na wczesnym etapie – powoduje, że w kręgu patologii, z którymi różnicujemy ciążę pozamaciczną, znajdują się: zagrażające poronienie ciąży wewnątrzmacicznej, pęknięcie, skręt torbieli jajnika, zapalenia przydatków, zapalenie wyrostka robaczkowego, endometrioza (Rana i in., 2013; Low i in., 2006; Hendriks, Rosenberg i Prine, 2020).

4. Diagnostyka

Do podstaw diagnostyki ciąż ektopowych zaliczamy: seryjne oznaczanie stężenia β -hCG, ultrasonografię przezpochwową, ale również laparoskopię diagnostyczną i wyłyżeczkowanie jamy macicy. Jak to zostało opisane w części rozdziału dotyczącej poronienia, stężenie wolnej podjednostki β -hCG do 10 tygodnia ciąży podwaja się w ciągu 48 godzin, a przy wartościach 1200–1800 IU/ml powinniśmy zobaczyć pęcherzyk ciążowy w jamie macicy. W ciąży pozamacicznej w 70% przypadków utrzymuje się stałe stężenie wspomnianego hormonu, a jedynie co piąta ciąża ektopowa może do pewnego momentu odznaczać się prawidłowymi przyrostami β -hCG (Bręborowicz, 2020; Farquhar, 2005; Rana i in., 2013; Shaw, Dey i Critchley, 2010; Hendriks, Rosenberg i Prine, 2020). Jeśli chodzi o diagnostykę obrazową, złotym standardem jest oczywiście wykonanie przezpochwowego badania ultrasonograficznego. Według jednego z autorów brak pęcherzyka ciążowego w jamie macicy przy stężeniu β -hCG powyżej 1500 IU/ml pozwala rozpoznać ciążę ektopową z czułością 100% i swoistością 99% (Barnhart i in., 2007). Rozpoznanie żywej ciąży wewnątrzmacicznej wyklucza istnienie ciąży ektopowej za wyjątkiem ciąży heterotopowej. Ewidentnym potwierdzeniem istnienia ciąży pozamacicznej jest uwidocznienie poza jamą macicy pęcherzyka ciążowego z widocznymi strukturami zarodkowymi, czyli pęcherzykiem żółtkowym oraz zarodkiem z akcją serca. Takie obrazy widzimy rzadko. Częściej jajowodowa ciąża pozamaciczna uwidacznia się jako niejednorodna echogenicznie struktura w rzucie przydatków mogąca wykazywać obwodowy przepływ trofoblastyczny po zastosowaniu techniki kolorowego Dopplera. Taki obraz pozwala z czułością 84,4% oraz swoistością 98,9% rozpoznać ciążę pozamaciczną (Farquhar, 2005). Przy braku ciąży wewnątrzmacicznej stwierdzenie w rzucie przydatków w badaniu USG każdej zmiany, która nie jest hypoechogenną, gładkościenną zmianą mogącą odpowiadać torbieli czynnościowej, przemawia za podejrzeniem ciąży ektopowej. Wielokrotnie w takich sytuacjach możemy uwidocznić w zatoce Douglasa kieszonkę płynu o gęstej, niejednorodnej echogeniczności odpowiadającego wynaczynionej krwi. Podczas wykonywania badania ultrasonograficznego należy pamiętać o innych niż jajowodowa lokalizacjach ciąż ektopowych. Ze szczególną uwagą należy przyrzeć się rogom macicy, gdzie może zagnieździć się ciąża śródścienna, szyjce macicy. W przypadku kobiet po cięciu bądź cięciach cesarskich należy zawsze bardzo dokładnie ocenić okolice blizny. Wyłyżeczkowanie jamy macicy jest podstawowym postępowaniem pozwalającym odróżnić ciążę ektopową od poronienia niecałkowitego oraz obumarłej ciąży wewnątrzmacicznej. Znajduje ono zastosowanie wtedy, gdy stężenia wolnej podjednostki β -hCG przekraczają wartość, przy której powinniśmy uwidocznić ciążę wewnątrzmaciczną lub ektopową, jednak nie rosną bądź utrzymują się na stałym poziomie. Taka sytuacja kliniczna nazywana jest ciążą o nieznanym położeniu (ang. *pregnancy of unknown location*, PUL).

Brak obecności kosmków w wyniku histopatologicznym oraz brak charakterystycznego spadku stężenia β -hCG po zabiegu wyłyżeczkowania przemawia za obecnością ciąży ektopowej (Condous, 2006).

W powyższej sytuacji znajduje zastosowanie również laparoscopia diagnostyczna pozwalająca bezpośrednio zwizualizować narządy miednicy mniejszej i zlokalizować ciążę pozamaciczną, co więcej – umożliwi ona jednoczesowe przejście do zabiegu terapeutycznego (Bręborowicz, 2020; Farquhar, 2005; Rana i in., 2013; Hendriks, Rosenberg i Prine, 2020; Condous, 2006).

5. Leczenie

Leczenie ciąży ektopowej obejmuje leczenie chirurgiczne drogą klasycznej laparotomii lub laparoskopii, leczenie farmakologiczne z użyciem metotreksatu podawanego zarówno systemowo, jak i miejscowo (dla ciąż szykowych oraz w bliźnie po cięciu cesarskim) oraz postawę wyczekującą.

Nie każdy przypadek ciąży ektopowej musi stwarzać zagrożenie dla życia i zdrowia kobiety. Zdarza się niekiedy samoistne, korzystne zejście tego procesu polegające na samoograniczeniu się ciąży w jajowodzie lub skąpoobjawowym poronieniu trąbkowym niewielkiej ciąży jajowodowej. W piśmiennictwie możemy znaleźć następujące kryteria włączenia pacjentki do postępowania wyczekującego: stężenie β -hCG poniżej 1000 IU/l, średnica zmiany w przydatkach nie większa niż 4 cm, jeśli uwidacznimy zarodek brak akcji serca, ilość wolnego płynu w zatoce Douglasa poniżej 50 ml. Przy takich założeniach powodzenie postawy wyczekującej szacowane jest na 88% (Rana i in., 2013; Rajesh i Mascarenhas, 2020).

Na przestrzeni lat próbowano stosować różne preparaty w leczeniu farmakologicznym ciąż ektopowych: chlorek potasu, prostaglandyny, hiperosmotyczny roztwór glukozy, etopozyd czy mifepriston. Obecnie lekiem z wyboru jest metotreksat (MTX).

MTX jest antymetabolitem (antywitaminą) kwasu foliowego (FA, witamina B9), pośrednio hamuje podział komórek poprzez blokowanie enzymów związanych z folianami, przez co jest w stanie zablokować wydłużanie łańcucha DNA i doprowadzić do zatrzymania cyklu komórkowego. Znajduje zastosowanie w stanach klinicznych, w których zachodzi szybki podział komórek, a więc w chorobach nowotworowych, autoimmunologicznych oraz w ciąży (Koźmiński i in., 2020). Leczenie metotreksatem pozwala na uniknięcie o wiele droższego postępowania operacyjnego oraz daje większe szanse na zachowanie płodności. Bezwzględny przeciwwskazaniem do jego podania są: pęknięcie jajowodu z obfitym krwawieniem do jamy otrzewnowej z objawami wstrząsu hipowolemicznego, ciąża heterotopowa, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, zaburzenia hematologiczne (van Mello i in., 2009). Wskazania do leczenia zachowawczego przy pomocy MTX obejmują: stężenie β -hCG poniżej 3500 IU/l, średnica zmiany w przydatkach mniejsza niż 4 cm, brak czynności serca zarodka w przezpochowym badaniu ultrasonograficznym (Bręborowicz, 2020). MTX może być stosowany w schemacie jednodawkowym z możliwością powtórzenia dawki lub w schemacie wielodawkowym. W schemacie jednodawkowym lek podajemy jednorazowo, domięśniowo w dawce 50 mg/m². Monitorujemy stężenie β -hCG w czwartej i siódmej dobie od podania leku. Jeśli stężenie β -hCG nie spadło o co najmniej 25% w siódmej dobie, zalecane jest powtórzenie dawki, co ma miejsce w około 15–20% przypadków (Rana i in., 2013). W schemacie wielodawkowym lek podajemy w dawce 1 mg na kilogram masy ciała domięśniowo co 2 dni naprzemiennie z kwasem folinowym w dawce 0,1 mg na kilogram masy ciała. Kwas folinowy zmniejsza toksyczność i zapobiega działaniom ubocznym MTX, jednocześnie nie wpływa na jego niehematologiczne działanie toksyczne, a więc nie obniża skuteczności leku. Leczenie monitorujemy poprzez ocenę stężenia β -hCG w surowicy co 2 dni. Maksymalnie można podać 4 dawki metotreksatu.

W obu schematach leczenia za satysfakcjonujące uważamy uzyskanie stężenia β -hCG w surowicy krwi pacjentki poniżej 5 IU/l. Leczenie metotreksatem wiąże się z działaniami niepożądanymi. Do najczęściej występujących należą: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, bóle głowy, zmęczenie, gorączka, zawroty głowy, hepatotoksyczność, mielotoksyczność oraz zaburzenia czynności nerek.

W trakcie terapii metotreksatem może również dojść do pęknięcia ciąży ektopowej i krwawienia do jamy otrzewnowej. Pacjentka wymaga intensywnego monitorowania stanu klinicznego oraz wykonywania regularnych badań laboratoryjnych, w tym morfologii, badań oceniających funkcję wątroby oraz nerek. W przypadku braku skuteczności leczenia metotreksatem pacjentka powinna zostać zakwalifikowana do laparoskopii, która jest obecnie złotym standardem leczenia ciąż ektopowych (Farquhar, 2005; Rana i in., 2013; Rajesh i Mascarenhas, 2020; Committee on Practice Bulletins – Gynecology, 2018). W porównaniu z laparotomią laparoscopia jest metodą mniej inwazyjną, związaną z mniejszą utratą krwi, pozwalającą na szybszy powrót do zdrowia. Najlepsze wyniki są osiągnięte w przypadku pacjentek stabilnych hemodynamicznie, najkorzystniejsze –

w niepękniętej ciąży pozamacicznej. Najmniej inwazyjnym sposobem postępowania jest salpingotomia, czyli nacięcie jajowodu ponad ciążą, po stronie przeciwnej do jego krezki, i usunięcie nieprawidłowo zaimplantowanego jaja płodowego. Powinno to być postępowanie z wyboru u pacjentek chcących zachować płodność. W przypadku pacjentek chcących zakończyć prokreację, gdy ciąża po raz kolejny zlokalizowała się w tym samym jajowodzie lub gdy jajowód uległ znacznemu uszkodzeniu bądź nie udaje się opanować krwawienia – zalecana jest salpingektomia, czyli usunięcie jajowodu.

W przypadku wstrząsu hipowolemicznego oraz gdy istnieją bezwzględne przeciwwskazania do wytworzenia odmy otrzewnowej należy przeprowadzić operację ewakuacji ciąży pozamacicznej drogą klasycznej laparotomii (Bręborowicz, 2020; Farquhar, 2005; Rana i in., 2013; Committee on Practice Bulletins – Gynecology, 2018).

Schematy diagnostyki oraz leczenia dotyczące pozamacicznych ciąż jajowodowych są dobrze opracowane i z powodzeniem stosowane.

6. Ciąża ektopowa niejajowodowa

Warto wspomnieć o niektórych aspektach klinicznych dotyczących pozamacicznych ciąż niejajowodowych, których częstość jest co prawda niska i wynosi łącznie około 5%, ale niestety są one przyczyną dużo większej liczby poważnych powikłań. Najpowszechniejszymi niejajowodowymi ciążami pozamacicznymi są ciążę śródścienna i szyjkowe, inne rzadsze to ciążę jajnikowe, brzuszne oraz ciążę w bliźnie po cięciu cesarskim.

Pozamaciczna ciąża śródścienna rozwija się poza jamą macicy w śródściennym odcinku jajowodu w obrębie rogu macicy, nazywana jest również ciążą „rogową”. W obrazie USG widać pustą jamę macicy, a struktury jaja płodowego widoczne są poza echem endometrium na wysokości jednego z rogów macicy otoczone warstwą mięśniówki macicy.

Do ciąży szyjkowej dochodzi, gdy produkty koncepcji implantują się w śluzówce szyjki macicy poniżej ujścia wewnętrznego. Czynniki predysponujące to szybki transport zarodka do kanału szyjki przed osiągnięciem przez niego zdolności do implantacji, wcześniejsze operacje na macicy, zespół Ashermana, stosowanie technik rozrodu wspomaganego. W trakcie badania ultrasonograficznego kluczowe jest odróżnienie ciąży szyjkowej od obrazu poronienia w toku.

Za ciążą szyjkową przemawia beczułkowate rozdęcie szyjki macicy, obecność akcji serca zarodka, brak objawu „ślizgania się” pęcherzyka ciążowego w kanale szyjki (uciśnięcie głowicą w przypadku pęcherzyka poronionego do kanału szyjki powinno wprawić go w ruch) oraz obecność obfitego przepływu trofoblastycznego wokół pęcherzyka ciążowego w badaniu Dopplerowskim.

Ciąża w bliźnie po cięciu cesarskim jest powikłaniem jatrogennym, w którym blastocysta zagrzeżdza się w obrębie niepełnowartościowej mięśniówki macicy w rzucie blizny. Sytuacja taka występuje z częstością 1:2000 ciężarnych po przebytych cięciu cesarskim, ale może stanowić nawet 6,1% wszystkich ciąż pozamacicznych w grupie pacjentek po uprzednio przebytych cięciu cesarskim. Stanowi coraz większy problem diagnostyczno-leczniczy ze względu na lawinowy wzrost odsetka wykonywanych cięć cesarskich w Polsce (powyżej 40% porodów). Rozwijający się w rzucie blizny trofoblast może przerosnąć mięśniówkę, a nawet wrastać do pęcherza moczowego. W obrazie USG poza pustą jamą macicy w rzucie blizny pooperacyjnej uwidacznia się pęcherzyk ciążowy z dostrzegalnym przepływem trofoblastycznym (Gonzalez i Tulandi, 2017; Bounde i Condous, 2007).

W przeszłości w przypadku ciąż śródściennych, szyjkowych oraz ciąż w bliźnie po cięciu cesarskim rozpoznanie stawiane było często dopiero podczas zabiegu operacyjnego, do którego kwalifikowane były pacjentki z pęknięciem rogu macicy, okolicy blizny po cięciu cesarskim czy wrośnięciem trofoblastu w naczynia szyjki macicy i wystąpieniem gwałtownego, zagrażającego życiu krwotoku. Operacje w takich sytuacjach często były przeprowadzane w sposób radykalny i polegały na usunięciu trzonu macicy z szyjką w celu usunięcia źródła krwawienia i ratowania życia kobiety. Obecnie, dzięki wykonywaniu rutynowych badań ultrasonograficznych we wczesnej ciąży, rozpoznanie stawiane jest przed wystąpieniem groźnych objawów, co umożliwia wybór

postępowania. Postępowanie wyczekujące, możliwe w niektórych ciążach jajowodowych, w powyższych przypadkach nie jest zalecane.

Era leczenia powikłań wczesnej ciąży metotreksatem umożliwia zastosowanie takiego postępowania również dla ciąż pozamacicznych niejajowodowych pod warunkiem, że mamy do czynienia z pacjentką stabilną hemodynamicznie bez zagrażających życiu i zdrowiu objawów klinicznych. Leczenie farmakologiczne polega na wkłuciu się (pod kontrolą USG) do pęcherzyka ciążowego przy użyciu głowicy dopochwowej z prowadnicą dla igły, odessaniu płynu owodniowego i podaniu doowodniowo (w przypadku obecności żywej ciąży) 5 mEq chlorku potasu oraz MTX w dawce 50 mg/m². W przypadku braku akcji serca zarodka nie ma konieczności podawania chlorku potasu. Leczenie uzupełnia się systemowym podaniem MTX zazwyczaj w schemacie jednodawkowym. W przypadku osiągnięcia stężenia β -hCG poniżej 50 IU/l oraz wygaśnięcia przepływu trofoblastycznego ocenianego z użyciem opcji kolorowego Dopplera można usunąć obumarłe jajo płodowe poprzez wyłyżeczkowanie. Leczenie farmakologiczne zarezerwowane jest głównie dla ciąż szyjkowych oraz w bliźnie po cięciu cesarskim, ale jest też opisywane jako możliwe do przeprowadzenia w niektórych przypadkach ciąż śródściennych (Gonzalez i Tulandi, 2017; Bounde i Condous, 2007).

W przypadku gdy u pacjentki z ciążą śródścienną lub ciążą w bliźnie występują objawy kliniczne i podejrzewamy krwawienie do jamy otrzewnowej, zawsze postępowaniem z wyboru powinna być operacja. Jeśli stan pacjentki oraz warunki techniczne na to pozwalają, może być to operacja laparoskopowa, ale praktyka kliniczna pokazuje, że często istnieje potrzeba klasycznego otwarcia powłok. Należy dążyć do przeprowadzenia zabiegu w sposób jak najbardziej oszczędzający, polegający na nacięciu lub usunięciu ciąży z rogu macicy lub z blizny po cięciu cesarskim. W przypadku niepowodzenia takiego działania może zajść konieczność usunięcia macicy, o czym kobieta przed taką operacją musi zostać poinformowana. W przypadku ciąż szyjkowych, gdy wystąpi groźne dla życia krwawienie z dróg rodnych, w pierwszej kolejności należy dążyć do usunięcia jaja płodowego z szyjki macicy za pomocą zabiegu wyłyżeczkowania kanału szyjki i jamy macicy po uprzednim rozszerzeniu kanału szyjki. Powyższy zabieg powinien być wykonywany pod kontrolą USG. Jeśli podczas zabiegu nie uda się zatrzymać krwawienia, należy próbować założyć szwy hemostatyczne na gałęzie zstępujące tętnic macicznych lub tętnice maciczne od strony pochwy za pomocą wkłucia igły poprzez sklepienie pochwy powyżej naczyń przebiegających na wysokości cieśni macicy, można również wykonać tamponadę szyjki macicy cewnikiem Foleya. Jeśli w ośrodku leczniczym jest zakład radiologii interwencyjnej, można wykonać zabieg embolizacji tętnic macicznych. W ostateczności, jeśli nie udaje się opanować krwotoku, należy usunąć pacjentce trzon macicy razem z szyjką poprzez klasyczne otwarcie powłok brzusznych (Gonzalez i Tulandi, 2017; Bounde i Condous, 2007).

7. Wnioski

Należy pamiętać, że ciąża ektopowa jest poważnym powikłaniem mogącym zagrażać życiu i zdrowiu kobiety, dlatego zawsze należy dążyć do wczesnego rozpoznania schorzenia. Wczesna, właściwa diagnostyka i wdrożenie odpowiedniego leczenia pozwalają ograniczyć postępowanie do metod mniej inwazyjnych, w tym zastosować leczenie zachowawcze, które nie wpływa negatywnie na dalsze plany prokreacyjne pacjentki.

Bibliografia

- Baczyńska-Strzecha M., Kalinka J. 2018. Profilaktyka śródciążowa i okołoporodowa konfliktu serologicznego. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 3(2), str. 64–69.
- Barnhart K., Hummel A.C., Sammel M.D., Menon S., Jain J., Chakhtoura N. 2007. Use of “2-dose” regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility* 87(2), str. 250–256.
- Bourne T., Condous G. (red.) 2007. Postępowanie w powikłaniach wczesnej ciąży. MediPage, Warszawa.
- Chi I.C. 1991. An evaluation of the levonorgestrel-releasing IUD: its advantages and disadvantages when compared to the copper-releasing IUDs. *Contraception* 44(6), str. 573–588.
- Clayton H.B., Schieve L.A., Peterson H.B., Jamieson D., Reynolds M., Wright V.C. 2006. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstetrics & Gynecology* 107(3), str. 595–604.
- Committee on Practice Bulletins—Gynecology. 2018. Tubal Ectopic Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. *Obstetrics & Gynecology* 131(3), str. e91–e103.
- Condous G. 2006. Ectopic pregnancy--risk factors and diagnosis. *Australian Family Physician* 35(11), str. 854–857.
- Farland L.V., Prescott J., Sasamoto N., Tobias D.K., Gaskins A.J., Stuart J.J., Carusi D., Chavarro J.E., Horne A.W., Rich-Edwards J.W., Missmer S.A. 2019. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstetrics & Gynecology* 134(3), str. 527–536.
- Farquhar C.M. 2005. Ectopic pregnancy. *Lancet* 366(9485), str. 583–591.
- Gonzalez N., Tulandi T. 2017. Cesarean Scar Pregnancy: A Systematic Review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 24(5), str. 731–738.
- Hendriks E., Rosenberg R., Prine L. 2020. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *American Family Physician* 101(10), str. 599–606.
- Koźmiński P., Halik P.K., Chesori R., Gniazdowska E. 2020. Overview of dual-acting drug methotrexate in different neurological diseases, autoimmune pathologies and cancers. *International Journal of Molecular Sciences* 21(10), nr artykułu 3483.
- Low N., Egger M., Sterne J.A., Harbord R.M., Ibrahim F., Lindblom B., Herrmann B. 2006. Incidence of severe reproductive tract complications associated with diagnosed genital chlamydial infection: the Uppsala Women's Cohort Study. *Sexually Transmitted Infections* 82(3), str. 212–218.
- Mello N.M. van, Mol F., Mol B.W., Hajenius P.J. 2009. Conservative management of tubal ectopic pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 23(4), str. 509–518.
- Patil M. 2012. Ectopic pregnancy after infertility treatment. *Journal of Human Reproductive Sciences* 5(2), str. 154–165.
- Paszkowski T., Wrona W., Paszkowska M., Radomański T. 2012. Ciąża ektopowa. W: Bręborowicz G.H., Paszkowski T. (red.), *Położnictwo*, Tom 1, Medycyna matczyno-łożnicza. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, str. 11–17.
- Rajesh V., Mascarenhas L. 2020. Evidence-based management of ectopic pregnancy. *Current Obstetrics and Gynaecology* 12(4), str. 191–199.
- Rana P., Kazmi I., Singh R., Afzal M., Al-Abbasi F.A., Aseeri A., Singh R., Khan R., Anwar F. 2013. Ectopic pregnancy: a review. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 288(4), str. 747–757.
- Shaw J.L.V., Dey S.K., Critchley H.O.D. 2010. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human Reproduction Update* 16(4), str. 432–444.

ZESPÓŁ OGRANICZONEGO WZRASTANIA PŁODU – SGA, FGR

INTRAUTERINE FETAL GROWTH RESTRICTION – SGA, FGR

Agata Karowicz-Bilińska 

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Patologii Ciąży,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
agata.karowicz-bilinska@umed.lodz.pl



Streszczenie: Zespół ograniczonego wzrastania płodu (FGR, IUGR) jest powikłaniem ciąży polegającym na uzyskaniu masy płodu poniżej 10 centyla dla danego tygodnia ciąży. Czynniki ryzyka wystąpienia IUGR są różnorodne: matczyne, płodowe i związane z łożyskiem. Badanie ultrasonograficzne jest jedyną precyzyjną metodą rozpoznawania IUGR. Zespół ograniczonego wzrastania płodu dzieli się na postać wczesną E-IUGR i późną L-IUGR, a według dawnej klasyfikacji na symetryczną, asymetryczną, mieszaną i konstytucjonalną. Stopień nasilenia wady ocenia się według uzyskanego centyla masy ciała. W predykcji IUGR przydatne jest wykonanie markerów biochemicznych: białka PAPPa, PlGF i sFlt-1. Są one dobrym wskaźnikiem predykcyjnym dla IUGR. IUGR nie mija wraz z urodzeniem, ale pozostawia efekty odległe: niedobór masy ciała, niższy od zaprogramowanego genetycznie wzrost, zaburzenia odporności, zaburzenia neuropsychiatryczne, dnę moczanową, dyslipidemię i zespół metaboliczny. Nie ma jak dotąd w pełni skutecznej metody leczenia. Postępowanie uzależnione jest od czasu trwania ciąży oraz wyników monitorowania stanu wewnątrzmacicznego płodu. Ze względu na wieloprzyczynowość IUGR jest trudne do skutecznego leczenia i wymaga wzmożonego nadzoru biofizycznego płodu. Zakończenie ciąży przez terminem jest konieczne w przypadku nieprawidłowych wyników badań monitorujących stan płodu.

Słowa kluczowe: FGR, IUGR, nadzór nad płodem, diagnostyka, leczenie

Abstract: Intrauterine growth restriction (IUGR), also called fetal growth restriction (FGR) is a pregnancy condition in which, due to restrictions, the fetal estimated weight is less than the 10th percentile. The risk factors of FGR/IUGR may be classified as fetal, maternal and utero-placental. In general, IUGR origin is multifactorial. Ultrasound scan is the only precise diagnostic method used to detect it. At present, IUGR forms are categorized as early and late, previously named symmetrical, asymmetrical, mixed and constitutional. Degree of severity is estimated according to the achieved body mass centile. There are biochemical markers helpful in predicting IUGR, such as PAPPA protein, PlGF- placental growth factor and soluble receptor VEGF – sFlt-1. The condition does not improve after the baby is born and may cause different long-term effects, such as body mass deficiency, short stature, immunological disturbances, neuropsychiatric disorders, gout, diabetes, metabolic syndrome. There is no effective therapeutic method. Management depends on the stage of pregnancy and results of fetal monitoring by Doppler ultrasound. Due to the multifactorial etiology, it is difficult to treat IUGR successfully. It requires increased biophysical monitoring. There is still no effective method of treatment. Preterm delivery is recommended if results of tests used to monitor fetal health are abnormal.

Keywords: IUGR, FGR, fetal monitoring, diagnosis, treatment

Wprowadzenie

Nieadekwatna do wieku ciążowego masa płodu lub noworodka dotyczy około 10% ogółu ciąż. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie oceny masy płodu w odniesieniu do aktualnego wieku ciążowego/urodzeniowego. Definicja przyjęta przez światową Organizację Zdrowia (WHO) określa jako zespół ograniczonego wzrastania płody/novorodki o przewidywanej masie poniżej 10 centyla według siatek centylowych odpowiednich dla płci i aktualnego wieku ciążowego. Jest to również zjawisko określane jako nieosiągnięcie przez płód masy genetycznie zaprogramowanej, a więc niewykorzystanie potencjału wzrastania. Trudno jest jednak ocenić wpływ czynników genetycznych na wzrastanie (Fay i Ellwood, 1993).

