nr 1 tom 4 2019

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

CZASOPISMO EDUKACYJNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGÓW I POŁOŻNIKÓW

Okołoporodowe usunięcie macicy — analiza przypadków
Magdalena Opinc, Urszula Kowalska-Koprek, Jarosław Kalinka, Agata Karowicz-Bilińska
s. 1

Ospa wietrzna i półpasiec u kobiet w ciąży i połogu
Łukasz Konrad Wysoczański, Anna Rosner-Tenerowicz, Aleksandra Zimmer, Paulina Natalia Węgierek, Mariusz Zimmer
s. 8

Cholestaza wewnątrzwątrobowa w ciąży
Agata Karowicz-Bilińska
s. 16

Breast is the best — czyli co każdy ginekolog o karmieniu piersią wiedzieć powinien
Marta Młodawska, Jakub Młodawski, Grażyna Pazera, Wojciech Rokita
s. 23

Pierwotna niewydolność jajników — patogeneza, diagnostyka i leczenie
Gabriela Sosnowska, Piotr Laudański
s. 34

ISSN 2451–0122

VIA MEDICA

PATRONAT

2nd European Congress of IAN Donald School

Gdańsk, 17–19 października 2019 roku

Polska Filharmonia Bałtycka
Ołowianka 1

Szczegółowe informacje oraz rejestracja: www.iandonaldschool.viamedica.pl

ORGANIZATOR

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

CZASOPISMO EDUKACYJNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGÓW I POŁOŻNIKÓW

REDAKTOR NACZELNY:

prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski (Łódź)

ZASTĘPCA REDAKTORA NACZELNEGO:

prof. dr hab. n. med. Bożena Leszczyńska-Gorzelak (Lublin)

RADA NAUKOWA:

prof. dr hab. n. med. Ewa Barcz (Warszawa)
dr hab. n. med. Dorota Bomba-Opoń (Warszawa)
dr hab. n. med. Dariusz Borowski, prof. UM (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Celewicz (Szczecin)
dr hab. n. med. Wojciech Cnota (Katowice)
dr hab. n. med. Hubert Huras, prof. UM (Kraków)
dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek, prof. UM (Łódź)
prof. dr hab. n. med. Piotr Laudański (Białystok)
prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk (Poznań)
dr hab. n. med. Marek Pietryga, prof. UM (Poznań)
dr hab. n. med. Michał Radwan (Łódź)
dr hab. n. med. Wojciech Rokita, prof. UM (Kielce)
prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta (Katowice)
prof. dr hab. n. med. Robert Spaczyński (Poznań)
dr hab. n. med. Małgorzata Świątkowska-Freund (Gdańsk)
prof. dr hab. n. med. Jacek Wilczyński (Łódź)
prof. dr hab. n. med. Mariusz Zimmer (Wrocław)

REDAKTOR PROWADZĄCY:

Karolina Klimek (Gdańsk)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA (ISSN 2451–0122) jest czasopismem wydawanym przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Grupa Via Medica

ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60

www.viamedica.pl

Adres Redakcji:

Redakcja czasopisma „Ginekologia i Perinatologia Praktyczna”

ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk

Prenumerata (4 numery):

Cena dla instytucji z Polski wynosi 288 zł, dla odbiorców indywidualnych z Polski 144 zł. Prenumerata papierowa z wersją elektroniczną dla osób indywidualnych 190 zł, dla instytucji 380 zł. Cena prenumeraty on-line 100 zł, dla instytucji 200 zł. Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru — tel.: 58 320 94 53, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. Fortis Bank Polska SA Oddz. Gdańsk. Nr konta: 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel. 22 418 52 03, e-mail: dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam. Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma, zarówno tekstu, jak i grafiki, nie może być wykorzystywany w jakiejkolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiejkolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej, czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: www.journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt/about/legalNote

Czasopismo objęte rejestracją w Google Scholar Polska, Polskiej Bibliotece Lekarskiej, Ulrich’s Periodicals Directory.

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie internetowej:
www.journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt

Copyright © 2019 Via Medica

Edited since
1922

POLISH GYNECOLOGY

GINEKOLOGIA POLSKA

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGÓW I POŁOŻNIKÓW
THE OFFICIAL JOURNAL OF THE POLISH SOCIETY OF GYNECOLOGISTS AND OBSTETRICIANS

OTWARTY DOSTĘP

Redaktor Naczelny: prof. dr. hab. n. med. Rafał Stojko

Miesięcznik Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, publikowany od 1922 w języku angielskim.

Indeksacja w: CrossRef, DOAJ, Index Copernicus, Ministry of Science and Higher Education, POL-Index, Polish Medical Bibliography, PubMed, Science Citation Index Expanded, SJR (Scimago Journal Rank), Scopus, Ulrich's Periodicals Directory.

www.journals.viamedica.pl/ginekologia_polska

VIA MEDICA

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

CZASOPISMO EDUKACYJNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGÓW I POŁOŻNIKÓW

2019, tom 4, nr 1

Spis treści

PRACA ORYGINALNA

Okołoporodowe usunięcie macicy — analiza przypadków
Okołoporodowe usunięcie macicy — analiza przypadków
Magdalena Opinc, Urszula Kowalska-Koprek, Jarosław Kalinka, Agata Karowicz-Bilińska 1

PRACE POGLĄDOWE

Ospa wietrzna i półpasiec u kobiet w ciąży i połogu
Varicella-zoster virus infection in pregnancy and postpartum
Łukasz Konrad Wysoczański, Anna Rosner-Tenerowicz, Aleksandra Zimmer, Paulina Natalia Węgierek, Mariusz Zimmer 8

Cholestaza wewnątrzwątrobowa w ciąży
Cholestasis of pregnancy
Agata Karowicz-Bilińska 16

***Breast is the best* — czyli co każdy ginekolog o karmieniu piersią wiedzieć powinien**
Breast is the best — what gynecologist should know about breastfeeding
Marta Młodawska, Jakub Młodawski, Grażyna Pazera, Wojciech Rokita 23

Pierwotna niewydolność jajników — patogeneza, diagnostyka i leczenie
Primary ovarian insufficiency — pathogenesis, diagnosis and treatment
Gabriela Sosnowska, Piotr Laudański 34

PYTANIA TESTOWE 40

FORUM
GINEKOLOGII I PERINATOLOGII PRAKTYCZNEJ

STANDARDY POSTĘPOWANIA W POŁOŻNICTWIE I GINEKOLOGII

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski

GOŚĆ SPECJALNY:
prof. Kypros Nicolaides (*King's College*, Londyn),
twórca *Fetal Medicine Foundation*

Łódź, 23–25 maja 2019 roku, Hotel DoubleTree by Hilton

Zapraszamy serdecznie na naszego Facebooka!
www.facebook.com/FGiPP

Szczegóły oraz rejestracja na stronie internetowej:

www.forumginekologii.viamedica.pl

Kontakt w sprawie uczestnictwa:

forumginekologii@viamedica.pl

tel.: (58) 320 94 94

PATRONAT

PARTNER

PATRONAT MEDIALNY

ORGANIZATOR

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).

Szanowni Państwo,
Drogie Koleżanki i Drodzy Koledzy!

z przyjemnością przedstawiam Państwu kolejne wydanie „Ginekologii i Perinatologii Praktycznej". Zawarte są w nim artykuły podsumowujące aktualną wiedzę w kilku zagadnieniach istotnych we współczesnym położnictwie i ginekologii.

Po pierwsze przedstawione są przypadki okołoporodowych histerektomii wykonane w łódzkim ośrodku uniwersyteckim w ostatnich 5 latach. Omówienie tak ważnej operacji ratującej życie kobiet na podstawie własnej praktyki stanowi o wartości artykułu dla czytelników, będących aktywnymi położnikami. Wszyscy praktycy, stykający się z koniecznością podejmowania decyzji i wykonujący operację usunięcia macicy ze wskazań życiowych, rozumieją powagę sytuacji i stres towarzyszący w jej trakcie. Tym bardziej warto zapoznać się z wynikami ośrodka o wielopokoleniowej tradycji i doświadczeniu.

Kolejny artykuł stanowi całościowe opracowanie problematyki zakażenia wirusem Varicella Zoster w ciąży i połogu. Temat ważny ze względu na powtarzające się co pewien czas epidemie ospy wietrznej oraz brak szczepień obowiązkowych w Polsce. Może to być zakażenie bardzo niebezpieczne dla dziecka, zarówno pod koniec ciąży, jak i noworodka. Z tego względu wiedza o postępowaniu z zakażeniem VZV jest obowiązkiem każdego lekarza — położnika w szczególności.

Trzecim punktem numeru jest szczegółowe omówienie współczesnej wiedzy na temat cholestazy ciążowej, schorzenia niejednokrotnie traktowanego zbyt „pobłażliwie" przez lekarzy. Jest to jednak podstępna patologia, która nieleczona lub gdy ciąża rozwiązywana zbyt późno, może być śmiertelnie niebezpieczna dla dziecka w łonie matki. Tym bardziej że obumarcie wewnątrzmaciczne nie jest poprzedzone przez żadne objawy prodromalne, ostrzegające o zbliżającym się zagrożeniu.

Następny artykuł kompleksowo omawia zagadnienie laktacji, która bez cienia wątpliwości jest najlepszym sposobem karmienia noworodków, a następnie niemowlaków. W obecnych czasach styl życia często nie sprzyja karmieniu piersią, wobec czego fakty przedstawione w artykule powinny dostarczyć odpowiednich argumentów lekarzom przekonującym przyszłe mamy do laktacji. Tekst obowiązkowy dla wszystkich zarówno od strony medycznej, jak i rodzicielskiej, wychowawczej, rodzinnej, społecznej itd. Należy pamiętać, że prawidłowa laktacja, to także odległe pozytywne skutki dla karmionych naturalnie ludzi w ich dalszym życiu.

Ostatnim punktem obecnego numeru GiPP jest interesujące i jednocześnie wyczerpujące omówienie zjawiska przedwczesnego wygasania czynności jajników (POI). Temat istotny nie tylko w aspekcie niepłodności i jej leczenia, ale także — a może przede wszystkim, ze względu na konsekwencje przedwczesnej menopauzy dla późniejszego życia kobiety. Autorzy dokładnie omawiają problematykę POI, opierając się na współczesnym stanie wiedzy fizjologii kobiety i patologii występujących w okresie pomenopauzalnym.

Na koniec chciałbym zaprosić wszystkich Państwa na Forum GiPP, które odbędzie się w dniach 23–25 maja w Łodzi. Gwiazdą drugiej już edycji będzie genialny twórca współczesnej diagnostyki prenatalnej i profilaktyki perinatologicznej — profesor Kypros Nicolaides, założyciel Fundacji Medycyny Płodu z Londynu. Przedstawi on resume postępowania w aktualnej diagnostyce prenatalnej w dobie testów wolnego DNA płodu, a także sposoby przewidywania i zapobiegania preeklampsji (PE). Treścią merytoryczną obrad Forum będą także standardy postępowania w położnictwie i ginekologii na podstawie rekomendacji PTGP. Odbędzie się wiele sesji obejmujących zagadnienia z zakresu położnictwa, cięcia cesarskiego, endokrynologii ginekologicznej, chorób ginekologicznych jak i profilaktyki w onkologii ginekologicznej.

Serdecznie zapraszam!

prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski
Redaktor Naczelny

ikamed.pl
internetowa księgarnia medyczna

dla lekarzy

dla pacjentów

dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!

książki

czasopisma

e–booki

rabaty dla stałych klientów

sprzęt medyczny

książki sprowadzane na zamówienie

Zapraszamy do zapoznania się z ofertą IKAMED już teraz!

www.ikamed.pl

VIA MEDICA

Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2019
tom 4, nr 1, strony 1–7
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2451–0122

Okołoporodowe usunięcie macicy — analiza przypadków

Perinatal hysterectomy — analysis of cases

Magdalena Opinc, Urszula Kowalska-Koprek, Jarosław Kalinka, Agata Karowicz-Bilińska

I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Klinika Patologii Ciąży, Łódź

Streszczenie

Histerektomia okołoporodowa jest uznawana za najtrudniejszą operację w ginekologii i położnictwie, obarczoną dużym ryzykiem powikłań. Najczęściej operacja ta wykonywana jest ze wskazań nagłych, z powodu krwotoku w celu ratowania życia. Wśród przyczyn wykonania operacji okołoporodowego usunięcia macicy wymienia się patologie łożyska: łożysko wrośnięte, przerośnięte, przodujące oraz atonię macicy i pęknięcie macicy. Silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia konieczności wykonania OWM jest przebycie w wywiadzie licznych ciąż, szczególnie zakończonych drogą cięcia cesarskiego. Operacja cięcia cesarskiego jest najczęściej wykonywaną operacją u kobiet na świecie, z ciągle utrzymującą się tendencją wzrostową. Wzrost odsetka wykonywanych cięć cesarskich prowadzi do wzrostu częstości wykonywanych histerektomii okołoporodowych. Przedporodowa diagnostyka patologii łożyska zmniejsza śmiertelność pacjentek.

Słowa kluczowe: histerektomia okołoporodowa, łożysko wrośnięte, krwotok poporodowy, atonia macicy

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 1–7

Wstęp

Histerektomia okołoporodowa (okołoporodowe wycięcie macicy, OWM) jest uznawana za najtrudniejszą operację w ginekologii i położnictwie, obarczoną dużym ryzykiem powikłań. Najczęściej operacja ta wykonywana jest ze wskazań nagłych, z powodu krwotoku, w celu ratowania życia, gdy wszelkie inne możliwości terapeutyczne okazują się nieskuteczne [1, 2]. Dane historyczne wskazują, że pierwszy zabieg okołoporodowego usunięcia macicy przeprowadził w 1868 roku Horacy Sorter z Bostonu [3]. Niecałą dekadę później profesorowi Eduardo Porro udało się wykonać tę pionierską operację z sukcesem [4, 5]. Przez wiele lat zabieg ten był wielokrotnie modyfikowany i udoskonalany, jednak nadal jego przeprowadzenie obarczone jest ogromnym ryzykiem [3]. Według definicji, okołoporodowe usunięcie macicy to wycięcie macicy bezpośrednio po porodzie drogami natury lub po cięciu cesarskim, bądź do 24 godzin po porodzie drogami natury lub po cięciu cesarskim [6].

Do znanych i udowodnionych czynników ryzyka wystąpienia konieczności przeprowadzenia okołoporodowego usunięcia macicy należą : uprzednio przebyte cięcie cesarskie, wiek matki powyżej 35 lat, wielorództwo, ciąża wielopłodowa, krwawienie w II połowie ciąży oraz przebyty w wywiadzie zabieg ręcznego wydobycia łożyska, usunięcia mięśniaka macicy, czy łyżeczkowanie jamy macicy [1, 3]. Badany jest także wpływ technik wspomaganego rozrodu na wystąpienie konieczności histerektomii okołoporodowej, jednak są to pojedyncze doniesienia [7, 8]. Gilstrap i wsp. zaproponowali podział wskazań do okołoporodowego usunięcia macicy na pilne, niepilne i elektywne. Wśród pilnych wskazań do wykonania zabiegu wymieniany jest krwotok zarówno w czasie porodu jak i poporodowy, narastający krwiak w miednicy mniejszej, pęknięcie macicy, nieprawidłowości łożyska oraz zakażenie. Duże mięśniaki macicy, nowotwór szyjki macicy, czy nowotwory złośliwe jajnika są wymieniane wśród niepilnych wskazań do wykonania histerektomii okołoporodowej. Za wskazania elektywne

Adres do korespondencji: Magdalena Opinc, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Klinika Patologii Ciąży, ul. Wileńska 37, 90–029 Łódź, e-mail: m.opinc@wp.pl

uznaje się stan po kilku operacjach cięcia cesarskiego, schorzenia ginekologiczne oraz sterylizacja na życzenie pacjentki [3]. W Polsce nie wykonuje się okołoporodowej histerektomii ze wskazań elektywnych. Obecnie na świecie okołoporodowe usunięcie macicy wykonywane jest tylko jako procedura ratująca życie [5].

Cel pracy

Analiza kliniczna przypadków okołoporodowych histerektomii z uwzględnieniem częstości, wskazań, czynników ryzyka, przebiegu operacji oraz powikłań związanych z tą operacją.

Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę 12 przypadków okołoporodowego wycięcia macicy wykonanych w I Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w 5 letnim okresie, w latach 2014–2018. Dane dotyczące przebiegu ciąż oraz porodów pacjentek uzyskano z dokumentacji medycznej. Badaną grupę scharakteryzowano pod względem wieku, liczby przebytych ciąż, rodności, liczby płodów. Prześledzono przebieg poprzednich ciąż, liczbę cięć cesarskich w wywiadzie, zabiegi operacyjne na mięśniu macicy. Przeanalizowano czas i sposób rozwiązania ciąży, wskazania do wykonania operacji cięcia cesarskiego, średnią masę i płeć noworodków. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej oraz przedstawiono za pomocą średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego (*standard deviation,* SD).

Wyniki

W okresie 5 lat (2014–2018 r.) w I Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi odbyło się 10 563 porodów, w tym 5615 razy wykonywano operację cięcia cesarskiego. W tym czasie procedurę okołoporodowego wycięcia macicy przeprowadzono 12 razy. Konieczność wykonania operacji histerektomii okołoporodowej wyniosła 1,13 na 1000 porodów (tab. 1).

Średni wiek kobiet w analizowanej grupie wyniósł 33,6 lat (najmłodsza pacjentka miała 22 lata, najstarsza 41 lat), średnia liczba przebytych ciąż wyniosła 3 (dominowały wieloródki — dla jednej z kobiet była to siódma ciąża, pierwiastki stanowiły mniejszość — 16,6%). Istotne w etiologii histerektomii okołoporodowej są operacje i zabiegi przeprowadzane na mięśniu macicy, czy ciąża wielopłodowa. Uzyskane przez autorów niniejszej pracy dane potwierdzają wielorództwo po odbytym cięciu cesarskim, jako jeden z głównych czynników ryzyka. Jedna z pacjentek była w ciąży wielopłodowej (ciąża bliźniacza dwukosmówkowa dwuowodniowa) (tab. 2). Dwie z pacjentek chorowały na niedoczynność tarczycy. Wszystkie zabiegi histerektomii okołoporodowych były wykonane u pacjentek rozwiązanych drogą cięcia cesarskiego, co stanowiło 0,21% przeprowadzonych cięć cesarskich. Przypadki krwotoków, które wystąpiły po porodach drogami natury udało się opanować farmakologicznie. Wskazania do cięcia cesarskiego u pacjentek

Tabela 2. Dane demograficzne pacjentek poddanych histerektomii okołoporodowej

	N	%
Średni wiek pacjentki	33,6 lat ± 5,2	–
Wiek > 35	5	41.6
Średnia liczba ciąż	3 ± 1,75	–
Ciąża wielopłodowa	1	8,3
Pierworództwo	2	16,6
Wielorództwo	10	83,3
Tydzień ciąży	34,9 hbd ± 5,6	–
Liczba cięć cesarskich w wywiadzie	brak – 3	25
	1 – 5	41,6
	2 – 1	8,3
	3 – 3	25
Operacje na macicy	miomektomia 1	8,3
Średnia masa urodzeniowa dziecka	2436 g ± 1011,19	–
Płeć męska	7 (bliźnięta)	50
Płeć żeńska	6	50
Poród przez zabieg cięcia cesarskiego	12	100
Poród drogami i siłami natury	0	0

Tabela 1. Procedury położnicze w latach 2014–2018

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	Ogółem N	%
Liczba porodów	2096	1808	2053	2408	2198	10563	100
Liczba cięć cesarskich	1121	1050	1137	1201	1106	5615	53,16
Histerektomie okołoporodowe	3	2	0	2	5	12	0,11
Założenie szwu B-Lyncha	23	20	25	25	41	134	1,27

były zróżnicowane. U części przed wykonaniem procedury była brana pod uwagę konieczność okołoporodowego wycięcia macicy — podejrzenie łożyska wrastającego diagnozowane w ciąży, u innych była to sytuacja nagła. Najczęstszą przyczyną wykonania histerektomii okołoporodowej były nieprawidłowości implantacji łożyska (50%), drugą co do częstości przyczyną była atonia macicy (41,6%), kolejnym wskazaniem okazały się mięśniaki macicy (8,3%) (tab. 3). Średni czas trwania ciąży wyniósł 34,9 tygodni (najniższy wiek ciążowy wynosił 24 tygodnie, najbardziej zaawansowany wiek ciążowy 41 tygodni). Większość pacjentek przebyła w przeszłości operację cięcia cesarskiego (75%), dla 3 z kobiet była to kolejna, czwarta operacja cięcia cesarskiego, natomiast u 3 kobiet (25%) był to pierwszy poród operacyjny. Średnia masa urodzeniowa noworodków wyniosła 2436 g (najmniejsze ważyło zaledwie 700 g, największe 4180 g). Płeć dziecka nie miała wpływu na ryzyko histerektomii, w 6 przypadkach urodziły się noworodki płci żeńskiej, podczas 6 kolejnych operacji noworodki płci męskiej (w tym para bliźniąt). Najniższa osiągnięta punktacja w skali Apgar po 1 minucie po urodzeniu wyniosła 2, największa zaś 10 punktów (tab. 2).

W 66,6% histerektomii okołoporodowej otwarcie powłok wykonano sposobem Pfannenstiela, w 33,3% jamę brzuszną otwarto cięciem podłużnym pośrodkowym. Mięsień macicy nacięto w 6 przypadkach (50%) poprzecznie, w 6 (50%) klasycznie w linii pośrodkowej. U dwóch położnic wykonano usunięcie macicy w kilka godzin po zakończeniu operacji cięcia cesarskiego z powodu krwotoku i wstrząsu hipowolemicznego. U 10 pacjentek wycięto macicę już podczas operacji cięcia cesarskiego ze względu na brak możliwości uzyskania hemostazy. U dwóch kobiet usunięto trzon macicy pozostawiając szyjkę. Podczas jednej operacji cięcia cesarskiego wyłuszczono mięśniak macicy, co prawdopodobnie przyczyniło się do atonii macicy. Największa utrata krwi podczas zabiegu wyniosła 5000 ml, najmniejsza 1000 ml (średnia 2300 ml). Podczas operacji pacjentki wymagały przetoczenia średnio 2,8 jednostek koncentratu krwinek czerwonych oraz 1,75 jednostek świeżo mrożonego osocza. W dwóch przypadkach (16,6%) w czasie hospitalizacji konieczne było masywne przetoczenie 10–12 jednostek krwi oraz 10–12 jednostek osocza. U 6 pacjentek (50%) podczas operacji podano rekombinowany czynnik VII (Novoseven) (tab. 4). W 3 przypadkach (25%) operacja usunięcia macicy była powikłana uszkodzeniem pęcherza moczowego, w 1 przypadku (8,3%) łożysko wrastało w ściany pęcherza moczowego i niezbędne okazało się usunięcie jego fragmentu. U jednej pacjentki u której zdecydowano o amputacji trzonu konieczne było wykonanie reoperacji z usunięciem kikuta szyjki macicy oraz przydatków lewych z powodu stwierdzonego krwiaka przymacicza lewego. W innym przypadku powikłaniem pooperacyjnym było krwawienie do jamy brzusznej po histerektomii. Wykonano relaparotomię oraz założono dodatkowe szwy hemostatyczne. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu matki. Średni czas hospitalizacji pacjentki po operacji wyniósł 9,9 dnia, w porównaniu do 72 godzin, które zdrowa pacjentka pozostaje w szpitalu po niepowikłanym cięciu cesarskim. Dłużej w szpitalu przebywały pacjentki, u których podczas operacji doszło do uszkodzenia pęcherza moczowego lub konieczne było wykonanie reoperacji (najdłuższy czas hospitalizacji wyniósł 16 dni, najkrótszy 4 dni, przy czym pacjentka wypisała się na własną prośbę).

Tabela 3. Wskazania do histerektomii

Wskazanie	N	%
Nieprawidłowości łożyska	6	50
Atonia macicy	5	41,6
Macica mięśniakowata	1	8,3

Tabela 4. Przebieg operacji

	N	%
Otwarcie powłok poprzeczne	8	66,6
Otwarcie powłok podłużne	4	33,3
Otwarcie macicy poprzeczne	6	50
Otwarcie macicy klasyczne	6	50
Novoseven — liczba operacji	6	50
Amputacja trzonu macicy	1	8,3
Histerektomia	11	91,6
Średni czas hospitalizacji po operacji	9,9	–
	W czasie operacji	**Ogółem**
Średnia utrata krwi w ml	2300 ± 1235	2562 ± 1406
Średnia liczba jednostek KKCZ	2,8 ± 1,5	4,9 ± 3,6
Średnia liczba jednostek osocza	1,75 ± 1,48	4 ± 3,5

Dyskusja

Histerektomia okołoporodowa jest operacją wykonywaną w ostateczności. Jest procedurą niezwykle trudną technicznie, wiążącą się z licznymi powikłaniami, co potwierdza przedstawiona w niniejszym artykule analiza [3]. Jednak odstąpienie od jej wykonania może grozić śmiercią pacjentki [5]. Decyzja o podjęciu się przeprowadzenia tej procedury powinna być poprzedzona wyczerpaniem wszelkich innych metod oszczędzających macicę, jednak bezzwłocznie [9, 10].

Częstość przeprowadzania tego zabiegu jest szacowana w literaturze w zakresie 0,01–1% [1, 2, 5, 9]. Duża rozbieżność związana jest z niejednorodnością badanych populacji, okresem objętym badaniem, stopniem referencyjności ośrodka w systemie opieki perinatalnej, stopniem rozwinięcia gospodarczego kraju, czy też sposobem rozwiązania ciąży [3, 5, 11]. Średni współczynnik częstości to 0,61 na 1000 porodów [12]. W zebranym przez autorów materiale częstość tej operacji wyniosła 1,13 na 1000 porodów, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów zarówno w ośrodkach krajowych, jak i zagranicznych. Wartość ta jest wyższa niż średnia zapewne dlatego, że ośrodek w którym przeprowadzane było badanie posiada najwyższy stopień referencyjności opieki perinatalnej, przez co ma większy odsetek ciąż po przebytych cięciach cesarskich i z nieprawidłowościami łożyskowymi. W ośrodku, w którym przeprowadzane było badanie, w ostatnim roku zaobserwowano prawie dwukrotny wzrost częstości wykonywania operacji okołoporodowego usunięcia macicy, co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa [2, 9, 12]. Najczęstszym wskazaniem do przeprowadzenia okołoporodowego wycięcia macicy według danych autorów były nieprawidłowości łożyska. Dane z literatury wskazują, że najczęstsze przyczyny wykonania operacji okołoporodowego usunięcia macicy stanowią patologie łożyska — łożysko wrośnięte, przerośnięte, przodujące oraz atonia macicy, pęknięcie macicy oraz znacznych rozmiarów mięśniaki macicy, czasem zmienione martwiczo [1, 3, 5].

