

Prokreacja w wieku przedmenopauzalnym

Premenopausal procreation

Halina Gadomska, Michał Głuszak, Mirosław Wielgoś

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Leszek Bablok

Przeгляд Menopauzalny 2010; 2: 84–86

Streszczenie

Ciąża i poród u kobiet w wieku premenopauzalnym wiążą się z podwyższonym ryzykiem ich przebiegu. W niniejszej pracy przedstawiono problem prokreacji, najczęściej występujące powikłania ciąży i porodu, zwracając uwagę na aktualne możliwości postępowania.

Słowa kluczowe: premenopauza, prokreacja, ciąża, powikłania.

Summary

Pregnancy and delivery in women of premenopausal age are associated with higher risk of complications. The article presents the most frequent complications including possible methods of management.

Key words: perimenopausal transition, procreation, pregnancy, complications.

Ciąża po 40. r.ż. jest przedmiotem zainteresowania badaczy od wielu lat. Zauważano bowiem, że znacząco większa liczba komplikacji ciąży i porodu występuje u kobiet w wieku zaawansowanym. Rozważano zasadność tych obserwacji i ich przyczynę.

Spadek płodności kobiet postępujący z wiekiem wynika z malejącej wrażliwości starzejących się pęcherzyków jajnikowych na gonadotropiny. Z badań wynika, że rozwój pęcherzyków jajnikowych i stężenie hormonów w płynie pęcherzyków przedowulacyjnych nie różni się u kobiet młodych i starszych [1]. Stężenie hormonów pęcherzykowych utrzymuje się dzięki zwiększonemu stężeniu hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone* – FSH), wyraźnie widocznemu we wczesnym okresie fazy folikularnej, „wymuszającemu” funkcję starzejącego się jajnika (czego czułym wskaźnikiem jest zmniejszające się stężenie inhibiny – produktu komórek warstwy ziarnistej) na początku menopauzy. Liczba tych pęcherzyków systematycznie maleje: z 300 000–500 000 oocytów w każdym jajniku na

początku dojrzewania do ok. 25 000 w wieku 37–38 lat zmniejsza się w jednostajnym tempie, po czym spadek ten przyspiesza do menopauzy, kiedy wynosi 1000. W okresie reprodukcyjnym kobiety średnio odbywa się ok. 400 owulacji, pozostałe pęcherzyki ulegają atrezji [2]. Po menopauzie teoretycznie nie ma w jajnikach pę-

cherzyków zdolnych do wygenerowania owulacji. Zanik regularności cykli miesięczkowych, który jest klinicznym, zauważalnym efektem trwającej premenopauzy, wyprzedza niezależnie od wieku kobiety wystąpienie menopauzy o ok. 5 lat, a zmniejszenie płodności, często nieuświadomione przez kobietę, o ok. lat 12. Wskaźnik płodności w pięcioleciu poprzedzającym menopauzę jest obniżony o 95% [3]. Wiek menopauzy jest uwarunkowany genetycznie. Różni się także geograficznie i kulturowo [4]. W niewielkim stopniu zależy od takich czynników, jak status ekonomiczny czy palenie tytoniu.

Omawiając problem ciąży w wieku premenopauzalnym, należy mieć na uwadze przedwczesne wygaśnięcie czynności hormonalnej jajników (*premature ovarian failure* – POF). Rozpoznaje się je, gdy miesiączkowanie ustaje przed 40. r.ż. Może być wynikiem choroby autoimmunologicznej lub rzadziej: miastonii, idiopatycznej plamicy małopłytkowej, reumatoidalnego zapalenia stawów, bielactwa nabytego, autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej. Pęcherzyki są obecne w jajnikach, można je uwidocznic w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym nawet 6 lat po zaprzestaniu miesiączkowania niezależnie od wieku wystąpienia POF. Mimo dużych stężeń gonadotropin w surowicy okresowo produkują estrogeny w stężeniach właściwych dla wieku rozrodczego i niekiedy także owulują.

Adres do korespondencji:

Halina Gadomska, I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM, pl. Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa

Potwierdzeniem tej obserwacji jest przykład 44-letniej ciężarnej będącej 16 lat po rozpoznaniu przedwczesnej menopauzy [5].

