



Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych**

Clinical practice guidelines of the Team of Experts of the Polish Gynecological Society: management of the intrahepatic cholestasis of pregnancy

Abstract

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) constitutes the most common, reversible liver disease closely connected with pregnancy and spontaneously resolving in puerperium. ICP usually reoccurs in consecutive pregnancies (45-90%), often in a more intensified form. Many compounds (hormones, cytokines, medicines, endotoxins) can impair transport in the hepatocyte, disturb the intracellular transport and increase the permeability of the intercellular connections. As a result, the elements of bile may appear in the peripheral blood. Gestational cholestasis constitutes a classic example of intrahepatic cholestasis. The etiology of ICP is multifactorial with hormonal, genetic and environmental factors participating in the process.

The diagnosis is based on the presence of pruritus, elevated values of bile acids in the blood serum and of aminotransferases (aspartic, aminopropionic and γ -glutamylotranspeptidase (AspAt, AIAt, GGTP)), as well as spontaneous remission in the second or third week after childbirth, of lack of other illnesses causing pruritus and icterus.

Clinical and biochemical symptoms of ICP include: pruritus without skin rash (usually after 30 weeks of gestation), mild icterus, steatorrhea etc.

Abnormalities in the laboratory tests of the LFT (liver function tests) encompass: an increase in the serum concentration of fatty acids (BA) which can be the first and only laboratory abnormality. Concentrations surpassing 10 $\mu\text{mol/l}$ are considered to be abnormal. Concentration of BA higher than 40 $\mu\text{mol/l}$ allows to recognize a case of severe ICP, connected with the risk of premature delivery, presence of the meconium liquor, surgical means of delivery and low APGAR score of the newborn (<7 pt). In about 80% of pregnant women with ICP, the BA concentration ranges between 10-40 $\mu\text{mol/l}$, but perinatal results are comparable with uncomplicated pregnancies. Some authors are of the opinion that abnormal AIAt value is the most sensitive test, other authors consider the abnormal values of alkaline phosphatase and bilirubin to be the most pathognomonic factors.

Other abnormal tests include: higher activity of α -hydroxybutyric dehydrogenase correlated with an increase of the alkaline phosphatase and bilirubin; mild metabolic acidosis; dyslipidemia with elevated concentrations of the total lipids, total cholesterol and free LDL cholesterol and apolipoprotein; abnormal glucose tolerance test.

ICP constitutes a medical problem that carries a considerable risk for the fetus, resulting from an increased flow of bile acids to the fetal blood circulation (elevated level in the amniotic fluid, in the umbilical blood serum and meconium). The risk of adverse effects for the fetus correlates with the rise of BA concentration in maternal blood serum.

Rekomendacje Zespołu Ekspertów PTG dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych.

Cholestasis increases the risk of premature labor, presence of meconium in the amniotic fluid, fetal bradycardia, intrauterine asphyxia and stillbirth, particularly when the concentration of serum bile acids on an empty stomach is above 40 $\mu\text{mol/l}$. However, maternal clinical signs and symptoms do not correlate with the fetal outcome.

Aspiration of bile acids or their accumulation in the fetal blood circulation are responsible for the increased frequency of RDS appearing in ICP.

The aim of the obstetric management of ICP is to reduce maternal symptoms and biochemical disorders and to minimize the risk of premature delivery, fetal distress and sudden death.

ICP management should include: bed regime, light, low-fat diet, no stress, upper abdomen ultrasound examination, LFT tests and thrombotic tests once a week, monitoring of the fetal well-being with the available biophysical methods, pharmacotherapy and therapeutic termination of pregnancy in case of serious illness and/or the fetal distress.

Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the basis of the pharmacological treatment of pregnant women and currently constitutes the most promising treatment option of ICP. UDCA is administered orally in the dosage of 10-16 mg/kg/24, what in practice means 250-300 mg/2-3 times a day.

