

# Rozpoznawanie i leczenie chorób gastroenterologicznych u kobiet w ciąży

The diagnosis and treatment of gastrointestinal and hepatic disorders during pregnancy

Marek Waluga, Marek Hartleb

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (2): 61–70

**Słowa kluczowe:** ciąża, choroba refluksowa, kamica żółciowa, wątroba, choroba zapalna jelit.

**Key words:** pregnancy, reflux disease, cholelithiasis, liver, inflammatory bowel disease.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Marek Waluga, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-758 Katowice, tel. 602 555 261, e-mail: marekwaluga@poczta.onet.pl

## Streszczenie

Podczas ciąży pojawiają się często objawy chorób przewodu pokarmowego i wątroby. Zwiększone stężenia hormonów żeńskich są częściowo lub w pełni odpowiedzialne za takie objawy, jak palenie zamostkowe, nudności, wymioty i zaparcia. Przekrój problemów medycznych w ciąży rozciąga się od niewinnych objawów do chorób zagrażających życiu matki i płodu. Priorytetem terapeutycznym jest uzyskanie kontroli nad objawami chorobowymi za pomocą leków stwarzających niskie ryzyko uszkodzenia płodu. Większość leków zalecanych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit można stosować w ciąży, jednak ich włączenie powinno być poprzedzone zbilansowaniem korzyści i niebezpieczeństw. Choroby wątroby mogą przypadkowo współistnieć z ciążą lub zostać przez nią wyindukowane, np. cholestaza ciążowych, uszkodzenie wątroby w czasie rzucawki, zespół HELLP (*HELLP syndrome*) lub drobnokropłowe stłuszczenie wątroby. Swoiste dla ciąży choroby wątroby z ciężkim przebiegiem klinicznym są wskazaniem do pilnego zakończenia ciąży. Niniejsza praca stanowi przegląd chorób przewodu pokarmowego i wątroby w ciąży i omawia najlepsze opcje terapeutyczne.

Choroby przewodu pokarmowego występujące podczas ciąży można podzielić na dwie grupy, tj. wywołane przez ciążę oraz rozwijające się niezależnie od niej. W drugiej z wymienionych grup są choroby obojętne dla ciąży oraz takie, które mogą wpływać na jej przebieg. Ciąża może również zmodyfikować przebieg chorób układu pokarmowego z nią współistniejących. Hormony płciowe, których stężenie w ciąży jest zwiększone, mają niewielki wpływ na procesy wydzielania oraz wchłaniania jelitowego i funkcje wątroby, natomiast wykazują wyraźne efekty w odniesieniu do motoryki przewodu pokarmowego. Wiedza o adapta-

## Abstract

Gastrointestinal and hepatic symptoms are common during pregnancy. Increased levels of female sex hormones partially or fully contribute to symptoms such as heartburn, nausea, vomiting and constipation. The spectrum of medical problems in pregnancy ranges from innocent symptoms to life-threatening diseases for mother and fetus. The therapeutic priority is to obtain control over symptoms by means of drugs not posing a danger to the development of the fetus. Most drugs for inflammatory bowel diseases can be used during pregnancy, but the benefits and risks of specific drugs should be carefully considered. Liver diseases can be coincidental or pregnancy-specific, such as intrahepatic cholestasis of pregnancy, liver injury secondary to eclampsia, HELLP syndrome and microvesicular liver steatosis. In severe pregnancy-specific liver diseases urgent induction of delivery is recommended. This review provides an overview of the spectrum of gastrointestinal and hepatic diseases occurring during pregnancy and discusses the best therapeutic options.

cyjnych reakcjach przewodu pokarmowego i wątroby w ciąży ma podstawowe znaczenie zarówno dla prawidłowej interpretacji badań laboratoryjnych i obrazowych u ciężarnych, jak i prognozowania wpływu choroby na losy matki i płodu.

Do problemów gastroenterologicznych często występujących w ciąży należy **choroba refluksowa przełyku** (*gastroesophageal reflux disease – GERD*). Głównym jej objawem jest palenie zamostkowe, występujące u ok. 2/3 ciężarnych [1]. Ponadto, jak wskazują badania pH-metryczne, patologiczny refluks przełykowy o charakterze kwasowym występuje u 5–6% ciężarnych,

które nie zgłaszają pieczenia zamostkowego [2]. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów GERD u ciężarnych, które miały dolegliwości przed ciążą, jest duże. W większości badań zwraca się uwagę na narastanie częstości objawów GERD od I do III trymestru ciąży oraz ich ustępowanie w położu [3]. Choroba refluksowa przełyku ma tendencję do nawracania w kolejnych ciążach.

Typowymi objawami GERD u ciężarnych są pieczenie zamostkowe i regurgitacja, takie same jak u osób niebędących w ciąży. Podczas ciąży rzadko dochodzi do powikłań GERD, głównie z powodu ograniczonego czasu trwania choroby. Rozpoznanie choroby opiera się przede wszystkim na anamnezie. Podejrzewając powikłania tej choroby, można wykonać panendoskopię, która ma opinię bezpiecznego badania również podczas ciąży.

W ciąży pojawiają się dodatkowe czynniki obniżające napięcie spoczynkowe dolnego zwieracza przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES). Mają one charakter zarówno mechaniczny, jak i neuroendokryny. Poza obniżeniem napięcia spoczynkowego LES wykazuje nieprawidłowe reakcje na bodźce hormonalne i farmakologiczne [4]. Czynnikiem obniżającym napięcie LES jest przede wszystkim progesteron, jednak nie wykluczono całkowicie efektu estrogenowego. W późnej ciąży pojawiają się także przyczyny mechaniczne polegające na wzroście ciśnienia śródbrzusznego oraz uniesieniu odźwiernika przez powiększoną macicę. Z powyższych powodów u ciężarnych może dochodzić do aspiracji soku żołądkowego do dróg oddechowych z wtórną reakcją bronchospastyczną, zachyłkowym zapaleniem płuc, a nawet niewydolnością oddechową. Zagrożenie aspiracją jest największe podczas porodu lub wkrótce po nim z powodu tłoczni brzusznej, horyzontalnej pozycji ciała i sedoanalgezy.

Leczenie GERD w ciąży jest przede wszystkim ukierunkowane na modyfikację stylu życia, zmierzające do zmniejszenia częstości epizodów refluksowych oraz poprawy oczyszczania przełyku z kwasu solnego. W tym celu zaleca się spoczynek nocny z uniesioną górną częścią tułowia, unikanie późnych posiłków o dużej objętości i zawartości tłuszczu. W farmakoterapii przedkłada się leki niewchłaniające się z przewodu pokarmowego nad leki o działaniu systemowym. W jednym z badań sukralfat przyjmowany w dawce 1 g 3 razy dziennie przyniósł istotną poprawę objawów GERD po 15 i 30 dniach jego stosowania [5]. Badania eksperymentalne nie ujawniły teratogennego działania leków zobojętniających kwas solny [6]. Mogą one jednak zaburzać jelitowe wchłanianie żelaza. Nie należy podawać preparatów bizmutu, zwłaszcza w III trymestrze ciąży.

