

# Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych – niedoceniony problem medycyny płodowej. Część II: Stan płodu i postępowanie lekarskie

Intrahepatic cholestasis of pregnancy:  
A disorder with increased fetal risks.  
Part II: Fetal condition and medical management

Jóźwik Maciej, Jóźwik Marcin, Bartnicki Janusz, Jóźwik Michał

Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Białymstoku,  
Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Białymstoku,  
Zakład Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu,  
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

## Streszczenie

*Celem niniejszej pracy było przedstawienie najnowszych danych dotyczących stanu płodu w przypadkach wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. Względnie łagodny przebieg choroby u matki nie przesądza o dobrostanie płodu. Wskazano na podwyższone ryzyko nagłej śmierci płodu w tej patologii i wynikającą stąd konieczność wzmożonego nadzoru położniczego takich ciąż. Zaproponowano i omówiono mechanizm patogenetyczny prowadzący do nagłego pogorszenia stanu płodu. Przedstawiono aktualne zalecenia odnośnie postępowania lekarskiego w tej jednostce chorobowej.*

Słowa kluczowe: **cholestaza wewnątrzwątrobowa / cholestaza wewnątrzwątrobowa – metabolizm / powikłania ciąży – metabolizm / monitorowanie płodu / rozwój płodu / choroby płodu – etiopatogeneza / kwas ursodeoksycholowy /**

## Abstract

*The aim of this review was to present recent information about the fetal condition in cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A relatively mild course of maternal disease does not predict fetal well-being accurately. Increased risk of sudden intrauterine death was emphasized, implicating the need for more stringent obstetric monitoring of fetal condition in this disorder. A pathogenetic mechanism leading to sudden deterioration of fetal wellbeing was proposed and discussed. Current recommendations regarding medical management of intrahepatic cholestasis of pregnancy were also presented.*

## Adres do korespondencji:

Maciej Jóźwik  
Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Białymstoku, 15-276 Białystok, ul. M. Curie Skłodowskiej 24a  
e-mail: jozwikmc@interia.pl

Otrzymano: 20.09.2006  
Zaakceptowano do druku: 18.01.2007

Jóźwik M, et al.

Key words: **fetal distress – etiology / fetal death – etiology / fetal – monitoring / fetus – metabolism / cholestasis intrahepatic – physiopathology / pregnancy complications – physiopathology / ursodeoxycholic acid /**

## Wstęp

Przez lata wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (WCC) nie była traktowana jako zagrożenie dla płodu, ponieważ występuje względnie rzadko i ma dość łagodny przebieg u matek. Jednakże narasta liczba doniesień wskazujących, iż stan płodu w WCC może ulegać szybkiemu pogorszeniu. Dlatego w niniejszej pracy celem autorów było przeanalizowanie następstw cholestazy dla płodu i popłodu oraz omówienie związanych z nimi zagrożeń. Praca podaje najnowsze międzynarodowe zalecenia w postępowaniu położniczym dotyczącym WCC.

## Choroba u płodu

W pierwszej części pracy podkreśliśmy, iż w WCC w organizmie ciężarnej podwyższone stężenia cholestatycznych pochodnych estrogenów i progesteronu działają hamująco na czynność białek transportowych ścian kanalików wyprowadzających w wątrobie (oznaczanych skrótami MRP2 i MDR3). Prowadzi to do śródkanalikowego zastoju żółci w wątrobie i do obniżonej sprawności czynnościowej hepatocytów. We krwi matki wzrastają m.in. stężenia kwasów żółciowych (zwłaszcza cholowego), może wzrastać stężenie bilirubiny i enzymów wątrobowych, mają też miejsce nieznaczna kwasica metaboliczna i podwyższenie glikemii [1].

W 2001 r. autorzy japońscy przedstawili oznaczenia stężeń kwasów żółciowych w ludzkiej jednostce płodowo-łożyskowej za pomocą bardzo dokładnych technik chromatografii gazowej i spektroskopii masowej [2]. Stężenia kwasów żółciowych we krwi matczynej były poniżej stężeń obserwowanych u kobiet nieciążarnych oraz były niższe od stężeń płodowych. Natomiast stężenia kwasów żółciowych w moczu matek były wyższe niż u kobiet nie będących w ciąży. To ważne dla fizjologii badanie wskazuje, iż w ciąży niepowikłanej matka przekazuje duże ilości kwasów żółciowych do moczu, skutecznie obniżając ich stężenie we własnej krwi i ułatwiając tym samym przechodzenie kwasów żółciowych od płodu przez łożysko [2]. Ponadto, we krwi pępowinowej, w płynie owodniowym oraz w moczu i stolcu noworodków stwierdza się obecność nietypowych kwasów żółciowych, w tym kwasów nienasyconych [2, 3]. W szczególności, we krwi płodowej i w płynie owodniowym występują we względnie dużych stężeniach kwas hiochowy oraz kwas 3β-OH-δ-5-żółciowy [2]. Ich znaczenie fizjologiczne i patogenetyczne nie jest jasne.