Prof. dr hab. n. med. Bożena Leszczyńska-Gorzelał

- Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Prof. dr hab. n. med. Jan Oleszczuk

- Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Dr n. med. Beata Marciniak

- Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Prof. dr hab. med. Ryszard Poręba

- Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Śląski Uniwersytet Medyczny w Tychach

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Oszukowski

- Klinika Perinatologii i Ginekologii, Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś

- I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski

- II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy – ICP) stanowi najczęstszą odwracalną chorobę wątroby ściśle powiązaną z ciążą; samoistnie ustępuje po jej rozwiązaniu ale w kolejnych ciążach (45-90%) zwykle ujawnia się ponownie przybierając bardziej nasiloną postać. Do zaburzeń czynności wątroby w ICP dochodzi najczęściej w trzecim trymestrze ciąży, częściej chorują kobiety starsze i w ciąży mnogiej. ICP może wystąpić rodzinnie i częściej u kobiet, u których w trakcie stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej rozwinęła się cholestaza. Do czynników ryzyka choroby można zaliczyć również niepowściągliwe wymioty ciężarnych w obecnej ciąży i ciążę z zapłodnienia pozaustrojowego.

Istotę choroby stanowią zaburzenia w przemieszczaniu składników żółci od podstawno bocznej części hepatocytu do jego bieguna żółciowego. Wiele związków (hormony, cytokiny, leki, endotoksyny) może wpływać na zaburzenie transportu w hepatocycie, zaburzać transport śródkomórkowy i zwiększać

przepuszczalność złącz międzykomórkowych, czego efektem jest pojawienie się składników żółci we krwi obwodowej.

Cholestaza ciężarnych stanowi klasyczny przykład cholestazy wewnątrzwątrobowej.

Epidemiologia

Największa częstość występowania obserwowana była w Chile i Boliwii (5-15%). W tych krajach, częstość ICP ostatnio spadła (do 4%), podczas gdy zwiększyła się w krajach Europy, USA, Azji, Australii i niektórych krajach Ameryki Łacińskiej. W krajach skandynawskich i nadbałtyckich ICP występuje do 2% ciąż, natomiast w innych krajach Europy i Ameryki Północnej częstość występowania jest mniejsza niż 1%. W populacji Azji Południowej częstość występowania wynosi 0,8-1,46%. Na Litwie retrospektywne analizy ujawniły ICP w 0,4% ciąż.

Etiologia i patogeneza

Etiologia ICP jest wieloczynnikowa z udziałem **zaburzeń hormonalnych i genetycznych** oraz **środowiskowych**.

- Rodzinne występowanie, predyspozycje etniczne i geograficzne oraz nawroty w kolejnych ciążach mogą wskazywać na tło **genetyczne** występowania ICP. Czynniki genetyczne nie są przyczyną choroby, ale mogą sprzyjać jej występowaniu. Sugeruje się, że mutacje wewnątrzwątrobowych białek transportowych (MDR3), które uczestniczą w wydzieleniu fosfolipidów do żółci stanowią 15% wszystkich przypadków ICP, a heterozygotyczność pod względem defektu genu MDR3 predysponuje do ICP. Hormony płciowe i ich metabolity mogą modyfikować podczas ciąży ekspresję MDR3 doprowadzając do upośledzenia czynności układów transportowych dla wydzielenia żółci, co w efekcie może prowadzić do ICP. Kolejnym białkiem transportowym, którego rola jest podnoszona w patogenezie ICP jest białko oporności wielolekowej MRP2 (Multidrug Resistance Related Protein 2); metabolity hormonów steroidowych mogą doprowadzić do zmian w tworzeniu żółci i wydzieleniu bilirubiny. W innej teorii zakłada się uszkodzenie receptora dla ludzkich

Rekomendacje Zespołu Ekspertów PTG dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych.

hormonów steroidowych i ksenobiotyków SXR (Human Steroid and Xenobiotic Receptor), co w efekcie powodowałyby zaburzenia w procesach detoksykacji leków i kwasów żółciowych.