Operacja cięcia cesarskiego jest najczęściej wykonywaną operacją u kobiet na świecie, z ciągle utrzymującą się tendencją wzrostową. Komplikacje pooperacyjne występujące u znacznego odsetka pacjentek stawiają przed położnikami niezwykle trudne wyzwania [13].

Wykazano, że przebycie cięcia cesarskiego stanowi ryzyko samo w sobie, a także że wraz ze wzrostem krotności cięć rośnie ryzyko wykonywanej okołoporodowo histerektomii [3, 6, 9, 12]. Z obecnością blizny po cięciu cesarskim związane są zaburzenia placentacji, które stanowią główną przyczynę okołoporodowego usunięcia macicy [5, 12, 13]. Większość badanych przez autorów kobiet przebyła poród operacyjny, jednak dla trzech była to pierwsza operacja.

Potwierdza to obserwacje innych autorów uważających, że stan po uprzednio przebytym cięciu cesarskim zwiększa ryzyko okołoporodowego wycięcia macicy, a także, że samo rozwiązanie ciąży drogą cięcia cesarskiego wiąże się z takim ryzykiem.

Zaburzenia placentacji i lokalizacja łożyska w bliźnie po cięciu cesarskim stanowią czynnik ryzyka histerektomii okołoporodowej. Łożysko wrośnięte oraz przerośnięte nierozpoznane w czasie ciąży objawia się masywnym krwawieniem w III okresie porodu drogami natury lub w trakcie cięcia cesarskiego. Krwotok położniczy pozostaje główną przyczyną zgonów okołoporodowych matek [14]. Wczesne masywne przetaczanie preparatów krwi może zapobiec znacznej utracie krwi [12]. Istnieją doniesienia o próbach usunięcia fragmentu mięśnia macicy z wrośniętym łożyskiem zakończonych sukcesem z zachowaniem macicy. Metoda ta nie jest jednak rozpowszechniona i jest w trakcie udoskonalania [15, 16].

Drugą z głównych przyczyn wykonywania histerektomii okołoporodowej jest atonia macicy [3, 9]. Przy nieskuteczności farmakologicznego efektu uterotonicznego za pomocą oksytocyny, karbetocyny, czy prostaglandyn, zastosowania tamponady macicy, zamknięcia tętnic macicznych drogą pochwową, alternatywą pozostają operację brzuszne. Postępowaniem niefarmakologicznym może być założenie szwu kompresyjnego sposobem B-Lyncha wraz z modyfikacjami, czy wykonanie zabiegów odnaczyniających — embolizacji tętnic macicznych lub biodrowych wewnętrznych [3]. W ośrodku, w którym pracują autorzy zakładanie kompresyjnego szwu B-Lyncha w przypadku rozpoznania subatonii macicy jest często stosowanym postępowaniem. W pięcioletnim okresie poddanym analizie zastosowano tę procedurę 134 razy. Szew hemostatyczny B-Lyncha wprowadził istotne zmiany w leczeniu krwotoków okołoporodowych redukując konieczność radykalnego postępowania jakim jest histerektomia [17]. Coraz większa dostępność radiologii interwencyjnej poprawia skuteczność opanowania krwotoku poporodowego [12]. Ponieważ skuteczność metod przywracania hemostazy w krwotoku okołoporodowym wynosi 60–75% [10] badacze podkreślają konieczność zastosowania technik zabiegowych zmniejszających dopływ krwi do macicy przed wykonaniem histerektomii [9].

W jednym z opisywanych przez autorów przypadków nadpochwowa amputacja trzonu macicy wykonana była z powodu licznych mięśniaków o różnej wielkości, niektórych z cechami martwicy. Wobec braku możliwości wykonania operacji oszczędzającej zdecydowano o usunięciu mięśnia macicy.

Według danych autorów wśród wskazań do histerektomii okołoporodowej znalazły się według malejącej częstości: nieprawidłowości łożyska (50%), atonia macicy (41,6%) oraz mięśniaki macicy (8,3%), co jest zgodne z doniesieniami w literaturze [1, 3, 5].

Gdy wszelkie stosowane metody zawiodą należy podjąć niezwykle trudną decyzję usunięcia macicy. Nie należy zwlekać z postępowaniem, ponieważ może wiązać się to ze znaczną utratą krwi, powikłaniami koagulologicznymi, hipowolemią, kwasicą, a nawet zgonem [2].

Z analizy przeprowadzonej przez autorów wynika, że większość operacji cięcia cesarskiego zakończonych histerektomią okołoporodową była przeprowadzona w sposób rutynowy — najczęstszym sposobem otwarcia powłok był sposób Pfannenstiela. Jedynie w przypadkach wcześniej zdiagnozowanego za pomocą badań obrazowych — ultrasonografii oraz rezonansu magnetycznego, łożyska wrośniętego preferowaną formą otwarcia jamy brzusznej było cięcie podłużne pośrodkowe wraz z klasycznym otwarciem mięśnia macicy. Nieprawidłowe umiejscowienie łożyska jest rozpoznawane przedoperacyjnie w 50–53% pacjentek, u których wykonana zostaje histerektomia okołoporodowa. Rozpoznanie nieprawidłowości łożyska podczas ciąży, a nie dopiero podczas porodu znacznie poprawia rokowanie [12, 18]. W przypadku łożyska wrośniętego usuwanie łożyska jest obarczone ryzykiem krwawienia, należy więc unikać ręcznego wydobywania łożyska [14].

Większość operatorów wykonuje całkowite usunięcie macicy, inni przeprowadzają amputacje trzonu macicy z pozostawieniem szyjki [3, 19, 20]. Nadszyjkowe usunięcie trzonu macicy, mimo że jest operacją szybszą do wykonania, może skutkować utrzymaniem się krwawienia [3, 21, 22]. W ośrodku autorów postępowaniem z wyboru jest usunięcie macicy wraz z szyjką. W jednym przypadku atonii macicy, w którym podjęto próbę zachowania szyjki macicy, konieczna była reoperacja zakończona usunięciem pozostawionego fragmentu. Kiedy wskazaniem do usunięcia macicy były mięśniaki o znacznych rozmiarach pozostawiono szyjkę macicy nie obserwując powikłań. Najbardziej istotne znaczenie dla młodych kobiet ma pozostawienie przydatków.

Trudności techniczne związane z wykonaniem zabiegu operacyjnego wynikają ze zmian anatomicznych zachodzących w ciąży i w czasie porodu, głównie z wykształceniem dolnego odcinka, zmianą długości szyjki macicy oraz zwiększonym rozmiarem ciężarnej macicy [3, 23]. Zmianie ulega także topografia sąsiadujących narządów — pęcherza moczowego, moczowodów oraz jelit, czyniąc je bardziej narażonymi na śródoperacyjne uszkodzenia [9]. Wśród powikłań, które wystąpiły podczas zabiegu histerektomii przeprowadzonych w naszym ośrodku należy wymienić uszkodzenie pęcherza moczowego, usunięcie przydatków z powodu krwiaka przymacicz oraz reoperację z powodu krwawienia do jamy brzusznej z loży po usuniętej macicy. Pooperacyjne krwawienie odnotowano w 5% przypadków [23]. W przypadku utrzymywania się krwawienia pomimo wykonania zabiegu histerektomii skuteczny może okazać się packing miednicy mniejszej [10]. Wśród innych wymienianych powikłań mamy do czynienia z zakażeniem układu moczowego, krwiakiem lub zakażeniem rany w szczycie pochwy, zakażeniem rany w powłokach, zaburzeniami ze strony układu oddechowego oraz zakrzepowym zapaleniem żył. Rzadko obserwuje się późne powikłania pod postacią przetok [3, 22]. Żaden z naszych przypadków nie zakończył się zgonem matki. Według literatury powikłania śmiertelne dotyczą 4% kobiet [3, 22].

Niezwykle istotny jest także aspekt psychologiczny okołoporodowego usunięcia macicy. Dla wielu kobiet macica jest narządem niezbędnym dla poczucia przynależności do płci. Z jednej strony po porodzie kobieta wchodzi w rolę matki, z drugiej strony musi poradzić sobie z utratą symbolu kobiecości. Często u położnic po okołoporodowej histerektomii rozwijają się zaburzenia o typie depresji [24, 25]. W naszym ośrodku dbamy o to, aby zapewnić takim kobietom psychologiczne wsparcie.

Podsumowanie

W związku ze stale rosnącą częstością przeprowadzania operacji cięcia cesarskiego coraz częściej będziemy musieli mierzyć się z występującymi po jego wykonaniu powikłaniami. Niezbędne jest wczesne wykrywanie kobiet z potencjalnymi czynnikami ryzyka wystąpienia głównych przyczyn okołoporodowego usunięcia macicy jakimi są nieprawidłowa implantacja łożyska czy atonia macicy. Pomimo wprowadzania coraz nowszych metod radzenia sobie z krwotokiem okołoporodowym, nadal pozostaje on jedną z głównych przyczyn zgonu położnic. Pomimo upływu lat histerektomia okołoporodowa pozostaje operacją ratującą życie wielu młodych kobiet.

Wnioski

1. Wzrost częstości wykonywania cięć cesarskich koreluje ze wzrostem ryzyka wykonywania histerektomii okołoporodowych.
2. Odpowiednie przygotowanie do zakończenia ciąży w przypadku rozpoznania nieprawidłowej implantacji łożyska poprawia rokowanie odnośnie wyników okołoporodowej histerektomii.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Abstract

Perinatal hysterectomy (PH) is considered to be one of the most complicated procedure, related with high risk of postoperative complications. It is rarely performed live-saving procedure. The most frequent indications for this operation include: abnormal placental implantation, uterine atony and uterine rupture. Risk assessment indicated multiparity as a strong factor. Cesarean section is the most frequent operation performed among women with persistent increased tendency. Cesarean delivery is associated with higher than after natural delivery risk of emergency peripartum hysterectomy. Antenatal diagnosis of placental pathology reduce the mortality of patients.

Key words: peripartum hysterectomy, placenta accreta, postpartum hemorrhage, uterine atony

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 1–7

Piśmiennictwo

1. Rajewski M, Bręborowicz GH, Skrzypczak J. Histerektomia położnicza – czynniki ryzyka, wskazania i wyniki leczenia w 10-letniej analizie. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia. 2012; 5: 125S–130S.
2. Matthews G, Rebarber A. Praktyczne aspekty histerektomii wykonywanej podczas cięcia cesarskiego: kiedy, dlaczego i jak. Ginekologia po dyplomie. 2010; 5: 45S–51S.
3. Bręborowicz GH, Poręba R. Położnictwo. Tom 3. Operacje w położnictwie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa. ; 2012: 153S–176S.
4. Kazi S. Emergency peripartum hysterectomy: A great obstetric challenge. Pak J Med Sci. 2018; 34(6): 1567–1570, doi: 10.12669/pjms.346.13686, indexed in Pubmed: 30559824.
5. van den Akker T, Brobbel C, Dekkers OM, et al. Prevalence, Indications, Risk Indicators, and Outcomes of Emergency Peripartum Hysterectomy Worldwide: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2016; 128(6): 1281–1294, doi: 10.1097/AOG.0000000000001736, indexed in Pubmed: 27824773.
6. Poręba R, Jastrzębski A, Obcowska-Lech M, et al. Okołoporodowe wycięcie macicy w nagłych przypadkach położniczych. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia. 2007; 43: 29S–31S.
7. Park HS, Kwon H, McElrath TF. Assisted reproductive technology and the risk of unplanned peripartum hysterectomy: analysis using propensity score matching. Hum Reprod. 2018 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/humrep/dey228, indexed in Pubmed: 29982377.
8. Silver R. Abnormal Placentation. Obstetrics & Gynecology. 2015; 126(3): 654–668, doi: 10.1097/aog.0000000000001005.
9. Jagielska I, Grabiec M, Tyloch M, et al. Analiza kliniczna okołoporodowego wycięcia macicy w latach 2000-2011 w Klinice Położnictwa, Chorób Kobiecych i Ginekologii Onkologicznej w Bydgoszczy. Ginekol Pol. 2014; 85: 192S–196S.
10. Huras H, Lachowska A. Packing miednicy mniejszej w położnictwie. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna. 2017; 2: 206S–209S.
11. de la Cruz CZ, Thompson EL, O'Rourke K, et al. Cesarean section and the risk of emergency peripartum hysterectomy in high-income countries: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2015; 292(6): 1201–1215, doi: 10.1007/s00404-015-3790-2, indexed in Pubmed: 26104125.
12. Huls CK. Cesarean Hysterectomy and Uterine-Preserving Alternatives. Obstet Gynecol Clin North Am. 2016; 43(3): 517–538, doi: 10.1016/j.ogc.2016.04.010, indexed in Pubmed: 27521882.
13. Roztocka A. Powikłania po cięciu. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia. 2014; 7: 154S–164S.
14. Olszewski A. Łożysko przyrośnięte, wrośnięte i przerośnięte. Maciejewski T. (red.). Stany nagłe Ginekologia i Położnictwo. Medical Tribune Polska, Warszawa. ; 2018: 71–76.
15. Biyik I, Keskin F, Keskin EU. Conservative Surgical Treatment of a Case of Placenta Accreta. Rev Bras Ginecol Obstet. 2018; 40(8): 494–496, doi: 10.1055/s-0038-1668528, indexed in Pubmed: 30142668.
16. Kilicci C, Sanverdi I, Ozkaya E, et al. Segmental resection of anterior uterine wall in cases with placenta percreta: a modified technique for fertility preserving approach. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018; 31(9): 1198–1203, doi: 10.1080/14767058.2017.1311862, indexed in Pubmed: 28349762.
17. Jarzębski T, Stańczyk P, Kalinka J, et al. J: B-Lynch suture application due to hemorrhage during Cesarean section. GinPolMedProject. 2015; 3: 9S–15S.
18. Sharma B, Sikka P, Jain V, et al. Peripartum hysterectomy in a tertiary care hospital: Epidemiology and outcomes. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2017; 33(3): 324–328, doi: 10.4103/joacp.JOACP_380_16, indexed in Pubmed: 29109629.
19. Chanrachakul B, Chaturachinda K, Phuapradit W, et al. Cesarean and postpartum hysterectomy. Int J Gynaecol Obstet. 1996; 54(2): 109–113, indexed in Pubmed: 9236307.
20. Gabriel L, Amihai R, Avi B, et al. The role of supracervical hysterectomy in reducing blood products requirement in the management of placenta accreta: A case control study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 [Epub ahead of print]: 1–151, doi: 10.1080/14767058.2018.1554049, indexed in Pubmed: 30486702.
21. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2016; 124(5): e106–e149, doi: 10.1111/1471-0528.14178.
22. Friebe Z, Słomko Z. Okołoporodowe wycięcie macicy. Słomko Z., Drews K. (red.). : Krwotoki położnicze. Wydawnictwo Lekarskie PZWL ,Warszawa. ; 2010: 263.
23. Cuerva MJ, Ordas P, Rodriguez R, et al. Bilateral gonadal artery injury after peripartum hysterectomy. J Obstet Gynaecol. 2018 [Epub

ahead of print]: 1–2, doi: 10.1080/01443615.2018.1514592, indexed in Pubmed: 30406706.

24. Kayabasoglu F, Guzin K, Aydogdu S, et al. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary Istanbul hospital. Arch Gynecol Obstet. 2008; 278(3): 251–256, doi: 10.1007/s00404-007-0551-x, indexed in Pubmed: 18193245.
25. Forna F, Miles AM, Jamieson DJ. Emergency peripartum hysterectomy: a comparison of cesarean and postpartum hysterectomy. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190(5): 1440–1444, doi: 10.1016/j.ajog.2004.02.021, indexed in Pubmed: 15167863.

PRACA POGLĄDOWA

VIA MEDICA

Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2019
tom 4, nr 1, strony 8–15
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2451–0122

Ospa wietrzna i półpasiec u kobiet w ciąży i połogu

Varicella-zoster virus infection in pregnancy and postpartum

Łukasz Konrad Wysoczański[1], Anna Rosner-Tenerowicz[1], Aleksandra Zimmer[1], Paulina Natalia Węgierek[2], Mariusz Zimmer[1]

[1]II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

[2]Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Ospa wietrzna i półpasiec wywoływane są przez *Varicella Zoster Virus* (VZV). Ospa wietrzna jest formą pierwotną, charakteryzującą się dużą zakaźnością, a transmisja zakażenia następuje drogą kropelkową oraz przez bezpośredni kontakt. Półpasiec jest reinfekcją wirusa przebywającego w formie latentnej w organizmie od momentu pierwotnego zakażenia, jego zakaźność jest znaczenie mniejsza i transmisja wirusa ogranicza się jedynie do kontaktu z wykwitami. W obu formach zakażenia występują wykwity skórne o charakterystycznej ewolucji. Niektóre elementy farmakoterapii, jak również diagnostyki kobiet ciężarnych i karmiących piersią różnią się od standardowego postępowania terapeutycznego, co ma kluczowe znaczenie w tej grupie pacjentek, w przeciwieństwie do populacji ogólnej, u której zazwyczaj do diagnostyki wystarcza charakterystyczny obraz kliniczny. Ospa wietrzna jest szczególnie niebezpieczna dla rozwijającego się płodu i noworodków. Półpasiec w ciąży nie wpływa na dobrostan płodu, jednak może być czynnikiem ryzyka zachorowania na ospę wietrzną u noworodków. Każda infekcja wirusowa w ciąży skłania do poszerzonej oceny stanu płodu. Nie ma jednoznacznego stanowiska dotyczącego stosowania leczenia przeciwwirusowego w postaci acyklowiru zarówno w ospie wietrznej jak i w półpaścu u kobiet ciężarnych, aczkolwiek powinno ono zawsze być brane pod uwagę. Równie ważne jest leczenie objawowe — uwzględnia ono leczenie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe oraz przeciwświądowe. Należy pamiętać o profilaktyce, do której należą szczepienia, swoista immunoglobulina oraz unikanie ekspozycji.

Słowa kluczowe: VZV, wirus ospy wietrznej i półpaśca, półpasiec, ospa wietrzna, kobieta w ciąży, połóg, laktacja, acyklowir, immunoglobulina, szczepionka

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 8–15

Wstęp

Zarówno ospa wietrzna jak i półpasiec są chorobami wywoływanymi przez *Varicella Zoster Virus* (VZV). Zakażenie wirusem VZV jest powszechne w całej populacji, choć zazwyczaj występuje w wieku dziecięcym [1]. Pierwotna infekcja może przebiegać w postaci ospy wietrznej lub rzadziej — bezobjawowo. Półpasiec jest z kolei zakażeniem wtórnym VZV, polegającym na reaktywacji latentnej formy wirusa rezydującej w zwojach nerwów czuciowych w sprzyjających warunkach, takich jak znaczące osłabienie odporności, najczęściej występujące w wieku podeszłym [2]. Obie formy zakażenia znacznie różnią się zakaźnością i nasileniem objawów oraz mogą dotyczyć również kobiet w ciąży i w połogu. Wciąż badanym i budzącym wiele pytań zagadnieniem jest zachorowania na

Adres do korespondencji: Łukasz Konrad Wysoczański, II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław, Polska, e-mail: l.wysoczanski.md@gmail.com

obie te jednostki chorobowe u kobiet w ciąży. Postępowanie lecznicze różni się od standardowego dla populacji ogólnej, a zachorowanie kobiety w ciąży na ospę wietrzną lub półpaśca skłania do zwrócenia szczególnej uwagi na dobrostan płodu.

Ospa wietrzna

Czynnikiem etiologicznym ospy wietrznej jest wirus ospy wietrznej i półpaśca — VZV. Jedynym rezerwuarem VZV są ludzie, a źródłem zakażenia osoby chorujące na ospę wietrzną lub półpasiec [1]. Ospa wietrzna jest pierwotną formą zakażenia VZV wykazującą bardzo dużą zakaźność, szacowaną nawet na 70–90% w przypadku bliskiego kontaktu z osobą zakażoną [3]. Transmisja zakażenia może następować drogą kropelkową oraz przez bezpośredni kontakt z osobą zakażoną lub skażonymi przedmiotami [4]. Wrotami zakażenia są najczęściej górne drogi oddechowe oraz spojówki, w późniejszym etapie wirus przenika do okolicznych węzłów chłonnych, następnie do wątroby i śledziony, gdzie następuje replikacja, aby później powodować wiremię i zakażenie komórek nabłonka skóry i błon śluzowych. Po okresie wiremii wirus ulega utajeniu w komórkach zwojów korzeni grzbietowych, dlatego po latach możliwa jest reaktywacja w postaci półpaśca [1]. U dorosłych wskaźnik śmiertelności wynosi mniej niż 1%, ale wzrasta pięciokrotnie u kobiet w ciąży [4]. Ze względu na wysoką zakaźność chorzy w dobrym stanie ogólnym powinni być leczeni w domu, natomiast osoby wymagające hospitalizacji powinny być izolowane, aby uchronić pacjentów seronegatywnych przed zachorowaniem. Szczególnie potrzeba izolacja dotyczy kobiet w ciąży oraz połogu, aby zapobiec zarażeniu odpowiednio innych ciężarnych z niepewnym wywiadem dotyczącym przechorowania lub/i szczepienia przeciw VZV i całej populacji noworodków. Szczepienie lub przechorowanie chroni przed powtórnym zachorowaniem [4]. Całkowite ryzyko zakażenia VZV u kobiet w wieku rozrodczym wynosi około 5% [5].

Czynniki ryzyka

Do głównych czynników ryzyka ospy wietrznej zaliczamy wiek poniżej 20 r.ż., ciążę, zwłaszcza jej II i III trymestr, immunosupresję i niedobory odporności. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy również noworodków matek, które zachorowały na ospę podczas ciąży i osutka wystąpiła u nich w ciągu 5 dni przed porodem lub 48 godzin po nim. Dziecko nie jest wtedy chronione przeciwciałami matki [1]. Ospa wietrzna u noworodków ma zazwyczaj ciężki przebieg i często prowadzi do zgonu [1]. Również u kobiet w ciąży przebieg ospy wietrznej jest często cięższy niż w populacji ogólnej, częściej również prowadzi do zapalenia płuc wywołanego wirusem ospy wietrznej i półpaśca, które występuje w 10% zachorowań. [4, 5] W związku z częstszymi zachorowaniami w ciąży warto również zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia zakażenia wewnątrzmacicznego. Wynosi ono odpowiednio 5–10% poniżej 28. tygodnia ciąży, 25% między 28. a 36. tygodniem ciąży oraz 50% powyżej 36. tygodnia ciąży. [1, 4] Z kolei zakażenie okołoporodowe noworodka występuje w 20% i wiąże się z 30% śmiertelnością w przebiegu ospy wietrznej [5].

Diagnostyka

Zazwyczaj do rozpoznania wystarcza charakterystyczny obraz kliniczny. W wątpliwych przypadkach, zwłaszcza gdy istotne jest leczenie przyczynowe, na przykład u osób w immunosupresji lub kobiet w ciąży, wskazane są badania pomocnicze [1].

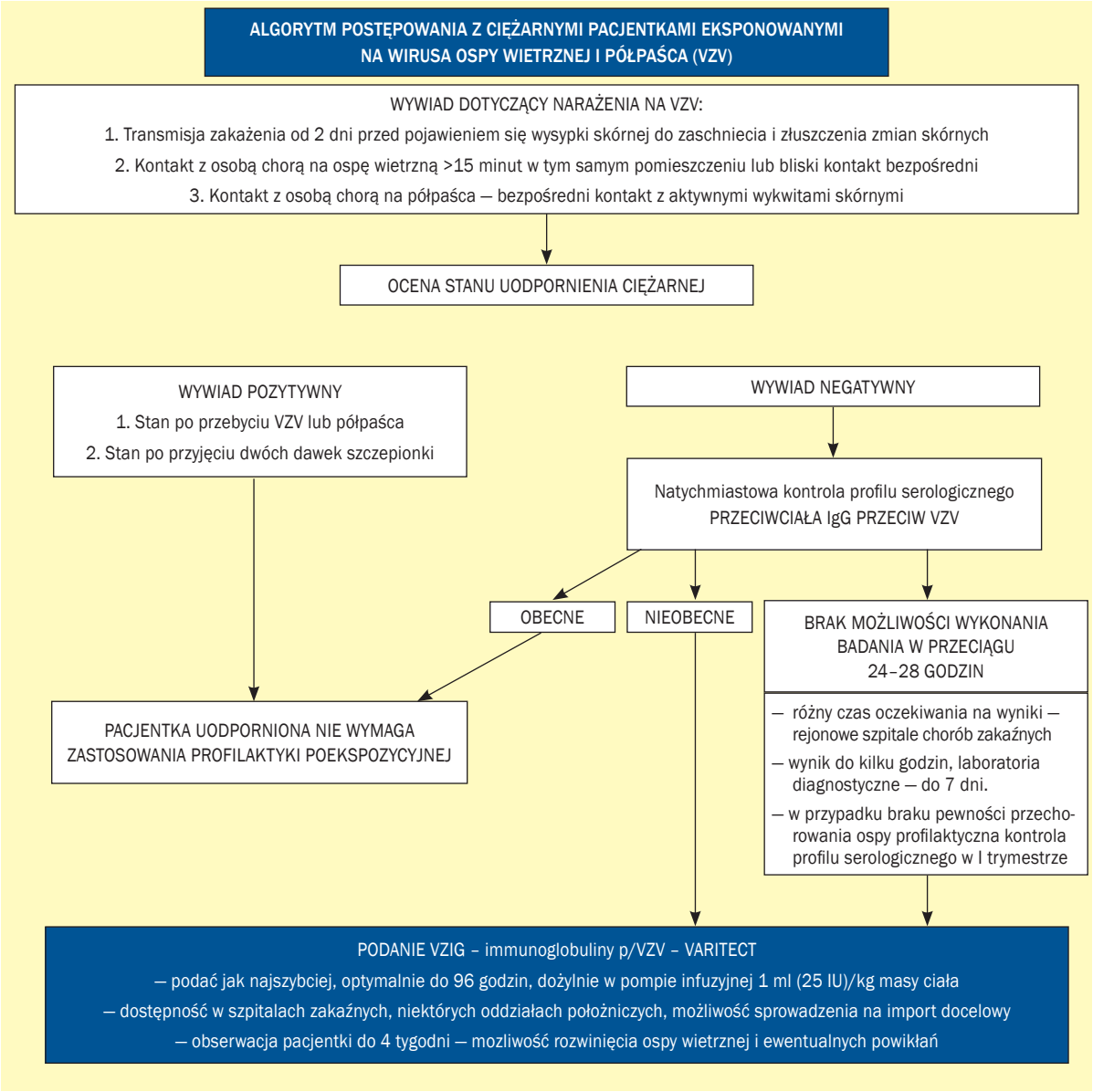
Kobiety w ciąży eksponowane lub podejrzane o ekspozycję na VZV powinny mieć przeprowadzoną natychmiastową diagnostykę serologiczną polegającą na oznaczeniu miana przeciwciał w klasie IgG oraz specyficznych przeciwciał przeciwko VZV [1, 6]. Oznaczanie przeciwciał w klasie IgM nie jest powszechnie stosowane, ale może być przydatne w niektórych przypadkach [7]. Do rozpoznania ospy wietrznej u kobiet w ciąży dodatkowo wymagane jest wyhodowanie wirusa ospy wietrznej — półpaśca z płynu zawartego w pęcherzykach [5] lub stwierdzenie jego obecności za pomocą PCR albo immunofluorescencji bezpośredniej w zeskrobinach z dna pęcherzyka [6] (ryc. 1).