Po raz pierwszy definicję niskiej masy urodzeniowej WHO wdrożyło do praktyki klinicznej w 1948 roku. Definicja ta jednak nie miała odniesienia do wieku ciążowego, a opierała się jedynie na ocenie masy urodzeniowej poniżej 2500 gramów. Noworodki urodzone z zespołem ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu określane są także często jako noworodki z niską masą urodzeniową – LBW (ang. *low birth weight*). W tym określeniu zawarta jest grupa noworodków o masie ciała poniżej 2500 gramów bez uwzględnienia wieku ciążowego, a więc również noworodki urodzone przedwcześnie.

Gdy wzięto pod uwagę jedynie masę urodzeniową, dzieci urodzone z rozpoznaniem LBW (masa poniżej 2500 g) różnicowano na podgrupy noworodków z bardzo niską masą urodzeniową (VLBW, ang. *very low birth weight*) o masie urodzeniowej poniżej 1500 gramów oraz skrajnie niską masą urodzeniową (ELBW, ang. *extremely low birth weight*) o masie poniżej 1000 gramów.

Płody z niską masą ocenianą na podstawie badania ultrasonograficznego w odniesieniu do aktualnego wieku ciążowego definiowane są jako SGA (ang. *small for gestational age*). Ciężkie SGA (ang. *severe SGA*) definiowane jest wtedy, gdy masa wynosi poniżej 2,5 odchylenia standardowego poniżej średniej (Unterscheider i in., 2013).

Niższa od przewidywanej masa ciała może wystąpić również w przypadku konstytucjonalnie mniejszej masy ciała, co nie wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań okołoporodowych, zaburzeniami metabolicznymi czy nieprawidłowościami genetycznymi. W przypadku takich płodów/novorodków stosuje się nazwę SGA – *small for gestational age*. Taki dzieci nie wymagają wzmoczonego nadzoru położniczego.

Organizacje skupiające ginekologów i położników, jak American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) czy Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), przyjęły definicję rozpoznania zespołu ograniczonego wzrastania płodu jako masy ocenianej poniżej 10 centyla. Kanadyjskie Towarzystwo Położników i Ginekologów (SOGC) jest natomiast zdania, że oprócz masy płodu poniżej 10 centyla przydatna jest również ocena przepływów w tętnicy pępowinowej i środkowej mózgu oraz ocena łożyska (Unterscheider i in., 2013).

Płody i noworodki z zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrastania i masą ocenianą poniżej 10 centyla wypełniają kryteria FGR – Fetal Growth Restriction (Garite, Clark i Thorp, 2014). Zarówno wcześniej, jak i obecnie dla opisanego tego powikłania używa się określenia IUGR (ang. *intrauterine growth restriction* – ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu albo *intrauterine growth retardation* – opóźnienie wzrastania wewnątrzmacicznego).

Płody z masą poniżej 10 centyla charakteryzuje wzrost ryzyka umieralności okołoporodowej i chorobowości. Zwiększa się ryzyko krwawień dokomorowych, martwiczego zapalenia jelit, dysplazji oskrzelowo-płucnej, zakażeń i krwawień do płuc, zaburzeń termoregulacji, zaburzeń oddychania oraz hypoglikemii (Garite, Clark i Thorp, 2004).

Częstość występowania zespołu ograniczonego wzrastania płodu waha się w Europie od 5 do 15% i wynosi średnio około 10%. Dla Polski wg Instytutu Matki i Dziecka wskaźnik ten wynosi około 14%, w tym z nasileniem poniżej 3 centyla – około 1% ogółu hypotrofii. Według doniesień 80% stanowi hypotrofia późna, a 20% – wczesna. W tej grupie w około 20% przypadków stwierdza się współistnienie wad genetycznych czy rozwojowych.

Ze względu na mogące wystąpić powikłania ważna jest precyzyjna diagnostyka oparta na ocenie ultrasonograficznej masy płodu, monitorowanie kanałów wzrastania oraz przepływów naczyniowych, a na tej podstawie – wybranie optymalnego czasu i sposobu zakończenia ciąży.

1. Czynniki ryzyka zespołu ograniczonego wzrastania płodu

W etiologii tego zespołu podkreśla się wieloczynnikowość, stąd podział na trzy grupy czynników ryzyka: na matczyne, płodowe i łożyskowe.

Grupa czynników pochodzenia matczynego to: nikotynizm, uzależnienie od leków i substancji psychoaktywnych, cukrzyca przedciążowa i indukowana ciążą, nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy w wywiadzie, choroby układu krążenia, przewlekłe choroby płuc, istotne uszkodzenie nerek, ciężka anemia, zespół złego wchłaniania, celiakia, niski status socjoekonomiczny, hypotrofia płodu w poprzednich ciążach, ekstremalnie wysoka masa ciała, przewlekłe niedożywienie, zaawansowany wiek ciężarnej, pierwsza ciąża, trombofilie, choroby z autoagresji – zespół antyfosfolipidowy i toczeń trzewny (łac. *Lupus erythematoses*) oraz zgon wewnątrzmaciczny płodu w przeszłości.

Wśród przyczyn płodowych wymienić należy nieprawidłowości genetyczne – aneuploidie i zespoły genetyczne, choć często są one wyłączone z grupy hypotrofii i klasyfikowane osobno. Najczęstsze płodowe przyczyny to: zakażenia wertykalne (toksoplazmoza, różyczka, cytomegalia, opryszczka typu 2 – TORCH) oraz wirusy Coxackie, wirus ospy wietrznej, wirus HIV, wirus Zika. Należy tu dodać także zakażenie zarodźcem malarii, Chlamydia trachomatis oraz prątkiem gruźlicy.

Czynniki łożyskowe to zmiany dotyczące funkcji i budowy łożyska: niewydolność łożyska, brzeżny lub błoniasty przyczep pępowiny, mozaicyzm łożyska, pępowina dwunaczyniowa, nieprawidłowe połączenia naczyniowe w ciąży wielopłodowej oraz blizny i inne nieprawidłowości budowy macicy (Unterscheider i in., 2013; De Falco, 2012; Ong i in., 2000).

Potwierdzonymi biochemicznymi markerami przydatnymi w diagnostyce zagrożenia zespołem ograniczonego wzrastania płodu jest obecność nieprawidłowych stężeń markerów biochemicznych – białka PAPPa (poniżej 0,4 MoM), obniżenie stężenia łożyskowego czynnika wzrostu (ang. *placental growth factor*, PIGF) i wzrostu stężenia rozpuszczalnego receptora VEGF – sFlt-1 (ang. *soluble VEGF receptor*) (Ong i in., 2000; Kargiannis i in., 2011).

2. Diagnostyka zespołu ograniczonego wzrastania płodu

Badanie kliniczne może wskazywać na FGR, ale należy podkreślić, że jest to badanie niedokładne. Mniejsza od spodziewanej w danym zaawansowaniu ciąży wielkość trzonu macicy może wiązać się z mniejszą masą płodu, może jednak oznaczać także małowodzie przy prawidłowej masie płodu.

Mniejsza wielkość macicy może również świadczyć o późniejszej gestacji, szczególnie u kobiet z nieregularnymi lub wydłużonymi cyklami miesięczkowymi. W ciąży mnogiej nie ma możliwości rozpoznania hypotrofii za pomocą badania klinicznego oceniającego wielkość trzonu macicy i masę płodu.

BADANIE ULTRASONOGRAFICZNE

Badanie ultrasonograficzne jest najlepszą metodą diagnostyki wzrastania płodu i oceny jego masy. Pomiary biometryczne płodu – ocenę wielkości główki, obwodu brzucha i długości kości udowej, dające szacowaną masę płodu – należy porównać z przewidywanym na podstawie badania ultrasonograficznego z pierwszego trymestru ciąży spodziewanym terminem porodu. Największą precyzję pomiaru – a tym samym najmniejszy błąd w ocenie czasu trwania ciąży – można uzyskać przy wykonaniu badania między 12 a 14 tygodniem ciąży podczas obowiązkowego tzw. skanu genetycznego. W tym czasie rozrzut wyników nie powinien przekraczać siedmiu dni. Opieranie się w ocenie trofii jedynie na badaniu wykonanym w III trymestrze ciąży może dawać błąd oceny o 3–4 tygodnie. Ocena trofii wg wzorów Sheparda i Hadlocka może różnić się o około 20% od rzeczywistej masy urodzeniowej.

Podczas opieki nad ciążą powikłaną zespołem ograniczonego wzrastania płodu ważna jest ocena tzw. kanałów wzrastania, tj. ocena dynamiki zaburzenia wzrastania, czyli seryjne badania z oceną biometrii płodu.

Jednym z ważnych elementów oceny ciąży w przypadku podejrzenia hypotrofii jest ocena objętości płynu owodniowego. Szacuje się, że nawet w 75% przypadków IUGR obserwuje się zmniejszenie objętości płynu owodniowego. Na skutek zmniejszenia przepływu przez nerki zmniejsza się filtracja nerkowa, a tym samym objętość wytwarzanego moczu, wydalanego do płynu owodniowego. Stwierdzenie obniżonej wartości pomiaru objętości płynu owodniowego AFI (ang. *amniotic fluid index*) < 5 cm uzyskanego na podstawie wymiarów przestrzeni płynowych w czterech kwadrantach macicy lub wymiar największego zbiornika płynu < 2 cm wskazuje na możliwą korelację z hypotrofią (Deter i in., 2016).

Obserwowana korelacja między wielkością łożyska a masą płodu była powodem ultrasonograficznej próby oceny objętości łożyska. Dotychczasowy brak standaryzacji tych pomiarów odniesieniu do czasu trwania ciąży oraz konieczność dostępu do sprzętu z głowicą 3D i 4D nie pozwalały jak dotąd na użycie tego parametru w codziennej praktyce klinicznej.

Innym elementem diagnostycznym łożyska jest ocena jego dojrzałości na podstawie budowy ocenianej w obrazie ultrasonograficznym. Służy temu czterostopniowa skala Grannuma określana w stopniach od 0 do III. W przypadku hypotrofii często stopień dojrzałości łożyska jest wyższy niż spodziewany dla danego wieku ciążowego.

3. Podział zespołu ograniczonego wzrastania płodu

3.1. Nasilenie

Nasilenie hypotrofii ma znaczenie w dalszym rokowaniu. Podzielono stopień nasilenia hypotrofii w zależności od lokalizacji na siatkach centylowych. FGR o średnim nasileniu to wartość między 10 a 5 centylem (LBV), ciężka postać – między 5 a 3 centylem (VLBV), a poniżej 3 centyla – skrajnie ciężka (ELBV). Wraz ze stopniem nasilenia hipotrofii następuje wzrost ryzyka powikłań okresu okołoporodowego i odsetka wcześniactwa. Wzrost ryzyka okołoporodowego obserwuje się już w przedziale pomiędzy 10 a 15 centylem, mimo że nie jest to jeszcze ciąża zakwalifikowana do grupy FGR (Deter i in., 2016).

3.2. Postacie

Obowiązujący obecnie podział hypotrofii na wczesną E-IUGR i późną L-IUGR opiera się na różnym czasie powstania tego zaburzenia wzrastania. Punktem odcięcia jest 32 tydzień ciąży.

Hypotrofia wczesna (E-IUGR) spowodowana jest istotnym uszkodzeniem lub zaburzeniem funkcji łożyska rozpoczynającym się w I lub II trymestrze ciąży. Jest to najprawdopodobniej spowodowane nieprawidłową inwazją trofoblastu do tętnic spiralnych. Ten rodzaj hypotrofii ma podłoże naczyniowe wynikające z nieprawidłowości w obrębie naczyń trzeciorzędowych kosmków. Zmiany nasilają się powoli, co pozwala płodowi na adaptację do pogarszających się, restrykcyjnych warunków odżywiania wewnątrzmacicznego.

Hypotrofia wczesna obserwowana jest często u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym (Baschat, 2014; Mifsud i Sebire, 2014).

Hypotrofia rozpoznawana do 32 tygodnia, nazywana wczesną hypotrofią, często ma postać symetryczną – szacowana masa płodu (ang. *estimated fetal weight*, EFW) znajduje się poniżej 10 centyla – stwierdza się zmniejszenie wszystkich wymiarów płodu. Czynnikiem wywołującym działa we wczesnym okresie ciąży do 16 tygodnia, w okresie hyperplazji komórkowej lub w okresie hyperplazji i hipertrofii komórek między 16 a 32 tygodniem ciąży. Skutkuje to zmniejszeniem liczby komórek docelowych. W ciężkich postaciach hypotrofii wczesnej obserwuje się zmniejszenie liczby nefronów i występowanie nadciśnienia tętniczego w późniejszym okresie życia.

Przyczynami E-IUGR mogą być zarówno idiopatyczne zmiany w zakresie trofoblastu, a później łożyska, jak również infekcje wertykalne w I trymestrze ciąży oraz podłoże genetyczne. W aspekcie genetycznym mogą to być zmiany jakościowe: translokacje, delecje, duplikacje, translokacje zrównoważone (4p-, 5p-, 13q-, 18q-), jak również zmiany ilościowe: trisomie (21 – zespół Downa, 18 – zespół Edwardsa, 13 – zespół Patau i 8 – zespół Warkany 2) (Mifsud i Sebire, 2014).

Powoli narastające przewlekłe niedotlenienie wewnątrzmaciczne prowadzi do zmian adaptacyjnych zmniejszających zużycie tlenu przez płód. Pozwala to na normalizację przepływów w naczyniach. Dzięki temu nie ma gwałtownych i niebezpiecznych zaburzeń przepływu przez naczynia płodu. Zjawisko kompensacji może powodować ograniczenie przydatności oceny przepływu w tętnicy środkowej mózgu w predykcji zagrożenia nieprawidłowego rozwoju OUN u płodu.

Hypotrofia późna (L-IUGR) charakteryzuje się późniejszym działaniem czynników ograniczających wzrastanie, jest rozpoznawana po 32 tygodniu ciąży w badaniu ultrasonograficznym. Badanie biometryczne wskazuje na zaburzenie proporcji między obwodem brzucha płodu a czasem trwania ciąży. Obserwuje się spowolnienie wzrastania i przesunięcie w dół na siatkach centylowych – zmianę kanału wzrastania. Brak rozwiniętych naczyniowych mechanizmów adaptacyjnych powoduje, że stan taki może być bardzo niebezpieczny dla płodu i grozić nawet obumarciem wewnątrzmacicznym.

Postać konstytucjonalna (SGA) właściwie nie jest formą hypotrofii, charakteryzuje ją niedobór masy ciała oraz niski wzrost ostateczny. Jej przyczyną jest programowanie genetyczne, a płód wykorzystuje zakodowany potencjał wzrastania. Taki stan nie wymaga leczenia ani częstszego monitorowania. Nie obserwuje się wzrostu zagrożenia w okresie okołoporodowym, ponieważ brak jest zaburzeń łożyskowych i towarzyszących im zmian biochemicznych. Istnieją trudności diagnostyczne w różnicowaniu hypotrofii konstytucjonalnej z hypotrofią wczesną, co powoduje, że część ciężarnych jest poddawana wzmożonemu nadzorowi nad płodem bez uzasadnienia.

W różnicowaniu tych postaci pomocne jest wykonanie stężenia PIGF (ang. *placental growth factor*) we krwi matczynej. Obniżone wartości PIGF są charakterystyczne dla IUGR pochodzenia łożyskowego, prawidłowe wartości stwierdza się w postaci konstytucjonalnej (Lehnen i in., 2013).

Typ mieszany posiada cechy obydwu postaci – symetrycznej i asymetrycznej i stanowi około 2–7% ogółu przypadków hypotrofii. Najczęściej spotykany jest w ciążach mnogich, co jest związane z nieprawidłowościami sieci naczyniowej w obrębie łożysk.

4. Monitorowanie zespołu ograniczonego wzrastania płodu

Rozpoznanie zespołu oparte na badaniu ultrasonograficznym jest wskazaniem do wdrożenia poszerzonego sposobu monitorowania płodu. Składa się na to monitorowanie kanału wzrastania przez powtarzające się badania ultrasonograficzne – badanie biometryczne, analizę przepływów naczyniowych, ocenę objętości płynu owodniowego, ocenę biofizyczną płodu (test Manninga) oraz monitorowanie kardiotokograficzne (KTG) z analizą jakościową.

Badanie dopplerowskie przepływów w tętnicy pępowinowej (w pępowinie) oraz w tętnicy środkowej mózgu pozwala na diagnozę zaburzeń przepływu, a tym samym – zagrożenia płodu.

Objawy niedotlenienia płodu w analizie dopplerowskiej można podzielić na:

- wczesne, do których należą: wzrost PI w tętnicy pępowinowej, obniżenie PI w tętnicy środkowej mózgu, centralizacja krążenia (obniżenie wskaźnika mózgowo-pępowinowego – CPR) świadcząca o oszczędzaniu ośrodkowego układu nerwowego,
- późne, do których zaliczają się: odwrócenie późnorozkurczowej prędkości przepływu w tętnicy pępowinowej lub jego brak, zwiększona pulsacja w przepływie przez przewód żylny (DV) – nieobecna lub odwrócona fala w DV / pulsacja w UA.

Podobnie w analizie kardiotokograficznej objawy niedotlenienia płodu w IUGR dzielimy na wczesne i późne. Do wczesnych należą umiarkowana tachykardia, zmniejszająca się oscylacja i redukcja liczby akceleracji. Objawy późne to zawężona lub milcząca oscylacja, wartość liczbowa STV poniżej 3,5, występowanie samoistnych deceleracji (bez obecności czynności skurczowej mięśnia macicy).

W ocenie profilu biofizycznego objawy wczesne to: obniżenie objętości płynu owodniowego – AFI, spadek aktywności ruchowej płodu i brak ruchów oddechowych płodu. Objawy późne to wystąpienie małowodzia lub bezwodzia, obniżone napięcie mięśni płodu, zupełny brak aktywności ruchowej i wynik poniżej 6 punktów w teście Manninga.

Aktywność ruchowa płodu zmienia się wraz z czasem trwania ciąży i stopniem nasilenia kwasicy metabolicznej. Wraz ze wzrostem kwasicy zmniejsza się aktywność ruchowa płodu, a następnie zanika, kolejno pojawiają się brak ruchów oddechowych i brak napięcia mięśniowego (Mandrizzato i in., 2003; Velauthar i in., 2014).

5. Termin zakończenia ciąży – wskazania do rozwiązania

Podjęcie właściwej decyzji dotyczącej czasu zakończenia ciąży jest możliwe dzięki monitorowaniu stanu wewnątrzmacicznego płodu za pomocą oceny przepływów naczyniowych. Im poważniejsze zaburzenia w zakresie przepływów, tym wcześniej należy rozważyć zakończenie ciąży.

Przyjęto, że po zakończeniu 34 tygodnia ciąży wskazaniami do zakończenia ciąży są: wysoki wskaźnik pulsacji PI – UA lub/i DV, obniżający się wskaźnik PI w MCA oraz ocena AFI poniżej 5.

Między 34 a 31 tygodniem należy zakończyć ciążę w przypadkach stwierdzenia braku przepływu końcowo-rozkurczowego w tętnicy pępowinowej, braku fali alfa w przewodzie żylnym, wielkości największego zbiornika płynu owodniowego poniżej 2 cm oraz braku ruchów płodu.

Obecność fali wstecznej w DV, odwrócenie przepływu końcowo-rozkurczowego w UA, wielkość największej kieszonki płynu owodniowego poniżej 2 cm oraz brak ruchów płodu są wskazaniami do zakończenia ciąży między 31 a 28 tygodniem ciąży.

Poniżej 28 tygodnia ciąży – ekstremalnie wcześnie – wskazaniami do zakończenia ciąży są pojawienie się fali wstecznej alfa w przewodzie żylnym, odwrócenie przepływu końcowo-rozkurczowego w tętnicy pępkowej i wielkość największej kieszonki płynu owodniowego poniżej 2 cm oraz brak ruchów płodu.

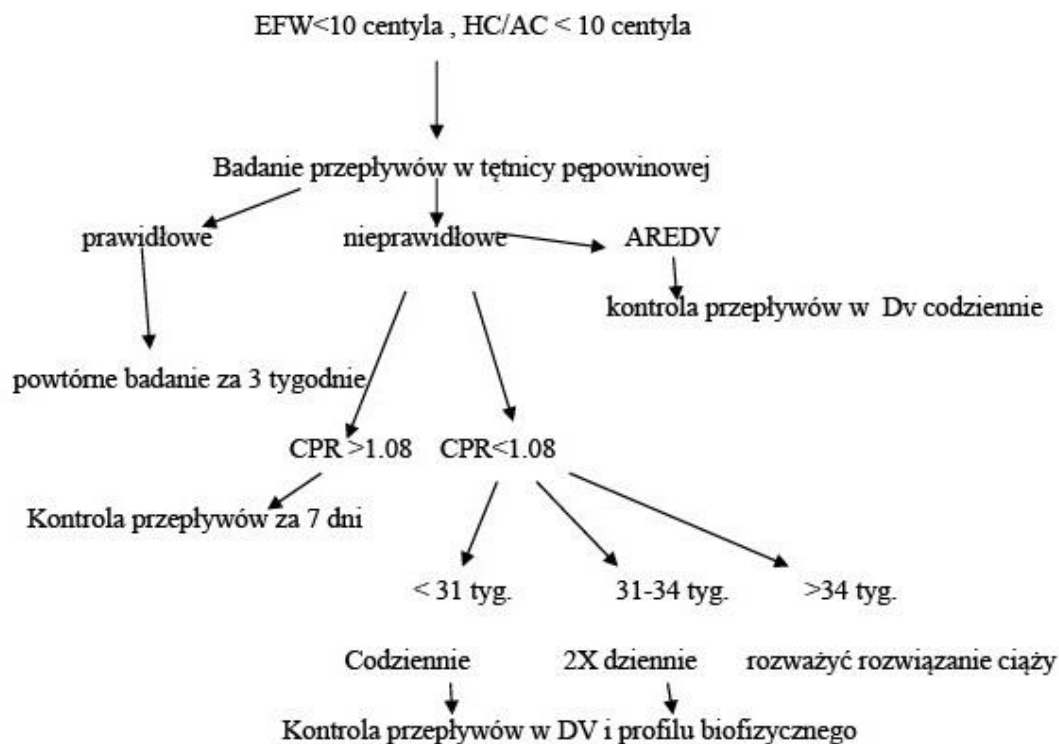
U ciężarnych z rozpoznaniem IUGR/FGR przy prawidłowej objętości płynu owodniowego i prawidłowymi przepływami w UA i MCA oraz wartością STV powyżej 5 zaleca się wykonywanie zapisu KTG z analizą cyfrową, ocenę STV, ocenę profilu biofizycznego, przepływy UA, MCA (nie rzadziej niż jeden raz w tygodniu).

W przypadku nieprawidłowego wskaźnika pępowinowo-mózgowego CPR i/lub nieprawidłowego przepływu w tętnicy środkowej mózgu i/lub małowodzia w ciąży powyżej 37 tygodnia zaleca się jej zakończenie. Jeśli ciąża trwa krócej niż 37 tygodni, zaleca się wykonywanie zapisu KTG z analizą cyfrową, ocenę STV, profilu biofizycznego, przepływów w UA, MCA dwa razy w tygodniu.

Wykrycie zaniku przepływu późnorozkurczowego (ADEF) i/lub wsteczny przepływ późnorozkurczowy (RDEF) w ciąży powyżej 34 tygodnia są wskazaniami do zakończenia ciąży. Jeśli ciąża jest młodsza, poniżej 34 tygodnia, konieczna jest sterydoterapia beta-metazonem oraz wykonywanie zapisu KTG z analizą cyfrową i oceną STV, kontrola profilu biofizycznego, przepływów UA, MCA.

Zwiększona pulsacja w DV i/lub STV poniżej 4 jest wskazaniem do zakończenia ciąży powyżej 32 tygodnia. W przypadku ciąży mniej zaawansowanej, poniżej 32 tygodnia, zalecane są w takich przypadkach sterydoterapia, KTG z analizą cyfrową, STV, profil biofizyczny, przepływy UA, MCA.

Brak lub odwrócona fala przepływu w DV i/lub STV < poniżej 3,5 ms jest wskazaniem do rozwiązania ciąży w ośrodku o III stopniu referencyjności posiadającym OIOM neonatologiczny ze względu na przewidywane powikłania okresu noworodkowego (Marsál, 2009; Aditya i in., 2016). Proponowany algorytm diagnostyczny przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Schemat postępowania w zależności od przepływów (Aditya i in., 2016).

6. Noworodek z hypotrofią wewnątrzmaciczną

Noworodek urodzony z hypotrofią wewnątrzmaciczną może manifestować drżenia mięśniowe, drgawki, apatię lub nadwrażliwość na bodźce zewnętrzne, zaburzenia oddychania, zaburzenia termoregulacji związane z niedoborem tkanki tłuszczowej oraz prezentować efekty przewlekłego niedotlenienia.

Zmiany we krwi noworodka urodzonego z hypotrofią wewnątrzmaciczną często związane są z przewlekłym niedoborem glukozy i brakiem zapasu glikogenu w wątrobie płodu. Obserwuje się wzrost stężenia lipazy lipoproteinowej i wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz trójglicerydów. Jest to metaboliczny efekt zużywania tłuszczów do glukoneogenezy. Efektem uzyskiwania energii z białek jest wzrost stężenia azotu pozabiałkowego, kwasu moczowego i mocznika. Na skutek spalania białek obserwuje się spadek ich stężenia, co prowadzi do hipoalbuminemii i powstawania obrzęków (Deepak, Shastri i Pradeep, 2016). Obserwuje się również spadek stężenia płytek krwi, wzrost hematokrytu, wzrost stężenia produktów degradacji fibrynogenu (FDP), wzrost stężenia erytropoetyny jako wyrazu przewlekłego niedotlenienia oraz wzrost stężenia białka s-100b będącego markerem uszkodzenia OUN (Thelin i in., 2017).