- Dane z wielu badań wskazują na rolę **steroidów płciowych** w etiopatogenezie ICP, a może to potwierdzać fakt częstszego występowania ICP w ciążyach wielopłodowych, pojawienie się ICP podczas terapii doustnymi lekami antykoncepcyjnymi, a także ujawnienie choroby w trzecim trymestrze, gdy stężenia zarówno estrogenów jak i progesteronu jest najwyższe. Metabolizm hormonów płciowych zachodzi w wątrobie a ich metabolity mogą wpływać na aktywność białek transportujących. Cholestazyczny potencjał niektórych estrogenów, w szczególności 17- β -D-estradiolu, a także pochodnych progesteronu (siarczanowe metabolity) poparty został badaniami doświadczalnymi i klinicznymi. U ciężarnych z ICP (w przeciwieństwie do zdrowych ciężarnych) dochodzi do zwiększenia produkcji metabolitów siarczanowych progesteronu, które oprócz właściwości cholestazycznych, mogą powodować saturację ważnych układów białek transportujących fosfolipidy w wątrobie i w efekcie wywołać ICP.
- Występowanie sezonowe, nawroty w kolejnych ciążyach, obniżenie częstości ICP w krajach, gdzie wcześniej stwierdzono bardzo częste występowanie schorzenia (Chile z 14% do 4%), sugerują udział **czynników zewnętrznych, żywieniowych**, np. niedobór selenu, nadmiar kwasu erukowego, pestycydów.
- Sugeruje się również rolę wzrostu przepuszczalności jelita dla endotoksyn bakteryjnych u chorych z ICP tzw. „**nieszczęsne jelito**” jako możliwe w patogenezie choroby.

Rozpoznanie

Opiera się na obecności:

- Świądu,
- Podwyższonych wartości kwasów żółciowych w surowicy krwi ($>10 \mu\text{mol/l}$) oraz aminotransferaz: asparaginianowej, alaninowej i γ -glutamylotranspeptydazy (AspAt, AlAt i GGTP),
- Spontanicznego ustąpienia objawów w ciągu 2-3 tygodni po porodzie,
- Braku innych chorób powodujących świąd i żółtaczkę,
- Histologicznie stwierdza się martwicę lub apoptozę hepatocytów.

Biopsja wątroby ani badanie histopatologiczne nie jest elementem diagnostycznym koniecznym dla postawienia rozpoznania.

Objawy kliniczne i biochemiczne ICP u ciężarnej:

- Świąd bez wysypki skórnej zwykle rozpoczyna się w drugim lub trzecim trymestrze ciąży (po 30 tygodniu), nasila się zazwyczaj w nocy, ma charakter rozlany i często obejmuje wewnętrzne powierzchnie dłoni oraz podeszwy powierzchni stóp. Ze względu na czas występowania (godziny nocne) może prowadzić do bezsenności i drażliwości.

- Łagodna żółtaczka występuje w 10-15% przypadków, zazwyczaj w ciągu 1-4 tygodni od pojawienia się świądu; czasem może być pierwszym objawem.
- Stolce tłuszczowe z zaburzeniami wchłaniania tłuszczów (niedobór witaminy K).
- Wydłużenie czasu protrombinowego z krwawieniami okołoporodowymi.
- Bóle brzucha, nudności i wymioty występują rzadko.
- Cholestaza ciężarnych towarzyszy częściej kamicy pęcherzyka żółciowego i odwrotnie – kamica występuje częściej podczas ciąży powikłanej cholestazą (3-krotnie wyższe ryzyko).
- Częstsze występowanie ICP u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (6-16%).
- Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych dotyczących czynności wątroby LFT (*Liver Function Tests*).

- Największą nieprawidłowością laboratoryjną w ICP jest wzrost stężenia w surowicy kwasów żółciowych (BA), który **może być pierwszą i jedyną nieprawidłowością laboratoryjną**. Stężenie kwasu cholowego zwiększa się bardziej niż kwasu chenodeoksycholowego, powodując znaczne podniesienie stosunku kwasu cholowego/chenodeoksycholowego w porównaniu do kobiet w ciąży bez ICP.

