

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

nr 3–4 tom 8 2023

CZASOPISMO
EDUKACYJNE
POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
GINEKOLOGÓW
I POŁOŻNIKÓW



Zespół HELLP — aktualny stan wiedzy

Paweł Radkowski, Justyna Opolska, Klaudia Michalska, Katarzyna Podchorodecka, Dorota Bartoś-Zdrojewska

147

Odmienności funkcjonowania układu renina–angiotensyna–aldosteron w ciąży

Paweł Pietruski, Katarzyna Kosińska-Kaczyńska

156

Zastosowanie rekombinowanego aktywowanego czynnika VII w przypadkach krwotoku poporodowego i atonii macicy

Małgorzata Radoń-Pokracka, Dominika Nowakowska

163

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników — opieka położnicza nad kobietą chorującą na otyłość

Dorota Bomba-Opoń, Paweł Gutaj, Małgorzata Kędzia, Bożena Leszczyńska-Gorzela, Agata Majewska, Sandra Radzicka-Mularczyk, Paweł Staniowski, Ewa Wender-Ożegowska

168

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące rozpoznawania i postępowania w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego

Piotr Sieroszewski, Dorota Bomba-Opoń, Krzysztof Czajkowski, Krzysztof Drews, Mariusz Grzesiak, Bożena Leszczyńska-Gorzela, Anna Scholz, Jarosław Kalinka, Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, Sebastian Kwiatkowski, Radziśław Mierzyński, Krzysztof Preis, Mariola Ropacka-Lesiak, Małgorzata Świątkowska-Freund, Mirosław Wielgoś, Mariusz Zimmer, Hubert Huras

191

ISSN 2451–0122
e-ISSN 2451–1943


VIA MEDICA



VIA MEDICA

**OD PONAD 30 LAT
AKTYWNI UCZESTNICZYMY
W ROZWOJU NAUKI
I EDUKACJI MEDYCZNEJ.**



W ciągu roku wydajemy
ponad 800 publikacji



Publikujemy
blisko 50 czasopism



Organizujemy
ponad 300 konferencji
i webinarów rocznie



Udostępniamy
około 3000 godzin filmów
edukacyjnych



Prowadzimy
księgarnię medyczną
Ikamed



Obsługujemy
40 serwisów internetowych,
oferujemy aplikacje mobilne



GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

CZASOPISMO
EDUKACYJNE
POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
GINEKOLOGÓW
I POŁOŻNIKÓW



REDAKTOR NACZELNY:

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

ZASTĘPCA REDAKTORA NACZELNEGO:

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

RADA NAUKOWA:

prof. dr hab. n. med. Ewa Barcz (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Dorota Bomba-Opoń (Warszawa)

dr hab. n. med. Dariusz Borowski, prof. UM (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Celewicz (Szczecin)

prof. dr hab. n. med. Wojciech Cnota (Katowice)

prof. dr hab. n. med. Hubert Huras (Kraków)

dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek, prof. ICZMP (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Piotr Laudański (Białystok)

prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Marek Pietryga (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Michał Radwan (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta (Katowice)

prof. dr hab. n. med. Robert Spaczyński (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Świątkowska-Freund (Elbląg)

prof. dr hab. n. med. Jacek Wilczyński (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Mariusz Zimmer (Wrocław)

REDAKTOR PROWADZĄCY:

Karolina Klimek (Gdańsk)

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

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA (ISSN 2451-0122, e-ISSN: 2451-1943) jest czasopismem wydawanym przez VM Media Group sp. z o.o.

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

www.viamedica.pl

Adres Redakcji:

Redakcja czasopisma „Ginekologia i Perinatologia Praktyczna”

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

Prenumerata (4 numery):

Cena prenumeraty *on-line* 85 zł, dla instytucji 170 zł – tel.: 58 320 94 94, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

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

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto: VM Media Group sp. z o.o.

BNP Paribas Bank Polska S.A. 70 1600 1303 0004 1007 1035 9001 (PLN)

Reklamy: należy kontaktować się z Działem Sprzedaży Korporacyjnej, tel. 58 320 94 94, e-mail: dsk@viamedica.pl

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

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

Czasopismo znajduje się w wykazie czasopism oraz recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych opublikowanym przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w dniu 5 stycznia 2024 roku i posiada 40 punktów.

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



22-6119.003.001





II Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "ZAKAŻENIA W PERINATOLOGII, GINEKOLOGII I NEONATOLOGII"



22-23 marca 2024 r. Hotel Mercure Poznań

Szczegóły oraz rejestracja: www.zakazeniapoznan2024.pl

Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy,

Mamy przyjemność zaprosić Państwa do udziału w II edycji Konferencji Naukowo-Szkoleniowej pt. „Zakażenia w perinatologii, ginekologii i neonatologii”, która odbędzie się w dniach 22-23 marca 2024 r. w Hotelu Mercure w Poznaniu.

Pandemia COVID-19, która targnęła całym światem pokazała jak bardzo problem zakażeń pozostaje aktualny i nieprzewidywalny. Dotyczy to też zakażeń bakteryjnych i wirusowych, które mimo ogromnego postępu wiedzy, szeroko prowadzonej profilaktyki, znajomości zasad aseptyki i antyseptyki nadal stanowią prawdziwe wyzwanie w położnictwie, ginekologii i neonatologii. Wiele nauczyliśmy się na temat mechanizmów modulacji układu odpornościowego ciężarnej, znaczenia mikrobioty, profilaktyki antybiotykowej, odporności matki i noworodka, ale nadal temat ten pozostaje polem do dyskusji naukowej.

Konferencja powstała pod auspicjami **Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników** oraz **Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej** i jest adresowana do **ginekologów i położników, neonatologów, położnych, farmaceutów i diagnostów laboratoryjnych**. Chcemy, aby efektem spotkania była wspólna dyskusja dotycząca najnowszych standardów postępowania w zakresie zakażeń oraz, aby przedstawione informacje okazały się pomocne w naszej codziennej praktyce zarówno w oddziałach szpitalnych, jak i w gabinetach lekarskich.

Wierzymy, że dobór zagadnień i doświadczonych wykładców, w tym gości zagranicznych, będzie przekładał się na poziom naukowy i edukacyjny konferencji a przekazana wiedza przyczyni się do poprawy opieki medycznej nad kobietami i ich dziećmi w naszym kraju.

Zapraszamy do Poznania!

Prof. Krzysztof Drews

Honorary Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego

Prof. Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz

Vice-Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

Prof. Jan Mazela

Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej

Dr hab. Hubert Wolski

Instytut Medyczny, Akademia Nauk Stosowanych w Nowym Targu

PROGRAM

- **PPROM:** PPROM poniżej 23 t.c. (M. Wielgoś); PPROM 24-37 t.c. (H. Huras); zakażenia a poronienia (P. Sieroszewski); kolonizacja i zakażenia dróg rodnych u ciężarnych (K. Czajkowski)
- **Chorioamnionitis:** chorioamnionitis – the diagnostic and therapeutic challenge – obstetrician (M. Muller); the presence of chorioamnionitis changes risks for adverse outcomes and responses to medication – the therapeutic dilemma (B. Kramer); AI w zakażeniach okołoporodowych – terażniejszość czy przyszłość (G. Bręborowicz); laktoferyna (J. Kalinka)
- **TORCH – zakażenia w okresie perinatalnym:** toksoplazmoza (M. Grzesiak); cytomegalia (M. Freud-Świątkowska); medycyna podróży a ciąża (D. Bomba-Opoń)
- **Metody diagnostyczne:** CRP, PCT, IL-6 w zakażeniach w ginekologii i położnictwie (K. Drews); metody diagnostyczne w PPROM (S. Kwiatkowski); nowe metody diagnostyczne zakażeń w ciąży (K. Ziółkowska)
- **Kontrowersje w perinatologii:** antybiotykoterapia w ciąży i podczas karmienia (M. Krekora); diagnostyka obrazowa w zakażeniach (P. Kaczmarek, P. Kruczek); diagnostyka zaburzeń częstości pracy serca płodu i noworodka w zakażeniach okołoporodowych (W. Markwitz, D. Madajczak)
- **Szczepienia i profilaktyka okresie okołoporodowym:** RSV (J. Mazela); krztusiec (I. Matecka); grypa (J. Wysocki); COVID (P. Grzesiowski)
- **Zakażenia okołoporodowe – epidemiologia:** zakażenia szpitalne w okresie okołoporodowym (P. Grzesiowski); następstwa zakażeń wewnątrzmacicznych (E. Helwich); zakażenia szpitalne w okresie noworodkowym (I. Maruniak-Chudek); antybiotykoterapia u ciężarnych a drobnoustroje alarmowe (J. Woron); działania organizacyjne w profilaktyce zakażeń szpitalnych (M. Ziarnik)
- **VARIA:** HPV; nowy algorytm wykrywania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (W. Kędzia); zakażenia grzybicze (A. Markowska); stany zapalne a płodność (M. Brązert)
- **Probiotyki – wiele hałasu o nic?:** probiotyki a zakażenia wewnątrzmaciczne (A. Seremak-Mrozikiewicz); probiotyki a NEC (B. Królak-Olejnik); probiotyki w eradykacji Streptococcus agalactiae (GBS) (A. Bartnicka); probiotyki w ciąży a zdrowie dziecka (M. Socha)
- **SESJA SATELITARNA:** leczenie ran w ginekologii i położnictwie (T. Paszkowski, H. Wolski, P. Hudemowicz)
- **WARSZTATY PRAKTYCZNE:** praktyczne wyzwania dla położnych za sali porodowej, diagnostyka USG w zakażeniach noworodkowych (P. Kruczek)

UCZESTNICZY OTRZYMAJĄ ZA UDZIAŁ W KONFERENCJI 13 PUNKTÓW EDUKACYJNYCH !

UCZESTNICZY KONFERENCJI OTRZYMAJĄ 50 PUNKTÓW DO CERTYFIKATU WIEDZY PTGIP.



www.facebook.com/konferencjazakazeniapgn



www.instagram.com/konferencja_zakazenia_pgn/



GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

CZASOPISMO
EDUKACYJNE
POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
GINEKOLOGÓW
I POŁOŻNIKÓW



2023, tom 8, nr 3-4

Spis treści

HISTORIA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA

Max Sängér — „ojciec” klasycznego cięcia cesarskiego

Max Sängér — the „father” of the classic caesarean section

Witold Malinowski, Tomasz Kostrzewa, Jarosław Kalinka

141

PRACE POGLĄDOWE

Zespół HELLP — aktualny stan wiedzy

HELLP syndrome — current state of knowledge

Paweł Radkowski, Justyna Opolska, Klaudia Michalska, Katarzyna Podchorodecka, Dorota Bartoś-Zdrojewska

147

Odmienności funkcjonowania układu renina-angiotensyna-aldosteron w ciąży

Variations in the function of the renin-angiotensin-aldosterone system in pregnancy

Paweł Pietruski, Katarzyna Kosińska-Kaczyńska

156

OPIS PRZYPADKU

Zastosowanie rekombinowanego aktywowanego czynnika VII w przypadkach krwotoku poporodowego i atonii macicy

The use of the recombinant factor VIIa in cases of postpartum hemorrhage and uterine atony

Małgorzata Radoń-Pokracka, Dominika Nowakowska

163

REKOMENDACJE

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników — opieka położnicza nad kobietą chorującą na otyłość

Guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians on the obstetric care of women with obesity

Dorota Bomba-Opoń, Paweł Gutaj, Małgorzata Kędzia, Bożena Leszczyńska-Gorzelał, Agata Majewska,

Sandra Radzicka-Mularczyk, Paweł Stanirowski, Ewa Wender-Ożegowska

168

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące rozpoznawania i postępowania w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego

Guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians on the diagnosis and management

of pregnancies complicated by prelabor rupture of the membranes

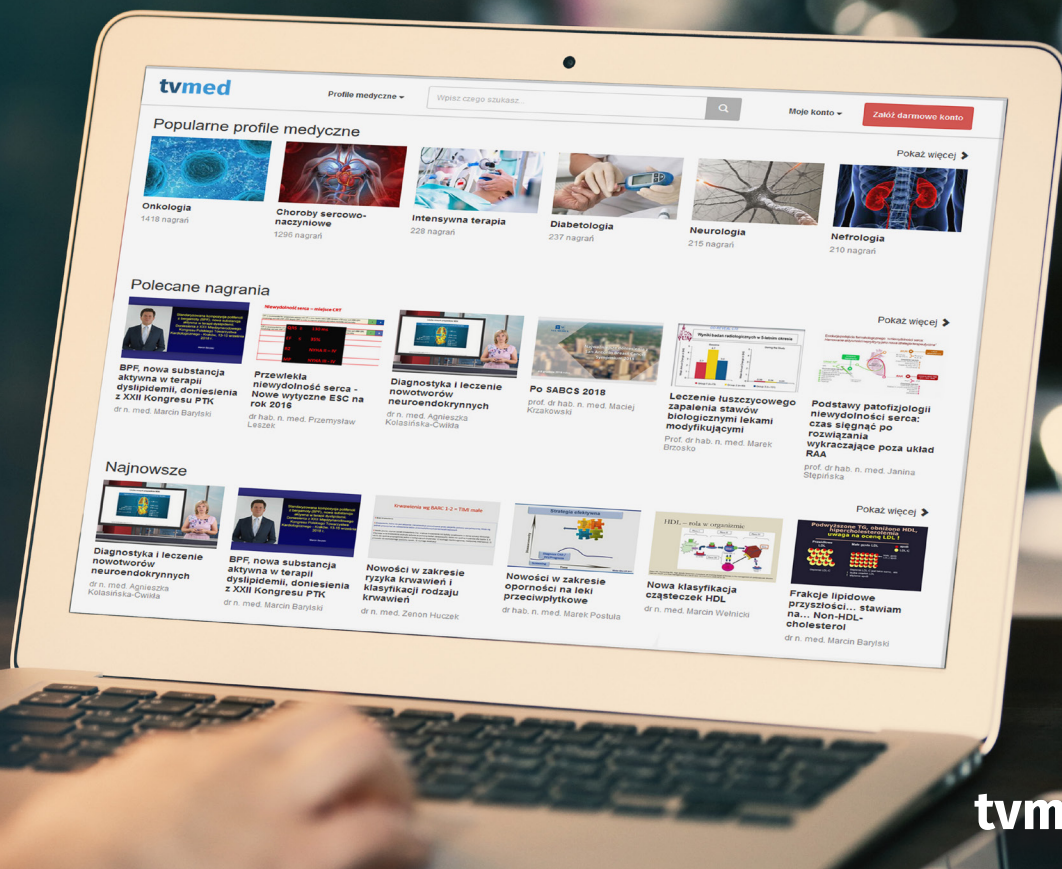
Piotr Sieroszewski, Dorota Bomba-Opoń, Krzysztof Czajkowski, Krzysztof Drews, Mariusz Grzesiak,

Bożena Leszczyńska-Gorzelał, Anna Scholz, Jarosław Kalinka, Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, Sebastian Kwiatkowski,

Radzisław Mierzyński, Krzysztof Preis, Mariola Ropacka-Lesiak, Małgorzata Świątkowska-Freund, Mirosław Wielgoś,

Mariusz Zimmer, Hubert Huras

191



tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

12029_TVmed_2019

MULTIMEDIALNA
PLATFORMA
WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

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

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

www.tvmed.pl

Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy!

Zapraszam do zapoznania się z bardzo ciekawym, jakkolwiek lekko spóźnionym, połączonym numerem 3–4 2023 r. Rozpoczynamy kolejnym w serii artykułem historycznym przybliżającym nam postać niemieckiego położnika Maxa Sângera oraz początki nowoczesnej operatywy położniczej, w której śmiertelność kobiet przestała być dominującym efektem cięcia cesarskiego.

Następnie zapraszam do lektury artykułów poglądowych. Pierwsza praca jest o zespole HELLP. Stanowi kompendium wiedzy na temat tego niezwykle groźnego i dramatycznie przebiegającego powikłania położniczego. Warto przeczytać dla odświeżenia i powtórzenia faktów.

Druuga praca poglądowa jest o czynności układu RAAS w ciąży w aspekcie genезy preeklampsji, co pokazuje nam wieloczynnikowy charakter tej patologii ciąży.

W kolejnym artykule zapoznujemy się z ciekawą serią przypadków zastosowania rekombinowanego czynnika VII w krwotokach poporodowych. Jest to preparat znany i stosowany w położnictwie od wielu lat, przytaczana seria potwierdza jego przydatność w leczeniu trudnych do opanowania krwawień tkankowych, wspomagającym metody chirurgiczne.

Zeszyt kończą dwa artykuły przedstawiające rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. Pierwszy z nich dotyczy aktualnego i istotnego problemu zdrowotnego naszego społeczeństwa, jakim jest otyłość – w tym przypadku w ciąży. Powoduje ona niestety wiele powikłań zdrowotnych, w tym preeklampsję późną oraz nietolerancję węglowodanów, jest także potencjalnie groźna dla płodu, mogąc być przyczyną komplikacji przebiegu ciąży i jego rozwoju oraz powikłań okołoporodowych. Postępowanie położnicze z pacjentką chorującą na otyłość jest trudne, samo powadzenie ciąży jest niejednokrotnie usiane niekorzystnymi objawami będącymi pochodnymi otyłości, a prowadzenie porodu, czy też cięcie cesarskie stanowi nie lada wyzwanie nawet dla doświadczonych położników. Dlatego serdecznie zachęcam do uważnego przeczytania tej rekomendacji, która jest skrótem nowoczesnego i skutecznego postępowania z ciężarną otyłą.

Dругi artykuł to rekomendacje postępowania w przypadku przedwczesnego odpływania płynu owodniowego w każdym okresie ciąży, przed granicą przeżywalności (przed 23 tygodniem), jak i po niej, w podzielonych na podokresy kolejnych jej etapach (23–34; 34–37 oraz powyżej 37 tygodni). Publikacja ta jest właściwie szczegółowym schematem postępowania w każdym z wymienionych przedziałów czasowych w ciąży, który powinien być wdrożony na wszystkich polskich porodówkach. Zwracam szczególnie Państwa uwagę na opis postępowania przed 23 tygodniem ciąży, gdzie szanse przeżycia dla płodu są znikome a my jako lekarze opiekujący się kobietą ciężarną jesteśmy zobligowani do kierowania się przede wszystkim jej zdrowiem. Uczulam Państwa na to stwierdzenie, ponieważ jak praktyka niestety pokazuje, nie jest to do końca rozumiane w ten właśnie sposób, a konsekwencje „ratowania za wszelką cenę” płodu mogą być tragiczne zarówno dla kobiety i jej rodziny, jak i położnika, który popełnia błąd wyboru niewłaściwego priorytetu w postępowaniu leczniczym.

Jestem pewien, że nadchodzące czasy będą burzliwe, wypełnione w przestrzeni publicznej intensywną dyskusją światopoglądową przeciwnych stronnictw politycznych, zarówno w parlamencie, jak i w społeczeństwie. Niestety ponownie znajdujemy się w centrum sporu, szczególnie w aspekcie dopuszczalności przerywania ciąży, jak i wyboru podmiotowości, która determinuje sposób postępowania w opiece nad kobietą ciężarną, w zdrowiu koncepcyjnym oraz planowaniu rodziny. Takie tematy, jak antykoncepcja, terminacja ciąży („aborcja”), zapłodnienie pozaustrojowe, rozgrzewają temperaturę dyskusji do granic możliwości, co nie przyczynia się do zachowania merytoryki w jej trakcie, a wręcz przeciwnie – uniemożliwia ją. Pozostaje nam tylko zachować spokój i w pracy kierować się wyłącznie dobrem naszych pacjentów, czyli kobiety ciężarnej i jej dziecka – czego Państwu i sobie życzę.

Życzę również dużo satysfakcji i pasji zawodowej, niezależnie od zmieniających się warunków zewnętrznych, które są niezależne od nas.

Do zobaczenia wkrótce!

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

Max Sänger – „ojciec” klasycznego cięcia cesarskiego

Max Sänger – the „father” of the classic caesarean section

Witold Malinowski¹, Tomasz Kostrzewa², Jarosław Kalinka³

¹Akademia Mazowiecka w Płocku

²Oddział Ginekologiczno-Położniczo-Neonatologiczny, Zespół Opieki Zdrowotnej w Łowiczu

³Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Przez dziesiątki lat sposób wykonywania cięcia cesarskiego był zmieniany i udoskonalany, a w procesie tym brało udział wielu lekarzy. Jednym z nich był niemiecki chirurg Max Sänger. W 1882 roku opublikował pracę, w której przedstawił możliwość przeprowadzenia cięcia cesarskiego bez wykonania histerektomii, pod warunkiem dokładnego zeszczenia rany mięśnia macicy podwójnymi szwami. To, co w dzisiejszych czasach jest standardem, było wtedy innowacją. Metoda zaproponowana przez Sängera okazała się skuteczna, śmiertelność matek i dzieci była niższa niż podczas operacji przeprowadzonych innymi metodami. Operacja Sängera szybko zyskała popularność na świecie, a on sam na zawsze zapisał się w historii położnictwa.

Słowa kluczowe: cięcie cesarskie; Max Sänger

Gin. Perinat. Prakt. 2023; 8, 3–4: 141–146

Rok 1882 był znaczący w historii operacji cięcia cesarskiego, bowiem to w nim nowa technika leczenia rany macicy została opracowana przez niemieckiego chirurga Maxa Sängera (1853–1903), ustanawiając tym samym kolejny kamień milowy w położnictwie operacyjnym.

Max Sänger urodził się w Bayreuth w 1853 roku (ryc. 1). Studiował na Uniwersytecie w Lipsku. Studia podyplomowe z patologii, położnictwa i ginekologii kontynuował pod okiem profesora Karla Credé'ego (1819–1892). W 1882 roku, będąc jeszcze absolwentem, opublikował swój pierwszy artykuł, w którym zaproponował zamknięcie rany macicy podczas operacji cięcia cesarskiego [1]. Jego dorobek naukowy zawiera ponad 130 artykułów, co stanowi wyjątkowo dużą liczbę jak na tamte czasy. W 1890 roku został mianowany profesorem położnictwa i ginekologii na Uniwersytecie Niemieckim w Pradze. Niestety, podczas jednej z operacji zaraził się kiłą i zmarł w 1903 roku z powodu powikłań związanych z zakażeniem [2].

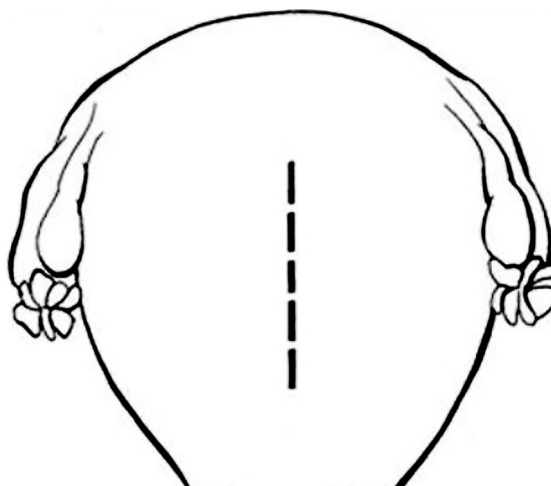
Sänger, dzięki starannym studiom, żmudnym obserwacjom, badaniom i eksperymentom, sformułował metodę, która zapoczątkowała rewolucję w chirurgii położniczej. Stanowiła niezwykle istotny punkt zwrotny w rozwoju techniki cięcia cesarskiego. Jego udoskonalenie polegało na zaadaptowaniu szwu jelitowego Antoine'a Thomasa Alfreda Étienne'a Lemberta (1802–1851) (ryc. 2), chirurga ze szpitala w Paryżu, do szycia mięśnia i otrzewnej macicznej (duża liczba głębokich i powierzchownych szwów). Zapewniało to doskonałe zamknięcie rany macicy, tak że wydzielina z jej jamy, często zakażona, nie przedostawała się do jamy otrzewnej. Sänger nie był jedynym, który opowiadał się za szyciem macicy. Po raz pierwszy metoda ta została zaproponowana i wykonana w 1769 roku przez Jeana Lebasę, francuskiego chirurga [3], a później przez Thomasa Spencera Wellsa z Anglii w 1865 roku [4]. Były to jednak pojedyncze przypadki, które niestety nie zakończyły się sukcesem.

Przed Sängerem rana macicy pozostawała w zasadzie niezszyta, a w celu uniknięcia infekcji najczęściej stosowaną procedurą w tamtym okresie była operacja Porro, czyli połączenie cięcia cesarskiego z jednoczesną histerektomią i adnexektomią.