Objawy

Inkubacja trwa zazwyczaj 1–3 tygodni od kontaktu z osobą zakażoną. Zazwyczaj choroba rozpoczyna się okresem objawów zwiastunowych, występujących 1–2 dni przed pojawieniem się osutki, takich jak gorączka lub stan podgorączkowy, ogólne osłabienie, ból głowy i mięśni, nieżyt nosa, zapalenie gardła [1, 8]. W kolejnym okresie pojawia się swędząca osutka pęcherzykowa na całym ciele, początkowo w postaci plamek, później grudek, na których pojawiają się niewielkie pęcherzyki wypełnione przejrzystym płynem, który później mętnieje. Po 2–3 dniach pojawiają się krostki, które goją się przez powstawanie strupów. Po odpadnięciu strupków mogą pozostawać na jakiś czas blizny i przebarwienia, które znikają bez pozostawiania trwałych śladów w przypadku postaci niepowikłanych [1, 4]. Okresowi osutkowemu może towarzyszyć gorączka, powiększenie węzłów chłonnych oraz zapalenie gardła [1]. Osoba chora jest zakaźna 48 godzin przed pojawieniem się osutki aż do pokrycia się pęcherzyków strupkami [1, 4].

Ospa wietrzna wrodzona

Obraz kliniczny oraz częstość zachorowań zależą od okresu ciąży, w którym doszło do zakażenia. Jest ono również szczególnie niebezpieczne dla płodu, co niesie za sobą obowiązek wzmożonego monitorowania dobrostanu płodu oraz przeprowadzania badań USG w 18. i 28. tygodniu ciąży w poszukiwaniu zespołu wad wrodzonych charakterystycznych dla wrodzonej



Rycina 1. Algorytm postępowania z pacjentkami w ciąży eksponowanymi na wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV)

ospy wietrznej [5, 9]. Szczególnie zakażenie matki w I trymestrze ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wrodzonej ospy wietrznej u dziecka lub nawet obumarcia płodu [1]. Do najczęstszych cech ospy wietrznej wrodzonej należą głębokie blizny skórne z ułożeniem w obrębie dermatomów, deformacje kończyn, zaćma, zapalenie siatkówki i naczyniówki, małoocze, wady ośrodkowego układu nerwowego, takie jak małogłowie, wodogłowie, atrofia kory mózgowej, dysfunkcje zwieracza cewki moczowej i odbytu oraz upośledzenie umysłowe [1, 4]. Zachorowanie matki po 20. tygodniu ciąży może również prowadzić do występowania półpaśca u dziecka w pierwszych latach życia. Dzieje się tak na skutek reaktywacji wirusa, którego pierwotna infekcja nastąpiła wewnątrzpłodowo [1, 4].

Zakażenie u płodu powinno być diagnozowane przez objawy wrodzonego zespołu ospy wietrznej w badaniach USG, ewentualnie w badaniach serologicznych krwi pępowinowej pobranej w trakcie kordocentezy [9].

Powikłania

Do najczęstszych powikłań ospy wietrznej należą: wtórne zakażenie bakteryjne wykwitów skórnych, które mogą mieć charakter miejscowy lub rzadziej przebiegać pod postacią inwazyjnego zakażenia paciorkowcowego. Najczęstszą etiologią zakażenia miejscowego są *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus*, mogące przebiegać w postaci ropnia, róży, ropowicy czy płonicy przyrannej. Innym stosunkowo częstym powikłaniem, zwłaszcza u dorosłych oraz kobiet w II i III trymestrze

ciąży jest ospowe zapalenie płuc, zazwyczaj rozwija się ono w 3.–5. dobie choroby. Zapalenie płuc może mieć również charakter wtórny bakteryjny, najczęściej o etiologii *S. aureus, S. pneumoniae* lub *H. influenzae*. Inną grupę powikłań stanowią powikłania neurologiczne, takie jak zapalenie móżdżku, występujące głównie u dzieci, mające łagodny przebieg, zapalenie mózgu o ciężkim przebiegu występujące głównie u dorosłych oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół Guillaina i Barrego, poprzeczne zapalenie rdzenia, porażenie nerwów czaszkowych i zapalenie siatkówki. Stosunkowo rzadko zdarza się zapalenie mięśnia sercowego, stawów, nerek, cewki i pęcherza moczowego oraz małopłytkowość [1].

Leczenie

Leczenie przeciwwirusowe

Leczenie przeciwwirusowe nie jest stosowane u wszystkich chorych. U osób do 12 r.ż. z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym i łagodnym przebiegiem wystarczy stosowanie wyłącznie leczenia objawowego, takiego jak codzienna kąpiel, osuszanie skóry ręcznikiem i ewentualne przykrywanie wykwitów sterylnymi gazami [1]. Dodatkowo zmiany można dezynfekować w celu zapobiegania nadkażeniom bakteryjnym. Stosowanie takiego postępowania jest bardzo istotne we wszystkich przypadkach zachorowań [1].

Ospa wietrzna wymaga obowiązkowego leczenia u ciężarnych w każdej postaci nasilenia, gdyż istnieją doniesienia sugerujące, że może ono minimalizować przenikanie wirusa przez łożysko [10–12]. Podstawowym lekiem stosowanym w farmakoterapii ospy wietrznej w ciąży jest acyklowir należący do kategorii B i L2 stosowany podczas laktacji [1, 5, 9].

Należy podawać 800 mg acyklowiru doustnie 5 razy dziennie przez 5–7 dni, podawanie leku najlepiej rozpocząć w ciągu 24 godzin od pojawienia się osutki. W przypadku powikłań VZV, bardzo ciężkiego przebiegu oraz u każdego chorego z upośledzeniem odporności należy podawać acyklowir dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c. we wlewie w dużym rozcieńczeniu w ciągu 1 godziny lub dłużej, co 8 godzin przez 7–10 dni. Konieczne jest odpowiednie nawodnienie chorego ze względu na duże ryzyko krystalizacji leku w nerkach. Objętość przetaczanych krystaloidów podanych przed podaniem leku powinna być równa objętości wlewu z acyklowirem. Dodatkowo należy oznaczać stężenie kreatyniny co 3 dni w trakcie terapii i po jej zakończeniu [1].

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe jest równie ważne, co leczenie przeciwwirusowe. Pacjentowi należy zapewnić jak największy komfort.

- Leki przeciwgorączkowe

U kobiet w ciąży lekiem z wyboru jest paracetamol należący do kategorii B. Niesteroidowe leki przeciwzapalne i midazolam posiadają kategorię C w I i II trymestrze, w okresie okołoporodowym — D, natomiast w III trymestrze stosowanie jest niedozwolone [13]. W trakcie laktacji można stosować prawie wszystkie dostępne w populacji ogólnej leki przeciwgorączkowe [14].

- Leki przeciwświądowe

Stosuje się doustnie leki przeciwhistaminowe I generacji, na przykład dimetyden czy difenhydramina (kategoria B w ciąży) lub II i III generacji, na przykład loratadyna (kategoria B w ciąży). Nie należy stosować pudrów i papek ze względu na zwiększone ryzyko wtórnego zakażenia bakteryjnego [1].

- Leki przeciwbólowe

W razie potrzeby lekiem pierwszego rzutu jest paracetamol. W razie potrzeby można stosować silniejsze leki zgodnie z drabiną analgetyczną Światowej Organizacji Zdrowie (*World Health Organization,* WHO), jednak większość innych leków przeciwbólowych posiada kategorię C w ciąży oraz D okołoporodowo [1]. W szczególnych przypadkach można rozważyć krótkoterminowe zastosowanie małych dawek tramadolu (kategoria C w ciąży, okołoporodowo — D) [2]. W trakcie laktacji można stosować prawie wszystkie dostępne leki przeciwbólowe, jak w populacji ogólnej [14].

Profilaktyka

Podstawową i najlepszą metodą profilaktyki jest szczepienie przeciwko ospie wietrznej. Zgodnie z aktualnym kalendarzem szczepień jest ono jednak szczepieniem obowiązkowym tylko w określonych przypadkach, gdy narażenie na zakażenie jest szczególnie wysokie ze względu na przesłanki kliniczne i epidemiologiczne. Jako szczepienie zalecane rekomendowane jest dla wszystkich dzieci oraz seronegatywnych kobiet planujących ciążę [15]. Pełne szczepienie zapewnia odporność na całe życie [1]. Kobiety planujące ciążę powinny być szczepione przynajmniej 3 miesiące przed zajściem w ciążę, natomiast po porodzie łącznie z dzieckiem po roku [10].

Dodatkowo dostępna jest również profilaktyka bierna w postaci swoistej immunoglobuliny VZIG, która jest stosowana w profilaktyce poekspozycyjnej u noworodków, których matki chorowały na ospę wietrzną między 5. dniem przed porodem a 2. dniem po porodzie, oraz u pacjentów nieszczepionych, którzy nie chorowali na ospę wietrzną po kontakcie z osobą chorą na ospę wietrzną. U pacjentów z drugiej grupy, gdy nie jest dostępna VZIG, stosuje się profilaktykę farmakologiczną w postaci acyklowiru 800 mg doustnie co 6 godzin przez 7 dni.

VZIG (immunoglobulinę odpornościową przeciwko Varicella-Zoster Virus) również podaje się w celu zapobiegania lub zmniejszenia intensywności zakażenia wirusem ospy wietrznej — półpaśca kobietom w ciąży, których status immunologiczny wskazuje na brak prze-

ciwciał odpornościowych i nowe zakażenie VZV lub są podejrzane o ekspozycję a ich status immunologiczny jest nieznany [1, 5, 9].

W przypadku zakażenia kobiety w ciąży w okresie okołoporodowym należy rozważyć opóźnienie porodu o kilka dni celem doprowadzenia do wytworzenia przeciwciał przez matkę i umożliwienia przeniknięcia ich przez łożysko [5].

Dodatkowo dostępne są metody nieswoiste, takie jak izolacja chorego w okresie wiremii oraz izolacja osób podatnych na zakażenie z kontaktu z osobami w okresie wiremii [1].

Półpasiec

Półpasiec jest chorobą, która tak samo jak ospa wietrzna jest wywoływana przez VZV. W przeciwieństwie do ospy wietrznej jest formą wtórną zakażenia. VZV ulega reaktywacji w stanach obniżonej odporności u osób, które wcześniej przebyły zakażenie pierwotne [1]. W tej sytuacji nie dochodzi do wiremii, co skutkuje małym prawdopodobieństwem zarażenia płodu wrodzoną ospą wietrzną [1, 16]. Zanim pojawią się czynniki umożliwiające reaktywację wirusa, może on przebywać w postaci latentnej w zwojach nerwowych korzeni grzbietowych oraz nerwów czaszkowych [1, 17]. Takie przystosowanie pozwala przetrwać wirusowi wiele lat, nawet gdy w otoczeniu nie znajduje się żadna osoba podatna na zakażenie [17, 18]. Zazwyczaj zachorowania dotyczą osób starszych i zdarzają się tylko raz w życiu — ryzyko powtórnego zachorowania na półpaśca wynosi mniej niż 5% [19]. Może się jednak okazać, że choroba pojawi się u osoby młodszej, również kobiety w ciąży. Znaczna część populacji po 40. roku życia przebyła ospę wietrzną, dlatego w praktyce ta grupa osób jest narażona na przebycie półpaśca [15, 17, 20].

Czynniki ryzyka

Najistotniejsze czynniki ryzyka związane są z obniżeniem odporności typu komórkowego, czyli wiek powyżej 65 lat, nowotwory złośliwe, leczenie immunosupresyjne, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficieny virus*, HIV) [1, 17]. Warto zauważyć, że w tej grupie nie ma kobiet w ciąży, u których półpasiec występuje stosunkowo rzadko. Reaktywacja wirusa może nastąpić już w wieku dziecięcym u dzieci, których matki chorowały na ospę wietrzną po 20. tygodniu ciąży [1]. Z kolei u dzieci matek chorujących na półpaśca w czasie ciąży nie wykazano serologicznych dowodów na zakażenie wewnątrzmaciczne [21].

Zakaźność u osób z kontaktu jest znacznie niższa niż w przypadku ospy wietrznej. Zakażenie przenosi się jedynie poprzez kontakt ze zmianami skórnymi i przez skażone przedmioty na osoby immunoniekompetentne, czyli takie, które nie chorowały na ospę wietrzną [1].

Zachorowanie przez kobietę w ciąży lub po porodzie nie wiąże się z koniecznością izolacji, z powodu niewystępowania wiremii. Odpowiednia higiena wystarczająco zabezpiecza przed transmisją zakażenia. Wyjątkiem są pacjentki niewspółpracujące, które nie stosują się do powyższych zasad. Wtedy izolacja wydaje się być jednym pewnym rozwiązaniem, łącznie z możliwie jak najszybszym wdrożeniem dalszego leczenia w trybie ambulatoryjnym.

W USA na 100 zarejestrowanych przypadków ospy wietrznej u noworodków w 1995 roku, w 5% występowała ona u noworodków urodzonych przez kobiety bez objawów ospy wietrznej w ciąży, gdzie przypuszczalnie przyczyną mógł być półpasiec lub bezobjawowe zakażenie pierwotne u matki. 95% przypadków ospy wietrznej u noworodków wystąpiły, gdy u matki zarejestrowane zostały objawy ospy wietrznej w ciąży, co jednoznacznie wskazuje na przyczynę ospy wietrznej wrodzonej. U 5% noworodków nie udało się zdiagnozować i udowodnić dokładnej przyczyny ospy wietrznej wrodzonej, a co za tym idzie nie odnotowano ani jednego potwierdzonego przypadku ospy wietrznej wrodzonej w przebiegu półpaśca u matki [16].

Przeprowadzono badania, gdyż podejrzewano, że półpasiec u matki zlokalizowany w obszarze dermatomów unerwiających czuciowo macicę oraz okolice krocza może być przyczyną zakażenia płodu, jednakże hipotetyczne ryzyko zakażenia wertykalnego półpaścem zajmującym u kobiety dermatomy od T10 do L1 zostało również wykluczone z powodu braku klinicznych i serologicznych dowodów na zakażenie u płodów urodzonych przez matki chorujące w ciąży na półpaśca występującego w obszarze powyższych dermatomów. Nie potwierdzono ani jednego wewnątrzmacicznego zakażenia półpaścem [22].

Każda infekcja wirusowa u kobiety w ciąży, jak również aktywacja latentnego wirusa, czego wynikiem jest półpasiec, skłania do wnikliwej oceny stanu płodu w badaniach prenatalnych.

Objawy

W trakcie choroby rzadko występują objawy ogólnoustrojowe. Zazwyczaj rozpoczyna się miejscowymi objawami zwiastunowymi, czyli pieczeniem, bólem, drętwieniem i mrowieniem w obrębie zajętego dermatomu. Często objawy te są wyzwalane przez dotyk [1] 3 do 4 dni po wystąpieniu objawów zwiastunowych pojawia się polimorficzna wysypka, która obejmuje 1–2 dermatomy, rzadko przekraczając linię pośrodkową ciała. Ewolucja zmian skórnych obejmuje wymienioną wcześniej polimorficzną wysypkę, przekształcającą się w wykwity pęcherzykowe, które gojąc się pozostawiają strupy. Po ustąpieniu wykwitów, trwającym zazwyczaj 2–4 tygodni, mogą pozostać blizny i przebarwienia. Istotnym elementem półpaśca jest ból oraz świąd, które mogą występować podczas

całego przebiegu choroby oraz utrzymywać się długo po ustąpieniu wszystkich innych objawów jako neuralgia postherpetyczna [1].

Diagnostyka

Tak samo jak w przypadku ospy wietrznej, do diagnostyki półpaśca zazwyczaj wystarcza charakterystyczny obraz kliniczny oraz wywiad zebrany z pacjentem. Dostępne są również badania pomocnicze, wymienione już wcześniej przy omawianiu zakażenia ospą wietrzną, jednak ich wykonywanie u ciężarnych oraz kobiet w połogu nie jest wymagane w przypadku diagnostyki półpaśca. Mogą być wykonywane jedynie w przypadkach wątpliwych i podejrzeniu zachorowania na ospę wietrzną (ryc. 1).

Powikłania

Najczęstszym, a zarazem bardzo kłopotliwym powikłaniem półpaśca jest ból postherpetyczny. Nie należy go ignorować, ponieważ może znacznie pogorszyć jakość życia pacjenta a nawet prowadzić do bezsenności i depresji. Eksperci nie są jednomyślni co do sprecyzowania długości trwania bólu postherpetycznego. Może on towarzyszyć każdemu etapowi choroby i utrzymywać się tygodnie, miesiące, a w skrajnych przypadkach nawet lata po zachorowaniu na półpaśca [1]. Należy zwrócić uwagę, że ryzyko wystąpienia nerwobólu wzrasta z wiekiem i jest ono znikome u osób poniżej 40. roku życia, czyli u większości kobiet w ciąży i połogu [1].

Leczenie

Varicella Zoster Virus może być teratogenny, ale ryzyko uszkodzenia płodu zostało potwierdzone tylko dla zakażenia pierwotnego, czyli zakażenia VZV u kobiety, która nie chorowała na ospę wietrzną w przeszłości lub nie była na nią szczepiona. W przypadku takich pierwotnych zakażeń należy podać immunoglobulinę G przeciwko VZV w ciągu 96 godzin. W przypadku reaktywacji wirusa ospy wietrznej i półpaśca leczenie jest wdrażane zgodnie ze wskazaniami dla populacji ogólnej. Ciąża nie jest wskazaniem do leczenia przeciwwirusowego półpaśca, jeżeli nie wymaga tego stan ogólny ciężarnej. W przypadku nasilenia objawów mogą wystąpić ogólne wskazania do jego leczenia w trakcie ciąży.

Leczenie przeciwwirusowe

Nie każdy chory na półpaśca wymaga leczenia przeciwwirusowego. Należy je jednak wdrożyć, gdy:

- zmiany są zlokalizowane poza tułowiem (błony śluzowe, głowa, w tym półpasiec oczny i uszny, kończyny),
- chory jest po 50. roku życia (u chorych z tej grupy wiekowej ryzyko wystąpienia bólu postherpetycznego jest wysokie),
- choroba występuje u osób z obniżoną odpornością, między innymi zakażonych HIV.

Podanie leków przeciwwirusowych w sposób istotny zmniejsza ryzyko wystąpienia bólu postherpetycznego oraz redukuje jego ciężkość, co skłania również do rozważenia jego zasadności indywidualnie w każdym przypadku spoza grup ryzyka. Najlepiej wdrożyć leczenie do 48 godzin od pojawienia się osutki [1, 23–25].

Doustne leki przeciwwirusowe w postaci acyklowiru (lek z wyboru: kategoria B w ciąży, można podawać podczas laktacji — L2) 800 mg 5 razy dziennie przez 7–10 dni albo walcyklowiru (kategoria C w ciąży, podczas laktacji L3) 1000 mg 3 razy dziennie przez 7 dni, albo famcyklowiru (kategoria C w ciąży, podczas laktacji L3) 500 mg 3 razy dziennie przez 7 dni należy podawać wszystkim pacjentom powyżej 50. roku życia oraz osobom młodszym w przypadku, gdy występuje u nich silny lub umiarkowany ból i osutka jest co najmniej umiarkowana lub zlokalizowana poza tułowiem [1]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że osutka często utrzymuje się dłużej niż są podawane leki, a nie jest to wskazaniem do kontynuacji leczenia.

Hospitalizacja w celu dożylnego podawania leków jest wskazana u noworodków, chorych u których wystąpiły powikłania, osób z upośledzoną odpornością, po przeszczepieniu narządów, z nowotworem złośliwym lub rozsiewem narządowym półpaśca. W takich sytuacjach podaje się acyklowir 10 mg/kg m.c. co 8 godzin. Należy pamiętać o zasadach podawania acyklowiru dożylnie, omówionego przy okazji leczenia ospy wietrznej. Po poprawie stanu chorego można rozważyć zmianę leczenia na formę doustną ambulatoryjnie [25].

Miejscowe leki przeciwwirusowe oraz przeciwbólowe w formie pudrów i papek nie są zalecane tak jak w przypadku leczenia ospy [1]. Odpowiednia higiena i ogólne zasady pielęgnacji skóry oraz wykwitów są tożsame z zaleceniami w leczeniu ospy wietrznej.

Leczenie objawowe

W farmakoterapii objawowej półpaśca u kobiet w ciąży, zastosowanie mają wszystkie elementy wyszczególnione w objawowym leczeniu ospy wietrznej, a dodatkowo zastosowanie w leczeniu przeciwbólowym znajduje lidokaina stosowana miejscowo w postaci plastrów lub żelów (kategoria B/C w ciąży).

Stosowanie NLZP (kategoria C w I i II trymestrze ciąży, D — okołoporodowo, niedozwolone w III trymestrze) nie jest rekomendowane w monoterapii leczenia bólu postherpetycznego, a jedynie wspomagająco przy stosowaniu leków z wyższych poziomów drabiny analgetycznej WHO [26].

Leczenie neuralgii postherpetycznej u kobiet w ciąży

Neuralgia postherpetyczna (*Post-Herpetic Neuralgia,* PHN) jest najczęstszym powikłaniem półpaśca w ciąży. Rozwija się u około 20% pacjentek, najczęściej 4 mie-

siące od pojawienia się wysypki. Dotyczy to małej grupy kobiet, ale jeżeli PHN wystąpi jeszcze przed porodem, to leczenie analgetyczne jest bardzo ograniczone i sprowadza się głównie do paracetamolu oraz miejscowo znieczulających plastrów z lidokainą [27].

Leczenie i postępowanie w przypadku półpaśca i PHN po porodzie

Stosowane w populacji ogólnej w leczeniu bólu postherpetycznego fentanyl, gabapentyna, amitryptylina, pregabalina, prednizon są zaklasyfikowane do kategorii C w ciąży i praktycznie nie znajdują tu zastosowania. Kapsaicyna nie została jak na razie skategoryzowana do grup leków stosowanych w ciąży.

Po porodzie zarówno leczenie półpaśca jak i PHN powinno być zredukowane do preparatów, które nie mają niekorzystnego wpływu na karmienie piersią, więc mogą być stosowane praktycznie wszystkie leki ze wszystkich szczebli drabiny analgetycznej WHO (kategorie Hale'a L1-L3). Gdy wykwity skórne zlokalizowane są w okolicach brodawek sutkowych obu piersi, nie należy karmić dziecka pokarmem matki do czasu całkowitego ich ustąpienia. Przy półpaścu zlokalizowanym na jednej piersi powinno się, do czasu ustąpienia zmian skórnych, karmić wyłącznie drugą [22].

Rezygnacja z karmienia piersią podczas półpaśca, choć zazwyczaj nie jest wskazana z powodu niewystępowanie wiremii, powinna być zawsze indywidualnie rozważona z każdą pacjentką. Uzasadnione jest zapobiegawcze odroczenie karmienia piersią do czasu ustąpienia półpaśca, jeżeli pacjentka zgłasza związane z tym obawy.

Przeniesienie VZV na dziecko już po porodzie może odbywać się w taki sam sposób jak między osobami dorosłymi, czyli przez kontakt z wykwitami skórnymi i ich wydzieliną, dlatego kobiety po urodzeniu dziecka muszą przestrzegać zasad higieny oraz unikać kontaktu dziecka z wykwitami na ich skórze, aby nie dopuścić do zachorowania na ospę wietrzną, szczególnie niebezpieczną u noworodków [1].

Profilaktyka półpaśca

Poza unikaniem bezpośredniego kontaktu ze skórą zainfekowaną półpaścem nie istnieje żadna inna możliwość profilaktyki zakażenia VZV u noworodków, ponieważ szczepionki przeciwko VZV można stosować od 9 miesiąca życia, a zalecane jest od 12 [1].

Noworodki zakażone VZV, należy skierować do szpitala celem odpowiedniego leczenia.

Nie podaje się profilaktycznie leków przeciwwirusowych noworodkom matek chorym na półpasiec ze względu na niskie ryzyko zakażenia. Dopiero noworodkom, u których występują objawy ospy wietrznej należy podać leki przeciwwirusowe [16].

Kobiety planujące ciążę, które przechorowały ospę wietrzną w przeszłości mogą zaszczepić się szczepionką przeciwko półpaścowi, która powinna być podana przynajmniej 3 miesiące przed planowaną ciążą. Kobiet w ciąży nie można szczepić. W USA istnieje skuteczna szczepionka, która jest zarejestrowana i zalecana do stosowania u wszystkich osób powyżej 50 r.ż. Nie jest ona jeszcze dostępna w Polsce, jednak możliwy jest import docelowy tego wyrobu leczniczego z krajów Unii Europejskiej [21].

Kobiety, które nie mają przeciwciał odpornościowych przeciwko VZV powinny zaszczepić się przynajmniej 3 miesiące przed planowaną ciążą, szczepionką przeciwko ospie wietrznej, co uchroni je nie tylko od wystąpienia ospy wietrznej, ale również półpaśca podczas ciąży [22].