Zwykle za punkt odcięcia dla wartości nieprawidłowych przyjmuje się stężenie przekraczające $10 \mu\text{mol/l}$, większość badaczy sądzi, że wartości graniczne mieszczą się w zakresie $6\text{-}20 \mu\text{mol/l}$.

Całkowite stężenie BA może przekroczyć 10-100 razy normę.

Grupę zdrowych ciężarnych bez objawów klinicznych, z podwyższonym stężeniem BA ($>11 \mu\text{mol/l}$) zidentyfikowano jako bezobjawową hypercholanemię w ciąży (AHP). Analiza składu kwasów żółciowych w surowicy krwi kobiet z ICP ujawnia zmianę w kierunku wyższego stężenia kwasów, lito cholowego i wolnych kwasów, sugerując ich wpływ predykcyjny w diagnostyce różnicowej ICP i AHP. Należy pamiętać, że prawidłowe stężenie soli kwasów żółciowych nie wyklucza rozpoznania cholestazy ciężarnych.

Uznaje się, że **stężenie BA wyższe niż $40 \mu\text{mol/l}$** pozwala rozpoznać **ciężką postać ICP** związaną z ryzykiem porodu przedwczesnego, obecnością zielonego płynu owodniowego, porodu operacyjnego i niskiej oceny noworodka w skali Apgar (<7 pkt). U około 80% ciężarnych z ICP, stężenie BA zawiera się w przedziale $10\text{-}40 \mu\text{mol/l}$ a wyniki perinatalne są porównywalne z ciążami niepowikłanymi.

- Część autorów uważa, że najczulszym ze standardowych badań jest oznaczenie aktywności AlAt (60-85%), inni autorzy za patognomiczne uważają nieprawidłowe wartości (4-krotny wzrost) fosfatazy alkalicznej (60%) i bilirubiny (14%).

Fosfataza alkaliczna jest markerem o niskiej wartości diagnostycznej ze względu na jej produkcję przez łożysko i kości. Stężenie aminotransferaz (AspAt, AlAt) może być podwyższone 2-10-krotnie u pacjentek ze świądem, a w wyjątkowych przy-

Rekomendacje Zespołu Ekspertów PTG dotyczące postępowania w wewnątrztrętrobowej cholestazie ciężarnych.

padkach może przekraczać 1000U/l; stężenie γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) może być podwyższone lub prawidłowe u połowy pacjentek z ICP. Należy pamiętać, że normy aktywności enzymów AspAt, AlAt i GGTP w surowicy oraz bilirubiny są o 20% niższe dla ciężarnych niż u kobiet nie będących w ciąży!

- Inne odchylenia laboratoryjne:
 - Wzrost aktywności dehydrogenazy α -hydroksymaślanowej korelujący ze wzrostem fosfatazy zasadowej i bilirubiny.
 - Niewielkiego stopnia kwasica metaboliczna.
 - Dyslipidemia przebiegająca ze wzrostem stężenia lipidów całkowitych, cholesterolu całkowitego i wolnego, cholesterolu LDL i apolipoproteiny.
 - Nieprawidłowy test obciążenia glukozą.

Matczyne objawy przemijają szybko po porodzie wraz z normalizacją LFT w surowicy.

Choroba u płodu

Cholestaza stanowi problem medyczny przede wszystkim ze względu na zagrożenia dla płodu. Etiologia powikłań u płodu związanych z ICP jest słabo poznana, ale uważa się, że wynika ze zwiększonego przepływu kwasów żółciowych do krążenia płodowego, jak wskazuje na to podwyższony ich poziom w płynie owodniowym, w surowicy krwi pępowinowej i smółce. Ryzyko działań niepożądanych na płód rośnie wraz ze wzrostem stężenia BA w surowicy krwi matki.