Wśród leków antysekrecyjnych w pierwszej kolejności stosuje się H<sub>2</sub>-blokery (klasa B), wśród których ranitydyna jest uważana za lek skuteczny i bezpieczny, na-

wet w I trymestrze ciąży [1]. W przypadku nasilonych objawów lub powikłań GERD podaje się leki blokujące pompę protonową (również klasy B) [1, 7]. W tej grupie preferuje się lanzoprazol, który okazał się bezpieczny w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, jak i w badaniach klinicznych u ciężarnych [1].

Związki hormonalne pojawiające się w ciąży zmieniają funkcjonowanie błony śluzowej jamy ustnej. U ciężarnych stwierdzono zwiększone wytwarzanie śliny oraz zmiany percepcji smaku [8, 9]. Najwięcej problemów przysparzają jednak dziąsła, których obrzęk i zapalenie występują u 40–100% ciężarnych [10]. Główną przyczyną zapalenia dziąseł wydają się lokalne zaburzenia równowagi w układzie fibrynolitycznym, wynikające z niedoboru inhibitora aktywatora plazminogenu typu 2 (PAI 2). W badaniach *in vitro* monocyty produkują mniej PAI 2 podczas inkubacji z estrogenem i progesteronem [11]. Powstająca z plazminogenu plazmina jest czynnikiem odpowiedzialnym za destrukcję tkanek i ich stan zapalny, głównie w wyniku aktywacji prokolagenaz [12, 13]. Higiena jamy ustnej łagodzi obrzęk i zaczerwienienie dziąseł oraz zmniejsza skłonność do ich krwawień. Zaleca się częste szczotkowanie zębów oraz używanie nitki dentystycznej.

Na śluzówce dziąseł u ciężarnych może pojawić się narośl lub guzek, który ma skłonność do owrzodzeń i krwawienia. Jest nim zapalny nadziąsłak (*epulis*), stanowiący łagodny, ziarniniakowy przerost śluzówki [14]. Guz nie wymaga leczenia chirurgicznego w czasie ciąży i zwykle ulega regresji po porodzie.

Ciąża jest stanem zwiększającym ryzyko wystąpienia **kamicy żółciowej**. Główną przyczyną pojawienia się kamicy żółciowej jest zmniejszenie frakcji wyrzutowej pęcherzyka żółciowego (zastój żółci), za co odpowiedzialny jest przede wszystkim progesteron. Równie ważną przyczyną jest litogenność żółci, związana ze zwiększonym stężeniem estrogenów [15]. Za litogenność żółci odpowiadają takie zjawiska, jak: aktywacja wątrobowej syntezy cholesterolu, zahamowanie przemiany cholesterolu do kwasów żółciowych, zwiększona sekrecja cholesterolu do żółci oraz ilościowe zmiany w proporcji kwasów żółciowych [16]. Wśród innych czynników patofizjologicznych biorących udział w tworzeniu złożeń żółciowych w ciąży wymienia się zwiększone stężenie leptyny oraz insulinooporność [17, 18]. Ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej zwiększają wiek i nadwaga przed ciążą oraz liczba przeżytych porodów [15]. U części ciężarnych obserwuje się w badaniu ultrasonograficznym w pęcherzyku żółciowym jedynie błoto żółciowe, które zanika po zakończeniu ciąży.

Objawowa kamica żółciowa wymagająca interwencji w czasie ciąży występuje z częstością ok. 1/1200 [19]. Jej objawy kliniczne są typowe dla tej choroby, jednak

występowanie powikłań kamicy żółciowej, takich jak **ostre zapalenie trzustki (OZT)** lub bakteryjne **zapalenie dróg żółciowych**, stwarza więcej problemów diagnostycznych niż w populacji ogólnej. Wynika to z faktu, że leukocytoza, supresja aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGT) oraz umiarkowane zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej należą do laboratoryjnych cech niepowikłanej ciąży. W przypadkach nawracających dolegliwości kamiczych lub rozwinięcia ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego bywa konieczna cholecystektomia. Optymalnym okresem do przeprowadzenia tej operacji jest II trymestr ciąży [20].

W przypadku średnio ciężkiej i ciężkiej postaci żółciopochodnego OZT z obecną kamicą przewodową wykonuje się sfinkterotomię endoskopową w celu ewakuacji złożeń. Ze względu na narażenie radiologiczne płodu konieczne jest zastosowanie ołowianej osłony nadłonowej, co okazuje się szczególnie ważne w I trymestrze ciąży. Zagrożenie dla płodu w II i III trymestrze jest relatywnie małe nawet bez osłon, warunkiem okazuje się jednak krótki czas naświetlania. W przypadku niemożności szybkiego usunięcia złożeń opcją terapeutyczną jest czasowe założenie protezy do dróg żółciowych [19, 21].

Przyczyną nawracających epizodów OZT może być mikro- lub minikamica żółciowa. Profilaktyką kolejnych nawrotów OZT jest sfinkterotomia endoskopowa. W przypadku wad anatomicznych, takich jak trzustka dwudzielna (*pancreas divisum*), zadowalające wyniki przynosi sfinkterotomia brodawki mniejszej [22].

**Choroba wrzodowa** podczas ciąży, podobnie jak w populacji ogólnej, staje się coraz rzadszym problemem gastroenterologicznym [23]. Czynniki ryzyka i objawy choroby wrzodowej są identyczne, jak w populacji ogólnej, jednak istnieją różnice terapeutyczne. Lekiem z wyboru jest bloker receptora  $H_2$ -histaminowego, a dopiero w przypadku jego nieskuteczności podaje się inhibitor pompy protonowej [21]. U ciężarnych zakażonych bakterią *Helicobacter pylori* nie stosuje się terapii eradykacyjnej, można ją przeprowadzić dopiero po rozwiązaniu ciąży, a nawet po okresie karmienia. Powikłania choroby wrzodowej występują rzadko, a jeśli zdarzają się, to zwykle pod koniec III trymestru i w potogu, gdy stężenie gastryny we krwi jest zwiększone [24].

Częstymi problemami podczas ciąży są zaparcie i biegunka [25, 26]. **Zaparcie** w czasie ciąży i w pierwszych 12 tyg. po porodzie występuje u 16–39% ciężarnych w porównaniu z 7% u kobiet w tym samym wieku niebędących w ciąży [27, 28]. W etiologii zaparcia bierze się pod uwagę zahamowanie motoryki jelitowej spowodowane progesteronem, zmniejszonym stężeniem motyliny i zwiększoną absorpcją wody w jelicie [29]. Oprócz czynników hormonalnych ciężarna macica

może bezpośrednio upośledzać funkcję jelit, które przebiega w jamie brzusznej. Suplementacja żelaza również prowadzi do zaparcia. W różnicowaniu jego przyczyn należy uwzględnić niedoczynność tarczycy, cukrzycę, a także hiperkalcemię i hipokaliemię. Powiększona macica może być jedną z przyczyn zapalenia wyrostka robaczkowego.