Osoba, która w przeszłości nie chorowała na ospę wietrzną, a została zaszczepiona przeciwko VZV, nigdy nie zachoruje również na półpaśca, więc w takim przypadku dodatkowa szczepionka przeciwko półpaścowi jest zbędna [16].

Abstract

Chicken pox and shingles are caused by Varicella Zoster Virus. Chickenpox is a primary form, characterized by high infectivity. It is considered an airborne disease whereas shingles is a re-infection of a latent VZV virus already present in the. It is considered of a lesser significance as it is less infective and virus transmission is limited only to the contact with efflorescence (the rash). In both of the described forms of infection, there are skin eruptions with characteristic evolution. Some elements of pharmacotherapy of pregnant and lactating women differ from standard therapeutic procedures. Also extended diagnosis' process is crucial in this group of patients, on the contrary to the general population in which the characteristic clinical picture is usually sufficient. Chickenpox is especially dangerous for the developing fetus and newborns. Shingles in pregnancy does not affect fetal wellbeing; however, it can be a risk factor for chickenpox in newborns. Every viral infection during pregnancy should lead to an extended assessment of the fetus condition. There is an ambiguous attitude about using an acyclovir in both chickenpox and herpes zoster in pregnant women, however it should always be taken into consideration. Symptomatic treatment is equally important — it includes analgesics, antipyretic and antipruritic treatment. One should remember about prophylaxis, which includes vaccination, specific immunoglobulin and of course avoiding exposure.

Key words: VZV, Varicella Zoster Virus, shingles, chickenpox, pregnant women, puerperium, lactation, acyclovir, immunoglobulin, vaccine

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 8–15

Piśmiennictwo

1. Gajewski P, Duszczyk E, Zaborowski P. Interna Szczeklika – Podręcznik Chorób wewnętrznych. 2012: 2215–2272.
2. Viral Infections of Humans. 2014, doi: 10.1007/978-1-4899-7448-8.
3. Long S, Pickering L, Prober C. Principles and Practice of Pediatrics Infectious Disease. 2012: 1035.
4. Pundri J, Coomarasamy A. Obestetrics: Evidence-Based Algorithms. Cambridge University Press. 2018: 59–79.
5. Bręborowicz G, et al. Położnictwo i Ginekologia. 2015; 1: 335–336.
6. Kligman R, Stanton B, Geme J, et al. Textbook of Pediatrics. 2015: 1584.
7. Bręborowicz G, et al. Położnictwo i Ginekologia. Repetytorium. , 2010, s. : 148.
8. Cinciara J, Juszczyk J. Choroby zakaźne i pasożytnicze. , Lublin 2007: 515–516.
9. Słomko Z, Drews K. Zakażenia perinatalne, tom 1, Poznań 2001: 407–412.
10. Shrim A, Koren G, Yudin M, et al. Management of Varicella Infection (Chickenpox) in Pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2012; 34(3): 287–292, doi: 10.1016/s1701-2163(16)35190-8.
11. VARICELLA PNEUMONIA: CASE REPORT. Annals of Internal Medicine. 1956; 45(3): 518, doi: 10.7326/0003-4819-45-3-518.
12. Henderson GI, Hu ZQ, Johnson RF, et al. Acyclovir transport by the human placenta. J Lab Clin Med. 1992; 120(6): 885–892, indexed in Pubmed: 1453110.
13. Zbiorowa Praca Indeks Leków 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
14. Hole TW, Rowe HE. Medications and Mothers' Milk. Springer Publishing Company, New York 2017.
15. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2018, Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Warszawa 31 października 2017, poz. 108.
16. www.mp.pl/ginekologia/ekspert/152520,czy-podawac-acyklowir-ciezarnej-chorej-na-polpasiec/ (01.03.2018).
17. Bujnowska-Fedak M, Węgierek P. Pacjent z półpaścem w praktyce lekarza rodzinnego. Forum Medycyny Rodzinnej. 2018; 12(3): 107–114.
18. HOPE-SIMPSON RE. THE NATURE OF HERPES ZOSTER: A LONG-TERM STUDY AND A NEW HYPOTHESIS. Proc R Soc Med. 1965; 58: 9–20, indexed in Pubmed: 14267505.
19. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. Medicine (Baltimore). 1982; 61(5): 310–316, indexed in Pubmed: 6981045.
20. https://choroby-zakazne.mp.pl/choroby/158210,polpasiec (30.12.2017).
21. Shingles. Dermatology Therapy. 2004: 530–530, doi: 10.1007/3-540-29668-9_2483.
22. Pupco A, Bozzo P, Koren G. Herpes Zoster During Pregnancy. Can Fam Physician. 2011.
23. Panickar A, Serpell M. Guidelines for General Practitioners on Treatment of Pain in Post-Herpetic Neuralgia. https://herpes.org.uk/wp-content/uploads/2015/10/Guidelines-for-PHN-by-Dr-Serpell.pdf (30.12.2017).
24. Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, et al. Treatment of acute herpes zoster: effect of early (< 48 h) versus late (48-72 h) therapy with acyclovir and valaciclovir on prolonged pain. J Infect Dis. 1998; 178 Suppl 1: S81–S84, indexed in Pubmed: 9852981.
25. Szenborn L, Kraszewska-Głomba B, Jackowska T, et al. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. J Infect Chemother. 2016; 22(2): 65–71, doi: 10.1016/j.jiac.2015.10.003, indexed in Pubmed: 26643900.
26. Panikar A, Serpell M. Guidelines for General Practitioners on Treatment of Pain in Post-Herpetic Neuralgia.
27. Shingles. SpringerReference., doi: 10.1007/springerreference_32987.

VIA MEDICA

Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2019
tom 4, nr 1, strony 16–22
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2451–0122

Cholestaza wewnątrzwątrobowa w ciąży

Cholestasis of pregnancy

Agata Karowicz-Bilińska

I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Klinika Patologii Ciąży, Łódź, Polska

Streszczenie

Cholestaza wewnątrzwątrobowa jest jedną z dysfunkcji wątroby obserwowaną podczas ciąży. Klinicznie manifestuje się uporczywym, nasilającym się świądem skóry, którego przyczyną są podwyższone stężenia kwasów żółciowych. Najczęściej pojawia się w trzecim trymestrze ciąży, ale coraz częściej również w drugim. Etiologia cholestazy nie jest do końca poznana. Jest to zaburzenie funkcji komórki wątrobowej występujące jedynie podczas ciąży i wraz z ciążą przemijające. Dużą rolę odgrywają siarkowe metabolity progesteronu oraz czynniki genetyczne. Diagnostyka polega na ocenie stężenia kwasów żółciowych oraz enzymów wątrobowych. Ze względu na stężenie kwasów żółciowych można podzielić cholestazę na postać łagodną (stężenie kwasów żółciowych między 10 a 20 µmol/l), umiarkowaną o (20–40 µmol/l) i ciężką (> 40 µmol/l). Cholestaza powoduje wzrost ryzyka niedotlenienia oraz zgonu wewnątrzmacicznego, obecności smółki w płynie owodniowym i ryzyka RDS, porodu przedwczesnego, stanu przedrzucawkowego, zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego, a także krwotoku poporodowego. Postępowaniem z wyboru jest monitorowanie parametrów biochemicznych cholestazy, stanu wewnątrzmacicznego płodu oraz podawanie kwasu ursodeoksycholowego i w zależności od skuteczności terapii nawet przedwczesne zakończenie ciąży.

Słowa kluczowe: cholestaza wewnątrzwątrobowa, ciąża, kwas ursodeoksycholowy

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 16–22

Wstęp

Cholestaza wewnątrzwątrobowa w ciąży (*intrahepatic cholestasis of pregnancy,* ICP) jest jedną z dysfunkcji wątroby obserwowaną podczas ciąży. Upośledzenie czynności wątroby w ciąży może również występować między innymi w zespole HELLP oraz ostrym stłuszczeniu wątroby [1]. Różnicowanie chorób wątroby w ciąży obrazuje tabela 1.

Cholestaza wewnątrzwątrobowa w ciąży klinicznie manifestuje się uporczywym, nasilającym się świądem skóry. Początkowo, najczęściej świąd dotyczy stóp i dłoni, ale może dotyczyć całego ciała. Choroba ta najczęściej pojawia się w trzecim trymestrze ciąży, ale coraz częściej opisywane są przypadki wcześniejszego jej występowania [2].

Świądowi towarzyszą nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, podwyższenie stężeń enzymów: transaminaz (alaninowej — AlAt oraz asparaginianowej — AspAt), gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz kwasów żółciowych. Cholestaza jest powikłaniem ciąży o dobrym rokowaniu dla matki, ale często poważnym dla płodu, z podwyższonym ryzykiem wcześniactwa i zgonu wewnątrzmacicznego [1 ,3].

Częstość występowania cholestazy ciężarnych waha się od 0,3 do prawie 28% w zależności od regionu, grup etnicznych, czynników środowiskowych, a nawet pór roku, zwiększając się w miesiącach zimowych. W USA częstość w zależności od stanu waha się od 0,32% do 5,6%. Rozkład zachorowań w Europie również jest zróżnicowany od około 0,5% we Włoszech i Hiszpanii do 1,5% w krajach skandynawskich. Najwyższy odsetek zachorowań wyno-

Adres do korespondencji: Agata Karowicz-Bilińska, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Klinika Patologii Ciąży, Łódź, Polska, e-mail: agakar@interia.pl

Tabela 1. Dysfunkcje wątroby w ciąży. Na podstawie Kamimura K. i wsp. [4]

Jednostka chorobowa	Niepowściągliwe wymioty	Cholestaza ciężarnych	Preeklampsja eklampsja	Zespół HELLP	Ostre stłuszczenie wątroby
Trymestr ciąży	Pierwszy	Drugi i trzeci	Trzeci	Trzeci	Trzeci
Częstość (%)	0,3–2,0	0,1–1,5	5–10	0,2–0,6	0,01
Objawy kliniczne	Mdłości, wymioty odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, witaminowe	Świąd, miernie podwyższone enzymy wątrobowe, podwyższone kwasy żółciowe, nienasilona żółtaczka	Wysokie ciśnienie krwi, obrzęki, białkomocz, DIC, miernie podwyższone enzymy wątrobowe	Wysokie ciśnienie krwi, obrzęki, białkomocz, miernie lub znacznie podwyższone enzymy wątrobowe	Mdłości, wymioty, hipoglikemia, kwasica mleczanowa, znacznie podwyższone enzymy wątrobowe
Patogeneza	Głodzenie, zaburzenia motoryki żołądka, czynniki hormonalne, psychologiczne	Czynniki hormonalne	Mikroskrzepliny złogi fibryny, dysfunkcja śródbłonka aktywacja koagulacji	Mikroskrzepliny złogi fibryny, dysfunkcja śródbłonka aktywacja koagulacji	Stłuszczenie mikronaczyń
Podłoże genetyczne	Mutacja LCHAD (*Long-chain 3-hydroxyl coenzyme A dehydrogenase),* Niedobór palmitotyloransferazy I	Mutacja MDR3, BSEP	Remodeling naczyń, peroksydacja lipidów, czynniki immunologiczne	Remodeling naczyń, peroksydacja lipidów, czynniki immunologiczne	Mutacja LCHAD
Postępowanie	Nawadnianie, uzupełnianie niedoborów, leki przeciwwymiotne	Kwas ursodeoksycholowy	Stabilizacja i kontrola ciśnienia	Wcześniejsze zakończenie ciąży	Wcześniejsze zakończenie ciąży plazmafereza, przeszczep wątroby
Nawroty	Częste	50–70%	Rzadkie	Rzadkie	U osób z mutacją LCHAD częste

szący 27,6% stwierdzono u Indian plemienia Araukanos zamieszkałych w Chile [5, 6].

Etiologia

Etiologia cholestazy ciężarnych nie jest do końca poznana. Jest to zaburzenie funkcji komórki wątrobowej występujące jedynie podczas ciąży i wraz z ciążą przemijające.

Podczas ciąży obserwuje się zwolnienie przepływu żółci przez zrazik wątrobowy na skutek jej zagęszczenia oraz wpływu hormonów sterydowych, głównie progesteronu na pęcherzyk żółciowy i drogi wyprowadzające żółć. Relaksacja mięśniówki gładkiej powoduje zaburzenie funkcji o charakterze dyskinezy dając spowolnienie przepływu żółci.

Prawdopodobną przyczyną cholestazy jest zachodząca podczas ciąży zmiana składu żółci pod względem proporcji między kwasami żółciowymi hydrofilnymi, a hydrofobowymi na korzyść hydrofobowych. Jako inną możliwą przyczynę wskazuje się efekt działania hormonów, wysokich stężeń progesteronu oraz nadwrażliwości na estrogeny. Metabolity progesteronu w postaci siarczków progesteronu (3 beta-sulfated progesterone) osiągają podczas ciąży znacznie wyższe stężenia niż poza nią, powodując zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych i cholesterolu. Znacznie podwyższone stężenia siarczków progesteronu, wyższe niż w ciąży fizjologicznej obserwuje się w ciąży powikłanej cholestazą. Siarczki progesteronu mają zdolność do kompetycyjnego hamowania metabolizmu kwasów żółciowych [1].

Działają agonistycznie z kwasami żółciowymi na receptor dla kwasów żółciowych BAR (*bile acid receptor*) nazywany również receptorem farnesoid X (FXR) lub jądrowym receptorem 1H4 (*nuclear receptor 1H4,* NR1H4). Najwyższą gęstość receptora FXR obserwuje się w wątrobie. Naturalnymi ligandami dla niego są kwasy żółciowe. Najważniejszą funkcją tego receptora podczas jego aktywacji jest supresja syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu, przez działanie na enzym cholesterol 7-alfa hydroksylazę (CYP7A1). Receptor FXR

bierze również udział w regulacji stężenia trójglicerydów w wątrobie [7].

Siarczki progesteronu mogą również hamować działanie białek transportowych regulujących transport żółci i kwasów żółciowych przez wpływ na przykład na białko transportowe NCTP (*sodium/taurocholate cotransporting polypeptide*), które jest głównym transporterem kwasów żółciowych w cyklu wątrobowo-jelitowym oraz białka BSEP (*bile Salt export pump*) z rodziny białek MDR/TAP. BSEP odpowiadające za transbłonowy transport taurocholanów i innych sprzężonych cholanów do żółci jest głównym czynnikiem determinującym tworzenie i przepływ żółci w wątrobie. Hamowanie tych białek transportowych prowadzi do nasilenia cholestazy i hypercholanemii [8, 9].

Ostatnie badania wskazują, że jeden z metabolitów siarczku progesteronu — siarczek epiallopregnanolonu jest znacznie podwyższony u ciężarnych z wewnątrzwątrobową cholestazą (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP), a współwystępowanie jego wysokich stężeń z kwasem cholowym nasila hypercholanemię i prowadzi do zaburzenia ekspresji genów odpowiedzialnych za homeostazę w zakresie kwasów żółciowych. Powoduje to hamowanie receptora FXR zmniejszając wypływ kwasów żółciowych oraz wydzielanie czynnika wzrostu fibroblastów 19 (FGF19) [10]. FGF19 jest białkiem regulującym syntezę kwasów żółciowych i wpływającym na metabolizm lipidów [11].

Zwraca się również uwagę na prawdopodobną rolę czynników genetycznych w patogenezie ICP, co może tłumaczyć endemiczne czy rodzinne występowanie tego powikłania ciąży.

Jedną z częściej występujących mutacji wpływających na wystąpienie cholestazy jest mutacja genu regulującego syntezę białka MDR-3 (*multidrug resistance protein-3*). MDR-3 jest białkiem błonowym zaliczanym do ABC transporterów. Mutacja genu regulującego jego syntezę powoduje upośledzenie czynności układów transportowych wydzielania żółci. Genem kodującym to białko jest gen ABCB4. Białko MDR-3 wpływa również na transport fosfolipidów z hepatocytów do żółci [11].

Na transport kwasów żółciowych wpływa także białko MRP2 (*multidrug resistance protein-2*) należące podobnie jak białko MDR3 do grupy ABC transporterów. Mutacja genu regulującego syntezę białka MRP2 jest często stwierdzana u osób z cholestazą wewnątrzwątrobową.

Cholestaza może również pojawić się u ciężarnych, u których występuje subkliniczne, bezobjawowe wcześniejsze uszkodzenie wątroby, wynikające najczęściej z obecności wirusowego zapalenia wątroby typu C. W Polsce system opieki zdrowotnej nad kobietą ciężarną zobowiązuje do wykonania w pierwszym trymestrze ciąży badania w kierunku obecności przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C, dzięki czemu ciężarne z dodatnim wynikiem wcześnie są objęte odpowiednią opieką.

W patogenezie cholestazy duże znaczenie wydają się mieć pojedyncze polimorfizmy nukleotydów dotyczące genów ABCB4 białka MDR3 oraz ABCB11 białka BSEP [12].

Wśród innych przyczyn cholestazy na podłożu genetycznym należy wymienić mutacje chromosomu autosomalnego drugiej pary w regionie p-23, mutację genu kodującego syntezę konwertazy angiotensyny.

Do rozwoju cholestazy prowadzi również uszkodzenie receptora dla hormonów sterydowych i ksenobiotyków SXR (*human steroid, human xenobiotic receptor*) prowadząc do zaburzenia detoksykacji leków i kwasów żółciowych [8].

Czynnikami ryzyka wystąpienia cholestazy wewnątrzwątrobowej ciąży są: niepowściągliwe wymioty w pierwszym trymestrze ciąży, ciąża uzyskana w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego ze względu na stosowanie dużych dawek leków obciążających wątrobę oraz trzeci trymestr ciąży ze względu na wysokie stężenia siarczków progesteronu uszkadzających białka transportowe. Wśród czynników ryzyka wymienia się również ciążę mnogą, która podnosi ryzyko czterokrotnie, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, rodzinny wywiad w kierunku cholestazy wewnątrzwątrobowej i zaawansowany wiek matki [13].

Ze względu na czas wystąpienia cholestazy podzielono ją na wczesną przed 28. tygodniem ciąży i późną po 28. tygodniu. W grupie wczesnej cholestazy stwierdzono wyższy odsetek porodów przedwczesnych i zagrożenia wewnątrzmacicznego płodu [13].

Obraz kliniczny

Dominującym objawem cholestazy jest świąd skóry. Jest on efektem działania soli kwasów żółciowych gromadzących się w tkance podskórnej, zdolnych do drażnienia czuciowych zakończeń nerwowych. Objaw ten występuje w 98% przypadków cholestazy. Nasilenie świądu skóry może świadczyć o wzroście stężenia kwasów żółciowych, a tym samym o progresji choroby.

Nasilenie świądu ocenia się jako mierne, gdy nie zaburza snu, średnie, gdy zaburza sen i budzi pacjentkę oraz nasilone, gdy zaburza normalne funkcjonowanie pacjentki. Świąd początkowo dotyczy skóry dłoni i stóp, ale wraz z rozwojem choroby dotyczyć może nie tylko całych kończyn, ale również skóry pleców i brzucha. Na skórze obserwuje się przeczosy, często z odczynem zapalnym na skutek bakteryjnych nadkażeń.

Żółtaczka i odbarwienie stolca występuje rzadko i pojawia się około 4 tygodnie po wystąpieniu świądu skóry. Powikłanie to występuje u około 17% kobiet z cholestazą [1].

W ciąży fizjologicznej obserwuje się wyższe stężenia kwasów żółciowych niż poza nią. Wraz z rozwojem ciąży

stężenie kwasów żółciowych rośnie osiągając wartości do 3 µmol/l. Zjawisko to zależne jest od sprzężonych z tauryną dwuhydroksykwasów żółciowych. Wartości przekraczające 10 µmol/l są podstawą do rozpoznania cholestazy.

Ze względu na stężenie kwasów żółciowych można podzielić cholestazę na postać łagodną, gdzie wartości kwasów żółciowych mieszczą się między 10 a 20 µmol/l, umiarkowaną 20–40 µmol/l i ciężką > 40 µmol/l [14].

Diagnostyka biochemiczna cholestazy to oprócz podwyższonego stężenia kwasów żółciowych wzrost stężenia aminotransferaz, od 3 do 10 razy ponad normę. Im wyższe stężenia, tym masywniejsze jest uszkodzenie komórki wątrobowej. Wartości dehydrogenazy alfa-maślanowej (GGTP) są również podwyższone. Hiperbilirubinemia występuje rzadko i osiąga wartości około 1,5–4 mg/dl. W części przypadków obserwuje się również dyslipidemię z podwyższonymi wartościami trójglicerydów i frakcji LDL, niewielką kwasicę metaboliczną oraz nieprawidłowy wynik testu obciążenia glukozą (oral glucose tolerance test, OGTT).

Kwasy żółciowe zwiększają wrażliwość mięśni gładkich na oxytocynę przez obniżenie progu pobudliwości komórki mięśnia gładkiego. Dają również wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego oraz wzrost liczby receptorów oksytocynowych. Innym mechanizmem działania jest pobudzenie syntezy prostaglandyn i modyfikacja syntezy sterydów. Kwasy żółciowe na tej drodze wpływają na wzrost zagrożenia porodem przedwczesnym. Na skutek ich działania dochodzi do pobudzenia perystaltyki jelit płodu i oddania smółki. Obecność smółki w płynie owodniowym stanowi zagrożenie zespołem aspiracji smółki, a w jego konsekwencji niewydolności oddechowej wymagającej poporodowo leczenia na oddziale intensywnej opieki.

Działanie kwasów żółciowych na naczynia nie jest do końca wyjaśnione, ale podejrzewa się, że mogą one mieć działanie wazorestrykcyjne powodując niedotlenienie wewnątrzmaciczne płodu.

Kwasy żółciowe o charakterze hydrofobowym mają powinowactwo do fosfolipidowych błon komórkowych. W nadmiarze (głównie kwas cholowy) działają uszkadzająco na błonę komórkową powodując początkowo utratę płynności, a następnie wzrost jej przepuszczalności. Zaburzeniu ulega funkcja mitochondriów nasilając procesy oksydacyjne w komórce prowadzące do peroksydacji lipidów i zapoczątkowując uszkadzanie komórki. Hydrofobowe kwasy żółciowe aktywują komórki Kupffera, które uwalniają substancje o działaniu wolnorodnikowym nasilające stres oksydacyjny prowadzący do uszkodzenia błony komórkowej.

Do uszkodzenia komórki wątrobowej oprócz kwasów żółciowych prowadzić może niedobór selenu, wzrost stężenia kwasu erukowego (omega-8), niedobór glutationu jako jednego z najważniejszych wewnątrzpochodnych antyoksydantów oraz przewlekłe zatrucie pestycydami.

Uszkodzenie komórki wątrobowej może wywołać zaburzenie produkcji białkowych czynników krzepnięcia skutkujące nasileniem fibrynolizy, wzrostem syntezy plazminy oraz wzrostem stężenia produktów degradacji fibrynogenu i fibryny oraz D-dimerów fibryny. Obserwuje się również obniżenie syntezy antytrombiny III [2].

Ostatnie badania wskazują na korelację cholestazy o ciężkim nasileniu z występowaniem stanu przedrzucawkowego, co sugeruje konieczność diagnostyki w tym kierunku u pacjentek z cholestazą. Preeklampsja pojawia się 2–4 tygodnie po objawach cholestazy — najpierw stwierdza się białkomocz a w dalszej kolejności nadciśnienie [14].

Powikłania dla płodu

Analiza ciąż powikłanych cholestazą wskazuje na wzrost ryzyka niedotlenienia wewnątrzmacicznego w 44% ciąż oraz zgonu wewnątrzmacicznego powyżej 37. tygodnia do 4%. W około 27% przypadków stwierdza się obecność smółki w płynie owodniowym i w związku z tym ryzyko RDS, chemicznego zapalenia płuc oraz niedodmy. Wzrasta ryzyko porodu przedwczesnego, stanu przedrzucawkowego oraz zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego (do 36%) i krwotoku poporodowego (do 22%) [15].

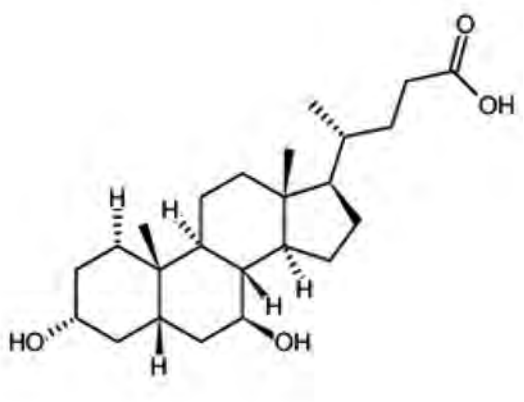
Przypuszcza się, że przyczyną wzrostu ryzyka zgonu wewnątrzmacicznego może być wpływ kwasów żółciowych na restrykcję naczyń prowadzącą do wzrostu oporów naczyniowych i ograniczenia przepływu przez łożysko. Innym mechanizmem mogącym być przyczyną zgonu wewnątrzmacicznego jest bezpośrednie działanie kwasów żółciowych na mięsień sercowy powodujące zaburzenia rytmu i asystolie. Brak zapasów glikogenu w wątrobie ciężarnej i płodu może powodować głęboką hipoglikemię mogącą również być czynnikiem ryzyka zgonu wewnątrzmacicznego [6].

Postępowanie

Celem leczenia zachowawczego jest obniżenie stężenia hydrofobowych kwasów żółciowych przez zastąpienie ich naturalnymi kwasami żółciowymi o charakterze hydrofilowym jakim jest na przykład kwas ursodeoksycholowy (UDCA) (ryc. 1). Wypierają one kwasy hydrofobowe z sąsiedztwa błon komórkowych i je stabilizują, powodują również wzrost wydalania w moczu siarczków progesteronu.

UDCA stosowany jest doustnie w dawce 10–16 mg/kg/dobę, najczęściej zaleca się podawanie leku 2–3 x na dobę po 250–300 mg [16].

Ze względu na ryzyko niedoboru witaminy K biorącej udział w syntezie osoczowych czynników krzepnięcia krwi z grupy protrombiny (II, VII, IX i X) uzasadnione jest jej podawanie u ciężarnych z wydłużonym czasem pro-



Rycina 1. Wzór kwasu ursodeoksycholowego

trombinowym w dawce 10 mg dziennie, celem obniżenia ryzyka krwotoku poporodowego [17]. Leczenie należy prowadzić w warunkach szpitalnych.