Podobnie wiadomości co do wzajemnych relacji kwasów żółciowych płodu i matki w WCC są wciąż fragmentaryczne. Z pewnością podwyższone stężenia kwasów żółciowych u matki mają związek z podwyższonymi stężeniami tych kwasów u płodu. Kwasy żółciowe mogą przenikać przez barierę łożyskową, i to w obu kierunkach: od matki do płodu oraz od płodu do matki. W badaniach *in vitro* błon komórkowych trofoblastu pobranego od kobiet z cholestazą wykazano zwolniony transport kwasów żółciowych [4, 5]. Sugeruje to obniżoną eliminację tych kwasów przez płód, co może być czynnikiem sprawczym wysokich stężeń kwasów żółciowych w tkankach

płodowych. Natomiast transport bilirubiny od płodu do matki nie odbywa się na zasadzie dyfuzji biernej, ale przez odrębne układy transportowe zlokalizowane i na płodowej, i na matczynej powierzchni łożyska [5, 6].

Rekapitulując, do dziś nie jest wiadome czy w WCC *in vivo*:

- matczyne kwasy żółciowe przechodzą przez łożysko podwyższając stężenia u płodu, czy też
- u płodu dochodzi do toksycznego nagromadzenia jego własnych kwasów żółciowych.

Gromadzeniu się kwasów żółciowych w ustroju płodu mają sprzyjać [5]:

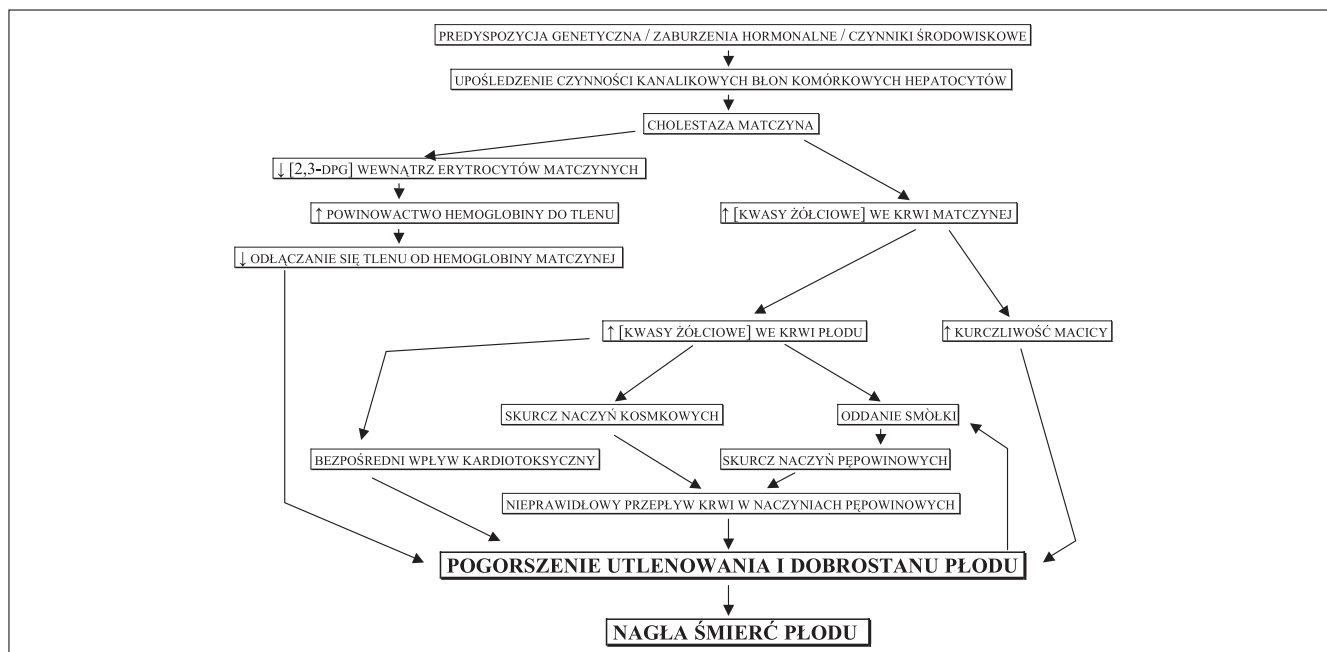
- ich transfer przezłożyskowy,
- przenikanie przez błony płodowe oraz
- polykanie przez płód płynu owodniowego, do którego wcześniej kwasy żółciowe trafiły z moczem.

Metabolicznie, płody z ciąż powikłanych cholestazą są gorzej utlenowane niż płody nieobciążone tą patologią [7]. Płody ciężarnych z cholestazą oddają smółkę do płynu owodniowego w 25-58% przypadków [8, 9], tj. znacznie częściej niż płody zdrowych matek.