Jajniki w trakcie przedwczesnego wygaszania swojej czynności hormonalnej mogą podjąć funkcję owulacyjną samoistnie lub pod wpływem leczenia hormonalnego – także hormonalnej terapii zastępczej (HTZ).

Check i wsp. opisują przypadek 37-letniej kobiety z wtórnym brakiem miesiączki i pełnym pomenopauzalnym stanem hormonalnym będącym efektem chemioterapii i radioterapii z powodu choroby Hodgkina i raka piersi. Po zastosowaniu antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny uzyskano zmniejszenie stężenia FSH i powrót wrażliwości pozostałych pęcherzyków jajnikowych z normalizacją stężenia hormonów jajnikowych. Pacjentka zaszła w ciążę w badanym cyklu. Być może owulacja była samoistna, co w przypadku POF zdarza się z częstością 1 : 9200 [6].

Jamin także uważa, że menopauza nie oznacza bezpowrotnej niepłodności i jest tylko prawdopodobnym rozpoznaniem. Przedstawił przypadki ciąż średnio 2,5 roku po menopauzie, w tym liczniejsze po rozpoznaniu POF, ale także po fizjologicznej menopauzie [7].

Rozszerzonego i wnikliwego badania wymagają doniesienia Bukovsky'ego i wsp. o różnicowaniu *in vitro* komórek uzyskanych z nabłonka pokrywającego jajnik dorosłej kobiety w oocyty i komórki ziarniste [8, 9]. Odkrycie to może okazać się niezwykle doniosłe dla postępowania prokreacyjnego w przyszłości oraz wyjaśniać przypadki samoistnej ciąży i urodzenia zdrowego noworodka przez kobiety w wieku powyżej 56 lat, także przypadki licznych wieloródek – Azjatek rodzących w wieku 59 lat i więcej [3, 10, 11].

Opisywano liczne przypadki zaśnięcia groniastego u kobiet po menopauzie, rozpoznawane najczęściej w związku z pojawieniem się nieprawidłowego krwawienia [12–15].

Jakiej zatem odpowiedzi udzielić kobiecie w okresie premenopauzalnym, pytającej o ryzyko zajścia w ciążę? Statystycznie ustalono, że kobieta, która przestaje miesiączkować przed 50. r.ż. jeszcze w ciąży 2 lat może zajść w ciążę, natomiast po 50. r.ż. ten czas skraca się do roku. Czy ryzyko zajścia w ciążę w okresie premenopauzalnym można wykluczyć w sposób niezawodny? Informacja o istnieniu bardzo wczesnej ciąży jest istotna w przypadku np. konieczności stosowania terapii mogącej uszkadzać płód lub procedur medycznych, które nie powinny być wykonywane w ciąży [16]. Taką możliwość daje oznaczanie gonadotropiny kosmówkowej (hCG), wydzielanej przez przysadkę pulsacyjnie (podobnie jak hormonu luteinizującego – LH), której funkcją jest podtrzymanie ciążki żółtej po przejęciu funkcji LH ok. 8 dni po owulacji, a dzień po implantacji, kiedy to już można mierzyć podjednostkę beta hCG. Jednakże stężenie przysadkowej hCG u kobiet wzrasta z wiekiem i w okresie okotomenopauzalnym łagodnie podwyższono-

nie niekoniecznie świadczy o obecności ciąży. Natomiast oznaczana jednocześnie z FSH ma wartość rokowniczą. Nie stwierdzono ciąży u kobiet w wieku 44–55 lat, gdy hCG wynosiło 5–14 IU/l, a stężenie FSH > 20 IU/l. Największe stężenie FSH przy istniejącej ciąży wynosiło 7,3 IU/l [17, 18].