Monitorowanie polega na nadzorze nad płodem oraz kontroli parametrów biochemicznych. Stosuje się dietę lekkostrawną i niskotłuszczową. Nadzór nad płodem powinien obejmować obserwację za pomocą aktywności ruchowej płodu, monitorowania kardiotokograficznego (KTG) i ultrasonograficznego (USG). Spadek aktywności ruchowej płodu obserwuje się na kilka godzin przed zagrożeniem, a prawidłowe testy NST do 2 dni przed obumarciem płodu. Przydatność przepływów naczyniowych jest w tych przypadkach dyskusyjna.

Badania biochemiczne jak oznaczenie stężenia kwasów żółciowych, enzymów wątrobowych i układu krzepnięcia powinny być wykonywane co najmniej 1 raz w tygodniu [16].

W niektórych przypadkach obserwuje się brak efektu terapeutycznego pomimo zastosowania kwasu ursodeoksycholowego i z tego powodu poszukuje się innych możliwości terapeutycznych na drodze blokowania receptorowego. Dzięki blokowaniu receptorów uzyskuje się modyfikację procesu tworzenia żółci. Do tej grupy substancji należą antagonista jądrowych receptorów farnesoid X (FXR), retinoid X receptor (RXR), peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα), pregnane X receptor (PXR), błonowy receptor czynnika wzrostu fibroblastów 4 (FGFR4) i apical sodium BA transporter (ASBT) (wpływa podobnie jak UDCA za pomocą 23-C homologu UDCA), błonowy receptor fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4), apical sodowy BA transporter (ASBT) oraz 23-C homolog UDCA [17, 18].

W przypadku braku poprawy biochemicznych wykładników cholestazy i narastania objawów klinicznych należy rozważyć wcześniejsze zakończenie ciąży drogami natury lub cięciem cesarskim po przygotowaniu betametazonem.

W literaturze istnieją publikacje, w których opisywane jest stosowanie innych metod jak podawanie dexametazonu, pomimo ryzyka powikłań krwotocznych w OUN płodu oraz zastosowanie plazmaferezy [19, 20].

Zwraca się również uwagę na możliwość zastosowania obok UDCA s-adenozylometioniny w terapii cholestazy w ciąży, jako leczenia wspomagającego przez synergistyczne działanie z UDCA obniżające stężenie kwasów żółciowych [21, 22].

Termin zakończenia ciąży uzależnia się od stężenia kwasów żółciowych we krwi. Wartości stężeń 10–39 μmol/l obligują do zakończenia ciąży po 38. tygodniu, 40–99 μmol/l po 36. tygodniu a 100 μmol/l i powyżej już po 34. tygodniu ciąży [22, 23].

Pamiętać należy o wzroście zagrożenia niedotlenieniem wewnątrzmacicznym płodu po 38. tygodniu ciąży nawet w przypadku cholestazy o umiarkowanym nasileniu.

Sposób zakończenia ciąży — drogami natury czy cięciem cesarskim zależy od warunków do odbycia porodu i szansy powodzenia jego indukcji [24, 25].

Postępowanie wobec ciężarnych po przebytej w poprzedniej ciąży cholestazie, ze względu na 60% prawdopodobieństwo wystąpienia w kolejnej ciąży, opierać się powinno na profilaktyce za pomocą diety wątrobowej i stosowaniu tłuszczów roślinnych oraz suplementacji preparatami witaminowymi zawierającymi selen i witaminę E. Dopuszcza się również zastosowanie UDCA doustnie w dawce 2 x 300 mg na dobę od drugiego trymestru ciąży.

Ocena wykładników biochemicznych cholestazy powinna być prowadzona od drugiego trymestru ciąży co około 2 tygodnie [3, 9, 15].

Wnioski

1. Cholestaza wewnątrzwątrobowa wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu wewnątrzmacicznego.
2. Leczeniem z wyboru jest stosowanie UDCA.
3. Wartości stężeń kwasów żółciowych są parametrem decydującym o terminie zakończenia ciąży.

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is one of hepatic malfunctions observed in pregnancy. Itching is the main symptom observed in cholestasis of pregnancy as the effect of elevated bile acids. Itching is more common during the third trimester of pregnancy, but sometimes begins earlier, in second trimester. Etiology of cholestasis of pregnancy is still unclear. Cholestasis occurs only in course of pregnancy and resolve rapidly after delivery. The main role in this disorders plays progesterone sulfates metabolites and genetic predisposition. The diagnosis is based on the presence of elevated concentration of bile acids and of aminotransferases in the blood serum. Due to the bile acid concentration cholestasis could be divided into 3 stages: benign (10–20 μmol/L), mild ICP (20–40 μmol/L) and severe ICP (≥ 40 μmol/L) with regard to serum bile acids concentration. Poor perinatal outcome is related to an increased risk of sudden intrauterine death of the fetus, pre-term delivery, meconium-stained amniotic fluid (MSA), preeclampsia, elevated incidence of caesarian section and postpartum hemorrhage. Preferred management is bile acids, fetal wellbeing monitoring, treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) and dependent to the obtained results early elective delivery.

Key words: intrahepatic cholestasis, pregnancy, ursodeoxycholic acid

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 16–22

Piśmiennictwo

1. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018; 231: 180–187, doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041, indexed in Pubmed: 30396107.
2. Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. Obstet Gynecol Surv. 2002; 57(1): 47–52, indexed in Pubmed: 11773831.
3. Riely CA, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Liver Dis. 2004; 8(1): 167–176, doi: 10.1016/S1089-3261(03)00131-4, indexed in Pubmed: 15062199.
4. Kamimura K, Abe H, Kawai H, et al. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. World J Gastroenterol. 2015; 21(17): 5183–5190, doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5183, indexed in Pubmed: 25954092.
5. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World Journal of Gastroenterology. 2009; 15(17): 2049, doi: 10.3748/wjg.15.2049.
6. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. BJOG. 2013; 120(6): 717–723, doi: 10.1111/1471-0528.12174, indexed in Pubmed: 23418899.
7. Jiao Y, Lu Y, Li Xy. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. Acta Pharmacol Sin. 2015; 36(1): 44–50, doi: 10.1038/aps.2014.116, indexed in Pubmed: 25500875.
8. Noe J, Kullak-Ublick GA, Jochum W, et al. Impaired expression and function of the bile salt export pump due to three novel ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis. J Hepatol. 2005; 43(3): 536–543, doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.020, indexed in Pubmed: 16039748.
9. Abu-Hayyeh S, Williamson C. Progesterone metabolites as farnesoid X receptor inhibitors. Dig Dis. 2015; 33(3): 300–306, doi: 10.1159/000371565, indexed in Pubmed: 26045261.
10. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. Hepatology. 2013; 57(2): 716–726, doi: 10.1002/hep.26055, indexed in Pubmed: 22961653.
11. Miyata M, Hata T, Yamakawa H, et al. Involvement of multiple elements in FXR-mediated transcriptional activation of FGF19. J Steroid Biochem Mol Biol. 2012; 132(1-2): 41–47, doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.04.008, indexed in Pubmed: 22561792.
12. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. Semin Liver Dis. 2010; 30(2): 134–146, doi: 10.1055/s-0030-1253223, indexed in Pubmed: 20422496.
13. Floreani A, Gervasi M. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clinics in Liver Disease. 2016; 20(1): 177–189, doi: 10.1016/j.cld.2015.08.010.
14. Raz Y, Lavie A, Vered Y, et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213(3): 395.e1–395.e8, doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.011, indexed in Pubmed: 25979617.
15. Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J, Marciniak B. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych. Ginekol Pol. 2012; 83: 713–717.
16. Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. Case Rep Obstet Gynecol. 2017; 2017: 5646247, doi: 10.1155/2017/5646247, indexed in Pubmed: 28680707.
17. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6): CD000493, doi: 10.1002/14651858.CD000493.pub2, indexed in Pubmed: 23794285.

18. Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. J Hepatol. 2015; 62(1 Suppl): S25–S37, doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.023, indexed in Pubmed: 25920087.
19. Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, et al. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. J Obstet Gynaecol. 2006; 26(2): 110–114, doi: 10.1080/01443610500443246, indexed in Pubmed: 16483964.
20. Ovadia C, Lövgren-Sandblom A, Edwards LA, et al. Therapeutic plasma exchange as a novel treatment for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: Case series and mechanism of action. J Clin Apher. 2018; 33(6): 638–644, doi: 10.1002/jca.21654, indexed in Pubmed: 30321466.
21. Shen Yi, Zhou J, Zhang S, et al. Is It Necessary to Perform the Pharmacological Interventions for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy? A Bayesian Network Meta-Analysis. Clin Drug Investig. 2019; 39(1): 15–26, doi: 10.1007/s40261-018-0717-2, indexed in Pubmed: 30357607.
22. Zhang Y, Lu L, Victor DW, et al. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. Hepat Mon. 2016; 16(8): e38558, doi: 10.5812/hepatmon.38558, indexed in Pubmed: 27799965.
23. Kremer AE, Wolf K, Ständer S. [Intrahepatic cholestasis of pregnancy : Rare but important]. Hautarzt. 2017; 68(2): 95–102, doi: 10.1007/s00105-016-3923-y, indexed in Pubmed: 28074213.
24. Cholestasis of Pregnancy, Intrahepatic. SpringerReference. , doi: 10.1007/springerreference_110189.
25. Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015; 28(18): 2254–2258, doi: 10.3109/14767058.2014.984605, indexed in Pubmed: 25371372.

PRACA POGLĄDOWA

VIA MEDICA

Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2019
tom 4, nr 1, strony 23–33
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2451–0122

Breast is the best — czyli co każdy ginekolog o karmieniu piersią wiedzieć powinien

Breast is the best — what gynecologist should know about breastfeeding

Marta Młodawska[1], Jakub Młodawski[2], Grażyna Pazera[1], Wojciech Rokita[2,3]

[1]Klinika Neonatologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
[2]Klinika Położnictwa i Ginekologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
[3]Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

Streszczenie

Mleko matki jest optymalnym i najlepszym sposobem karmienia niemowląt rekomendowanym przez wszystkie liczące się towarzystwa naukowe. Udowodniono długoterminowe korzyści wynikające z karmienia piersią zarówno dla dzieci, jak i dla ich matek. Niezaprzeczalny jest również korzystny aspekt ekonomiczny i społeczny wiążący się z karmieniem naturalnym. Lekarze położnicy i neonatolodzy mają obowiązek uświadamiania kobietom, że naturalny pokarm jest bardziej wartościowy niż mleko modyfikowane. Celem poniższego artykułu jest zaktualizowanie i pogłębienie wiedzy lekarzy opiekujących się kobietami w wieku prokreacyjnym na temat karmienia piersią, a także omówienie wielu zagadnień i problemów z nim związanych oraz obalenie mitów dotyczących karmienia piersią.

Słowa kluczowe: karmienie piersią, mleko matki, karmienie naturalne, zapalenie piersi, przeciwwskazania

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 23–33

Wstęp

Mleko matki ze względu na swój unikalny skład jest optymalnym i najlepszym sposobem karmienia wszystkich niemowląt. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, WHO), Amerykańska Akademia Pediatryczna (*American Academy of Pediatric*, AAP), Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) jednogłośnie rekomendują przez pierwsze 6 miesięcy życia karmienie wyłącznie karmienie piersią [1–3] (to znaczy bez dopajania i dokarmiania; wyjątek stanowią przyjmowane przez dziecko leki i suplementy) i jego dalszą kontynuację w zależności od potrzeb matki i dziecka. Udowodniono bezpośrednie, jak i potencjalnie długoterminowe korzyści wynikające z karmienia piersią, dotyczące zarówno matki, jak i dziecka. Niezaprzeczalny jest również korzystny aspekt ekonomiczny i społeczny wiążący się z karmieniem naturalnym. Wydaje się, że ciągłe aktualizowanie i pogłębianie wiedzy przez lekarzy mających bezpośredni kontakt z matką karmiącą i niemowlęciem, ma ogromne znaczenie w inicjacji karmienia naturalnego, a także w okresie czasu jego kontynuowania przez matkę.

Korzyści dla matki

Udowodniono, że karmienie piersią zapewnia kobiecie karmiącej kliniczne korzyści, nie tylko w czasie laktacji, ale również w długim okresie po jej zaprzestaniu.

Wśród korzyści bezpośrednich (krótkoterminowych) należy wymienić:

— sprawną i szybszą inwolucję macicy po porodzie spowodowaną stymulacją wydzielania endogennej oksytocyny podczas karmienia piersią [4]. Oksytocyna działa również jako neurotransmiter w ośrodkowym układzie nerwowym i odgrywa ważną rolę w odpowiedzi na

Adres do korespondencji: Jakub Młodawski, Klinika Położnictwa i Ginekologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach, e-mail: kuba.mlodawski@gmail.com

stres wywierając pozytywny wpływ na zacieśnianie więzi pomiędzy nowonarodzonym dzieckiem i matką. W porównaniu z niemowlętami karmionymi sztucznie, matki karmiące naturalnie rzadziej dopuszczają się zaniedbań i nadużyć wobec swoich dzieci [5];
- umożliwienie szybszej redukcji masy ciała po porodzie [6];
- ochronny wpływ na wystąpienie depresji poporodowej (przyczyny jej powstawania są wciąż mało znane [7];
- wydłużenie okresu bezowulacyjnego [8]. Karmienie piersią nie może być jednak traktowane jako pewna metoda antykoncepcyjna.

Korzyści długoterminowe to:
- zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi (skumulowany iloraz szans [*odds ratio,* OR]) 0,90; 95% CI 0,82–0,99) [9], jajnika (OR 0,70, 95% CI 0,64–0,77) [10], endometrium (OR 0,89, 95% CI 0,81–0,98) [11];
- zwiększenie gęstości kości (*bone mineral density,* BMD) u pacjentek, które karmiły piersią w przeszłości [12]. Wyniki badań dotyczących wpływu karmienia piersią na występowanie osteoporozy w wieku podeszłym nie są jednak jednoznaczne;
- redukcja ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego [13] u kobiet karmiących w porównaniu do kobiet, które nie karmiły (OR = 0,93, 95% CI 0,91–0,95), dodatkowo ryzyko to maleje wraz z długością okresu karmienia piersią (< 6 miesięcy karmienia piersią OR = 0,92, 95% 0,88–0,96, 6–12 miesięcy karmienia OR = 0,89, 95% 0,86–0,92, > 12 miesięcy OR = 0,88, 95% CI 0,84–0,93);
- redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez: zmniejszenia ryzyka nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hiperlipidemii i częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych.

Analiza danych z ośmioletniej obserwacji badania WHI (*Women's Health Initiative*) wykazała, że pacjentki, które choć raz w życiu karmiły piersią przez okres 7–12 miesięcy w porównaniu do nie karmiących w ogóle, miały istotnie mniejsze ryzyko rozwinięcia choroby układu krążenia (współczynnik hazardu [*hazard ratio,* HR] = 0,72, 95% CI 0,53–0,97) [14]. Również inne prospektywne badanie przeprowadzone na próbie 300 000 kobiet bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej wykazało zmniejszenie ryzyka choroby wieńcowej o 18% (HR 0,82, 95% CI 0,77–0,87) oraz udaru mózgu o 17% (HR 0,83, 95% CI 0,79–0,87) u kobiet karmiących ponad 24 miesiące w porównaniu z kobietami, które nie karmiły piersią podczas ośmioletniej obserwacji [15];
- zmniejszenie ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2 u kobiet, które chorowały na cukrzycę ciążową [16] jak również kobiet bez cukrzycy ciążowej w wywiadzie [17]. Efekt ten jest wprost proporcjonalny do czasu trwania laktacji [18].

Korzyści ekonomiczne

Zaletą karmienia piersią są oszczędności związane z wyeliminowaniem kosztów zakupu mleka modyfikowanego, przeciętnie wynoszących 1000–2000 zł (w zależności od wyboru rodzaju mieszanki) w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia dziecka. Dodatkowo dzieci karmione naturalnie rzadziej chorują, przez co zmniejszają się koszty związane z wizytami lekarskimi, przyjmowanymi przez nie lekami i ewentualną hospitalizacją [19] oraz absencją rodzica w miejscu pracy. Nie można zapomnieć również o korzyściach społecznoekonomicznych związanych ze zmniejszoną umieralnością niemowląt karmionych piersią oraz redukcją ryzyka zachorowania w przyszłości zarówno dzieci, jak i matek [20].

Korzyści dla dziecka

Dzięki potwierdzonemu korzystnemu wpływowi na stan odżywienia, funkcję przewodu pokarmowego, odporność i ogólny rozwój u dzieci, karmienie piersią jest rekomendowanym sposobem żywienia niemowląt zalecanym przez liczne organizacje rządowe i towarzystwa medyczne na całym świecie [1]. Obserwuje się również potencjalne długofalowe korzyści wynikające z karmienia naturalnego w krótszym bądź dłuższym czasie po zaprzestaniu laktacji [21].

Białka, lipidy i węglowodany zawarte w mleku kobiecym są najlepiej zbilansowaną i indywidualnie dostosowaną dietą dla dziecka. Czynniki wzrostu (na przykład EGF, IGF-1, HGF, TGF-α), cytokiny (na przykład Interleukina-10), enetrohormony (na przykład motylina, CCK, PP, gastryna), enzymy trawienne (amylaza, lipazy), immunoglobuliny (w przeważającej części sekrecyjne IgA, ale również IgG, IgM, IgD, IgE), komórki odpornościowe (limfocyty T i B, monocyty, makrofagi wydzielające między innymi laktoferyny i lizozym), a także komórki macierzyste są odpowiedzialne za ogromne pozytywne efekty biologiczne. Manifestują się one nie tylko przyspieszeniem dojrzewania strukturalnego i czynnościowego błony śluzowej przewodu pokarmowego, zwiększeniem aktywności motorycznej przewodu pokarmowego, wpływem na bakteryjną florę jelitową, ale także działaniem immunomodulującym [22].

Kolonizacja jałowego przewodu pokarmowego noworodka w pierwszych dniach życia znacząco różni się u dzieci karmionych piersią od dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym. U dzieci karmionych naturalnie dominującą florą przewodu pokarmowego są znacznie częściej bakterie z rodzaju Bifidobacteria spp. i Lactobacillus spp. (szczepy zawarte w probiotykach rekomendowanych do leczenia kolek niemowlęcych, biegunek czy w prewencji NEC), z ograniczeniem potencjalnie patogennych, jak Escherichia coli, Streptococcus spp.

(przy karmieniu sztucznym sytuacja przedstawia się odwrotnie) [23].

Unikalny skład pokarmu matki aktywuje wiele szlaków immunologicznych by wesprzeć organizm dziecka w walce z otaczającymi patogenami. Odbywa się to nie tylko przez zapobieganie wnikaniu patogenów i alergenów, ale też dzięki aktywnemu niszczeniu drobnoustrojów czy hamowaniu ich aktywności [24].W gruczołach piersiowych matki produkowane są i wydzielane do mleka sekrecyjne IgA, będące efektem styczności drobnoustrojów z układem oddechowym i pokarmowym matki, przez co organizm dziecka może dynamiczne bronić się przed infekcjami matki czy infekcjami rodzinnymi [25, 26]. Inne składniki mleka matki potrafią ,,mobilizować'' i specyficznie ,,nakierunkowywać' układ odpornościowy dziecka tak, by mógł obronić się przed patogenami. Naturalne karmienie przyśpiesza również dojrzewanie układu odpornościowego dziecka poprzez produkcję większej ilości przeciwciał po kontakcie z obcymi antygenami [24]. Dodatkowo, receptory kobiecego sutka pozostają w ciągłej komunikacji ze śliną karmionego dziecka, rozpoznają jej skład, florę bakteryjną i w rezultacie następuje produkcja pokarmu dostosowanego do indywidualnych potrzeb dziecka. Dzięki temu możliwe jest karmienie jednocześnie noworodka i starszego rodzeństwa, i każde z nich otrzyma odpowiedni dla siebie pokarm.

Wśród dobrze udokumentowanych korzyści karmienia naturalnego w porównaniu z karmieniem pokarmem sztucznym jest także rzadsze występowanie u dzieci zakażeń dróg oddechowych, zakażeń przewodu pokarmowego, zapaleń ucha środkowego, zakażeń układu moczowego, posocznicy, martwiczego zapalenia jelit lub ich łagodniejszy przebieg. U dzieci karmionych piersią rzadziej dochodzi również do nagłej śmierci łóżeczkowej (*sudden infant death syndrome*, SIDS) [21, 27–29]. Karmienie piersią zapewnia również długoterminowe benefity ujawniające się po zaprzestaniu laktacji: mniejsze ryzyko późniejszych ostrych infekcji (na przykład zapaleń płuc czy zapaleń ucha środkowego) skutkujące mniejszą liczbą hospitalizacji, redukcja zapadalności na niektóre choroby przewlekłe, czy polepszenie rozwoju neurologicznego [30]. Ta ,,polaktacyjna" ochrona zwiększa się wraz z długością okresu karmienia piersią [31].

Udokumentowano również związek pomiędzy długością czasu trwania karmienia piersią a zmniejszeniem częstości występowania u dzieci:

- nadwagi (każdy miesiąc karmienia piersią zmniejsza to ryzyko o 4%, OR = 0,96/miesiąc karmienia piersią, 95% CI 0,94–0,98) [32];
- otyłości [33];
- nowotworów wieku dziecięcego: białaczki — zmniejszenie ryzyka u dzieci karmionych piersią przez 6 miesięcy i dłużej o 19% (OR = 0,81; 95% CI 0,73–0,89), chłoniaków oraz nowotworów niehematologicznych [34, 35];
- chorób sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym [36];
- wad zgryzu [37];
- cukrzycy typu 1 i 2 [21, 38];
- nieswoistych zapaleń jelit [39].

Karmienie piersią wpływa również korzystnie na zmniejszenie skłonności dzieci do chorób alergicznych [40].

Dzieci karmione piersią w pierwszych 12 miesiącach życia mają mniejsze ryzyko rozwoju próchnicy w porównaniu z dziećmi karmionymi sztucznie (OR 0,50; 95% CI 0,25– 0,99) i ryzyko to zmniejsza się wraz z długością czasu karmienia w tej grupie wiekowej. Natomiast karmienie piersią powyżej 12 miesiąca życia zwiększa ryzyko rozwoju próchnicy, w szczególności u dzieci karmionych ciągle ,,na żądanie" i w nocy, w porównaniu z dziećmi karmionymi naturalnie do 12 miesiąca życia (OR 1,99, 95% CI 1,35–2,95) (brak badań odnoszących się do dzieci karmionych w inny sposób) [41].

Nie można jednoznacznie stwierdzić czy karmienie piersią zapewnia klinicznie istotne długoterminowe korzyści widoczne w rozwoju neurologicznym, głównie z powodu wielu czynników zakłócających (*confounding factors*), w jednym z badań wykazano proporcjonalny wzrost współczynnika IQ wraz z długością trwania karmienia piersią [42]. Niektóre dane wskazują na ochronne działanie naturalnego karmienia w stosunku do ryzyka występowania retinopatii wcześniaczej (*retinopathy of prematurity,* ROP), czy niedosłuchu u przedwcześnie urodzonych dzieci. Dzieci karmione piersią doświadczają mniejszego poziomu stresu/bólu podczas bolesnych procedur medycznych [43], może to wynikać między innymi z wysokiego poziomu kortyzolu przekazanego w mleku i dodatkowo spotęgowane jest przez bliską więź matki i dziecka.

Podstawą żywienia dzieci urodzonych przedwcześnie powinno być zawsze mleko matki, a personel oddziałów położniczych i neonatologicznych powinien dołożyć wszelkich starań, aby wspomóc matkę w rozpoczęciu i podtrzymaniu laktacji, a po uzyskaniu przez jej dziecko dojrzałości, w nauce przystawiania i ssania bezpośrednio z piersi.

Leki podczas karmienia piersią

Bezpieczeństwo przyjmowania większości leków podczas karmienia piersią można sprawdzić w laktacyjnych leksykonach leków. Te wyspecjalizowane bazy, tworzone przez profesjonalistów są na bieżąco aktualizowane. Można znaleźć je na stronie centrum nauki o laktacji (www.kobiety.med.pl) — przedstawiono tam klasyfikację prof. Hale'a, a także pod adresem e-lactancia.org (wersja językowa angielska lub hiszpańska) oraz na toxnet.nlm.nih.gov (LactMed, angielska wersja językowa). Niekiedy

profil bezpieczeństwa opisywanych tam leków różni się od charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych, pozwalając na obszerniejsze i skuteczniejsze leczenie w trakcie laktacji (choć czasem będzie to terapia poza wskazaniami rejestracyjnymi, to na pewno będzie zgodna z aktualną wiedzą medyczną).

Przeciwwskazania do karmienia piersią

Liczba bezwzględnych przeciwwskazań do karmienia piersią na przełomie ostatnich lat stopniowo się zmniejszała. Głównymi przeciwwskazaniami do karmienia piersią ze względu na dziecko jest galaktozemia (1:60000 urodzeń) i wrodzony niedobór laktazy (bardzo rzadka choroba, na świecie opisano zaledwie kilkadziesiąt przypadków), natomiast nie zalicza się już do nich fenyloketonuria (wykazano, że dzieci z fenyloketonurią karmione piersią oraz mlekiem ubogofenyloalaninowym rozwijają się lepiej niż dzieci karmione wyłącznie mlekiem ubogofenyloalaninowym). Istnieją również względne/czasowe przeciwwskazania, w których dziecko powinno być karmione odciągniętym pokarmem matki za pomocą sondy, kieliszka, łyżeczki lub butelki. Są to: ciężki stan dziecka, wyniszczenie, niektóre wady serca (efektywne ssanie może w tych przypadkach stanowić zbyt duży wysiłek i obciążenie dla dziecka) oraz rozszczep podniebienia utrudniający ssanie (karmienie wówczas odbywa się za pomocą specjalnie wyprofilowanych smoczków dostosowanych do wady dziecka).

Istnieją również sytuacje kliniczne, w których ze względu na chorobę matki karmienie piersią jest bezwzględnie przeciwwskazane. Są to zakażenie HTLV-1, HTLV-2 oraz ludzkim wirusem niedoboru odporności (human immunodeficiency virus, HIV) (nie dotyczy to krajów rozwijających się, w których ryzyko zgonu z powodu niedożywienia jest wyższe od ryzyka przekazania dziecku wirusa przez matkę HIV-pozytywną). Czasowym przeciwwskazaniem jest również czynna nieleczona gruźlica (karmienie naturalne można rozpocząć po co najmniej 2 tygodniach leczenia), konieczność leczenia matki niektórymi lekami (na przykład leki zakwalifikowane do L5 według Hale'a), jak również zakażenie wirusem ospy wietrznej (karmienie możliwe po okresie zakaźnym).