W ciążach z WCC czterokrotnie częściej dochodzi do porodów przedwczesnych [10], co może być związane z nasileniem kurczliwości *myometrium* przez kwasy żółciowe [11], a to z kolei wynika ze wzrostu wrażliwości mięśnia macicy na oksytocynę pod wpływem tych kwasów [12]. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że kwasy żółciowe stymulują skurcz ścian żył kosmkowych [13], co sugeruje, że *in vivo* kwasy żółciowe mogą indukować długotrwały skurcz naczyń kosmkowych. Smółka (która zawiera wysokie stężenia kwasów żółciowych) obecna w płynie owodniowym w ciążach powikłanych cholestazą może bezpośrednio uszkadzać ściany naczyń pępowinowych [8]. Potwierdzenie tych zależności mogłoby pomóc wyjaśnić przypadki nagłych śmierci wewnątrzmacicznych w ciążach z WCC. W piśmiennictwie rozważa się też bezpośredni wpływ kardiotoksyczny kwasów żółciowych. W badaniach sekcyjnych płody matek z cholestazą ciężarnych wykazywały cechy ostrego niedotlenienia z wybroczynami do osierdzia, opłucnej i płuc [14, 15]. Dokładne przyczyny gwałtownego pogarszania się stanu płodu w cholestazie nadal nie są znane. Należy tu odnotować dramatyczne dane Davisa i wsp. – prawdopodobnie najbardziej alarmujące z opisanych dotychczas – przedstawiające skutki zachowawczego postępowania medycznego w 13 przypadkach ciąż z WCC [16]. Przez okres 1 roku obserwacji odnotowali oni aż 8 (ponad 60%) zgonów wewnątrzmacicznych, 1 (7,7%) zgon noworodka urodzonego w złym stanie ogólnym, a 2 (15,4%) inne noworodki przeżyły, chociaż były urodzone w ciężkim stanie.

Ponieważ płody z cholestazą częściej niż płody z ciąż niepowikłanych są zagrożone niedotlenieniem, stąd ich porody częściej odbywają się drogą cięcia cesarskiego. W 1991 r. Zimmermann i wsp. opublikowali obserwacje o braku zmian w badaniach dopplerowskich przepływów krwi pępowinowej w ciążach powikłanych WCC [17]. Ta szeroko cytowana praca uświadomiła na wiele lat czujność społeczności medycznej, podczas gdy we wcześniejszej publikacji zauważono, iż przy niewielkim

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych – niedoceniony problem medycyny płodowej.



Rycina 1. Proponowana sekwencja zdarzeń prowadzących do upośledzenia dobrostanu płodu w przebiegu cholestazy ciężarnych. Według [22], w modyfikacji. Hb – hemoglobina; 2,3-DPG – 2,3-difosfoglicerynian.

wysiłku fizycznym opór w naczyniach pępowinowych zwiększał się w ciąży powikłanych cholestazą bardziej niż w ciąży powikłanych nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą [18]. Te bardzo ważne obserwacje Rauramo i Forssa znalazły niedawno potwierdzenie w polskich danych [19]. Ponadto, w WCC może dochodzić [19, 20], choć nie musi [21], do rozwoju wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu. Noworodki z ciąży powikłanych cholestazą, zarówno urodzone drogami natury jak i cięciem cesarskim, rodzą się w gorszym stanie klinicznym (ocenianym według skali Apgar) niż noworodki matek nie obciążonych cholestazą ciężarnych [19].

Rycina 1 przedstawia prawdopodobny przebieg zdarzeń prowadzący do depresji płodu w WCC [22]. Co zaskakujące, ten istotny temat nie był przedmiotem szerokich analiz. Właśną hipotezę zaproponowali Howard i Murphy, którzy położyli nacisk na hepatotoksyczność hydrofobowych kwasów żółciowych [23]. Inny kierunek wnioskowania oparty jest na obserwacjach, iż w porównaniu z kwasami glikocholowym i glikochenodeoksycholowym, kwas taurocholowy wywiera jednoznacznie negatywny wpływ na charakterystykę skurczów kardiomiocytów szczurzych [24]. Stąd dane uzyskane w dwóch brytyjskich pracach laboratoryjnych sugerują, iż wysokie stężenia kwasu taurocholowego u płodu – jak ma to miejsce w WCC – mogą powodować jego śmierć przez indukcję poważnych zaburzeń rytmu serca [25, 26]. Niemniej w innej publikacji ci sami autorzy skłaniają się do wieloczynnikowej genetyki depresji płodu [27]. W Polsce, Łoziński wykazał zależność dobrostanu płodu podczas porodu od stopnia uszkodzenia hepatocytów matki, mierzonego aktywnościami enzymów wątrobowych we krwi [19]. Również inni autorzy sądzą, iż stan płodu koreluje z ciężkością schorzenia u matki [28]. Jednakże do chwili obecnej brak jest jednoznacznych czynników predykcyjnych zagrożenia płodu śmiercią wewnątrzmaciczną. Być może pierwszym krokiem w tym kierunku

jest ustalenie statystyczne, że ryzyko powikłań u płodu pojawia się przy mierzonym na czczo stężeniu kwasów żółciowych w osoczu matki wynoszącym około 40  $\mu\text{mol/L}$ ; następnie to prawdopodobieństwo wzrasta o 1-2% z każdym kolejnym  $\mu\text{mol/L}$  przyrostu stężenia kwasów żółciowych [29].