W ciążach powikłanych zespołem ograniczonego wzrastania płodu obserwuje się wyższy odsetek wcześniactwa i umieralności okołoporodowej. Nie stwierdza się natomiast wzrostu zagrożenia porodem przedwczesnym.

Obserwuje się wzrost ryzyka występowania wewnątrzmacicznego niedotlenienia, a dzięki metodom nadzoru nad płodem, jak badanie dopplerowskie przepływów naczyniowych i zapisy

kardiotokograficzne, zwiększa się możliwość wykrywania zagrożenia. Pozwala to na podjęcie właściwej decyzji o wcześniejszym zakończeniu ciąży, daje jednak często jatrogenne wcześniactwo.

7. Efekty odległe

Niedobór masy ciała, niski wzrost ostateczny, skłonność do infekcji, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia metabolizmu cholesterolu, cukrzyca typu II, zaburzenia neuropsychiatryczne, zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia hemostazy w postaci nadkrzepliwości, a także dna moczanowa są możliwymi odległymi efektami przebytej hypotrofii wewnątrzmacicznej (Chan i in., 2010).

Metylacja łańcucha DNA będąca wyrazem uszkodzenia łańcucha DNA jest czułym wskaźnikiem podatności na wystąpienie chorób przewlekłych. Wzrasta ona u noworodków ze skrajnie niską masą urodzeniową – hypotrofików i wcześniaków, jest również przyczyną zmian epigenetycznych (Koukoura, Sifakis i Spandidos, 2012).

Przewlekła niewydolność łożyska leżąca u podstawy hypotrofii wewnątrzmacicznej może się wiązać z obniżeniem objętości istoty białej w OUN, ograniczeniem rozwoju i mielinizacji oligodendrocytów. Pourodzeniowa poprawa warunków zewnętrznych umożliwia częściowe lub całkowite cofanie się tych zmian (Tolcos i in., 2015).

Niekorzystnym pourodzeniowym efektem hypotrofii jest kompensacja wzrastania – *catch-up growth* (CUG). Rozpoczyna się ona około 4–6 tygodnia po urodzeniu, szczególnie nasila się w pierwszych dwóch latach życia. Mechanizm kompensacji ograniczonego wzrastania wewnątrzmacicznego polega na aktywacji receptorów insulinowych (RI) na adipocytach i hepatocytach oraz braku wrażliwości tych receptorów na insulinę w miocytach. Powoduje to pojawienie się wtórnego hiperinsulinizmu i wzrost insulinowrażliwości tkanki tłuszczowej. Zmiany te powodują wzrost ilości tkanki tłuszczowej w porównaniu z beztłuszczową masą ciała i skutkuje otyłością oraz innymi powikłaniami zespołu metabolicznego. Wyrównanie lub nadrobienie niedoboru urodzeniowego masy ciała w okresie noworodkowym i wczesnego dzieciństwa powoduje nasilenie insulinooporności, cukrzycę oraz zaburzenia metabolizmu lipidowego (Lim i in., 2011).

8. Leczenie

Od lat podejmowane są próby wewnątrzmacicznego leczenia IUGR, jednakże właściwie nadal brak jest skutecznej metody leczniczej.

W poprawie krążenia maczyno-łożyskowego zastosowano niskie dawki kwasu acetylosalicylowego (75–150 mg dziennie), co jest bezpieczne dla ciąży. Działanie kwasu acetylosalicylowego polega na hamowaniu cyklooksygenazy płytkowej (co daje efekt antyagregacyjny) oraz na hamowaniu syntezy tromboksanu (co z kolei skutkuje zmianą proporcji między tromboksanem a prostacykliną na korzyść prostacykliny, działającej rozkurczowo na naczynia). Badania wskazują na skuteczność wprowadzenia i stosowania niskich dawek kwasu acetylosalicylowego w ciąży poniżej 16 tygodnia w prewencji stanu przedzręczawkowego i w zapobieganiu powikłaniom ciąży – w tym zespołowi ograniczonego wzrastania płodu (Cui, Zhu i Zheng, 2018).

Heparyna jako silny antykoagulant znalazła zastosowanie w monoterapii w dawkach profilaktycznych. Podjęto również próbę zastosowania leków działających obwodowo na naczynia w postaci metyloksantyn, argininy czy sildenafilu.

Żadna z wymienionych metod postępowania terapeutycznego nie gwarantuje poprawy perfuzji łożyskowej.

9. Podsumowanie

Zespół ograniczonego wzrastania ma wiele przyczyn etiologicznych i różny stopień nasilenia. Wraz z nim wzrasta ryzyko niekorzystnego zakończenia ciąży i powikłań okołoporodowych. Ważne jest umiejętne diagnozowanie i nadzór nad ciążą powikłaną zespołem ograniczonego wzrastania płodu. Do tego konieczny jest dobrze wyszkolony zespół i dostęp do nowoczesnego sprzętu ultrasonograficznego. Podjęcie decyzji o czasie i sposobie zakończenia ciąży powinno być oparte na ocenie przepływów naczyniowych i profilu biofizycznego.

Efekty ograniczenia wzrastania wewnątrzmacicznego mogą utrzymywać się przez całe życie w postaci otyłości, cukrzycy i zaburzeń metabolizmu lipidowego.

IUGR jest trudne do skutecznego leczenia ze względu na wieloprzyczynowość i jak dotąd brak jest jednej skutecznej metody terapeutycznej. Konieczne jest zapobieganie hypotrofii w grupach ryzyka.

10. Wnioski

1. Ze względu na wieloprzyczynowość IUGR jest trudne do skutecznego leczenia i wymaga wzmoczonego nadzoru biofizycznego płodu.
2. Zakończenie ciąży przez terminem jest konieczne w przypadku nieprawidłowych wyników badań monitorujących stan płodu.

Bibliografia

- Aditya I., Tat V., Sawana A., Mohamed A., Tuffner R., Mondal T. 2016. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 9(2), str. 117–126.
- Albu A.R., Anca A.F., Horhoianu V.V. 2014. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *Journal of Medicine and Life* 7(2), str. 165–171.
- Baschat A.A. 2014. Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy* 36, str. 136–142.
- Buscicchio G., Milite V., D'Emidio L., Giorlandino M., Cavaliere A., Padula F., Tranquilli A.L., Giorlandino C. 2008. Analysis of fetal biometric measurements in the last 30 years. *Journal of Prenatal Medicine* 2(1), str. 11–13.
- Chan P., Morris J.M., Garth I., Gallery E.D.M. 2010. The Long-Term Effects of Prematurity and Intrauterine Growth Restriction on Cardiovascular, Renal, and Metabolic Function. *International Journal of Pediatrics*, nr artykułu: 280402. DOI: [10.1155/2010/280402](https://doi.org/10.1155/2010/280402).
- Copel J.A., Bahtiyar M.O. 2014. A practical approach to fetal growth restriction. *Obstetrics & Gynecology* 123(5), str. 1057–1069.
- Cui Y., Zhu B., Zheng F. 2018. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 15(5), str. 4361–4369.
- De Falco S. 2012. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Experimental and Molecular Medicine* 44(1), str. 1–9.
- Deepak S., Shastri S., Pradeep S. 2016. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics* 10, str. 67–83.
- Deter R.L., Lee W., Sangi-Haghpeykar H., Tarca A.L., Li J., Yeo L., Romero R. 2016. Personalized third-trimester fetal growth evaluation: comparisons of individualized growth assessment, percentile line and conditional probability methods. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 29, str. 177–185.

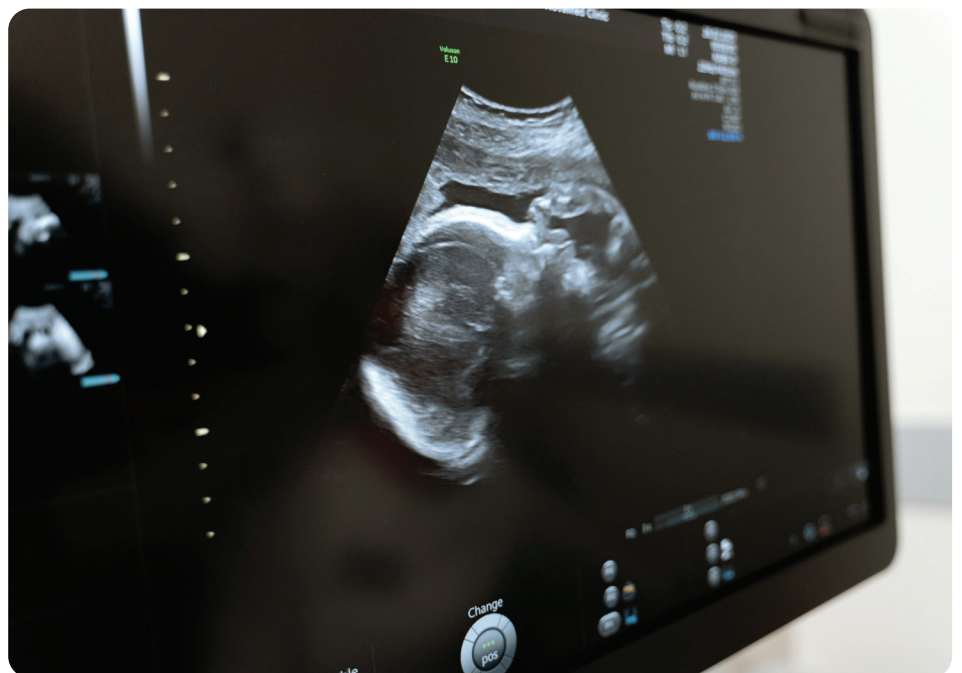
- Fay R., Ellwood D. 1993. Categories of intrauterine growth retardation. Review. *Fetal and Maternal Medicine Review* 5(4), str. 203–212.
- Garite T.J., Clark R., Thorp J.A. 2004. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 191, str. 481–487.
- Karagiannis G., Akolekar R., Sarquis R., Wright D. Nicolaides K.H. 2011. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Fetal Diagnosis and Therapy* 29, str. 148–154.
- Koukoura O., Sifakis S., Spandidos D. 2012. DNA methylation in the human placenta and fetal growth (Review). *Molecular Medicine Reports* 5(4), str. 883–889.
- Lehnen H., Mosblech N., Reineke T., Puchooa A., Menke-Möllers I., Zechner U., Gembruch U. 2013. Prenatal Clinical Assessment of sFlt-1 (Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio as a Diagnostic Tool for Preeclampsia, Pregnancy-induced hypertension and proteinuria. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 73(5), str. 440–445.
- Lim K., Armitage J.A., Stefanidis A., Oldfield B.J., Black M.J. 2011. IUGR in the absence of postnatal "catch-up" growth leads to improved whole body insulin sensitivity in rat offspring. *Pediatric Research* 70(4), str. 339–340.
- Mandrizzato G.P., Meir Y.J., Maso G., Conoscenti G., Rustico M.A. 2003. Monitoring the IUGR fetus. *Journal of Perinatal Medicine* 31(5), str. 399–407.
- Marsál K. 2009. Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 23(6), str. 857–870.
- Mifsud W., Sebire N.J. 2014. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy* 36, str. 117–128.
- Ong C.Y.T., Liao A.W., Spencer K., Munim S., Nicolaides K.H. 2000. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 107, str. 1265–1270.
- Savchev S., Figueras F., Sanz-Cortés M., Cruz-Lemini M., Triunfo S., Botet F., Gratacos E., 2014. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy* 36, str. 99–105.
- Thelin E., Nelson D., Bellander B.M. 2017. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica* 159(2), str. 209–225.
- Tolcos M., Markwick R., O'Dowd R., Martin V., Rees S. 2015. Intrauterine Growth Restriction: Effects on Neural Precursor Cell Proliferation and Angiogenesis in the Foetal Subventricular Zone. *Developmental Neuroscience* 37, str. 453–463.
- Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe F.M., O'Donoghue K., Hunter A., Morrison J.J., Burke G., Dicker P., Tully E.C., Malone F.D. 2013. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 208(4), str. 290.e1–290.e6.
- Velauthar L., Plana M.N., Kalidindi M., Zamora J., Thilaganathan B., Illanes S.E., Khan K.S., Aquilina J., Thangaratinam S. 2014. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 43, str. 500–507.

CIAŻOWA CHOROBA TROFOBLASTYCZNA

GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE

Katarzyna Wojda 

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Medycyny Płodu i Ginekologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
katarzyna.wojda@umed.lodz.pl



Streszczenie: Ciężowa choroba trofoblastyczna składa się z czterech jednostek chorobowych: zaśniadu groniastego, zaśniadu inwazyjnego, raka kosmówki oraz guza miejsca łożyskowego. Ich wspólną cechą jest wydzielanie do krwi gonadotropiny kosmówkowej. Zrozumienie patofizjologii i historii naturalnej tej patologii jest bardzo ważne dla szybkiego rozpoznawania i wdrażania właściwego leczenia ciąż zaśniadowych, tak aby minimalizować ryzyko powikłań i raka kosmówki. W erze ultrasonografii możliwa jest bardzo wczesna identyfikacja ciąż zaśniadowych, jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych, które obejmują przede wszystkim nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, obecność torbieli tekaluteinowych, nadciśnienie indukowane ciążą, niepowściągliwe wymioty ciężarnych oraz objawy nadczynności tarczycy. Leczenie polega na zabiegowym opróżnieniu jamy macicy, monitorowaniu stężeń hCG, a w przypadku zaśniadu inwazyjnego i raka kosmówki – leczenie operacyjne oraz chemioterapię.

Słowa kluczowe: zaśniad groniasty, zaśniad groniasty inwazyjny, rak kosmówki

Abstract: The gestational trophoblastic disease comprises four different disorders, i.e., hydatiform mole, invasive mole, choriocarcinoma and placental site tumor. Their common feature is the excretion of hCG. It is very important to understand the pathophysiology and natural history of the disease to establish a diagnosis promptly and provide effective treatment aimed at minimizing severe complications and the risk of malignancy. In the era of ultrasonography, it is possible to identify molar pregnancies early, before the onset of clinical symptoms which include abnormal vaginal bleeding, the presence of ovarian cysts, pregnancy-induced hypertension, hyperemesis gravidarum and hyperthyroidism. The treatment involves dilatation and curettage of the uterus, monitoring of hCG levels, and in the case of invasive moles and chorionic cancer, surgery and chemotherapy.

Keywords: hydatiform mole, invasive mole, choriocarcinoma

1. Ciężowa choroba trofoblastyczna

Mianem ciężowej choroby trofoblastycznej określa się grupę nieprawidłowości obejmującą całkowity oraz częściowy zaśniad groniasty, a także zmiany złośliwe, takie jak: zaśniad inwazyjny, nabłoniak kosmówkowy (rak kosmówki) oraz – bardzo rzadko występujący – guz miejsca łożyskowego. Zaśniad inwazyjny oraz rak kosmówki mogą rozwinąć się zarówno po ciąży prawidłowej zakończonyj urodzeniem zdrowego dziecka, jak również po poronieniu, ciąży ektopowej oraz po ciąży zaśniadowej.

Zgodnie z kryteriami genetycznymi i histologicznymi zaśniad groniasty dzieli się na całkowity i częściowy. Zaśniad całkowity jest diploidalny, androgeny i nie zawiera tkanki płodowej. Przeważnie (w 75–80% przypadków) powstaje w wyniku duplikacji pojedynczego plemnika po zapłodnieniu „pustej” komórki jajowej (kariotyp 46, XX). Pozostałe przypadki (20–25%) mogą być wynikiem zapłodnienia „pustej” komórki jajowej przez dwa plemniki (kariotyp 46, XY). Zaśniad groniasty częściowy w większości przypadków (90%) jest triploidalny, zawiera 2 haploidalne zestawy genów ojcowskich i jeden haploidalny zestaw genów matczynych; prawie zawsze powstaje w wyniku dispermicznego zapłodnienia komórki jajowej. W 10% przypadków zaśniad częściowy jest tetraploidalny lub ma postać mozaiki genetycznej. W zaśniadzie częściowym zazwyczaj wykrywa się struktury zarodkowe. Histopatologicznie zaśniad oznacza patologiczny rozrost kosmków łożyska złożonych zarówno ze syncytio- jak i cytotrofoblastu z obrzękiem podścieliska, brakiem naczyń krwionośnych oraz obecnością zwyrodnienia wodniczkowego.

W przypadku zaśniadu częściowego niektóre kosmki są obrzęknięte i pozbawione naczyń, podczas gdy zachowane są również kosmki o budowie prawidłowej. Ryzyko przejścia w formę inwazyjną wynosi dla zaśniadu całkowitego około 20%, a dla częściowego 5–10% (Lurain, 2010; Ngan i in., 2018; Szubert i in., 2018).

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania chorób trofoblastu są trudne do jednoznacznego określenia ze względu na rzadkie występowanie tych patologii. Zaśniad groniasty występuje z częstością 1 na 1000 do 1500 żywych urodzeń. Rak kosmówki występuje z częstością 7 na 100 000 ciąży. Wykazano, że 25% raków kosmówki rozwija się po poronieniu lub ciąży ektopowej, kolejne 25% – po ciąży prawidłowej, a pozostałe 50% jest poprzedzone ciążą zaśniadową.

Guz miejsca łożyskowego stanowi jedynie 0,2% wszystkich przypadków ciężowej choroby trofoblastycznej.

2. Czynniki ryzyka

Wśród czynników ryzyka ciężowej choroby trofoblastycznej możemy wymienić wiek kobiety poniżej 16 oraz powyżej 40 lat, ciążę zaśniadową w wywiadzie oraz poronienie w wywiadzie, co zwiększa 2–3-krotnie ryzyko. Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę ubogą w β -karoten oraz w tłuszcze pochodzenia zwierzęcego. Indukcja owulacji w procedurach leczenia niepłodności również uważana jest za element zagrożenia chorobą. Czynniki ryzyka raka kosmówki obejmują wcześniejszy zaśniad groniasty całkowity, gdzie ryzyko określane jest na 15–20% (dla porównania po zaśniadzie częściowym wynosi ono jedynie 0,5–1%), oraz zaawansowany wiek ciężarnej. Wydaje się, że podwyższone ryzyko występuje u kobiet stosujących przewlekłe doustną antykoncepcję hormonalną oraz u kobiet z grupą krwi A (Lurain, 2010).

3. Objawy kliniczne

Objawy kliniczne ciąży zaśniadowej obejmują: nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, powiększenie trzonu macicy nieadekwatne do czasu trwania ciąży, obecność torbieli tekaluteinowych w jajnikach (efekt pobudzenia jajników przez wysokie wartości β -hCG), nadciśnienie indukowane ciążą, niepowściągliwe wymioty ciążarnych, niedokrwistość, objawy nadczynności tarczycy (tyreo-

tropowopodobny efekt działania β -hCG opisywany w części dotyczącej niepowściągliwych wymiotów), a nawet niewydolność oddechową, na przykład w przebiegu zatorowości płucnej fragmentami trofoblastu (Bourne i Condous, 2007; Lurain, 2010). W erze ultrasonografii możliwe jest wczesne rozpoznanie ciąży zaśniadowej, tj. około 8–10 tygodnia, jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych.

W przypadku zaśniadu całkowitego nie stwierdzamy struktur jaja płodowego, a cała macica wypełniona jest torbielowato zmienionymi strukturami trofoblastu. Obraz był określany historycznie jako „zamieć śnieżna”, we współczesnych aparatach usg widoczna jest jama macicy wypełniona „gronami” zaśniadowymi. W zaśniadzie częściowym obok trofoblastu zaśniadowego możemy stwierdzić fragmenty prawidłowego, niekiedy z żywym bądź już obumarłym płodem. Czasem płód rozwija się dalej, ale z reguły obarczony jest wieloma wadami: serca, twarzoczaszki, ośrodkowego układu nerwowego i jest niezdolny do przeżycia (kariotyp triploidalny 69 XXX; 69 XXY). Podstawowym markerem laboratoryjnym ciąży choroby trofoblastycznej jest gonadotropina kosmówkowa szybko narastająca i osiągająca bardzo wysokie stężenia niespotykane w ciążach o przebiegu prawidłowym. Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania jest wynik badania histopatologicznego materiału z jamy macicy (Lurain, 2010; Lima i in., 2016; Szubert i in., 2018).

4. Leczenie

Leczenie ciąży zaśniadowej polega na zabiegowym opróżnieniu jamy macicy – rozszerzeniu kanału szyjki macicy, odessaniu zawartości jamy macicy lub delikatnym wyłyżeczkowaniu.

Po zabiegu należy podać dożylnie oksytocynę lub prostaglandyny, które obkurczają macicę i zapobiegają rozsiewowi komórek patologicznego trofoblastu drogą naczyń krwionośnych. U kobiet powyżej 40 roku życia, którym nie zależy na zachowaniu płodności można rozważyć usunięcie macicy. Torbiele tekaluteinowe jajników po usunięciu zaśniadu samoistnie się wchłaniają. Mogą wymagać operacji jedynie w przypadku pęknięcia lub skręcenia. Po zakończeniu ciąży zaśniadowej należy oznaczać stężenia β -hCG w dniach 1., 7., 14., 21. itd. Należy oczekiwać powrotu stężenia do normy w przeciągu najbliższych 18 tygodni. Jeśli stężenia β -hCG osiągają plateau lub wręcz rosną i utrzymują się przez 18 tygodni od zakończenia ciąży zaśniadowej lub w materiale histopatologicznym stwierdza się raka kosmówki, należy rozpoznać postać przetrwałą (czyli nowotworową) ciąży choroby trofoblastycznej. Leczenie jest takie samo jak w poniżej omówionym raku kosmówki i nie jest konieczne uzyskanie potwierdzenia histopatologicznego przed włączeniem leczenia (Ngan i in., 2018; Drabik i Michalski, 2006).

Zaśniad inwazyjny określany jest jako penetracja kosmków po zaśniadzie całkowitym lub częściowym do mięśnia macicy lub naczyń macicy. Masy zaśniadowe mogą nawet penetrować przez całą grubość mięśniówki, co prowadzi do perforacji trzonu macicy. W obrazie USG w obrębie trzonu macicy stwierdza się ogniskowo obszary o podwyższonej echogeniczności, synteza β -hCG jest jednak mniej nasiloną niż w raku kosmówki.

Rak kosmówki jest jednym z najrzadziej rozpoznawanych i najbardziej agresywnych nowotworów złośliwych u kobiet. Wykazuje znaczną tendencję do naciekania naczyń, przez co powoduje krwotoki i martwicę. W obrazie mikroskopowym ma zatartą strukturę i w przeciwieństwie do zaśniadu całkowitego i częściowego nie przybiera form kosmków. Szybko daje przerzuty drogą naczyń krwionośnych, głównie do płuc (75%), pochwy (50%), sromu, nerek, wątroby, mózgu, jelit. Objawy kliniczne to nieregularne krwawienia z dróg rodnych w połogu lub po poronieniu. Czasem pierwszym objawem choroby jest krwioplucie i objawy neurologiczne wynikające z obecności przerzutów odległych. W celu oceny stanu zaawansowania choroby należy przeprowadzić dokładne badanie przedmiotowe i podmiotowe, ocenić stężenie β -hCG, wykonać RTG lub TK klatki piersiowej, USG lub TK jamy brzusznej, morfologię krwi obwodowej, badania nerkowe i wątrobowe, rezonans magnetyczny OUN. Złe rokowanie stwierdzamy w przypadku, gdy objawy trwają długo, gdy wartości β -hCG utrzymują się na wysokim poziomie powyżej 100 000 j.m/ml, gdy choroba rozwinęła się po porodzie, gdy są przerzuty w wątrobie i w mózgu. Stwierdza się, że 70% niepowodzeń w leczeniu raka kosmówki dotyczy jego postaci po przebyłym porodzie. Konieczne jest jak

najszybsze leczenie operacyjne (histerektomia) oraz następową agresywną chemioterapię. Leczenie cytostatykami powinno być przeprowadzane w ośrodkach referencyjnych. W zależności od stopnia zaawansowania jest to terapia jednolekowa (naprzemiennie metotreksat i aktynowymyca-D) lub w przypadku choroby o złym rokowaniu z przerzutami – terapia wielolekowa oparta o etopozyd, metotreksat, aktynowymyca-D, cyklofosfamid, winkrystynę i cisplatynę. Jak wspomniano, leczenie jest uzupełniane o usunięcie macicy i ewentualnie ognisk przerzutowych np. w płucach oraz o napromienianie w przypadku przerzutów do mózgu. Trwałe wyleczenie w chorobie bez przerzutów uzyskuje się w 95–100% przypadków, w chorobie przerzutowej: w 70–80%. Kryterium trwałej remisji jest trzykrotne ujemne oznaczenie β -hCG w odstępach dwutygodniowych (Lurain, 2010; Drabik i Michalski, 2006; Alifrangis i in., 2013).

5. Wnioski

Ciążowa choroba trofoblastyczna obejmuje kilka jednostek chorobowych, których wspólną cechą są nieprawidłowości rozwoju komórek trofoblastu, a wspólnym markerem biochemicznym – ludzka gonadotropina kosmówkowa. Charakterystyczny obraz zaśniadu groniastego w obrazie USG umożliwia wczesne rozpoznanie tej patologii ciąży. Zaśniad inwazyjny oraz rak kosmówki wymagają agresywniejszego postępowania – zarówno operacyjnego, jak i farmakologicznego. Późne rozpoznanie oraz leczenie tych patologii wczesnej ciąży pogarsza rokowanie.

Bibliografia

- Alifrangis C., Agarwal R., Short D., Fisher R.A., Sebire N.J., Harvey R., Savage P.M., Secki M.J. 2013. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *Journal of Clinical Oncology* 31(2), str. 280–286.
- Bourne T., Condous G. (red.) 2007. Postępowanie w powikłaniach wczesnej ciąży. MediPage, Warszawa.
- Drabik M., Michalski W. 2006. Leczenie ciąży choroby trofoblastycznej. *Ginekologia Onkologiczna* 4(2), str. 79–89.
- Lima L.L., Parente R.C., Maestá I., Amim Jr. J., de Rezende Filho J.F., Barbosa Montenegro C.A., Braga A. 2016. Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. *Radiologia Brasileira* 49(4), str. 241–250.
- Lurain J.R. 2010. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 203(6), str. 531–539.
- Ngan H.Y.S., Seckl M.J., Berkowitz R.S., Xiang Y., Golfier F., Sekharan P.K., Lurain J.R., Massuger L. 2018. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 143(Suppl 2), str. 79–85.
- Paszkowski T., Wrona W., Paszkowska M., Radomański T. 2012. Cięża ektopowa. W: Bręborowicz G.H., Paszkowski T. (red.), *Położnictwo*, Tom 1, Medycyna matczyno-płodowa. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, str. 11–17.
- Szubert M., Prośniewska-Obsada M., Biesiada P., Kalinka J. 2018. Nieprawidłowy wynik testu podwójnego jako pierwszy objaw współistnienia prawidłowej ciąży z zaśniadem groniastym. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* (3), str. 154–158.