Wykazano, że w III trymestrze ciąży i do 4–6 tyg. po porodzie czas pasażu treści pokarmowej przez jelito cienkie jest wydłużony [30]. W innym badaniu stwierdzono, że czas pasażu przez jelito cienkie jest wydłużony już w II trymestrze w porównaniu z I trymestrem i okresem poporodowym [31]. Pasaż stolca przez jelito grube jest w ciąży także zwolniony. Progesteron hamuje amplitudę i częstotliwość skurczów mięśni jelita grubego, natomiast estrogeny i kortyzol nie wykazywały takiego efektu [32]. Progesteron hamuje także uwalnianie motyliny [33].

Leczenie zaparcia polega na stosowaniu diety ze zwiększoną zawartością włókniaka (np. 6 łyżek stołowych otrębów), preparatów zwiększających masę stolca (np. psyllium, metyloceluloza) oraz związków czynnych osmotycznie (np. laktuloza, sorbitol i gliceryna). Używanie środków przeczyszczających wiąże się z ryzykiem niepożądanych działań na organizm matki i płodu. Olej rycynowy stymuluje skurcze macicy, sole przeczyszczające powodują retencję sodu, a nadmiar olejów mineralnych zmniejsza wchłanianie jelitowe witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [34, 35]. Antrachinony z kolei zwiększają ryzyko wad wrodzonych płodu [36]. W ciąży należy bezwzględnie unikać parafiny, rycyny i siarczanu magnezu [36].

Częstą przyczyną **biegunki** jest infekcja jelitowa z udziałem bakterii *Escherichia coli* lub *Camphylobacter jejuni*, a także wirusów i pierwotniaków. Biegunki przewlekające się i przewlekłe (trwające ponad 2 tyg.) oraz biegunka krwista wymagają przeprowadzenia badań diagnostycznych. Należy wtedy wykonać sigmoidoskopię, która jest w ciąży badaniem bezpiecznym. W przypadku podejrzenia biegunki infekcyjnej przydatnym testem diagnostycznym okazuje się ocena liczby leukocytów w preparacie świeżego stolca (po barwieniu 0,5-procentowym błękitem metylenowym) bądź oznaczenie w stolcu stężenia laktoferyny [37]. W leczeniu ostrej biegunki należy przede wszystkim wyrównywać niedobory płynów i elektrolitów oraz uświadomić pacjentce konieczność unikania błędów dietetycznych. Substancjami chętnie stosowanymi podczas ciąży są kaolin i pektyny, ponieważ nie podlegają absorpcji jelitowej.

Antybiotyki stosuje się jedynie w cięższych i klinicznie uzasadnionych przypadkach biegunki bakteryjnej. Za względnie bezpieczne dla płodu (klasa B) uznaje się: antybiotyki należące do cefalosporyn, erytromycyny,

sulfonamidy (przed III trymestrem) oraz metronidazol (tylko w III trymestrze). Mniej bezpieczne (klasa C) są fluorochinolony oraz wankomycyna, którą stosuje się wyłącznie z powodu rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Należy bezwzględnie unikać stosowania tetracyklin (klasa D), metronidazolu w I trymestrze, sulfonamidów w III trymestrze, a także leków, takich jak difenoksylat i atropina [24, 25]. Najodpowiedniejszym aktualnie antybiotykiem wydaje się niewchłaniająca się z przewodu pokarmowego rifaksymina.

**Guzki krwawnicze** pojawiają się u 30–40% ciężarnych, zwłaszcza w ostatnim trymestrze ciąży oraz bezpośrednio po porodzie. Do najczęstszych objawów należą: świąd, ból odbytnicy oraz krwawienia. Zaparcie nasila objawy, dlatego jest wskazane właściwe nawodnienie oraz dieta zawierająca błonnik. Leczenie mające na celu ustąpienie objawów obejmuje stosowanie leków przeciwzapalnych, przeciwświądowych i lokalnie znieczulających. Nawracające i duże guzki krwawnicze wymagają leczenia chirurgicznego. Cięża nie stanowi przeciwwskazania do miejscowego leczenia chirurgicznego guzków krwawniczych [38]. W ciąży częściej dochodzi do **nietrzymania stolca** [39].

Do częstych objawów gastroenterologicznych występujących podczas ciąży należą **nudności i wymioty**. Dolegliwości tego typu występują statystycznie częściej u ciężarnych otyłych, palących papierosy, w pierwszej ciąży oraz młodym wieku. Nudności i wymioty, najczęściej poranne, pojawiają się w 6.–8. tyg. i zwykle ustępują ok. 16. tyg. ciąży [40]. Ich przyczyny są złożone i nie do końca poznane. Pod uwagę bierze się: efekty hormonalne, zaburzenia czynności mioelektrycznej żołądka oraz czynniki psychogenne. Spośród zmian hormonalnych najsilniejszą korelację czasową z występowaniem nudności wykazuje stężenie gonadotropiny kosmówkowej – hCG [24]. W leczeniu najważniejsze znaczenie ma postępowanie niefarmakologiczne polegające na rozpoznaniu i unikaniu czynników sprawczych, spożywaniu posiłków o małej objętości i zwiększonej ilości węglowodanów kosztem tłuszczów. Niekiedy poprawę uzyskuje się w wyniku podaży pirydoksyny (witamina B<sub>6</sub>). Nie należy stosować takich preparatów jak prochloroperazyne, difenhydramina i trimetobenzamid [40].

### Choroby wątroby zależne od ciąży

We wczesnym okresie ciąży (4.–10. tydz.) mogą pojawić się **niewpewnościągłwne wymioty ciężarnych** (*hyperemesis gravidarum*), które zwykle ustępują ok. 18.–20. tyg. ciąży. Wymioty o tak dużym nasileniu pojawiają się u ciężarnych z częstością 3–10/1000 [20]. Przeważają one do zaburzeń wodno-elektrolitowych, naj-

pierw z towarzyszącą alkalozą metaboliczną, a później z kwasicią oddechową. Patogeneza uszkodzenia wątroby jest nieznaną, a potencjalnymi czynnikami sprzyjającymi mogą być zwiększone stężenia tyroksyny i hCG. W badaniu histopatologicznym obserwuje się stłuszczenie hepatocytów, niejednokrotnie z rozległą martwicą płacików wątrobowych. Do czynników ryzyka uszkodzenia wątroby należą: otyłość, pierwsza ciąża, ciąża mnoga, współistniejąca choroba trofoblastyczna, jak również występowanie niepewnościągłwnych wymiotów we wcześniejszych ciążach.

Odchyleniami laboratoryjnymi są niewielkie zwiększenie stężenia bilirubiny (zwykle poniżej 4 mg/dl) oraz transaminaz przekraczające 2–3-krotnie wartości prawidłowe, nigdy jednak nie wyższe niż 1000 IU/l [20]. Uszkodzenie wątroby ma skłonność do samoograniczenia, dlatego leczenie jest objawowe i polega na wyrównaniu niedoboru płynów i elektrolitów, a w przypadku wymiotów trwających ponad 3 tyg. zaleca się uzupełnianie witamin – tiaminy (B<sub>1</sub>) i pirydoksyny (B<sub>6</sub>).