### Zmiany dotyczące płodu

Łożyiska z ciąży powikłanych cholestazą są mało poznane. W nielicznych badaniach donoszono o nieprawidłowej budowie naczyń wewnątrz kosmków, obecności złogów hemosyde-ryny w tych kosmkach oraz ich przedwczesnej ewolucji względem wieku ciążowego [30, 31]. Zmiany te przypominają obraz przedwczesnego starzenia się łożyska. Badania przy użyciu chromatografii cieczowej dokonane w 35-38 tygodniu trwania ciąży wykazały, że kobiety z WCC miały średnio dwa razy niższe osoczowe stężenia estrogenów w porównaniu do zdrowych ciężarnych [32]. To obniżenie stężeń estrogenów wskazuje na upośledzenie czynności łożyska w WCC w trzecim trymestrze. Ponadto, łożyska ciężarnych z cholestazą mają mniejszą masę i mniejsze wymiary niż łożyska z ciąży powikłanych innymi patologiami [19].

Czynnościowo, transfer kwasów żółciowych przez błony komórkowe trofoblastu od strony powierzchni matczynej oparty jest o system jonowymiennych układów transportowych, które są częściowo zależne, a częściowo niezależne od adenozyntrofosforanu (ATP). Mianowicie, aniony kwasów żółciowych wymieniane są na jony hydroksylowe ( $\text{OH}^-$ ) bez nakładu energii lub też wydalane z komórki trofoblastu z jednoczesnym rozkładem ATP [5]. Transfer kwasów żółciowych przez błony komórkowe trofoblastu powierzchni płodowej oparty jest o wymianę na aniony wodorowęglanowe ( $\text{HCO}_3^-$ ).

W WCC ulega znacznemu osłabieniu transport kwasów żółciowych od strony płodowej łożyska, jak też obniżona jest sprawność ich transportu przez układ nośników ATP-zależ-

nych zlokalizowanych na powierzchni matczynej. Natomiast wzrasta, prawdopodobnie kompensacyjnie i za mało w stosunku do potrzeb, sprawność wymiennicza: (kwas żółciowy)<sup>-</sup>: OH<sup>-</sup> na powierzchni matczynej [4, 5].

Ostatnio w eksperymentalnym, zwierzęcym modelu cholestazy stwierdzono w łożysku występowanie nasilonych procesów peroksydacji lipidów i karbonylacji białek [33]. Obniżenie aktywności katalazy, peroksydazy glutationowej i transferazy S-glutationowej występowało równoległe ze wzmożoną gotowością do aktywacji apoptozy [33].

### Postępowanie lekarskie

W przypadku podejrzenia cholestazy ciężarnych należy oznaczyć nie tylko aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, ale przede wszystkim stężenie kwasów żółciowych i bilirubiny. Zasadne jest też oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej, mimo że w ciąży fizjologicznej wzrasta jej aktywność całkowita za sprawą izoenzymów łożyskowych i kostnych. Powyższe parametry należy oceniać raz w tygodniu [28]. Przydatne jest określenie czy w stolcu znajdują się nierozłożone tłuszcze. Warto wykonać badanie ultrasonograficzne nadbrzusza, natomiast nie wykonuje się rutynowo biopsji wątroby [28]. Przy ustalonym rozpoznaniu, oznaczenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy odpowie na pytanie czy dany przypadek cholestazy wynika z hamowania ekspresji genu kodującego białko transportowe MDR3 [5]. Przy biegunkach tłuszczowych należy okresowo oznaczać czas protrombinowy w poszukiwaniu prodromów zaburzeń krzepnięcia wskutek niedoboru witaminy K [28].

Diagnostyka różnicowa WCC powinna uwzględnić różne choroby przebiegające ze świądem, żółtaczką i podwyższonymi aktywnościami enzymów wątrobowych. W diagnostyce tej należy uwzględnić: ostre ciążowe stłuszczenie wątroby, stan przedrzucawkowy, zespół HELLP, ostre wirusowe zapalenie wątroby, ostre toksyczne uszkodzenie wątroby, marskość wątroby, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, stan zapalny pęcherzyka żółciowego, kamicę pęcherzyka żółciowego, zaostrzenie przewlekłej (istniejącej przed ciążą) niewydolności wątroby, żółtaczki hemolityczne, reakcje alergiczne, świąd skóry związany z obecnością rozstępów ciążowych, wyprysk skórny, osutkę ciężarnych oraz świerzby [28, 34]. W ustaleniu rozpoznania pomagają obserwacja dynamiki zmian klinicznych i biochemicznych u chorej.