Błędem w sztuce jest nakłanianie do zaprzestania karmienia piersią w sytuacjach klinicznie nieuzasadnionych, dlatego wyraźnie należy podkreślić stany/choroby nie będące przeciwwskazaniem do karmienia piersią. Są to:

- ostra choroba infekcyjna u matki, gorączka u matki;
- zapalenie gruczołów piersiowych;
- popękane brodawki lub ból brodawek podczas karmienia (zazwyczaj wynik złej techniki karmienia — należy wówczas pomóc matce skorygować technikę przystawiania dziecka do piersi);
- silikonowe implanty piersi;
- poród przez cięcie cesarskie;
- żółtaczka związana z karmieniem piersią (zarówno wczesna, jak i późna);
- wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu A u matki (po podaniu dziecku γ-globuliny);
- WZW typu B u matki (dziecku należy podać hiperimmunizowaną γ-globulinę oraz wykonać pierwsze szczepienie przeciwko WZW typu B);
- WZW typu C u matki (jeżeli nie ma dodatkowych zakażeń, na przykład HIV)
- zakażenie wirusem opryszczki (HSV1 i 2) (wyjątek: karmienie piersią, na której obecne są zmiany);
- zakażenie wirusem Epsteina i Barr (EBV) u matki;
- zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) u matki (w przypadku niemowląt urodzonych przedwcześnie należy rozważyć korzyści i ewentualne ryzyko transmisji zakażenia; obecnie wydaję się, że korzyści są większe od ryzyka) [44].

Palenie tytoniu nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do karmienia piersią, ale matka powinna zdawać sobie sprawę, że nikotyna i inne szkodliwe substancje dymu tytoniowego (na przykład tlenek węgla, kancerogeny) działają niekorzystnie na jej dziecko. Palenie tytoniu wpływa nie tylko negatywnie na ilość produkowanego pokarmu (nikotyna między innymi obniża poziom prolaktyny w surowicy krwi), ale także na jego jakość (mniejsza procentowa zawartość tłuszczu, mniejsze właściwości immunologiczne) [45]. Dzieci matek, które palą papierosy narażone są na szkodliwe substancje nie tylko wydzielone do mleka (na przykład nikotyna osiąga kilkukrotnie wyższe stężenie w mleku niż w surowicy matki), ale również zawarte w dymie papierosowym wydychanym przez osoby palące z otoczenia i pozostające na meblach czy ubraniach. Udowodniono, że u dzieci matek palących częściej występuje zespół nagłego zgonu niemowląt (SIDS) [46], a także choroby układu oddechowego (na przykład zapalenie oskrzeli, astma), zakażenia ucha środkowego, nowotwory wieku dziecięcego, czy zaburzenia neurorozwojowe. Dla dzieci matek palących tytoń lepsze jest jednak karmienie naturalne niż karmienie sztuczne. Należy dążyć do zwalczania nałogu tytoniowego w grupie kobiet karmiących, a przynajmniej do zminimalizowania ryzyka ekspozycji dziecka na skutki palenie poprzez pewne nawyki i zachowania higieniczne.

U kobiet karmiących piersią możliwe jest wykonywanie badań radiologicznych klatki piersiowej (RTG), mammografii piersi, USG piersi czy nawet biopsji aspiracyjnych piersi bez konieczności hamowania laktacji. Nie ma potrzeby odciągania pokarmu i niepodawania dziecku przez bliżej nieokreślony czas po ekspozycji piersi na promienie rentgenowskie (po takim badaniu dziecko może być normalnie przystawiane do piersi) [47]. Podanie dożylne kontrastu radiologicznego u matki nie

powinno spowodować działań niepożądanych u karmionego dziecka, aby jednak całkowicie zniwelować ryzyko niekorzystnego wpływu należy nakarmić dziecko bezpośrednio przed otrzymaniem środka kontrastującego i następnie przez 24 godziny nie podawać dziecku odciągniętego pokarmu [48].

Wysiłek fizyczny — nieodzowna część zdrowego trybu życia zalecanego nie tylko u matek karmiących, ale u każdego człowieka, może być bez obaw wykonywany w trakcie laktacji. Warto pouczyć pacjentkę o odpowiednim doborze bielizny sportowej (tak aby w żaden sposób nie krępowała piersi i przez to niwelowała ryzyko otarć, zastoju i zapaleń piersi) oraz możliwości zmiany smaku pokarmu wskutek wydzielanego w większej ilości kwasu mlekowego w trakcie bardzo intensywnego wysiłku fizycznego i około godzinę po nim (hipotetycznie może to wywołać chwilową niechęć dziecka do ssania piersi, dlatego praktycznie rzecz ujmując warto nakarmić dziecko bezpośrednio przed wysiłkiem fizycznym [49]). Ta przejściowo zwiększona ilość kwasu mlekowego, jak i opisywana nieznacznie zmniejszona ilość sekrecyjnych przeciwciał IgA w pokarmie po bardzo intensywnym treningu nie wpływa w żaden sposób negatywnie na dziecko i nie ma konieczności odciągania pokarmu. Natomiast pozytywny wpływ wysiłku fizycznego na organizm i nastrój matki może wpłynąć jedynie korzystnie na relacje z małym człowiekiem.

Zmienność składu pokarmu kobiecego

Skład pokarmu kobiecego znacząco różni się od składu mleka krowiego. Mieszanki sztuczne (produkowane na bazie mleka krowiego) próbują ,,zbliżyć się" składem do pokarmu naturalnego, i o ile można sobie wyobrazić takie modyfikacje dotyczące ilości białek, tłuszczy, węglowodanów czy elektrolitów, o tyle dostarczenie do pokarmu sztucznego aktywnych biologicznie składników obecnych w mleku kobiecym wydaje się być niemożliwe. Ponadto mleko modyfikowane nigdy nie zapewni dynamicznych zmian, jakie występują w pokarmie naturalnym, a mianowicie:

- w zależności od okresu laktacji stopniowe zmniejszanie stężenia białka i zwiększanie stężenia tłuszczów (zamiana siary w mleko przejściowe, a później w mleko dojrzałe w około 2 tygodnie po porodzie);
- w zależności od fazy karmienia zamiana charakteru wodnistego pokarmu na bardziej tłuszczowy;
- w zależności od pory dnia: w nocy produkowany jest pokarm bogatszy w tłuszcze;
- w zależności od płci dziecka: większa ilość pokarmu i większa ilość tłuszczów jest produkowane przez matki karmiące dziecko płci męskiej;
- w zależności od czasu trwania ciąży: mleko matek dzieci urodzonych przedwcześnie jest na przykład bardziej bogate w składniki immunologicznie, a mniej w laktozę;
- w zależności od diety matki karmiącej.

Większość składników pokarmu kobiecego jest syntetyzowana „de novo" przez laktocyty (wydzielnicze komórki nabłonkowe gruczołu sutkowego), część substancji może jednak zostać przez nie pobrana bezpośrednio z krwi i chłonki matki i wydzielona do mleka. Dieta mamy karmiącej ma niewielki wpływ na skład pokarmu kobiecego. Oczywiście skład pokarmu każdej matki jest inny pod względem koncentracji poszczególnych składników odżywczych/kaloryczności (na przykład inne stężenie białka/cm^3), dzięki czemu niektóre dzieci szybko najadają się małą ilością treściwego pokarmu, a inne potrzebują więcej czasu przy piersi do zaspokojenia swoich potrzeb z powodu mniejszej kaloryczności pokarmu matki (w obu przypadkach pokarm jest najlepszej jakości, tak samo wartościowy) [50]. Mleko matki jest zawsze najlepiej ,,dopasowane" do indywidualnych potrzeb dziecka, a to co spożywa matka ma niewielki wpływ na jakość produkowanego przez nią pokarmu (nawet przy źle zbilansowanej diecie wartościowość pokarmu nie ulegnie drastycznej zmianie, a złe odżywianie matki wpłynie negatywnie głównie na jej organizm) [51]. Udokumentowano natomiast, że ilość pokarmu może się zmniejszyć nawet o 15% przy spożyciu poniżej 1500 kcal/dobę przez matkę karmiącą [52]. Laktacja zwiększa zapotrzebowanie kaloryczne w ciągu pierwszych 6 miesięcy karmienia o około 500 kcal/dobę, z czego 330 kcal powinno pochodzić z dostarczanego pożywienia, a pozostałe 170 kcal z zapasów tkanki tłuszczowej zgromadzonej w czasie ciąży [53]. Niewielkie modyfikacje diety matki mogą przełożyć się na zawartość niektórych pierwiastków (na przykład jod, cynk) czy witamin (z grupy B, witaminy C), a przede wszystkim na rodzaj (nie ilość) kwasów tłuszczowych. Spożywanie przez kobietę karmiącą większej ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wpływa na zwiększenie ilości i poprawę jakości tłuszczów w pokarmie, dlatego u matek karmiących zaleca się suplementację DHA w ilości minimum 200 mg/dobę, a przy niskim spożyciu ryb 400–600 mg/dobę). Należy unikać ryb z dużą zawartością rtęci (drapieżnych ryb morskich).

Stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w małym stopniu zależy od diety matki karmiącej i z reguły jest niewystarczające (jak na przykład witaminy D). Z tego powodu u dzieci konieczne jest jej suplementowanie, początkowo w dawce 400 IU/dobę (przyjmowanie przez matkę nawet 2400 IU/dobę pozostaje bez wpływu na stężenie tej witaminy u dziecka). Udokumentowano natomiast, że suplementacja witaminą D w dawce 6400 IU/dobę w diecie matki karmiącej spowoduje odpowiedni jej poziom we krwi dziecka i wtedy bezpośrednia podaż u niego nie będzie konieczna [54].

Niestety często nawet wśród personelu medycznego, pokutuje niesłuszny pogląd o zakazie picia napojów gazowanych, jedzenia roślin strączkowych i innych tak

zwanych produktów wzdymających przez matkę karmiącą. Nie ma możliwości, aby gaz (na przykład CO_2, metan) czy niestrawione resztki pokarmowe z jelita matki (powodujące u niej uczucie wzdęcia) przedostały się do krwi lub chłonki, a następnie do nabłonka wydzielniczego gruczołu piersiowego i mleka. ,,Dolegliwości brzuszne" dotykające niektóre dzieci wynikają zapewne z niedojrzałości układu pokarmowego i są skutkiem żywienia enteralnego, niezależnie od diety matki.

Niektóre substancję o drobnych cząsteczkach na zasadzie transportu aktywnego, biernego czy dyfuzji mogą pokonywać barierę jelitową i przedostawać się do krwiobiegu matki, skąd za pomocą laktocytów mogą w niewielkiej części zostać wydzielone bezpośrednio do mleka kobiecego, są to na przykład alergeny, kofeina, alkohol, nikotyna, substancje lecznicze, czy pewne związki chemiczne odpowiadające za smak (dzięki czemu karmienie piersią umożliwia dziecku poznawanie nowych smaków, rozpoczęte już wewnątrzmacicznie podczas kontaktu z wodami płodowymi; stanowi to niewątpliwie kolejną przewagę pokarmu naturalnego nad sztucznym).

Dopuszczalna ilość alkoholu w diecie matki karmiącej jest dyskusyjna. Szacuje się, że aby uniknąć ekspozycji dziecka na negatywne działanie etanolu, po wypiciu jednorazowo standardowej dawki alkoholu matka powinna się wstrzymać z karmieniem piersią przez 2 godziny (odciąganie pokarmu pozostanie bez wpływu, gdyż ilość alkoholu w mleku spada wraz ze spadkiem jego ilości w krwi matki) [55]. Każda następna standardowa porcja alkoholu wydłuży ten czas o kolejne 2 godziny. W jednym z ostatnich badań wykazano jednak, że ekspozycja organizmu dziecka na alkohol zawarty w mleku matki powoduje dawko-zależne upośledzenie zdolności poznawczych w wieku 6–7 lat, ale nie obserwowane w 10–11 roku życia [56]. Związek ten może mieć znaczenie kliniczne u kobiet nadużywających alkoholu podczas karmienia piersią. Wpływ picia alkoholu podczas laktacji na późniejszy rozwój dzieci jest w trakcie badań.

Spożycie umiarkowanej ilości kofeiny (definiowanej jako 2–3 filiżanki napojów kofeinowych na dobę przez matkę karmiącą nie powinno wywołać znamiennego wpływu na jej dziecko [57]. Możliwe jest jednak pobudzające działanie na noworodka nawet niewielkiej ilości kofeiny wskutek początkowo zmniejszonego tempa jej eliminacji u noworodków i małych niemowląt do 3–5 miesiąca życia.

Wbrew powszechnie panującym opiniom nie ma specjalnej diety przeznaczonej dla kobiet które karmią. Matka karmiąca może jeść wszystko (z wyłączeniem sytuacji kiedy sama ma nietolerancję lub alergię pokarmową) z dwóch powodów: po pierwsze nie udowodniono, aby jakakolwiek dieta matki zmieniała jakościowo skład pokarmu kobiecego, a po drugie nie udowodniono, aby jakakolwiek dieta matki (zarówno w czasie ciąży, jak i laktacji) chroniła dziecko przed alergią [58]. Dobrze zbilansowana, zróżnicowana dieta powinna być podstawą żywienia w czasie laktacji. Stosowanie profilaktycznie diet eliminacyjnych u matek nie ma żadnego uzasadnienia medycznego, a może jedynie doprowadzić do niedoborów żywieniowych u matki, lub co gorsza do ograniczenia dobowej podaży kalorii i w konsekwencji zmniejszenia ilości produkowanego pokarmu.

Dietę eliminacyjną u matki wprowadza się w razie wystąpienia istotnych objawów choroby alergicznej u dziecka (ze wskazań medycznych, dotyczy niewielkiego procenta dzieci), w połączeniu z odpowiednią suplementacją w celu zbilansowania wszystkich składników odżywczych.

Czynniki wpływające na zmniejszenie ilości produkowanego mleka to oprócz wspomnianej wcześniej niedostatecznej podaży kalorii w diecie matki karmiącej, także palenie papierosów, stres, niepokój, przemęczenie, choroba, insulinooporność, niektóre zaburzenia endokrynologiczne u matki, wrodzony lub nabyty niedobór tkanki gruczołowej piersi, rozdzielenie matki i dziecka, opóźnienie laktogenezy II (spowodowane na przykład otyłością, PCOS, PIH), rzadkie i nieefektywne przystawianie do piersi [59]. W jednym z badań wykazano, że stosowanie dwuskładnikowej doustnej antykoncepcji wpływa na redukcję objętości produkowanego pokarmu o 12% w porównaniu ze stosowaniem jednoskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej, i o 6% w porównaniu z grupą kontrolną. Nie spowodowało to jednak różnic w tempie wzrostu u dzieci, prawdopodobnie dzięki wydłużonym/intensywniejszym karmieniom lub ich nadprogramowej ilości kompensujących niedostateczną ilość pokarmu [60].

Profesjonalna edukacja kobiety w czasie ciąży oraz wsparcie w zakresie karmienia naturalnego po porodzie są jednymi z najważniejszych czynników wpływającymi korzystnie na proces laktacji i kontynuację karmienia piersią. Ma to bezpośredni wpływ na liczbę karmień (częste przystawianie, karmienie na ,,żądanie", zwykle 8–12 razy/dobę) i prawidłową technikę karmienia.

W przeglądzie systematycznym 52 badań obejmujących 56 451 matek z dziećmi z 21 krajów wykazano, że jakiekolwiek wsparcie matki karmiącej, dokonane przez profesjonalistów i laików redukuje ryzyko zaprzestania karmienia w pierwszych 6 miesiącach w porównaniu ze standardową opieką (RR 0,92, 95% CI 0,88–0,96) [61].

Szeroko stosowane przez kobiety karmiące ziołowe herbatki laktacyjne (zawierające głównie koziradkę, ostropest plamisty, rutwicę lekarską i inne) posiadają niewystarczające dane naukowe świadczące o ich skuteczności w pobudzaniu laktacji i bezpieczeństwie stosowania podczas karmienia piersią [62]. Koper włoski ze względu na liczne działanie niepożądane, zarówno u matki, jak i u dziecka nie powinien być stosowany podczas laktacji. Słód jęczmienny może być bezpiecznie

stosowany u matek karmiących (z wyjątkiem kobiet chorujących na celiakię), a jego skuteczność potwierdzona w badaniach na modelu zwierzęcym wynika z tego, że podnosi on poziom prolaktyny w surowicy krwi podczas laktacji [63]. Warto pamiętać, że wszystkie wyżej wymienione specyfiki są jedynie suplementami diety, co oznacza, że producent nie musi udowodnić ani poziomu bezpieczeństwa, ani skuteczności działania substancji czynnej, a dodatkowo rzeczywisty skład preparatów może nie odzwierciedlać informacji zawartych w ulotce. Informacje te powinny być przekazane każdej kobiecie w czasie ciąży oraz podczas wizyty laktacyjnej po porodzie.

Zapalenie piersi

Z danych piśmiennictwa wynika, że zapalenie piersi dotyka od 3% do 20% karmiących kobiet, i choć może wystąpić na każdym etapie laktacji, znakomita większość występuje w pierwszych 6 tygodniach po porodzie.

Zapalenie piersi może mieć podłoże infekcyjne (gdy zaburzenie w mikrobiocie przewodów mlecznych powoduje namnażanie inwazyjnych patogenów — najczęściej koagulazododatniego gronkowca złocistego *Staphylococcus aureus* (metycylinowrażliwy, MSSA), co doprowadza do przełamania bariery śluzówkowej i wywołania reakcji zapalnej w zrębie gruczołu) oraz nieinfekcyjne (gdy zalegający pokarm lub uraz mechaniczny, w tym intensywny masaż, uszkadzają nabłonek przewodów i pęcherzyków mlecznych powodując przedostanie się mleka do zrębu gruczołu i wywołanie reakcji obronnej organizmu na obcy antygen mleka). W obu tych mechanizmach zasadniczą rolę odgrywa nieprawidłowa technika karmienia. Nieefektywne czy zbyt rzadkie ssanie piersi przez dziecko powoduje zaleganie mleka, obrzęk i zastój, a po jakimś czasie uruchomienie procesów zapalnych. Zgromadzone w piersiach mleko nie tylko może mechanicznie uszkodzić tkankę gruczołową, ale też powodować namnażanie bakterii komensalnych lub pochodzących z zewnątrz stanowiąc dla nich pożywkę. Uszkodzone na skutek nieprawidłowej techniki karmienia brodawki, jak również nosicielstwo gronkowca złocistego w nosogardzieli dziecka mogą dodatkowo predysponować do infekcyjnego zapalenia piersi. Innym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi zapalenia piersi jest na przykład obniżona odporność u matki wskutek stresu, przemęczenia czy niedoborów żywieniowych.

Do głównych objawów zapalenia piersi u kobiet karmiących należą: samoistny silny ból, zaczerwienienie, obrzęk tkanek, stwardnienie, którym towarzyszy podwyższona temperatura ciała, ból głowy, bóle mięśni, senność, zmęczenie, nudności, wymioty oraz dreszcze. Proces zapalny najczęściej lokalizuje się w górnym zewnętrznym kwadrancie gruczołu. Dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe wystarcza do postawienia rozpoznania ze względu na bardzo charakterystyczny przebieg oraz obraz kliniczny choroby. Nie ma konieczności rutynowego wykonania badań laboratoryjnych, niekiedy istnieje potrzeba wykonania posiewu pokarmu (tab. 1) według ściśle określonych zasad (tab. 2). W różnicowaniu tej patologii należy wziąć pod uwagę bolesny obrzęk piersi, zatkanie przewodu mlecznego/wyprowadzającego, ropień piersi, galaktocele, a także raka zapalnego sutka [64].

W przypadku wystąpienia zapalenia piersi konieczne jest zapewnienie stałego przepływu pokarmu przez przewody mleczne poprzez ich regularne opróżnianie. Należy kontynuować karmienie zapewniając częste, prawidłowe przystawianie dziecka do piersi oraz jeżeli to konieczne dodatkowo odciągać pokarm. Pomocne mogą być ciepłe okłady na piersi, które należy stosować przed karmieniem, ażeby ułatwić wypływ mleka oraz zimne okłady po zakończeniu karmienia w celu złagodzenia bólu i obrzęku. Nagłe zaprzestanie karmienia może w bardzo łatwy sposób doprowadzić do powstania ropnia piersi. Nie można zapominać o odpowiednim nawodnieniu, wartościowym odżywianiu i wypoczynku kobiety karmiącej. Należy ją pouczyć także o odpowiednim

Tabela 1. Wskazania do wykonania badania bakteriologicznego pokarmu kobiecego

Wskazania do wykonania POSIEWU POKARMU
Ciężki lub nietypowy przebieg zapalenia piersi
Brak poprawy po 48 godzinach leczenia antybiotykiem
Uczulenie na typowo stosowane leki
Nawracające zapalenia piersi
Zakażenie szpitalne

Tabela 2. Zasady pobierania materiału do wykonania posiewu pokarmu kobiecego

Technika POBIERANIA POSIEWU pokarmu [68]
1. Umyć ręce wodą z mydłem; obłożyć pierś od dołu serwetą
2. Przygotować tacę ze sprzętem do pobierania posiewu oraz rękawice jałowe
3. Przemyć pierś środkiem odkażającym i pozostawić do wyschnięcia (np. oktenidyną, chloroheksydyną)
4. Zdezynfekować ręce i nałożyć jałowe rękawice
5. Odciągnąć ręcznie 0,5–1 ml pokarmu (nie zbierać go)
6. Odciągnąć (strzyknąć) 2–5 ml pokarmu do jałowego pojemnika
7. Jeśli można pobrać tylko 0,5 ml pokarmu lub czas transportu do laboratorium ma przekroczyć 2 h — odciągnąć pokarm na podłoże transportowe lub zanurzyć posiewówkę w ww. pojemniku
8. Zamknąć i opisać pojemnik/posiewówkę

doborze bielizny, która zapobiega uciskaniu piersi oraz o zakazie silnego wyciskania/masowania piersi. W celu ograniczenia stanu zapalnego i złagodzenia bólu należy zastosować niesteroidowe leki przeciwzapalne: Ibuporofen w dawce 200–400 mg co 6 h (dawka maksymalna 1,6 g na dobę — w takiej dawce lek nie przenika do mleka kobiecego i nie ma wpływu na dziecko). W przypadku miernie nasilonych objawów trwających krócej niż 24 godziny postępowanie przedstawione powyżej jest bardzo skuteczne i wystarczające. Najważniejsze jest, żeby rozpocząć leczenie u pacjentki na etapie nieinfekcyjnego zakażenia piersi [65].

W sytuacji gdy nie widać wyraźnej poprawy w ciągu 12–24 godzin, objawy są mocno nasilone lub istnieją przesłanki o mechanizmie infekcyjnym zapalenia piersi (na przykład przez uszkodzone/zakażone brodawki piersiowe) wskazane jest włączenie antybiotykoterapii. Podstawową zasadą w doborze antybiotyku u tych chorych jest zastosowanie skutecznego leku wobec najczęstszego patogenu, który wywołuje zapalenie piersi, czyli gronkowca MSSA. Jeżeli wykonano posiew pokarmu należy zastosować leczenie zgodne z antybiogramem. W związku z często stwierdzaną opornością gronkowców na dostępną w Polsce kloksacylinę i brakiem innych nowszych antybiotyków przeciwgronkowcowych z grupy penicylin izoksazolilowych (dikloksacyliny, flukloksacyliny) lekami I rzutu są cefalosporyny I generacji: cefadroksyl w dawce dobowej 2 × 500 mg lub cefaleksyna w dawce dobowej 2 × 500 mg.

U pacjentek uczulonych na penicyliny i/lub cefalosporyny należy zastosować klindamycynę w dawce 4 × 300 mg lub ewentualnie charakteryzujący się mniejszą skutecznością makrolid (klarytromycynę).

W przypadku podejrzenia gronkowca MRSA skuteczne będą trimetoprim-sulfametaksazol w dawce 2 × 1–2 tabletki (nie stosować w okresie noworodkowym ze względu na wypieranie bilirubiny z połączeń z białkami i duże ryzyko żółtaczki) lub klindamycyna (4 × 300 mg).

Lekami II rzutu pozostają cefalosporyny II generacji na przykład cefuroksym (ciężkie, niepoddające się leczeniu przypadki) lub amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulonowym (przy podejrzeniu zakażenia paciorkowcami czy enterokokami; antybiotyk ten jednak wykazuje słabsze działanie w stosunku do gronkowców, co może skutkować selekcją szczepów opornych).

Leczenie z reguły powinno trwać 7–14 dni (do 3 dni od całkowitego ustąpienia objawów), przy braku poprawy po 48 godzinach leczenia należy rozważyć zmianę antybiotyku. Przy właściwym leczeniu objawy ustępują w około 3–4 dni [66, 67].

W leczeniu zapalenia piersi nie należy stosować amoksycyliny ze względu na to, że jest prawie zupełnie nieskuteczna wobec gronkowców, które są głównym czynnikiem etiologicznym wywołującym to schorzenie.

Do powikłań zapalenia piersi należy zaliczyć: nawrotową postać zapalenia piersi (10–20% przypadków), grzybicę piersi czy dróg rodnych (skutek antybiotykoterapii) oraz w około 3% przypadków ropień piersi. Obraz kliniczny ropnia piersi często przypomina zapalenie piersi (ból piersi z towarzyszącymi objawami ogólnymi), choć objawy takie jak gorączka czy zaczerwienie skóry piersi mogą się w tym przypadku nie pojawić. W badaniu przedmiotowym wyczuwa się palpacyjnie tkliwy opór z towarzyszącym objawem chełbotania. W zależności od charakteru zmiany widocznej w badaniu USG można wykonać punkcję i aspirację zawartości ropnia (niewielkie, jednokomorowe zmiany) lub nacięcie i drenaż chirurgiczny (wielokomorowe, rozległe zbiorniki płynu), zawsze w połączeniu z antybiotykoterapią. Karmienie piersią lub odciąganie pokarmu (w przypadku trudności technicznych) jest możliwe, a nawet pożądane, o ile nie dochodzi do wypływu mleka z domieszką ropy lub krwi — wtedy należy je odroczyć do czasu wypływu czystego mleka.