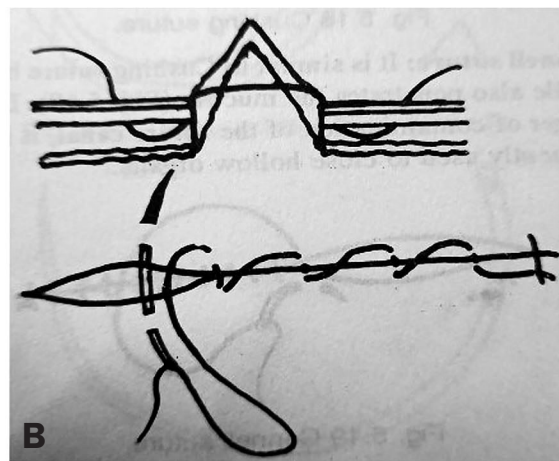
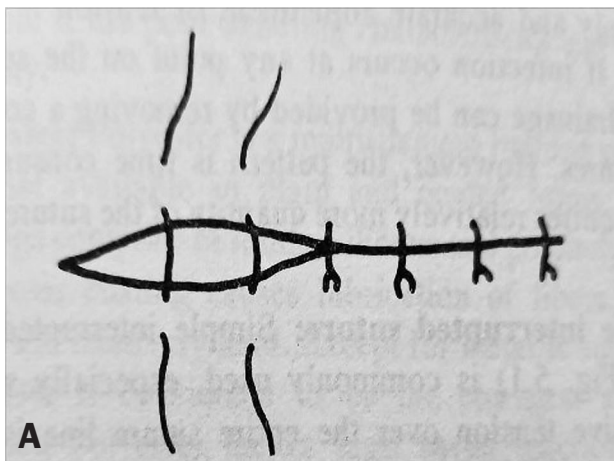


Rycina 1. Max Säger (ang. Max Saenger; 1853–1903) – niemiecki ginekolog i położnik

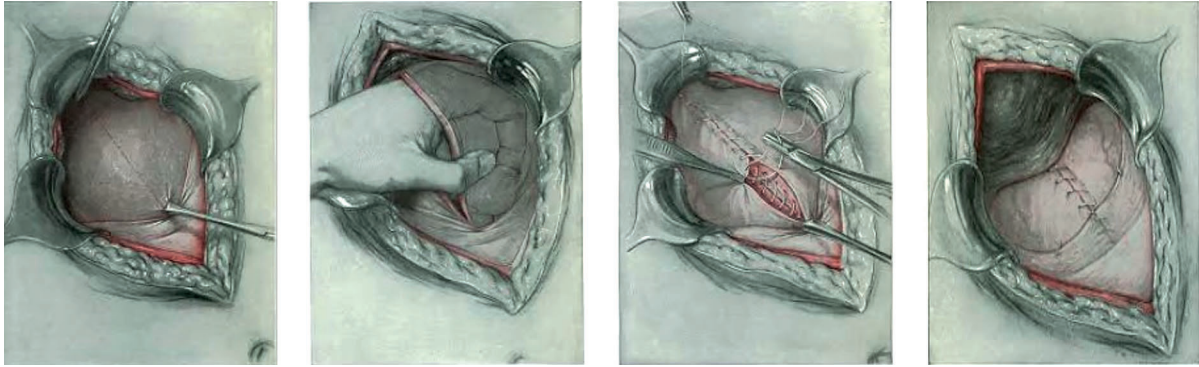
Metodę wprowadzoną przez Sängera zaczęto nazywać „zachowawczym cięciem cesarskim” lub „operacją Sängera” (ryc. 3, 4). Zabezpieczała ona ciągłość ściany macicy w sposób prawie podobny do „nieuszkodzonego narządu”. Co ważne, zabezpieczała zarówno przed pierwotnym, jak i wtórnym krwotokiem oraz zmniejszała do minimum możliwość zapalenia otrzewnej. Było to zgodne z dewizą Sängera, który zakładał, że każda operacja w przypadku żywego płodu, mająca zastąpić kraniotomię, musi spełniać następujące trzy warunki: „uratowanie matki, dziecka i narządów rodnych”. Ten ostatni warunek powstał prawdopodobnie z powodu stale rosnącej popularności operacji Porro, wprowadzonej zaledwie kilka lat wcześniej. Säger twierdził także, że konserwatywne (zachowawcze) cięcie cesarskie może spełnić te warunki, jeśli zostanie wykonane w początkowej fazie porodu i przy zachowaniu postępowania aseptycznego.



Rycina 3. Cięcie cesarskie klasyczne Sangera



Rycina 2 A, B. Szew Lemberta



Rycina 4. Operacja Sangera. Cięcie cesarskie klasyczne

Podczas swojej pierwszej operacji ranę macicy zamknął dwudziestoma czterema szwami jedwabnymi, z których połowa przechodziła przez całą grubość ściany macicy, a druga połowa łączyła tylko otrzewną. Niestety pacjentka zmarła po pięćdziesięciu godzinach. Prawdziwą przyczyną śmierci była jednak posocznica. Podczas przeprowadzonej sekcji zwłok Sanger stwierdził: „Szywy były nadal takie, jakie zostały wprowadzone, tylko bliżej siebie. Otrzewna i zewnętrzne dwie trzecie mięśniówki były połączone ze sobą prawidłowo, wewnętrzna trzecia sąsiadująca z doczesną nie połączyła się. Otrzewna wzdłuż linii nacięcia była w dużej mierze pokryta cienką warstwą nowo powstałej tkanki”.

Sanger podczas swojej działalności poddał próbie osiem różnych sposobów szycia macicy. Na podstawie tych doświadczeń stwierdził, że szew przerwany, wykonany niciami ze srebrnego drutu, jest najlepszy. Najważniejsze według niego było jednak „dokładne zamknięcie rany macicy szwem zbliżającym do siebie jednoimienne tkanki”.

Tak przedstawia przebieg kolejnej wykonywanej przez siebie operacji cięcia cesarskiego [5]:

„Opróżniono pęcherz moczowy, ogolono srom, a ścianę brzucha, pochwę i zewnętrzne narządy płciowe starannie zdezynfekowano. Po nacięciu brzucha w linii białej, o długości około szesnastu centymetrów, założono trzy szwy w pobliżu górnego końca rany, za które można było pociągnąć do góry w celu szybkiego zamknięcia rany brzucha. Błony płodowe zostały teraz przerwane *per vaginam*, jeśli to jeszcze nie nastąpiło. Jeśli było to możliwe, macica została wyciągnięta z brzucha i trzymana pionowo. Serwety z wodoodpornego materiału, zwilżonego pięcioprocentowym roztworem kwasu karbolowego, zostały następnie założone na szyjkę macicy w celu jej zamknięcia, a drugą serwetą przykryto brzuch, aby chronić jego jamę przed dostaniem się do niej płynu. Macicę nacięto podłużnie na jej przedniej stronie, a następnie wydobyto płód. Jeśli macica nie została wyłonią, ręcznie uciskano ją w jej dolnym segmencie w celu

uzyskania hemostazy. Jeśli macica została wyłonią przed jej nacięciem, stosowano również ręczny ucisk, zakładano zacisk na więzadle szerokim lub elastyczną rurkę w okolicy ujścia wewnętrznego szyjki macicy, zgodnie z planem Esmarcha. Po ewakuacji macicy wszelkie krwawienia z rany hamowano za pomocą kleszczyków hemostatycznych. Kiedy macica była dobrze obkurczona, wprowadzono rurkę drenażową maciczo-pochwową i oczyszczono macicę za pomocą karbolizowanej gąbki. Następnie przystąpiono do najważniejszego etapu operacji, który stanowił największy postęp w technice — a mianowicie szycia macicy. Po pierwsze, otrzewna została odpreparowana od ściany macicy na odległość około pięciu centymetrów po każdej stronie nacięcia macicy, a następnie wycinano klinowy fragment ściany macicy, o szerokości dwóch centymetrów, jego grubą krawędzią przy otrzewnej i cienką krawędzią przy jamie macicy. Wolne brzegi mobilizowanej otrzewnej zostały teraz wywinięte na zewnątrz. Szycie mięśnia macicy składało się najpierw z głębokich szwów ze srebrnego drutu, które przenikały przez warstwę otrzewnej i mięśniową, ale omijały doczesną. Następnie zakładano szwy powierzchniowe z jedwabiu w krótkich odstępach, tak, aby zabezpieczyć obróconą otrzewną i utrzymać jej surowicze powierzchnie stykające się ze sobą, tworząc w ten sposób bezpieczny ściągacz. Liczba szwów głębokich wynosiła zwykle ok. ośmiu do dziesięciu, podczas gdy liczba powierzchniowych wynosiła zwykle około dwudziestu lub więcej. Następnie usuwano podwiązki uciskowe, rana brzucha została zamknięta w zwykły sposób oraz przy braku niepokojących objawów przyjmowano postępowanie wyczekujące”.

Szycie otrzewnej z błoną surowiczą wywiniętą na zewnątrz zostało po raz pierwszy zaproponowane przez Joberta, który zastosował je do szycia ran jelitowych. Ponadto przerwany powierzchniowy szew otrzewnej, dzięki któremu jej surowicze powierzchnie były utrzymywane w kontakcie ze sobą, został wymyślony przez Lemberta

także do zaopatrywania rany jelita. Säger jako pierwszy opowiedział się za zastosowaniem szwów Joberta–Lemberta do szycia otrzewnej macicy w cięciu cesarskim oraz do stosowania wielu głębokich i powierzchownych szwów na ranę macicy. Rana macicy była co prawda przedtem zamykana kilka razy, ale tylko on zwrócił uwagę na konieczność zeszywania otrzewnej.

Właściwie to R.O. Engram z Georgii w USA, wykonując w 1874 roku cesarskie cięcie po nieudanej próbie zakończenia trudnego porodu za pomocą kraniotomii, zamknął macicę karbolizowanym jedwabiem, stosując trzy głębokie szwy, trzy powierzchowne i cztery obejmujące tylko otrzewną. Pacjentka wyzdrowiała. Niestety przyznanie mu pierwszeństwa w szyciu otrzewnej zostało utracone z powodu faktu, że przypadek ten został opisany dopiero w 1885 roku.

Przed Sängerem panowało ogólne przekonanie, że szwy w obrębie mięśnia macicy są niepotrzebne i nieskuteczne. Pojawiające się bowiem skurcze i rozkurcze mięśnia macicy stanowią nawet przeciwwskazanie do założenia szwów. Ponadto założone szwy musiały być usunięte, co było niemożliwe do osiągnięcia, gdy ściana brzucha została zamknięta. Wpływowi XVIII-wieczny francuski położnik André Levret (1703–1780) twierdził nawet, że szycie macicy „[...] było nie tylko szkodliwe, ale było także całkowicie bezużyteczne ze względu na ogromne skurcze, którym mięsień macicy podlega po porodzie” [6].

Podczas operacji Sängera brzuch, jama otrzewnowa i macica były otwierane cięciem podłużnym w linii środkowej (ryc. 3, 4). Początkowo wykonywał on nacięcie brzucha dość długie, aby umożliwić wydobycie macicy wraz z płodem na zewnątrz powłok brzucha, jeszcze przed otwarciem jej jamy. W późniejszym okresie macicę nacinał *in situ*, a zatem długość rany brzucha mogła być znacznie mniejsza. Do dzisiaj znany jest jako „ojciec” operacji nazywanej „**trzonowym lub klasycznym cięciem cesarskim**” [7].

Wartość zakładania wielu szwów na ranę macicy polegała na tym, że siła napięcia na każdy z nich była wówczas podzielona. Dzięki temu zapobiegała rozszczelnieniu rany, przez którą wydzielina z jamy macicy mogła wydostać się do jamy otrzewnej, co często było obserwowane podczas wykonywania pośmiertnej autopsji.

Pierwszym, który w praktyce wykorzystał metodę Sängera, był dr G. Leopold z Lipska, który 25 maja 1882 roku zoperował 29-letnią pacjentkę z ogólnie ścieśnioną miednicą. Operacja została przeprowadzona po 12 godzinach trwania porodu, a stan pacjentki został w trakcie zabiegu opisany jako korzystny. Zasady operacji Sängera były przez Leopolda dokładnie przestrzegane. Prawdopodobnie dzięki temu „dziecko przeżyło, a matka szybko doszła do pełnego zdrowia”.

Säger już od samego początku swojej działalności położniczej opowiadał się za używaniem szwów wykonanych ze srebra do szycia rany. Jednak nie on był pierwszym, który ich użył w praktyce ginekologicznej. Był nim amerykański ginekolog James Marion Sims (1813–1883), znany jako „ojciec ginekologii”, który 21 czerwca 1849 roku zastosował je podczas operacji (bez znieczulenia) przetoki pęcherzowo-pochwowej [8]. Zaletą szwów ze srebra było wywoływanie przez nie minimalnego odczynu tkankowego oraz znacznie niższe ryzyko zakażenia macicy i zapalenia otrzewnej.

Co do szycia macicy Säger napisał, że: „wymyślony przeze mnie szew macicy, polega na dokładnym zamknięciu całej rany macicy dwurzędowym szwem, którego dolna warstwa ma obejmować całą ścianę macicy bez swobodnego przechodzenia przez jamę narządu; podczas gdy powierzchowna warstwa, umieszczona między głębszymi szwami, jedynie łączy powierzchnie surowiczych krawędzi. Oba poziomy szwów mają być tak blisko siebie i tak liczne, aby zapewnić absolutnie doskonałe połączenie rany macicy i jej pokrycie otrzewną. Materiał na szew powinien składać się z substancji, której węzły się nie rozluźniają i która nie rozpuszcza się (srebro, jedwab lub katgut chromowany). Ponieważ w macicy nie ma ruchomej warstwy tkanki podskórnej, odpreparowanie otrzewnej i częściowa resekcja mięśniówki są przeznaczone tylko do przypadków, w których połączenie rany i błony otrzewnowej byłoby trudne. Moim zdaniem ostatecznym celem szwu macicy jest, że macica po szwie musi wyglądać jak nieuszkodzony narząd, rana macicy musi się zagoić za pierwszym razem bez przylegania do ściany brzucha. Metoda ta, zgodnie z najnowszymi doniesieniami, wykazała w dwudziestu sześciu przypadkach dziewiętnaście wyzdrowień i siedem zgonów. We wszystkich tych ostatnich operacja została przeprowadzona w prawie beznadziejnych okolicznościach”.

Operacja Sängera odniosła niezwykle sukces w Niemczech. Z 33 operacji wykonanych tą metodą do marca 1887 roku 29 matek i 32 dzieci zostało uratowanych – co było naprawdę niezwykłym wynikiem. Z 17 podobnych operacji przeprowadzonych w innych krajach uratowano 6 kobiet. W sumie daje to 30-procentową śmiertelność pośród pierwszych 50 operacji wykonanych metodą Sängera. Wyniki były istotnie korzystniejsze niż pośród 50 pierwszych operacji Porro, w których śmiertelność matek wynosiła 60 procent – dokładnie dwa razy więcej [9]. W innych krajach operacja ta przyjmowała się znacznie wolniej, a najwolniej w Wielkiej Brytanii. Dopiero w lutym 1889 roku sir Francis Henry Champneys, 1. baronet (1848–1930) z Londynu, zwrócił uwagę na wielką wartość zachowawczego cięcia cesarskiego metodą Sängera, opisując wykonaną przez siebie w marcu rok wcześniej w pełni udaną operację. Artykuł ten był

zdecydowanie epokowy i powstrzymał falę bardzo radykalnej i sterylizującej operacji Porro. Champneys wykazał, że rosnące bezpieczeństwo cięcia cesarskiego położyło kres jego ograniczeniom wyłącznie do przypadków absolutnego zwężenia miednicy, w których poród drogami natury w aden sposób nie mógł być zakończony. Uważał, że „jeżeli można wykazać, że cięcie cesarskie jest bezpieczniejsze dla matki niż kraniotomia, to operacja powinna być wykonana”. W dyskusji nad słynnym artykułem Lawsona Taita [Robert Lawson Tait (1845–1899), szkocki chirurg ginekolog, pionier operacji w miednicy i jamie brzusznej], w którym autor wykazał, że śmiertelność podczas cięcia cesarskiego metodą Porro wynosiła 9,97%, Champneys uważał, że istnieje możliwość dalszego zredukowania śmiertelności kobiet do zaledwie jednego procenta. Według Routha jest to bardzo prawdopodobne w przypadku spełnienia następujących trzech warunków: „po pierwsze: szerokie stosowanie środków antyseptycznych; po drugie: wyeliminowanie jakichkolwiek prób przeprowadzenia porodu drogami natury za pomocą kleszczy lub innych narzędzi, z których wszystkie powodują wyczerpanie rodzącej poprzez opóźnienie podjęcia decyzji; po trzecie: macicę należy otworzyć wysoko, z możliwie najmniejszym otworem, uważając, aby nie przeciąć adnej części szyjki macicy. W takim przypadku szycie macicy okaże się niepotrzebne”.

Jaka jest zatem metoda wykonywania cesarskiego cięcia sposobem Sangera? W skrócie to: „Laparohisterotomia, wykonywana z wykorzystaniem wszystkich środków współczesnego połoźnictwa i chirurgii, skierowanych przeciwko dawnym głównym zagrożeniom, takim jak krwotok i infekcja; z zamknięciem nacięcia macicy za pomocą szycia dostosowanego do fizjologicznych cech narządu i mocno utrwalonego dzięki badaniom naukowym, które w pełni kompensuje obrażenia macicy i gwarantuje wyleczenie w pierwszym zamiarze; wszystkie metodyczne i pozytywne ulepszenia techniki, mające na celu porzucenia sposobu wykonywania cięcia cesarskiego ograniczonego jedynie do operacji Porro”.

Z biegiem czasu wprowadzano liczne modyfikacje tej metody. Najważniejsze z nich to:

1. Antyseptyka (Lister).
2. Wczesna decyzja odnośnie do podjęcia operacji (Harris).
3. Wyjęcie macicy na zewnątrz powłok brzucha (Guéniot, Müller).
4. Tymczasowe zamknięcie rany brzusznej pod wyjętą macicą (Frank).
5. Oparcie macicy na gutaperce (termoplastyczny lateks wytwarzany z soku drzewa *palaquium gutta*) (Leopold).
6. Tymczasowe uciskanie lub podwiązanie gumowym węże dolnego odcinka macicy (Rein, Müller i inni).

7. Utrzymywanie macicy w cieple poprzez obkładanie jej chustami (Leopold).
8. Szycie macicy (wielu operatorów).
9. Cięcie środkowe na przedniej ścianie macicy (Sanger). Według niego takie nacięcie jest „najlepsze i najbardziej odpowiednie do porodu, chociaźby ze względu na to, że jest równoległe do większości włókien mięśniowych i oddalone od dużych naczyń macicy”.

Sanger w swojej ksiazce i we wszystkich publikacjach zawsze podkreślał, że największe szanse na przeżycie rodzącej po cesarskim cięciu gwarantuje „ściśte przestrzeganie antyseptyki z właściwym szwem macicy”.

W artykule z 1886 roku Sanger zalecał uproszczenie swojej operacji [11]. Jego główne postulaty to:

- Nacięcie macicy do wydobycia dziecka ma być wykonane *in situ*, ale potem macica ma być wyjęta.
- Macica ma być otoczona serwetą, a druga powinna być rozłożona na jelitach.
- Ręczne usunięcie łożyska.
- Dezynfekcja jamy macicy za pomocą jodoformu.
- Przed zakładaniem głębokich szwów wprowadzenie gąbki lub paska gazy do jamy macicy.
- Należy zachować szczególną ostrożność i upewnić się, że przed umieszczeniem macicy w jamie brzusznej krwotok został całkowicie zatrzymany.
- Nie należy stosować drenażu.
- W razie potrzeby wstrzykiwać ergotynę.

Operacja Sangera pozostała w dużej mierze niezmienną aż do dnia dzisiejszego, chociaź pojawiły się jej różne modyfikacje, takie jak np. Dudleya (1895), który zastosował potrójny rząd szwów. Pierwszy z nich obejmował doczesną i wewnętrzną warstwę mięśnia, drugi środkową warstwę mięśnia i zatoki macicy, a trzeci otrzewną i powierzchowne warstwy mięśniowe. Dudley używał ciągłego szwu z kocich jelit we wszystkich trzech warstwach. Chociaź metoda ta okazała się skuteczna w jego rękach, to nie wyparła techniki Sangera.

Chociaź obecnie stosowanie szwów na macicę w trakcie cięcia cesarskiego wydaje się bardzo oczywiste, to w tamtym czasie była to koncepcja rewolucyjna. Sanger zasługuje zatem na uznanie za rozwój tej techniki, która stała się standardową procedurą prowadzącą do istotnego zmniejszenia śmiertelności matek. Jego monografia z 1882 roku jest uważana za jeden z najwybitniejszych wkładów w rozwój chirurgii połoźniczej [2]. W chwili jego śmierci w 1903 roku w nekrologu napisano, że Sanger „[...] prawdopodobnie jako pierwszy usunął ze sztuki połoźniczej ostateczne zarzuty okrucieństwa i ignorancji. Zrehabilitował, a prawie wymyślił od nowa, cesarskie cięcie” [14]. Sanger był jednym z najbardziej znanych ginekologów ostatniej połowy XIX wieku. Jego zaangażowanie w stosowanie szycia macicy w połoźnictwie

ustanowiło go jednym z ojców założycieli współczesnego cięcia cesarskiego.

Z ciekawostek warto zauważyć, iż Säger wykazywał również szerokie zainteresowania sztuką i naukami humanistycznymi. Opublikował kilka prac historycznych i biografii. Biegłe posługiwał się językiem niemieckim i norweskim. Jego żona była Norweżką. Oboje przyjaźnili się blisko z kompozytorem Edvardem Griegiem (1843–1907) i jego żoną Niną [15, 16]. W 1894 roku wraz z Augustem Martinem (1847–1933) założył czasopismo „Monatsschrift Für Geburtshilfe und Gynaekologie”, które stało się pierwszym czasopismem ginekologiczno-położniczym.

Według encyklopedii z nazwiskiem Sängera są związane następujące terminy:

- **szew Sängera:** zamknięcie rany macicy podczas cięcia cesarskiego ośmioma lub dziesięcioma głębokimi srebrnymi szwami drucianymi i użycie dwudziestu lub więcej powierzchownych szwów przez otrzewną;

- **operacja Sängera:** cięcie cesarskie, a następnie dokładne zamknięcie rany macicy trzema poziomami szwów. Opisywana również jako cięcie cesarskie, w którym macicę wyjmuje się przed powłoki brzuszne przez długie cięcie brzucha przed wydobyciem płodu.

Największą zaletą „operacji Sängera” było to, że pozwalała zachować macicę, a więc płodność kobiety, i przyczyniła się do znacznego zmniejszenia krwotoku i sepsy, a tym samym do znacznego obniżenia umieralności okołoporodowej rodzących. Dzięki tej operacji śmiertelność matek po porodzie brzuszny spadła po raz pierwszy poniżej 20%, a odsetek ten dotyczył w większości przypadków kobiet, u których już wcześniej rozwinęła się infekcja.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

ABSTRACT

Over the decades, the method of performing a cesarean section has been changed and improved, and many doctors have been involved in the process. One of them was a German surgeon Max Sänger. In 1882, he published a paper in which he presented the possibility of performing a cesarean section without a hysterectomy, provided that the uterine wound was carefully sutured using double sutures. What is considered to be a standard nowadays, was an innovation then. The method proposed by Sänger proved to be a success, both maternal and infant mortality rates were lower than during operations performed using other methods. Sänger's operation quickly became popular worldwide and, both the method and he himself, changed the history of obstetrics forever.

Keywords: cesarean section; Max Sänger

Gin. Perinat. Prakt. 2023; 8, 3–4: 141–146

Piśmiennictwo

1. Sanger M. Der Kaiserschnitt. Arch Gynak. 1882; 19: 370.
2. Sänger M. Der Kaiserschnitt bei Uterusfibromen: Nebst vergleichender Methodik der Section caesarea und der Porro-Operation Kritiken, Studien und Vorschläge zur Verbesserung des Kaiserschnitts, Lipsk, Engelman. 1882.
3. Lurie S, Glezerman M. The history of cesarean technique. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189(6): 1803–1806, doi: [10.1016/S0002-9378\(03\)00856-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(03)00856-1), indexed in Pubmed: [14710118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14710118/).
4. Lurie S, Spencer Wells and uterine sutures at caesarean section. Lancet. 2012; 380(9853): 1558, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61882-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61882-0), indexed in Pubmed: [23122249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122249/).
5. Saenger M. Cesarean operation. American Journal of Obstetrics and Diseases of Women and Children. 1887; XX: 1–26.
6. Thiery M. André Levret (1703–1780). Tijdschrift voor Geneeskunde. 2007; 18(63): 887–889.
7. Todman D. Max Sänger (1853–1903): an historical note on uterine sutures in caesarean section. Internet J Gynecol Obstet. 2007; 10(1): 1–4.
8. Todman D. James Marion Sims (1813–1883) and his successful surgery for vesico-vaginal fistula: An historical review. Internet J Gynecol Obste. 2006; 8(2).
9. Harris RP. The operation of gastro-hysterotomy (true cesarean-section), viewed in the light of American experience and success; with the history and results of sewing up the uterine wound; and a full tabular record of the cesarean operation performed in the United States, many of them not hitherto reported. Am J Med Sci. 1878; 75: 313–342.
10. Guéniot A. Parallèles entre la céphalotripie et l'opération césarienne. Adrien Delahaye, libraire-éditeur, Paris 1866.
11. Sänger M. Zur Rehabilitirung des classischen Kaiserschnittes. Nebst einem Anhänge: Nachtraege zur Geschiclvto der Uterusnaht beim Kaiser-schnitt. Archivum F Gyn, Bd. 1886; XIX: 870.
12. Cameron M. The caesarean section: with notes of a successful case. Br Med J. 1889; 1(1465): 180–183, doi: [10.1136/bmj.1.1465.180](https://doi.org/10.1136/bmj.1.1465.180), indexed in Pubmed: [20752567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20752567/).
13. Garrigues HJ. A text-book of the diseases of women. W.B. Saunders & Co, Philadelphia 1894.
14. Obituary Notice. Max Sänger. J Obstet Gynaecol Br Empire. 1903; 3: 292–294.
15. Brandt K. Max Sänger. Norsk Mag Laegevidensk. 1903; 64: 268–269.
16. Gynekologen Max Sänger og hans forhold til Nina og Edvard Grieg. Tidsskr Nor Laegoforen. 2002; 122: 2875–2878.