Celem leczenia tej choroby związanej z ciążą jest aktywne postępowanie prowadzące do: zlikwidowania objawów, doprowadzenia zaawansowanej ciąży do etapu pełnej dojrzałości płuc płodu i do zakończenia ciąży poprzez indukcję porodu drogami natury lub – przy objawach zagrożenia płodu – poprzez cięcie cesarskie.

W przeszłości cholestazę ciężarnych leczono farmakologicznie: fenobarbitalem, hydroksyzyną, S-adenozyl-L-metioniną, deksametazonem i cholestyraminą [15, 35]. Obecnie lekiem z wyboru jest hydrofilowy kwas żółciowy – kwas ursodeoksycholowy (ang. *Ursodeoxycholic acid* – UDCA) [15, 16, 28, 36], mimo iż polskie kompendia medyczne jak PHARMINDEX Kompendium Leków' (MediMedia International, Warszawa, 2004) podają ciążę i okres laktacji za przeciwwskazania do jego stosowania. To konserwatywne podejście nie znajduje uzasadnienia w świetle najnowszych doniesień naukowych.

Lek stosowano już u kobiet w porożu, wykazując przy tej okazji podwyższone stężenia kwasów żółciowych w młodziwie położnic z WCC i korzystny wpływ UDCA na obniżenie tych stężeń [37].

Jedynym opisanym działaniem ubocznym UDCA jest łagodna biegunka [27, 28]. W Polsce lek jest dostępny w postaci tabletek a 250mg (preparat Ursocam firmy Polfarmex) lub kapsułek a 150 i 300mg (preparat Ursopol<sup>®</sup> firmy ICN Polfa Rzeszów). Istnieje zatem możliwość precyzyjnego doboru dawek. UDCA działa ochronnie na hepatocyty i cholangiocyty, stymuluje wydzielanie i wydalanie żółci, zwiększa gęstość rozmieszczenia białek transportowych MRP2 na powierzchni błon komórkowych hepatocytów, stymuluje wydzielanie siarczanowych pochodnych progesteronu do żółci oraz wykazuje działanie immunomodulacyjne [8, 38-40]. Na skutek tego działania ustępuje zarówno świąd, jak i żółtaczka, a podwyższone aktywności markerów wątrobowych ulegają normalizacji. Dwa randomizowane badania porównawcze skuteczności UDCA i S-adenozyl-L-metioniny wykazały, że UDCA tak samo dobrze jak S-adenozyl-L-metionina znosi świąd, natomiast lepiej niż S-adenozyl-L-metionina normalizuje stężenie kwasów żółciowych i aktywności enzymów wątrobowych we krwi [41, 42]. UDCA jest szczególnie zalecany w przypadkach o cięższym przebiegu choroby (definiowanych przez początek choroby przed 33 tygodniem ciąży lub jako osoczowe stężenia kwasów żółciowych powyżej 70  $\mu$ mol/L) oraz u kobiet z wywiadem nagłej śmierci wewnątrzmacicznej płodu w poprzedniej ciąży [36]. W badaniach laboratoryjnych *in vitro* UDCA hamował arytmioгенne działanie kwasu taurocholowego na kardiomiocyty noworodków szczurzych [25].

Typowe dawkowanie UDCA wynosi 10-16mg/kg masy ciała na dobę w 1 lub 2 dawkach do momentu porodu [15], co w praktyce oznacza podawanie leku dwa razy dziennie po 300mg [35, 41].

Stan kliniczny i biochemiczny matki należy monitorować również w porożu wczesnym, gdyż opisywano przypadki cholestazy rozciągającej się poza ciążę [1]. Takie chore wymagają utrzymania leczenia UDCA do całkowitego ustąpienia objawów i diagnostyki w kierunku przewlekłej choroby wątroby. Położnica leczona UDCA może karmić piersią [28]. Jak wspomniano, młodziwo kobiet z WCC zawiera podwyższone stężenia kwasów żółciowych, głównie kwasu cholowego i lithocholowego [37]. Terapia z UDCA obniża stężenia tych kwasów w pokarmie matki [37].

Przez wiele lat w przypadkach WCC stosowano deksametazon (m.in. celem zmniejszenia syntezy matczynej estriolu). Podejście to przechodzi metamorfozę. Najpierw zakwestionowano jednoznacznie korzystny wpływ tego preparatu w WCC [8]. Następnie w podwójnie ślepych badaniach z *placebo* uzyskano dowody wyższości UDCA nad deksametazonem w normalizacji markerów biochemicznych WCC, przy okazji wskazując na małą skuteczność deksametazonu w znoszeniu świądu [43]. Ponadto doniesiono o przypadku gwałtownego wzrostu aktywności aminotransferaz we krwi chorej z cholestazą po podaniu deksametazonu [44]. Dlatego deksametazonu nie można traktować jako leku z wyboru w cholestazie ciężarnych, a niedawne zalecenia *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* sugerują nawet by deksametazon stosować jedynie w randomizowanych próbach klinicznych dotyczących WCC [45].



## Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych – niedoceniony problem medycyny płodowej.

W tym miejscu należy też podkreślić konieczność zachowania dużej ostrożności w stosowaniu deksametazonu celem stymulacji dojrzałości płuc płodu.

Obecnie deksametazon jest lekiem drugiego rzutu, to znaczy włącza się go do terapii dopiero wtedy, gdy nie uzyskano satysfakcjonującej poprawy przy leczeniu z zastosowaniem UDCA. W 2006 r. Diac i wsp. opisali serię 12 takich przypadków, u których leczenie deksametazonem przyniosło efekt kliniczny u 8 ciężarnych, a poprawę parametrów biochemicznych u 7 ciężarnych [46]. Należy dodać, że w tym samym czasie autorzy francuscy opisali przypadek wewnątrzmacicznej śmierci płodu w zaawansowanej ciąży mimo korzystnego biochemicznego wyniku leczenia ciężarnej za pomocą UDCA [47]. Już to pojedyncze doniesienie zwraca uwagę na konieczność aktywnego nadzoru i ewentualnego zakończenia ciąży we wszystkich przypadkach WCC opornych na leczenie UDCA i deksametazonem, jak też w przypadkach podejrzanych.

Problemem terapeutycznym w WCC jest skuteczne wyleczenie świądu skóry. Szeroko stosowanym tu lekiem jest cholestyramina, wymiennicz anionowy wiążący kwasy żółciowe w świetle jelit. Co istotne, w randomizowanym badaniu porównującym skuteczność działania cholestyraminy (w dawce 8g dziennie) z UDCA (w dawce 8-10mg/kg masy ciała dziennie) stwierdzono, że UDCA lepiej znosi świąd skóry i jest wolny od działań ubocznych [48]. Stąd cholestyraminę należy traktować jako lek pomocniczy w leczeniu świądu w WCC. Na polskim rynku farmaceutycznym są dostępne liczne złożone preparaty przeciwświądowe do stosowania zewnętrznego, które nie są przeciwwskazane w ciąży, i mogą przynieść ulgę w cholestazie. Można tu wymienić dla przykładu „Puder płynny wysuszający” (firmy Hasco-Lek), Pudroderm (firmy Pampa) lub Pudrospan (firmy Gemi).

U ciężarnej z cholestazą trzeba liczyć się z niedoborem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i dlatego należy zwiększyć ich podaż. W przypadkach wydłużania się czasu protrombinowego powinno się podawać witaminę K, np. w postaci tabletek Vitacon® a 10mg - dawka wstępna: 1 tabletkę dziennie, lub ampułek Vitacon® a 10mg - 1 iniekcja domięśniowa co 2-3 dni (oba preparaty firmy Polfa-Warszawa). Chociaż nie ma jeszcze na ten temat szczegółowych publikacji, ze względu na niskie stężenie selenu i obniżoną aktywność seleno-zależnej peroksydazy glutationowej we krwi [1] ciężarna z WCC powinna przyjmować pokarmy bogate w ten pierwiastek (orzechy, kukurydza, ryby morskie, drożdże, grzyby, zielony groszek i sól kamienna).

Niektórzy autorzy zalecają w WCC zakończenie ciąży po osiągnięciu dojrzałości płuc płodu, ponieważ większość przypadków wewnątrzmacicznych zgonów płodu następuje po 37 tygodniu trwania ciąży [16, 27]. Opublikowano szereg schematów aktywnego nadzoru nad ciążą z cholestazą. We włoskim badaniu prospektywnym wykazano, że wskaźnik śmierci płodów można znacząco obniżyć poprzez [35]:

- 1) stosowanie leków żółciopędnych w cięższych przypadkach,
- 2) wykonywanie 1 raz w tygodniu testu niestresowego i ultrasonograficznej oceny objętości płynu owodniowego od momentu zdolności płodu do życia pozamacicznego,
- 3) kontrolę obecności smółki w płynie owodniowym za

pomocą amnioskopii lub amniocentezy,

- 4) profil biofizyczny płodu w przypadku niereaktywnego testu niestresowego oraz
- 5) indukcję porodu drogami natury w 37 tygodniu ciąży.

Przy takim postępowaniu nie doszło do ani jednego przypadku śmierci wewnątrzmacicznej przy względnie niskim wskaźniku cięć cesarskich (15,1%), nie różniącym się od przeciętnego dla badanej populacji włoskiej [35]. W badaniu angielskim w postępowaniu medycznym, oprócz leczenia świądu chlorfeniraminą (nie zarejestrowany w Polsce preparat przeciwhistaminowy) oraz podaży leków żółciopędnych, zastosowano [21]:

- 1) monitorowanie kardiograficzne co drugi dzień,
- 2) cotygodniową ocenę objętości płynu owodniowego,
- 3) ultrasonograficzną ocenę wzrastania płodu co 2 tygodnie oraz
- 4) rozważenie elektywnego cięcia cesarskiego w 37-38 tygodniu ciąży.