**Zatrucie ciążowe**, którego głównymi objawami są: nadciśnienie tętnicze, białkomocz i obrzęki obwodowe, występuje u 5–10% ciężarnych [41]. Stan przedrzucawkowy przechodzący w rzucawkę stanowi przyczynę zgonu u mniej niż 1% ciężarnych. Zatrucie ciążowe pojawia się zwykle w II i III trymestrze ciąży, częściej u młodych kobiet. Do niezależnych czynników ryzyka wystąpienia zatrucia ciążowego należą: pierwsza ciąża, ciąża mnoga, występowanie zatrucia ciążowego w rodzinie, stan przedrzucawkowy we wcześniejszej ciąży, otyłość, nadciśnienie tętnicze, choroby nerek, niski poziom socjoekonomiczny oraz palenie papierosów [20]. Aktywacja dopetniacza i zaburzenia w układzie krzepnięcia są przyczyną odkładania złogów fibryny w naczyniach zatokowych oraz wynaczynień krwi do wątroby, niekiedy z rozległą martwicą. Rzadko na obraz ten nakłada się stłuszczenie drobnokroplowe hepatocytów. Wyniki badań laboratoryjnych są niecharakterystyczne, z umiarkowanym zwiększeniem stężenia transaminaz i bilirubiny pośredniej. Leczenie jest objawowe, a w przypadku późnej ciąży optymalne okazuje się wcześniejsze jej rozwiązanie [20].

**Wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych** występuje w III trymestrze, zwykle ok. 30. tyg. ciąży [41]. Opisano pojedyncze przypadki cholestazy ciężarnych w początkowym okresie ciąży (ok. 6. tyg.). Krajem, w którym obserwuje się największą liczbę ciężarnych z wewnątrzwątrobową cholestazą, jest Chile (ok. 14%), a w populacji Indian Araucanian częstość występowania tej choroby sięga 24% [20]. Wyniki badań populacyjnych wskazują, że cholestaza ciężarnych pojawia się na różnych kontynentach z częstością 10–200/10 tys. ciąż. W Europie największą częstość obserwuje się

w Szwecji – ok. 2%. Pierwiastki są mniej narażone na rozwój cholestazy ciężarnych niż wieloródki, a największe ryzyko wiąże się z ciążą mnogą. Istnieje aż 60–70-procentowe prawdopodobieństwo powtórnego wystąpienia tej choroby w kolejnych ciążach.

W patogenezie cholestazy ciężarnych istotną rolę odgrywają skłonności genetyczne, w tym mutacje białka MDR 3 (*Multi Drug Resistance 3*) odpowiedzialnego za translokację fosfolipidów przez błonę kanalikową, mutacje białka BSEP (*Bile Salt Export Pump*) odpowiedzialnego za przezbłonowy transport soli kwasów żółciowych, deficyty sulfotransferaz oraz zaburzenia metabolizmu estrogenów i/lub progesteronu [20, 42]. Wczesnym i najbardziej typowym objawem cholestazy ciężarnych jest świąd skóry, który nasila się w godzinach nocnych i bywa najbardziej intensywny na dłoniach i stopach. Żółtaczka pojawia się w 10–60% przypadków, zwykle kilka tygodni po wystąpieniu świądu. Hiperbilirubinemia jest umiarkowana, nie przekraczając 6-krotnej wartości normy, i ustępuje bezpośrednio po porodzie. W nielicznych przypadkach cholestaza utrzymuje się jeszcze przez kilka do nawet 40 dni po porodzie. W badaniach laboratoryjnych zwraca uwagę 2–10-krotne zwiększenie stężenia transaminaz. Martwica lub apoptoza hepatocytów, widoczna głównie w centralnej strefie płacikowej, jest spowodowana komórkową kumulacją cytotoksycznych kwasów żółciowych. Przeprowadzenie badania histopatologicznego wątroby nie jest potrzebne do ustalenia rozpoznania choroby [41].

Cholestaza ciężarnych nie stanowi istotnego zagrożenia dla matki, lecz świąd może znacznie pogarszać jej jakość życia. W chorobie tej ryzyko wystąpienia cholesterolowej kamicy pęcherzykowej jest ok. 3-krotnie zwiększone. Okres okołoporodowy może być powikłany krwotokami, zwłaszcza wtedy, gdy nie monitorowano czasu protrombinowego i nie podawano dożylnie witaminy K. Cholestaza ciężarnych stanowi istotne zagrożenie dla płodu, będąc przyczyną przedwczesnych porodów lub poronień (6–60%), a nawet wewnątrzmacicznego obumarcia płodu (1–3%). W leczeniu uwzględnia się przede wszystkim kwas ursodezoksycholowy, który redukuje stężenie kwasów żółciowych i transaminaz we krwi oraz może zmniejszyć świąd skóry [20]. Fenobarbital jest przeciwwskazany z uwagi na możliwość wywoływania depresji oddechowej noworodka. Jeśli ciężarna zażywa leki hormonalne, to powinny one zostać odstawione. Ze względu na bezpieczeństwo płodu jest konieczny intensywny nadzór położniczy. Najskuteczniejszą metodą leczenia okazuje się przyspieszenie porodu, jeśli tylko jest to możliwe [20].

**Ostre stłuszczenie wątroby** występuje na świecie z podobną częstością 1 : 7 tys.–1 : 16 tys. porodów, stano-

więc 16–43% poważnych chorób wątroby podczas ciąży. Ostre stłuszczenie wątroby jest chorobą występującą wyłącznie w III trymestrze ciąży (30.–38. tydz.), czasem jednak rozwija się zaraz po porodzie. Choroba ta występuje częściej w 3. i 4. dekadzie życia, podczas pierwszej ciąży, w przypadku płodu męskiego i ciąży mnogiej. Ostre stłuszczenie wątroby jest jednym z najgroźniejszych powikłań ciążowych, jednak w ostatnich 20 latach śmiertelność matek i płodów spowodowana tą chorobą zmniejszyła się odpowiednio z 70 i 90 do poniżej 20% [20]. Najważniejszą przyczyną ostrego stłuszczenia wątroby jest mutacja genu *G1528C* (60% przypadków), znajdującego się na chromosomie 2. Zmutowany gen nie koduje długołańcuchowej dehydrogenazy 3-hydroksyacylokoenzymu A (LCHAD) – ważnego enzymu mitochondrialnej  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych [20, 41]. Jeżeli w zakresie tej mutacji płód jest homozygotą, a matka heterozygotą, to wątroba matki nie nadąza z metabolizmem zwiększonej liczby długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i triglicerydów. Odkładają się one w hepatocytach, upośledzając czynność tych komórek.