OTYŁOŚĆ W CIAŻY

OBESITY IN PREGNANCY

Dorota Estemberg , Paweł Biesiada 

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

dorota.estemberg@wp.pl

pawelw.biesiada@gmail.com



Streszczenie: Patologicznie zwiększona masa ciała stanowi poważny problem medyczny i społeczny, zwłaszcza w społeczeństwach krajów wysoko rozwiniętych. Otyłość należy traktować jako ciągły stan powodowany przez zaburzenia popędu żywieniowego, który prowadzi do wzrostu ilości tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka. Stosuje się kilka metod oceny masy ciała. Według National Institutes of Health nadwaga to stan, w którym masa ciała wynosi 110–120% masy prawidłowej wyznaczonej dla podanej populacji, natomiast otyłość – gdy masa ciała przekracza 120%. Otyłość od wielu lat uznawana jest przez położników za czynnik odpowiadający za niepomyślny przebieg ciąży, porodu i połogu. Nadmierna masa ciała zwiększa częstość występowania wielu powikłań w przebiegu ciąży, takich jak: nadciśnienie tętnicze, obrzęki czy zagrożenie porodem przed czasem. U otyłej ciężarnej wzrasta ryzyko urodzenia dziecka z urazem okołoporodowym, aspiracją smółki czy dystocją barkową. Autorzy wielu prac sugerują również znacząco zwiększony odsetek krwotoków u kobiety otyłej i porodów dzieci z wadą wrodzoną. Przygotowanie kobiety otyłej do ciąży należy przeprowadzić wielopłaszczyznowo. Przed ciążą zaleca się regularną kontrolę masy ciała oraz wprowadzenie diety odchudzającej i zwiększenie aktywności fizycznej. Otyłość bez towarzyszących innych powikłań w przebiegu ciąży nie jest wskazaniem do indukowania porodu. W związku z trudnościami i wyraźnie większym ryzykiem nieudanego porodu zabiegowego należy bardzo dokładnie monitorować przebieg porodu i uważnie ocenić szansę jego powodzenia drogami i siłami natury. W razie jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy rozważyć wcześniejsze planowe rozwiązanie ciąży za pomocą cięcia cesarskiego.

Słowa kluczowe: otyłość, ciąża, powikłania, poród, płód

Abstract: Pathological increase in body weight creates serious medical and social problems which mostly affect high developed countries. Obesity is usually a chronic condition caused by eating disorder / higher food intake which leads to increased adipose tissue mass in the human body. There are a few methods used for assessment of human body weight. According to the National Institutes of Health, overweight is a condition in which body weight is 110-120% of the normal weight specified for an assessed population and in the case of obesity, it exceeds 120%. For many years, obstetricians have regarded obesity as a risk which correlates with unfavorable course of pregnancy, labor and postpartum period. Excessive body weight in pregnant women increases occurrence of many complications such as hypertension, edema or preterm delivery. There is a higher risk of delivery a child with perinatal injury, aspiration of meconium and shoulder dystocia. The literature also suggests increased percentage of intrapartum hemorrhages and hereditary defects among obese pregnant women. Before getting pregnant, an obese woman should be prepared in many ways, therefore regular control of body weight, diet and increased physical activity are necessary. Obesity itself, without presence of other underlying conditions, is not an indication for induction of labor. Due to increased risk of complications of caesarean section, it is advisable to monitor the labor process very carefully and accurately assess the chance of uncomplicated vaginal delivery of a healthy baby. It is also necessary to consider and plan an option of preterm caesarean section in the case of any diagnostic concerns.

Keywords: obesity, pregnancy, complications, birth

Wprowadzenie

Patologicznie zwiększona masa ciała stanowi poważny problem medyczny i społeczny, zwłaszcza w społeczeństwach krajów wysoko rozwiniętych. Otyłość należy traktować jako ciągły stan powodowany przez nieprawidłowe nawyki żywieniowe, który prowadzi do wzrostu ilości tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka.

Badanie MONICA ujawniło, iż otyłość występuje u 15% mężczyzn i 22% kobiet, natomiast nadwaga – aż u ponad połowy dorosłych Europejczyków. Według różnych badań ocenia się, że otyłość pochłania od 2% do 8% środków przeznaczonych na służbę zdrowia wielu krajów europejskich. W Polsce badania z 2014 roku wykazały, że ponad 30% kobiet powyżej 15 roku życia boryka się na nadwagą, natomiast ponad 15% z otyłością (Romejko-Wolniewicz i Czajkowski, 2020).

Stosowanych jest kilka metod oceny masy ciała. Według National Institutes of Health nadwaga to stan, w którym masa ciała wynosi 110–120% masy prawidłowej wyznaczonej dla podanej populacji, natomiast otyłość – gdy masa ciała przekracza 120%. Innym wskaźnikiem oceny stopnia otyłości jest pomiar BMI (ang. *Body Mass Index*), zwany także wskaźnikiem Queteleta. Jego prawidłowa wartość wynosi od 18,5 do 24,9. Za nadwagę przyjmuje się wartość BMI $\geq 25,0$, przy czym nadwaga bez otyłości to BMI od 25,0 do 29,9, otyłość I stopnia – od 30,0 do 34,9, otyłość II stopnia – od 35 do 39,9, natomiast otyłość III stopnia stanowi BMI $\geq 40,0$. Ważną informacją jest również określenie dystrybucji tkanki tłuszczowej. Do jej oceny służy pomiar obwodu talii i bioder oraz obliczenie ilorazu obwodu brzucha do bioder (ang. *waist-to-hip ratio*, WHR ratio) Zgodnie z wytycznymi WHO obwód brzucha u kobiet większy niż 88 cm świadczy o otyłości brzusznej (Bernier-Trąbska i in., 2009).

1. Nadmierna masa ciała

Nadmierna wartość BMI predysponuje do pojawienia się, a także pogłębienia wielu schorzeń i powikłań ogólnoustrojowych ciała, przede wszystkim z zakresu układu krążenia, ale również znacząco zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, kamicy pęcherzyka żółciowego, zaburzeń lipidowych oraz zaburzeń oddychania.

Otyłość od wielu lat uznawana jest przez położników za czynnik odpowiadający za niepomyślny przebieg ciąży, porodu i połogu. Nadmierna masa ciała zwiększa częstość występowania wielu powikłań w przebiegu ciąży takich jak: nadciśnienie tętnicze, obrzęki czy zagrożenie porodem przed czasem.

U otyłej ciężarnej wzrasta ryzyko urodzenia dziecka z urazem okołoporodowym, aspiracją smółki czy dystocją barkową. Autorzy wielu prac sugerują również znacząco zwiększony odsetek krwotoków okołoporodowych u otyłych rodzających, dlatego w takich porodach po urodzeniu dziecka zaleca się zastosowanie, zamiast oksytocyny jako standardowego leku uterotonicznego, silniejszego leku obkurczającego macicę, np. jej długodziałającego analogu – karbetocyny. Jest to działanie mające na celu profilaktykę krwotoku okołoporodowego (Wender-Ożegowska i in., 2012).

Wiele badań wykazało podwyższenie ryzyka urodzenia dziecka z wadą wrodzoną u kobiety otyłej. Nieprawidłowościami genetycznymi są przede wszystkim wodogłowie, bezczaszkowie czy rozszczep kręgosłupa (Wielgoś i in., 2018).

2. Otyłość

Otyłość jest najsilniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko nadmiernej masy ciała (LGA) u dziecka, dlatego też ze względu na podwyższone ryzyko dystocji barkowej zaleca się wykonanie dodatkowego, przedporodowego badania USG celem oceny biometrii płodu i prawidłowej kwalifikacji ciężarnej do drogi porodu. Duża szacowana masa płodu (powyżej 4500 g lub 4250 g w ciąży powikłanej cukrzycą) lub nieprawidłowy stosunek obwodu brzucha płodu do obwodu główki

(> 4cm) w przedporodowym USG mogą stanowić czynnik prognostyczny dla wystąpienia dystocji barkowej, a w rezultacie – urazów okołoporodowych. W wyżej wymienionych sytuacjach należy podjąć decyzję o zakończeniu ciąży drogą cięcia cesarskiego – ciąża powikłana otyłością matki zwiększa ryzyko jej zakończenia właśnie w ten sposób (Wielgoś i in., 2018).

Otyłość często wynika z nieprawidłowych nawyków żywieniowych, ale może być także składową wielu zespołów endokrynologicznych. Chorobami gruczołów wydzielania wewnętrznego, przebiegającymi nierzadko z nadmierną masą ciała, są między innymi: zespół Cushinga, niedoczynność tarczycy, a także coraz częściej pojawiający się PCOS. W przypadkach takich schorzeń endokrynologicznych należy podjąć próbę odpowiedniego leczenia jeszcze przed ciążą.

3. Przygotowanie do ciąży

Przygotowanie kobiety otyłej do ciąży należy przeprowadzić wielopłaszczyznowo. Przed ciążą zaleca się regularną kontrolę masy ciała oraz wprowadzenie diety odchudzającej i zwiększenie aktywności fizycznej. Dieta powinna być skonstruowana w taki sposób, żeby dzienna wartość energetyczna spożywanych posiłków nie przekraczała 2000 kcal/dobę i być dobrana tak, aby węglowodany stanowiły źródło około 40–55% kalorii. Tłuszcze powinny stanowić około 30% ogólnej kaloryczności posiłków. Pozostałą wartość procentową powinna stanowić energia uzyskiwana z białka. Ważne jest również zwrócenie uwagi na płyny spożywane przez kobietę otyłą. Zaleca się stosowanie płynów o niskiej kaloryczności bez cukrów prostych w swoim składzie. Prawidłowy przyrost masy ciała u ciężarnej ilustruje Tabela nr 1.

Tabela 1. Prawidłowy przyrost masy ciała w zależności od BMI przed ciążą (BMI = waga : wzrost²).

Przyrost masy ciała w ciąży	BMI przed ciążą			
	Poniżej 19,8 (niedowaga bądź dolna granica wagi prawidłowej)	19,8–26 (waga prawidłowa lub górna granica normy)	26,1–29,0 (nadwaga)	Powyżej 29,0 (otyłość)
I trymestr	2–3 kg	ok. 1,5 kg	do 1 kg	Przyrost masy w poszczególnych trymestrach ustalany i ściśle kontrolowany przez lekarza, łącznie 6–7 kg.
II i III trymestr	ok. 0,5 kg tygodniowo	ok. 0,4 kg tygodniowo	ok. 0,3 kg tygodniowo	
łącznie	12,5–18 kg (najwyższy przyrost masy dotyczy kobiet z wyraźną niedowagą, nastolatek)	11,5–15 kg	7–11,5 kg	

Aktywność fizyczna kobiety otyłej w ciąży powinna być prowadzona (o ile nie występują przeciwwskazania medyczne) co najmniej 3 razy tygodniowo przez około 15 minut. Czas ćwiczeń należy zwiększać o około 2 minuty tygodniowo aż do uzyskania 40 minut (Wender-Ożegowska i in., 2012).

4. Powikłania otyłości w ciąży

Należy pamiętać że otyłość predysponuje do pojawienia się cukrzycy ciążowej, dlatego wskazane jest wykonanie testu obciążenia 75 g glukozy już na pierwszej wizycie położniczej. W razie nieprawidłowych wartości testu należy skierować pacjentkę do poradni diabetologicznej celem ustalenia diety bądź włączenia terapii insuliną. W sytuacji uzyskania prawidłowych wyników tego testu badanie należy powtórzyć między 24 a 28 tygodniem ciąży (Wielgość i in., 2018).

U kobiet otyłych zaleca się również systematyczne wykonywanie pomiaru ciśnienia krwi i tętna oraz badania EKG. W uzasadnionych przypadkach należy skierować pacjentkę na konsultację kardiologiczną. W okresie planowania ciąży u pacjentek leczących się na nadciśnienie tętnicze i stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny należy zalecić odstawienie podanych leków i zmianę farmakoterapii na leki zalecane w ciąży (lek pierwszego rzutu – metyldopa).

Otyłość bez towarzyszących innych powikłań w przebiegu ciąży nie jest wskazaniem do indukcji porodu. Badania naukowe wykazały, że indukcja porodu nie zmniejsza znacząco ryzyka cięcia cesarskiego, a wręcz przeciwnie – może być przyczyną nagłego cięcia cesarskiego, obciążonego dużym ryzykiem powikłań śród- i pooperacyjnych (Bomba-Opoń i in., 2017).

Bezpieczne prowadzenie porodu wymaga możliwości monitorowania stanu płodu, co u otyłych pacjentek może być trudne. Niełatwa jest interpretacja zapisów KTG u kobiet skrajnie otyłych. W razie jakichkolwiek wątpliwości w odnalezieniu tętna płodu na sali porodowej powinien znajdować się aparat ultrasonograficzny celem lokalizacji tętna.

W związku z trudnościami i wyraźnie większym ryzykiem nieudanego porodu zabiegowego należy bardzo dokładnie monitorować przebieg porodu i uważnie ocenić szansę jego powodzenia drogami i siłami natury. W razie jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy rozważyć wcześniejsze planowe rozwiązanie ciąży cięciem cesarskim.

5. Wnioski

1. Otyłość jest czynnikiem obciążającym przebieg ciąży – wskazana jest edukacja prekonceptyjna oraz redukcja masy ciała.
2. Ważna jest również prawidłowa dieta i konsultacja z dietetykiem w trakcie ciąży.
3. Każda ciężarna z otyłością powinna podejmować regularną aktywność fizyczną.

Bibliografia

- Berner-Trąbska M., Kowalska-Koprek U., Karowicz-Bilińska A., Brzozowska M., Estemberg D., Orłowska K., Kuś E. 2009. Wpływ nadwagi lub otyłości u ciężarnych na przebieg ciąży i okresu okołoporodowego z uwzględnieniem stanu urodzeniowego noworodka w oparciu o materiał kliniczny. *Ginekologia Polska* 80, str. 845–850.
- Bomba-Opoń D., Drews K., Huras H., Laudański P., Paszkowski T., Wielgość M. 2017. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące indukcji porodu. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2(2), str. 58–71
- Romejko-Wolniewicz E., Czajkowski K. 2020. Otyłość. W: Bręborowicz G.H., Czajkowski K. (red.), *Położnictwo*, Tom 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, str. 431–438.
- Wender-Ożegowska E., Bomba-Opoń D., Brązert J., Celewicz Z., Czajkowski K., Karowicz-Bilińska A., Malinowska-Polubiec A., Męczekalski B., Zawiejska A. 2012. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego „Opieka położnicza nad ciężarną otyłą”. *Ginekologia Polska* 83, str. 95–799.
- Wielgość M., Bomba-Opoń D., Bręborowicz G.H., Czajkowski K., Dębski R., Leszczyńska-Gorzela B., Oszukowski P., Radowicki S., Zimmer M. 2018. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące cięcia cesarskiego. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 3(4), str. 159–174.

CUKRZYCA W CIAŻY

DIABETES IN PREGNANCY

Paweł Biesiada 

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

pawelw.biesiada@gmail.com



Streszczenie: Cukrzyca to jednostka chorobowa, która charakteryzuje się hiperglikemią oraz zmianami metabolicznymi wywołanymi przez bezwzględny lub względny niedobór insuliny. WHO definiuje cukrzycę ciążową jako zaburzenie tolerancji węglowodanów, które po raz pierwszy pojawiło się w ciąży.

Obecne opracowania epidemiologiczne różnie szacują częstość jej występowania. Dysproporcje te wynikają z niejednorodności populacji badanych kobiet w różnych regionach świata oraz z zastosowania bardzo odmiennych od siebie protokołów diagnostycznych. W Europie częstość występowania cukrzycy w ciąży ocenia się na 5,4%, dane epidemiologiczne w Polsce wskazują natomiast, że kształtuje się ona na poziomie 3–12%. Niemal we wszystkich krajach wysoko rozwiniętych stwierdza się dynamiczny wzrost częstości występowania tej choroby związany z gwałtownym wzrostem odsetka osób z otyłością.

Cukrzyca ciążowa jest uznanym czynnikiem ryzyka również innych patologii ciąży, takich jak makrosomia płodu, wielowodzie, dystocja barkowa czy wewnątrzmaciczne obumarcie płodu. W leczeniu cukrzycy ciążowej należy zwrócić szczególną uwagę na wprowadzenie diety cukrzycowej, umiarkowanej aktywności fizycznej, a w razie konieczności także insuliny.

Słowa kluczowe: cukrzyca ciążowa, ciąża, glukoza

Abstract: Diabetes is a disease characterized by hyperglycemia and metabolic changes caused by absolute or relative insulin deficiency. The World Health Organization (WHO) defines gestational diabetes as carbohydrate intolerance that develops for the first time during pregnancy. Current epidemiological studies estimate its incidence differently. These differences result from the diversity of the population of tested women in different regions of the world and from the use of very different diagnostic reports. In Europe, the prevalence of diabetes in pregnancy is estimated at 5.4%, while epidemiological data in Poland indicate that it reaches 3-12%. In almost all highly developed countries there is a dynamic increase in the incidence of the disease related with a sharp rise in the percentage of people with obesity. Gestational diabetes is a recognized risk factor for other pregnancy pathologies such as fetal macrosomia, polyhydramnios, shoulder dystocia or intrauterine fetal death.

In the treatment of gestational diabetes, particular attention should be paid to the introduction of a diabetes diet, moderate physical activity and, if necessary, also insulin.

Keywords: gestational diabetes mellitus, pregnancy, glucose

1. Epidemiologia

Cukrzycą nazywa się chorobę, która charakteryzuje się hiperglikemią oraz zmianami metabolicznymi wywołanymi przez bezwzględny lub względny niedobór insuliny. Według definicji WHO cukrzyca ciążowa jest to zaburzenie tolerancji węglowodanów, które pojawiło się po raz pierwszy w ciąży.

Chociaż uważa się ją za najczęstsze powikłanie metaboliczne wiktające ciążę, to obecne opracowania epidemiologiczne bardzo różnie szacują częstość jej występowania. Trudności w dokładnym oszacowaniu wynikają z niejednorodności populacji badanych kobiet w różnych regionach świata oraz z zastosowania bardzo odmiennych od siebie protokołów diagnostycznych (Bomba-Opoń i in., 2018).

W Europie częstość występowania cukrzycy w ciąży ocenia się na 5,4%. Dane epidemiologiczne w Polsce wskazują natomiast, że kształtuje się ona na poziomie 3–12%. Niemal we wszystkich krajach wysoko rozwiniętych stwierdza się dynamiczny wzrost częstości występowania tej choroby związany z gwałtownym wzrostem odsetka osób z otyłością. Przekłada się to na istotny przyrost liczby kobiet z cukrzycą typu 2 w wieku rozrodczym, a także przyczynia do wzrostu liczby kobiet ciężarnych z niezdiagnozowaną przed ciążą cukrzycą typu 2. Natomiast w krajach rozwijających się prawdopodobnie częstość występowania cukrzycy w ciąży jest niedoszacowana ze względu na brak opieki lekarskiej i niedostateczną diagnostykę w tym kierunku (Wender-Ożegowska, 2020).

2. Zmiany metaboliczne zachodzące podczas ciąży u zdrowej kobiety

Ciąża to stan, w którym organizm kobiety podlega dużym zmianom hormonalnym – ich celem jest między innymi zaopatrzenie płodu w substancje odżywcze. Procesy te następują już od początku ciąży, ale nasilają się w miarę jej upływu. Pod wpływem czynności dokrewnej rosnącego i rozwijającego się łożyska oraz coraz większych stężeń wytwarzanych przez nie hormonów (estrogenów, progesteronu i kortyzolu, a w późniejszym czasie prolaktyny i laktogenu łożyskowego) dochodzi do takich zmian w metabolizmie matki, które umożliwiają preferencyjne przekazywanie glukozy płodowi, ale jednocześnie zapewniają pokrycie zapotrzebowania energetycznego matki.

Glukoza jest dla płodu podstawowym składnikiem energetycznym, ponieważ stanowi substrat dla syntezy tłuszczów, białek i glikogenu. Transport glukozy przez łożysko zachodzi na zasadzie dyfuzji ułatwionej. Stężenie glukozy u płodu jest o 10–30 mg/dl niższe niż u ciężarnej. Natomiast łożysko stanowi barierę dla matczynej insuliny i glukagonu, ale już od 10 tyg. ciąży płód syntetyzuje własną insulinę (Wender-Ożegowska i in., 2017).

Pierwsza połowa ciąży jest uważana za fazę anaboliczną, w której dominują w metabolizmie kobiety procesy pozwalające na gromadzenie zapasów energetycznych w jej komórkach. W pierwszym tryestrze ciąży i na początku drugiego we krwi matki wzrasta zarówno poziom progesteronu, jak i estrogenów. Wzrost stężenia estrogenów pobudza komórki beta trzustki do produkcji insuliny, co stymuluje je do przerostu i podnosi stężenie insuliny we krwi. Równocześnie we wczesnej ciąży rośnie wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny także pod wpływem zmiany wydzielania hormonu wzrostu (ang. *growth hormon*, GH). Konsekwencją tego jest spadek glikemii, zwłaszcza na czczo. Dlatego w warunkach fizjologicznych na początku ciąży obserwuje się u pacjentek zwiększone łaknienie i przyrost masy ciała. Równocześnie zahamowaniu ulegają procesy lipolizy, co powoduje magazynowanie tłuszczu w tkance tłuszczowej i glikogenu. Nagromadzony materiał energetyczny zostanie wykorzystany w bardziej zaawansowanej ciąży (Wielgoś i in., 2018).

Druga połowa ciąży jest fazą, w której przeważają procesy kataboliczne. Ich przyczynami są przyspieszenie tempa wzrastania płodu i zmiana profilu wydzielanych hormonów łożyska. Dominują wtedy hormony o działaniu antagonistycznym w stosunku do insuliny: ludzki laktogen łożyskowy, prolaktyna, progesteron oraz kortyzol.

W tym okresie ciąży obserwuje się znaczny wzrost stężenia progesteronu, który stymuluje pobudzenie komórek wysp Langerhansa i powoduje w efekcie wzrost wydzielania insuliny. Jednocześnie jednak progesteron upośledza jej działanie na poziomie tkankowym, ponieważ hamuje dokomórkowy transport glukozy (za pomocą receptora GLUT4 i cytoplazmatycznych nośników glukozy) do komórek tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych. W drugim trymestrze i na początku trzeciego wytwarzanie laktogenu łożyskowego jest największe. Hormon ten stymuluje lipolizę i proces glukoneogenezy wątrobowej, co zwiększa wytwarzanie glukozy zarówno w wyniku rozpadu tkanki tłuszczowej matki, jak i produkcji glukozy *de novo* w wątrobie. Ponadto łożysko wydziela też m.in. polipeptydy: leptynę i rezystynę, które również zmniejszają wrażliwość tkanek na insulinę. Wszystkie te procesy zachodzące w późnej ciąży prowadzą do tendencji do podwyższenia endogennej produkcji glukozy u ciężarnej, upośledzenia wykorzystywania glukozy przez jej tkanki obwodowe poprzez zaburzenie funkcji receptora GLUT-4 oraz następczego wzrostu wytwarzania insuliny w trzustce matki. Takie zjawisko określa się insulinoopornością. (Wender-Ożęgowska, 2020)

Insulinooporność (zmniejszenie wrażliwości tkanek na insulinę), która w 36 tygodniu ciąży zwiększa się nawet o 50–60%, oznacza, że komórki tkanek matki, zwłaszcza mięśnie, doświadczają braku glukozy jako substratu do produkcji energii pomimo prawidłowego lub nawet wysokiego stężenia insuliny we krwi.

W zaawansowanej ciąży u matki obserwuje się niskie stężenie glukozy na czczo, określane jest ono jako „stan przyspieszonego głodzenia”. Przyczyną takiej sytuacji jest nieustanne czerpanie glukozy przez płód z krwi matki dla własnych potrzeb energetycznych. W warunkach nocnych, przy braku przyjmowania pokarmu przez matkę, dochodzi u niej do hipoglikemii. Powoduje to odpowiedź zarówno ze strony glukoneogenezy wątrobowej z wytworzeniem glukozy i podniesieniem jej stężenia we krwi do poziomów bezpiecznych dla matki, jak i do wykorzystania zgromadzonych zapasów tłuszczu ciężarnej. W wyniku rozpadu tłuszczów w procesie lipolizy powstają glicerol i kwasy tłuszczowe dostarczające energii na potrzeby metabolizmu matki.

3. Patogeneza cukrzycy ciężarnej

Za przyczynę cukrzycy ciężarnej uważana jest nieprawidłowa reakcja organizmu matki na fizjologicznie zachodzące podczas ciąży zmiany w matczym metabolizmie. Niemożność wykorzystania glukozy przez komórki matki w mechanizmie insulinooporności uruchamia lipolizę, co powoduje wytwarzanie się dużych ilości wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, ang. *free fatty acids*). Zapewniają one wprawdzie możliwość wytwarzania energii dla tkanek matki, ale równocześnie na zasadzie błędnego koła pogłębiają insulinooporność. Zwiększona lipoliza w zaawansowanej ciąży jest związana z potrzebą zapewnienia glicerolu matczynej glukoneogenezie wątrobowej oraz FFA dla oksydacji w mięśniach, tak by pozostawić glukozę i aminokwasy do transportu przez łożysko dla płodu. Fizjologiczna insulinooporność jest wprawdzie korzystna dla płodu, bo ułatwia przekazywanie dużych ilości glukozy na potrzeby jego metabolizmu, ale zmusza trzustkę matki do ciągłego zwiększenia produkcji insuliny, co powoduje nadmierne obciążenie komórek beta trzustki. Granicę między normalną dla ciąży insulinoopornością a cukrzycą stanowią wyczerpanie możliwości komórek Langerhansa i zmniejszenie produkcji insuliny. Objawia się to hiperglikemią spowodowaną zarówno zmniejszeniem możliwości wnikania glukozy pokarmowej do wnętrza komórek, jak i brakiem hamowania przez insulinę endogennej produkcji glukozy przez wątrobę. Dlatego nadmierne obciążenie komórek beta trzustki doprowadza do rozwoju jawnej cukrzycy z podwyższeniem stężenia glukozy we krwi ciężarnej. Początkowo przejawia się to podwyższoną glikemią po posiłkach, a w miarę nasilenia glukoneogenezy wątrobowej – również na czczo.