Zespół HELLP – aktualny stan wiedzy

HELLP syndrome – current state of knowledge

Paweł Radkowski¹⁻³, Justyna Opolska², Klaudia Michalska⁴,
Katarzyna Podhorodecka¹, Dorota Bartoś-Zdrojewska⁵

¹Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

²Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski,

Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

³Klinika – *Hospital zum Heiligen Geist we Fritzlär*, Niemcy

⁴Katedra Położnictwa, Szkoła Zdrowia Publicznego, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

⁵Oddział Kliniczny Ginekologiczno-Położniczy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

STRESZCZENIE

Zespół HELLP manifestuje się poprzez trzy charakterystyczne objawy: hemolizę, podwyższone poziomy enzymów wątrobowych oraz niską liczbę płytek krwi. Pomimo że obraz kliniczny ten nie jest nowy, termin „HELLP” odegrał ważną rolę w podniesieniu świadomości dotyczącej tego schorzenia, często występującego u kobiet w ciąży i mogącego prowadzić do powikłań w kolejnych ciążach. Jednoznaczna przyczyna i patogenezę zespołu HELLP nie są znane, jednak istnieje podejrzenie, że jest to ogólnoustrojowe zaburzenie zapalne, wywołujące objawy podobne do tych obserwowanych w przypadku stanu przedzrzuawkowego. Hipotezuje się, że choroba ta może wynikać z nieprawidłowej implantacji trofoblastu, prowadzącej do niedokrwienia łożyska i naczyniowej niewydolności. Poziomy czynnika von Willebranda są znacznie podwyższone, co może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak krwotoki i choroba zakrzepowo-zatorowa. Objawy zespołu HELLP obejmują nudności, wymioty oraz bóle w nadbrzuszu lub w prawym górnym kwadrancie brzucha. Jednym z najpoważniejszych powikłań jest pęknięcie wątroby, które może prowadzić do zgonu zarówno matki, jak i płodu. Podczas ciąży, w przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby, konieczne jest uwzględnienie trzech chorób: ostrego stłuszczenia wątroby w ciąży, ostrego wirusowego zapalenia wątroby oraz wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. Ostre stłuszczenie wątroby w ciąży i zespół HELLP mają wspólne objawy mikropęcherzykowego zwyrodnienia tłuszczowego hepatocytów. Rozróżnienie zespołu HELLP od rzadkich zagrażających życiu chorób, takich jak zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) czy zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS), stanowi znaczne wyzwanie. Zakrzepowa plamica małopłytkowa różni się od zespołu HELLP występowaniem bardziej nasilonej hemolizy i trombocytopenii, której towarzyszy żółtaczką, a także niskim wzrostem lub brakiem wzrostu aktywności aminotransferaz. W przypadku podejrzenia zespołu HELLP ważne jest regularne monitorowanie ciśnienia tętniczego, pulsu, temperatury oraz przeprowadzanie badań ginekologicznych, laboratoryjnych i ultrasonograficznych w celu oceny stanu matki i płodu. Podawanie glikokortykosteroidów stanowi kluczowy aspekt leczenia zespołu HELLP.

Słowa kluczowe: zespół HELLP; ciąża; stan przedzrzuawkowy

Gin. Perinat. Prakt. 2023; 8, 3–4: 147–155

WSTĘP

Zespół HELLP jest prawdopodobnie ciężką postacią stanu przedrzucawkowego, charakteryzującą się specyficznym zestawem wyników laboratoryjnych: H dla hemolizy, EL dla podwyższonych poziomów enzymów wątrobowych oraz LP dla małej liczby płytek krwi. Termin ten został wprowadzony do literatury ponad 16 lat temu przez Weinsteina w celu zwrócenia uwagi specjalistów zajmujących się ciążą, neonatologów i innych ekspertów na poważne powikłanie, jakim jest zespół HELLP [1]. Mimo że nie został opisany nowy obraz kliniczny, sugestywny termin „HELLP”, oznaczający w języku angielskim „potrzebuję pomocy”, przyczynił się do zwiększenia świadomości dotyczącej tego poważnego powikłania występującego w czasie ciąży. Wymienione objawy często towarzyszą ciężkim stanom przedrzucawkowym, ale mogą również wystąpić jako oddzielne zaburzenia, wówczas wcześniejszy białkomocz lub nadciśnienie nie muszą występować. U 15–20% pacjentek z zespołem HELLP nie obserwuje się białkomoczu i/lub nadciśnienia. Około 2/3 przypadków zespołu HELLP rozwija się w trakcie ciąży, z czego 70% występuje między 27. a 37. tygodniem ciąży, a 15–25% po porodzie [2]. Częstość występowania zespołu HELLP waha się od 0,1% do 0,6% wszystkich ciężarnych. U kobiet w ciąży z występującym stanem przedrzucawkowym choroba ta występuje w zakresie od 2% do 12% przypadków, a w przypadku ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub rzucawki częstość wzrasta z 10% do 20%. Zespół HELLP zazwyczaj pojawia się w trzecim trymestrze ciąży, rzadziej przed 27. tygodniem ciąży (11%). Około 30% przypadków schorzenia rozwija się w okresie połogu, najczęściej w ciągu pierwszych 48 godzin, ale również może wystąpić do 7 dni po porodzie [3].

Zespół HELLP i stan przedrzucawkowy mogą prowadzić do powikłań w kolejnych ciążach, a czynniki predysponujące to: wiek matki powyżej 25. roku życia, czynniki genetyczne oraz wielorództwo, jak również obciążony wywiad położniczy, rasa biała i żółta. Okazuje się, że także pacjentki w ciąży zakażone wirusem SARS-CoV-2 są bardziej narażone na rozwinięcie zespołu HELLP i/lub stanu przedrzucawkowego [4]. Jednoznaczna przyczyna i patogenеза zespołu HELLP nie zostały ustalone, a wciąż trwają debaty, czy zespół HELLP to ciężka postać stanu przedrzucawkowego, czy odrębna jednostka chorobowa [2].

ETIOLOGIA I PATOFIZJOLOGIA

Etiologia zespołu HELLP nie jest precyzyjnie określona. Istnieje jednak szeroko akceptowana teoria, zgodnie z którą zespół HELLP może mieć podobną patogenезą do stanu przedrzucawkowego związanego z nieprawidłowym

łożyskowaniem [4]. Ta koncepcja jest oparta na obserwacji jednoczesnego występowania nadciśnienia, białkomoczu, częstych napadów drgawkowych i ich pojawienia się po 20. tygodniu ciąży. Według tej teorii zespół HELLP rozpoczyna się od nieprawidłowej implantacji trofoblastu, co prowadzi do niedokrwienia łożyska i niewydolności naczyniowej. Niedokrwiony trofoblast uwalnia wiele substancji, które aktywują i uszkadzają śródbłonek naczyń krwionośnych [2]. Poziomy czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*) są znacznie podwyższone, podczas gdy aktywność jego proteazy ADAMTS-13 jest normalna lub obniżona w przypadku cięż dotkniętych preeklampsją (PE, *pre-eclampsia*) lub zespołem HELLP. Zmniejszona ekspresja ADAMTS-13 prowadzi do upośledzenia proteolizy vWF, co może prowadzić do aktywacji procesu zapalnego i powstawania rozsianych skrzepelin bogatopłytkowych w krążeniu. Również rola układu dopełniacza w rozwoju preeklampsji i zespołu HELLP jest badana, ponieważ niewłaściwa perfuzja łożyska i upośledzenie jednostki maciczno-łożyskowej wiążą się z nieproporcjonalną aktywacją układu dopełniacza. W trakcie ciąży występuje pewien poziom aktywacji układu dopełniacza, który jednak jest kontrolowany przez białka hamujące dopełniacz, wyrażane przez łożysko, aby utrzymać matczyną tolerancję immunologiczną. Badania wskazują, że niewłaściwa perfuzja łożyska i upośledzenie jednostki maciczno-łożyskowej są ściśle związane z nieproporcjonalną aktywacją układu dopełniacza, co potwierdza zwiększone wydalanie kompleksu dopełniacza C5b-9 w moczu oraz jego nadmierne odkładanie się na powierzchni łożyska u kobiet ze stanem przedrzucawkowym. W obecnej chwili podejmuje się duże wysiłki naukowe, które mają na celu wyjaśnienie, co wywołuje nierównoważoną kaskadę dopełniacza – czy jest to genetyczny defekt w regulacji układu dopełniacza, reakcja immunologiczna matki na komórki łożyska, czy też, co najprawdopodobniejsze, kombinacja obu czynników [5]. Uszkodzenie i aktywacja komórek śródbłonna są wspólnymi elementami preeklampsji i zespołu HELLP i mogą być wynikiem skurczów naczyń krwionośnych. Na uszkodzonym śródbłonie odkładają się złogi fibryny i płytki krwi, co prowadzi do uwalniania substancji, które nasilają skurcz naczyń krwionośnych i powodują agregację płytek krwi [2]. Niemniej jednak nadal nieznaną są czynniki prowadzące do zwiększonego zapalenia wątroby oraz nadmiernej aktywacji układu dopełniacza u pacjentek z zespołem HELLP. Dysregulacja układu dopełniacza z mikroangiopatią zakrzepową jest wynikiem zespołu HELLP i może manifestować się w postaci zespołu hemolityczno-mocznicyowego związanego z ciążą [4]. Łańcuch patofizjologiczny rozpoczyna się od odkładania się fibryny w naczyniach i ograniczenia przepływu krwi przez zatoki wątroby, co prowadzi do hipowolemii. Badania dopplerowskie u kobiet z preeklampsją

i zespołem HELLP wykazują zmniejszony przepływ krwi przez wątrobę. Niedotlenienie wątroby prowadzi do powstawania ognisk zawału, krwinków podtorebkowych i krwawień śródmiąższowych, które w końcu mogą prowadzić do pęknięcia wątroby. Chociaż mikroangiopatyczna anemia hemolityczna jest charakterystyczna dla obu zaburzeń, zespół HELLP nie jest ogólnym rozszanym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), ale może być jego powikłaniem. Natomiast DIC może być powikłaniem ciężkiej preeklampsji, a zespół HELLP może być jego przyczyną. Zespół HELLP charakteryzuje się małopłytkowością i mikroangiopatią zakrzepową, spowodowaną aktywacją komórek śródbłonna, uwalnianiem czynnika von Willebranda oraz obniżeniem aktywności enzymu ADAMTS-13 odpowiedzialnego za usuwanie multimerów czynnika von Willebranda. Chociaż u większości pacjentek z zespołem HELLP występuje nadciśnienie i proteinuria, nie są one decydujące dla rozpoznania choroby. Najważniejsze są zaburzenia funkcji wątroby, a silne bóle w prawym podżebrzu powinny być sygnałem dla lekarza o możliwości ciężkiego i szybkiego rozwoju choroby. Przypuszcza się, że zaburzenia funkcji komórek wątrobowych lub ich śmierć są związane z ciężkością choroby [2].

W etiopatogenezie tego schorzenia rozważa się również czynniki immunologiczne, a objawy porównuje się z ostrą reakcją odrzucenia przeszczepu oraz z zespołem przeszczep przeciw gospodarzowi. Wskazuje się na możliwą autoimmunologiczną naturę zespołu HELLP, co potwierdzają wyniki leczenia przy użyciu kortykosteroidów i plazmaferezy, stosowanych również w leczeniu innych schorzeń autoimmunologicznych. Przeprowadzone badania sugerują również związek między stanem przedrzucawkowym, rzucawką oraz zespołem HELLP a obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, szczególnie antykardiolipinowych.

W przypadku zespołu HELLP uszkodzenie wątroby może być wynikiem ekspresji receptora Fas w cytoplazmie hepatocytów oraz obszarach nacieków limfocytarnych, gdzie najwyższa ekspresja występuje w rejonach najcięższych zmian zapalnych. Czynnikiem humoralnym, który jest niezbędny do inicjacji apoptozy, jest ligand Fas produkowany przez łożysko. Nadmierna liczba wolnych rodników, które powstają w wyniku stresu oksydacyjnego, może prowadzić do niszczenia kwasów nukleinowych, białek i węglowodanów, a także aktywacji mediatorów apoptozy, takich jak receptor Fas (FasR) i ligand Fas (FasL), które są członkami nadrodziny czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*). Receptor FasR jest białkiem błonowym typu I, a FasL jest białkiem błonowym typu II, a ich połączenie zazwyczaj prowadzi do szlaku apoptozy [3].

Istnieją coraz bardziej przekonujące dowody na zbiornicze działanie czynników antyangiogennych, takich jak

rozpuszczalna fms-podobna kinaza tyrozynowa (sFlt1, *fms-related tyrosine kinase1*), łożyskowy czynnik wzrostu (PlGF, *placenta growth factor*) i rozpuszczalna endogлина (sEng, *soluble form of endoglin receptor*), których ekspresja jest zwiększona w ciężkiej PE, w tym HELLP. Trio sFlt1, PlGF i sEng wpływa na śródbłonek matki, w tym na wszystkie obszary fenestrowanego śródbłonna, takie jak wątroba. W badaniu z wykorzystaniem fibroscanu zaobserwowano wzrost zwłóknienia u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w porównaniu z grupą kontrolną z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Ponadto, ze względu na zmiany w metabolizmie lipidów, stłuszczenie obserwowano również w biopsji wątroby. Eksperymentalne stłuszczenie mikropęcherzykowe wątroby powoduje dysfunkcję mitochondriów i stres oksydacyjny w organellach subkomórkowych wątroby [6].

Zespół HELLP jest chorobą ogólnoustrojową, której towarzyszy zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory reaction syndrome*), wywołany przez łożysko i mający wpływ na wątrobę matki. Receptor Fas, obecny na hepatocytach, jest wrażliwy na połączenie z ligandem Fas, produkowanym przez łożysko. Ta interakcja prowadzi do apoptozy hepatocytów i uszkodzenia wątroby. W przypadku zespołu HELLP obserwuje się martwicę okołowrotną lub ogniskową, a także odkładanie włókniaka w zatokach wątrobowych, co prowadzi do wzrostu stężenia enzymów wątrobowych — jednego z trzech kluczowych objawów zespołu HELLP. Ten proces powoduje obrzęk wątroby, ból w górnym prawym kwadrancie jamy brzusznej oraz powikłania wątrobowe, takie jak krwiaki podtorebkowe i w końcu pęknięcie torebki wątroby. W etiologii zespołu HELLP istnieje również składowa genetyczna, a badania wykazały, że ciężarne z zespołem HELLP częściej były heterozygotami lub homozygotami mającymi allel genu TNFRSF6 z adeniną lub guaniną w pozycji 670 [3]. Podczas zespołu HELLP rozwija się proces zapalny, który może prowadzić do urazu niedokrwienno-reperfuzyjnego. Brak przebudowy tętnic spiralnych wynika z zaburzonej apoptozy nabłonka lub niewystarczającej inwazji trofoblastów, co z kolei prowadzi do niedokrwienia łożyska. Następnie dochodzi do aktywacji śródbłonna, co sprzyja zwiększonemu uwalnianiu czynników antyangiogennych, a to z kolei prowadzi do uszkodzenia mikrokrazenia w wielu narządach. Martwica i uszkodzenie mikrokrazenia, wynikające z tego procesu, mogą przyczynić się do rozwoju zespołu HELLP [4] (Tab. 1).

OBJAWY KLINICZNE ZESPOŁU HELLP

Objawami klinicznymi charakterystycznymi dla zespołu HELLP są nudności, wymioty i bóle brzucha. Jednak głównym objawem klinicznym zespołu HELLP jest zazwyczaj ból w górnej części brzucha po prawej stronie lub ból w nadbrzuszu, który występuje u 80–90% pacjentek.

Tabela 1. Etiologia zespołu HELLP

Etiologia	Opis
Ogólnoustrojowe zaburzenie zapalne	Zespół HELLP wywołuje podobne objawy, a jego patogeneza jest podobna do patogenezy stanu przedrzucawkowego związanego z nieprawidłowym łożyskowaniem
Nieprawidłowa implantacja trofoblastu	Jest to początek choroby, powodujący niedokrwienie łożyska i naczyniową niewydolność
Uwalnianie substancji przez niedokrwiony trofoblast	Wiele substancji, które aktywują i uszkadzają śródbłonek naczyń krwionośnych, jest uwalnianych przez niedokrwiony trofoblast
Zwiększone wydalanie kompleksu dopełniacza C5b-9	Niedostateczna perfuzja łożyska i upośledzenie jednostki maciczo-łożyskowej są związane z nieproporcjonalną aktywacją dopełniacza, co potwierdza zwiększone wydalanie kompleksu dopełniacza C5b-9 z moczem
Uwalnianie substancji przez uszkodzony śródbłonek naczyń krwionośnych	Uszkodzenie i aktywacja komórek śródbłonka mogą być również wynikiem skurczów naczyń krwionośnych. Złogi fibryny i płytki krwi odkładają się na uszkodzonym śródbłonku, co prowadzi do uwalniania substancji, które nasilają skurcz naczyń krwionośnych i prowadzą do agregacji płytek krwi
Dysregulacja dopełniacza	Dysregulacja dopełniacza z mikroangiopatią zakrzepową jest wynikiem zespołu HELLP i może objawiać się związanym z ciążą zespołem hemolityczno-mocznicowym

U 20–40% pacjentek może pojawić się przedwczesne wystąpienie objawów klinicznych w porównaniu do laboratoryjnych manifestacji choroby, dlatego jest istotne dokładne zebranie wywiadu. Ból ten wynika z niedrożności przepływu krwi w sinusoidach wątroby, co prowadzi do rozciągnięcia torebki włóknistej tego narządu. W niektórych przypadkach może pojawić się krwiak wątroby, który można wykryć za pomocą badań obrazowych przed pojawieniem się objawów klinicznych. Wykonywanie ultrasonografii (USG) górnej części brzucha u kobiet w ciąży jest zalecane, ponieważ ma większą skuteczność w prognozowaniu rozwoju zespołu HELLP niż tomografia komputerowa (TK) wątroby. Jednym z najpoważniejszych powikłań tego stanu jest pęknięcie wątroby, które wiąże się z umieralnością matek sięgającą 35% oraz umieralnością płodów wynoszącą od 60% do 70%. Dlatego niezwykle istotne jest podjęcie natychmiastowej interwencji chirurgicznej w przypadku wystąpienia tego powikłania. Warto zauważyć, że objawy klasycznego stanu przedrzucawkowego, takie jak nadciśnienie tętnicze i białkomocz, mogą być nieobecne, dlatego zaleca się rutynowe badania laboratoryjne u wszystkich kobiet w ciąży, które zgłaszają objawy w nadbrzuszu. W przypadku podejrzenia zespołu HELLP zaleca się monitorowanie parametrów laboratoryjnych co najmniej co 6 godzin ze względu na dynamiczny charakter choroby [1].

W okresie poprzedzającym wystąpienie bólu brzucha wiele ciężarnych doświadcza dyskomfortu, który może trwać nawet kilka dni. Szacuje się, że około 30–60% ciężarnych odczuwa bóle głowy, a średnio 20% ma objawy wzrokowe. Objawy te często nasilają się w nocy. Zespół HELLP charakteryzuje się nietypowymi symptomami [3].

W związku z tym jego rozpoznanie może być trudne ze względu na podobieństwo objawów do innych stanów klinicznych, co stanowi wyzwanie w diagnostyce różnicowej. Zadaniem lekarza położnika jest uwzględnienie szczegółowych danych z wywiadu klinicznego oraz monitorowanie zmian w wynikach badań laboratoryjnych. Niekiedy podejście terapeutyczne różni się w zależności od rozpoznania, dlatego błędna diagnoza może opóźnić postawienie tej właściwej, co z kolei może negatywnie wpływać na rokowanie dla matki. Ze względu na niejednoznaczne objawy zespół HELLP często jest nieprawidłowo diagnozowany. Dlatego każdy niepokojący objaw wymaga przeprowadzenia badań, aby dokładnie potwierdzić lub wykluczyć obecność zespołu HELLP [4, 7].

Zespół HELLP i zespół antyfosfolipidowy rzadko występują wspólnie, jednak gdy tak się dzieje, przebieg choroby może być ciężki i nietypowy, charakteryzujący się długotrwałą małopłytkowością lub występowaniem już we wczesnym drugim trymestrze ciąży. Przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL, *antiphospholipid antibodies*) mają niekorzystny wpływ na stan śródbłonka, a zespół HELLP jest uważany za chorobę endothelium ze względu na pojawienie się uszkodzeń przed wystąpieniem objawów klinicznych. Glikokortykosteroidy, stosowane w leczeniu obu tych schorzeń, wykazują korzystne działanie poprzez zwiększanie liczby płytek krwi, minimalizację uszkodzeń śródbłonka oraz przyspieszenie procesu powrotu do zdrowia. Ich zastosowanie nie stanowi leczenia przyczynowego, lecz może pomóc w odwracaniu zmian chorobowych. Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych może zwiększać ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby, a zakończenie ciąży może być mniej skuteczne u ciężarnych z obecnością tych przeciwciał [2].

DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

Diagnostyka zespołu HELLP we wczesnym stadium opiera się na identyfikacji trombocytopenii, hemolizy oraz podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych. Kluczowym objawem laboratoryjnym w zespole HELLP jest obniżona liczba płytek krwi (trombocytopenia), następnie występuje podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, a ostatecznie dochodzi do hemolizy wewnątrznaczyniowej [8]. Potwierdzeniem hemolizy wewnątrznaczyniowej są obecność fragmentów erytrocytów w rozmazie krwi obwodowej, aktywność LDH ≥ 600 IU/l oraz obniżone stężenie hemoglobiny. W zespole HELLP typowe są umiarkowane wartości transferazy alaninowej (ALT, *alanine transaminase*) i transferazy asparaginianowej (AST, *aspartate transaminase*) które zazwyczaj nie przekraczają 500 U/l, choć w cięższych przypadkach mogą osiągać wartości nawet 4000 U/l. U 30% pacjentek w zespole HELLP obserwuje się niewielki wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP, *alkaline phosphatase*) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP, *gamma glutamyl transpeptidase*). Wczesnym objawem zespołu HELLP jest spadek liczby płytek krwi (PLT, *platelets*) poniżej 100 G/l [8, 9]. Zespół HELLP został sklasyfikowany na podstawie liczby płytek krwi zgodnie z klasyfikacją Missisipi opracowaną przez Martina. Klasyfikacja ta obejmuje trzy klasy, gdzie klasa 1 to mniej niż 50 000 płytek na milimetr sześcienny, klasa 2 to 50 000–100 000 płytek na milimetr sześcienny, a klasa 3 to 100 000–150 000 płytek na milimetr sześcienny [2].

Po porodzie w krótkim czasie aktywność transaminaz, stężenie bilirubiny i dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactic dehydrogenase*) zazwyczaj powracają do wartości bazowych. W trzecim dniu połogu liczba płytek krwi wzrasta i osiąga ponad 100 G/l po sześciu dniach. Zaobserwowano, że brak wzrostu liczby płytek krwi po czterech dniach od porodu może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak zespół dysfunkcji wielonarządowej. Po porodzie zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi przez cztery dni, co może zapobiec powikłaniom krwotocznym przy wartościach PLT poniżej 40 G/l. W 89% przypadków małopłytkowość po porodzie zanika. Poziomy czasu częściowej tromboplastyny i czasu protrombinowego pozostają w normie na początkowym etapie zespołu HELLP, natomiast stężenie produktów degradacji fibryny oraz kompleksów trombiny z antytrombiną III wzrastają. Podstawowe badania laboratoryjne, które należy wykonać w przypadku podejrzenia zespołu HELLP, to: LDH, morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie aktywności aminotransferaz w surowicy, stężenie bilirubiny, poziom kwasu moczowego, glukozy, kreatyniny i badanie ogólne moczu. Należy również rozważyć wykonanie nieinwazyjnych badań prenatalnych [8, 9].

W wyniku badania krwi można zaobserwować obecność schistocytów, które są małymi nieregularnymi

fragmentami erytrocytów, oraz echinocytów, znanych również jako „krwinki kolczyste”, czyli erytrocytów o zmienionej morfologii z postrzępionymi brzegami. Obie te komórki są charakterystyczne dla niedokrwistości mikroangiopatycznej hemolitycznej i wynikają z interakcji między erytrocytami a pasmami włókniaka. W badaniu krwi można również zauważyć polichromazję, a spadek hematokrytu może być ostatnim objawem hemolizy. Obniżenie poziomu haptoglobiny jest objawem, który występuje wcześniej niż spadek hematokrytu.

Monitorowanie poziomu glukozy we krwi, układu krzepnięcia oraz funkcji nerek odgrywa istotną rolę w diagnostyce i terapii zespołu HELLP. Spadek poziomu glukozy we krwi jest niepokojącym objawem, który według Weinsteina jest głównym czynnikiem prognostycznym zgonu matek. Hipoglikemia jest wynikiem wyczerpania zapasów glikogenu w wątrobie i uwolnienia insuliny z uszkodzonych pęcherzyków trzustkowych spowodowanych obrzękiem komórek. Wyniki badań dotyczących krzepnięcia krwi są zwykle prawidłowe, jednak w przypadku rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego obserwuje się spadek poziomu fibrynogenu oraz wzrost czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny i poziomu D-dimerów. Pacjentki z zespołem HELLP powinny być monitorowane pod kątem diurezy oraz poziomu kreatyniny w surowicy ze względu na ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek.