Cięcie cesarskie wykonano u 25 (36%) spośród 70 badanych kobiet, a 8 porodów zakończono zabiegowo z powodu objawów zagrożenia płodu lub braku postępu II okresu porodu. Anglicy zaobserwowali wzrost różnego rodzaju interwencji medycznych u matek i noworodków z ciąż powikłanych cholestazą, ale aktywny nadzór spowodował, że nie wystąpił ani jeden przypadek śmierci wewnątrzmacicznej. Warto też odnotować, że Kenyon i wsp. stosowali u swoich chorych wysokie dawki UDCA (900mg dziennie) bez uchwytanych działań ubocznych [21].

W Polsce dostępna jest szeroka gama znanych leków żółciopędnych możliwych do zastosowania w ciąży. Można tu dla przykładu wymienić preparaty Cholamid® (firmy Polfa-Pabianice), Cholesol® (firmy Herbapol-Wrocław), Cholestil® (firmy Polfa-Pabianice) lub Terpichol® (firmy Herbapol-Wrocław). Wspomagające znaczenie w WCC mają też leki działające ochronnie na hepatocyty, jak Essentiale® i Essentiale® forte (firmy Rhône-Poulenc Rorer), Sylimarol® (firmy Herbapol-Poznań) lub Sylivit® (firmy Herbapol-Poznań).

O ile nie ma jeszcze precyzyjnych zaleceń panelu ekspertów co do częstości i tygodnia zaawansowania ciąży, od którego należy w WCC dokonywać oceny przepływów dopplerowskich u płodu, to bez wątpienia warto te badania okresowo wykonywać.

Po porodzie u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą stwierdza się niższe parametry morfologii krwi (jak hematokryt i stężenie hemoglobiny) [19], gdyż często chore te mają większą śródporodową utratę krwi [21], prawdopodobnie w związku ze zmianami w krzepliwości krwi. Dlatego położnicy powinni dążyć do minimalizowania utraty krwi w czasie porodów kobiet z WCC.

Kobiety z cholestazą w wywiadzie należy informować o wysokim ryzyku nawrotu wewnątrzwątrobowej cholestazy przy kolejnej ciąży i narastaniu tego ryzyka w kolejnych ciążach. Prawdopodobieństwo nawrotów może sięgać nawet 92% [49]. Ponieważ u tych chorych istnieje trwała, genetycznie uwarunkowana nadwrażliwość na żeńskie hormony płciowe [1, 50], takim pacjentkom nie należy zalecać antykoncepcji doustnej estrogenowo-gestagennej ani gestagennej. Nie są też one kandydatkami do leczenia progesteronem w przyszłości [28].

Jóźwik M, et al.

## Wnioski

Dowody naukowe wskazują, iż WCC, traktowana jako względnie łagodne schorzenie matki, może być stanem zagrożenia płodu. Po 37 tygodniu trwania ciąży z WCC wzrasta prawdopodobieństwo wewnątrzmacicznej śmierci płodu. Zgodnie z aktualnie opublikowanymi danymi, farmakologicznym postępowaniem z wyboru w WCC jest podaż UDCA, który wydaje się być lekiem o korzystnym i wielokierunkowym działaniu, bezpiecznym zarówno dla matki, jak też dla płodu i noworodka. Przyjęcie w Polsce omówionych w pracy schematów nadzoru nad ciążą i standardów postępowania z chorymi z WCC może stworzyć szansę zmniejszenia zachorowalności oraz umieralności płodów i noworodków.