4. Klasyfikacja

Najbardziej aktualny podział zaburzeń węglowodanowych w ciąży przedstawia się następująco:

- cukrzyca przedciążowa (PGDM) – gdy w ciążę zachodzi kobieta chorująca już wcześniej na cukrzycę (niezależnie od typu choroby),
- hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w trakcie ciąży.

Hiperglikemia rozpoznana po raz pierwszy w ciąży jest definiowana jako różnego stopnia zaburzenia tolerancji glukozy, które po raz pierwszy wystąpiły lub zostały wykryte w trakcie ciąży.

Główną grupę wśród tych ciężarnych stanowią pacjentki, u których hiperglikemia rozwinęła się w ciąży jako zaburzenie wynikające z niedostatecznej kompensacji naturalnych procesów metabolicznych zachodzących w ciąży.

U pewnej liczby ciężarnych cukrzyca istniała już przed okresem ciąży. Aby uwzględnić powyższe fakty, obecne klasyfikacje wyróżniają następujące jednostki chorobowe:

- cukrzyca rozpoznana w ciąży (ang. *diabetes in pregnancy*, DIP) — gdy wartości glikemii stwierdzone u ciężarnej przekraczają wartości uprawniające do rozpoznania klinicznie jawnej cukrzycy, tzn.:
 - glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) lub
 - glikemia w 2. godzinie po obciążeniu doustnym 75 g glukozy (75 g OGTT) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) lub
 - glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), której towarzyszą objawy kliniczne hiperglikemii,
- cukrzyca ciążowa (GDM, ang. *gestational diabetes mellitus*) – gdy wartości glikemii stwierdzone u ciężarnej spełniają przynajmniej jedno z kryteriów diagnostycznych podanych w Tabeli 1.

Tabela 1. Nieprawidłowe wyniki testu obciążenia 75g glukozy (OGTT).

Czas wykonania badania	Stężenie glukozy w osoczu krwi	
	mg/dl	mmol/l
Na czczo	92–125	5,1–6,9
W 60 minucie	≥ 180	≥ 10
W 120 minucie	153–199	8,5–11,0

Cukrzycę ciążową (GDM) można podzielić na 2 typy:

- GDM1 – w której dla uzyskania normoglikemii wystarczające jest stosowanie diety cukrzycowej,
- GDM2 – w której, aby uzyskać normoglikemię, oprócz zastosowania diety należy włączyć insulinoterapię.

5. Algorytm diagnostyczny cukrzycy ciążowej oraz czynniki ryzyka

Ryzyko rozwinięcia się cukrzycy ciążowej określa się podczas pierwszej wizyty w gabinecie lekarza ginekologa położnika – wtedy to lekarz zleca ciężarnej wykonanie badania glukozy na czczo.

Ponadto badaniem charakterystycznym dla rozpoznawania cukrzycy ciężarnych jest test obciążenia 75 g glukozy. Ciężarne obarczone wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy ciążowej powinny mieć przeprowadzone to badanie już na pierwszej wizycie położniczej, natomiast pozostałe – między 24 a 28 tygodniem ciąży. Ze względu na specyfikę tego testu należy pamiętać o przestrzeganiu zasad jego prawidłowego wykonania:

- test powinien być wykonany 8–10 godzin po ostatnim posiłku,
- przynajmniej 3 dni przed wykonaniem badania pacjentka powinna przestrzegać diety o normalnej zawartości węglowodanów przy zachowaniu standardowego wysiłku fizycznego,
- roztwór podawany do wypicia (75 g glukozy) powinien być rozpuszczony w 250–300 ml wody i spożyty w ciągu 5 minut od przygotowania,
- w trakcie badania pacjentka powinna zajmować pozycję siedzącą,
- w przypadku konieczności podania glikokortykosteroidów celem stymulacji dojrzewania płuc płodu diagnostykę glikemii należy przeprowadzić najwcześniej 72 godziny po zakończeniu cyklu leczenia glikokortykosteroidami.

Do grupy wysokiego ryzyka rozwoju GDM zalicza się ciężarne spełniające następujące kryteria:

- otyłość przed ciążą (BMI > 30 kg/m²),
- cukrzyca ciążowa w poprzedniej ciąży,
- dodatni wywiad w kierunku cukrzycy typu 2 u żeńskich krewnych I stopnia,
- masa urodzeniowa poprzednich noworodków > 4,5kg.

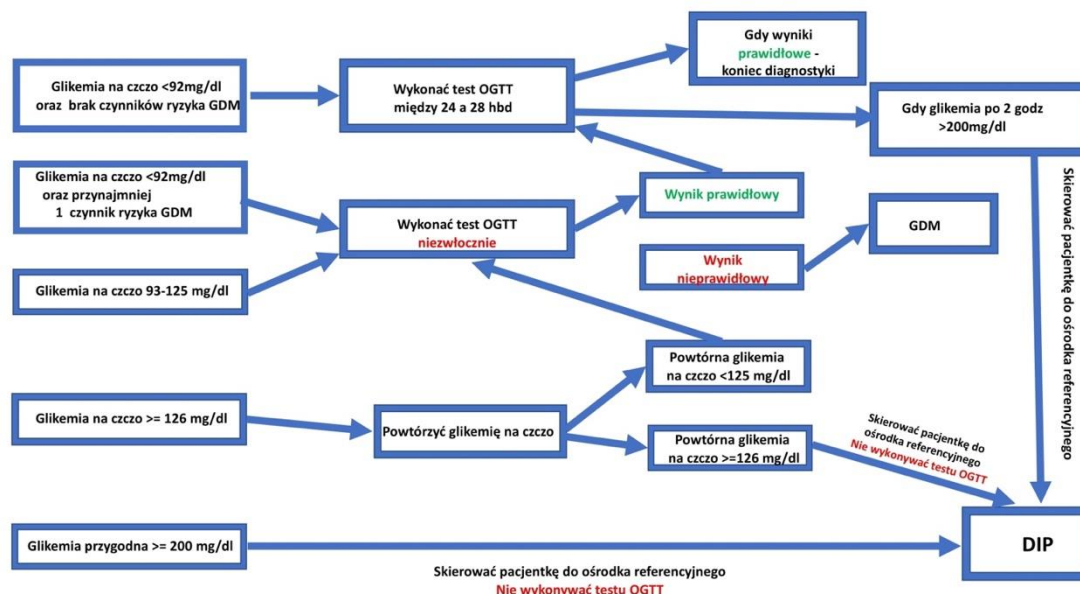
We wszystkich powyższych przypadkach test obciążenia 75 g glukozy należy wykonać na pierwszej wizycie położniczej. Jeżeli wynik testu będzie prawidłowy, obowiązuje zlecenie powtórnego wykonania testu OGTT między 24 a 28 tygodniem ciąży.

W związku ze specyfiką metabolizmu węglowodanów w ciąży należy poinformować pacjentkę, że przerwa między wieczornym posiłkiem a wykonaniem badania powinna wynosić nie więcej niż 8–10 godzin, ponieważ czas przedłużonego głodzenia może skutkować podwyższonym stężeniem glukozy na czczo.

Wyniki badań gospodarki węglowodanowej należy interpretować następująco:

- jeżeli stężenie glukozy na czczo wyniesie poniżej 92 mg/dl oraz u ciężarnej nie stwierdza się czynników podwyższonego ryzyka cukrzycy ciążowej, to wtedy powinna ona zostać zakwalifikowana do diagnostyki w kierunku cukrzycy w ciąży między 24 a 28 tygodniem ciąży,
- jeżeli stężenie glukozy na czczo wyniesie między 93 a 125 mg/dl, należy zlecić pacjentce natychmiastowe wykonanie testu obciążenia 75 g glukozy,
- Jeżeli stężenie glukozy na czczo wyniesie 126 mg/dl oraz więcej, należy niezwłocznie powtórzyć badanie. Gdy wynik powtórnego badania wykaże ponad 126 mg/dl, należy postawić rozpoznanie „cukrzyca w ciąży” i skierować pacjentkę do ośrodka referencyjnego bez wykonywania testu OGTT,
- jeżeli stężenie glukozy na czczo wyniesie 126 mg/dl i więcej, należy niezwłocznie powtórzyć badanie. Jeśli wynik drugiego badania ponownie wyniesie 126 mg/dl i więcej, należy rozpoznać „cukrzycę w ciąży” i skierować pacjentkę do ośrodka referencyjnego bez wykonywania testu OGTT. Gdy wynik ponownego badania wyniósł 125 mg/dl i mniej, wtedy należy zlecić test OGTT,
- jeżeli stężenie glukozy w 120 minucie testu OGTT wyniesie ≥ 200 mg/dl, należy postawić rozpoznanie „cukrzyca rozpoznana w ciąży” i przekazać pacjentkę do ośrodka referencyjnego,
- gdy wynik przygodnej glikemii wyniesie ponad 200 mg/dl, należy postawić rozpoznanie „cukrzyca rozpoznana w ciąży” i przekazać pacjentkę do ośrodka referencyjnego (Wender-Ożęgowska, 2020).

Schematyczny algorytm diagnostyczny cukrzycy ciążowej przedstawiono na Ryc. 1.



Rycina 1. Schemat diagnostyczny rozpoznawania zaburzeń węglowodanowych w ciąży (opracowanie własne).

Patomechanizm zaburzeń prowadzących do rozwoju GDM pokazuje, jak poważnym zagrożeniem zarówno dla płodu, jak i dla matki może być ta choroba. Coraz częściej wskazuje się na wpływ podwyższonego poziomu glukozy występującego w ciąży na dalsze etapy rozwoju i życia nowonarodzonego dziecka.

Cukrzyca ciążowa w przeciwieństwie do PDGM nie wpływa na ogół na rozwój embrionalny płodu, gdyż rozwija się przeważnie w II połowie ciąży. Najcięższe powikłania płodowe charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej są skutkiem matczynej hiperglikemii w drugiej połowie ciąży i płodowej hiperinsulinemii, która rozwija się na skutek wzmożonego przezłożyskowego dostarczania glukozy z krwioobiegu matki (Wender-Ożegowska, 2020).

6. Powikłania towarzyszące cukrzycy u matki

Jednym z najczęstszych powikłań ciąży towarzyszących cukrzycy jest nadciśnienie tętnicze. Może być ono stwierdzane jeszcze przed ciążą i wówczas zwykle dotyczy kobiet otyłych jako element objawów zespołu metabolicznego. Zwężenie naczyń i uszkodzenie śródbłonek nasila się podczas ciąży, co powoduje trudności w stabilizacji ciśnienia.

Częstym powikłaniem u kobiet chorych na cukrzycę w ciąży są zakażenia układu moczowego. Skłonność do rozwoju tych infekcji u ciężarnych jest sprawą znaną i wynika z wpływu progesteronu na mięśniówkę układu moczowego. U pacjentek z cukrzycą niewyrównaną, często podwyższony poziom glikemii predysponuje do szybkiego rozwoju tych zakażeń. Bezobjawowy bakteriomocz u ciężarnych z cukrzycą jest wskazaniem do ich leczenia.

Wielowodzie jest również jedną z dość często spotykanych nieprawidłowości w ciąży u kobiet z cukrzycą. Najczęściej wynika ono z zaburzenia równowagi w produkcji i wchłanianiu płynu owodniowego przez nabłonek owodni, a także może być konsekwencją poliurii płodu spowodowanej jego hiperglikemią. Wielowodzie jako objaw izolowany nie jest groźny, ale predysponuje do powstawania innych powikłań ciążowych: porodu przedwczesnego, przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego, zapętlenia płodu pępowiną, przedwczesnego oddzielenia łożyska, słabej czynności porodowej i zmniejszonej zdolności obkurczania się macicy po porodzie skutkującej tendencją do krwotoków poporodowych.

Cukrzyca ciążowa jest uznanym czynnikiem ryzyka również innych takich patologii ciąży:

- makrosomii płodu,
- dystocji barkowej,
- wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.

Charakterystyczna dla matczynej hiperglikemii w drugiej połowie ciąży jest tzw. fetopatia cukrzycowa. Jest to zespół zaburzeń u noworodka, będący skutkiem płodowej hiperinsulinemii w podanym okresie ciąży. Zalicza się do niej:

- organomegalię,
- niedojrzałość płuc po porodzie,
- nadmierną masę urodzeniową noworodka,
- hipoksję,
- polycytemię,
- hipoglikemię,
- hiperbilirubinemię (Buchanan, Xiang i Page, 2012).

7. Leczenie GDM

Podstawę leczenia GDM stanowi dieta spersonalizowana pod kątem nie tylko ilości, ale i jakości składników. Powinna ona składać się w 20–30% z tłuszczów, 30% białka oraz 40–50% węglowodanów. Prawidłowa dieta połączona z odpowiednio dobraną, ustrukturyzowaną aktywnością fizyczną oraz prawidłowym przyrostem masy ciała w ciąży stanowią podstawę terapii hiperglikemii.

Przyrost masy ciała powinien być ściśle kontrolowany w ciąży. Zalecany przyrost masy ciała w trakcie ciąży w zależności od BMI ciężarnej przed zajściem w ciążę przedstawia Tabela nr 2.

Tabela 2. Zalecany przyrost masy ciała w trakcie ciąży w zależności od BMI ciężarnej przed ciążą.

BMI ciężarnej przed zajściem w ciążę	Rekomendowany przyrost masy
	ciała w kg
< 19,8	12,5–18,0
19,8–26,0	11,5–15,9
26,1–29,0	7,0–11,4
29,1–34,9	< 7,0
> 35,0	< 7,0

Ciężarnym zaleca się aktywności fizyczne o lekkim lub umiarkowanym nasileniu oraz takie, które angażują duże grupy mięśniowe, np. pływanie, nordic walking lub joga.

Zalecane jest także prowadzenie przez pacjentkę samokontroli glikemii na czczo oraz godzinę po głównych posiłkach. Przyjmuje się, że celem leczenia hiperglikemii jest osiągnięcie docelowych wartości glukozy na czczo i przed posiłkami w granicach 70–90 mg/dl oraz w pierwszej godzinę po posiłku < 120 mg/dl. W przypadku, gdy stwierdza się glikemię na czczo równą lub przekraczającą 126 mg/dl, należy niezwłocznie skierować pacjentkę do poradni diabetologicznej i włączyć insulinoterapię za pomocą długo działającej insuliny.

U 10–40% ciężarnych z hiperglikemią rozpoznaną w ciąży modyfikacja diety i aktywność fizyczna nie wystarczają do unormowania poziomów glikemii. W takich przypadkach również należy rozpocząć terapię insuliną.

Zastosowanie doustnych leków przeciw cukrzycowych nie jest obecnie uważane za standard, choć w niektórych przypadkach (np. insulinooporność przed ciążą) są one dopuszczalne do pewnego momentu ciąży (Buchanan, Xiang i Page, 2012).

8. Poród u pacjentki z cukrzycą ciążową

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczącymi indukcji porodu, pacjentka z cukrzycą ciążową powinna być indukowana po ukończonym 39 tygodniu ciąży, ze względu na zwiększone ryzyko powikłań płodowych takich jak: nadmierne wzrastanie płodu, nadciśnienie pojawiające się w ciąży czy dystocja barkowa (Wielgoś i in., 2018).

Ważne jest, aby szacunkowa masa płodu mieściła się między 10 a 90 centylem lub nie przekraczała 4000 g. W przypadku gdy szacunkowa masa płodu oceniona w USG w okresie okołoporodowym przekracza wymienioną wartość, indukcja porodu jest przeciwwskazana i należy rozwiązać ciążę planowym cięciem cesarskim.

Z drugiej jednak strony Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników w swoich wytycznych obejmujących wskazania do wykonania cięcia cesarskiego zarekomendowało poród drogą operacyjną u pacjentki z cukrzycą ciążową dopiero w przypadku, gdy szacowana masa płodu przekroczy 4250 g. Nieścisłości obu przytoczonych wytycznych w dalszym ciągu pozostają tematem dyskusji ekspertów (Bomba-Opoń i in., 2017).

W trakcie prowadzenia porodu pacjentka powinna mieć mierzoną co godzinę wartość glikemii. Poziomy glikemii uznane za docelowe to 70–120 mg/dl.

Po porodzie należy zalecić pacjentce ponowne wykonanie testu OGTT w terminie 6–8 tygodni od rozwiązania ciąży (Wender-Ożegowska i in., 2020).

Bibliografia

- Bomba-Opoń D., Drews K., Huras H., Laudański P., Paszkowski T., Wielgoś M. 2017. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące indukcji porodu. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2(2), str. 58–71.
- Wender-Ożegowska E. 2020. Cukrzyca. W: Bręborowicz G.H., Czajkowski K. (red.), *Położnictwo*, Tom 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, str. 314–338.
- Wender-Ożegowska E., Bomba-Opoń D., Brzęt J., Celewicz Z., Czajkowski K., Gutaj P., Malinowska-Polubiec A., Zawiejska A., Wielgoś M. 2017. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2(5), str. 215–229.
- Wielgoś M., Bomba-Opoń D., Bręborowicz G.H., Czajkowski K., Dębski R., Leszczyńska-Gorzela B., Oszukowski P., Radowicki S., Zimmer M. 2018. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące cięcia cesarskiego. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 3(4), str. 159–174.
- Buchanan T.A., Xiang A.H., Page K.A. 2012. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nature Reviews. Endocrinology* 8(11), str. 639–649.
DOI: [10.1038/nrendo.2012.96](https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.96).

NIEPOWŚCIĄGLIWE WYMIOTY CIĘŻARNYCH

HYPEREMESIS GRAVIDARUM

Katarzyna Wojda 

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Medycyny Płodu i Ginekologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
katarzyna.wojda@umed.lodz.pl



Streszczenie: Nudności i wymioty są jednymi z najczęstszych zaburzeń gastrycznych występujących we wczesnej ciąży. W większości przypadków przemijają w I trymestrze ciąży. Mogą jednak przybrać formę niepowściągliwych wymiotów i wiązać się z zaburzeniami elektrolitowymi równowagi kwasowo-zasadowej, skutkować niedożywieniem i znacznym spadkiem masy ciała ciężarnej. Nadal patofizjologia tego zaburzenia nie jest do końca wyjaśniona. Wymaga ono jednak właściwej diagnostyki oraz wdrożenia optymalnego leczenia: dietetycznego, nawadniającego oraz farmakologicznego pozwalającego złagodzić objawy i zapobiec groźnym dla życia ciężarnej powikłaniom.

Słowa kluczowe: nudności, niepowściągliwe wymioty, zaburzenia elektrolitowe

Abstract. Nausea and vomiting are among the most common gastric disorders in early pregnancy. Most cases resolve after the first trimester, however, they may also develop into the most severe form, i.e., hyperemesis gravidarum. It is associated with fluid, electrolyte and acid-base imbalance, nutrition deficiency and weight loss. The pathophysiology of the disorder is still not fully known. It requires proper diagnostics and implementation of treatment including an optimal diet, rehydration and pharmacological treatment to alleviate symptoms and prevent life-threatening complications in pregnancy.

Keywords: nausea, hyperemesis gravidarum, electrolyte imbalance

1. Niepowściągliwe wymioty ciężarnych

Nudności i wymioty to częsta przypadłość towarzysząca ciąży. Zazwyczaj przybiera łagodny przebieg z towarzyszącymi jej zaburzeniami węchu oraz smaku i ustępuje stopniowo w drugim trymestrze ciąży. Niepowściągliwe wymioty ciężarnych to znacznie poważniejsze zaburzenie mogące z powodu swojej intensywności doprowadzić do odwodnienia, niedożywienia oraz kwasicy ketonowej.

W 1852 r. francuski położnik Antoine Dubois po raz pierwszy zwrócił uwagę na tę jednostkę chorobową, gdy opiekował się ciężarną drugą żoną Napoleona Bonapartego. Pierwszy medyczny opis tego zaburzenia i próba jego zdefiniowania datowana jest na 1897 r., kiedy to amerykański lekarz C.S. Bacon po raz pierwszy użył sformułowania „niepowściągliwe wymioty ciężarnych”. Obecnie definiujemy to zaburzenie jako oporne na leczenie nudności/wymioty występujące co najmniej 3 razy na dobę, współistniejące z objawami odwodnienia (znaczna ketonuria, duży ciężar właściwy moczu lub zaburzenia elektrolitowe) oraz utratą masy ciała przekraczającą 3 kg lub 5% masy ciała sprzed ciąży, po wykluczeniu innych rozpoznań (Austin, Wilson i Saha, 2019).

Szacuje się, że 80% ciężarnych wymiotuje we wczesnej ciąży, jednak niepowściągliwe wymioty ciężarnych dotyczą według danych z piśmiennictwa od 0,3–3% ciąż i są trzecią najczęstszą przyczyną hospitalizacji w czasie ciąży (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

2. Czynniki ryzyka

Wśród czynników ryzyka niepowściągliwych wymiotów wyróżniamy: występowanie tego zaburzenia w poprzedniej ciąży, obciążony wywiad rodzinny (wymioty u matki, siostry), ciążę wielopłodową, płęć męską płodu, choroby psychiczne w wywiadzie, otyłość ciężarnej, młody wiek, rasę czarną i azjatycką, cukrzycę typu 1. Co ciekawe, palenie papierosów oraz zaawansowany wiek ciężarnej uważane są za czynniki zmniejszające ryzyko niepowściągliwych wymiotów (Bourne i Condous, 2007; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015; Austin, Wilson i Saha, 2019).

Patofizjologia niepowściągliwych wymiotów pozostaje nadal przedmiotem licznych badań. Etiologia wydaje się być wieloczynnikowa. Istnieje wiele hipotez upatrujących rolę hormonów: β -hCG, progesteronu oraz estrogenów. Niepowściągliwe wymioty występują często w okresie fizjologicznego wzrostu stężeń β -hCG, czyli pomiędzy 6 a 12 tygodniem ciąży, częściej dotyczą ciąż wielopłodowych oraz są wymieniane jako jeden z objawów zaśniadu groniastego. Dokumentowane są częściej w ciążach z zespołem Downa u płodu, gdzie w I trymestrze ciąży w surowicy ciężarnej stwierdzamy wyższe stężenia β -hCG w porównaniu z ciężarnymi, u których karyotyp płodu jest prawidłowy. Mimo to w grupie ciężarnych z niepowściągliwymi wymiotami nie stwierdza się wyższych stężeń β -hCG w porównaniu z grupą kontrolną, a u pacjentek z rakiem kosmówki pomimo wysokich stężeń β -hCG nie stwierdza się niepowściągliwych wymiotów. Prawdopodobnie występowanie wymiotów nie zależy od bezwzględnej wartości β -hCG, ale od obecności jego specyficznych izoform, które różnią się czasem biologicznego półtrwania oraz siłą oddziaływania (Bourne i Condous, 2007; London i in., 2017).

Przyczyny niepowściągliwych wymiotów upatruje się również w pik stężenia progesteronu, który pokrywa się z etapem ciąży, w którym pojawiają się wymioty. Progesteron – samodzielnie lub w skojarzeniu z estrogenami – może obniżać napięcie mięśniówki gładkiej żołądka, wydłużać czas pasażu treści pokarmowej przez przewód pokarmowy, co powoduje występowanie u ciężarnych objawów choroby refluksowej przełyku i nadmiernych wymiotów.

Wielu autorów podnosi temat znaczenia infekcji *Helicobacter pylori* w etiologii niepowściągliwych wymiotów. W jednym z badań wykazano dwukrotny wzrost częstości infekcji *Helicobacter pylori* wśród ciężarnych z niepowściągliwymi wymiotami, w innym dowiedziono, że zastosowanie celowanego leczenia tego zakażenia znacząco wpłynęło na złagodzenie wymiotów. Obecnie zaka-

żenie *Helicobacter pylori* uważane jest za jeden z głównych czynników ryzyka niepowściągliwych wymiotów (Bourne i Condous, 2007; Austin, Wilson i Saha, 2019; Sandven i in., 2008).

Wielokrotnie w piśmiennictwie przytaczana jest psychosomatyczna etiologia niepowściągliwych wymiotów. Istnieje teza, że częściej cierpią na nie ciężarne z depresją w wywiadzie, tymczasem według najnowszych badań jedynie u 1,2% ciężarnych z depresją można było rozpoznać niepowściągliwe wymioty. Obecnie uważa się, że depresja, lęk oraz zespół stresu pourazowego mogą pojawić się jako konsekwencja niepowściągliwych wymiotów. Jednak obserwacje kliniczne potwierdzają, że wymioty częściej pojawiają się u ciężarnych niedojrzałych emocjonalnie, nie akceptujących ciąży, nie mających wsparcia bliskich i partnera, a tym samym nie potrafiących zaadaptować się do nowej sytuacji życiowej (London i in., 2017). Niektórzy autorzy uważają, że niepowściągliwe wymioty ciężarnych są wyrazem ochrony płodu przed toksycznymi substancjami, na które może być narażona matka, gdyż ramy czasowe występowania tego zaburzenia pokrywają się z okresem organogenezy (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

3. Postępowanie

Wydaje się, że niepowściągliwe wymioty ciężarnych nie wywierają negatywnego wpływu na stan płodu ani na przebieg ciąży, co więcej – udowodniono, że u kobiety cierpiącej na to zaburzenie istnieje mniejsze ryzyko poronienia, wewnątrzmacicznego obumarcia płodu czy porodu przedwczesnego. Jedynie u kobiet z niewyrównanymi zaburzeniami skutkującymi niedożywieniem masa urodzeniowa noworodków może być mniejsza (London i in., 2017).