W przypadku wystąpienia problemów z laktacją, a w szczególności przy domniemanej niewystarczającej objętości pokarmu w odczuciu pacjentki i jej rodziny zawsze warto zaproponować konsultację z certyfikowanym doradcą laktacyjnym. Warto uświadomić karmiącej matce, że laktator nie jest urządzeniem służącym do pomiaru ilości pokarmu w piersiach, gdyż nie ma takiej siły ssania, nie zawiera śliny, nie ma takiego zapachu i wyglądu oraz nie generuje takiego dotyku jak jej dziecko. W przypadku opróżnienia sutków przez dziecko podczas karmienia mleko jest stale na bieżąco produkowane, co nie ma miejsca w przypadku odciągania pokarmu.

Przedstawione powyżej informacje są oparte na aktualnych doniesieniach dotyczących problemów laktacyjnych i zasad karmienia piersią. Mamy nadzieję, że okażą się pomocne dla lekarzy i położnych w codziennej praktyce klinicznej oraz ułatwią rozwiązywanie problemów laktacyjnych.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Human milk is the optimal and the best way of feeding for all infants. It is strongly supported by both medical professional organizations and governmental due to acknowledged benefits. It is well established that breastfeeding provides direct and potentially long-term benefits to the infant and the mother. There are also significant economic advantage for the family and society. Obstetricians and paediatrics have a big responsibility of promotion the breastfeeding and education parents. The following article has been written to improve and actualize the knowledge of breastfeeding and discuss about the problems or myths.

Key words: breastfeeding, human milk, breast milk, mastitis, contraindications, maternal health conditions

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 23–33

Piśmiennictwo

1. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2012; 129(3): e827–e841, doi: 10.1542/peds.2011-3552, indexed in Pubmed: 22371471.
2. World Health Organization. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding (2003). www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/en/index.html (10.04.2009).
3. Committee on Health Care for Underserved Women, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. Obstet Gynecol. 2007; 109(2 Pt 1): 479–480, indexed in Pubmed: 17267864.
4. Chua S, Arulkumaran S, Lim I, et al. Influence of breastfeeding and nipple stimulation on postpartum uterine activity. Br J Obstet Gynaecol. 1994; 101(9): 804–805, indexed in Pubmed: 7947531.
5. Strathearn L, Mamun AA, Najman JM, et al. Does breastfeeding protect against substantiated child abuse and neglect? A 15-year cohort study. Pediatrics. 2009; 123(2): 483–493, doi: 10.1542/peds.2007-3546, indexed in Pubmed: 19171613.
6. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA. Maternal weight-loss patterns during prolonged lactation. Am J Clin Nutr. 1993; 58(2): 162–166, doi: 10.1093/ajcn/58.2.162, indexed in Pubmed: 8338042.
7. Dias CC, Figueiredo B. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. J Affect Disord. 2015; 171: 142–154, doi: 10.1016/j.jad.2014.09.022, indexed in Pubmed: 25305429.
8. Wang IY, Fraser IS. Reproductive function and contraception in the postpartum period. Obstet Gynecol Surv. 1994; 49(1): 56–63, indexed in Pubmed: 8134053.
9. Islami F, Liu Y, Jemal A, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status–a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2015; 26(12): 2398–2407, doi: 10.1093/annonc/mdv379, indexed in Pubmed: 26504151.
10. Sinha B, Chowdhury R, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015; 104(467): 96–113, doi: 10.1111/apa.13102, indexed in Pubmed: 26172878.
11. Webb PM, Na R, Weiderpass E, et al. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. Obstet Gynecol. 2017; 129(6): 1059–1067, doi: 10.1097/AOG.0000000000002057, indexed in Pubmed: 28486362.
12. Chantry CJ, Auinger P, Byrd RS. Lactation among adolescent mothers and subsequent bone mineral density. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004; 158(7): 650–656, doi: 10.1001/archpedi.158.7.650, indexed in Pubmed: 15237064.
13. Qu G, Wang L, Tang X, et al. Association Between Duration of Breastfeeding and Maternal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Breastfeed Med. 2018; 13(5): 318–326, doi: 10.1089/bfm.2017.0180, indexed in Pubmed: 29698055.
14. Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, et al. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. Obstet Gynecol. 2009; 113(5): 974–982, doi: 10.1097/01.AOG.0000346884.67796.ca, indexed in Pubmed: 19384111.
15. Peters SAE, Yang L, Guo Y, et al. Breastfeeding and the Risk of Maternal Cardiovascular Disease: A Prospective Study of 300 000 Chinese Women. J Am Heart Assoc. 2017; 6(6).
16. Gunderson EP, Hurston SR, Ning X, et al. Study of Women, Infant Feeding and Type 2 Diabetes After GDM Pregnancy Investigators. Lactation and Progression to Type 2 Diabetes Mellitus After Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2015; 163(12): 889–898, doi: 10.7326/M15-0807, indexed in Pubmed: 26595611.
17. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, et al. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. JAMA. 2005; 294(20): 2601–2610, doi: 10.1001/jama.294.20.2601, indexed in Pubmed: 16304074.
18. Gunderson EP, Lewis CE, Lin Y, et al. Lactation Duration and Progression to Diabetes in Women Across the Childbearing Years: The 30-Year CARDIA Study. JAMA Intern Med. 2018; 178(3): 328–337, doi: 10.1001/jamainternmed.2017.7978, indexed in Pubmed: 29340577.
19. Cattaneo A, Ronfani L, Burmaz T, et al. Infant feeding and cost of health care: a cohort study. Acta Paediatr. 2006; 95(5): 540–546, doi: 10.1080/08035250500447936, indexed in Pubmed: 16825133.
20. Bartick MC, Schwarz EB, Green BD, et al. Cost analysis of maternal disease associated with suboptimal breastfeeding. Obstet Gynecol. 2013; 122(1): 111–119, doi: 10.1097/AOG.0b013e318297a047, indexed in Pubmed: 23743465.
21. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, et al. Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mecha-

nisms, and lifelong effect. Lancet. 2016; 387(10017): 475–490, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7, indexed in Pubmed: 26869575.
22. Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Kunz C, et al. Nutritional and biochemical properties of human milk: II. Lipids, micronutrients, and bioactive factors. Clin Perinatol. 1999; 26(2): 335–359, indexed in Pubmed: 10394491.
23. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. JAMA Pediatr. 2017; 171(7): 647–654, doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378, indexed in Pubmed: 28492938.
24. Hanson LA, Ahlstedt S, Andersson B, et al. Protective factors in milk and the development of the immune system. Pediatrics. 1985; 75(1 Pt 2): 172–176, indexed in Pubmed: 3880886.
25. Fishaut M, Murphy D, Neifert M, et al. Bronchomammary axis in the immune response to respiratory syncytial virus. J Pediatr. 1981; 99(2): 186–191, indexed in Pubmed: 7252673.
26. Kleinman RE, Walker WA. The enteromammary immune system: an important new concept in breast milk host defense. Dig Dis Sci. 1979; 24(11): 876–882, indexed in Pubmed: 391518.
27. Levy I, Comarsca J, Davidovits M, et al. Urinary tract infection in preterm infants: the protective role of breastfeeding. Pediatr Nephrol. 2009; 24(3): 527–531, doi: 10.1007/s00467-008-1007-7, indexed in Pubmed: 18936982.
28. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. Lancet. 1990; 336(8730): 1519–1523, indexed in Pubmed: 1979363.
29. Thompson JMD, Tanabe K, Moon RY, et al. Duration of Breastfeeding and Risk of SIDS: An Individual Participant Data Meta-analysis. Pediatrics. 2017; 140(5), doi: 10.1542/peds.2017-1324, indexed in Pubmed: 29084835.
30. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. Pediatrics. 2006; 117(2): 425–432, doi: 10.1542/peds.2004-2283, indexed in Pubmed: 16452362.
31. Ajetunmobi OM, Whyte B, Chalmers J, et al. Glasgow Centre for Population Health Breastfeeding Project Steering Group. Breastfeeding is associated with reduced childhood hospitalization: evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009). J Pediatr. 2015; 166(3): 620–5.e4, doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.013, indexed in Pubmed: 25556021.
32. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, et al. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. Am J Epidemiol. 2005; 162(5): 397–403, doi: 10.1093/aje/kwi222, indexed in Pubmed: 16076830.
33. Armstrong J, Reilly JJ. Child Health Information Team. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. Lancet. 2002; 359(9322): 2003–2004, doi: 10.1016/S0140-6736(02)08837-2, indexed in Pubmed: 12076560.
34. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review. JAMA Pediatr. 2015; 169(6): e151025, doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1025, indexed in Pubmed: 26030516.
35. UK Childhood Cancer Study Investigators. Breastfeeding and childhood cancer. Br J Cancer. 2001; 85(11): 1685–1694, doi: 10.1054/bjoc.2001.2110, indexed in Pubmed: 11742489.
36. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, et al. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. Pediatrics. 2002; 110(3): 597–608, indexed in Pubmed: 12205266.
37. Peres KG, Cascaes AM, Nascimento GG, et al. Effect of breastfeeding on malocclusions: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015; 104(467): 54–61, doi: 10.1111/apa.13103, indexed in Pubmed: 26140303.
38. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015; 104(467): 30–37, doi: 10.1111/apa.13133, indexed in Pubmed: 26192560.
39. Koletzko S, Sherman P, Corey M, et al. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. BMJ. 1989; 298(6688): 1617–1618, indexed in Pubmed: 2503151.
40. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr. 2001; 139(2): 261–266, doi: 10.1067/mpd.2001.117006, indexed in Pubmed: 11487754.
41. Tham R, Bowatte G, Dharmage SC, et al. Breastfeeding and the risk of dental caries: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015; 104(467): 62–84, doi: 10.1111/apa.13118, indexed in Pubmed: 26206663.
42. Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, et al. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. JAMA. 2002; 287(18): 2365–2371, indexed in Pubmed: 11988057.
43. Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, et al. Analgesic effect of breast feeding in term neonates: randomised controlled trial. BMJ. 2003; 326(7379): 13, indexed in Pubmed: 12511452.
44. Szajewska H, Socha P, Horvath A, et al. Zasady żywienia zdrowych niemowląt. Zalecenia PTGHiŻD. MP. 2014; 6(96): 34 [AAP Committee on Nutrition. Pediatric Nutrition Handbook, 6th Edition, 2013].
45. Andersen AN, Lund-Andersen C, Larsen JF, et al. Suppressed prolactin but normal neurophysin levels in cigarette smoking breast-feeding women. Clin Endocrinol (Oxf). 1982; 17(4): 363–368, indexed in Pubmed: 7139967.
46. Banderali G, Martelli A, Landi M, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. J Transl Med. 2015; 13: 327, doi: 10.1186/s12967-015-0690-y, indexed in Pubmed: 26472248.
47. Groen RS, Bae JY, Lim KJ. Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206(6): 456–462, doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.001, indexed in Pubmed: 22244469.
48. American College of Radiology. Committee on Drugs and Contast Media. ACR manual on contrast medium, version 10.3, 2017. . https://www.acr.org/~/media/37D84428BF1D4E1B9A3A2918DA9E27A3.pdf (08.11.2017).
49. Dewey KG, Lovelady CA, Nommsen-Rivers LA, et al. A randomized study of the effects of aerobic exercise by lactating women on

breast-milk volume and composition. N Engl J Med. 1994; 330(7): 449–453, doi: 10.1056/NEJM199402173300701, indexed in Pubmed: 8289849.

50. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. BMC Pediatr. 2014; 14: 216, doi: 10.1186/1471-2431-14-216, indexed in Pubmed: 25174435.
51. Nutrition During Lactation. 1991, doi: 10.17226/1577.
52. Strode MA, Dewey KG, Lönnerdal B. Effects of short-term caloric restriction on lactational performance of well-nourished women. Acta Paediatr Scand. 1986; 75(2): 222–229, indexed in Pubmed: 3754376.
53. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). 2005, doi: 10.17226/10490.
54. Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, et al. Maternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2015; 136(4): 625–634, doi: 10.1542/peds.2015-1669, indexed in Pubmed: 26416936.
55. Ho E, Collantes A, Kapur BM, et al. Alcohol and breast feeding: calculation of time to zero level in milk. Biol Neonate. 2001; 80(3): 219–222, doi: 10.1159/000047146, indexed in Pubmed: 11585986.
56. Gibson L, Porter M. Drinking or Smoking While Breastfeeding and Later Cognition in Children. Pediatrics. 2018; 142(2), doi: 10.1542/peds.2017-4266, indexed in Pubmed: 30061301.
57. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. PEDIATRICS. 2001; 108(3): 776–789, doi: 10.1542/peds.108.3.776.
58. Pali-Schöll I, Renz H, Jensen-Jarolim E. Update on allergies in pregnancy, lactation, and early childhood. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123(5): 1012–1021, doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.045, indexed in Pubmed: 19249083.
59. Vio F, Salazar G, Infante C. Smoking during pregnancy and lactation and its effects on breast-milk volume. Am J Clin Nutr. 1991; 54(6): 1011–1016, doi: 10.1093/ajcn/54.6.1011, indexed in Pubmed: 1957815.
60. Tankeyoon M, Dusitsin N, Chalapati S, et al. Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth. WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction Task force on oral contraceptives. Contraception. 1984; 30(6): 505–522, indexed in Pubmed: 6241559.
61. Renfrew MJ, McCormick FM, Wade A, et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. Cochrane Database Syst Rev. 2012(5): CD001141, doi: 10.1002/14651858.CD001141.pub4, indexed in Pubmed: 22592675.
62. Zapantis A, Steinberg JG, Schilit L. Use of herbals as galactagogues. J Pharm Pract. 2012; 25(2): 222–231, doi: 10.1177/0897190011431636, indexed in Pubmed: 22392841.
63. Sawagado L, Houdebine LM. Identification of the lactogenic compound present in beer. Ann Biol Clin (Paris). 1988; 46(2): 129–134, indexed in Pubmed: 3382062.
64. Amir LH. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #4: Mastitis, revised March 2014. Breastfeed Med. 2014; 9(5): 239–243, doi: 10.1089/bfm.2014.9984, indexed in Pubmed: 24911394.
65. Thomsen AC, Espersen T, Maigaard S. Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. Am J Obstet Gynecol. 1984; 149(5): 492–495, indexed in Pubmed: 6742017.
66. Amir LH, Trupin S, Kvist LJ. Diagnosis and treatment of mastitis in breastfeeding women. J Hum Lact. 2014; 30(1): 10–13, doi: 10.1177/0890334413516065, indexed in Pubmed: 24394962.
67. Department of Child and Adolescent Health and Development. Mastitis: Causes and Management. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2000. http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_FCH_CAH_00.13.pdf.
68. Nehring-GugulskaM, Żukowska-Rubik M. Protokół leczenia zapalenia piersi. Ginekol Dypl. 2016; 05: 25–31.

VIA MEDICA

Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2019
tom 4, nr 1, strony 34–39
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2451–0122

Pierwotna niewydolność jajników — patogeneza, diagnostyka i leczenie

Primary ovarian insufficiency — pathogenesis, diagnosis and treatment

Gabriela Sosnowska[1], Piotr Laudański[2]

[1]Klinika Perinatologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
[2]Warszawski Uniwersytet Medyczny I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka

Streszczenie

Pierwotna niewydolność jajników dotyka aż 1% kobiet w wieku rozrodczym i jest przyczyną wielu problemów natury zarówno zdrowotnej, jak i psychicznej pacjentek. Na rozwój tego schorzenia mają wpływ zaburzenia genetyczne, autoimmunologiczne, metaboliczne oraz narażenie na substancje toksyczne, szczególnie u pacjentek onkologicznych. Istotna jest wczesna diagnostyka oraz identyfikacja podłoża problemu, co pozwala szybko i skutecznie wdrożyć hormonalną terapię zastępczą, opracować plan rozrodu oraz otoczyć pacjentkę kompleksową opieką. Konsekwencjami nieleczonej niewydolności jajników mogą być: niepłodność, osteoporoza, choroby serca, depresja oraz objawy hipoestrogenizmu obniżające jakość życia. W poniższej pracy zwrócono uwagę na aspekty pierwotnej niewydolności jajników z zakresu nauk podstawowych i klinicznych opierając się o aktualną wiedzę i rekomendacje ekspertów.

Słowa kluczowe: pierwotna niewydolność jajników, osteoporoza, niepłodność żeńska, galaktozemia

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 34–39

Wstęp

Pierwotna niewydolność jajników (*primary ovarian insufficiency,* POI) jest definiowana jako hipogonadyzm hipergonadotropowy przed ukończeniem 40. roku życia. Stan ten nazywany był „przedwczesnym wygasaniem czynności jajników" oraz „przedwczesną menopauzą". Powyższe terminy są jednakże często mylące, gdyż wśród pacjentek z POI występują również przypadki produkcji estrogenów, przerywanego powrotu regularnych miesiączek, a nawet fizjologicznej ciąży. Oznacza to, że zdiagnozowanie POI nie jest równoznaczne z niemożnością zajścia w ciążę. Częstość występowania POI do 35. roku życia wynosi 1:250, zaś przed 40. rokiem życia wynosi 1:100 [1].

Przyczyny POI

Prawidłowy rozwój jajników jest uzależniony od dokładnie zaplanowanej kaskady zdarzeń. Wieloetapowość tego procesu uwrażliwia go na różnorodne potencjalne etiologie zaburzeń czynności jajników. Te patofizjologicznie defekty można podzielić na dwie główne kategorie:

— przyspieszone wyczerpanie puli pęcherzyków jajnikowych,
— zmniejszone wytwarzanie steroidów przy zachowanej prawidłowej ilości oocytów.

Od 75 do 90% przypadków POI ma charakter idiopatyczny [2]. Istnieją różne grupy czynników, które mogą doprowadzić do przedwczesnego wyczerpania puli pęcherzyków jajnikowych. Wyróżniamy zasadniczo przyczyny

Adres do korespondencji: Piotr Laudański, Warszawski Uniwersytet Medyczny I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka, ul. Starynkiewicza 1/3, 02–015 Warszawa, e-mail: piotr.laudanski@wum.edu.pl

genetyczne (w tym uwarunkowane genetycznie choroby metaboliczne), substancje toksyczne, środowiskowe oraz autoimmunologiczne.

Przyczyny genetyczne

Zespół Turnera

Przyczyny genetyczne pierwotnej niewydolności jajników obejmują nieprawidłowości chromosomalne lub defekty pojedynczych genów. Do najczęstszych nieprawidłowości chromosomalnych korelujących z rozwojem pierwotnej niewydolności jajników zaliczamy zespół Turnera, który jest najbardziej powszechnym defektem chromosomalnym u ludzi, występującym z częstością 1:2500 żywych urodzeń. Główną dysfunkcją, dotyczącą układu rozrodczego, dotykającą kobiety z zespołem Turnera są zaburzenia jajnikowe — obecność niewielkich ilości tkanki łącznej oraz artretyczne pęcherzyki lub ich całkowity zanik. Badania wskazują ściślejszy związek POI w zespole Turnera z przedwczesną utratą oocytów, aniżeli z ich pierwotnym brakiem [3].

Premutacja FMR1

Inną jednostką chorobową jest zespół łamliwego chromosomu X. Istnieje silna korelacja między POI a premutacją występującą w zespole łamliwego chromosomu X, dotyczącą genu *FMR1* [4]. Mutacja w genie *FMR1* jest mutacją dynamiczną, polegającą na powieleniu segmentu genu o sekwencji trzech nukleotydów — CGG. Allele z powtórzeniami poniżej 40 kopii CGG należą do normy, 40–55 powtórzeń to tak zwana „szara strefa", 55–200 powtórzeń zaliczamy do właśnie tak zwanej permutacji, wynik powyżej 200 kopii świadczy o mutacji. Odsetek nosicieli premutacji wśród kobiet z rodzinnym POI wynosi 14%, a samoistnym — 2% [4]. Ilość powtórzeń CGG wydaje się mieć wpływ na czas wystąpienia menopauzy. W jednym z badań wykazano korelację między średnim wiekiem wystąpienia menopauzy a ilością powtórzeń nukleotydów CGG. Wykazano, że przy występowaniu od 55 do 60 powtórzeń CGG wiek ten wynosił 50 lat, natomiast z 60 do 110 CGG wynosił 45 lat [5]. Patogeneza niewydolności jajników na tle permutacji *FMR1* nie jest szczegółowo poznana — badania wskazują toksyczny efekt wywierany przez zwiększoną ekspresję mRNA jako najbardziej prawdopodobną przyczynę. Warto nadmienić, że inaczej niż w przypadku premutacji, w pełnej mutacji genu *FMR1*, to jest *u osób z upośledzeniem umysłowym,* nie wykazano korelacji między defektem genetycznym a występowaniem POI. W premutacji obserwuje się obniżoną produkcję białka FMR1 w przeciwieństwie do braku jego transkrypcji przy mutacji pełnej [6]. Premutacja najczęściej występuje bez manifestacji klinicznej, jednakże ma ona tendencję do „wydłużania się" w kolejnych pokoleniach, czyli addytywnego gromadzenia kopii CGG od rodziców-nosicieli, skutkującego pojawieniem się mutacji. Uważano dotychczas, że nosicielstwo premutacji *FMR1* nie manifestuje się klinicznie. Jednakże odsetek pacjentów (niezależnie od płci), może cierpieć na tak zwane *fragile X-associated tremor- ataxia syndrome* (FXTAS) — zespół łagodnych zmian poznawczych i deficytów behawioralnych [7]. Pełna mutacja manifestuje się widocznym obniżeniem sprawności intelektualnej i jest jedną z najczęstszych przyczyn obniżenia poziomu rozwoju intelektualnego na świecie [8]. Pacjentki z premutacją *FMR1* są w grupie ryzyka urodzenia niepełnosprawnego intelektualnie dziecka, jeśli dojdzie do poczęcia z wykorzystaniem własnych oocytów pacjentki.

POI występuje u mniej niż jednej trzeciej pacjentów z premutacją. Pozostała część nosicielek nadal ma regularne cykle menstruacyjne, mimo że zmiany hormonalne wskazują na zmniejszoną rezerwę jajnikową. Wykazano, że pomimo regularnych cykli owulacyjnych u pacjentek z premutacją FMR długość całego cyklu i fazy folikularnej była krótsza (12.9 vs. 14.5), poziomy FSH był wyższe (średnio 21 IU/l vs. 11 IU/l), a podwyższonemu FSH towarzyszyło obniżenie stężeń inhibiny B w fazie folikularnej i inhibiny A i P4 w fazie lutealnej w porównaniu z grupą kontrolną [9].

Do innych defektów genetycznych związanych z POI obejmują mutacje w genach *FOXL2*, *eIF4ENIF1*, *STAG3*, *NR5A1*, *BMP15*, dotyczących receptorów hormonu folikulotropowego czy enzymów steroidowych. Jednak większość znanych czynników genetycznych występuje bardzo rzadko i niemożliwe jest zapewnienie szerokiego zestawu badań genetycznych poza zastosowaniem naukowym [2].

Galaktozemia

POI jest powszechne u kobiet z galaktozemią. Klasyczna postać galaktozemii jest spowodowana przez brak aktywności urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu (GALT) i jest rezultatem mutacji genu *GALT* zlokalizowanego na chromosomie 9p13. Częstość występowania klasycznej galaktozemii waha się między 1:16 000 a 1:60 000. Galaktoza jest potrzebna do metabolizmu energetycznego i glikozylacji złożonych cząsteczek. Może pochodzić ze źródeł egzogennych (dietetycznych), przede wszystkim laktozy z produktów mlecznych lub produkcji endogennej.

Niedobór enzymu GALT prowadzi do akumulacji galaktozy i jej metabolitów i powoduje wtórne nieprawidłowości glikozylacji [10]. Objawy zwykle występują w pierwszych tygodniach życia i należą do nich choroby wątroby, nerek oraz zaćma. Dieta o ograniczonej zawartości galaktozy szybko eliminuje wczesne objawy. Jednak nawet przestrzeganie restrykcji żywieniowych nie może zapobiec rozwojowi późniejszych powikłań, takich jak: upośledzenie funkcji poznawczych, ubytki neurologiczne (drżenie, ataksja, apraksja mowy), niepra-

widłowości w funkcjonowaniu kości, depresja, zaburzenia lękowe oraz POI [11]. Uważa się, że hipogonadyzm jest spowodowany toksycznym działaniem metabolitów galaktozy (galaktozo-1-fosforanu), ponieważ nie można go wyeliminować poprzez wczesną kontrolę metaboliczną [12]. Literatura wskazuje również na nieprawidłowości w składzie węglowodanów gonadotropin zmniejszające ich bioaktywność [10].

Przyczyny związane z działaniem substancji toksycznych

Najbardziej powszechnymi przyczynami indukowanej toksynami POI są chemioterapeutyki oraz radioterapia. Chemioterapeutyki uszkadzające jajniki możemy podzielić na trzy grupy, w zależności od prawdopodobieństwa uszkodzenia gonad. Chlorambucyl, cyklofosfamid, melfalan, busulfan, prokarbazyna, dakarbazyna należą do leków działających na jajniki toksycznie. Do substancji najprawdopodobniej powodujących uszkodzenia należą winblastyna, cisplatyna i imatynib. Niskie prawdopodobieństwo spowodowania POI dotyczy metotreksatu, fluorouracylu, winkrystyny oraz mitomycyny [13]. Należy w tym punkcie zwrócić uwagę, że niektóre z wymienionych powyżej leków szczególnie zaliczanych do grupy I, takie jak cyklofosfamid, są stosowane nie tylko w przebiegu chorób nowotworowych, ale także w chorobach układowych na przykład kolagenozach. Pacjentki te są narażone na wystąpienie nieodwracalnego zespołu POI już na wczesnym etapie leczenia.

Przyczyny autoimmunologiczne

Procesy autoimmunologiczne wzięto pod uwagę jako przyczynę POI po raz pierwszy wówczas, gdy odnotowano koincydencję w występowaniu niewydolności kory nadnerczy i jajników. Występuje wiele interakcji pomiędzy autoimmunologicznymi zaburzeniami kory nadnerczy oraz czynnością jajników. Około 4% kobiet z prawidłowym genotypem oraz POI tak zwanym 46XX POI, ma limfocytarne autoimmunologiczne zapalenie jajników i pozytywny wynik w kierunku przeciwciał przeciw korze nadnerczy, a u 3% kobiet ze spontaniczną postacią POI rozwija się niewydolność kory nadnerczy (stanowi to 300-krotnie większe ryzyko w porównaniu z ogólną populacją) [14]. Jeśli POI występuje w związku z chorobą autoimmunologiczną nadnerczy, jest specyficzną jednostką chorobową, której towarzyszy intensywny naciek limfocytarny komórek osłonki pęcherzyka. Zaburzenia miesiączkowania spowodowane pierwotną niewydolnością jajników często poprzedzają rozwój objawowej niewydolności kory nadnerczy o kilka lat, co stanowi użyteczny prognostyk diagnostyczny [15].