Francois Audibert i jego zespół wprowadzili pojęcie częściowego zespołu HELLP (*partial HELLP*), które może być zdiagnozowane u ciężarnej kobiety, gdy nie występuje klasyczna triada objawów – hemoliza, zwiększone stężenie enzymów wątrobowych i trombocytopenia – a jedynie jeden lub dwa z tych objawów. Jednym z warunków jest brak jednoznacznej przyczyny tych nieprawidłowości. Według Audiberta DIC występuje rzadziej u kobiet ciężarnych z częściowym zespołem HELLP niż u kobiet z pełnym spektrum objawów tej choroby [4] (Tab. 2).

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Jeśli zachodzi podejrzenie uszkodzenia wątroby w trakcie ciąży, należy wziąć pod uwagę trzy schorzenia: ostre stłuszczenie wątroby w ciąży, ostre wirusowe zapalenie wątroby oraz wewnątrzwątrobową cholestazę ciężarnych. Ostre stłuszczenie wątroby i zespół HELLP manifestują się poprzez mikropęcherzykowe zwyrodnienie tłuszczowe hepatocytów. Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia nie zaleca się przeprowadzania biopsji wątroby w celu rozróżnienia tych dwóch chorób. Oba schorzenia charakteryzują się podobnymi objawami klinicznymi, takimi jak nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu oraz objawy neurologiczne. W 30–50% przypadków ostrego stłuszczenia wątroby w ciąży występuje stan przedrzucawkowy. Aby odróżnić ciążowe

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa zespołu HELLP

Choroby	Wspólne objawy	Objawy różnicujące jednostkę chorobą
Ostre stłuszczenie wątroby w ciąży	Mikropęcherzykowe zwyrodnienie tłuszczowe hepatocytów, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu, objawy neurologiczne, stan przedrzucawkowy	Żółtaczka, gorączka, nasiloną leukocytoza, hipoglikemia, brak małopłytkowości, hemolizy i białkomoczu
Ostre wirusowe zapalenie wątroby	Żółtaczka	Szybki wzrost aktywności aminotransferaz i bilirubiny, brak małopłytkowości, hemolizy i białkomoczu
Wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych	Żółtaczka	Dwu- lub trzykrotny wzrost aktywności fosfatazy zasadowej, dyskretny wzrost g-GT oraz 10- do 100-krotny wzrost stężenia kwasów żółciowych w krwi
Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)	Mikroangiopatia zakrzepowo-zatorowa	Cięższa hemoliza i trombocytopenia z jednoczesną żółtaczką, niski wzrost lub brak wzrostu aktywności aminotransferaz
Zespół hemolityczno-mocznicy (HUS)	Mikroangiopatia zakrzepowo-zatorowa	Cięższa hemoliza i trombocytopenia, możliwość braku wzrostu transaminaz

stłuszczenie wątroby od zespołu HELLP należy zwrócić uwagę na obecność żółtaczki, gorączki, nasilonej leukocytozy i hipoglikemii, które są objawami postępującej niewydolności wątroby. Ostre wirusowe zapalenie wątroby jest najczęstszą przyczyną żółtaczki w trakcie ciąży, a różnicowanie między nim a zespołem HELLP opiera się na szybkim wzroście aktywności aminotransferaz i bilirubiny, a także braku małopłytkowości, hemolizy i białkomoczu. W przypadku wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych, która jest drugą najczęstszą przyczyną żółtaczki w trakcie ciąży, główne objawy kliniczne to swędzenie i żółtaczka. Obecność dwu- lub trzykrotnego wzrostu aktywności fosfatazy zasadowej, dyskretnego wzrostu aktywności γ -GT oraz 10- do 100-krotnego wzrostu stężenia kwasów żółciowych we krwi sugeruje diagnozę cholestazy ciążyowej. W przypadku niejasnego wzrostu aktywności aminotransferaz w trakcie ciąży zaleca się przeprowadzenie badań serologicznych w kierunku zapalenia wątroby [1].

Rozróżnienie zespołu HELLP od rzadkich zagrażających życiu chorób, takich jak zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) i zespół hemolityczno-mocznicy (HUS, *hemolytic uremic syndrome*), stanowi znaczne wyzwanie diagnostyczne, ponieważ często różnią się one od zespołu HELLP jedynie stopniem nasilenia objawów i czasem ich wystąpienia. Podobieństwa patofizjologiczne między zespołem HELLP a innymi schorzeniami polegają na występowaniu mikroangiopatii zakrzepowo-zatorowej, która manifestuje się w przypadku TTP w ośrodkowym układzie nerwowym, w przypadku HUS w nerkach, a w przypadku zespołu HELLP głównie w wątrobie. Klasycznymi objawami klinicznymi TTP są wyraźna małopłytkowość,

gorączka u 60% pacjentów oraz objawy neurologiczne u 30–40% pacjentów. Wymienione objawy występują w 60% przypadków przed 24. tygodniem ciąży. Częstość występowania TTP w czasie ciąży jest tak wysoka, że sama ciąża wydaje się czynnikiem predysponującym do wystąpienia TTP.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa różni się od zespołu HELLP poprzez cięższą hemolizę i trombocytopenię, a także obecność żółtaczki i niewielkiego lub braku wzrostu aktywności aminotransferaz. Noworodki matek cierpiących na TTP zazwyczaj nie wykazują niedokrwistości ani trombocytopenii, podczas gdy w przypadku samoistnej plamicy małopłytkowej (ITP, *idiopathic thrombocytopenic purpura*), spowodowanej przeniesieniem przez łożysko przeciwciał przeciwplatekcyjnych IgG, należy się spodziewać małopłytkowości u dziecka. Diagnostyka i terapia TTP wymagają ścisłej interdyscyplinarnej współpracy lekarzy położników, neonatologów i internistów [1].

Zespół hemolityczno-mocznicy zazwyczaj występuje wśród dzieci, jednak może również pojawić się u dorosłych pacjentek po zastosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych oraz głównie w okresie porodu, kilka dni do dziesięciu tygodni po porodzie. Zespół HELLP często manifestuje się dopiero po porodzie w około 30% przypadków, co utrudnia diagnostykę różnicową. Hemoliza i trombocytopenia są zwykle bardziej widoczne w przypadku HUS, podczas gdy obecność żółtaczki, ciężkiej niewydolności nerek i rozwinięcia nadciśnienia tętniczego są charakterystyczne dla zespołu HELLP. W HUS aktywność transaminaz jest zazwyczaj nieznacznie podwyższona lub nie występuje podwyższenie, w przeciwieństwie do zespołu HELLP. Obecność stanu przedrzucawkowego przed porodem oraz wystąpienie

choroby w ciągu pierwszych trzech dni połogu wskazuje na zespół HELLP [1].

W czasie ciąży około 50% przypadków zespołu antyfosfolipidowego może prowadzić do wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Wykrycie przeciwciał antyfosfolipidowych w tych przypadkach umożliwia precyzyjne rozróżnienie zespołu antyfosfolipidowego od zespołu HELLP lub stanu przedrzucawkowego, które często cechują się brakiem podwyższenia aktywności aminotransferaz. Różnorodność objawów klinicznych zespołu HELLP może wynikać z rzadkich wczesnych objawów lub występowania poważnych współistniejących chorób, będących konsekwencją lub powikłaniem choroby podstawowej lub wynikiem zespołu wielonarządowego. W niektórych przypadkach te choroby mogą nakładać się na typowe objawy zespołu HELLP, co prowadzi do opóźnionej diagnozy [1].

LECZENIE

W leczeniu kluczowe znaczenie mają stopień zaawansowania ciąży oraz stan matki i płodu. W przypadku ciąży, w której występuje zagrożenie życia lub ryzyko trudnego przebiegu zespołu HELLP, zaleca się zakończenie ciąży poprzez cesarskie cięcie. W przypadku ciąży między 27. a 34. tygodniem pacjentce podaje się kortykosteroidy w celu wspomaganie rozwoju płuc dziecka oraz siarczan magnezu. Ponadto stosuje się leki obniżające ciśnienie krwi. Jeśli przebieg choroby jest łagodny, a ciąża trwa poniżej 32. tygodnia, zaleca się leczenie zachowawcze, monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz diurezę, o ile nie występują bóle wątroby. Jeśli liczba płytek krwi spadnie poniżej 20 G/l, co ma miejsce u 38–93% pacjentek z zespołem HELLP, konieczne jest przetoczenie produktów krwiopochodnych [8].

W przypadku podejrzenia zespołu HELLP u kobiet w ciąży zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia tętniczego, pulsu i temperatury, w zależności od stanu klinicznego. Badanie ginekologiczne, w tym pobranie wymazu bakteriologicznego z kanału szyjki macicy, jest istotne ze względu na wysokie ryzyko infekcji. Badania laboratoryjne, takie jak morfologia krwi z oceną liczby płytek, analiza moczu, badania wątrobowe, badania krzepnięcia, stężenie elektrolitów i glukozy, powinny być wykonywane co 12–24 godziny lub częściej w przypadku ciężkiego stanu pacjentki. Ze względu na ryzyko krwaków podtorebkowych wątroby zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego lub tomografii komputerowej jamy brzusznej. W przypadku podejrzenia pęknięcia wątroby pacjentka powinna natychmiast skonsultować się z lekarzem. W celu oceny stanu płodu uwzględnia się wiek ciążowy, odczuwanie ruchów płodu przez ciężarną, badanie kardiograficzne, profil biofizyczny w badaniu

USG oraz analizę przepływów w krążeniu łożyskowo-płodowym. Glikokortykosteroidy stanowią istotny element terapii pacjentek z zespołem HELLP. Przyjmuje się, że włączenie glikokortykosteroidów do terapii pacjentek z tym zespołem wpływa pozytywnie na liczbę płytek krwi, powodując ich stabilizację lub zwiększenie, aktywność enzymu LDH, powodując jej stabilizację lub zmniejszenie, aktywność enzymów AIAT i AspAT, powodując ich stabilizację lub zmniejszenie.

Preferowaną metodą podawania steroidów w przypadku zespołu HELLP po porodzie jest dożylna infuzja deksametazonu w dawkach 10–10–5–5 mg co 12 godzin lub podanie domięśniowe betametazonu w podobnym schemacie dawkowania. Niektórzy autorzy sugerują dawkowanie 10 mg deksametazonu co 12 godzin. Plazmafereza z użyciem świeżo mrożonego osocza może być stosowana jako terapia, która ma na celu usunięcie z krążenia niepotrzebnych kompleksów antygen-przeciwciało i fragmentów krwinek czerwonych, a także uzupełnienie niedoborów czynników krzepnięcia, białek i płynów. Leki hipotensyjne, takie jak dihidralazyna, labetalol, nifedypina i nitrogliceryna, są również stosowane w leczeniu w celu obniżenia nadciśnienia indukowanego ciążą.

W kontekście poporodowym zastosowanie glikokortykosteroidów, takich jak deksametazon, w dawkach 10–10–5–5 mg co 12 godzin, przyspiesza normalizację ciśnienia tętniczego, liczby płytek krwi i poziomu enzymu LDH. To z kolei zmniejsza konieczność przetoczenia preparatów krwiopochodnych, wspomaganie wentylacji lub inwazyjnego monitorowania stanu hemodynamicznego pacjenta. Terapia steroidowa może również zmniejszyć ryzyko powikłań zakaźnych po operacji i skrócić czas hospitalizacji po porodzie.

W przypadkach ciężkiego zespołu HELLP małopłytkowość jest zawsze obecna i może stanowić wyzwanie terapeutyczne w okresie poporodowym. Przed zakończeniem ciąży pacjentka z tym zespołem powinna mieć ocenioną liczbę trombocytów, a w zależności od wyniku należy rozważyć transfuzję koncentratu płytek. Zgodnie z zaleceniami Kanadyjskiego Towarzystwa Położniczo-Ginekologicznego profilaktyczne podawanie płytek krwi nie jest zalecane, jeśli liczba płytek krwi wynosi $> 50\,000/\text{mm}^3$ i nie występują objawy nieprawidłowego krwawienia lub dysfunkcji płytek. Przetaczanie preparatów krwiopochodnych, w tym płytek krwi, należy rozważyć u pacjentek, u których PLT spada poniżej $50\,000/\text{mm}^3$, spada szybko lub występują objawy koagulopatii. Przed porodem naturalnym transfuzja płytek jest niezbędna, gdy PLT spada poniżej $20\,000/\text{mm}^3$. Przed cięciem cesarskim zaleca się transfuzję płytek, gdy PLT spada poniżej $20\,000/\text{mm}^3$. Kortykosteroidy powinny być podawane w przypadku spadku PLT poniżej $50\,000/\text{mm}^3$. Obecnie brakuje wystarczających dowodów na zalecenie

stosowania transfuzji wymiennej osocza i plazmaferezy w leczeniu zespołu HELLP [2].

POWIKŁANIA ZESPOŁU HELLP

Umieralność ciężarnych z zespołem HELLP wynosi od 1% do 25%, co jest związane z poważnymi powikłaniami, takimi jak oddzielenie łożyska, niewydolność wątroby i nerek, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, obrzęk płuc, krwawk podtorebkowy oraz pęknięcie wątroby. Krwawienie śródczaszkowe jest jednym z głównych powodów śmiertelności u kobiet z zespołem HELLP i występuje w od 18% do 80% przypadków. Inne przyczyny to udar mózgu (26% przypadków) i pęknięcie wątroby. Powikłania nerkowe manifestują się mikroangiopatią, zakrzepicą naczyń, zmniejszonym przepływem krwi przez tkankę lub narząd oraz zwężeniem światła tętnicy nerkowej. Niedokrwienie nerek może prowadzić do nadciśnienia tętniczego, niewydolności nerek oraz zakrzepowej mikroangiopatii. Ze względu na wczesne stadium ciąży i powikłania, takie jak opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego i oddzielenie łożyska, występuje wysoka śmiertelność okołoporodowa noworodków u matek z zespołem HELLP. Dzieci urodzone przez matki z zespołem HELLP mają zwiększone ryzyko wcześniactwa. Alarmujące objawy zespołu HELLP nie powinny być lekceważone, ponieważ nieleczone powikłania mogą stanowić zagrożenie dla życia matki i dziecka [8].

Po porodzie u pacjentek z zespołem HELLP lub narażonych na jego wystąpienie nie można mówić o całkowitym wyleczeniu. Wyniki badań laboratoryjnych, takie jak liczba płytek krwi i parametry funkcji wątroby, zwykle pogarszają się w ciągu 24–48 godzin po porodzie, a u około jednej trzeciej pacjentek z tym zespołem objawy mogą pojawić się w początkowym okresie połogu (najczęściej w ciągu 48 godzin po porodzie, ale maksymalnie do 7 dni). Pacjentki z połogowym zespołem HELLP są bardziej narażone na niewydolność nerek i obrzęk płuc w porównaniu z pacjentkami, u których objawy wystąpiły przed porodem. W związku z powyższym pacjentki z połogowym zespołem HELLP powinny podlegać intensywnemu monitorowaniu i leczeniu, aż do zaobserwowania następujących kryteriów: stała tendencja wzrostu liczby płytek krwi, stałe obniżanie się aktywności LDH, diureza wynosząca powyżej 100 ml/godz. przez kolejne 2 godziny bez konieczności podawania płynów ani leków moczopędnych, osiągnięcie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego ($RR < 150/100$ mm Hg), istotna poprawa stanu klinicznego pacjentki oraz zanik powikłań narządowych [2].

ODRĘBNOŚCI ZNIECZULENIA PACJENTKI Z ZESPOŁEM HELLP

Odrębności znieczulenia pacjentki z zespołem HELLP obejmują różnice w wyborze techniki znieczulenia oraz monitorowaniu poziomu płytek krwi. Zespołowi HELLP towarzyszą zaburzenia funkcji wątroby, co może łączyć się z ryzykiem powikłań związanych ze znieczuleniem ogólnym. W związku z tym w przypadku indukcji porodu lub rozwierania szyjki macicy zaleca się preferowanie znieczulenia zewnątrzoponowego.

Podczas rozważania znieczulenia regionalnego u pacjentek z ciężkim stanem przedrzucawkowym, rzucawką i zespołem HELLP istotne jest regularne monitorowanie poziomu płytek krwi. Bezpieczny poziom płytek krwi wynosi około 100 000, jednak istnieje pewna rozbieżność w danych dotyczących minimalnej liczby płytek krwi, pozwalającej na bezpieczne przeprowadzenie znieczuleń regionalnych. W przypadku jakiegokolwiek zmiany w poziomie płytek przed usunięciem cewnika zewnątrzoponowego konieczne może być ponowne ocenienie sytuacji. Jeśli poziom płytek krwi jest niski, należy odczekać, aż ich liczba powróci do odpowiednich wartości, lub rozważyć podanie koncentratu płytek krwi. W przypadku przeciwwskazań do znieczulenia regionalnego, możliwe jest rozważenie alternatywnych metod znieczulenia, takich jak podtlenek azotu lub opioidy podawane dożylnie.

Warto również pamiętać, że po zakończeniu operacji cesarskiego cięcia należy unikać niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek (ONN) oraz wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Jeśli nie ma przeciwwskazań, należy wdrożyć standardową profilaktykę przeciwwzakrzepową [3].

WNIOSKI

1. Zespół HELLP charakteryzuje się specyficznym zestawieniem wyników laboratoryjnych: H dla hemolizy, EL dla podwyższonych poziomów enzymów wątrobowych oraz LP dla małej liczby płytek krwi.
2. Objawy zespołu HELLP często towarzyszą ciężkim stanom przedrzucawkowym, ale mogą też wystąpić jako oddzielne zaburzenia.
3. Częstość występowania zespołu HELLP oscyluje między 0,1% a 0,6% wszystkich ciężarnych.
4. Czynniki predysponujące do wystąpienia zespołu HELLP to: wiek matki powyżej 25. roku życia, czynniki genetyczne oraz wielorództwo, jak również obciążony wywiad położniczy, rasa biała i żółta.

5. Zespół HELLP jest związany z nieprawidłową implantacją trofoblastu, co prowadzi do niedokrwienia łożyska i naczyniowej niewydolności.
6. Zespół HELLP charakteryzuje się objawami takimi jak nudności, wymioty, rozlane bóle brzucha i ból w prawym górnym kwadrancie brzucha.
7. Leczenie zwykle polega na zastosowaniu glikokortykosteroidów, które minimalizują uszkodzenie śródbłonna i przyspieszają powrót do zdrowia.
8. W diagnostyce różnicowej zespołu HELLP należy wziąć pod uwagę ostre stłuszczenie wątroby w ciąży, ostre wirusowe zapalenie wątroby, wewnątrzwątrobową cholestazę ciężarnych, zakrzepową płamicę małopłytkową oraz samoistną płamicę małopłytkową.
9. Śmiertelność ciężarnych z zespołem HELLP wynosi od 1% do 25%.
10. W przypadku pacjentek z ciężkim stanem przedrzucawkowym, rzucawką i zespołem HELLP zaleca się regularne monitorowanie poziomu płytek krwi przed znieczuleniem regionalnym.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

ABSTRACT

The HELLP syndrome is characterized by three symptoms: haemolysis, elevated liver enzyme levels, and a low platelet count. Although not a novel clinical presentation, the term „HELLP” has contributed to raising awareness of this condition, which frequently occurs in pregnant women and can lead to complications in subsequent pregnancies. The precise cause and pathogenesis of the HELLP syndrome remain unknown; however, it is suspected to be a systemic inflammatory disorder that induces symptoms similar to those observed in pre-eclampsia. It is hypothesized that the condition may arise from abnormal trophoblast implantation, resulting in placental ischemia and vascular insufficiency. Significantly elevated levels of von Willebrand factor can give rise to severe complications, including hemorrhages and thromboembolic disease. Symptoms of the HELLP syndrome encompass nausea, vomiting, epigastric or right upper quadrant abdominal pain. Liver rupture represents one of the most serious complications, potentially leading to maternal and fetal mortality. During pregnancy, three diseases should be considered when liver damage is suspected: acute fatty liver of pregnancy, acute viral hepatitis, and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Acute fatty liver of pregnancy and HELLP syndrome share the common feature of microvesicular fatty degeneration of hepatocytes. Differentiating HELLP syndrome from rare, life-threatening conditions such as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS) presents a considerable challenge. TTP is distinguished from HELLP syndrome by more pronounced hemolysis and thrombocytopenia, accompanied by jaundice and minimal or absent elevation in aminotransferase activity. If HELLP syndrome is suspected, regular monitoring of blood pressure, heart rate, and temperature is essential, along with gynecological, laboratory, and ultrasound assessments to evaluate the maternal and fetal status. The administration of glucocorticosteroids represents a crucial aspect of HELLP syndrome management.

Keywords: HELLP syndrome; pregnancy; pre-eclampsia

Gin. Perinat. Prakt. 2023; 8, 3–4: 147–155

Piśmiennictwo

1. Raeh W. Das HELLP-Syndrom – eine interdisziplinäre Herausforderung Dtsch Arztebl. Deutsches Ärzteblatt. 1998; 95(47): A-2997-3002.
2. Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B, Mierzyński R. Zespół HELLP – patogeneza i postępowanie kliniczne. Przegląd Menopauzalny. 2010; 4: 252–260.
3. Suchocki S, Piec P. Zespół HELLP – nadal trudny problem współczesnego położnictwa HELLP syndrome – still challenging problem of current obstetrics. Ginekologia i Położnictwo. 2007; 4(6): 55–65.
4. Khalid F, Mahendrakar N, Tonismae T. Zespół HELLP. W: StatPearls. Treasure Island (Floryda): Wydawnictwo StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560615/> (styczeń 2022).
5. Gardikioti A, Venou TM, Gavriilaki E, et al. Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. Int J Mol Sci. 2022; 23(7), doi: [10.3390/ijms23073851](https://doi.org/10.3390/ijms23073851), indexed in Pubmed: [35409211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35409211/).
6. Alese M, Moodley J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019; 34(1): 117–123, doi: [10.1080/14767058.2019.1572737](https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1572737).
7. Dusse L, Alpoim P, Silva J, et al. Revisiting HELLP syndrome. Clinica Chimica Acta. 2015; 451: 117–120, doi: [10.1016/j.cca.2015.10.024](https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.024).
8. Baszczuk A, Szlachetowska E, Kopczyński Z. Laboratoryjna Diagnostyka Różnicowa Zespołu HELLP. Nowiny Lekarskie. 2011; 80(6): 461–468, doi: [10.5604/08674043](https://doi.org/10.5604/08674043).
9. Palmrich P, Binder C, Zeisler H. Świadomość położników w zakresie długoterminowych zagrożeń u kobiet ze stanem przedrzucawkowym lub zespołem HELLP w wywiadzie. Arch Gynecol Obstet. 2021.

Odmienności funkcjonowania układu renina–angiotensyna–aldosteron w ciąży

Variations in the function of the renin–angiotensin–aldosterone system in pregnancy

Paweł Pietruski, Katarzyna Kosińska-Kaczyńska

Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

STRESZCZENIE

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS) jest jednym z najważniejszych systemów utrzymujących ciśnienie krwi i równowagę wodno-elektrolitową. Szereg zachodzących w nim w trakcie ciąży zmian pozwala na prawidłową implantację, rozwój łożyska oraz utrzymanie przepływu maciczo-łożyskowego. Większość elementów układu wykazuje w ciąży zwiększoną ekspresję, układ krwionośny pozostaje jednak oporny na działanie wazokonstrykcyjne RAAS. Dysregulacja RAAS oraz obecność przeciwciał przeciwko receptorom angiotensyny typu 1 odgrywają istotną rolę w patogenezie stanu przedrzucawkowego, indukując nadwrażliwość na angiotensynę II.

Słowa kluczowe: renina; angiotensyna; angiotensynogen; ciąża; stan przedrzucawkowy

Gin. Perinat. Prakt. 2023; 8, 3–4: 156–162

WSTĘP

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensin–aldosterone system*) jest jednym z najważniejszych systemów utrzymujących ciśnienie krwi i równowagę wodno-elektrolitową. Jest to układ enzymatyczno-hormonalny, który kontroluje objętość krwi krążącej i stężenie jonów sodowych i potasowych. Układ renina–angiotensyna–aldosteron jest układem działającym w całym organizmie, natomiast układ renina–angiotensyna (RAS, *renin–angiotensin system*) występuje lokalnie w tkankach i narządach.

Układ renina–angiotensyna–aldosteron jest złożonym układem peptydów, enzymów i receptorów, które tworzą sieć wzajemnych interakcji. Jego pierwszym elementem jest renina. Powstaje ona z proreniny w komórkach przykłębuszkowych nerek i jest wydzielana do krążenia w momencie spadku ogólnoustrojowego ciśnienia tętniczego lub objętości krwi. Renina jest enzymem proteolitycznym, przekształcającym angiotensynogen,

wytwarzany w wątrobie, mózgu, sercu, ścianach naczyń krwionośnych, nerkach i nadnerczach, w angiotensynę I (ANG I). Sama prorenina wydaje się także mieć aktywność biologiczną, łącząc się ze swoistym receptorem [P(PR)] [1]. Stężenie proreniny jest znacząco wyższe niż aktywnej reniny w krążeniu [2]. Rozpuszczalna forma receptora P(PR) została także zidentyfikowana we krwi krążącej [3].