Mimo wszystko ciężarna z rozpoznaniem niepowściągliwych wymiotów powinna zostać przyjęta do oddziału położniczego, ponieważ długotrwałe, oporne na leczenie wymioty prowadzą do odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych, metabolicznych oraz niedoborów pokarmowych i mogą zagrażać życiu kobiety. Objawy zazwyczaj rozpoczynają się około 4 tygodnia po ostatniej miesiączce z nasileniem dolegliwości pomiędzy 10 a 16 tygodniem ciąży i zazwyczaj ustępują po 20 tygodniu.

W trakcie badania przedmiotowego u ciężarnej możemy stwierdzić cechy odwodnienia: suchość i wiotkość skóry, suchość błon śluzowych, niskie ciśnienie tętnicze oraz tachykardię. Niedobory pokarmowe mogą obejmować hipowitaminozy. U ponad 60% pacjentek stwierdza się niedobór witamin z grupy B: tiaminy (B₁), ryboflawiny (B₂), witaminy B₆, ale także witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, np. witaminy A czy witaminy K. Ciężka postać niepowściągliwych wymiotów może doprowadzić do zagrażających życiu powikłań, takich jak encefalopatia Wernickego (niedobór tiaminy) objawiająca się oczopląsem, podwójnym widzeniem, ataksją oraz zaburzeniami świadomości, dezorientacją, apatią, a nawet śpiączką. Kolejnym powikłaniem neurologicznym u ciężarnych z niepowściągliwymi wymiotami może być rozpad mielinny mostu. Ciężka, niewyrównana hipokaliemia może doprowadzić do zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca oraz rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych. Zagrażającym życiu powikłaniem może być uszkodzenie błony śluzowej przełyku, czyli zespół Mallory'ego–Weissa objawiający się krwistymi bądź fusowatymi wymiotami. Pęknięcie przełyku w następstwie urazu ciśnieniowego może doprowadzić do odmy śródpiersia. Odwodnienie, brak ruchu i zagęszczenie krwi wiążą się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (Bourne i Condous, 2007; Austin, Wilson i Saha, 2019; London i in., 2017). W wynikach badań laboratoryjnych u ciężarnych z niepowściągliwymi wymiotami możemy stwierdzić: niskie stężenia sodu, potasu oraz metaboliczną zasadowicę hipochloremiczną. Część pacjentek będzie prezentowała podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych oraz podwyższone stężenie bilirubiny. Zagęszczenie krwi skutkuje podwyższonymi wartościami mocznika, kreatyniny oraz hematokrytu. W badaniu ogólnym moczu u pacjentek z niepowściągliwymi wymiotami można stwierdzić podwyższone stężenie ketonów oraz wyższy ciężar właściwy moczu. Często stwierdza się skrajnie niskie wartości TSH i podwyższone bądź prawidłowe stężenia tyroksyny (T₄) i trójjodotyroniny (T₃), co określane jest jako odrębna jednostka chorobowa – przejściowa nadczynność tarczycy w przebiegu niepowściągliwych wymiotów ciężarnych. Wynika ona z faktu, iż TSH oraz β-hCG zawierają

podjednostkę alfa o tej samej budowie. β -hCG pobudza receptory dla TSH w tarczycy, co zwiększa wyrzut hormonów tarczycy, które zwrótnie hamują wydzielanie TSH przez przysadkę (Bourne i Condous, 2007; London i in., 2017).

Diagnostyka różnicowa niepowściągliwych wymiotów ciężarnych obejmuje refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie żołądka i jelit, niedrożność jelita cienkiego, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamieć pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie wątroby, a także nadczynność tarczycy (Austin, Wilson i Saha, 2019).

Leczenie powinno obejmować zmianę trybu życia oraz rytmu przyjmowania posiłków. Zalecana jest dieta lekkostrawna, węglowodanowa, oparta na przyjmowaniu małych porcji posiłków płynnych co 2 godziny oraz unikaniu nieprzyjemnych zapachów. Pozytywny efekt wywiera przyjmowanie ekstraktu z imbiru w dawce 1 g/dobę. Stymuluje on perystaltykę przewodu pokarmowego, zwiększa wydzielanie żółci oraz soków żołądkowych. Nie wykazano, aby imbir zwiększał ryzyko wad wrodzonych. U ciężarnej może powodować skutki niepożądane: efekt antykoagulacyjny oraz podrażnienie błony śluzowej żołądka (Ding, Leach i Bradley, 2013). Jako uzupełnienie medycyny konwencjonalnej w leczeniu wymiotów w ciąży zastosowanie znajduje akupunktura, a także psychoterapia (Lee i Frazier, 2011). Leczenie łagodnych przypadków nudności i wymiotów ciężarnych może odbywać się w powyższy sposób w warunkach ambulatoryjnych.

Leczenia szpitalnego wymagają ciężarne u których stwierdzamy utrzymujące się niepowściągliwe wymioty w połączeniu z niezdolnością do doustnego przyjmowania leków przeciwwymiotnych lub/i utrzymujące się niepowściągliwe wymioty ze współistniejącą ketonurią lub/i utratą masy ciała (> 5%) pomimo przyjmowania doustnych leków przeciwwymiotnych, lub/i podejrzenie lub rozpoznanie chorób współistniejących (np. zakażenie układu moczowego). W większości przypadków leczenie obejmuje przyjmowanie leków przeciwwymiotnych oraz odpowiednie nawodnienie i wyrównanie zaburzeń gospodarki elektrolitowej. W przypadku niedoborów wodno-elektrolitowych ciężarna powinna być przede wszystkim nawodniona 0,9-procentowym roztworem NaCl z ewentualnym dodatkiem potasu w początkowej dawce 1 litr co 2–4 godziny. Nawadnianie i uzupełnianie elektrolitów musi być monitorowane, niekontrolowany wzrost stężenia sodu może doprowadzić do zmian demielinizacyjnych w mózgu. Ostrożnie należy podawać roztwór glukozy, jego przedawkowanie może doprowadzić do niedoboru witaminy B₁ (Austin, Wilson i Saha, 2019; London i in., 2017; NICE, 2017). Do leków przeciwwymiotnych stosowanych u ciężarnych należą: antagoniści receptora histaminowego H₁ (jak prometazyna, doksylamina, czy dimenhidrant), pochodne fenotiazyny (jak chlorpromazyna) czy antagoniści dopaminy (jak metoklopramid) oraz antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₃ (jak ondansetron). Leczenie wielolekowe należy zastosować w przypadku nieskuteczności monoterapii przeciwwymiotnej. U kobiet z utrzymującymi się nasilonymi objawami konieczna może się okazać zmiana drogi podawania leków przeciwwymiotnych z doustnej na pozajelitową lub doodbytniczą (Austin, Wilson i Saha, 2019; London i in., 2017). Ondansetron nie powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania w ciąży są nadal ograniczone (Danielsson, Wikner i Källén, 2014). Podobnie metoklopramid, który wykazuje co prawda wysoki profil bezpieczeństwa, ale może powodować niepożądane objawy pozapiramidowe i z tej przyczyny nie powinien być lekiem pierwszego rzutu (Austin, Wilson i Saha, 2019; London i in., 2017).

Skuteczność suplementacji witaminy B₆ w leczeniu niepowściągliwych wymiotów jest dyskusyjna. Według wielu autorów zaleca się ją w dawce 10–25 mg co 8 godzin, jednak najnowsze doniesienia nie potwierdzają jej skuteczności w monoterapii, za to wykazują korzystne działanie w skojarzeniu jej z jednoczesną płynoterapią oraz stosowaniem metoklopramidu (Austin, Wilson i Saha, 2019; London i in., 2017; Tan, Yow i Omar, 2009). Ze względu na ryzyko encefalopatii Wernickego zalecana jest suplementacja witaminy B₁. W przypadku nieskuteczności standardowej farmakoterapii można w leczeniu niepowściągliwych wymiotów u ciężarnych zastosować kortykosteroidy.

Zalecanym schematem leczenia jest dożylnie podawanie 100 mg hydrokortyzonu 2 razy na dobę, a po uzyskaniu poprawy – zmiana na stosowanie doustne 40–50 mg na dobę prednizolonu w stopniowo redukowanej dawce aż do najmniejszej, zapewniającej kontrolę objawów klinicznych. Takie leczenie jest często długotrwałe, zwiększa podatność na infekcje oraz ryzyko cukrzycy cięż-

żarnych. Ze względu na złe samopoczucie ciężarnych z wymiotami, a co za tym idzie – unieruchomienie należy włączyć profilaktykę przeciwzakrzepową pod postacią podskórnych iniekcji heparyn drobnocząsteczkowych. Jeśli zawiodą wszystkie metody leczenia farmakologicznego, należy rozważyć żywienie pozajelitowe, a jeśli wystąpią groźne dla życia powikłania, ostatecznym sposobem leczenia jest zakończenie ciąży (Bourne i Condous, 2007; Peled i in., 2014; Poursharif i in., 2007).

4. Wnioski

Wymioty w ciąży są częstą, łagodną i samoistnie przemijającą dolegliwością. Wymagają odróżnienia od niepowściągliwych wymiotów, które są poważnym zaburzeniem wymagającym ścisłego nadzoru nad ciężarną i wdrożenia właściwego leczenia, aby zapobiec groźnym dla życia ciężarnej powikłaniom.

Bibliografia

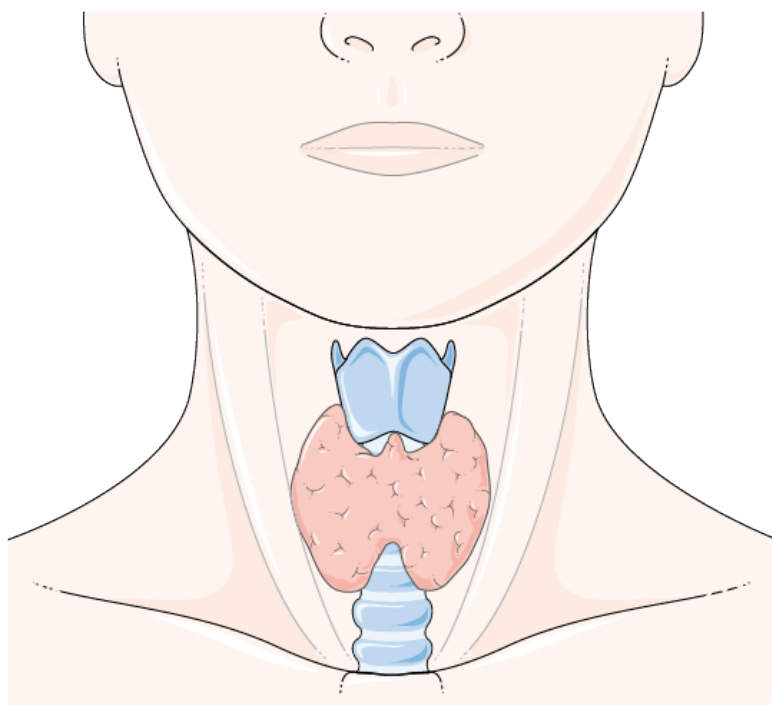
- American College of Obstetricians and Gynecologists. 2015. Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 126 (3), str. e12–e24. DOI: [10.1097/AOG.0000000000001048](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001048).
- Austin K., Wilson K., Saha S. 2019. Hyperemesis Gravidarum. *Nutrition in Clinical Practice* 34(2), str. 226–241.
- Bourne T., Condous G. (red.) 2007. *Postępowanie w powikłaniach wczesnej ciąży*. MediPage, Warszawa.
- Danielsson B., Wikner B.N., Källén B. 2014. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reproductive Toxicology* 50, str. 134–137.
- Ding M., Leach M., Bradley H. 2013. The effectiveness and safety of ginger for pregnancy – induced nausea and vomiting: a systematic review. *Women and Birth* 26, str. e26–e30.
- Lee E.J., Frazier S.K. 2011. The efficacy of acupuncture for symptom management: a systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management* 42, str. 589–603.
- London V., Grube S., Sherer D.M., Abulafia O. 2017. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology* 100(3–4), str. 161–171.
- NICE. 2017. Intravenous fluid therapy in adults in hospital 2013. *NICE Clinical Guideline* 174. Dostępne online: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174/resources/intravenous-fluid-therapy-in-adults-in-hospital-pdf-35109752233669> (dostęp: 16.11.2021).
- Peled Y., Melamed N., Hirsch L., Pardo J., Wiznitzer A., Yogev Y. 2014. The impact of total parenteral nutrition support on pregnancy outcome in women with hyperemesis gravidarum. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 27, str. 1146–1150.
- Poursharif B., Korst L.M., MacGibbon K.W., Fejzo M.S., Romero R., Goodwin T.M. 2007. Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception* 76(6), str. 451–455.
- Sandven I., Abdelnoor M., Wethe M., Nesheim B.-I., Vikanes A., Gjønnnes H., Melby K.K. 2008. Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum. An institution-based case-control study. *European Journal of Epidemiology* 23(7), str. 491–498.
- Tan P.C., Yow C.M., Omar S.Z. 2009. A placebo-controlled trial of oral pyridoxine in hyperemesis gravidarum. *Gynecol. Gynecologic and Obstetric Investigation* 67, str. 151–157.

CHOROBY TARCZYCY W PRZEBIEGU CIĄŻY

THYROID DISEASES
IN PREGNANCY

Monika Głuchowska 

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Patologii Ciąży,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
monika.gluchowska@umed.lodz.pl; tel. 501 231 535



Streszczenie: Czynność tarczycy ulega wielu zmianom w czasie ciąży, co jest wynikiem znacznego wzrostu stężenia globuliny wiążącej tyroksynę i całkowitego stężenia hormonów tarczycy. Jednocześnie w wyniku stymulacji hCG następuje przejściowy spadek stężenia TSH i wzrost stężenia wolnej T4 w pierwszym trymestrze ciąży.

W kolejnych trymestrach ciąży różnice te zmniejszają się aż do normalizacji TSH i zmniejszenia wolnej T4, a pod koniec trzeciego trymestru stężenia FT4 mogą nawet spaść nieco poniżej dolnego zakresu referencyjnego.

Zarówno nadczynność, jak i niedoczynność tarczycy stanowią zagrożenie i dla matki, i dla płodu, chociaż łagodna (subkliniczna) tyreotoksykoza jest na ogół bardzo dobrze tolerowana. Tyreotoksykoza związana z ciążą, wynikająca z częściowego powinowactwa hCG do receptora TSH, stanowi jej najczęstszą formę. Zjawisko to jest zwykle samoograniczające się, choć w cięższych przypadkach może być związane z niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych. Autoimmunologiczna choroba Gravesa–Basedowa stanowi drugą najczęstszą przyczynę tyreotoksykozy w ciąży i należy ją odróżnić zarówno od przemijającej tyreotoksykozy związanej z hCG, jak i od tyreotoksycznej fazy zapalenia tarczycy Hashimoto (tzw. Hashitoxicosis).

Nie ma wątpliwości, że jawna niedoczynność tarczycy u ciężarnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronienia, porodu przedwczesnego i możliwym opóźnieniem rozwojowym u ich dzieci. W związku z tym jawną niedoczynność tarczycy należy natychmiast leczyć pełną dawką zastępczą lewotyroksyny, a u kobiet leczonych lewotyroksyną przed ciążą zazwyczaj należy zwiększyć dawkę leku.

Słowa kluczowe: TSH, nadczynność tarczycy w ciąży, niedoczynność tarczycy w ciąży

Abstract: Thyroid function undergoes profound changes during pregnancy, which result from a significant increase in thyroxine-binding globulin and an higher level of total thyroid hormone concentrations. Also, as a result of hCG stimulation, there is a transient decrease in concentrations of thyroid stimulating hormone (TSH) and an increase in free thyroxine (FT4) in the first trimester. These changes are subsequently attenuated throughout pregnancy with normalization of TSH and a decrease in free T4, where at the end of the third trimester in some individuals, the concentrations of the latter might even fall slightly below the lower non-pregnant reference range cut-off. Both hyper- and hypothyroidism pose risks to the mother and the fetus, though mild (subclinical) thyrotoxicosis is generally very well tolerated. Pregnancy-related thyrotoxicosis, that stems from partial hCG affinity towards TSH receptor, constitutes the most frequent form of thyrotoxicosis in pregnancy. This phenomenon is usually self-limiting, although in more severe cases it might be associated with hyperemesis gravidarum. The autoimmune Graves's disease constitutes the second most common cause of thyrotoxicosis in pregnancy and it should be differentiated both from transient hCG-related thyrotoxicosis and from thyrotoxic phase of Hashimoto thyroiditis (the so called "Hashi-toxicosis").

There is no doubt that overt hypothyroidism is associated with an increased risk of miscarriage, premature labour and possible developmental delay in children born to hypothyroid mothers. Hence, overt hypothyroidism should be promptly treated with the full levothyroxine replacement dose, while pregnant women on levothyroxine treatment instigated prior to pregnancy typically require a dose increase.

Keywords: TSH, hypothyroidism in pregnancy, hyperthyroidism in pregnancy

1. Wprowadzenie

Fizjologia tarczycy – odrębności w okresie ciąży

Procesy fizjologiczne zachodzące w ciąży mają istotny wpływ na morfologię i czynność gruczołu tarczowego kobiety ciężarnej. W czasie ciąży tarczyca powiększa się o około 10% w regionach o prawidłowej podaży jodu, natomiast o 20–40% w obszarach niedoboru jodu.

Zmiany metaboliczne, hormonalne i białkowe zachodzące w ciąży mają istotny wpływ na stężenia hormonów tarczycy (tyroksyny i trijodotyroniny), których produkcja wzrasta o prawie 50% (Alexander i in., 2017; Karbownik-Lewińska, 2018).

Niewielkie ilości matczynej T4 docierają do dziecka przez całą ciążę. Odgrywają one kluczową rolę w jego rozwoju umysłowym i somatycznym. Jednak najważniejszy jest tutaj wcześniejszy okres ciąży (po siódmym tygodniu, kiedy to rozpoczyna się synteza hormonów tarczycy u płodu oraz wykształcają się właściwe receptory hormonalne). W miarę postępu ciąży płód w coraz mniejszym stopniu jest zależny od hormonów matki, gdyż produkuje własne. Zatem ewentualna niedoczynność tarczycy u matki, z punktu widzenia dziecka, ma dużo większe znaczenie we wczesnej ciąży niż pod koniec trzeciego trymestru. Łożysko jest przepuszczalne dla jodków, TRH, przeciwciał przeciw-tarczycowych (anty TPO, anty TG, TRAB), β -adrenolityków i tyreostatyków.

W ciąży łożysko produkuje ludzką gonadotropinę kosmówkową (ang. *human chorionic gonadotropin*, hCG). Wskutek podobieństwa strukturalnego do hormonu TSH wykazuje ona działanie tyreotropowe jako słaby agonista dla receptora TSH. Czynność wydzielnicza i procesy wzrostowe gruczołu tarczowego są więc pobudzane przez oba hormony. Wzrost wartości hCG osiąga maksymalne stężenia około 11–12 tygodnia ciąży. Dlatego w tym okresie ciąży fizjologicznej obserwuje się zwiększoną stymulację tarczycy przez hCG, co w efekcie powoduje obniżenie stężenia TSH oraz podwyższenie stężeń wolnych hormonów tarczycy fT4 i fT3, zwykle o około 30–40%, ale czasem powyżej zakresu referencyjnego dla kobiet nieciążarnych. Nadmierne wydzielanie hCG (lub też niektórych jej izoform) jest również odpowiedzialne za zjawisko zwane tyreotoksykozą ciążową, które występuje w pierwszym trymestrze, często wiąże się z nasilonymi wymiotami ciężarnych (*hyperemesis gravidarum*) i ma charakter przejściowy. Tyreotoksykoza ciążowa jest kilkakrotnie częstsza niż nadczynność tarczycy, np. w przebiegu choroby Gravesa i Basedova, gdyż procesy autoimmunologiczne w ciąży przebiegają zwykle w sposób łagodniejszy, jednak z częstym zaostrzeniem w okresie poporodowych (przykładem takiego stanu jest poporodowe zapalenie tarczycy).

W ciąży zwiększa się również ok 2,5-krotnie stężenie głównego białka transportującego hormony tarczycy TBG (ang. *thyroxine-binding globulin*). W konsekwencji zwiększa się pula hormonów związanych z TBG i konieczne jest wyprodukowanie dodatkowej ilości hormonów tarczycy przez gruczoł tarczowy w celu utrzymania stałego stężenia hormonów wolnych. Jak już wspomniano wcześniej, stężenia wolnych hormonów tarczycy podwyższają się w pierwszym trymestrze, następnie zaś stopniowo się obniżają. U niektórych zdrowych kobiet stężenia wolnej tyroksyny (fT4) pod koniec ciąży mogą być nawet nieco poniżej dolnej granicy zakresu referencyjnego dla kobiet nieciążarnych.

W czasie ciąży wzrasta zapotrzebowanie na jod (Alexander i in., 2017; Hubalewska-Dydejczyk i in., 2011). Jest to związane z fizjologicznie zwiększoną syntezą hormonów tarczycy, natężeniem wydalania jodu z moczem wskutek nasilenia filtracji kłębkowej, zwiększonym klirensom tarczycowym jodu i jego transferem do jednostki płodowo-łożyskowej na zasadzie dyfuzji biernej (Glinioer, 2007). W przypadku ciężkiego niedoboru jodu matka i dziecko narażeni są na rozwój niedoczynności tarczycy, a w skrajnych przypadkach u dziecka dochodzi do nieodwracalnego niedorozwoju ośrodkowego układu nerwowego – kretynizmu endemicznego. Dlatego też zaleca się dodatkową suplementację jodu w okresie ciąży i karmienia piersią.

2. Diagnostyka czynności tarczycy u ciężarnych

Wyniki testów stosowanych w ocenie funkcji tarczycy różnią się u zdrowych kobiet ciężarnych od testów kobiet niebędących w ciąży. W ciąży stwierdza się wzrost ilości białek wiążących tyroksynę, wzrost wydalania jodu przez nerki, stymulujące działanie gonadotropiny kosmówkowej oraz wzrost produkcji samych hormonów tarczycy. Tarczyca zdrowej kobiety ciężarnej dostosowuje się do tych zmian m.in. poprzez regulację osi podwzgórze – przysadka – tarczyca, zmiany w gospodarce jodowej i metabolicznej (Glinoer, 1997; Velasco i Taylor, 2018).

W ciąży fizjologicznie obniża się TSH, zarówno w zakresie górnej granicy normy (zmniejszenie o około 0,5–1,0 mIU/l), jak i granicy dolnej (zmniejszenie o około 0,1–0,2 mIU/l) w odniesieniu do wartości referencyjnych dla kobiet niebędących w ciąży (Alexander i in., 2017).

W pierwszym trymestrze ciąży obserwuje się maksymalny fizjologiczny spadek stężenia TSH ze względu na podwyższone stężenie hCG w surowicy, bezpośrednio stymulujące receptor TSH (Haddow, Knight i Palomaki, 2004).

W ciążach mnogich stężenia hCG osiągają wyższe wartości, w związku z czym obserwuje się większe przesunięcie w dół zakresu wartości referencyjnych dla TSH (Sapin, D'Herbomes i Schlienger, 2004).

W II trymestrze ciąży stężenie hCG obniża się i następnie utrzymuje na dość stałym poziomie do końca ciąży. Mimo że podczas II i III trymestru ciąży wartości TSH w surowicy wzrastają, nadal w porównaniu z grupą kobiet nieciężarnych są one niższe (Haddow, Knight i Palomaki, 2004). Wartości TSH poniżej dolnej granicy normy ustalonej dla kobiet nieciężarnych obserwuje się aż u 15% zdrowych ciężarnych w I trymestrze ciąży (Soldin i in., 2004) oraz odpowiednio u 10% ciężarnych w II trymestrze i 5% ciężarnych w III trymestrze (Glinoer, 1997).

Mechanizmy powodujące nieznaczne obniżenie stężeń wolnych HT w II i III trymestrze ciąży wciąż nie zostały wyjaśnione. Wiadomo, że jest to zjawisko fizjologiczne, na które ma wpływ zarówno podwyższanie wartości TBG wraz ze wzrostem wieku ciążowego, jak i spadek hCG od początku drugiego trymestru ciąży.

U niewielkiego odsetka ciężarnych TSH osiąga stężenia niewykrywalne (< 0,01 mU/l), co może być zjawiskiem fizjologicznym, w szczególności gdy stężenia wolnych hormonów tarczycy pozostają w zakresie referencyjnym. Pacjentki takie wymagają jednak monitorowania oraz badań w kierunku wykluczenia rzeczywistej choroby tarczycy, jak na przykład choroby Gravesa i Basedowa. Przy uwzględnianiu znaczenia klinicznego obniżonych wartości stężeń TSH u pacjentek ciężarnych należy podkreślić, że zgodnie z piśmiennictwem subkliniczna nadczynność tarczycy nie jest związana z niekorzystnym wpływem na ciążę, gdyż jest stosunkowo dobrze tolerowana. Dlatego uważa się, że niskie, ale oznaczalne stężenie TSH u matki nie ma znaczenia klinicznego. Oczywiście stan ten ulega zmianie, gdy rozwija się jawna nadczynność tarczycy (Hubalewska-Dydejczyk i in., 2011).

W rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego z 2011 r. za górny zakres normy we wszystkich trymestrach ciąży przyjęto stężenie TSH $\leq 2,5$ mIU/l. Stężenie TSH $> 2,5$ mIU/l jest wskazaniem do diagnostyki w kierunku przewlekłego limfocytowego zapalenia tarczycy oraz leczenia lewotyroksyną (Hubalewska-Dydejczyk i in., 2021).

W wytycznych międzynarodowych towarzystw endokrynologicznych i tyreologicznych podano wyższe wartości górnych zakresów normy TSH: do 2,5 mIU/l w I trymestrze, do 3,0 mIU/l w II trymestrze i do 3,0–3,5 mIU/l w III trymestrze (Stagnaro-Green i in., 2011).