Kliniczny przekrój stłuszczenia wątroby u ciężarnych jest szeroki. W ciężkich postaciach choroba zaczyna się nagle nudnościami, wymiotami, jadłowstrętem oraz bólem w prawym podżebrzu. Żółtaczka pojawia się 1–2 tyg. później, natomiast świąd skóry jest bardzo rzadkim objawem. W przypadkach, gdy choroba przyjmuje formę ostrej niewydolności wątroby, w krótkim czasie dochodzi do encefalopatii (obrzęk mózgu) z rozwojem wodobrzusza, obrzęków obwodowych i niewydolności nerek. W około połowie przypadków chorobie towarzyszy stan przedrzucawkowy, a w 30–40% przypadków wiktła ją krwawienie z przewodu pokarmowego. Podobnie jak w przypadku ostrej niewydolności wątroby o innej etiologii częstymi zjawiskami są: hipoglikemia (25–50%), zakażenia bakteryjne i grzybicze (45%) oraz OZT (30%). W badaniach laboratoryjnych oprócz nieprawidłowości enzymów wątrobowych zwracają uwagę leukocytoza oraz zaburzenia krzepnięcia krwi, często z cechami zespołu śródnaczyniowego wykrzepiania [41]. W badaniach obrazowych występują cechy stłuszczenia wątroby. W badaniu histopatologicznym, jeśli biopsję wątroby można wykonać, stwierdza się drobnokropłowe stłuszczenie, zwłaszcza hepatocytów strefy środkowej płacika wątrobowego [41]. W 25% przypadków jest widoczna także martwica pomostowa [20]. Wobec braku swoistego leczenia ostrego stłuszczenia wątroby, najważniejsze jest wczesne rozpoznanie choroby i doprowadzenie do przyspieszonego porodu, który radykalnie zwiększa szanse na przeżycie matki i płodu. Ważne okazuje się także wczesne leczenie powikłań infekcyjnych. Jeśli po porodzie nie obserwuje się poprawy w zakresie funkcji wątroby, wskazane jest rozważenie transplantacji [20].

Kolejną chorobą wątroby związaną z ciążą jest **zespół HELLP**. Zgodnie z nazwą podstawowymi jej objawami są hemoliza (*hemolysis*), zwiększone stężenie enzymów wątrobowych (*elevated liver enzymes*) oraz trombocytopenia (*low platelets*) [17]. W 20–25% przypadków z zespołem HELLP współistnieje stan przedrzucawkowy [20]. Nadciśnienie tętnicze może być odpowiedzialne za ból głowy i zaburzenia widzenia (15–30%), a uszkodzenie nerek za białkomocz i uogólnione obrzęki (50–77%). Uszkodzenie wątroby bywa przyczyną bólu pod prawym łukiem żebrowym lub w środkowym nadbrzuszu [20].

Zespół HELLP występuje u 0,1–0,6% ciężarnych, zwykle w pierwszej ciąży u młodych kobiet [41]. Istnieje duże ryzyko nawrotu tej choroby w kolejnej ciąży. Zespół HELLP pojawia się najczęściej od połowy II do połowy III trymestru ciąży, jednak w 30% przypadków rozwija się bezpośrednio po porodzie. Ryzyko zgonu matki wynosi ok. 25%, natomiast ryzyko śmierci płodu ocenia się w szerokich granicach 7–60%. W patofizjologii zespołu HELLP najważniejsze wydaje się pobudzenie tętnicznych komórek endotelialnych z zaburzeniem równowagi w wytwarzaniu endoteliny i tlenku azotu. Najczęstszym powikłaniem zespołu HELLP jest wykrzepianie śródnaczyniowe (ok. 20%), a innymi: oddzielenie łożyska (10–16%), ostra niewydolność nerek (1–8%), wodobrzusze (5–8%), obrzęk płuc (2–10%), mózgu (ok. 1%) oraz naczyniopochodna niewydolność oddechowa (ok. 1%) [20]. W niewielkim odsetku przypadków może dojść do zawału wątrobowego oraz krwotoku śródwątrobowego z ewentualną perforacją torebki wątroby. W badaniach laboratoryjnych oprócz liczby płytek < 100 000, stężenia frakcji LDH cholesterolu > 600 IU/l i zwiększonego stężenia transaminaz pojawia się niekiedy niedokrwistość o charakterze hemolitycznym ze zwiększonym stężeniem haptoglobiny i obecnością w rozmazie krwi schistocytów. Zespół HELLP wymaga różnicowania z zespołem hemolityczno-mocznicowym oraz samoistną plamicą małopłytkową [20, 42]. Najskuteczniejszym postępowaniem jest szybkie rozwiązanie ciąży, o ile płód osiągnął wystarczającą dojrzałość. W celu indukcji dojrzałości płuc płodu bywa konieczne włączenie kortykosteroidów [20, 42]. W przypadku współistnienia stanu przedrzucawkowego lub rzucawki leczenie ukierunkowane jest na redukcję nadciśnienia tętniczego i profilaktykę napadów drgawkowych (siarczan magnezu!).

### Choroby wątroby niezależne od ciąży

Do najczęstszych chorób wątroby niezależnych od ciąży należą zapalenia wirusowe. Wirusowe zapalenia wątroby typu A, B lub C, o lekkiej bądź umiarkowanej ciężkiej postaci nie mają niekorzystnego wpływu na

przebieg ciąży i nie są też przeciwwskazaniem do karmienia piersią. Wirusy te nie wykazują działania teratogennego. Przeniesienie wirusa z matki na płód (transmisja wertykalna) jest rzadko występującym zjawiskiem w zakażeniu wirusowym zapaleniem wątroby typu A (*hepatitis A virus – HAV*). Jeśli do zakażenia matki dojdzie w okresie okołoporodowym, to należy rozważyć podanie niemowlęciu naturalnej immunoglobuliny ludzkiej [43]. Większość zakażeń noworodków wirusem **HBV** (*hepatitis B virus*) następuje w czasie samego porodu. Ryzyko transmisji wertykalnej wirusa HBV jest tym większe, im krótszy jest czas od zakażenia matki do porodu. Ryzyko to ponadto zależy od antygenemii HBe; u matki HBeAg-dodatniej wynosi ono ok. 90%, natomiast u HBeAg-ujemnej zaledwie 10%. Domięśniowe wstrzyknięcie matce 200 IU immunoglobuliny anty-HBs zmniejsza ryzyko zakażenia płodu 10-krotnie [43] i ryzyko transmisji wertykalnej wirusa o 95% [44]. U matek przewlekle zakażonych HBV można w ciąży kontynuować leczenie lamiwudyną [45]. Wirusowe zapalenie wątroby typu D występuje jedynie u pacjentek HBsAg-dodatnich, przy czym większość jest HBeAg-ujemnych. Objawy zakażenia HDV nie są w czasie ciąży bardziej nasilone niż poza nią, a transmisja wertykalna wirusa jest rzadko obserwowana [46]. Ryzyko transmisji wertykalnej wirusa **HCV** (*hepatitis C virus*) okazuje się niewielkie (prawdopodobieństwo zakażenia płodu ok. 2%). Ryzyko to rośnie do 4–7%, jeśli u ciężarnej wykrywa się wirus RNA-HCV. Współistnienie zakażenia wirusem HIV zwiększa ryzyko transmisji wertykalnej HCV do 15% [43]. Nie zaleca się podawania immunoglobuliny noworodkom matek HCV-dodatnich. Przeciwwskazane jest leczenie interferonem i rybawiryną podczas ciąży [45].