Enzym konwertujący angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), produkowany przez komórki śródbrzońka, głównie w płucach, przekształca ANG I w angiotensynę II (ANG II). Angiotensyna II jest silnym środkiem wazokonstrykcyjnym oraz reguluje wytwarzanie aldosteronu; jednakże wywiera także wielokierunkowe działanie biologiczne poprzez dwa główne typy receptorów: receptor angiotensyny typu 1 (AT₁R) i receptor angiotensyny typu 2 (AT₂R). Receptor AT₁R ulega ekspresji głównie w ścianach naczyń krwionośnych, sercu, nerkach, nadnerczach i centralnym układzie nerwowym. Jego stymulacja powoduje skurcz naczyń krwionośnych,

wchłanianie zwrotnego sodu w nerkach, uwalnianie aldosteronu, aktywację układu współczulnego, stymuluje angiogenezę i proliferację komórek, działa prozapalnie i zmniejsza produkcję tlenku azotu [2, 4]. Receptory AT_2R występują w sercu, nerkach, centralnym układzie nerwowym, macicy i jajnikach, jednakże ich ekspresja jest niższa niż AT_1R . Stymulacja AT_2R hamuje podziały komórkowe, nasila apoptozę, powoduje rozszerzenie naczyń i bierze udział implantacji ciąży [4].

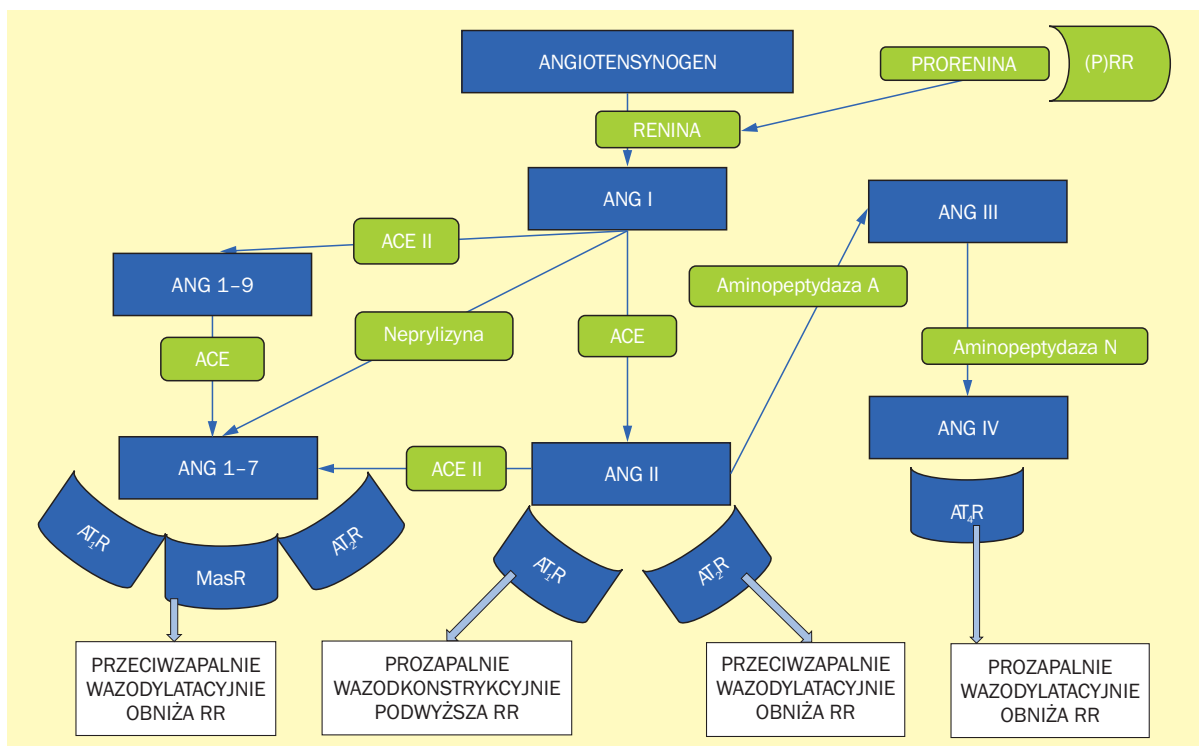
Angiotensyna II może być przekształcana w angiotensynę IV (ANG IV) i angiotensynę III (ANG III), dalej przekształcaną w ANG IV. Angiotensyna III wykazuje również silne działanie biologiczne. W nerkach poprzez wiązanie z AT_2R indukuje wydalanie sodu z moczem [5]. Angiotensyna IV natomiast wiąże się z receptorem angiotensyny typu 4 (AT_4R), a w mniejszym stopniu z AT_1R i AT_2R [1]. Receptor AT_4R (zwany inaczej aminopeptydazą regulowaną przez insulinę) indukuje hipertrofię, waskularyzację, nasila odczyn zapalny oraz ma działanie wazodylatacyjne. Poprzez wiązanie z AT_4R ANG IV zwiększa przepływ nerkowy.

Aldosteron jest hormonem steroidowym wytwarzanym przez korę nadnerczy. Podstawową funkcją aldosteronu jest regulacja gospodarki wodno-elektrolitowej poprzez działanie na kanaliki dystalne, zwiększanie

wchłaniania zwrotnego sodu oraz wydzielanie jonów potasu i wodoru do światła kanalika.

Angiotensyna 1-7 (ANG 1-7) powstaje bezpośrednio z ANG II pod wpływem homologu enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-2, *angiotensin-converting enzyme 2*) oraz z angiotensyny 1-9 (ANG 1-9), która powstaje z ANG I. Enzym ACE-2 występuje w komórkach śródbłonna. Angiotensyna 1-7 jest wytwarzana w wielu narządach, między innymi nerkach, sercu, podwzgórzu i jajniku. Oddziałuje z AT_1R i AT_2R , ale działa także jako czynnik rozszerzający naczynia krwionośne poprzez receptor Mas (*MasR*, *Mas receptor*) [4, 6]. Aktywacja MasR prowadzi do zwiększonego uwalniania tlenku azotu, kinin i prostaglandyn, rozszerzenia naczyń krwionośnych i obniżenia ciśnienia tętniczego. Schemat układu RAAS zilustrowano na rycinie 1.

Oprócz RAAS istnieją także lokalne tkankowe układy renina-angiotensyna, obecne głównie w mięśniu sercowym, ścianie naczyń krwionośnych, nerkach, nadnerczach i ośrodkowym układzie nerwowym. Układy RAS w jajnikach, łożysku i nerkach odgrywają szczególną rolę w rozwoju ciąży. Uważa się, że RAS jest głównym układem, kontrolującym odpowiedni dopływ krwi do krążenia płodowo-łożyskowego.



Rycina 1. Schemat układu renina-angiotensyna-aldosteron w ciąży

ACE – enzym konwertujący angiotensynę; ACE-2 – enzym konwertujący angiotensynę 2; ANG I – angiotensyna I; ANG II – angiotensyna II; ANG III – angiotensyna III; ANG IV – angiotensyna IV; ANG 1-7 – angiotensyna 1-7; AT_1R – receptor angiotensyny typ 1; AT_2R – receptor angiotensyny typ 2; AT_4R – receptor angiotensyny typ 4; MasR – receptor Mas; P(RR) – receptor proreniny; RR – ciśnienie tętnicze

ODMIENNOŚCI FUNKCJONOWANIA RAAS W CIĄŻY

W czasie ciąży zachodzi szereg zmian w układzie RAAS, które mają kluczowe znaczenie dla prawidłowego rozwoju jaja płodowego. Już w II fazie cyklu miesięczkowego renina jest wytwarzana i uwalniana dodatkowo przez jajniki i doczesną. Zwiększa się stężenie proreniny we krwi, która osiąga maksimum pomiędzy 8. a 12. tygodniem [7, 8]. Od początku ciąży zwiększa się także aktywność reninowa osocza. Jest to wtórna reakcja na obniżenie ciśnienia obwodowego, wzrost filtracji w nerkach oraz nasilone wydalanie sodu, indukowane przez wysokie stężenie progesteronu. Zmiany te powodują stopniowe zwiększanie stężenia reniny do około 20. tygodnia ciąży, które następnie osiąga plateau [2].

Wysokie stężenie estrogenów, wytwarzanych przez łożysko, nasila produkcję angiotensynogenu w wątrobie. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem 17 β -estradiolu i estriolu a stężeniem angiotensynogenu [9]. Prowadzi to do zwiększenia stężenia ANG II w osoczu ciężarnych w porównaniu do kobiet niebędących w ciąży. Stężenie angiotensynogenu zwiększa się wraz z rozwojem ciąży, osiągając maksimum w terminie porodu [6]. Poza białkiem w formie monomeru, produkowanym przez wątrobę, w krążeniu ciężarnych stwierdzono także polimeryczne formy angiotensynogenu o większej masie cząsteczkowej. Ich stężenie także zwiększa się wraz z rozwojem ciąży. W łożysku i błonach owodniowych zidentyfikowano aż 5 różnych form angiotensynogenu o większej masie cząsteczkowej, natomiast we krwi kobiety ciężarnej istnieją 3 różne formy tego białka [10]. Nasilona produkcja angiotensynogenu skutkuje wysokim stężeniem ANG II w krążeniu ciężarnych. Nasileniu ulega również produkcja aldosteronu [11].

Enzym ACE jest jedynym elementem RAAS, którego stężenie w czasie ciąży w krwi matczynej nie zmienia się lub jest nawet obniżone [4, 11, 12]. Natomiast ACE-2 wykazuje wysoką ekspresję na powierzchni syncytiotrofoblastu we wczesnej ciąży, podczas gdy w terminie porodu jego ekspresja jest niższa [13]. Z związku z tym krążąca ANG II jest przekształcana do ANG 1-7 w łożysku i zapewnia utrzymanie przepływu łożyskowego [2]. W czasie ciąży zwiększa się także stężenie krążącej ACE-2 [14].

Stężenie ANG II zwiększa się we krwi ciężarnych od pierwszego trymestru, pod koniec ciąży osiągając stężenia o około 50% wyższe niż u kobiet niebędących w ciąży [15, 16]. Początkowo wyższe stężenia wynikają z nasilonej produkcji angiotensynogenu w wątrobie. Prawdopodobnie ANG II wywiera kluczowy wpływ na angiogenezę łożyskową poprzez wiązanie z AT₁R.

Stężenie ANG 1-7 w ciąży jest również podwyższone, osiągając w terminie porodu wartości o około 1/3 wyższe niż u nieciężarnych [11, 15]. Prawdopodobnie wynika

to z intensywnego przekształcania ANG II w ANG 1-7 poprzez ACE-2 na powierzchni łożyska [2]. Przypuszcza się także, że zwiększona konwersja ANG II do ANG 1-7 może zachodzić również w nerkach na skutek zwiększonej ekspresji ACE-2 w tym narządzie [17].

W ciąży zmienia się także ekspresja receptorów angiotensyny. W badaniach na zwierzętach wykazano, iż estradiol indukuje supresję AT₁R w ścianach naczyń krwionośnych, zwiększa natomiast ekspresję AT₂R [2, 18]. Prawdopodobnie analogiczne zmiany mają miejsce także u kładzie krwionośnym kobiet w ciąży. Receptory AT₂R występują w ścianach tętnic macicznych, a to dzięki ich funkcji wazodylatacyjnej pozwala na utrzymanie odpowiedniego dopływu krwi do przestrzeni międzykosmkowej [2]. Badania na owcach wykazały jednak, iż niwelowanie wazokonstrykcyjnego wpływu ANG II na naczynia krwionośne poprzez AT₂R ma swoje ograniczenia. W przypadku długotrwałego utrzymywania się wysokich stężeń ANG II dochodzi do obniżenia ekspresji receptorów AT₂R i utraty ich ochronnego wpływu na naczynia maciczne [19]. Receptor AT₄R jest enzymem identycznym z oksytocynazą łożyskową, pełni więc istotną funkcję w relaksacji mięśnia macicy w czasie ciąży [20].

Pomimo iż w czasie ciąży stężenie ANG II wzrasta, fizjologicznie ciężarne są odporne na jej działanie wazokonstrykcyjne. Istnieje kilka hipotez wyjaśniających to zjawisko. Przypuszcza się, że progesteron może zmniejszać wrażliwość na ANG II. Receptory AT₁R mają formę monomeryczną i są inaktywowane przez reaktywne formy tlenu [21, 22]. W tętnicach macicznych ekspresja AT₁R jest podobna jak u kobiet niebędących w ciąży, natomiast ekspresja AT₂R jest znacznie zwiększona. Dzięki aktywacji AT₂R utrzymuje się wysoki macicznie-łożyskowy przepływ krwi [2, 11].

UKŁADY RAS KLUCZOWE DLA ROZWOJU CIĄŻY

Tkankowe RAS o największym znaczeniu dla prawidłowego rozwoju ciąży to układ jajnikowy, łożyskowy, doczesnowy i nerkowy [2]. Pozanerkowe RAS nie tylko wpływają na implantację, rozwój łożyska oraz utrzymanie krążenia maczyno-łożyskowego, ale również oddziałują na systemowy RAAS. Układ RAS jest obecny w macicy, łożysku, błonach owodniowych i płynie owodniowym [23]. W trofoblaście wykazuje ekspresję już od 6. tygodnia ciąży i jest najbardziej aktywny w I trymestrze [24]. W trofoblaście zidentyfikowano proreninę, reninę, angiotensynogen, ACE, ANG I i ANG II [22]. Gonadotropina kosmówkowa indukuje produkcję i wydzielanie proreniny przez łożysko i jajniki [25]. Chymaza, proteaza serynowa podobna do chymotrypsyny, jest wytwarzana przez syncytiotrofoblast i przekształca ANG I w ANG II [22]. Angiotensyna II, poprzez wiązanie z AT₁R w łożysku,

indukuje proliferację, angiogenezę i inwazję trofoblastu. W późniejszej ciąży aktywność RAS ulega zmniejszeniu, osiągając najniższy poziom w terminie porodu [24]. W drzewie kosmowym dominuje ANG II, występuje duża ekspresja AT₁R i niska MasR [26]. Naczynia krwionośne płodu także wykazują wysoką ekspresję receptorów AT₁R [11].

W doczesnej natomiast dochodzi do zmniejszenia ekspresji AT₁R, AT₂R i MasR w porównaniu do endometrium kobiet nie ciężarnych [27]. Dominującym peptydem układu są ANG 1-7 oraz receptory AT₂R [28, 29].

ROLA UKŁADU RAAS W ROZWOJU STANU PRZEDRZUCAWKOWEGO

W ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym istnieje szereg odmienności funkcjonowania układu RAAS. Większość komponentów układu występuje w niższym stężeniu w porównaniu do ciąż niepowikłanych nadciśnieniem tętniczym [14]. W przeważającej części opublikowanych badań opisywano niższe stężenia ANG I, ANG II, ANG 1-7, aldosteronu i ACE-2 w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym [14, 30]. Co więcej, opisano nawet odwrotną korelację pomiędzy nasileniem stanu przedrzucawkowego a stężeniem ANG II we krwi kobiety ciężarnej [31]. Zaobserwowano także wyższe stężenia polimerycznych form angiotensynogenu o większej masie cząsteczkowej niż we krwi ciężarnych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [32]. Najistotniejszą w etiopatogenezie stanu przedrzucawkowego wydaje się wzajemna zależność między stężeniem ANG II a ANG 1-7 [24]. Natomiast dane dotyczące reniny i proreniny są sprzeczne. Annat i wsp. obserwowali wyższe stężenia reniny i proreniny u kobiet ze stanem przedrzucawkowym, natomiast inni autorzy opisywali niższe stężenia hormonów we krwi kobiet z preeklampsją [33–36]. W części prac nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic [37, 38]. Ciekawą obserwację poczynili Verdonk i wsp., rejestrując zależność pomiędzy aktywnością reninową osocza oraz stężeniem reniny a stosunkiem rozpuszczalnej fms-podobnej kinazy tyrozynowej (sFlt-1, *soluble fms-like tyrosine kinase-1*) do łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF, *placenta growth factor*), które są głównymi biomarkerami stanu przedrzucawkowego [39].

Aktywność ACE i ACE-2 w przebiegu stanu przedrzucawkowego nie jest do końca poznana. W literaturze można znaleźć publikacje opisujące brak różnic w stężeniu ACE we krwi pomiędzy ciężarnymi z nadciśnieniem i bez nadciśnienia [40, 41] lub wyższe stężenia ACE w stanie przedrzucawkowy [42–44]. Natomiast Taman-

na i wsp. zaobserwowali niższe stężenia ACE i ACE-2 u ciężarnych z preeklampsją [14].

W ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym zaobserwowano zwiększoną wrażliwość naczyń krwionośnych na ANG II. Istnieje kilka hipotez wyjaśniających to zjawisko. U ciężarnych z preeklampsją dochodzi do zwiększonej ekspresji AT₁R w błonie mięśniowej naczyń krwionośnych, co skutkuje intensywnym działaniem wazokonstrykcyjnym ANG II i podwyższeniem ciśnienia tętniczego [11]. Nadekspresję AT₁R zaobserwowano także w tętnicach macicznych kobiet ze stanem przedrzucawkowym [45]. Receptory AT₁R występują w formie heterodimerów z receptorem bradykininy i w tej formie są odporne na inaktywację przez reaktywne formy tlenu, przez co pozostają wrażliwe na ANG II [22]. Opisano także obecność przeciwciał przeciwko AT₁R (AT₁-AA) w klasie IgG we krwi kobiet ze stanem przedrzucawkowym [46]. Przeciwciała te mają zdolność wiązania AT₁R i ich aktywacji, powodując wazokonstrykcję. W badaniach na zwierzętach wykazano, iż podanie myszom AT₁-AA wyizolowanych z osocza kobiet z preeklampsją powoduje wystąpienie u zwierząt objawów stanu przedrzucawkowego [47]. Przeciwciała AT₁-AA indukują również produkcję sFlt-1 przez trofoblast [47]. Siddiqui i wsp. wykazali, iż ponad 95% kobiet z preeklampsją ma obecne w osoczu przeciwciała AT₁-AA, a ich stężenie koreluje z nasileniem stanu przedrzucawkowego oraz stężeniem sFlt-1 [48]. Zwiększona wrażliwość na ANG II oraz zmniejszone stężenie ANG 1-7 prawdopodobnie odpowiadają za podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, natomiast niskie stężenie ANG 1-7 wpływa na uszkodzenie podocytów i wystąpienie białkomoczu w przebiegu stanu przedrzucawkowego [11].

Natomiast łożyskowa ekspresja ANG 1-7 i ACE-2 nie różni się pomiędzy niepowikłanymi ciążami a ciążami ze stanem przedrzucawkowym, co może świadczyć o odmiennych mechanizmach regulujących łożyskowy RAS [49, 50]. W łożysku dochodzi do nadekspresji AT₁R [51]. Opisano także wyższe stężenia proreniny, reniny i ANG II, a mniejszą ekspresję MasR w trofoblaście [52–54]. Według Lumbers i wsp. nieprawidłowa placentacja indukuje nadmierną produkcję reniny i innych komponentów układu RAS przez łożysko. Syncytiotrofoblast uwalnia do krążenia matczynej mikropęcherzyki i egzosomy zawierające białka i peptydy RAS oraz miRNA, które wpływają na mRNA RAS. Czynniki te, jak również przeciwciała aktywujące AT₁-AA, wywierają hamujący wpływ na RAAS i aktywujący wpływ na tkankowe RAS. Omawiane zależności odgrywają rolę w etiopatogenezie stanu przedrzucawkowego [24].

WNIOSKI

Układ RAAS i tkankowe systemy RAS pełnią istotną rolę w utrzymaniu homeostazy. Zachodzące w nich zmiany w ciąży pozwalają na prawidłową implantację, rozwój łożyska oraz utrzymanie przepływu maciczno-łożyskowego. Dysregulacja RAAS oraz obecność przeciwciał AT₁-AA odgrywają istotną rolę w patogenezie stanu przedrzucawkowego.

Informacje o artykule i deklaracje

Wkład autorski

Paweł Pietruski – przegląd piśmiennictwa, napisanie manuskryptu; Katarzyna Kosińska-Kaczyńska – redakcja i nadzór merytoryczny.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

ABSTRACT

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the most important systems maintaining blood pressure and water-electrolyte balance. A number of changes that occur in it during pregnancy allow for proper implantation, placental development and maintenance of uteroplacental flow. Most elements of the system show increased expression in pregnancy, but the circulatory system remains resistant to the vasoconstrictive effects of the RAAS. Dysregulation of the RAAS and the presence of antibodies to angiotensin type 1 receptors play an important role in the pathogenesis of preeclampsia by inducing angiotensin II hypersensitivity.

Keywords: reni; angiotensin; angiotensinogen; pregnancy; pre-eclampsia

Gin. Perinat. Prakt. 2023; 8, 3–4: 156–162

Piśmiennictwo

1. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest.* 2002; 109(11): 1417–1427, doi: [10.1172/JCI14276](https://doi.org/10.1172/JCI14276), indexed in Pubmed: [12045255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12045255/).
2. Lumbers E, Pringle K. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014; 306(2): R91–R101, doi: [10.1152/ajpregu.00034.2013](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00034.2013), indexed in Pubmed: [24089380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089380/).
3. Nguyen G. Renin, (pro)renin and receptor: an update. *Clin Sci (Lond).* 2011; 120(5): 169–178, doi: [10.1042/CS20100432](https://doi.org/10.1042/CS20100432), indexed in Pubmed: [21087212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21087212/).
4. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta.* 2008; 29(9): 763–771, doi: [10.1016/j.placenta.2008.06.011](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.06.011), indexed in Pubmed: [18687466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18687466/).
5. Kemp BA, Bell JF, Rottkamp DM, et al. Intrarenal angiotensin III is the predominant agonist for proximal tubule angiotensin type 2 receptors. *Hypertension.* 2012; 60(2): 387–395, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191403](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191403), indexed in Pubmed: [22689743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689743/).
6. Lumbers ER, Delforce SJ, Arthurs AL, et al. Causes and consequences of the dysregulated maternal renin-angiotensin system in preeclampsia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 563, doi: [10.3389/fendo.2019.00563](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00563), indexed in Pubmed: [31551925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31551925/).
7. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Analysis of changes in the renin-angiotensin system during pregnancy. *Clin Sci.* 1972; 42(4): 479–488, doi: [10.1042/cs0420479](https://doi.org/10.1042/cs0420479), indexed in Pubmed: [4336430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4336430/).
8. Derckx FH, Alberda AT, de Jong FH, et al. Source of plasma prorenin in early and late pregnancy: observations in a patient with primary ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65(2): 349–354, doi: [10.1210/jcem-65-2-349](https://doi.org/10.1210/jcem-65-2-349), indexed in Pubmed: [2439529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2439529/).
9. Baker PN, Broughton Pipkin F, Symonds EM. Platelet angiotensin II binding and plasma renin concentration, plasma renin substrate and plasma angiotensin II in human pregnancy. *Clin Sci (Lond).* 1990; 79(4): 403–408, doi: [10.1042/cs0790403](https://doi.org/10.1042/cs0790403), indexed in Pubmed: [2171863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2171863/).
10. Tewksbury DA. Quantitation of five forms of high molecular weight angiotensinogen from human placenta. *Am J Hypertens.* 1996; 9(10 Pt 1): 1029–1034, doi: [10.1016/0895-7061\(96\)00175-6](https://doi.org/10.1016/0895-7061(96)00175-6), indexed in Pubmed: [8896657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8896657/).
11. Leal CR, Costa LB, Ferreira GC, et al. Renin-angiotensin system in normal pregnancy and in preeclampsia: A comprehensive review. *Pregnancy Hypertens.* 2022; 28: 15–20, doi: [10.1016/j.preghy.2022.01.011](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.01.011), indexed in Pubmed: [35149272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35149272/).
12. Parente JV, Franco JG, Greene LJ, et al. Angiotensin-converting enzyme: serum levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 135(5): 586–589, doi: [10.1016/s0002-9378\(16\)32981-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)32981-7), indexed in Pubmed: [228554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/228554/).
13. Pringle KG, Tadros MA, Callister RJ, et al. The expression and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: roles in trophoblast invasion and angiogenesis? *Placenta.* 2011; 32(12): 956–962, doi: [10.1016/j.placenta.2011.09.020](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.09.020), indexed in Pubmed: [22018415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018415/).
14. Tamanna S, Clifton VL, Rae K, et al. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in pregnancy: preeclampsia and small for gestational age. *Front Physiol.* 2020; 11: 590787, doi: [10.3389/fphys.2020.590787](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.590787), indexed in Pubmed: [33101066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101066/).
15. Brosnihan KB, Neves LAA, Anton L, et al. Enhanced expression of Ang-(1-7) during pregnancy. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37(8): 1255–1262, doi: [10.1590/s0100-879x2004000800017](https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000800017), indexed in Pubmed: [15273828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15273828/).