Dzięki oznaczaniu stężenia FSH możemy podjąć decyzję o zmianie antykoncepcji hormonalnej na hormonalną terapię zastępczą. Oznaczenie należy wykonać w 6. lub 7. dniu przerwy w antykoncepcji hormonalnej, tj. wtedy, gdy można się już spodziewać wzrostu stężenia FSH. Stężenie > 20 IU/l daje możliwość zmiany na HTZ. Należy jednak pamiętać o tym, że zachowanie się stężeń FSH w okresie okotomenopauzalnym bywa nieprzewidywalne. Dlatego też pewniejszym sposobem uniknięcia nieplanowanej ciąży i równoczesnego łagodzenia objawów wypadowych będzie stosowanie hormonalnego preparatu antykoncepcyjnego do 55. r.ż. u kobiet, u których nie występują przeciwwskazania [2].

W ostatnim dwudziestolecu zauważalnie wzrasta liczba kobiet rodzących w 5. dekadzie życia. Wynika to najczęściej z chęci posiadania dziecka w warunkach stabilizacji socjalnej i ekonomicznej kobiety. Wykształcenie, specjalizacja, ugruntowanie kariery zawodowej mają stanowić gwarancję dobrego, bezpiecznego rozwoju i wychowania potomstwa.

Ryzyko ciąży i porodu w okresie premenopauzalnym wiąże się ze wzrostem liczby samoistnych poronień, powikłań przebiegu ciąży, a także komplikacji przed- i śródporodowych.

Ryzyko poronienia rozpoznanego, jak i nierozpoznanego u kobiet po 40. r.ż. szacuje się na ok. 75%, podczas gdy przed 30. r.ż. nie przekracza 7–15% [19, 20].

Za główne powikłania ciąży związane z wiekiem uważa się cukrzycę ciążową, nadciśnienie tętnicze, łożysko przodujące i przedwześnie oddzielone [21, 22]. Występują one u starszych ciężarnych wyraźnie częściej niż u młodych kobiet nawet po uwzględnieniu stanu zdrowia przed ciążą i liczby przebytych ciąż – cukrzyca (odpowiednio) 14,6% vs 6,6%, nadciśnienie 27,3% vs 12% [23]. W opublikowanej w 2007 r. pracy Hoffman i wsp. cukrzycę ciążową stwierdzili u 8,7% vs 2,4%, nadciśnienie u 11,1% vs 3,6% oraz stan przedrzucawkowy u 9,3% vs 6,9% – odpowiednio u premenopauzalnych rodzących w porównaniu z rodzącymi przed 35. r.ż. [24].

Odsetek cięć cesarskich waha się od 36% do 64% [25, 26] i wynika nie tylko z zaistniałych wskazań położniczych. Stosunkowo często wykonuje się je z powodu wyczerpania psychicznego rodzącej. Autorzy wskazują na zwiększone ryzyko zachorowalności i umieralności okotoporodowej matek rodzących po 40. r.ż. Większą częstość porodów przedwczesnych i niską wagę urodzeniową, a także wyższą umieralność okotoporodową wykazali badacze przedmiotu w ostatnich latach [27, 28]. Według Hoffman i wsp. wiek matki jest niezależnym czynnikiem ryzyka obumarcia płodu: 3,0% vs 1,7% u ko-

biet przed 35. r.ż. [24]. Największe zagrożenie obumarcia płodu występuje między 28. a 31. i 40. a 41. tygodniem ciąży. Trudno jednoznacznie odpowiedzieć dlaczego. Nie potwierdzono statystycznie różnicy wydolności łożyska kobiet młodych i w zaawansowanym wieku [29]. Muhieddine i wsp. wykazali brak dającego się zidentyfikować czynnika ryzyka obumarcia płodu kobiet rodzących po 40. r.ż. w 47% przypadków [30].

W badaniach publikowanych w latach 70. także donoszono o zwiększonej umieralności okołoporodowej matek i noworodków, liczbie wad wrodzonych, zbyt niskiej lub wysokiej wadze urodzeniowej. Natomiast liczba cięć cesarskich wynosiła wówczas ok. 12%! [31].

Przeгляд piśmiennictwa ukazuje wyraźnie zwiększone ryzyko występowania cukrzycy ciążowej i nadciśnienia indukowanego ciążą u kobiet w okresie premenopauzalnym oraz porodów przedwczesnych i zwiększonej liczby cięć cesarskich. Nie stwierdza się jednak wzrostu zaburzeń w rozwoju płodów ani wad wrodzonych noworodków. Również urodzeniowa masa ciała noworodków nie wyróżniała tej grupy rodzących.