Szczególną postacią zapalenia wątroby u ciężarnych okazuje się wirusowe **zapalenie wątroby typu E**. Śmiertelność z powodu ostrej niewydolności wątroby w przebiegu tego zapalenia sięga 25% i dotyczy zwłaszcza III trymestru ciąży. Przyczyny predylekcji wirusa HEV (*hepatitis E virus*) do kobiet ciężarnych oraz skłonności do ciężkiego przebiegu tej infekcji nie są znane [43].

Łagodnie lub poronnie przebiegające w populacji ogólnej zakażenie wirusem *Herpes simplex* (HSV) może przybierać w ciąży przebieg piorunujący. Największa śmiertelność wiąże się z wirusem typu 2. Objawami klinicznymi zakażenia są: gorączka, ból brzucha i odchylenia laboratoryjnych badań wątrobowych z tendencją do umiarkowanej hiperbilirubinemii i wydłużonego czasu protrombinowego. W badaniu histopatologicznym wątroby stwierdza się ogniskową martwicę krwotoczną i wewnątrzjądrowe ciątka wtrętowe [47]. Często po wystąpieniu objawów niewydolności wątroby pojawiają się pęcherzyki w jamie ustnej i na wargach sromowych. Innymi powikłaniami infekcji HSV są zapalenie płuc

oraz zapalenie mózgu [48]. Rozpoznanie infekcji HSV opiera się na hodowli wirusa z krwi i obecności przeciwwirusowych przeciwciał w klasie IgM i IgG.

Zakażenie wirusem cytomegalii (*cytomegalovirus* – CMV) to najczęstsze wirusowe zakażenie prenatalne. Cytomegalia wrodzona dotyczy 0,5–2% żywo urodzonych noworodków. Około 90% zakażeń CMV jest bezobjawowych, a w pozostałych mogą wystąpić: powiększenie wątroby i śledziona, żółtaczka, wysypka krwotoczna, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenie naczyń i siatkówki, małogłowie, zespół podobny do mononukleozy lub wcześniactwo z małą masą urodzeniową [47].

U ciężarnych z **chorobą Wilsona** najważniejsza jest kontynuacja leczenia farmakologicznego. Dawki penicylaminy należy zmniejszyć o 25–50%, natomiast dawki cynku nie podlegają redukcji [43].

Kobietom z **autoimmunologicznym zapaleniem wątroby** i objawami marskości z nadciśnieniem wrotnym należy odradzać ciążę, natomiast we wcześniejszych stadiach choroby zajście w ciążę nie jest przeciwwskazane [49]. U kobiet planujących ciążę wycofuje się azatioprynę i czasowo zamienia na kortykosteroidy doustne. Zajście w ciążę powinno nastąpić nie wcześniej niż po miesiącu od odstawienia azatiopryny, a powrót do tego leku należy zaplanować po zakończeniu karmienia piersią. W przypadku stwierdzenia nieplanowanej ciąży nie zaleca się gwałtownego odstawienia azatiopryny [43].

U chorych na **pierwotną marskość żółciową** kwas ursodezoksycholowy może być stosowany w II i III trymestrze ciąży jako lek poprawiający parametry laboratoryjne, a czasem łagodzący świąd skóry. Bezpieczeństwo stosowania tego leku w I trymestrze nie zostało ustalone [43]. Wpływ ciąży na historię naturalną pierwotnej marskości żółciowej nie jest znany [50]. Poród fizjologiczny, nacięcie krocza oraz cięcie cesarskie wiążą się z ryzykiem krwawienia, dlatego istotne jest wcześniejsze podawanie witaminy K lub osocza w celu normalizacji parametrów krzepnięcia.

W **marskości wątroby**, niezależnie od jej przyczyny, występuje zmniejszenie płodności z powodu zahamowania owulacji. W chorobie tej częściej dochodzi do obumarcia płodu, a jeśli płód przeżyje, to mniejsza jest jego masa urodzeniowa. Nie zaobserwowano zwiększonej liczby wad wrodzonych u dzieci matek z marskością wątroby [43, 51]. Zwiększone stężenie bilirubiny niesprężonej z kwasem glukuronowym stwarza ryzyko uszkodzenia jąder podkorowych płodu, co niekiedy stanowi wskazanie do transfuzji wymiennej u noworodka. Duże zagrożenie dla matki i płodu stanowi krwotok z żyłaków przełyku. Żyłaki w ciąży mogą się znacznie powiększać z powodu hiperwolemii. W przypadku dużych żyłaków przełyku jest wskazana pierwotna profi-

laktyka krwawienia metodą opaskowania endoskopowego.

### Choroby zapalne jelit

Większość badań wskazuje na prawidłową płodność kobiet z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, jeśli choroba znajduje się w fazie remisji. Po zabiegu proktokolektomii zdolności rozrodcze ulegają znacznemu upośledzeniu. Kobiety chorujące na wrzodziejące zapalenie jelita grubego mają przeciętnie mniej dzieci niż kobiety zdrowe. Przyczyną może być: obniżone libido, dyspareunia, bóle brzucha, uporczywa biegunka, a niekiedy świadoma decyzja wynikająca z obawy przed konsekwencjami ciąży [52]. W aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) płodność jest znacznie upośledzona, co jest spowodowane zajęciem przez proces zapalny jajników i jajowodów. Bliznowacenie jajowodów może prowadzić do trwałej niepłodności. Przetoki towarzyszące chorobie bywają przyczyną dyspareunii [53].

U kobiet z ChLC istnieje związek między aktywnością choroby podczas ciąży a jej aktywnością w czasie koncepcji. Badania wskazują, że jeśli zapłodnienie nastąpiło w aktywnym okresie choroby, to u 2/3 kobiet pozostanie ona aktywna w ciąży, ulegając u większości zaostrzeniu. Z kolei, jeśli zapłodnienie nastąpiło w okresie remisji choroby, to tylko u 1/3 pacjentek wystąpi jej nawrót w ciąży, czyli z prawdopodobieństwem zbliżonym do obserwowanego (w okresie 9 mies.) u kobiet niebędących w ciąży. Nawrót choroby jest najbardziej prawdopodobny pod koniec ciąży lub w połogu. Palenie tytoniu okazuje się czynnikiem utrzymującym chorobę w stadium aktywnym [53]. Biorąc pod uwagę powyższe fakty wskazuje się na potrzebę utrzymywania ChLC w stanie remisji (CDAI < 150) 3 mies. przed poczęciem dziecka.

U ciężarnych z ChLC stwierdzono także odwrotną korelację między liczbą ciąż a liczbą zabiegów operacyjnych, co może świadczyć o łagodzącym wpływie ciąży na aktywność choroby i ryzyko jej powikłań. Odnotowano również zmniejszoną częstość nawrotów ChLC w 1. roku po porodzie w porównaniu z jednoroczną obserwacją przed ciążą [29].