16. Baker PN, Broughton Pipkin F, Symonds EM. Platelet angiotensin II binding and plasma renin concentration, plasma renin substrate and plasma angiotensin II in human pregnancy. *Clin Sci (Lond)*. 1990; 79(4): 403–408, doi: [10.1042/cs0790403](https://doi.org/10.1042/cs0790403), indexed in Pubmed: [2171863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2171863/).
17. Valdes G, Kaufmann P, Corthorn J, et al. Vasodilator factors in the systemic and local adaptations to pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7: 79, doi: [10.1186/1477-7827-7-79](https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-79), indexed in Pubmed: [19646248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19646248/).
18. Sampson AK, Hilliard LM, Moritz KM, et al. The arterial depressor response to chronic low-dose angiotensin II infusion in female rats is estrogen dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012; 302(1): R159–R165, doi: [10.1152/ajp-regu.00256.2011](https://doi.org/10.1152/ajp-regu.00256.2011), indexed in Pubmed: [22031787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22031787/).
19. McMullen JR, Gibson KJ, Lumbers ER, et al. Selective down-regulation of AT2 receptors in uterine arteries from pregnant ewes given 24-h intravenous infusions of angiotensin II. *Regul Pept*. 2001; 99(2–3): 119–129, doi: [10.1016/s0167-0115\(01\)00242-7](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(01)00242-7), indexed in Pubmed: [11384773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11384773/).
20. Mustafa T, Chai SY, May CN, et al. Oxytocinase/insulin-regulated aminopeptidase is distributed throughout the sheep, female reproductive tract and is regulated by oestrogen in the uterus. *Regul Pept*. 2004; 122(2): 85–89, doi: [10.1016/j.reg-pep.2004.05.004](https://doi.org/10.1016/j.reg-pep.2004.05.004), indexed in Pubmed: [15380925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380925/).
21. AbdAlla S, Lother H, el Massiery A, et al. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med*. 2001; 7(9): 1003–1009, doi: [10.1038/nm0901-1003](https://doi.org/10.1038/nm0901-1003), indexed in Pubmed: [11533702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11533702/).
22. Irani RA, Xia Y. Renin angiotensin signaling in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011; 31(1): 47–58, doi: [10.1016/j.semnephrol.2010.10.005](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.10.005), indexed in Pubmed: [21266264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21266264/).
23. Pringle KG, Tadros MA, Callister RJ, et al. The expression and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: roles in trophoblast invasion and angiogenesis? *Placenta*. 2011; 32(12): 956–962, doi: [10.1016/j.placenta.2011.09.020](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.09.020), indexed in Pubmed: [22018415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018415/).
24. Lumbers ER, Delforce SJ, Arthurs AL, et al. Causes and consequences of the dysregulated maternal renin-angiotensin system in preeclampsia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 563, doi: [10.3389/fendo.2019.00563](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00563), indexed in Pubmed: [31551925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31551925/).
25. Poisner AM. Regulation of utero-placental prorenin. *Adv Exp Med Biol*. 1995; 377: 411–426, doi: [10.1007/978-1-4899-0952-7_31](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0952-7_31), indexed in Pubmed: [7484444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7484444/).
26. Anton L, Merrill DC, Neves LAA, et al. Activation of local chorionic villi angiotensin II levels but not angiotensin (1–7) in preeclampsia. *Hypertension*. 2008; 51(4): 1066–1072, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103861](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103861), indexed in Pubmed: [18259034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18259034/).
27. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, et al. An update on the tissue renin angiotensin system and its role in physiology and pathology. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019; 6(2), doi: [10.3390/jcdd6020014](https://doi.org/10.3390/jcdd6020014), indexed in Pubmed: [30934934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30934934/).
28. Anton L, Merrill DC, Neves LAA, et al. The uterine placental bed Renin-Angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology*. 2009; 150(9): 4316–4325, doi: [10.1210/en.2009-0076](https://doi.org/10.1210/en.2009-0076), indexed in Pubmed: [19520788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19520788/).
29. Anton L, Merrill DC, Neves LAA, et al. Activation of local chorionic villi angiotensin II levels but not angiotensin (1–7) in preeclampsia. *Hypertension*. 2008; 51(4): 1066–1072, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103861](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103861), indexed in Pubmed: [18259034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18259034/).
30. Tamanna S, Lumbers ER, Morosin SK, et al. ACE2: a key modulator of the renin-angiotensin system and pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021; 321(6): R833–R843, doi: [10.1152/ajp-regu.00211.2021](https://doi.org/10.1152/ajp-regu.00211.2021), indexed in Pubmed: [34668428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34668428/).
31. Leañós-Miranda A, Méndez-Aguilar F, Molina-Pérez CJ, et al. Lower circulating angiotensin II levels are related to the severity of preeclampsia and its risk as disclosed by a specific bioassay. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(39): e12498, doi: [10.1097/MD.00000000000012498](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012498), indexed in Pubmed: [30278540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30278540/).
32. Weyer K, Glerup S. Placental regulation of peptide hormone and growth factor activity by proMBP. *Biol Reprod*. 2011; 84(6): 1077–1086, doi: [10.1095/biolreprod.110.090209](https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.090209), indexed in Pubmed: [21270431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270431/).
33. Annat G, Chappe J, Vincent M, et al. A longitudinal study of plasma renin activity during normal and preeclamptic pregnancy. *Biomedicine*. 1981; 35(6): 195–197, indexed in Pubmed: [7039710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7039710/).
34. Furuhashi N, Tsujiei M, Kimura H, et al. Plasma renin activity, angiotensin II, prostacyclin and thromboxane A2 concentrations in 139 preeclamptic patients. *Tohoku J Exp Med*. 1990; 162(3): 235–241, doi: [10.1620/tjem.162.235](https://doi.org/10.1620/tjem.162.235), indexed in Pubmed: [2091325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2091325/).
35. Brown MA, Reiter L, Rodger A, et al. Impaired renin stimulation in pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 1994; 86(5): 575–581, doi: [10.1042/cs0860575](https://doi.org/10.1042/cs0860575), indexed in Pubmed: [8033511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8033511/).
36. Brown MA, Wang J, Whitworth JA. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 1997; 19(5–6): 713–726, doi: [10.3109/10641969709083181](https://doi.org/10.3109/10641969709083181), indexed in Pubmed: [9247750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9247750/).
37. Matinlauri I, Ekblad U, Mäenpää K, et al. Total renin in pre-eclampsia. *Clin Chim Acta*. 1995; 234(1–2): 163–170, doi: [10.1016/0009-8981\(94\)05979-3](https://doi.org/10.1016/0009-8981(94)05979-3), indexed in Pubmed: [7758216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7758216/).
38. Langer B, Grima M, Coquard C, et al. Plasma active renin, angiotensin I, and angiotensin II during pregnancy and in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1998; 91(2): 196–202, doi: [10.1016/s0029-7844\(97\)00660-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00660-1), indexed in Pubmed: [9469275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9469275/).
39. Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Hypertension*. 2015; 65(6): 1316–1323, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05267](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05267), indexed in Pubmed: [25870197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25870197/).
40. Tamura T, Johanning GL, Goldenberg RL, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on pregnancy outcome, enzyme activity, and zinc concentration. *Obstet Gynecol*. 1996; 88(4 Pt 1): 497–502, doi: [10.1016/0029-7844\(96\)00239-6](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00239-6), indexed in Pubmed: [8841206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8841206/).
41. Langer B, Grima M, Coquard C, et al. Plasma active renin, angiotensin I, and angiotensin II during pregnancy and in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1998; 91(2): 196–202, doi: [10.1016/s0029-7844\(97\)00660-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00660-1), indexed in Pubmed: [9469275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9469275/).
42. Velloso EP, Vieira R, Cabral AC, et al. Reduced plasma levels of angiotensin-(1-7) and renin activity in preeclamptic patients are associated with the angiotensin I-converting enzyme deletion/deletion genotype. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(4): 583–590, doi: [10.1590/s0100-879x2007000400018](https://doi.org/10.1590/s0100-879x2007000400018), indexed in Pubmed: [17401503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17401503/).
43. Ito M, Itakura A, Ohno Y, et al. Possible activation of the renin-angiotensin system in the fetoplacental unit in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(4): 1871–1878, doi: [10.1210/jcem.87.4.8422](https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8422), indexed in Pubmed: [11932332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11932332/).

44. Brosnihan KB, Neves LAA, Anton L, et al. Enhanced expression of Ang-(1–7) during pregnancy. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37(8): 1255–1262, doi: [10.1590/s0100-879x2004000800017](https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000800017), indexed in Pubmed: [15273828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15273828/).
45. Danyel LA, Schmerler P, Paulis L, et al. Impact of AT2-receptor stimulation on vascular biology, kidney function, and blood pressure. *Integr Blood Press Control.* 2013; 6: 153–161, doi: [10.2147/IBPC.S34425](https://doi.org/10.2147/IBPC.S34425), indexed in Pubmed: [24379697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379697/).
46. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest.* 1999; 103(7): 945–952, doi: [10.1172/JCI4106](https://doi.org/10.1172/JCI4106), indexed in Pubmed: [10194466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10194466/).
47. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension.* 2008; 51(4): 1010–1019, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.097790](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.097790), indexed in Pubmed: [18259044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18259044/).
48. Siddiqui AH, Irani RA, Blackwell SC, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia: correlation with disease severity. *Hypertension.* 2010; 55(2): 386–393, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140061](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140061), indexed in Pubmed: [19996068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996068/).
49. Gao Q, Tang J, Li Na, et al. A novel mechanism of angiotensin II-regulated placental vascular tone in the development of hypertension in preeclampsia. *Oncotarget.* 2017; 8(19): 30734–30741, doi: [10.18632/oncotarget.15416](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15416), indexed in Pubmed: [28430615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28430615/).
50. Valdés G, Neves LAA, Anton L, et al. Distribution of angiotensin-(1–7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 2006; 27(2–3): 200–207, doi: [10.1016/j.placenta.2005.02.015](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.02.015), indexed in Pubmed: [16338465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16338465/).
51. Herse F, Dechend R, Harsem NK, et al. Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia. *Hypertension.* 2007; 49(3): 604–611, doi: [10.1161/01.HYP.0000257797.49289.71](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000257797.49289.71), indexed in Pubmed: [17261642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261642/).
52. Shah DM, Banu JM, Chirgwin JM, et al. Reproductive tissue renin gene expression in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2000; 19(3): 341–351, doi: [10.1081/prg-100101996](https://doi.org/10.1081/prg-100101996), indexed in Pubmed: [11118408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11118408/).
53. Anton L, Merrill DC, Neves LAA, et al. The uterine placental bed Renin-Angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology.* 2009; 150(9): 4316–4325, doi: [10.1210/en.2009-0076](https://doi.org/10.1210/en.2009-0076), indexed in Pubmed: [19520788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19520788/).
54. Casalechi M, Dela Cruz C, Lima LC, et al. Angiotensin peptides in the non-gravid uterus: Paracrine actions beyond circulation. *Peptides.* 2018; 101: 145–149, doi: [10.1016/j.peptides.2018.01.012](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.01.012), indexed in Pubmed: [29367076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367076/).

Zastosowanie rekombinowanego aktywowanego czynnika VII w przypadkach krwotoku poporodowego i atonii macicy

The use of the recombinant factor VIIa in cases of postpartum hemorrhage and uterine atony

Małgorzata Radoń-Pokracka, Dominika Nowakowska

Szpital Położniczo-Ginekologiczny Ujastek, Kraków

STRESZCZENIE

Krwotok poporodowy jest najczęstszą przyczyną zgonów okołoporodowych kobiet w wieku rozrodczym. Pierwotnym krwotokiem poporodowym określa się utratę powyżej 500 ml krwi w ciągu doby po porodzie siłami natury oraz 1000 ml krwi w ciągu doby po przebytych cięciu cesarskim. Krwotok poporodowy zwykle pojawia się nagle, bez objawów alarmujących i możliwych do przewidzenia czynników ryzyka, przez co stanowi wyzwanie dla zespołu zajmującego się pacjentką. Większości przypadków zgonów pacjentek można by uniknąć, stosując ujednoczoną i obiektywną metodę oceny utraty krwi pacjentki oraz wprowadzając algorytm postępowania w przebiegu krwotoku. Przy braku skuteczności standardowego leczenia farmakologicznego możliwe jest zastosowanie aktywowanego rekombinowanego VII czynnika krzepnięcia. Europejska Agencja Leków w kwietniu 2022 roku zarejestrowała ten czynnik do stosowania w ciężkim krwotoku poporodowym.

Poniżej przedstawione zostały własne doświadczenia autorów z zastosowania aktywowanego rekombinowanego czynnika VII w przebiegu ciężkiego krwotoku poporodowego oraz atonii macicy. Czynnik ten okazał się skutecznym narzędziem w leczeniu krwawień poporodowych.

Słowa kluczowe: krwotok poporodowy; atonia macicy; aktywowany rekombinowany czynnik VII; rFVIIa; hemostaza

Gin. Perinat. Prakt. 2023; 8, 3–4: 163–167

WSTĘP

Krwotok poporodowy (PPH, *postpartum hemorrhage*) jest najczęstszą przyczyną zgonów okołoporodowych kobiet w wieku rozrodczym [1, 2]. Pierwotnym krwotokiem poporodowym określa się utratę powyżej 500 ml krwi w ciągu doby po porodzie siłami natury oraz 1000 ml krwi w ciągu doby po przebytych cięciu cesarskim [3]. Krwotok poporodowy zwykle pojawia się nagle, bez objawów alarmujących i możliwych do przewidzenia czynników ryzyka, przez co stanowi wyzwanie dla zespołu zajmującego się pacjentką. Najwięcej zgonów poporodowych stwierdza się w I dobie połoгу, a prawie 90% z nich do 4 godzin od rozpoznania krwotoku poporodowego [4]. Większości

przypadków zgonów pacjentek można by uniknąć, stosując ujednoczoną i obiektywną metodę oceny utraty krwi pacjentki oraz wprowadzając algorytm postępowania w przebiegu krwotoku.

Opublikowano badania, w których stwierdzono tendencję do zaniżania okołoporodowej oceny utraty krwi, a co za tym idzie niedoszacowania wystąpienia PPH o nawet 30–50%. Opóźnia to podjęcie decyzji resuscytacyjnych, a w następstwie prowadzi do zwiększonej śmiertelności pacjentek na drodze koagulopatii oraz hipowolemii [5].

Postępowanie w każdym masywnym krwotoku powinno być zespołowe, interdyscyplinarne i wielokierunkowe [6]. Podstawą leczenia PPH są metody nieinwazyjne

i niechirurgiczne. Do leków uretonicznych I rzutu zaliczamy: oksytocynę, karbetocynę, preparaty alkaloidów sporyszu. W następnej kolejności, jako leczenie uterotoniczne II rzutu, podajemy prostaglandyny. Równocześnie rozpoczynamy płynoterapię, stosujemy leki wspomagające układ krzepnięcia (kwas traneksamowy) oraz substytuujące jego składniki (fibrynogen, koncentrat czynników zespołu protrombiny, osocze standaryzowane, preparaty krwi) [7].

Przy braku skuteczności powyższego leczenia i prawdopodobnej konieczności podjęcia działań zabiegowych celem ratowania życia pacjentki możliwe jest zastosowanie aktywowanego rekombinowanego VII czynnika krzepnięcia (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*). Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w kwietniu 2022 r. zarejestrowała rFVIIa do stosowania w ciężkim krwotoku poporodowym. Lek należy podać dożylnie, w sytuacji nieskuteczności leczenia środkami uterotonicznymi i nasilającego się krwawienia, podając pierwszą dawkę przed kolejnymi (dalszymi, następczymi) krokami standardowych procedur leczenia PPH [5].

Mechanizm działania rFVIIa jest dwutorowy. Podstawowy sposób działania to połączenie czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) z aktywowanym czynnikiem VII (TF/VIIa) lub aktywowanym rekombinowanym czynnikiem VII (TF/rVIIa), co jest konieczne do zainicjowania hemostazy i wytworzenia niewielkiej ilości trombiny, która aktywuje płytki krwi. Ponadto rFVIIa w stężeniach farmakologicznych bezpośrednio aktywuje czynnik X na powierzchni lokalnie aktywowanych płytek krwi. Ta aktywacja inicjuje „wybuch trombiny”, niezależnie od czynników VIII, IX. Jest to mechanizm równoległy, niezależny od czynnika tkankowego (TF). Wybuch trombiny prowadzi do powstania stabilnego skrzepu fibrynowego. Badania skurczu macicy na zwierzętach potwierdziły uterotoniczne działanie trombiny [8].

Mechanizm działania pozwala na zahamowanie krwawień mięszzowych przy wyrównanej hemodynamicznie pacjentce. Przychodzi również z pomocą w przypadku krwotoków poporodowych przebiegających z atonią macicy u pacjentek, u których zachowane są jeszcze rezerwy czynników krzepnięcia, znaczący jest zatem czas jego podania.

Najlepszy efekt terapeutyczny aktywowanego rekombinowanego czynnika VII uzyskuje się przy następujących parametrach laboratoryjnych: stężenie hemoglobiny > 7 g/dl, czas protrombinowy (INR) < 1,5 s, poziom fibrynogenu > 2 g/l, liczba płytek krwi > 50 tys. i w przypadku pacjentów z normotermią [6, 9]. Jest to zwykle osiągalne bez dodatkowej substytucji, na wczesnym etapie rozwoju ciężkiego PPH. Dlatego też podaż rFVIIa natychmiast po stwierdzeniu braku skuteczności uterotoników nie wymaga dodatkowych badań i uzupełniania czynników z zewnątrz. W przypadku przedłużającego się krwotoku

i rozważaniu dodatkowych dawek rFVIIa należy wziąć pod uwagę działania optymalizujące wskazane parametry, np. poprzez podaż fibrynogenu.

Poniżej zaprezentowano zastosowanie preparatu zawierającego rekombinowany czynnik VIIa w sześciu przypadkach poporodowej atonii macicy z towarzyszącym krwotokiem. W czterech przypadkach był to zabieg cięcia cesarskiego powikłany atonią macicy, w jednym przypadku cięciu cesarskiemu towarzyszyła atonia macicy i łożysko wrośnięte. Przedstawiono również przypadek zastosowania rekombinowanego czynnika VIIa po porodzie siłami natury.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek I

Pacjentka 32-letnia w 38. tygodniu ciąży II, poród II, przyjęta do planowego cięcia cesarskiego ze wskazań: stan po cięciu cesarskim z powodu braku postępu porodu, szacunkowa masa płodu > 4000 g. Przebieg ciąży powikłany anemią z niedoboru żelaza i nikotynizmem. Przebieg operacji bez powikłań. Utratę krwi oszacowano na 250 ml. Godzinę po zakończeniu zabiegu operacyjnego zaobserwowano obfite krwawienie z dróg rodnych (utrata krwi około 800 ml), macica z tendencją do rozkurczu. Zastosowano masaż i ucisk na dno macicy, podano 0,2 mg metylerginy domięśniowo, mizoprostol w dawce 0,8 mg doodbytniczo, włączono ciągły dożylny wlew oksytocyny, uzyskując obkurczenie się mięśnia macicy. Zastosowano płynoterapię i substytucję czynników krzepnięcia: 1500 ml krystaloidów, 1 g kwasu traneksamowego, 1 g fibrynogenu, 2 jednostki standaryzowanego osocza. Trzydzieści minut po zastosowanym leczeniu wystąpiło ponowne masywne krwawienie z dróg rodnych oraz atonia macicy. Pacjentka prezentowała objawy skompensowanego wstrząsu hipowolemicznego. Podano 0,09 mg/kg m.c. rekombinowanego czynnika VIIa (m.c. 87 kg), po którym uzyskano prawidłowe obkurczenie mięśnia macicy i ustąpienie krwawienia z dróg rodnych.

W dobie zabiegu zaobserwowano spadek wartości hemoglobiny z 9,9 g/dl na 5,5 g/dl oraz hematokrytu z 30,1% na 17,1%.

Zdecydowano o przetoczeniu 4 jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Dalsza obserwacja pacjentki bez odchylenia od normy. Wypisana do domu w IV dobie pooperacyjnej z zaleceniami doustnej suplementacji żelaza.

Przypadek II

Pacjentka 32-letnia w 38. tygodniu ciąży III, poród III, przyjęta w I okresie porodu. W wywiadzie stan po dwóch cięciach cesarskich. Wykonano cięcie cesarskie. W trakcie zabiegu zastosowano 1 g kwasu traneksamowego, 0,1 mg karbetocyny oraz dodatkowe szwy hemostatyczne z powodu krwawienia z macicy w linii cięcia cesarskiego.

Utratę krwi oszacowano na 350 ml. Podczas obserwacji na odcinku pooperacyjnym macica z tendencją do rozkurczu mimo intensywnego masażu. Podano leki uterotoniczne (0,2 mg metylerginy domięśniowo oraz 0,8 mg mizoprostolu doodbytniczo) oraz płynoterapię; nie uzyskano poprawy klinicznej. Zdecydowano o podaniu 0,09 mg/kg m.c. rekombinowanego czynnika VIIa (m.c. 72 kg), czym uzyskano zatrzymanie krwawienia z dróg rodnych oraz prawidłowe obkurczenie macicy.

W dobie zabiegu zaobserwowano spadek wartości hemoglobiny z 12,4 g/dl na 8,2 g/dl oraz hematokrytu z 37,3% na 25,3%.

Pacjentka w trakcie dalszej obserwacji bez konieczności dodatkowych pilnych interwencji; została wypisana do domu w II dobie pooperacyjnej z zaleceniem doustnej suplementacji żelaza.

Przypadek III

Pacjentka 38-letnia w 26. tygodniu ciąży V, poród IV, hospitalizowana w oddziale patologii ciąży z powodu nadciśnienia tętniczego przewlekłego oraz zahamowania wzrastania płodu. Z uwagi na FGR III stopnia oraz zagrażającą zamartwicę płodu po ukończeniu pełnego cyklu steroidoterapii oraz neuroprotektynowym wlewie siarczynu magnezu zdecydowano o wykonaniu cięcia cesarskiego w 28. tygodniu ciąży. W trakcie zabiegu macica z tendencją do rozkurczu, krwawienie z linii cięcia. Założono szew kompresyjny metodą B-Lyncha. Zastosowano leki uterotoniczne (0,1 mg karbetocyny dożylnie, 0,2 mg metylergotaminy domięśniowo, 0,8 mg mizoprostolu doodbytniczo). Wspomagano układ krzepnięcia, podając 1 g kwasu traneksamowego, 2 g fibrynogenu, 2 jednostki standaryzowanego osocza. Pomimo zastosowanego leczenia utrzymywały się atonia macicy i krwawienie. W trakcie zabiegu zdecydowano o podaniu 0,09 mg/kg m.c. rekombinowanego czynnika VIIa (m.c. 72 kg), po którym uzyskano zadowalającą poprawę. Utratę krwi oszacowano na 1500 ml.

W dobie zabiegowej zaobserwowano spadek wartości hemoglobiny z 11,5 g/dl na 9,0 g/dl oraz hematokrytu z 33,1% na 26,9%.

Pacjentka w trakcie dalszej obserwacji bez konieczności dodatkowych pilnych interwencji; została wypisana do domu z zaleceniem doustnej suplementacji żelaza.

Przypadek IV

Pacjentka 30-letnia w 34. tygodniu ciąży III, poród II, przyjęta w I okresie porodu na salę porodową. W wywiadzie stan po cięciu cesarskim. Z uwagi na objawy zagrażającej wewnątrzmacicznej zamartwicy płodu wykonano cięcie cesarskie. W przebiegu operacji wzmożone krwawienie z macicy w linii cięcia cesarskiego; założono dodatkowe szwy hemostatyczne, podano 0,1 mg karbe-

tocyny dożylnie. Utratę krwi w trakcie trwania zabiegu oszacowano na 650 ml. W I dobie pooperacyjnej pacjentka zaprezentowała objawy wstrząsu hipowolemicznego, została zakwalifikowana do relaparotomii z powodu atonii macicy oraz podejrzenia krwawienia do jamy brzusznej. W jamie brzusznej stwierdzono około 1000 ml krwi. Założono szwy hemostatyczne na mięsień macicy oraz mięśnie proste brzucha, podano kwas traneksamowy, substytuowano czynniki krzepnięcia. Po 6 godzinach od zabiegu operacyjnego wystąpiło masywne krwawienie z dróg rodnych, macica z tendencją do rozkurczu mimo stosowania leków uterotonicznych (20 jednostek oksytocyny w ciągłym wlewie, 0,2 mg metylergotaminy domięśniowo, 0,8 mg mizoprostolu doodbytniczo). Zlecono podanie 0,09 mg/kg m.c. rekombinowanego czynnika VIIa (m.c. 71 kg), po którym uzyskano poprawę, zahamowanie krwawienia i obkurczenie mięśnia macicy. Dalsza hospitalizacja bez interwencji.

Badania laboratoryjne przy przyjęciu: hemoglobina 13,8 g/dl, hematokryt 39,2%, fibrynogen 4,58 g/l. Badania laboratoryjne w I dobie po relaparotomii: hemoglobina 9,8 g/dl (7,6 g/dl w dniu relaparotomii), hematokryt 27,8% (21,6% w dniu relaparotomii), fibrynogen 2,95 g/l (2,66 g/l w dniu relaparotomii). Przetoczono 4 jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Dalsza obserwacja bez odchyień od normy. Pacjentkę wypisano do domu w VII dobie pooperacyjnej z zaleceniami doustnej suplementacji żelaza.

Przypadek V

Pacjentka 38-letnia w 39. tygodniu ciąży II, poród I, przyjęta do planowego cięcia cesarskiego ze wskazań psychiatrycznych. W wywiadzie stan po wyłyżeczkowaniu jamy macicy z powodu ciąży obumarłej, histeroskopii diagnostycznej i laparoskopii diagnostycznej (diagnostyka endometriozы negatywna). Wykonano cięcie cesarskie. W trakcie zabiegu stwierdzono cechy łożyska wrośniętego, a następnie hipotonię mięśnia macicy. Ranę macicy zszyto szwem ciągłym, założono dodatkowe szwy hemostatyczne. Podano 5 jednostek oksytocyny i kolejno z uwagi na utrzymującą się atonię 0,1 mg karbetocyny dożylnie, 0,2 mg metylergotaminy, 1 g kwasu traneksamowego, wdrożono płynoterapię. Uzyskano hemostazę oraz satysfakcjonujące obkurczenie narządu rodnego. Utratę krwi oszacowano na 1000 ml. Pacjentkę przeniesiono na odcinek intensywnego nadzoru pooperacyjnego z zaleceniem ciągłego wlewu 20 jednostek oksytocyny/10 h.