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się stały postęp w bezpiecznym prowadzeniu ciąży u kobiet po 45. r.ż. związany z poprawiającymi się warunkami i możliwościami opieki prenatalnej, śródporodowej i neonatologicznej. Proces ten ma charakter rozwojowy i odpowiada zapotrzebowaniu społecznemu.

Piśmiennictwo

- Klein NA, Battaglia DE, Miller PB, et al. Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1946-51.
- Speroff L, Fritz MA. *Endokrynologia ginekologiczna i niepłodność*. Wyd. pol. Medipagee, Warszawa 2007; 1182-85.
- Narayan H, Buckeff W, Mc Dougall W, et al. Pregnancy after fifty: profile and pregnancy outcome in a series of elderly multigravidae. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 23; 47: 47-51.
- Maroulis GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol* 1991; 9: 165-75.
- Kalantaridou SN, Nelson LM. Premature ovarian failure is not premature menopause. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 393-402.
- Check JH, Katsoff B. Ovulation induction and pregnancy in a women with premature menopause following gonadotropin suppression with gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix – a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35: 10-2.
- Jamin C, Sera B, Colau JC. Pregnancy after diagnosis of menopause. *Contracept Fertil Sex* 1995; 23: 677-81.
- Bukovsky A, Caudle MR, Svetikova M, et al. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 20.
- Bukovsky A, Sveticova M, Caudle MR. Oogenesis in cultures derived from adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 17.
- Nattere CE. Pregnancy at age on fifty – six years, report of case. *Obstet Gynecol* 1956; 7: 494-5.
- Helm P, Ovlisen B. Pregnancy in a 50 – year old. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 373-4.
- Hirst J, Ferrier A. Postmenopausal bleeding: hydatiform mole a rare cause. *Aust NZJ Obstet Gyneacol* 2004; 44: 462-3.
- Talzkin S, Cengiz B, Ortas F. Invasive mole in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93: 156-7.
- Abike F, Temizkan O, Payasli A, et al. Postmenopausal complete hydatiform mole: a case report. *Maturitas* 2008; 59: 95-8.
- Garcia M, Romquera RL, Gomez-Fernandez C. A hydatiform mole in postmenopausal women. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1039-42.
- Beshir I, Ihenetu K, Miller JJ. What is the psychiatrist to do with positive pregnancy tests in postmenopausal women? *Psychosomatics* 2006; 47: 449-50.
- Snyder JA, Haymond S, Parvin CA, et al. Diagnostic considerations in the measurement of human chorionic gonadotropin in aging women. *Clin Chem* 2005; 51: 1830-5.
- Gronowski AM, Fantz CR, Parvin CA, et al. Use of serum FSH to identify perimenopausal women with pituitary hCG. *Clin Chem* 2008; 54: 652-6.
- Wilcox AJ, Weiberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189-94.
- Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, et al. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65: 503-9.
- Joseph KS, Allen AC, Dodds L, et al. The perinatal effects of delayed childbearing. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1410-8.
- Salihu HM, Shumpert MN, Slay M, et al. Childbearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1006-14.
- Weerasekera DS, Udugama SG. Pregnancy at 40 and over: a case-control study in a developing country. *J Obstet Gynaecol* 2003; 6: 625-7.
- Hoffman MC, Jeffers S, Carter J, et al. Pregnancy at or beyond age 40 years is associated with an increased risk of fetal death and other adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: e11-3.
- Varellini P, Zuliani G, Rognoni MT, et al. Pregnancy at forty and over: a case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48: 191-5.
- Ekblad V, Vilpa T. Pregnancy in women over forty. *Ann Chir Gynaecol Supp* 1994; 208: 68-7.
- Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727-33.
- Cnatingius S, Forman MR, Berendes HW, et al. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population based study. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 886-90.
- Miller DA. Is advanced maternal age an independent risk factor for uteroplacental insufficiency? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1974-82.
- Muhieddine AF, Nassar AH, Ihab MU, et al. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 2002; 19: 1-7.
- Horger EO 3rd, Smythe AR 2nd. Pregnancy in women over forty. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 257-61.