Według najnowszych zaleceń ATA (American Thyroid Association) z 2017 r. górny zakres stężenia TSH (niezależnie od trymestru ciąży) wynosi 4,0 mIU/l dla kobiet z ujemnym mianem przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (aTPO). Punkt odcięcia dla rozpoznania subklinicznej niedoczynności tarczycy jest zatem nadal dyskusyjny, zwłaszcza w świetle danych wskazujących na duże znaczenie pulsacyjnej sekrecji TSH, którego to stężenia w pierwszych trymestrze ciąży wahają się średnio o około 40% w okresie dwóch godzin (7–9 rano) (Lewandowski i in., 2020).

3. Niedoczynność tarczycy w okresie ciąży

Jawna niedoczynność tarczycy, czyli podwyższone stężenie TSH i obniżone stężenie fT4 w surowicy, występuje u 0,2–0,5% kobiet ciężarnych.

Subkliniczną niedoczynność tarczycy, definiowaną jako podwyższone stężenie TSH i prawidłowe stężenie fT4 w surowicy, stwierdza się u 2–3%, a nawet u 15% kobiet ciężarnych w zależności od przyjętej górnej granicy normy TSH. Podstawowym problemem jest zdefiniowanie, co rozumiemy przez „podwyższone stężenie TSH”, gdyż zalecenia w tym względzie się różnią (ATA 2011 versus ATA 2017). Zatem w zależności od tego, które zalecenia przyjmujemy, górny zakres stężenia TSH dla pierwszego trymestru wynosi albo 2,5 mIU/l, albo 4,0 mIU/l. Należy zwrócić uwagę, że oba te „punkty odcięcia” znajdują się w zakresie wartości prawidłowych dla kobiet nieciążarnych, gdzie górny zakres referencyjny dla TSH wynosi zwykle pomiędzy 4,2 a około 5 mIU/l. W literaturze znajdziemy szereg prac popierających koncepcję zarówno niższego (2,5 mIU/l), jak i wyższego (4,0 mIU/l) punktu odcięcia dla TSH. Należy zaznaczyć, że zastosowanie dawki 50 µg lewotyroksyny (versus placebo) dla kobiet z podwyższonym mianem przeciwciał anti-TPO oraz z TSH 0,44 do 3,63 mIU/L nie miało żadnego wpływu ani na szansę zajścia w ciążę (56,6% u kobiet stosujących lewotyroksynę versus 58,3% w grupie placebo), ani na prawdopodobieństwo urodzenia żywego dziecka (37,4% w grupie stosującej lewotyroksynę oraz 37,9% w grupie stosującej placebo). Nie było też różnic w odsetku porodów przedwczesnych (Dhillon-Smith i in., 2019).

Główną przyczyną niedoczynności tarczycy u ciężarnych w krajach z prawidłową podażą jodu jest przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto). Niedoczynność tarczycy rzadziej jest spowodowana przebytą operacją tarczycy, leczeniem jodem promieniotwórczym, przebytą radioterapią lub niewłaściwym stosowaniem tyreostatyków w leczeniu nadczynności tarczycy.

Zmieniony chorobowo gruczoł tarczowy może nie sprostać typowemu dla ciąży zwiększonemu zapotrzebowaniu na hormony tarczycy, mimo że przed zajściem w ciążę kobiety te pozostawały w stanie wyrównanej czynności tarczycy.

Kliniczne objawy niedoczynności tarczycy w czasie ciąży są często niecharakterystyczne. Niektóre dolegliwości, takie jak osłabienie, senność, zwiększenie masy ciała czy zaparcia, mogą być objawami wspólnymi dla ciąży i dla niedoczynności tarczycy. Natomiast typowymi objawami głębokiej niedoczynności tarczycy są szorstka skóra i nietolerancja zimna.

Niedoczynność tarczycy należy również brać pod uwagę przy takich patologiach ciąży jak nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość oporna na leczenie, wcześniejsze leczenie bezpłodności, poronienia samoistne, porody przedwczesne oraz urodzenie dziecka z wrodzoną niedoczynnością tarczycy.

Najpoważniejszym powikłaniem matczynej niedoczynności tarczycy jest zwiększone prawdopodobieństwo poronienia, zaś na drugim miejscu znajdują się zaburzenia rozwoju psychomotorycznego u dzieci. Nieleczona hipotyreoza może prowadzić do gorszego rozwoju psychomotorycznego dzieci, opóźnień w rozwoju mowy, niższego IQ, a także większego ryzyka ADHD i autyzmu. Nie jest jednak do końca jasne, powyżej jakiego stężenia TSH u matki te zmiany mają istotnie znaczenie klinicznie (Lazarus i in., 2012), zwłaszcza w przypadku tzw. subklinicznej niedoczynności tarczycy. Niekorzystne aspekty matczynej niedoczynności tarczycy dla dziecka to także większe ryzyko zaburzeń oddechowych, niskiej masy urodzeniowej i związanej z tym większej chorobowości i śmiertelności okołoporodowej.

U niewielkiego odsetka dzieci urodzonych przez matki chorujące na chorobę Gravesa i Basedowa rozwija się wrodzona przemijająca niedoczynność tarczycy spowodowana przechodzeniem przez łożysko przeciwciał przeciwko receptorowi TSH o charakterze blokującym (Barbesino i Tomer, 2013).

W podsumowaniu należy podkreślić, że wyniki licznych badań retrospektywnych zgodnie potwierdzają niekorzystny wpływ niedoborów hormonów tarczycy na przebieg ciąży oraz powikłania płodowe i noworodkowe. Nie ma więc wątpliwości co do zasadności zastosowania leczenia od razu

po potwierdzeniu ciąży w przypadku rozpoznania jawnej niedoczynności tarczycy, a dostępne w literaturze dane potwierdzają korzyści wynikające z jej leczenia.

Z uwagi na niecharakterystyczne i często skąpe objawy kliniczne niedoczynności tarczycy u ciężarnych podstawą rozpoznania choroby są badania hormonalne, czyli pomiar stężenia TSH i fT4 w surowicy krwi. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego zaleca się rutynowe oznaczanie TSH u kobiet planujących ciążę oraz będących w 4–8 tygodniu ciąży. Jeżeli TSH wynosi powyżej 2,5 mIU/l, kobieta powinna być diagnozowana w kierunku choroby Hashimoto, mieć wykonane badanie USG gruczołu tarczowego, należy także rozważyć leczenie substytucyjne (Hubalewska-Dydejczyk i in., 2021).

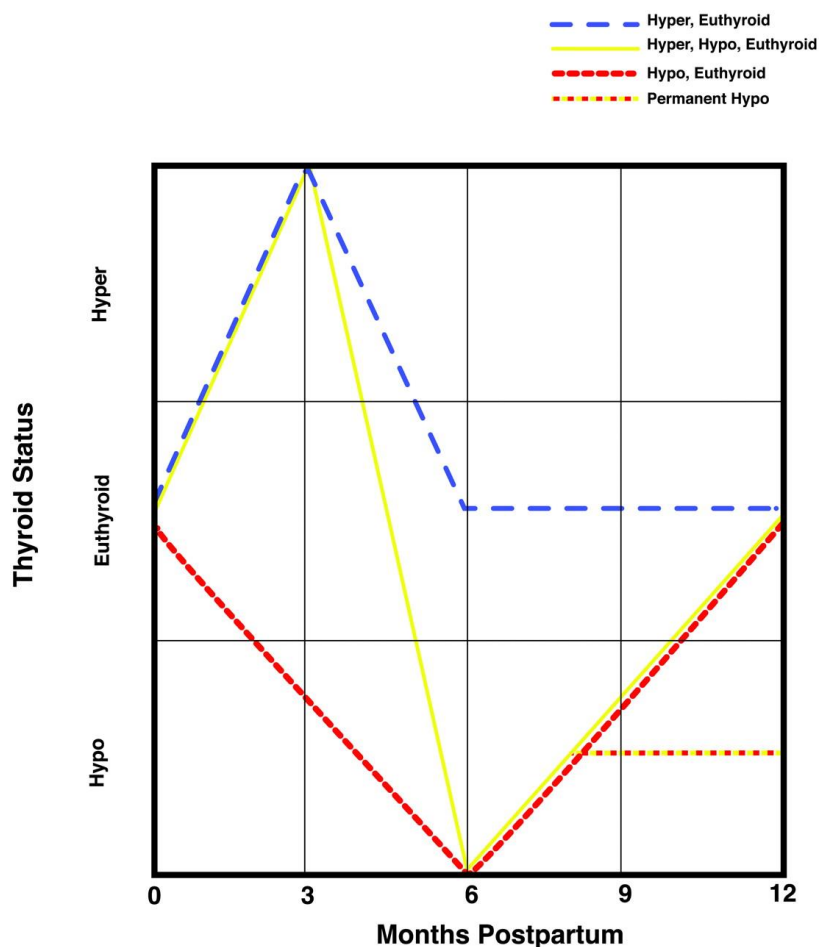
U ciężarnych wskazane jest rozpoczęcie leczenia L-tyroksyną od razu w odpowiedniej dawce pokrywającej zapotrzebowanie. Nie zaleca się rozpoczynania terapii od małych dawek lewotyroksyny i stopniowego ich zwiększania aż do uzyskania dawek optymalnych. Zgodnie z rekomendacjami ATA 2017 u pacjentek z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy otrzymujących leczenie LT4, u których podejrzewa się ciążę, powinno się zwiększyć dawkę leku o 20–30%, aby skutecznie naśladować fizjologię ciążową (Stagnaro-Green, 2017).

W jawnej niedoczynności tarczycy w ciąży sugerowana pełna dobowo dawka substytucyjna L-T4 wynosi 2,0–2,4 ug/kg, ale rzeczywisty wzrost dawki lewotyroksyny w porównaniu z dawkami stosowanymi przed ciążą lub w przypadku świeżo rozpoznanej hipotyreozy zależy również od wyjściowego TSH (Sullivan i in., 2017). Pełną dawkę substytucyjną podaje się ciężarnym z agenezją tarczycy lub po ablacji gruczołu tarczowego. Kobiety z przewlekłym limfocytowym zapaleniem tarczycy mają zachowaną częściową aktywność gruczołu i zwykle nie wymagają pełnej dawki substytucyjnej. U ciężarnych z chorobą Hashimoto dawkę leku należy zwykle zwiększyć o 11% w I trymestrze i o 16% w kolejnych trymestrach, ale w praktyce dawkę dobiera się według stężeń TSH (Hubalewska-Dydejczyk i in., 2021).

Funkcję tarczycy u kobiet zarówno z jawną, jak i z subkliniczną niedoczynnością tarczycy, leczonych, jak i nie leczonych powinno się monitorować za pomocą pomiarów stężeń TSH w surowicy co 4–6 tygodni w pierwszym i drugim trymestrze ciąży oraz co najmniej raz w trzecim trymestrze, najlepiej około 30 tygodnia ciąży, gdyż w końcowej fazie ciąży dziecko polega przede wszystkim na własnych hormonach tarczycy.

Po porodzie lewotyroksynę należy podawać w dawce stosowanej przed ciążą lub zmniejszyć dawkę o połowę w stosunku do dawki podawanej przed porodem. Leczenie lewotyroksyną nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią.

Stężenia białek wiążących hormony tarczycy wracają do wartości obserwowanych przed ciążą zwykle w okresie około trzech miesięcy po porodzie. Zatem w okresie 3–4 miesięcy po narodzinach dziecka należy ponownie oznaczyć hormony tarczycy (fT4 i fT3) oraz TSH i dokonać ewentualnej korekty dawki lewotyroksyny. Należy także pamiętać, że u znacznego odsetka kobiet z chorobą autoimmunologiczną tarczycy może dojść to tzw. poporodowego zapalenia tarczycy, które może przebiegać na kilka sposobów (Rycina 1). Może mianowicie dojść do przejściowej niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy z powrotem do eutyreozy, zaostrzenia się niedoczynności tarczycy lub przejściowej nadczynności (tzw. Hashitoxicosis) z przejściem w niedoczynność. Poporodowe zapalenie tarczycy należy także różnicować z chorobą Gravesa i Basedowa, która może ulegać zaostrzeniu w okresie poporodowym (Stagnaro-Green, 2017).



Rycina 1. Możliwy przebieg poporodowego zapalenia tarczycy (Stagnaro-Green, 2002).

4. Nadczynność tarczycy w ciąży

Nadczynność tarczycy rozwija się u 2–3% kobiet ciężarnych. Jawna nadczynność tarczycy to zwiększenie wydzielania hormonów tarczycy przekraczające aktualne zapotrzebowanie tkankowe przy obniżonym stężeniu TSH. Subkliniczna nadczynność tarczycy najczęściej przebiega bezobjawowo lub z dyskretnymi objawami klinicznymi, stężenie wolnych HT w surowicy jest prawidłowe, a jedyną nieprawidłowość to zmniejszenie stężenia TSH. Jak zaznaczono wcześniej, poza sytuacjami, gdy stężenie TSH jest nieoznaczalne, nie ma pełnej zgody co do tego, jakie jest najniższe prawidłowe stężenie TSH, zwłaszcza w I trymestrze ciąży.

Do najczęstszych przyczyn nadczynności tarczycy w ciąży należą: przejściowa ciążowa nadczynność tarczycy (ang. *gestational transient thyrotoxicosis*, GTT) oraz choroba Gravesa i Basedowa. Znacznie rzadziej powodują ją: wole guzkowe nadczynne, gruczolak przysadki wydzielający TSH, wole jajnikowe, przerzut raka tarczycy, zapalenia tarczycy (zwłaszcza tzw. Hashitoxicosis), mutacje receptora TSH oraz nadmierna podaż tyroksyny (co jednak trudno określić jako rzeczywistą nadczynność).

Rozpoznanie kliniczne nadczynności tarczycy u ciężarnych jest trudne, ważnymi objawami są brak przyrostu masy ciała lub chudnięcie mimo prawidłowego łaknienia, kołatania serca, nietolerancja ciepła oraz wole i orbitopatia tarczycowa, aczkolwiek w tym ostatnim przypadku należy pamiętać, że orbitopatia występuje jedynie w chorobie Gravesa i Basedowa, sama natomiast nie jest objawem nadczynności tarczycy.

Przejściowa ciążowa nadczynność tarczycy stanowi około 70% przypadków nadczynności tarczycy rozpoznanej w pierwszym trymestrze ciąży, co jest związane z tyreotropowymi właściwościami gonadotropiny kosmówkowej (hCG), która ma podobną strukturę do TSH i może częściowo

wiązać się z receptorem. Diagnozuje się ją u 1–3% ciężarnych, a charakteryzuje się supresją TSH w surowicy i podwyższonym stężeniem fT4 i fT3. Zaburzenie to jest przejściowe, zwykle przebiega bezobjawowo lub z niewielkim nasileniem dolegliwości. Czasem mogą jednak temu towarzyszyć nasilone wymioty ciężarnych (*hyperemesis gravidarum*) oraz podwyższone stężenia enzymów wątrobowych.

Choroba Gravesa i Basedowa występuje u 0,4–1,0% kobiet w wieku rozrodczym i około 0,2% ciężarnych (Cooper i Laurberg, 2013). Jest to zaburzenie autoimmunologiczne wynikające ze stymulacji receptora TSH przez wiążące się z nim przeciwciała TRAB (ang. *thyroid stimulating hormone receptor antibodies* – przeciwciała przeciwko receptorowi TSH, anty-TSHR). Należy pamiętać, że przebieg wielu chorób autoimmunologicznych ulega złagodzeniu w okresie ciąży z częstym zaostrzeniem się po porodzie. Zatem w okresie ciąży obserwuje się zwykle spadek miana przeciwciał anty-TSHR i aTPO.

Nieleczona, pełnoobjawowa nadczynność tarczycy może stanowić zagrożenie zarówno dla kobiety ciężarnej, jak i płodu – m.in. podwyższa ryzyko poronienia i porodu przedwczesnego oraz wystąpienia przełomu tarczycowego w czasie porodu (Cooper i Laurberg, 2013).

Wśród dzieci matek z nieleczoną nadczynnością tarczycy wady wrodzone stwierdzano nawet u 6% noworodków. Jeżeli rozwinie się płodowa nadczynność tarczycy, wówczas wady te najczęściej dotyczą układu kostnego (mikrokrania, kraniosynostoza, brachydaktylia).

Podstawą rozpoznania nadczynności tarczycy u ciężarnej jest stwierdzenie podwyższonych stężeń wolnych hormonów tarczycy przy obniżonym stężeniu TSH. Oznaczenie przeciwciał przeciwireceptorowych (TRAb) pozwala na różnicowanie między chorobą Gravesa–Basedowa a nadczynnością wynikającą ze stymulacji hCG. Pomocny w różnicowaniu tyreotoksykozy ciążyowej oraz choroby Gravesa–Basedowa może też być obraz USG, gdzie w chorobie Gravesa i Basedowa często obserwuje się hipoechogeniczne obszary ze wzmożonymi przepływami. Należy też pamiętać, że sama obecność zmian ogniskowych w tarczycy (wole guzkowe) nie wyklucza możliwości współistnienia procesu autoimmunologicznego.

Prawidłowe rozpoznanie etiologii zaburzeń funkcji tarczycy jest niezbędne, aby zastosować odpowiednie leczenie.

W przypadku tyreotoksykozy ciążyowej wskazane jest leczenie objawowe, w ciężkich przypadkach – hospitalizacja. Leki przeciwtarczycowe nie są zalecane, natomiast można rozważyć stosowanie niewielkiej dawki beta-adrenolityka lub werapamilu (Cooper i Laurberg, 2013).

Celem leczenia hipertyreozy w ciąży jest utrzymanie wartości wolnych HT na górnej 1/3 granicy normy dla populacji ogólnej. Nie należy się tutaj przejmować niskim stężeniem TSH, które i tak się obniża, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. Zastosowanie dawek leków przeciwtarczycowych, które doprowadzą do „prawidłowego” stężenia TSH u matki, może się wiązać ze zbyt niskimi stężeniami wolnych hormonów tarczycy i *de facto* prowadzić do jatrotrogennej hipotyreozy u płodu (leki przeciwtarczycowe przechodzą przez łożysko). Należy podkreślić, że subkliniczna postać nadczynności tarczycy nie wymaga leczenia, a jedynie monitoringu funkcji tarczycy.

U kobiet z nadczynnością tarczycy planujących ciążę należy uzyskać stan eutyreozy przed poczęciem, co zwykle wypracowuje się poprzez zastosowanie leków przeciwtarczycowych. Sytuacja komplikuje się w przypadku nawrotów nadczynności tarczycy. W tej sytuacji należy rozważyć leczenie definitywne, czyli tyreoidektomię lub terapię definitywną za pomocą jodu 131 . Ta ostatnia metoda jest bezwzględnie przeciwwskazana w ciąży, nie zaleca się także zachodzenia w ciążę przynajmniej przez sześć miesięcy od podania jodu radioaktywnego. Należy przy tym pamiętać, że dla kobiety z nawrotową chorobą Gravesa i Basedowa usunięcie tarczycy wydaje się opcją bezpieczniejszą w porównaniu z leczeniem jodem radioaktywnym. Dzieje się tak dlatego, że podanie jodu radioaktywnego powoduje często kilkukrotny wzrost miana przeciwciał antyTSH-receptor (TRAb), które to wysokie stężenia mogą utrzymywać się nawet przez kilka lat. Ponadto przeciwciała te przechodzą przez łożysko i mogą wywołać nadczynność tarczycy u płodu. Leczenie jodem radioaktywnym często prowadzi do niedoczynności tarczycy u matki, zatem może dojść do paradoksalnej sytuacji, że matka ma niedoczynność tarczycy (i jest leczona lewotyroksyną), zaś u jej nienarodzonego dziecka może występować nadczynność tarczycy spowodowana nadal utrzymującym się wysokim mianem przeciwciała przeciw receptorowych (Cooper i Laurberg, 2013).

Podczas ciąży podstawowymi lekami tyreostatycznymi są metamizol i propylotiouracyl. Największe ryzyko takiego leczenia wiąże się z potencjalnym działaniem teratogennym na płód, szczególnie podczas stosowania leku w 6–10 tygodniu ciąży. Z tego względu, o ile jest to możliwe, należy unikać stosowania tyreostatyków w I trymestrze ciąży, zwłaszcza w stanie niewielkiej hipertyreozы, która często ulega spontanicznej poprawie ze względu na związaną z ciążą tolerancję immunologiczną, czemu często towarzyszy spadek miana przeciwciał. Wady wrodzone związane ze stosowaniem propylotiouracylu wydają się mniej poważne niż wywołane przez metamizol, ale występują z podobną częstością. W związku z tym propylotiouracyl zaleca się w I trymestrze ciąży (do 16 tygodnia ciąży), a metamizol jest lekiem preferowanym w II i III trymestrze. Należy jednak pamiętać, że najcięższe powikłanie stosowania metamizolu u płodu, czyli tzw. aplasia cutis, występuje jednak bardzo rzadko i wielu endokrynologów nie zmienia metamizolu na propylotiouracyl, jeśli stężenia hormonów tarczycy u matki są dobrze wyrównane i matka wymaga małej dawki leku. Pacjentki powinny być monitorowane co 2 tygodnie, a po uzyskaniu stanu eutyreozy co 2–4 tygodnie.

Dodatkowo do kontrolowania objawów hipermetabolizmu zaleca się stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, np. propranololu, z zaleceniem ostrożności w dalszej fazie ciąży (możliwy wpływ na kurczliwość macicy). Przy występowaniu tachykardii można tutaj stosować werapamil.

Tyreostatyki przechodzą do mleka matki, ale nie osiągają wartości, które istotnie wpływałyby na tarczycę dziecka, zatem nie ma tutaj przeciwwskazań do karmienia piersią

Przełom tarczycowy (*thyroid storm*) to najcięższe, ale bardzo rzadkie powikłanie nadczynności tarczycy u ciężarnej. Stanowi zagrożenie życia pacjentki i płodu. Leczenie wymaga podania większych dawek tyreostatyków (w tym dożylnie), beta-blokerów, glukokortykosteroidów i czasem płynu Lugola (Alexander i in., 2017)

Poród u kobiety leczonej z powodu nadczynności tarczycy, jeżeli uzyskano stan eutyreozy, nie wymaga zabezpieczenia farmakologicznego. Natomiast jeżeli utrzymuje się stan nadczynności, należy postępować jak w zagrażającym przełomie tarczycowym, skrócić drugi okres porodu lub rozwiązać cięciem cesarskim.

5. Wnioski

1. W pierwszym trymestrze ciąży obserwuje się maksymalny fizjologiczny spadek stężenia TSH ze względu na podwyższone stężenie hCG w surowicy, bezpośrednio stymulujące receptor TSH.
2. Główną przyczyną niedoczynności tarczycy u ciężarnych w krajach z prawidłową podażą jodu jest przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto).
3. Wyniki licznych badań retrospektywnych zgodnie potwierdzają niekorzystny wpływ niedoborów hormonów tarczycy na przebieg ciąży oraz powikłania płodowe i noworodkowe. Nie ma więc wątpliwości co do zasadności zastosowania leczenia od razu po potwierdzeniu ciąży, w przypadku rozpoznania jawnej niedoczynności tarczycy, a dostępne w literaturze dane potwierdzają korzyści wynikające z jej leczenia.
4. U ciężarnych wskazane jest rozpoczęcie leczenia L-tyroksyną od razu w odpowiedniej dawce pokrywającej zapotrzebowanie. Nie zaleca się rozpoczynania terapii od małych dawek lewotyroksyny i stopniowego ich zwiększania, aż do uzyskania dawek optymalnych.
5. Do najczęstszych przyczyn nadczynności tarczycy w ciąży należą: przejściowa ciążowa nadczynność tarczycy (GTT, ang. *gestational transient thyrotoxicosis*) oraz choroba Gravesa–Basedowa.
6. Nieleczona, pełnoobjawowa nadczynność tarczycy może stanowić zagrożenie zarówno dla kobiety ciężarnej jak i płodu – m.in. podwyższa ryzyko poronienia i porodu przedwczesnego oraz wystąpienia przełomu tarczycowego w czasie porodu.
7. U kobiet z nadczynnością tarczycy planujących ciążę należy uzyskać stan eutyreozy przed poczęciem, co zwykle uzyskuje się poprzez zastosowanie leków przeciw-tarczycowych.

8. Terapia jodem radioaktywnym jest bezwzględnie przeciwwskazana w ciąży oraz nie zaleca się zachodzenia w ciążę przynajmniej przez sześć miesięcy od podania jodu radioaktywnego.