Mimo powyższych interwencji 1,5 godziny po operacji stwierdzono ponownie hipotonię, następnie atonię macicy oraz wzmożone krwawienie z dróg rodnych, podano 0,8 mg mizoprostolu doodbytniczo oraz 0,2 mg metylergotaminy domięśniowo. Ze względu na dalszy

brak poprawy zdecydowano o podaniu 0,09 mg/kg m.c. rekombinowanego czynnika VIIa (m.c. 72 kg), po którym uzyskano prawidłowe obkurczenie mięśnia macicy i ustąpienie krwawienia z dróg rodnych.

W dobie zabiegowej zaobserwowano spadek wartości hemoglobiny z 14,0 g/dl na 10,6 g/dl oraz hematokrytu z 38,9% na 32,7%.

Dalsza obserwacja bez odchyłań od normy. Pacjentkę wypisano do domu w IV dobie pooperacyjnej.

Przypadek VI

Pacjentka w ciąży pierwszej przyjęta z powodu odpłynięcia wód płodowych, bez czynności skurczowej. W wywiadzie niedoczynność tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, zestawienie konfliktowe w układzie Rh D. Po 27 godzinach od odpłynięcia płynu owodniowego odbył się poród drogami natury stymulowany oksytocyną. Z uwagi na zatrzymanie popłodu pacjentka została zakwalifikowana do ręcznego wydobycia łożyska i instrumentalnej kontroli jamy macicy, podano 5 jednostek oksytocyny. W trakcie zabiegu wystąpiły atonia macicy i krwawienie z dróg rodnych, zastosowano ucisk i masaż dna macicy, podano 0,1 mg karbetocyny dożylnie, następnie metylergotaminę w dawce 0,2 mg domięśniowo, 0,8 mg mizoprostolu doodbytniczo, 2 g kwasu traneksamowego, 2 g fibrynogenu. Atonia macicy i krwawienie z dróg rodnych utrzymywało się pomimo zastosowanego leczenia farmakologicznego i wyłęczkowania jamy macicy. Zdecydowano o podaniu 0,09 mg/kg m.c. rekombinowanego czynnika VIIa (m.c. 82 kg), po którym uzyskano prawidłowe obkurczenie mięśnia macicy i ustąpienie krwawienia z dróg rodnych. Szacowana utrata krwi 1200 ml.

Badania laboratoryjne przy przyjęciu: hemoglobina 12,5 g/dl, hematokryt 37,5%, fibrynogen 4,14 g/l. Badania laboratoryjne w I dobie po porodzie siłami natury: hemoglobina 6,7 g/dl, hematokryt 20,5%, fibrynogen 2,5 g/l.

Przetoczono 3 jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz 2 jednostki świeżo mrożonego osocza. Dalsza obserwacja bez odchyłań od normy. Pacjentkę wypisano do domu w III dobie po porodzie.

PODSUMOWANIE

Postępowanie w wyżej wymienionych sytuacjach klinicznych pokazuje, że zastosowanie rekombinowanego aktywowanego czynnika VIIa skutkowało właściwym

obkurczeniem mięśnia macicy, w sytuacji kiedy stosowane środki farmakologiczne I i II rzutu, ujęte w aktualnie obowiązujących algorytmach krwotoku poporodowego, były niewystarczające.

Można wnioskować, że opisane zastosowanie rVIIa u pacjentek, których wczesny okres pooperacyjny powikłany był atonią macicy, zapobiegło relaparotomii i wdrożeniu leczenia chirurgicznego. W opisanym przypadku atonii po porodzie siłami natury zastosowanie rekombinowanego czynnika VIIa zapobiegło interwencji chirurgicznej na drodze laparotomii.

Zaprezentowane leczenie okazało się skuteczne i zredukowało ryzyko poporodowej histerektomii również w przypadku pacjentek, u których w trakcie zabiegu cięcia cesarskiego wystąpiła atonia, a śródoperacyjne zastosowanie uterotoników i szwów hemostatycznych czy kompresyjnych (szew B-Lyncha) nie przyniosło oczekiwanej poprawy.

Podkreślić należy również fakt, że zaawansowane procedury chirurgiczne wymagają większych nakładów finansowych oraz doświadczonego operatora i mimo swojej radykalności nie gwarantują stuprocentowej skuteczności.

Zastosowanie rekombinowanego czynnika VIIa ma znaczenie również w przypadku oddziałów, gdzie czas zamówienia i oczekiwania na preparaty krwiopochodne jest dłuższy. Podanie preparatu zawierającego rekombinowany czynnik VIIa w przypadku nieskuteczności leków obkurczających macicę daje szansę na zatrzymanie krwotoku, nim dojdzie do znamiennej utraty krwi i wtórnej koagulopatii.

W literaturze możemy odnaleźć przykłady ciężkich powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów, u których zastosowano rekombinowany czynnik VIIa. Wśród nich występowały nieliczne przypadki zakrzepicy żyłnej, udaru mózgu, zawału serca i śródnaczyniowej aktywacji krzepnięcia [10]. W zaprezentowanej analizie przypadków autorzy nie stwierdzają powyższych powikłań.

Doniesienia z literatury [11, 12] oraz własne doświadczenia autorów niniejszego artykułu pokazują, że rekombinowany czynnik VIIa jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu hemostatycznym, jak również w leczeniu atonii macicy.

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

ABSTRACT

Postpartum hemorrhage is the most common cause of perinatal death in women of maternal age. Primary postpartum hemorrhage is defined as the loss of more than 500 ml of blood per day after natural childbirth and 1000 ml of blood per day after a Caesarean section. Postpartum hemorrhage usually occurs suddenly, without alarming symptoms or predictable risk factors, which presents a challenge for the team taking care of the patient. Most cases of patients' deaths could be avoided by using a standardized and objective method of assessing the patient's blood loss and introducing an algorithm for the management of hemorrhage. In the absence of effective standard drug treatment, the use of the activated recombinant clotting factor VII (NovoSeven®) is an option. The European Medicines Agency in April 2022 registered rFVIIa for the use in severe postpartum hemorrhage.

We present our own experience with the use of activated recombinant factor VII in severe postpartum hemorrhage and uterine atony, which has proven to be an effective tool in the treatment of postpartum bleeding.

Keywords: postpartum hemorrhage; uterine atony; rFVIIa, recombinant activated factor VII; haemostasis

Gin. Perinat. Prakt. 2023; 8, 3-4: 163-167

Piśmiennictwo

1. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(6): e323–e333, doi: [10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X), indexed in Pubmed: [25103301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103301/).
2. World Health Organization (2019). Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327596>.
3. Newsome J, Martin J, Bercu Z, et al. Postpartum hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017; 20(4): 266–273, doi: [10.1053/j.tvir.2017.10.007](https://doi.org/10.1053/j.tvir.2017.10.007), indexed in Pubmed: [29224660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29224660/).
4. World Health Organization (2018). Maternal mortality: key facts. <http://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/maternal-mortality> (styczeń 2023).
5. Magon N, Babu KM, Kapur K, et al. Recombinant activated factor VII in post partum haemorrhage. *Niger Med J*. 2013; 54(5): 289–294, doi: [10.4103/0300-1652.122328](https://doi.org/10.4103/0300-1652.122328), indexed in Pubmed: [24403703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24403703/).
6. Nowacka E. Hemostasis restoring in postpartum haemorrhage – algorithm 2023. *J Transf Med*. 2023; 16(1): 1–11, doi: [10.5603/JTM.2023.0001](https://doi.org/10.5603/JTM.2023.0001).
7. Kwiatkowski S, Hubert H, Fuchs T, et al. Postpartum haemorrhage (PPH) – the Polish society of obstetricians and gynecologists guideline. *Ginekol Perinatol Prakt*. 2022; 7(1): 34–35.
8. Elovitz MA, Saunders T, Ascher-Landsberg J, et al. Effects of thrombin on myometrial contractions in vitro and in vivo. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183(4): 799–804, doi: [10.1067/mob.2000.108897](https://doi.org/10.1067/mob.2000.108897), indexed in Pubmed: [11035316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035316/).
9. Welsh A, McLintock C, Gatt S, et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008; 48(1): 12–16, doi: [10.1111/j.1479-828X.2007.00823.x](https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2007.00823.x), indexed in Pubmed: [18275566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18275566/).
10. Skalski J, Czaplą J, Nadziakiewicz P. Nowe możliwości w walce z krwawieniem pooperacyjnym w kardiologii. Czy rekombinowany aktywowany czynnik VII jest w stanie poprawić wyniki leczenia? *Przeł Lek*. 2002; 59: 941–951.
11. Magon N, Babu KM. Recombinant factor VIIa in post-partum hemorrhage: a new weapon in obstetrician's armamentarium. *N Am J Med Sci*. 2012; 4(4): 157–162, doi: [10.4103/1947-2714.94938](https://doi.org/10.4103/1947-2714.94938), indexed in Pubmed: [22536557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22536557/).
12. Michalska-Krzanowska G. [Recombinant factor VIIa for treatment of postpartum hemorrhage due to uterine atony]. *Ginekol Pol*. 2010; 81(7): 544–548, indexed in Pubmed: [20825059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20825059/).

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników – opieka położnicza nad kobietą chorującą na otyłość

Guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians on the obstetric care of women with obesity

Dorota Bomba-Opoń^{1,2}, Paweł Gutaj³, Małgorzata Kędzia³, Bożena Leszczyńska-Gorzela⁴, Agata Majewska⁵, Sandra Radzicka-Mularczyk⁵, Paweł Stanirowski⁶, Ewa Wender-Ożegowska³

¹Collegium Medicum, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

²Klinika Położnictwa i Perinatologii Państwowego Instytutu Medycznego MSWiA w Warszawie

³Klinika Rozrodczości, Katedra Medycyny Perinatalnej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁵Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

⁶I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Bomba-Opoń D., Gutaj P., Kędzia M. i wsp. *Guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians on the obstetric care of women with obesity*, Ginekol. Pol. 2023, vol. 94, no. 12, 1011–1029; doi: 10.5603/gp.97361. Cytować należy wersję pierwotną.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników przedstawiają aktualny sposób postępowania, który może być modyfikowany i zmieniany w uzasadnionych przypadkach, po wnikliwej analizie danej sytuacji klinicznej, co w przyszłości może stanowić podstawę do modyfikacji i aktualizacji zaleceń.

WSTĘP

W ostatnich dziesięcioleciach otyłość stała się ogólnoswiatową epidemią i poważnym problemem zdrowia publicznego. Obecnie dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wskazują, iż dorośli z nadwagą lub otyłością przewyższają liczebnie populację osób z niedowagą. W 2016 roku na całym świecie prawie 2 miliardy ludzi powyżej 18 roku życia miało nadwagę (40% kobiet i 39% mężczyzn), a ponad pół miliarda było otyłych (15% kobiet i 11% mężczyzn) [1]. Wskaźniki nadmiernej masy ciała wśród ludności gwałtownie wzrosły w ciągu ostatnich czterech dekad przede wszystkim w krajach rozwiniętych i rozwijających się. Szacuje się, iż przy obecnych trendach w 2025 roku 2,7 miliarda ludzi będzie miało nadwagę, miliard otyłość, a u 177 milionów będzie można zdiagnozować otyłość chorobliwą [2]. Wraz ze wzrostem

częstości występowania otyłości w populacji ogólnej do 100 milionów wzrosła liczba kobiet chorujących na otyłość w wieku rozrodczym (15–44 lata) [1]. Dane epidemiologiczne z 2019 roku pokazały, iż w Polsce 23% populacji stanowili otyli, a odsetek kobiet z otyłością w okresie prokreacyjnym wzrósł znacząco pomiędzy 2009 a 2019 rokiem. W grupie wiekowej 15–19 lat – o 53%, pomiędzy 20 a 29 r.ż. o 42% oraz o 27% w czwartej dekadzie życia [3].

Otyłość u ciężarnej rozpoznajemy, jeśli w pierwszych tygodniach ciąży jej indeks masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosi 30 kg/m² lub więcej. W zależności od wartości BMI wyróżnia się trzy stopnie otyłości (tab. 1). Przyczyną nadmiernej masy ciała są najczęściej nieprawidłowe nawyki żywieniowe i niska aktywność fizyczna, jak również niektóre zespoły endokrynologiczne (zespół policystycznych jajników [PCOS, *polycystic ovary syndrome*], zespół Cushinga, niedoczynność tarczycy).

Adres do korespondencji: Ewa Wener-Ożegowska, Klinika Rozrodczości, Katedra Medycyny Perinatalnej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, e-mail: ewozegow@ump.edu.pl

Tabela 1. Otyłość – podział na stopnie

OTYŁOŚĆ I STOPNIA	OTYŁOŚĆ II STOPNIA	OTYŁOŚĆ III STOPNIA OTYŁOŚĆ CHOROBLIWA
BMI 30,0–34,9 kg/m ²	BMI 35,0–39,9 kg/m ²	BMI ≥ 40 kg/m ²

BMI (*body mass index*) – indeks masy ciała; BMI – masa ciała [kg]/wzrost² [m]



Rycina 1. Powikłania w ciąży u kobiety chorującej na otyłość. FGR (*fetal growth restriction*) – zahamowanie wrastania płodu; LGA (*large for gestational age*) – duża masa dziecka w stosunku do wieku ciążowego

Otyłość w ciąży stała się jednym z najważniejszych wyzwań w opiece położniczej, biorąc pod uwagę jej rozpowszechnienie i potencjalny niekorzystny wpływ zarówno na matkę, jak i jej potomstwo. Kobiety z otyłością trudniej zachodzą w ciążę i częściej doświadczają powikłań jej przebiegu (ryc. 1). Szczególnie narażone są na: rozwój hiperglikemii, nadciśnienia ciążowego, stanu przedzucawkowego (PE, *preeclampsia*) i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ponadto wykazano wyższe ryzyko porodu zabiegowego, urazów dróg rodnych i krwotoku okołoporodowego, a nawet zgonu [4–6]. Otyłość matki ma wpływ również na zdrowie płodu; w jej rezultacie częściej dochodzi do nieprawidłowości rozwoju i wad wrodzonych oraz zaburzeń wrastania, zarówno hipotrofii, jak i makrosomii. Odziałuje to na zwiększone ryzyko obumarcia wewnątrzmacicznego płodu oraz powikłań w okresie noworodkowym [7, 8]. Występowanie zespołu bezdechu sennego u ciężarnych z otyłością stanowi dodatkowy czynnik pogarszający wyniki położnicze [9]. W okresie poporodowym u kobiet z otyłością częściej obserwuje się nieprawidłowości w gojeniu ran, depresję oraz niepowodzenia w karmieniu piersią [10, 11]. Ponadto nadmierna masa ciała u matki podczas ciąży zwiększa ryzyko otyłości w późniejszym okresie życia u jej potomstwa [12].

Przygotowane rekomendacje mają na celu przybliżenie ginekologom i położnikom najczęstszych problemów oraz zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w opiece przedkoncepcyjnej i pokoncepcyjnej u kobiety z otyłością.

Rekomendacja

Biorąc pod uwagę wzrastającą liczbę kobiet chorujących na otyłość w wieku rozrodczym, wszystkie ośrodki udzielające świadczeń zdrowotnych powinny być odpowiednio przygotowane zarówno pod względem merytorycznym, jak i sprzętowym do opieki nad ciężarnymi z otyłością w przebiegu ciąży i porodu. Jedynie kobiety z otyłością oraz dodatkowymi powikłaniami i/lub otyłością chorobliwą (BMI ≥ 40 kg/m²) należy kierować do ośrodka wysokospecjalistycznego (kategoria D).

OPIEKA PRZEDKONCEPCYJNA

W opiece przedkoncepcyjnej kobiet chorujących na otyłość najważniejszym celem terapeutycznym jest redukcja masy ciała. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, iż temat szkodliwego wpływu nadmiernej masy ciała na płodność i występowanie powikłań w ciąży

rzadko jest podejmowany przez lekarzy w okresie przedciążowym oraz w trakcie leczenia zaburzeń płodności [13, 14]. **Natomiast zmniejszenie BMI nawet o jedną jednostkę czy utrata 10% masy ciała mogą znacząco zwiększyć szansę na zajście w ciążę i zmniejszyć ryzyko powikłań zarówno u matki, jak i płodu** [13, 14]. Warto więc podjąć działania mające na celu zmianę trybu życia otyłej kobiety, ze szczególnym zwróceniem uwagi na nawyki żywieniowe oraz aktywność fizyczną. Niestety przegląd wyników badań randomizowanych nie potwierdza wysokiej skuteczności nefarmakologicznych interwencji u kobiet otyłych [15, 16]. Prawdopodobnie wpływ na to ma złożona etiopatogeneza otyłości, w tym zaburzona ośrodkowa regulacja spożywania pokarmów. Zalecane niskokaloryczne diety równocześnie powodują spowolnienie metabolizmu i zwiększenie poczucia głodu, co przyczynia się do słabego długofalowego efektu w redukcji masy ciała.

W ostatnich latach zwraca się więc szczególną uwagę na duży udział produktów stymulujących metabolizm i ograniczających łaknienie w spożywanych posiłkach. Ważną rolę pełni również prawidłowa flora jelitowa, której skład zależy od właściwie zbilansowanej diety. Mikrobiom jelitowy oraz aktywność fizyczna mają wpływ na neurohormonalny układ nagrody odpowiadający za zachowania dietetyczne [17]. Kobiety chorujące na otyłość częściej ulegają „zachciankom jedzeniowym” związanym ze spożywaniem słodczy, pieczywa, fast-foodów i tłustych potraw [18]. Pacjentkom sprawia problem odróżnienie prawdziwego głodu od „głodu emocjonalnego” oraz zakończenie jedzenia po nasyceniu. Poczucie głodu i sytości reguluje szereg hormonów wydzielanych przez układ pokarmowy, takich jak grelina, glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*), peptyd YY (PYY, *peptide YY*), cholecystokinina, insulina oraz uwalniana z tkanki tłuszczowej leptyna [17]. U osób z otyłością stwierdzono wyższe stężenie przedpościłkowe oraz upośledzone popościłkowe hamowanie pobudzającej apetyt greliny, jak również zaburzone wydzielanie jelitowych peptydów anoreksogennych [17].

W związku z powyższym w leczeniu otyłości coraz większe znaczenie mają metody wpływające na aktywność peptydów jelitowych. **Wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach badań wskazują na dużą skuteczność w redukcji masy ciała stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 leków inkretynowych** [19, 20]. Otyli pacjenci przyjmujący analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA, *glucagon-like peptide-1 receptor agonists*) uzyskiwali 6–8% redukcję masy ciała w ciągu roku [19]. Utrzymanie efektu wymaga przewlekłego stosowania tych preparatów. Natomiast obecnie brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa GLP-1 RA w ciąży. Zaleca się ich odstawienie w momencie rozpoczęcia postępowania koncepcyjnego.

Od wielu lat w leczeniu otyłości drugiego i trzeciego stopnia stosowane są operacje bariatryczne, które zazwyczaj przynoszą długotrwały efekt w redukcji masy ciała nawet do 20%. Poza zmniejszeniem objętości żołądka i redukcji komórek wydzielających grelinę przyczyniają się również do zwiększenia wydzielania peptydów jelitowych GLP-1 i PYY. U kobiet poddanych zabiegom bariatrycznym zaleca się **opóźnienie czasu zajścia w ciążę o okres 12–24 miesięcy, do momentu osiągnięcia pożądanego ubytku i stabilizacji masy ciała**, jak również w celu zmniejszenia ryzyka niedoborów makro- i mikroelementów związanych z zaburzeniami wchłaniania. W tej grupie kobiet należy wyrównywać niedobory **żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12 oraz wapnia**. Skrócenie okresu od operacji do koncepcji zwiększa ryzyko wcześniactwa, hipotrofii płodu, niedokrwistości, nadmiernego przyrostu masy ciała w ciąży oraz cięcia cesarskiego [21]. Konsekwencją małej objętości żołądka po operacjach bariatrycznych może być zespół popościłkowy (*dumping syndrom*), który zazwyczaj występuje godzinę po spożyciu łatwo przyswajalnych węglowodanów i objawia się zawrotami głowy, uderzeniami gorąca i przyspieszonym biciem serca [21]. W związku z powyższym należy unikać spożywania węglowodanów prostych i w diagnostyce zaburzeń ich tolerancji doustny test obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) zastąpić dobowym monitorowaniem glikemii.

Zaburzenia płodności u kobiet chorujących na otyłość

Otyłe kobiety częściej niż szczupłe mają problem z zajściem w ciążę również w przypadku stosowania metod wspomaganego rozrodu [22]. Zaburzenie funkcji osi podwzgórze–przysadka–jajnik, niska jakość oocytów oraz zmniejszona receptywność endometrium stanowią główne przyczyny niemożności uzyskania ciąży [22]. W przypadku otyłości częściej mamy do czynienia z podwyższonym stężeniem krążącej insuliny i zwiększoną produkcją androgenów jajnikowych. Aktywność enzymatyczna nadmiernie rozwiniętej tkanki tłuszczowej przyczynia się do aromatyzacji androgenów do estrogenów, które poprzez hamowanie zwrotne osi podwzgórzowo-przysadkowej wpływają na produkcję gonadotropin i zaburzenia cyklu miesięczkowego [22].

Hiperinsulinemia i insulinooporność wykazują istotne znaczenie w patogenezie zespołu policystycznych jajników. Postępowanie mające na celu poprawę wrażliwości na insulinę zwiększa szansę na samoistne zajście w ciążę, również w procedurach wspomaganego rozrodu u kobiet otyłych z PCOS. Preparaty inozytolu będącego drugim przekaźnikiem insuliny oraz metformina stanowią podstawę terapii [23, 24]. W ostatnich latach próbuje się również u tych pacjentek stosować analogii GLP-1 [8]. **Stosowanie metforminy w okresie okołokoncepcyjnym**

u otyłych kobiet z insulinopornością zmniejsza ryzyko poronienia, nie zapobiega natomiast dalszym powikłaniom ciąży i nie powinno być kontynuowane po 12 tygodniu [25].

Wraz ze wzrostem BMI zmniejsza się skuteczność procedur wspomaganego rozrodu. Oprócz opisanych wcześniej mechanizmów ma na to wpływ obniżona jakość powstających zarodków. W związku z powyższym, oraz biorąc pod uwagę wysokie ryzyko powikłań w ciąży, **kobiety z otyłością drugiego i trzeciego stopnia nie powinny być kwalifikowane do procedur zapłodnienia pozaustrojowego** [22].

Profilaktyka wad cewy nerwowej u płodu

Wyniki kohortowych badań wskazują na dodatnią korelację pomiędzy stopniem otyłości a występowaniem wad cewy nerwowej u płodu [26, 27]. Zbyt niskie stężenie kwasu foliowego w okresie organogenezy u otyłych ciężarnych uważane jest za jedną z głównych przyczyn. Kobiety z otyłością rzadziej stosują suplementy czy spożywają żywność bogatą w foliany [26]. Zaburzenia metaboliczne związane z otyłością, w tym wydzielane przez tkankę tłuszczową cytokiny zapalne, hiperinsulinemia oraz hiperglikemia odpowiadają za zwiększone zapotrzebowanie na foliany. Również zaburzenia mikrobiomu jelitowego u otyłych wpływają na niedobór witaminy B12, kofaktora przemian folianów.

Suplementowanie folianów i witaminy B12 wydaje się więc kluczowe dla profilaktyki wad cewy nerwowej u potomstwa otyłych matek. Niestety obecnie brak jest przekonujących dowodów określających skuteczną dawkę kwasu foliowego. Niektóre towarzystwa naukowe zalecają wysokie dawki dziennie wynoszące 4–5 mg, które przy zaburzeniu metabolizmu folianów mogą powodować potencjalnie neurotoksyčną akumulację [26–28]. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) u otyłych kobiet planujących ciążę zaleca się podwójną w stosunku do populacji ogólnej **dawkę dzienną 800 µg, w tym 400 µg w postaci aktywnych folianów** [29]. Ekspertki zwracają uwagę na indywidualizację dawki u kobiet z BMI > 30 kg/m² poprzez **oznaczenie stężenia kwasu foliowego w surowicy po 4–6 tygodniach suplementacji** [30]. **W przypadku stężenia poniżej 28 nmol/l rekomendowane jest zwiększenie dawki do 5 mg/dzień, maksymalnie do 12. tygodnia ciąży.**

W profilaktyce wad cewy nerwowej u potomstwa otyłych kobiet należy również zwrócić uwagę na rolę mio-inozytolu. W około 30% przypadków suplementacja folianami w grupie wysokiego ryzyka nie zapobiega powstawaniu wady [26]. Przeprowadzone badania na niewielkich grupach kobiet, które urodziły wcześniej

dziecko z rozszczepem kręgosłupa, pokazały skuteczność dodatkowego podawania **mio-inozytolu w dawce dziennej 1000 mg** [31]. Niższe stężenie inozytolu będącego drugim prekursorem insuliny stwierdzano bowiem u kobiet, które rodziły dzieci z rozszczepem kręgosłupa. Preparaty inozytolu przyjmowane przez otyłe ciężarne zmniejszały także ryzyko wystąpienia zaburzeń tolerancji węglowodanów w ciąży [31].