- ICP zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego (19-60%), obecności smółki w płynie owodniowym (do 27%), bradykardii płodu i zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej (do 44%) oraz śmierci wewnątrzmacicznej (0,4-4,1%) zwłaszcza gdy stężenie kwasów żółciowych w surowicy krwi matki na czczo wynosi $>40\mu\text{mol/l}$. Należy jednak pamiętać, że natężenie objawów przedmiotowych i podmiotowych u matki nie koreluje z rokowaniem dla płodu. Wyniki monitorowania stanu płodu opisywano jako prawidłowe do kilku godzin przed porodem; wyniki testu niestresowego pozostają prawidłowe do 2 dni, a obserwacja ruchów płodu przez matkę do kilku godzin przed obumarciem płodu.
- ICP zwiększa pasaż smółki w jelitach płodu i stymuluje produkcję prostaglandyn przyczyniając się do obkurczenia żyły pępowinowej co prowadzi do drastycznej redukcji przepływu pępowinowego. Istnieją również teorie o bezpośrednim działaniu BA na komórki mięśnia sercowego prowadzącym do arytmii i nagłego zatrzymania krążenia.
- Aspiracja kwasów żółciowych lub ich gromadzenie w krwiobiegu płodu jest odpowiedzialne za zwiększoną częstość występowania RDS w ICP. Na modelach zwierzęcych wykazano, że kwasy żółciowe powodowały ciężkie chemiczne zapalenie płuc oraz obrzęk płuc. Ponadto, dotchawicze wstrzykiwanie kwasów żółciowych u królików powodowało niedodmę, naciek eozynofilowy i tworzenie zespołu błon szklistych, które mogą być odwrócone przez podanie surfaktantu.

Postępowanie położnicze obejmuje:

- **zmniejszenie objawów i zaburzeń biochemicznych u matki oraz zminimalizowanie ryzyka zagrożenia płodu**, porodu przedwczesnego i nagłej śmierci płodu. Proponowano wiele strategii dla poprawy wyników położniczych i chociaż nie znaleziono idealnego sposobu nadzoru nad płodem w ICP, ściśle monitorowanie jego stanu jest zalecane we wszystkich przypadkach (KTG, USG oraz liczenie ruchów płodu przez ciężarną).

W celu znalezienia metody umożliwiającej przewidywanie wewnątrzmacicznego obumarcia płodu stosowano wiele technik monitorowania jego dobrostanu. Należą do nich: KTG, USG, amniocenteza z oceną obecności smółki w płynie owodniowym lub oznaczenie stosunku stężenia lecytyny do sfingomieliny jako wskaźnika dojrzałości płuc, przeszzykową amnioskopię pozwalającą na uwidocznienie smółki po 36 tygodniu ciąży oraz liczenie ruchów płodu przez ciężarną.

- Ciężarna z rozpoznaną ICP powinna być niezwłocznie hospitalizowana oraz poddana ścisłej diagnostyce i intensywnemu leczeniu. Postępowanie takie powinno obejmować:
 - Reżim łóżkowy - pozycja leżąca powoduje najlepszy przepływ krwi przez wątrobę; nawet niewielki wysięk fizyczny powoduje wzrost oporu w naczyniach pępowinowych,
 - Działania wspierające obejmują dietę lekkostrawną, niskotłuszczową, unikanie stresu,
 - Oznaczenie LFT 1 x w tygodniu (po porodzie wyniki mogą być niemiarodajne ze względu na wzrost aktywności transaminaz związany z czynnością skurczową macicy),
 - Badanie ultrasonograficzne nadbrzusza,
 - Oznaczenie układu krzepnięcia 1 x w tygodniu,
 - Monitorowanie dobrostanu płodu dostępnymi metodami biofizycznymi,
 - Farmakoterapię,
 - Przeprowadzenie diagnostyki różnicowej (wirusowe zapalenia wątroby, preeklampsja, zespół HELLP, przewlekłe zapalenia wątroby również autoimmunologiczne, kamica pęcherzyka żółciowego, żółtaczk mechaniczne, schorzenia dermatologiczne),
 - Terapeutyczne zakończenie ciąży w przypadku ciężkiej choroby matki i/lub zagrożenia płodu.