Po postawieniu rozpoznania POI należy przeprowadzić dokładny wywiad w kierunku występowania schorzeń endokrynologicznych. Objawy takie jak anoreksja, utrata masy ciała, niejasne bóle brzucha, osłabienie, zmęczenie, wzmożone pragnienie lub hiperpigmentacja skóry sugerują występowanie pierwotnej niewydolności nadnerczy. Pacjentki z POI o niejednoznacznej etiologii, z podejrzeniem choroby autoimmunologicznej i bez objawów endokrynologicznych, należy zbadać pod kątem obecności w surowicy przeciwciał przeciw korze nadnerczy i 21-hydroksylazie [16]. Jeśli obecność przeciwciał zostanie potwierdzona, ryzyko wystąpienia niewydolności kory nadnerczy wynosi 50%. Pacjentkę należy wtedy skonsultować endokrynologicznie [15].

Kobiety, u których niewydolność jajników spowodowana jest zaburzeniami autoimmunologicznymi, powinny również zostać poddane ocenie funkcji tarczycy. W tym celu każdej pacjentce z POI należy zlecić wykonanie TSH, fT4 oraz anty-TPO. Jeśli przeciwciała będą dodatnie poziom TSH powinien być sprawdzany co roku [16].

Do grupy kobiet z POI należy wiele pacjentek z autoimmunologicznym zespołem niedoczynności wielogruczołowej (APS) typu I lub II, który jest związany z obecnością autoprzeciwciał przeciwko różnym gruczołom dokrewnym i narządom. Odnotowano również korelację między występowaniem miastenii a pierwotną niewydolnością jajników [17].

Objawy POI

Manifestacją kliniczną pierwotnej niewydolności jajników są nieprawidłowe cykle miesięczne (oligomenorrhea i/lub brak miesiączek), podwyższone stężenie FSH i LH oraz objawy ze spektrum niedoboru estrogenów (uderzenia gorąca, suchość pochwy oraz zmniejszenie gęstości mineralnej kości). Brak objawów hipoestrogenizmu nie wyklucza jednoznacznie POI w diagnostyce różnicowej nieregularnych miesiączek, gdyż u 50–75% pacjentek z POI niewydolność jajników występuje okresowo [18–20]. U młodych kobiet doświadczających nieregularnych miesiączek przez co najmniej trzy kolejne miesiące ocena pod kątem POI powinna być przeprowadzona podczas pierwszej wizyty. Utrata regularności cykli menstruacyjnych może być pierwszą oznaką niewydolności jajników i związanego z nią niedoboru estrogenów. Większość kobiet z POI prawidłowo przechodzi okres dojrzewania i ma regularne miesiączki przed rozwinięciem niewydolności jajników [21]. Uderzenia gorąca (objawy naczynioruchowe) mogą pojawić się jeszcze przed wystąpieniem nieprawidłowych cykli menstruacyjnych i mają one tendencję do występowania tuż przed miesiączkami, gdy stężenie estrogenów jest najniższe. Zaś kobiety przyjmujące tabletki antykoncepcyjne doświadczają objawów naczynioruchowych w tej części cyklu, kiedy nie przyjmują żadnej tabletki lub przyjmują placebo [22].

Niektóre badania pokazują, że pierwotna niewydolność jajników może wiązać się niewielkim wzrostem cał-

kowitej śmiertelności i śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca, a także potencjalnie z udarem niedokrwiennym [23–25]. Jednakże obecne dane są niewystarczające, aby jednoznacznie zalecić hormonalną terapię zastępczą tylko z tego powodu.

Istnieją doniesienia, iż u kobiet po obustronnej owariektomii poniżej 43 roku życia, które nie otrzymywały HTZ istnieje większe ryzyko demencji i zaburzeń poznawczych [26].

Należy zwrócić uwagę na zdrowie psychiczne pacjentek z diagnozą POI. Udowodniono większą zapadalność pacjentek z pierwotną niewydolnością jajników na depresję i zaburzenia lękowe w porównaniu do populacji ogólnej [27, 28].

Diagnostyka

Niezbędne jest uwrażliwienie klinicystów na problem zbyt późnego rozpoznawania choroby, ponieważ ponad 50% kobiet z POI przed usłyszeniem diagnozy odbyła konsultacje u średnio 3 lekarzy, a pięcioletnie opóźnienie w diagnostyce dotyczyło 25% pacjentek [29].

Według najnowszych rekomendacji *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) potwierdzeniem rozpoznania POI są: amenorrhea/oligomenorrhea przez przynajmniej 4 miesiące oraz podwyższone poziomy hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone*, FSH) > 25 mIU/l (ocenionego między 2. i 4. dniem cyklu miesiączkowego) stwierdzone dwukrotnie w odstępie 4 tygodni [16].

Przezpochwowa ultrasonografia jest badaniem umożliwiającym dokładniejszą diagnostykę POI. Należy jednak pamiętać, że pęcherzyki antralne endokrynologicznie aktywne można uwidocznić przezpochwowym badaniem ultrasonograficznym u prawie 75% kobiet z 46, XX POI. Charakterystycznym obrazem ultrasonograficznym dla autoimmunologicznego zapalenia są powiększone jajniki torbielowate oraz rozwój dużych luteinizowanych torbieli pęcherzykowych [30].

Diagnostyka w kierunku potencjalnych zaburzeń endokrynologicznych została pokrótce omówiona powyżej, natomiast istotna w zapobieganiu rozwojowi osteoporozy jest wczesna diagnostyka u kobiet z klinicznymi objawami. POI jest istotnym czynnikiem ryzyka utraty masy kostnej i wystąpienia osteoporozy [31–33], wymaga więc poszerzenia diagnostyki chorych pacjentek o badanie gęstości kości (metodą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii [dual-energy x-ray absorptiometry, DXA]). Potwierdzenie osteoporozy oraz włączone leczenie HTZ wymaga wykonania kontrolnego pomiaru gęstości kości w ciągu 5 lat [16].

Badanie kariotypu jest istotną składową diagnostyki pierwotnej niewydolności jajników i powinno być przeprowadzone w ramach podstawowej oceny u wszystkich pacjentek z POI, niezależnie od obecności fenotypu zespołu Turnera. Wiek występowania oraz wcześniejsze porody w wywiadzie nie wykluczają nieprawidłowości chromosomalnych, ponieważ istnieją przypadki kobiet z nieprawidłowościami chromosomalnymi dotyczącymi chromosomu X rozwijających POI po uprzednich porodach. Pacjentki z obecnym materiałem genetycznym chromosomu Y wymagają owariektomii z powodu zwiększonego ryzyka występowania nowotworów gonadalnych, jednak współwystępowanie takich stanów w POI jest rzadkie [34].

Postępowanie

Leczenie POI składa się z dwóch głównych ścieżek — hormonalnej terapii zastępczej oraz leczenia niepłodności. Po postawieniu diagnozy POI pacjentki początkowo czują pilną potrzebę natychmiastowego działania w celu poczęcia, mimo tego nie wolno zbagatelizować innych aspektów POI, które mogą mieć niekorzystny długoterminowy wpływ na zdrowie kobiety — takich jak zdrowie emocjonalne, endokrynopatie autoimmunologiczne czy osteoporoza.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Podstawą leczenia POI jest suplementacja estrogenów, których kluczowe działanie obejmuje zapobiegania osteoporozie. HTZ w mniejszym stopniu przeciwdziała także chorobom sercowo-naczyniowym, atrofii układu moczowo-płciowego oraz łagodzi objawy utrudniające osiągnięcie dobrej jakości życia (takich jak uderzenia gorąca, nocne poty, zaburzenia snu czy suchość pochwy) [35]. Większość kobiet z POI ma nienaruszoną macicę, w związku z tym estrogen należy łączyć z progestagenem w celu zapobiegania przerostowi endometrium oraz rozwojowi raka endometrium.

W przypadku pacjentek z czynnikami ryzyka wystąpienia żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej lub po incydencie zakrzepowo-zatorowym, z nadciśnieniem tętniczym, otyłością lub nawracającymi migrenami zaleca się transdermalny system podawania estrogenów, cechujący się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa [16, 36]. U kobiet, które nie tolerują przezskórnego lub dopochwowego estradiolu należy przejść na estradiol podawany doustnie. Jeśli nie ma dodatkowych przeciwwskazań do HTZ to zaleca się jej kontynuację do 50–51 roku życia [16].

Leczenie niepłodności

Około 75% kobiet z POI ma potencjalnie funkcjonalne pęcherzyki antralne pozostające w jajniku, a szansa na spontaniczną owulację u kobiet z POI wynosi około 4–5% [37]. Histologiczne i endokrynologiczne dowody wskazują niewłaściwą luteinizację pęcherzyka jako najczęstszy

mechanizmem patofizjologiczny zapobiegający owulacji i poczęciu u pacjentek. Powodem niepłodności wydaje się wysokie stężenie FSH stymulujące rekrutację pęcherzyków w poprzednim cyklu [18].

Należy poinformować pacjentkę, że nie istnieją skuteczne metody poprawiające czynności jajników i wspomagające naturalne poczęcie. Zalecanym sposobem leczenia niepłodności jest zapłodnienie pozaustrojowe (*in vitro fertilisation,* IVF) za pomocą komórki jajowej pochodzącej od dawczyni. Jest to metoda do rozważenia u kobiet z POI niezależnie od etiologii. Skuteczność metody potwierdza badanie, w którym grupę 61 kobiet poddano łącznie 90 cyklom leczenia, po których skumulowana szansa na poczęcie w trzech cyklach wyniosła 90% [38]. Alternatywną terapią jest tak zwana donacja (adopcja) zarodków.

Metody takie jak: terapia gonadotropinami, analogami GnRH, glikokortykosteroidami nie mają potwierdzonej skuteczności wśród pacjentek z POI.

Abstract

Primary ovarian insufficiency affects 1% of women at childbearing age and causes significant number of problems with physical and psychological health. Development of primary ovarian insufficiency is triggered by genetic, autoimmunological, metabolic disability and exposition to toxins, especially in cancer survivors. Early diagnosis and determining etiology is essential, as it allows initiating hormone replacement therapy, devise maternity plan and provide holistic care of the patients. Primary ovarian insufficiency can result in: infertility, osteoporosis, and other clinical manifestations of reduced estrogen levels. In the following review, which is based on current knowledge and recommendations, basic and clinical aspects of primary ovarian insufficiency are presented.

Key words: primary ovarian insufficiency, osteoporosis, female infertility, galactosemia

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 1: 34–39

Piśmiennictwo

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 1986; 67(4): 604–606, indexed in Pubmed: 3960433.
2. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009; 360(6): 606–614, doi: 10.1056/NEJMcp0808697, indexed in Pubmed: 19196677.
3. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. Anat Rec. 1966; 155(3): 369–383, doi: 10.1002/ar.1091550309, indexed in Pubmed: 5956901.
4. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study--preliminary data. Am J Med Genet. 1999; 83(4): 322–325, indexed in Pubmed: 10208170.
5. Seltzer MM, Baker MW, Hong J, et al. Prevalence of CGG expansions of the FMR1 gene in a US population-based sample. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2012; 159B(5): 589–597, doi: 10.1002/ajmg.b.32065, indexed in Pubmed: 22619118.
6. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, et al. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. Am J Hum Genet. 2000; 66(1): 6–15, doi: 10.1086/302720, indexed in Pubmed: 10631132.
7. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. Am J Hum Genet. 2003; 72(4): 869–878, doi: 10.1086/374321, indexed in Pubmed: 12638084.
8. Vries BBde, Halley DJ, Oostra BA, et al. The fragile X syndrome. Journal of Medical Genetics. 1998; 35(7): 579–589, doi: 10.1136/jmg.35.7.579.
9. Welt CK, Smith PC, Taylor AE. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(9): 4569–4574, doi: 10.1210/jc.2004-0347, indexed in Pubmed: 15356064.
10. Kaufman FR, Kogut MD, Donnell GN, et al. Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. N Engl J Med. 1981; 304(17): 994–998, doi: 10.1056/NEJM198104233041702, indexed in Pubmed: 6782485.
11. Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, et al. The adult galactosemic phenotype. J Inherit Metab Dis. 2012; 35(2): 279–286, doi: 10.1007/s10545-011-9372-y, indexed in Pubmed: 21779791.
12. Chen YT, Mattison DR, Feigenbaum L, et al. Reduction in oocyte number following prenatal exposure to a diet high in galactose. Science. 1981; 214(4525): 1145–1147, indexed in Pubmed: 7302587.
13. UpToDate®. Emergency Medicine News. 2017; 39(10): 34, doi: 10.1097/01.eem.0000526111.87061.c1.
14. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, et al. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. Hum Reprod. 2002; 17(8): 2096–2100, indexed in Pubmed: 12151443.
15. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, et al. I. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical

Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(3): 932–938, doi: 10.1210/jcem.82.3.3819, indexed in Pubmed: 9062509.
16. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016; 31(5): 926–937, doi: 10.1093/humrep/dew027, indexed in Pubmed: 27008889.
17. Li Yi, Xiao Bo, Xiao L, et al. Myasthenia gravis accompanied by premature ovarian failure and aggravation by estrogen. Intern Med. 2010; 49(6): 611–613, indexed in Pubmed: 20228602.
18. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79(5): 1470–1475, doi: 10.1210/jcem.79.5.7962345, indexed in Pubmed: 7962345.
19. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, et al. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81(10): 3615–3621, doi: 10.1210/jcem.81.10.8855811, indexed in Pubmed: 8855811.
20. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. Fertil Steril. 2010; 94(5): 1769–1774, doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.023, indexed in Pubmed: 19939372.
21. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. Fertil Steril. 1990; 53(5): 804–810, indexed in Pubmed: 2110072.
22. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, et al. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 2002; 99(5 Pt 1): 720–725, indexed in Pubmed: 11978278.
23. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, et al. Age at natural menopause and cause-specific mortality. Am J Epidemiol. 2005; 162(11): 1089–1097, doi: 10.1093/aje/kwi324, indexed in Pubmed: 16221806.
24. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. J Clin Epidemiol. 1999; 52(4): 303–307, indexed in Pubmed: 10235170.
25. de Kleijn MJJ, van der Schouw YT, Verbeek ALM, et al. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. Am J Epidemiol. 2002; 155(4): 339–345, indexed in Pubmed: 11836198.
26. Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology. 2007; 69(11): 1074–1083, doi: 10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6, indexed in Pubmed: 17761551.
27. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. Fertil Steril. 2005; 83(6): 1734–1741, doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.067, indexed in Pubmed: 15950644.
28. Orshan SA, Furniss KK, Forst C, et al. The lived experience of premature ovarian failure. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2001; 30(2): 202–208, indexed in Pubmed: 11308110.
29. Alzubaidi N, Chapin H, Vanderhoof V, et al. Meeting the Needs of Young Women With Secondary Amenorrhea and Spontaneous Premature Ovarian Failure. Obstetrics & Gynecology. 2002; 99(5, Part 1): 720–725, doi: 10.1097/00006250-200205000-00009.
30. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. Fertil Steril. 2010; 94(5): 1769–1774, doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.023, indexed in Pubmed: 19939372.
31. Pouillès JM, Trémollières F, Bonneu M, et al. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. J Bone Miner Res. 1994; 9(3): 311–315, doi: 10.1002/jbmr.5650090304, indexed in Pubmed: 8191923.
32. Leite-Silva P, Bedone A, Pinto-Neto AM, et al. Factors associated with bone density in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. Arch Gynecol Obstet. 2009; 280(2): 177–181, doi: 10.1007/s00404-008-0881-3, indexed in Pubmed: 19104824.
33. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. Lancet. 2010; 376(9744): 911–921, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60355-8, indexed in Pubmed: 20708256.
34. Krauss CM, Turksoy RN, Atkins L, et al. Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. N Engl J Med. 1987; 317(3): 125–131, doi: 10.1056/NEJM198707163170301, indexed in Pubmed: 3600701.
35. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. Obstet Gynecol. 2017; 129(5): e134–e141, doi: 10.1097/AOG.0000000000002044, indexed in Pubmed: 28426619.
36. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group, EStrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. J Thromb Haemost. 2006; 4(6): 1259–1265, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01933.x, indexed in Pubmed: 16706969.
37. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. Hum Reprod Update. 1999; 5(5): 483–492, indexed in Pubmed: 10582785.
38. Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, et al. Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. Hum Reprod. 1997; 12(4): 835–839, indexed in Pubmed: 9159452.

VIA MEDICA

Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2019
tom 4, nr 1, strony 40–41
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2451–0122

Pytania testowe

Poniżej zamieszczono pytania testowe umożliwiające sprawdzenie wiedzy na temat zagadnień omawianych w niniejszym numerze „Ginekologii i Perinatologii Praktycznej".

Pytanie 1.

Silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia konieczności wykonania okołoporodowego wycięcia macicy jest:

A. Przebycie w wywiadzie licznych ciąż, szczególnie zakończonych drogą cięcia cesarskiego
B. Wiek < 35 lat
C. Pierworództwo
D. Ciąża pojedyncza

Pytanie 2.

Częstość wykonywania histerektomii okołoporodowych:

A. Wzrasta
B. Zmniejsza się
C. Utrzymuje się na stałym poziomie
D. Brak danych

Pytanie 3.

Najczęściej wymieniane przyczyny wykonania histerektomii okołoporodowej to:

A. Mięśniaki macicy
B. Nieprawidłowości implantacji łożyska, atonia macicy
C. Sterylizacja na życzenie pacjentki
D. Schorzenia ginekologiczne

Pytanie 4.

Varicella Zoester Virus:

1) **jako infekcja pierwotna wywołuje ospę wietrzną, a jako wtórna półpaśca;**
2) **wymaga leczenia antybiotykiem;**
3) **w leczeniu skuteczny jest m.in. acyklowir;**
4) **wewnątrzmaciczna transmisja wirusa jest niebezpieczna dla płodu;**
5) **przy infekcji wtórnej w ciąży najczęściej dochodzi również do infekcji płodu;**
6) **nie istnieje swoista immunoglobulina przeciwko VZV;**
7) **dostępne są szczepionki chroniące zarówno przed infekcją pierwotną jak i wtórną;**
8) **dostępne są jedynie szczepionki chroniące przed infekcją pierwotną.**

Prawdziwe są twierdzenia:

A. 1, 2, 4, 7
B. 2, 3, 5, 6
C. 1,3, 6, 8
D. 1, 3, 4, 7

Pytanie 5.

Prawdą jest, że ospa wietrzna w ciąży:

A. Nie wymaga poszerzonej diagnostyki w stosunku do populacji ogólnej
B. Stanowi takie samo zagrożenie dla płodu jak półpasiec
C. Zawsze wymaga obowiązkowego leczenia pacjentki
D. Nie może skutkować półpaścem u dziecka

Pytanie 6.

Nie jest prawdą, że półpasiec w ciąży:

A. Stanowi duże ryzyko zakażenia wewnątrzmacicznego płodu
B. Skłania do wnikliwej oceny płodu w badaniach prenatalnych
C. Nie jest wskazaniem do leczenia przeciwwirusowego każdej pacjentki
D. Nie wiąże się z koniecznością izolacji pacjentki

Pytanie 7.

Podczas ciąży zachodzi zmiana składu żółci pod względem proporcji między kwasami żółciowymi hydrofilnymi a hydrofobowymi.

A. Największy spadek kwasów hydrofobowych obserwuje się w II trymestrze ciąży
B. Największy wzrost kwasów hydrofobowych obserwuje się w III trymestrze ciąży
C. Wraz z czasem trwania ciąży rośnie stężenie hydrofilowych kwasów żółciowych
D. Największy wzrost stężenia kwasów hydrofilowych obserwuje się w I trymestrze ciąży

Pytanie 8.

UDCA najczęściej stosowany jest doustnie w dawce:

A. 5–7 mg/kg/dobę
B. 500–700 mg/dobę
C. 750–900 mg/dobę
D. > 1000 mg/dobę

Pytanie 9.

Zakończenie ciąży w przypadku stężenia kwasów żółciowych we krwi ciężarnej między 40–99 µmol/l powinno być rozważone po ukończeniu

A. 37 tygodnia ciąży
B. 38 tygodnia ciąży
C. 34 tygodnia ciąży
D. 36 tygodnia ciąży

Pytanie 10.

Antybiotykiem I rzutu stosowanym w zapaleniu piersi jest:

A. Amoksycylina
B. Cefuroksm
C. Cefadroksyl
D. Amoksycylina z kw. klawulanowym

Pytanie 11.

Bezwzględnym przeciwwskazaniem do karmienia piersią jest:

A. Zapalenie piersi u matki
B. Fenyloketonuria u dziecka
C. Gorączka u matki
D. Zakażenie HIV u matki w krajach rozwiniętych

Pytanie 12.

Wskaż zdanie prawdziwe:

A. Niedostateczna podaż kalorii w diecie matki karmiącej < 1500 kcal/dobę nie wpływa na ilość produkowanego przez nią pokarmu.
B. Niedobory pokarmowe w diecie kobiety karmiącej nie wpłyną istotnie na wartościowość produkowanego przez nią pokarmu.
C. Intensywny wysiłek fizyczny jest przeciwwskazany w czasie laktacji.
D. Matki karmiące powinny stosować specjalną dietę z ograniczeniem spożywania napojów gazowanych czy roślin strączkowych.

Pytanie 13.

Szansa na spontaniczną owulację u kobiet z pierwotną niewydolnością jajników wynosi:

A. 2–3%
B. 4–5%
C. 10–11%
D. 12–13%

Pytanie 14.

Zalecanym sposobem leczenia niepłodności u kobiet z POI jest:

A. Terapia glikokortykosteroidami
B. Terapia analogami GnRH oraz gonadotropinami
C. Donacja (adopcja) zarodków
D. Zapłodnienie metodą IVF z oocytem dawczyni

Pytanie 14.

Przyczyną pierwotnej niewydolności jajników może być:

A. Fenyloketonuria
B. Mutacja genu FMR1
C. Niewydolność kory nadnerczy
D. Nadczynność kory nadnerczy

Prawidłowe odpowiedzi:1A, 2A, 3B, 4D, 5C, 6A, 7B, 8C, 9D, 10C, 11D, 12B, 13B, 14B, 15C

Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy w rozwoju nauki i edukacji medycznej

wydajemy ponad 1200 publikacji oraz broszur

wydajemy ponad 40 czasopism

organizujemy ponad 180 konferencji rocznie

udostępniamy ponad 8000 godzin filmów edukacyjnych

prowadzimy ponad 40 serwisów internetowych

Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów proponowanych przez Via Medica już teraz!

www.viamedica.pl

Znajdź nas na

MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

- **Ponad 5000 wyemitowanych nagrań**
- **Ponad 300 transmitowanych konferencji**
- **Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów**
- **Ponad 1600 godzin materiałów wideo**

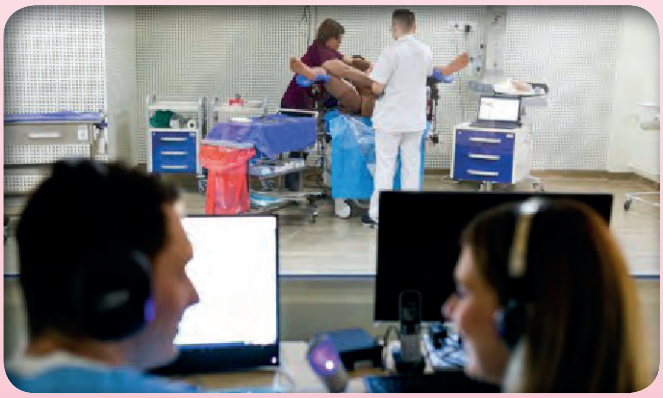
Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej w ramach jednej prostej opłaty. Warto skorzystać już dziś!

www.tvmed.pl

CENTRUM SYMULACJI POŁOŻNICZYCH „BEZPIECZNY PORÓD”

SFINANSOWANE Z FUNDUSZU PREWENCYJNEGO PZU
POD PATRONATEM POLSKIEGO TOWARZYSTWA
GINEKOLOGÓW I POŁOŻNIKÓW

Centrum Symulacji Położniczych „Bezpieczny Poród” Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przeznaczone jest do szkolenia dla lekarzy, położnych i innych przedstawicieli personelu medycznego , a jego instruktorami są położnicy, perinatolodzy i neonatolodzy związani z Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka. Budowa Centrum Symulacji Położniczych „Bezpieczny Poród” WUM została sfinansowana z Programów Prewencyjnych PZU Życie SA i TUWPZU. Celem współpracy WUM i PZU jest poprawa opieki okołoporodowej w Polsce.



Dodatkowo Centrum posiada profesjonalną reżyserkę z lustrem weneckim, która pozwala na sterowanie symulatorami, rejestrację obrazu i dźwięku, a także salę seminaryjną, w której omawiane są przeprowadzane symulacje.

W Centrum znajduje się również nowoczesny symulator porodowy SIMmom do ćwiczeń, między innymi, porodów zabiegowych z użyciem kleszczy i próżniociągu położniczego oraz symulator porodowy PROMPT Flex przeznaczony do szkolenia z procedur symulujących prowadzenie porodu z niekorzystnym położeniem płodu np. położeniem miednicowym.

Więcej informacji i terminy szkoleń dostępne są na stronie:
https://bezpiecznyporod.wum.edu.pl/

Sala Porodowa Wysokiej Wierności oferuje najbardziej technologicznie zaawansowany fantom kobiety rodzącej „Lucine”, pozwalający na przeprowadzenie symulacji porodu prawidłowego oraz powikłanego. Umożliwia on ćwiczenie zabiegów położniczych między innymi w dystocji barkowej, porodzie miednicowym oraz krwotoku połogowym. Oprogramowanie stwarza możliwości przeprowadzenia scenariuszy klinicznych w sytuacji zagrożenia życia matki np. rzucawki, nagłego zatrzymania krążenia czy resuscytacji wewnątrzmacicznej płodu.

Sala Ćwiczeń Niskiej Wierności została wyposażona w nowoczesny symulator noworodka umożliwiający ćwiczenie postępowania resuscytacyjnego.