Ciąża w niewielkim stopniu wpływa na wybór leków, których ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w tab. I. W przypadku stosowania sulfasalazyny, która interferuje z metabolizmem folianów szczególnie ważne jest przyjmowanie stosownych dawek kwasu foliowego zarówno podczas ciąży, jak i przed zapłodnieniem. Należy unikać dużych dawek aminosalicylanów z powodu ich potencjalnej neurotoksyczności dla płodu, jednak dawki dobowe do 3 g uważa się za

**Tabela I.** Leki, które można bezpiecznie stosować u kobiet ciężarnych chorujących na nieswoiste zapalenie jelit

**Table I.** *Drugs allowed for use in pregnant women with inflammatory bowel disease*

Bezpieczne	Niewystarczające informacje	Przeciwwskazane
sulfasalazyna	azatiopryna	talidomid
mesalazyna	6-merkaptopuryna	metotreksat
kortykosteroidy	cyprofloksacyna	difenoksyilat
	metronidazol	
	infliksymab	

**Tabela II.** Leki, które można bezpiecznie stosować u kobiet karmiących chorujących na nieswoiste zapalenie jelit

**Table II.** *Drugs allowed for use in breast-feeding women with inflammatory bowel disease*

Bezpieczne	Niewystarczające informacje	Przeciwwskazane
sulfasalazyna	azatiopryna	talidomid
mesalazyna	6-merkaptopuryna	metotreksat
kortykosteroidy	infliksymab	cyklosporyna
		cyprofloksacyna
		metronidazol
		difenoksyilat
		loperamid

**Tabela III.** Sposób rozwiązania ciąży u kobiet z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od uwarunkowań klinicznych

**Table III.** *Mode of delivery in women with Crohn's disease depending on clinical conditions*

Poród pochwowy	Cięcie cesarskie	Dopuszczalne cięcie cesarskie
choroba niepowikłana bez zajęcia okolicy okołodbytovej	aktywna choroba w okolicy okołodbytovej	zamknięta przetoka w okolicy odbytu
stan po kolostomii lub ileostomii	stan po wytworzeniu zbiornika krętniczo-odbytowego ( <i>pouch</i> )	

bezpieczne [54]. Metronidazol i cyprofloksacyna są bezpieczne po I trymestrze ciąży. Kortykosteroidy wprawdzie przenikają przez barierę łożyskową, ale są szybko przetwarzane do nieaktywnych metabolitów przez łożyskową 11-hydroksygenazę i dlatego są rów-

nież uważane za leki bezpieczne. Prednizolon i prednizon są metabolizowane szybciej od innych kortykosteroidów. Budezonid jako kortykosteroid słabo lub wcale nieprzenikający do krążenia systemowego jest lekiem w pełni akceptowanym u ciężarnych [54]. Wlewki do-odbytnicze z kortykosteroidów mogą być stosowane do III trymestru ciąży.

Wiedza o stosowaniu azatiopryny i 6-merkaptopury (6-MP) podczas ciąży jest ograniczona. Nie zaleca się rozpoczynania terapii tymi lekami u ciężarnych, podobnie jak w przypadku autoimmunologicznego zapalenia wątroby, natomiast dopuszczalne jest kontynuowanie terapii rozpoczętej przed ciążą. W badaniach eksperymentalnych dawki azatiopryny do 2,5 mg/kg m.c. i 6-MP do 1,5 mg/kg m.c. były bezpieczne dla płodu. Również w badaniach klinicznych nie stwierdzono w trakcie leczenia azatiopryną zwiększonej częstości porodów przedwczesnych, poronień, wad wrodzonych lub zakażeń noworodków. Udowodniono natomiast zwiększone ryzyko zaburzeń spermatogenezy i defektów chromosomalnych u mężczyzn przyjmujących 6-MP w ciąży 3 mies. przed zapłodnieniem [54]. Infliksymab należy do leków, których bezpieczeństwo stosowania u ciężarnych nie zostało jeszcze w pełni udowodnione (kategoria B). Zdecydowanie przeciwwskazany jest metotreksat, który wykazuje działanie mutagenne i teratogenne, szczególnie w obrębie cewy nerwowej. Stosowanie tego leku jest również przeciwwskazane w ciąży 6 tyg. przed zapłodnieniem [20]. Stosowanie cyklosporyny wiąże się z pojawieniem się nadciśnienia tętniczego oraz ryzykiem uszkodzenia nerek lub wątroby. Po zastosowaniu tego leku obserwowano wzrost ryzyka porodów przedwczesnych i małą masę urodzeniową noworodków, ale ich przeżywalność była niezmienną [54]. Metronidazolu nie stosuje się podczas I trymestru ciąży i karmienia piersią (kategoria B). Mutagenne działanie tego leku wykazano na zwierzętach, lecz nie potwierdzono go u ludzi. Bezpieczeństwo leków stosowanych w chorobach zapalnych jelita u kobiet karmiących przedstawiono w tab. II.

W grupie pacjentek z chorobami zapalnymi jelit częściej niż w populacji ogólnej podejmuje się decyzję o rozwiązaniu ciąży przez cięcie cesarskie (26 vs 13%) [20]. Cięcie cesarskie nie jest jednak konieczne, jeśli nie ma aktywnej choroby okołodbytovej. Generalnie unika się nacięcia krocza, ale jest ono lepszym rozwiązaniem od samoistnego jego pęknięcia [20]. Zaleca się pośrodkowo-boczne nacięcie krocza, by uniknąć uszkodzenia zwieracza odbytu. Decyzje o sposobie rozwiązania ciąży w ChLC w zależności od uwarunkowań klinicznych przedstawiono w tab. III.

W chorobach zapalnych jelit niejednokrotnie zachodzi konieczność wykonania diagnostycznych badań



obrazowych. Do bezpiecznych metod należą: ultrasonografia, rezonans magnetyczny (od II trymestru), panendoskopia i sigmoidoskopia. Panendoskopię wykonuje się u pacjentek z opornymi na leczenie nudnościami lub wymiotami oraz krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Kolonoskopia jest badaniem rzadko rozważanym w ciąży, jednak w razie konieczności może być wykonana [20]. Na ogół do oceny aktywności choroby zapalnej jelit, zwłaszcza w przypadku wrzodzącego zapalenia jelita grubego, różnicowania przyczyn biegunki czy wykluczenia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego wystarczającym badaniem jest sigmoidoskopia. Badania radiologiczne można u ciężarnej przeprowadzać jedynie w sytuacjach niezbędnych, z ostrożnością [20].