Indukcja porodu przy niepowikłanej łagodnej ICP zalecane jest po zakończeniu dojrzałości płuc w 36-38 tygodniu ciąży. W przypadku towarzyszącej żółtaczki, ukończenie ciąży zaleca się od 34 tygodnia ciąży. Należy rozważyć ryzyko niedojrzałości przy porodzie przedwczesnym w stosunku do ryzyka wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.

Leczenie farmakologiczne

Celem leczenia farmakologicznego w ICP jest zmniejszenie objawów u matki oraz poprawa wyników położniczych. Zanim wprowadzono do leczenia kwas ursodeoksycholowy (UDCA), stosowano z różnym skutkiem wiele innych leków m.in. benzydiazepiny, leki przeciwhistaminowe, deksametazon, cholestyraminę.

Rekomendacje Zespołu Ekspertów PTG dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych.

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA)

UDCA należy do naturalnie występujących hydrofilowych kwasów żółciowych; u ludzi stanowi ok. 3% całej puli kwasów żółciowych. Stosowany jest z pozytywnym efektem w leczeniu pierwotnej marskości żółciowej i innych zaburzeń cholestatycznych. Lek ten jest dobrze tolerowany przez ciężarne; nie obserwuje się negatywnych skutków jego stosowania dla matek i płodów/novorodków. Mechanizm działania leku wydaje się polegać na wypieraniu hydrofobowych endogennych soli kwasów żółciowych z całej puli, chroniąc tym samym błonę komórek wątrobowych przed ich toksycznym działaniem. Wzmaga ponadto usuwanie kwasów żółciowych z organizmu płodu przez łożysko. W modelach *in vitro* chroni kardiomiocyty szczurów przed zaburzeniami rytmu spowodowanymi działaniem kwasów żółciowych. Wykazano również jego efekty antyapoptotyczne oraz zmniejszające przepuszczalność błon mitochondrialnych dla jonów, a także właściwości skutkujące obniżeniem cholestatycznych pochodnych estrogenów w surowicy i wzrostem wydalania w moczu pochodnych siarczanowych progesteronu.

Chociaż nie wszyscy autorzy znajdują uzasadnienie do stosowania UDCA w cholestazie ciężarnych, zarówno badania własne, jak i z wielu innych ośrodków pozwalają uznać UDCA za lek z wyboru w farmakoterapii ICP.

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) obecnie stanowi najbardziej obiecującą opcję terapeutyczną w ICP. UDCA stosowany jest doustnie w dawce 10-16 mg/kg/dobę, co w praktyce oznacza podawanie leku 2-3x na dobę po 250-300mg.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że w niektórych przypadkach cholestazy opornych na leczenie UDCA, korzyści może przynieść podawanie S-adenozylometioniny lub rifampicyny.

Witamina K

ICP wiąże się z ryzykiem zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach z powodu ograniczonego krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych i dalszym ograniczeniem wchłaniania w jelicie krętym. Dodatkowo dochodzi do zwiększenia wydalania tłuszczów w stolcach (stolce tłuszczowe). Wydaje się celowe podawanie rozpuszczalnej w wodzie witaminy K w dawce 10mg/dobę w celu uzupełnienia jej niedoboru u matki i płodu, a tym samym zmniejszenia ryzyka krwotoku poporodowego oraz krwawień płodowych i noworodkowych.

Asparaginin ornityny

Aminokwas ten bierze udział w syntezie mocznika z amoniaku w wątrobie, przyspiesza procesy odtruwania w komórkach wątroby i mózgu oraz wpływa na przemianę węglowodanów, tłuszczów i białek. W niektórych przypadkach ciężkich cholestaz stosuje się (ze wskazań gastroenterologów) asparaginin ornityny doustnie w dawce 3g, 1-3x na dobę podczas posiłków.

Piśmiennictwo u autorów