Bibliografia

- Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C., Grobman W.A., Laurberg P., Lazarus J.H., Mandel S.J., Peeters R.P., Sullivan S. 2017. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 27(3), str. 315–389.
- Barbesino G., Tomer Y. 2013. Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98, str. 2247–2255.
- Cooper D.S., Laurberg P. 2013. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1:238–249.
- Dhillon-Smith R.K., Middleton L.J., Sunner K.K., Cheed V., Baker K., Farrel-Carver S., Bender-Atik R., Agrawal R., Bhatia K., Edi-Osagie E., Ghobara T., Gupta P. 2019. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *The New England Journal of Medicine* 380, str. 1316–1325.
- Glinioer D. 1997. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 18, str. 404–433.
- Glinioer D. 2007. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutrition* 10, str. 1542–1546.
- Glinioer D., Spencer C.A. 2010. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nature Review Endocrinology* 6, str. 526–529.
- Haddow J.E., Knight G.J., Palomaki G.E. 2004. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *Journal of Medical Screening* 11, str. 170–174.
- Hubalewska-Dydejczyk A., Lewiński A., Milewicz A., Radowicki S., Poręba R., Karbownik-Lewińska M., Kostecka-Matyja M., Trofimiuk-Müldner M., Pach D., Zygmunt A. 2011. Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży. *Endokrynologia Polska* 62(4), str. 362–381.
- Hubalewska-Dydejczyk A., Trofimiuk-Müldner M., Ruchała M., Lewiński A., Bednarczuk T., Zgliczyński W., Syrenicz A., Kos-Kudła B., Jarzab B., Gietka-Czernel M., Szczepanek-Parulska E., Krajewska J., Andrysiak-Mamos E., Zygmunt A., Karbownik-Lewińska M. 2021. Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynologia Polska* 72(5), str. 425–488. DOI: [10.5603/EP.a2021.0089](https://doi.org/10.5603/EP.a2021.0089).
- Karbownik-Lewińska M. 2018. *Choroby tarczycy a ciąża*. Termedia, Poznań.
- Lazarus J.H., Bestwick J.P., Channon s., Paradise R., Maina A., Rees R., Chiusano E., John R., Guaraldo V., George L.M., Perona M., Dall’Amico D., Joomun M., Wald N.J. 2012. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *The New England Journal of Medicine* 366(6), str. 493–501. DOI: [10.1056/NEJMoa1106104](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106104).
- Lewandowski K.C., Garnysz K., Horzelski W., Kawalec J., Budzen K., Grzesiak M., Lewiński A. 2020. Subclinical thyroid dysfunction in the first trimester of pregnancy: 'Disease' versus physiological (pulsatile) variation in TSH concentrations. *Clinical Endocrinology* 93(6), str. 739–745.
- Sapin R., D’Herbomez M., Schlienger J.L. 2004. Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clinical Laboratory* 50, str. 581–584.
- Soldin O.P., Tractenberg R.E., Hollowell J.G., Jonklaas J., Janicic N., Soldin S.J. 2004. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 14, str. 1084–1090.
- Stagnaro-Green A. 2002. Postpartum thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(9), str. 4042–4047.
- Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R., Nixon A., Pearce E.N., Soldin O.P., Wiersinga W., American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease

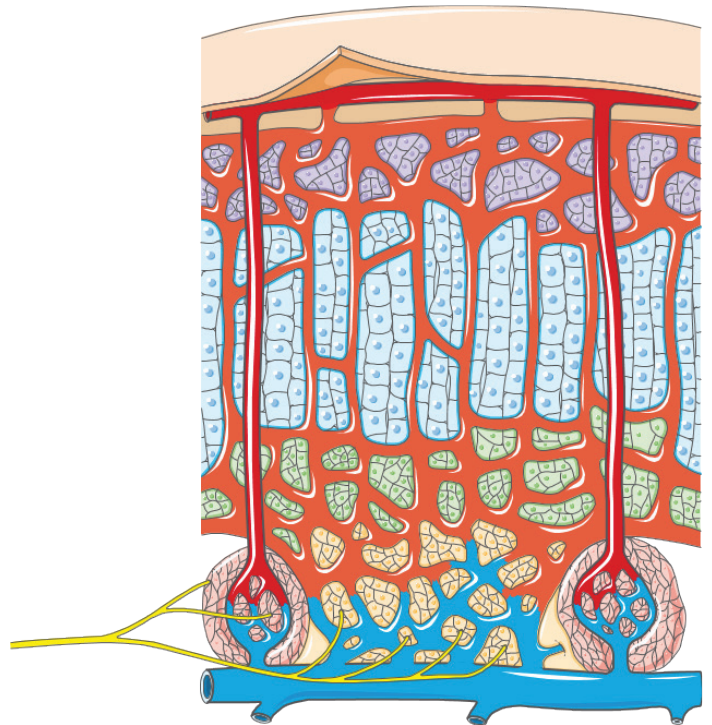
- During Pregnancy and Postpartum. 2011. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21(10), str. 1081–1125.
- Sullivan S.D., Downs E., Popoveniuc G., Jonklaas J., Burman K.D. 2017. Randomized Trial Comparing Two Algorithms for Levothyroxine Dose Adjustment in Pregnant Women With Primary Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102(9), str. 3499–3507.
- Velasco I., Taylor P. 2018. The role of levothyroxine in obstetric practice. *Annals of Medicine* 50(1), str. 57–67.
- Zgliczyński W. (red.) 2020. *Wielka Interna: Endokrynologia*, wyd. 2, cz. 2. Medical Tribune Polska, Warszawa, str. 373–393.

INNE WYBRANE CHOROBY ENDOKRYNOLOGICZNE W PRZEBIEGU CIĄŻY

OTHER SELECTED ENDOCRINE DISEASES DURING PREGNANCY

Monika Głuchowska 

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Patologii Ciąży,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
monika.gluchovska@umed.lodz.pl; tel. 501 231 535



Streszczenie: Pacjentki z guzami przysadki mózgowej stosunkowo rzadko zachodzą w ciążę ponieważ dysfunkcja osi podwzgórze-przysadka-gonady występuje stosunkowo wcześniej w przebiegu niedoczynności przysadki. Dlatego wiele z tych kobiet wymaga technik wspomaganego rozrodu, aby zająć w ciążę.

Gruzołaki wydzielające prolaktynę stanowią wyjątek od tej reguły, ponieważ spadek stężenia prolaktyny i zmniejszenie wielkości guza po leczeniu agonistami dopaminy (np. bromokryptyną lub kabergoliną) często pozwalają na pełny powrót funkcji gonad.

Ryzyko rozrostu microprolactinoma związanej z ciążą jest niewielkie, w przeciwieństwie do znacznego ryzyka rozrostu macroprolactinoma, które jednak znacznie zmniejszyło się dzięki wstępnemu leczeniu agonistami dopaminy. Jeśli to możliwe, leczenie agonistami dopaminy należy przerwać w ciąży. Nie ma korelacji między stężeniem prolaktyny a wielkością guza w czasie ciąży, więc pomiar stężenia prolaktyny w ciąży jest bezcelowy, a nawet może być mylący. W ciąży dochodzi do aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, dlatego w przypadku niedoboru hormonów kory nadnerczy dawkę glikokortykosteroidów (zazwyczaj hydrokortyzonu) należy zwiększyć, zazwyczaj o około 25–30%. W przypadku pierwotnego niedoboru hormonów kory nadnerczy (choroba Addisona) może być również konieczne zwiększenie dawki fludrokortyzonu. Zdiagnozowanie de novo choroby Addisona jest rzadkie w czasie ciąży, chociaż jest to zwykle związane z nadmiernymi wymiotami (w tym hyperemesis gravidarum), utratą masy ciała, przebarwieniami i hiponatremią. Poród, a także wszelkie zabiegi operacyjne, takie jak cesarskie cięcie, powinny być wykonane w osłonie dożylnymi glikokortykosteroidami, aby zapobiec potencjalnie zagrażającemu życiu przełomowi nadnerczowemu.

Słowa kluczowe: guz przysadki, niedoczynność kory nadnerczy, przełom nadnerczowy

Abstract: Pregnancy is relatively rare in patients with pituitary tumours as dysfunction of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis occurs relatively early in the course of hypopituitarism. Hence, many of these women require assisted reproduction techniques in order to get pregnant. Prolactin-secreting adenomas represent an exception from this rule, as a decrease in prolactin concentrations and shrinkage of the tumour following treatment with dopamine agonists (e.g., bromocriptine or cabergoline) may allow for complete return of gonadal function. The risk of pregnancy-related expansion of microprolactinomas is minute, contrasting with a considerable risk of expansion of macroprolactinomas, the latter being, however, substantially decreased by pre-treatment with dopamine agonists. If possible, dopamine agonists should be discontinued in pregnancy. There is no correlation between prolactin concentrations and the size of the tumour in pregnancy, so measuring prolactin in pregnancy is pointless and might be even misleading.

In pregnancy, there occurs activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, therefore in the case of adrenal deficiency, the dose of glucocorticoids (typically hydrocortisone) should be increased, typically by about 25-30%. In the case of primary adrenal deficiency (Addison's disease), the dose of fludrocortisone may also need to be increased. De novo presentation of Addison's disease is rare in pregnancy, although it is typically associated with excessive vomiting (including hyperemesis gravidarum), weight loss, hyperpigmentation and hyponatraemia. Labour as well as any operative procedures, such as caesarean section should be covered with intravenous glucocorticoids in order to prevent potentially life-threatening adrenal crisis.

Keywords: pituitary tumour, adrenal deficiency, adrenal crisis

1. Guzy przysadki

Guzy przysadki dzieli się ze względu na ich czynność hormonalną.

1.1. Guzy nie wykazujące czynności sekrecyjnej (*non-secreting tumours*)

U około 8–10% populacji stwierdza się obecność małych zmian w przysadce o typie incidentaloma, które zwykle nie wykazują żadnej aktywności hormonalnej i nie mają konsekwencji klinicznych. Zmiany te nie mają zatem zwykle wpływu na czynność przysadki, na szanse zajścia w ciążę oraz na przebieg ciąży.

Sytuacja zmienia się w przypadku większych guzów przysadki o typie makrogruczolaków (o średnicy powyżej 10 mm). W tym przypadku zasadnicze zagadnienia to:

- ocena, czy wydolne są wszystkie osie przysadki – kobiety z niedoczynnością przysadki (zwłaszcza osi gonadotropowej) nie zająd spontanicznie w ciążę i wymagają zastosowania technik rozrodu wspomaganego (np. techniki *in vitro*),
- ocena, czy guz nie uciska na skrzyżowanie nerwów wzrokowych (ryzyko powiększenia się guza w okresie ciąży) – konieczna jest ocena pól widzenia w każdym trymestrze, w razie pojawienia się lub powiększenia się ubytków w polu widzenia można wykonać badanie rezonansu magnetycznego przysadki.

W każdym przypadku makrogruczolaka przysadki konieczna jest ścisła współpraca z endokrynologiem, zaś w razie potrzeby – konsultacja neurochirurgiczna (można rozważyć dekompresję skrzyżowania nerwów wzrokowych z dojścia przez kość klinową, najlepiej w drugim trymestrze ciąży).

1.2. Guzy wydzielające (*hormonalnie czynne*)

Niezależnie od wielkości guza w przypadku istotnej czynności sekrecyjnej (hormon wzrostu – akromegalia, ACTH – choroba Cushinga) konieczna jest współpraca z doświadczonym endokrynologiem i/lub neurochirurgiem. Akromegalia lub zespół Cushinga w okresie ciąży są jednak niezwykle rzadkie.

Najczęstszymi wydzielającymi guzami przysadki, które występują u kobiet w ciąży, są guzy wydzielające prolaktynę (*prolactinoma*).

Należy pamiętać, że bardzo istotne jest właściwe postawienie rozpoznania hiperprolaktynemii, gdyż lekko podwyższone stężenie prolaktyny może być wynikiem stresu lub wykonania oznaczenia wcześniej rano (zejście z nocnego szczytu wydzielania, gdzie stężenia mogą być nawet 2–3 razy wyższe niż w ciągu dnia). Nie zaleca się też wykonywania żadnych testów dynamicznych, np. oznaczeń prolaktyny po metoklopramidzie, gdyż we współczesnej nomenklaturze endokrynologicznej nie ma już pojęcia tzw. hiperprolaktynemii czynnościowej (Vilar i in., 2019).

Istnieje również nieaktywna postać prolaktyny związana z immunoglobulinami, tzw. makroprolaktyna. W badaniu przeprowadzonym w Kielcach obecność makroprolaktyny (i pozorną hiperprolaktynemię) stwierdzano u jednej na 25 regularnie miesiączkujących kobiet (około 4%) (Lewandowski i in., 2012).

U kobiety aktywnej seksualnie, u której występują podwyższone stężenie prolaktyny i zaburzenia miesiączkowania (mogą one mieć inną przyczynę, np. zespół jajników policystycznych), warto na początku wykonać test ciążowy.

Podwyższone stężenie prolaktyny jest sygnałem dla podwzgórza, że kobieta może być w ciąży lub karmi piersią. Dlatego też dochodzi do zaburzenia (lub nawet całkowitego zatrzymania) funkcji podwzgórzowego generatora pulsów gonadoliberyny, czyli hormonu pobudzającego wydzielanie LH i FSH przez przysadkę. W rezultacie pojawiają się zaburzenia miesiączkowania o typie rzadkich

miesiączek (*oligomenorrhoea*) do wtórnego braku miesiączki z hipogonadyzmem hipogonadotropowym włącznie. Może również wystąpić mlekotok (*galactorrhoea*).

Włączenie leczenia hiperprolaktynemii, np. przy zastosowaniu leków z grupy agonistów dopaminy (bromokryptyna, kabergolina, chinagolid), powoduje spadek stężeń prolaktyny oraz (zwykle) zmniejszenie rozmiarów guza. Kabergolina działa najsilniej (czasem wystarcza jedna dawka w tygodniu) i jest lepiej tolerowana od bromokryptyny, ale jest też dużo droższa.

W rezultacie spadku stężeń prolaktyny dochodzi do normalizacji czynności podwzgórzowego generatora pulsów gonadoliberyny, czego następstwem jest powrót cykli miesięcznych i kobieta może zajść w ciążę. Stężenia prolaktyny nie muszą przy tym ulegać pełnej normalizacji i kobieta może zajść w ciążę nawet przy stężeniach prolaktyny około dwa razy wyższych niż zakres referencyjny (Tanrikulu i Yarman, 2021).

W okresie ciąży obserwuje się znaczny (wielokrotny) wzrost stężeń estrogenów, co pobudza wydzielanie prolaktyny, której stężenia rosną nawet kilkunastokrotnie. Podstawowym powikłaniem guza prolaktynowego w okresie ciąży może być jego ekspansja z uciskiem na skrzyżowanie nerwów wzrokowych, z ubytkami pola widzenia, czemu mogą towarzyszyć inne objawy, np. nasilone bóle głowy.

Ryzyko istotnego powiększenia się mikrogruczolaka prolaktynowego (*microprolactinoma*) jest bardzo małe i wynosi około 3%, zaś ryzyko powiększenia się makrogruczolaka wynosi teoretycznie około 32%. Należy jednak pamiętać, że pacjentki z nieleczonymi makrogruczolakami prolaktynowymi (*macroprolactinoma*) bardzo rzadko zachodzą w ciążę, jeśli natomiast uzyska się przed ciążą normalizację stężeń prolaktyny i zmniejszenie rozmiarów guza, to ryzyko jego ekspansji jest w istocie kilkukrotnie mniejsze i nie przekracza 10% (Gillam i in., 2006).

Podstawy prowadzenia guzów prolaktynowych w okresie ciąży (Almaki i in., 2015):

- a) nie oznacza się stężeń prolaktyny – stężenia prolaktyny nie korelują z rozmiarami guza, nie przekładają się na ryzyko jego powiększenia, zaś w okresie ciąży i tak wielokrotnie wzrastają,
- b) małe ryzyko powiększenia się guza powoduje, że w przypadku guzów o typie *microprolactinoma* można bezpiecznie odstawić leki z grupy agonistów dopaminy (bromokryptyna, kabergolina itd.), dotyczy to również większości guzów o typie *macroprolactinoma*. Należy pamiętać, że wzrost stężeń prolaktyny w okresie ciąży ma znaczenie fizjologiczne (przygotowanie do laktacji) i nie należy go hamować bez powodu,
- c) należy wykonywać badania pola widzenia w każdym trymestrze ciąży oraz wtedy, gdy pojawiają się niepokojące objawy (silne bóle głowy, zaburzenia widzenia itp.). W razie potrzeby można wykonać badanie rezonansu magnetycznego przysadki, ale robi się to tylko w klinicznie uzasadnionych przypadkach,
- d) nie ma dowodów na teratogenność leków z grupy agonistów dopaminy (bromokryptyna, kabergolina, najmniej danych jest w odniesieniu do chinagolidu) i w razie potrzeby można je ostrożnie stosować we współpracy z doświadczonym endokrynologiem,
- e) nie ma dowodów, że karmienie piersią przyczynia się do wzrostu rozmiarów guza, mało tego – po okresie ciąży u części kobiet obserwuje się nawet remisję hiperprolaktynemii.

2. Niedoczynność kory nadnerczy

Niedoczynność kory nadnerczy może być pierwotna lub wtórna. Niedoczynność wtórna wiąże się z chorobą przysadki (np. gruczolakiem, czaszkogardlakiem, limfocytarnym zapaleniem przysadki itd.) i bardzo rzadko jest zjawiskiem izolowanym. W przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki kobieta nie zajdzie w ciążę bez technik rozrodu wspomaganego, więc te przypadki są niezwykle rzadkie. Należy jednak pamiętać, że we wtórnej niedoczynności przysadki oś renina – angiotensyna – aldosteron funkcjonuje normalnie i nie trzeba tutaj uzupełniać niedoborów aldosteronu, to jest stosować preparatów fludrokortyzonu (Cortineff).

W okresie ciąży fizjologicznie zwiększa się wydzielanie ACTH i kortyzolu. Rytm dobowy jest zachowany, jednak amplituda wahań stężenia kortyzolu jest mniejsza, na co ma między innymi

wpływ łożyskowa sekrecja CRH (co pobudza wydzielanie ACTH w przysadce). Ciąża jest również stanem fizjologicznego hiperaldosteronizmu ze wzrostem stężeń reniny. Jak wykazały ostatnie badania, górny zakres referencyjny dla aldosteronu zwiększa się 3–4-krotnie oraz prawie podwaja się dla stężeń reniny.

Wzrost stężenia aldosteronu nie przekłada się jednak na wzrost ciśnienia krwi, gdyż działanie aldosteronu podlega hamowaniu przez antagonistyczne funkcjonowanie progesteronu w kanalikach dystalnych nefronu. W nadciśnieniu indukowanym ciążą (ang. *pregnancy-induced hypertension*, PIH) stężenia aldosteronu są w istocie niższe niż u zdrowych kobiet ciężarnych i hiperaldosteronizm nie jest przyczyną PIH (Tadros-Zins, 2021).

Istnieje wiele przyczyn pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy, najważniejsza jednak to choroba Addisona, opisana pierwotnie w roku 1855 roku jako atrofia nadnerczy połączona z nietypową postacią anemii. Przyczyny pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy są obecnie w zdecydowanej większości autoimmunologiczne, chociaż pierwotnie dominowała gruźlica kory nadnerczy (6 na 11 przypadków opisanych oryginalnie przez Addisona) (Addison, 1855).

Rozpoznanie pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy w okresie ciąży:

- a) obecność jednej choroby endokrynologicznej (np. autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy lub cukrzycy typu 1) zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia innej choroby autoimmunologicznej w ramach tzw. poliendokrynopatii wielogruzołowej (ang. *autoimmune polyglandular syndrome*, APS),
- b) hiperpigmentacja, hipotonia ortostatyczna (spadek ciśnienia skurczowego > 20 mmHg po pionizacji) oraz tendencja do hiponatremii powinny nasuwać podejrzenie wystąpienia pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy. Opisano też pierwotną niedoczynność kory nadnerczy w przebiegu uporczywych wymiotów ciężarnych (*hyperemesis gravidarum*) w połączeniu z hipotonią i hiponatremią (Lewandowski i in., 2010),
- c) rozpoznanie potwierdza się niskim porannym stężeniem kortyzolu (zwykle poniżej 100 nmol/l, to jest około 4 µg/dl z podwyższonym stężeniem ACTH – przynajmniej 2 razy wyższym niż zakres referencyjny) (Husebye i in., 2014) – niestety oznaczenia ACTH nie są powszechnie dostępne,
- d) w razie wątpliwości należy podać dożylnie lub domięśniowo 100 mg hydrokortyzonu i opierać się na podejrzeniu klinicznym, zaś rozpoznanie można ustalić później (to jest po pilnej konsultacji endokrynologicznej i teście z syntetycznym ACTH – Synacthen). Należy pamiętać, że nikomu nic się nie stanie, nawet jeśli niepotrzebnie otrzyma dożylnie hydrokortyzon, natomiast znany jest szereg przypadków przełomu nadnerczowego, gdzie rozpoznanie ustalono *post-mortem*, ponieważ hydrokortyzonu wcześniej nie podano.

W leczeniu niedoczynności kory nadnerczy w okresie ciąży zdecydowanie preferowanym lekiem jest hydrokortyzon, gdyż jest on dezaktywowany do nieaktywnego kortyzonu przez łożyskową 11-beta dehydrogenazę hydroksysteroidową typu 2 i (prawie) nie przechodzi do płodu. W ciąży zwiększa się zapotrzebowanie na hydrokortyzon, zwykle jednak nie więcej niż o 25–30% wyjściowej dawki dobowej przed ciążą, która to dawka zwykle wynosi 20–30 mg/dobę. Zwykle zapotrzebowanie na hydrokortyzon zwiększa się w okresie ciąży o około 5–10 mg/dobę. Fludrokortyzon (Cortineff) powinien być podawany codziennie i jego dawka często również ulega zwiększeniu (Betterle, Presotto i Furmaniak, 2019). Zakres koniecznego zwiększenia dawki jest jednak bardzo dyskusyjny, gdyż stężenia reniny rosną w okresie ciąży i trudno jest je stosować jako punkt odniesienia w celu dobrania dawki fludrokortyzonu. Należy się zatem kierować pomiarami ciśnienia krwi (na leżąco i stojąco – nie powinno być hipotonii ortostatycznej) i oznaczeniami elektrolitów.

Jeżeli pacjentka wymiotuje lub z jakiegokolwiek powodu nie może przyjmować leków doustnych, natychmiast należy podać dożylnie, domięśniowo (lub nawet podskórnie) 100 mg hydrokortyzonu i podawać hydrokortyzon parenteralnie co 6–8 godzin (50–100–mg) dopóki pacjentka nie będzie mogła normalnie jeść i pić. Należy pamiętać, że doustna dawka hydrokortyzonu ulega całkowitemu wyłukaniu z organizmu w okresie około 12 godzin, zatem pacjentka, która jednego dnia wydaje się pozornie „zdrowa”, następnego może wejść w przełom nadnerczowy. Nierozpoznany i nieleczony przełom nadnerczowy jest w 100% śmiertelny.

Przed porodem fizjologicznym należy podać dożylnie lub domięśniowo 100 mg hydrokortyzonu (dawkę można powtórzyć po 6–8 godzinach, jeśli poród się przedłuża). Po porodzie należy podwoić codzienną dawkę substytucyjną hydrokortyzonu przez okres przynajmniej 24–48 godzin.

W razie planowanego cięcia cesarskiego konieczne jest również podanie (najlepiej dożylne) 100 mg hydrokortyzonu tuż przed podaniem znieczulenia. Parenteralne podawanie hydrokortyzonu należy kontynuować co 6–8 godzin do chwili, kiedy pacjentka będzie mogła normalnie jeść i pić (Husebye i in., 2014).

3. Wnioski

1. Najczęstszymi wydzielającymi guzami przysadki, które występują u kobiet w ciąży, są guzy wydzielające prolaktynę (*prolactinoma*).
2. Podstawowym powikłaniem guza prolaktynowego w okresie ciąży może być jego ekspansja z uciskiem na skrzyżowanie nerwów wzrokowych, z ubytkami pola widzenia, czemu mogą towarzyszyć inne objawy, np. nasilone bóle głowy.
3. Ryzyko rozrostu *microprolactinoma* związanej z ciążą jest niewielkie, w przeciwieństwie do znacznego ryzyka rozrostu *macroprolactinoma*, które jednak znacznie zmniejszyło się dzięki wstępnemu leczeniu agonistami dopaminy. Jeśli to możliwe, leczenie agonistami dopaminy należy przerwać w ciąży.
4. Nie ma korelacji między stężeniem prolaktyny a wielkością guza w czasie ciąży, więc pomiar stężenia prolaktyny w ciąży jest bezcelowy, a nawet może być mylący.
5. Przyczyny pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy są obecnie w zdecydowanej większości autoimmunologiczne.
6. Wtórna niedoczynność kory nadnerczy spowodowana jest chorobą przysadki (np. gruczolakiem, czaszkogardlakiem, limfocytarnym zapaleniem przysadki itd.).
7. W leczeniu niedoczynności kory nadnerczy w okresie ciąży preferowanym lekiem jest hydrokortyzon.
8. Nierozpoznany i nieleczony przełom nadnerczowy jest w 100% śmiertelny.

Bibliografia

- Addison T. 1855. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London. Dostępne online: <https://wellcomecollection.org/works/xsmzqpdw> (dostęp: 12.11.2021).
- Almaki M.H., Alzahrani S., Alshahrani F., Alsherbeni S., Almoharib O., Aljohani N., Almagamsi A. 2015. Managing prolactinomas during pregnancy. *Frontiers in Endocrinology* 6, nr artykułu 85. DOI: [10.3389/fendo.2015.00085](https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00085).
- Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. 2019. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Journal of Endocrinological Investigation* 42(12), str. 1407–1433. DOI: [10.1007/s40618-019-01079-6](https://doi.org/10.1007/s40618-019-01079-6).
- Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. 2006. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews* 27, str. 485–534.
- Husebye E.S., Allolio B., Arlt W., Badenhop K., Bensing S., Betterle C., Falorni A., Gan E.H., Hulting A.-L., Kasperlik-Zaluska A., Kämpe O., Løvås K., Meyer G., Pearce S.H. 2014. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *Journal of Internal Medicine* 275(2), str. 104–115. DOI: [10.1111/joim.12162](https://doi.org/10.1111/joim.12162).
- Lewandowski K., Hincz P., Grzesiak M., Cajdler-Łuba A., Salata I., Wilczyński J., Lewiński A. 2010. New onset Addison's disease presenting as prolonged hyperemesis in early pregnancy. *Ginekologia Polska* 81(7), str. 537–540.

- Lewandowski K.C., Gąsior-Perczak D., Kowalska A., Lewiński A. 2012. Prevalence of macroprolactinaemia in regularly menstruating women with non-toxic goitre or autoimmune thyroid disease. *Thyroid Research* 5, nr artykułu 20. DOI: [10.1186/1756-6614-5-20](https://doi.org/10.1186/1756-6614-5-20).
- Lewandowski, K.C., Tadros-Zins, M., Horzelski, W., Grzesiak, M., Lewinski, A. 2022. Establishing Reference Ranges for Aldosterone, Renin and Aldosterone-to-Renin Ratio for Women in the Third-Trimester of Pregnancy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 130(4), str. 210–216. DOI: [10.1055/a-1467-2161](https://doi.org/10.1055/a-1467-2161).
- Tadros-Zins M. 2021. *Ocena czynności układu renina-aldosteron u pacjentek z nadciśnieniem indukowanym ciążą*. Rozprawa doktorska. Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.
- Tanrikulu S., Yarman S. 2021. Outcomes of Patients with Macroprolactinoma Desiring Pregnancy: Follow-Up to 23 Years from a Single Center. *Hormone and Metabolic Research* 53, str. 371–376.
- Vilar L., Vilar C.F., Lyra R., Freitas M. 2019. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology* 109, str. 7–19.