Wskazania do zabiegu operacyjnego w ciąży z powodu powikłań chorób zapalnych jelita są podobne jak u nieciążarnych, czyli stanowią je: niedrożność, perforacja, krwotok i toksyczna okrzężnica olbrzymia. W przypadku ropnia preferuje się drenaż przezskórny [54]. W ChLC istnieje tendencja do usuwania jedynie tego fragmentu jelita, który powodował objawy będące przyczyną podjęcia leczenia operacyjnego, bez względu na rozległość procesu zapalnego. Chirurgiczną plastykę zwężeń wykonuje się wówczas, gdy ich długość nie przekracza 10 cm [54]. Nie zaleca się wykonywania plastyki zwężeń jelita grubego. Śmiertelność płodów z powodu zabiegu operacyjnego jest duża (dochodzi do 50%), jednak powikłania ChLC mogą stanowić większe zagrożenie dla płodu niż zabieg chirurgiczny [20]. Najodpowiedniejszym okresem do przeprowadzania zabiegu jest II trymestr ciąży. Infliksymab zastosowany przed zabiegiem nie zwiększa ryzyka powikłań pooperacyjnych [54].

### Piśmiennictwo

1. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 235-61.
2. Bor S, Kitapcioglu G, Dettmar P, Baxter T. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1035-9.
3. Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2395-400.
4. Fisher RS, Roberts GS, Grabowski CJ, Cohen S. Altered lower esophageal sphincter function during early pregnancy. *Gastroenterology* 1978; 74: 1233-7.
5. Ranchet G, Gangemi O, Petrone M. Sucralfate in the treatment of gravidic pyrosis. *G Ital Oster Ginecol* 1990; 12: 1-5.
6. Hodgkinson R, Glassenberg R, Joyce TH 3rd, et al. Comparison of cimetidine (Tagamet) with antacid for safety and effectiveness in reducing gastric acidity before elective cesarean section. *Anesthesiology* 1983; 59: 86-90.
7. Christopher L. The role of proton pump inhibitors in the treatment of heartburn during pregnancy. *J Am Acad Nurse Pract* 2005; 17: 4-8.
8. Hansen L, Sobol SM, Abelson TI. Otolaryngologic manifestations of pregnancy. *J Fam Pract* 1986; 23: 151-5.
9. Ochsenbein-Kölbl N, von Mering R, Zimmermann R, Hummel T. Changes in gustatory function during the course of pregnancy and postpartum. *BJOG* 2005; 112: 1636-40.
10. Lee H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-7.
11. Kinnby B, Astedt B, Casslen B. Reduction of PAI-2 production in cultured human peripheral blood monocytes by estradiol and progesterone on effect on t-PA, a-PA, and PAI-1. *Fibrinolysis* 1995; 9: 152-6.
12. Kruithof EK. Plasminogen activator inhibitors-a review. *Enzyme* 1988; 40: 113-21.
13. Astedt B, Hägerstrand I, Lecander I. Cellular localisation in placenta of placental type plasminogen activator inhibitor. *Thromb Haemost* 1986; 56: 63-5.
14. Butler EJ, Macintyre DR. Oral pyogenic granulomas. *Dent Update* 1991; 18: 194-5.
15. Bolukbas FF, Bolukbas C, Horoz M, et al. Risk factors associated with gallstone and biliary sludge formation during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1150-3.
16. Ko CW. Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2263-8.
17. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, et al. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005; 41: 359-65.
18. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Lee SP. Insulin resistance and incident gallbladder disease in pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 76-81.
19. Jamidar PA, Beck GJ, Hoffman BJ, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1263-7.
20. Bayless TM, Diehl AM. Gastroenterologia i choroby wątroby – postępy w terapii. Czelej, Lublin 2006; 756-9.
21. Sharma SS, Maharshi S. Two stage endoscopic approach for management of choledocholithiasis during pregnancy. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 183-5.
22. Scheurer U. Acute pancreatitis – ERCP/endoscopic papillotomy (EPT) yes or no? *Swiss-Surg* 2000; 6: 246-8.
23. Cappell MS. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 263-308.
24. Inadomi JM, Anderson MA, Brown RS Jr i wsp. Podręcznik gastroenterologii. Wyd Czelej, Lublin 2007; 172-6.
25. Bonapace ES Jr, Fisher RS. Constipation and diarrhea in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 197-211.
26. O'Boyle AL, O'Boyle JD, Magann EF, et al. Anorectal symptoms in pregnancy and the postpartum period. *J Reprod Med* 2008; 53: 151-4.
27. Bradley CS, Kennedy CM, Turcea AM, et al. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1351-7.
28. Derbyshire E, Davies J, Costarelli V, Dettmar P. Diet, physical inactivity and the prevalence of constipation throughout and after pregnancy. *Matern Child Nutr* 2006; 2: 127-34.
29. Cullen G, O'Donoghue D. Constipation and pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 807-18.

30. Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter L, et al. Effect of pregnancy on gastrointestinal transit. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 1015-8.
31. Lawson M, Kern F Jr, Everson GT. Gastrointestinal transit time in human pregnancy: prolongation in the second and third trimesters followed by postpartum normalization. *Gastroenterology* 1985; 89: 996-9.
32. Kumar D. In vitro inhibitory effect of progesterone on extrauterine human smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84: 1300-4.
33. Christofides ND, Ghatei MA, Bloom SR, et al. Decreased plasma motilin concentrations in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 1453-4.
34. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group, Littleton, Massachusetts 1977.
35. Handbook for prescribing medications during pregnancy. Berkowitz RI, Cousten DR, Mochizeki TK (eds). Little Brown & Co, Boston, 1981.
36. Nelson MM, Forfar JO. Association between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J* 1971; 1: 523-7.
37. Mrukowicz JZ. Zakażenia przewodu pokarmowego i ostra biegunka zakaźna. W: *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. Konturek SJ (red.). Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006; 235-65.
38. Saleeby RG Jr, Rosen L, Stasik JJ, et al. Hemorrhoidectomy during pregnancy: risk or relief? *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 260-4.
39. Chaliha C, Sultan AH, Bland JM, et al. Anal function: effect of pregnancy and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 427-32.
40. Gill SK, Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 685-94.
41. Jaroszewicz W. Choroby wątroby w przebiegu ciąży. *Gastroenterol Pol* 2002; 9: 59-65.
42. van Runnard Heimel PJ, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. HELLP syndrome is associated with an increased inflammatory response, which may be inhibited by administration of prednisolone. *Hypertens Pregnancy* 2008; 27: 253-65.
43. Juszczyk J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarska A i wsp. Choroby wątroby. Tom I. W: *Choroby wewnętrzne. Szczekliki A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 901-76.*
44. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 945-63.
45. Keller J, Frederking D, Layer P; Medscape. The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 430-43.
46. ACOG educational bulletin. Viral hepatitis in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63: 195-202.
47. Pawłowska M. Zakażenia wirusami wtórnie hepatotropowymi. W: Polański JA. *Hepatologia. Kompendium*. Medical Tribune Group, Warszawa 2004; 78-81.
48. Kang AH, Graves CR. Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 463-8.
49. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 334-44.
50. Trauner M, Boyer JL. Cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 216-31.
51. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 2008; 14: 1081-91.
52. Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-9.
53. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 25: 2-6.
54. Europejskie stanowisko oparte na danych naukowych dotyczące postępowania w chorobie Crohna. *Medycyna Praktyczna, wydanie specjalne 7/2007.*