## Piśmiennictwo

- Jóźwik M, Jóźwik M, Bartnicki J, [i wsp.]. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych – niedoceniony problem medycyny płodowej. I. Stan matki. *Ginekol Pol.* 2007, 78:312-316.
- Ushijima K, Kimura A, Inokuchi T, [et al.]. Placental transport of bile acids: analysis of bile acids in maternal serum and urine, umbilical cord blood, and amniotic fluid. *Kurume Med J* 2001, 48, 87-91.
- Kimura A, Yamakawa R, Ushijima K, [et al.]. Fetal bile acid metabolism during infancy: analysis of 1 beta-hydroxylated bile acids in urine, meconium and feces. *Hepatology.* 1994, 20, 819-824.
- Serrano M, Brites D, Larena M, [et al.]. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol.* 1998, 28, 829-839.
- Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol.* 2002, 1, 20-28.
- Serrano M, Bayon J, Pascolo L, [et al.]. Evidence for carrier-mediated transport of unconjugated bilirubin across plasma membrane vesicles from human placental trophoblast. *Placenta.* 2002, 23, 527-535.
- Wójcicka J, Roszkowski I, Wichrzycki A, [et al.]. Acid-base balance in women with jaundice in late pregnancy. *Clin Chim Acta.* 1971, 32, 109-113.
- Germain A, Carvajal J, Glasinovic J, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Investig.* 2002, 9, 10-14.
- Krasomski G, Wojcierowska-Trzcicka I. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych jako problem perinatologiczny. *Ginekol Prakt.* 1995, 3, 21-22.
- Rioseco A, Ivankovic M, Manzur A, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994, 170, 890-895.
- Israel E, Guzman M, Campos G. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986, 65, 581-582.
- Germain A, Kato S, Carvajal J, [et al.]. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 189, 577-582.
- Sepulveda W, Gonzalez C, Cruz M, [et al.]. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991, 42, 211-215.
- Fisk N, Storey G. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988, 95, 1137-1143.
- Mullally B, Hansen W. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych. *Med Prakt Ginekol Poloz.* 2002, 3, 51-57.
- Davies M, da Silva R, Jones S, [et al.]. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut.* 1995, 37, 580-584.
- Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, [et al.]. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med.* 1991, 19, 351-355.
- Rauramo I, Forss M. Effect of exercise on placental blood flow in pregnancies complicated by hypertension, diabetes or intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1988, 67, 15-20.
- Łoziński T. Wpływ wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych na przebieg ciąży, poród i stan noworodka u kobiet z Podkarpacia w latach 1998-2002. Rozprawa doktorska. Warszawa: Akademia Medyczna, 2003.
- Castano G, Lucangioli S, Sookoian S, [et al.]. Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Sci.* 2006, 110, 459-465
- Kenyon A, Piercy C, Girling J, [et al.]. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG.* 2002, 109, 282-288.
- Jóźwik M, Jóźwik M, Pietrzycki B. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych - nowe spojrzenie na patogenezę i leczenie. *Med Sci Rev Hepatol.* 2004, 93-99.
- Howard P, Murphy G. Bile acid stress in the mother and baby unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003, 15, 317-321.
- Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M, [et al.]. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG.* 2004, 111, 867-870.
- Gorelik J, Shevchuk A, Diakonov I, [et al.]. Dexamethasone and ursodeoxycholic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG.* 2003, 110, 467-474.
- Williamson C, Gorelik J, Eaton B, [et al.]. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci.* 2001, 100, 363-369.
- Milkiewicz P, Elias E, Williamson C, [et al.]. Obstetric cholestasis. *BMJ.* 2002, 324, 123-124.
- Lammert F, Marschall H, Glantz A, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000, 33, 1012-1021.
- Glantz A, Marschall H, Mattsson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004, 40, 467-474.
- Liebhart M, Wójcicka J. Microscopic patterns of placenta in cases of pregnancy complicated by intrahepatic cholestasis (idiopathic jaundice). *Pol Med J.* 1970, 9, 1589-1600.
- Costoya A, Leontic E, Rosenberg H, [et al.]. Morphological study of placental terminal villi in intrahepatic cholestasis of pregnancy: histochemistry, light and electron microscopy. *Placenta.* 1980, 1, 361-368.
- Leslie K, Reznikov L, Simon F, [et al.]. Estrogens in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000, 95, 372-376.
- Perez M, Macias R, Marin J. Maternal cholestasis induces placental oxidative stress and apoptosis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *Placenta.* 2006, 27, 34-41.
- Przepieć J, Redzko S, Urban J, [et al.]. Nowe możliwości terapii wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. *Klin Perinatol Ginekol.* 2001, 34, 41-45.
- Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, [et al.]. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002, 100, 167-170.
- Glantz A, Marschall H, Lammert F, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005, 42, 1399-1405.
- Brites D, Rodrigues C. Elevated levels of bile acids in colostrum of patients with cholestasis of pregnancy are decreased following ursodeoxycholic acid therapy. *J Hepatol.* 1998, 29, 743-751.
- Dombrowski F, Stieger B, Beuers U. Tauroursodeoxycholic acid inserts the bile salt export pump into canalicular membranes of cholestatic rat liver. *Lab Invest.* 2006, 86, 166-174.
- Meng L, Reyes H, Palma J, [et al.]. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 1997, 27, 1029-1040.
- Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology.* 2002, 36, 525-531.
- Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, [et al.]. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG.* 2004, 111, 17-21.
- Binder T, Salaj P, Zima T, [et al.]. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med.* 2006, 34, 383-391.
- Glantz A, Marschall H, Lammert F, [et al.]. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005, 42, 1399-1405.
- Kretowicz E, McIntyre H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, worsening after dexamethasone. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1994, 34, 211-213.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No. 43. *Obstetric Cholestasis* (January 2006): [http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/obstetric\\_cholestasis43.pdf](http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/obstetric_cholestasis43.pdf)
- Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, [et al.]. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. *J Obstet Gynaecol.* 2006, 26, 110-114.
- Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, [et al.]. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006, 107, 458-460.
- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2005, 129, 894-901.
- Savander M, Ropponen A, Avela K, [et al.]. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2003, 52, 1025-1029.
- Beuers U, Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – a heterogeneous group of pregnancy – related disorders? *Hepatology.* 2006, 43, 647-649.