Zalecana diagnostyka przedkoncepcyjna u kobiet chorujących na otyłość

Otyłość, traktowana obecnie jako choroba przewlekła, wpływa na funkcję wielu układów i narządów. W okresie planowania ciąży należy określić zakres wydolności szczególnie układu krążenia oraz występowania zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych, które mogą zwiększać ryzyko pojawienia się powikłań dla matki i dziecka. Niezbędna jest również weryfikacja przyjmowanych przez kobietę leków ze względu na ich potencjalnie teratogeny wpływ. W tabeli 2 przedstawiono zalecane badania diagnostyczne.

Rekomendacje w zakresie opieki przedkoncepcyjnej

1. U kobiet chorujących na otyłość planujących ciążę należy wdrożyć postępowanie lecznicze mające na celu redukcję masy ciała w celu poprawy ich płodności oraz zmniejszenia ryzyka powikłań w ciąży u nich i ich potomstwa (kategoria B).
2. Farmakoterapia stosowana w leczeniu otyłości nie powinna być kontynuowana podczas ciąży (kategoria D).
3. U kobiet poddanych zabiegom bariatrycznym zaleca się opóźnienie czasu zajścia w ciążę na okres 12–24 miesięcy, do momentu osiągnięcia pożądanego ubytku i stabilizacji masy ciała (kategoria B).
4. U kobiet z otyłością planujących ciążę zaleca się suplementację kwasem foliowym w dziennej dawce 800 µg, w tym 400 µg w postaci aktywnych folianów. Wskazane jest oznaczenie stężenia kwasu foliowego w surowicy po 4–6 tygodniach suplementacji, a w przypadku stężenia poniżej 28 nmol/l zwiększenie dawki do 5 mg/dzień, maksymalnie do 12. tygodnia ciąży (kategoria B).
5. W suplementacji przedkoncepcyjnej u kobiet chorujących na otyłość należy rozważyć stosowanie preparatów mio-inozytolu w celu zmniejszenia insulinoporności oraz profilaktyki wad cewy nerwowej u płodu (kategoria C).

Tabela 2. Zalecana diagnostyka przedkoncepcyjna u kobiet z otyłością

	Zalecane badania	Zalecane postępowanie
Diagnostyka zaburzeń tolerancji węglowodanów	OGTT (po operacjach bariatrycznych zastąpić profilem glikemii) Glikemia na czczo 100–126 mg/dl Zalecana kilkukrotna ocena HOMA insulinemia na czczo (mU/l) × glikemia na czczo (mmol/l)/22,5	Wdrożenie intensywnego leczenia nietolerancji węglowodanów HOMA > 2,5 – wdrożenie terapii Dieta, aktywność fizyczna, suplementacja mio-inozytolu, metformina, GLP-1 RA
Diagnostyka zaburzeń funkcji tarczycy	TSH przy stężeniu > 2,5 mIU/ml dodatkowe oznaczenie: FT4, FT3, aTPO, aTG	W zależności od uzyskanych wyników zaleca się substytucję hormonalną po uprzedniej konsultacji endokrynologicznej
Diagnostyka zaburzeń lipidowych	Triglicerydy Cholesterol z frakcjami	W przypadku podwyższonych wartości zalecana jest modyfikacja diety i wdrożenie aktywności fizycznej Leczenie statynami należy przerwać w okresie okołokoncepcyjnym
Diagnostyka zaburzeń układu krążenia	Domowa kontrola ciśnienia tętniczego i czynności serca EKG Echokardiografia	W uzasadnionych przypadkach konsultacja kardiologiczna Modyfikacja leczenia hipotensyjnego z odstępniem od stosowania inhibitorów konwertazy i inhibitorów receptora angiotensyny
Diagnostyka zaburzeń funkcji innych układów	Transaminazy Kreatynina GFR Badanie ogólne moczu	W razie odchyłeń konsultacje specjalistyczne
Diagnostyka niedoborów witamin, makro- i mikroelementów	Morfologia Ferrytyna Kwas foliowy Witamina B12 Witamina D	Wyrównywanie niedoborów Profilaktyka wad cewy nerwowej u płodu suplementacja folianami 800 µg/ /dziennie

aTG – przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie; aTPO – przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej; FT3 (*tri-iodothyronine*) – trijodotyronina; FT4 (*thyroxine*) – wolna tyroksyna; EKG – elektrokardiogram; GFR (*glomerular filtration rate*) – wskaźnik filtracji kłębuszkowej; GLP-1 RA (*glucagon-like peptide-1 receptor agonists*) – agonista glukagonopodobnego peptydu-1; HOMA (*homeostatic model assesment*) – wskaźnik insulinooporności; OGTT (*oral glucose tolerance test*) – doustny test obciążenia glukoza; TSH (*thyroid stimulating hormone*) – tyreotropina

OPIEKA W CIĄŻY

Ciężarne z otyłością już na początku ciąży należy dokładnie i zrozumiale poinformować o ryzyku powikłań oraz omówić z nimi sposoby jego minimalizacji. Poza standardowymi informacjami udzielanymi ciężarnym pacjentki otyłe powinny uzyskać dodatkowe porady dietetyczne, jak i dotyczące aktywności ruchowej zalecanej w ciąży. W opiece ambulatoryjnej i szpitalnej wskazane jest zwrócenie szczególnej uwagi na odpowiednie przeszkolenie zarówno lekarzy jak i położnych oraz wyposażenie ośrodków we właściwy sprzęt medyczny (aparaty do mierzenia ciśnienia tętniczego z szerszymi mankietami, odpowiednie wagi do kontroli masy ciała, leżanki, wózki, fotele zabiegowe i stoły operacyjne dostosowane do większego obciążenia).

Kontrola przyrostu masy ciała

Zapotrzebowanie na energię wzrasta tylko nieznacznie w trakcie ciąży, dochodząc do zwyżki o około 10% w ostatnich miesiącach jej trwania w stosunku do okresu sprzed ciąży. Niski przyrost masy ciała u otyłych ciężarnych zmniejsza ryzyko cukrzycy ciążowej, stanu przedrzucawkowego, porodu drogą cięcia cesarskiego oraz nadmiernej urodzeniowej masy ciała noworodka. **W grupie otyłych kobiet przyrost masy ciała w przebiegu całej ciąży nie powinien przekraczać 7 kg [32].** Wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego wykazały zmniejszone ryzyko powikłań u bardzo otyłych ciężarnych (wskaźnik masy ciała > 40 kg/m²), które schudły w czasie ciąży, i dlatego w tej grupie pacjentek zalecana jest redukcja masy ciała [33]. Istnieją jednak dane, że zbyt niski przyrost masy ciała jest związany z częstszym występowaniem

Tabela 3. Zalecenia dietetyczne dla ciężarnych

WARZYWA I OWOCE	PRODUKTY ZBOŻOWE	BIĄŁKA	TŁUSZCZE
<p>Powinny stanowić podstawę posiłków — źródło witamin, minerałów, węglowodanów i błonnika</p> <p>Dzienne zalecenia: 4–5* porcji warzyw</p> <p>Zaleca się wybierać warzywa zielone, bogate w foliany i polifenole stymulujące procesy metaboliczne: jarmuż, rukola, seler naciowy, natka pietruszki, lubczyk</p> <p>1–2* porcje owoców</p> <p>Zaleca się wybierać te z mniejszą zawartością cukru, najlepiej w postaci nie w pełni dojrzałej.</p> <p>Nie jest wskazane jedzenie owoców wieczorem ze względu na duży ładunek cukrów prostych i możliwość fermentacji prowadzącej do wzdęć</p> <p>*1 porcja = 100 g</p>	<p>Kluczowa jest zawartość błonnika</p> <p>Należy wybierać kasze, makarony czy pieczywo z mąki pełnoziarnistej lub brązowy ryż</p> <p>Warto wykorzystywać także wcześniej ugotowane i schłodzone produkty, jak: ryż, makaron czy kaszę, jako dodatek do sałatki na kolację zamiast kanapek; zaletą takich produktów jest forma skrobi odpornej, która spowalnia wchłanianie cukru do krwi</p>	<p>Zaleca się spożywanie pełnowartościowego, łatwo przyswajalnego białka w postaci mleka i fermentowanych produktów mlecznych, jaj, chudego mięsa i ryb</p> <p>40% białka powinno być pochodzenia roślinnego: soczewica, ciecierzycza, fasola, groch, bób, soja</p>	<p>Należy wybierać tłuszcze najwyższej jakości, z korzystnym stosunkiem kwasów omega-3 do omega-6: oliwa z oliwek extra virgin, olej rzepakowy</p> <p>Źródłem dobrych tłuszczów są również: awokado, pestki, nasiona i orzechy</p> <p>Należy ograniczać tłuszcze nasycone (< 10%) i unikać izomerów trans</p> <p>Masło powinno być ograniczone</p> <p>Do smarowania pieczywa można stosować np. pastę z awokado lub z nasion strączkowych</p> <p>Ważną rolę odgrywają kwasy tłuszczowe omega-3, w tym kwasy DHA i EPA, których źródłem są tłuste ryby morskie; ze względu na ryzyko zanieczyszczenia metalami ciężkimi należy wybierać mniejsze ryby: śledzie, sardynki, makrele</p>
<p>NAPoje: woda 2–2,5 l/dziennie, dodatkowo: herbata, kawa w formie słabych naparów (do 200 mg kofeiny/dzień)</p>			

DHA (docosahexaenoic acid) — kwas dokozaheksaenowy; EPA (eicosapentaenoic acid) — kwas eikozapentaenowy

hipotrofii płodu i porodu przedwczesnego. U kobiet z otyłością chorobliwą stwierdzono poprawę wyników położniczych, jeśli podczas ciąży dochodziło do ubytku masy ciała o około 0,19 kg/tydzień lub w czasie całej ciąży o 7,6 kg [34].

Szczególnie efektywne w zapobieganiu nadmiernej przyrostowi masy ciała w ciąży jest połączenie diety z nawet bardzo umiarkowanym, ale regularnym wysiłkiem fizycznym. W porównaniu ze wzrostem zapotrzebowania na energię, zapotrzebowanie na niektóre witaminy i minerały/pierwiastki śladowe wykazuje znacznie większy wzrost. Dlatego ciężarne powinny zwracać szczególną uwagę na jakość swojej diety [35].

Zalecenia dietetyczne

Zrównoważona i zróżnicowana dieta jest ważna dla zdrowia ciężarnych i ich potomstwa, aczkolwiek należy pamiętać, że zapotrzebowanie kaloryczne rośnie w stosunku do zapotrzebowania sprzed ciąży o około 250–300 kcal/dobę. Regularne posiłki przyczyniają się do dobrego samopoczucia pacjentki, ale i optymalnego przyrostu masy ciała, a także optymalnego rozwoju płodu. W tabeli 3 przedstawiono zalecenia dietetyczne

dotyczące jakości i liczby poszczególnych składników odżywczych. Kobiety z nadwagą i otyłością w ciąży powinny zwracać szczególną uwagę na włączenie warzyw, owoców, produktów pełnoziarnistych, mleka o niskiej zawartości tłuszczu i niskotłuszczowych produktów mięsnych oraz ryb do swojej diety. Należy spożywać umiarkowane ilości żywności pochodzenia zwierzęcego. Pokarmy o wysokiej zawartości tłuszczów nasyconych oraz słodczy i przekąski o wysokiej zawartości energii i niskiej gęstości składników odżywczych powinny być spożywane oszczędnie, a najlepiej w ogóle wyeliminowane.

Aktywność fizyczna w ciąży

Zaleca się, aby wszystkie ciężarne i położnice bez przeciwwskazań lekarskich podejmowały regularną aktywność fizyczną przez cały okres ciąży i po porodzie [36]. **Pacjentki powinny wykonywać co najmniej 150 minut aktywności aerobowej o umiarkowanej intensywności w tygodniu, a także ćwiczenia aerobowe i wzmacniające mięśnie.** Korzystne może być również dodanie ćwiczeń rozciągających.

W czasie ciąży i w okresie poporodowym pacjentki powinny wykonywać ćwiczenia, rozpoczynając od

mniej intensywnej, stopniowo ją zwiększając, włączając do tego ćwiczenia mięśni dna miednicy. Pacjentki, które przed zajściem w ciążę na co dzień wykonywały ćwiczenia aerobowe o dużej intensywności lub były aktywne fizycznie, mogą kontynuować te zajęcia w okresie ciąży i połogu, jeśli nie ma przeciwwskazań lekarskich [37].

Do najbardziej zalecanych ćwiczeń aerobowych w ciąży należą: chodzenie i bieganie, jazda na rowerze (preferowany rower stacjonarny) i pływanie. Światowa Organizacja Zdrowia uważa, że każda aktywność fizyczna jest lepsza niż jej brak oraz że zwiększenie aktywności fizycznej jest niezbędne dla uzyskania optymalnych wyników zdrowotnych [36].

Zalecane badania w ciąży

Diagnostyka biochemiczna u ciężarnych z otyłością powinna być przeprowadzona zgodnie ze standardami organizacyjnymi opieki w ciąży. Należy rozszerzyć zakres badań (patrz tab. 2, z wyłączeniem insulinooporności), jeśli ocena wydolności poszczególnych układów nie była wykonywana w okresie 3 miesięcy poprzedzających ciążę lub ciąża nie była planowana. W związku z wysokim ryzykiem występowania zaburzeń tolerancji węglowodanów szczególną uwagę należy zwrócić na prawidłowe przeprowadzenie diagnostyki i leczenia w tym zakresie.

Diagnostyka i leczenie hiperglikemii w ciąży

Ciężarne otyłe stanowią grupę podwyższonego ryzyka rozwoju hiperglikemii w ciąży. Wykazano kilkakrotnie wzrost ryzyka rozwoju tego powikłania wśród ciężarnych z otyłością w stosunku do grup zdrowych ciężarnych [38]. Odpowiednio wczesne rozpoznanie hiperglikemii w grupie ciężarnych otyłych i włączenie leczenia (zalecenia dietetyczne, kontrola glikemii oraz w razie konieczności włączenie insuliny) zniży ryzyko występowania takich powikłań jak makrosomia płodu i dystocja barkowa [39].

Wszystkie ciężarne z otyłością w czasie pierwszej wizyty w ciąży powinny mieć wykonany test obciążenia 75 g glukozy po uprzedniej kontroli glikemii na czczo. Jeśli nie stwierdzi się nieprawidłowych wartości glikemii, należy powtórzyć test diagnostyczny między 24.–28. tygodniem ciąży lub gdy wystąpią pierwsze objawy sugerujące cukrzycę. Hiperglikemia po raz pierwszy diagnozowana w trakcie ciąży powinna być rozpoznawana i klasyfikowana według zaleceń WHO (2013):

Cukrzyca w ciąży – gdy spełnione są warunki ogólne rozpoznania cukrzycy, to znaczy: glikemia na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) lub glikemia w 2. godz. 75 g OGTT $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl), lub glikemia przygodna $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) i towarzyszą jej objawy kliniczne hiperglikemii. Cukrzyca ciążowa (GDM, *gestational dia-*

Tabela 4. Kryteria rozpoznania cukrzycy ciążowej na podstawie wyników doustnego testu obciążenia glukozą 75 g według IADPSG 2010 i WHO 2013

Czas wykonania oznaczenia	Glikemia w osoczu	
	mg/dl	mmol/l
Na czczo	92–125	5,1–6,9
Po 1 godz.	≥ 180	≥ 10
Po 2 godz.	153–199	8,5–11,0

IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) – grupa badawcza Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Cukrzycy w Ciąży; WHO (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

betes mellitus) – gdy spełnione jest przynajmniej jedno z kryteriów wymienionych w tabeli 4.

W sytuacji dwukrotnego stwierdzenia glikemii na czczo powyżej 126 mg/dl należy odstąpić od wykonania testu obciążenia i rozpoznać cukrzycę w ciąży. Jeśli wynik OGTT jest prawidłowy, należy go powtórzyć między 24.–28. tygodniem ciąży. W związku z tym, że otyłe ciężarne są szczególnie narażone na wystąpienie hiperglikemii w ciąży, sugeruje się, aby nawet w razie negatywnych wyników testów obciążenia glukozą u pacjentek z BMI ≥ 35 kg/m² powtórzyć test w 32. tygodniu ciąży. Niezależnie od czasu trwania ciąży kobiety z nieprawidłową glikemią na czczo lub w przeprowadzonym teście OGTT wymagają wdrożenia opieki diabetologicznej. Rutynowym postępowaniem jest zalecenie samokontroli glikemii, stosowanie diety z ograniczeniem węglowodanów prostych, a w razie braku jej skuteczności – insulinoterapii.

Insulina jest jedynym lekiem hipoglikemizującym zalecanym w ciąży. Przy obecnym stanie wiedzy zastosowanie innych leków obniżających glikemię, doustnych lub agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów kotransportera glukozowo-sodowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter-2*) nie jest zalecane. **Metformina stosowana u kobiet z zespołem PCOS dla leczenia insulinooporności lub indukcji owulacji powinna być odstawiona do końca pierwszego trymestru ciąży** [40]. Metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych (RCT, *randomized clinical trial*) wykazała, że leczenie metforminą w ciąży nie zmniejsza ryzyka GDM u kobiet wysokiego ryzyka z otyłością, zespołem policystycznych jajników lub wcześniej istniejącą insulinoopornością [41]. W trakcie stosowania metforminy w I trymestrze pacjentka powinna kontrolować glikemię, a co najmniej tydzień po jej odstawieniu powinna mieć przeprowadzoną diagnostykę hiperglikemii. W sytuacji gdy w prowadzonej samokontroli w trakcie stosowania metforminy poziomy glikemii przekraczają wartości uznane za prawidłowe w ciąży, należy odstąpić od dalszej diagnostyki, a rozpoznać hiperglikemię w ciąży i postępować zgodnie z zaleceniami dla tej jednostki chorobowej.

Hiperglikemia w ciąży zwiększa ryzyko powikłań u ciężarnej i rozwijającego się płodu oraz rzutuje na

dalszy rozwój dziecka. Dlatego niezależnie od rodzaju zaburzeń gospodarki węglowodanowej należy w trakcie terapii dążyć do wartości glikemii stwierdzanych u zdrowych ciężarnych. Na obecnym etapie wiedzy za docelowe uznaje się następujące wartości glikemii w samokontroli:

- na czczo i przed posiłkami: 70–90 mg/dl (3,9–5,0 mmol/l);
- maksymalna glikemia w 1. godzinie po rozpoczęciu posiłku: < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l) lub po 2 godz. < 120 mg/dl (6,7 mmol/l);
- między godziną 2.00 a 4.00: 70–90 mg/dl (3,9–5,0 mmol/l).

Kobiety w ciąży powinny wykonywać pomiary glikemii samodzielnie, po odpowiednim przeszkoleniu przez lekarza lub pielęgniarkę posiadających doświadczenie w opiece nad chorymi na cukrzycę. Liczba i pory oznaczania stężenia glukozy powinny być uzależnione od natężenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej i stosowanego leczenia. Możliwe jest stosowanie ciągłego pomiaru glikemii (CGM, *continuous glucose monitoring*) u ciężarnych; wówczas pacjentki powinny osiągnąć > 90% wartości w zakresie docelowym glikemii tzn. 63–140 mg/dl (3,5–7,8 mmol/l). Szczegółowe postępowanie w przypadku cukrzycy lub stwierdzonej hiperglikemii powinno być prowadzone zgodnie z odpowiednimi zaleceniami PTGiP oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [42, 43].

Diagnostyka prenatalna

Rekomendowany schemat diagnostyki prenatalnej w ciąży z współistniejącą otyłością nie różni się w istotny sposób od ciąży fizjologicznej [42–46]. Zaleca się przeprowadzenie co najmniej czterech badań ultrasonograficznych (USG), kolejno w okresach pomiędzy 11.⁺⁰–13.^{+6/7}, 18.–22., 28.–32. tygodniem ciąży oraz w terminie porodu. **W odniesieniu do technicznych aspektów badania ultrasonograficznego w celu polepszenia wizualizacji u otyłych pacjentek sugeruje się zastosowanie mniejszych częstotliwości ultradźwięków, jak również obrazowania harmonicznego (*harmonic imaging*), obrazowania w układzie skrzyżowanych ultradźwięków (*compound imaging*) oraz filtrów redukujących szumy (*speckle reduction filters*)** [47]. Wypełnienie pęcherza moczowego i wykorzystanie podczas badania tzw. okien tkankowych, czyli miejsc o mniejszej kumulacji tkanki tłuszczowej, takich jak okolica pępka, nadłonowa czy dołów biodrowych, stanowią kolejne możliwości polepszenia jakości obrazowania u otyłych ciężarnych [47].

Badanie USG I trymestru ciąży

Celem pierwszego badania przesiewowego jest określenie wieku ciąży, wstępna ocena anatomii płodu, ocena ryzyka wystąpienia najczęstszych aberracji chromosomowych oraz stanu przedrzucawkowego.

Dotychczas nie wykazano związku pomiędzy matczyną otyłością a zwiększonym ryzykiem aneuploidii u płodu. Udowodniono natomiast, iż otyłość znacząco zwiększa odsetek niepowodzeń pomiarów przezierności karku i nieadekwatnego zobrazowania kości nosowej w pierwszym trymestrze ciąży, jak również istotnie wydłuża czas badania [48–50].

Proponowany schemat diagnostyki prenatalnej w pierwszym trymestrze ciąży w populacji kobiet chorujących na otyłość przedstawiono na rycinie 2.

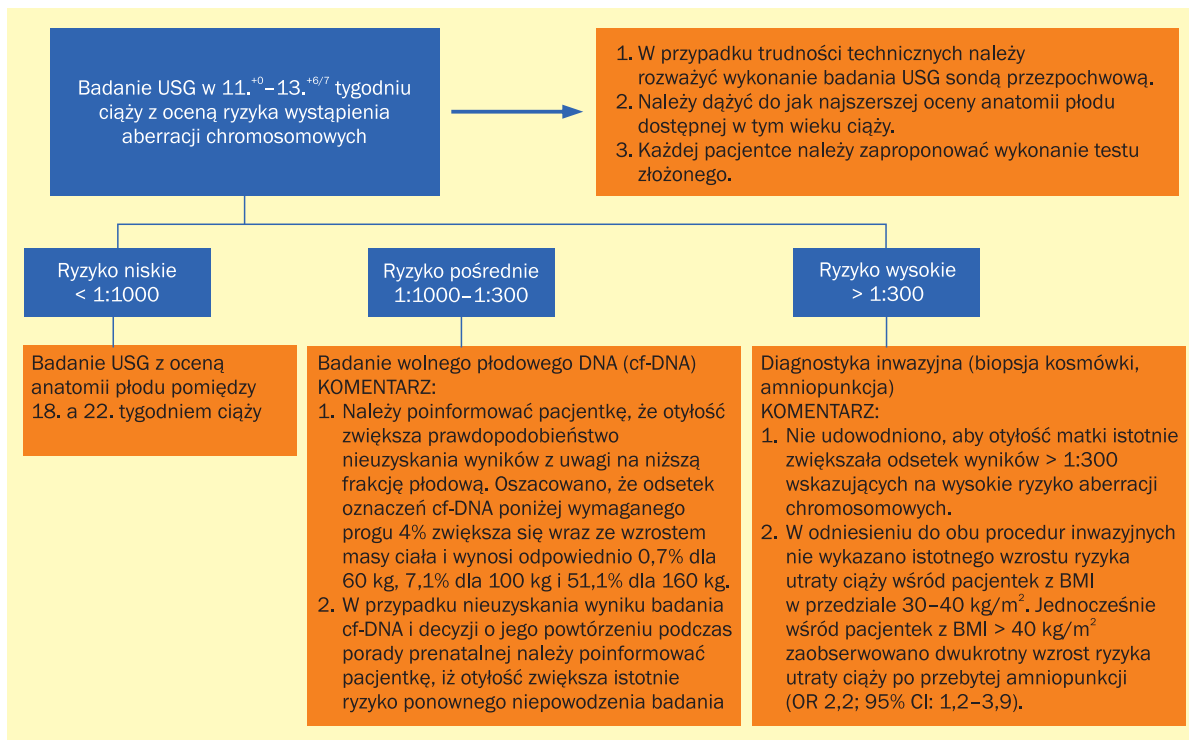
Badanie USG II trymestru ciąży

Celem badania ultrasonograficznego przeprowadzonego w okresie pomiędzy 18. a 22. tygodniem ciąży jest szczegółowa ocena anatomii płodu. Wykazano związek otyłości w ciąży ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad cewy nerwowej, w tym rozszczepu kręgosłupa, wad układu sercowo-naczyniowego, rozszczepu podniebienia, rozszczepu wargi i podniebienia, atrezji anorektalnej, wodogłowia, ubytków kończyn oraz przepukliny pępowinowej (tab. 5). Przeciwnie w ciążach powikłanych otyłością istotnie rzadziej stwierdza się obecność wytrzewienia (OR 0,17; 95% CI: 0,10–0,30) [56, 57].

Wyniki opublikowanych badań wskazują, iż otyłość znacząco obniża odsetek detekcji wad strukturalnych płodu w badaniu ultrasonograficznym w drugim trymestrze ciąży [50, 58]. W wynikach retrospektywnego badania kohortowego przeprowadzonego na grupie 11 135 ciąż pojedynczych wykazano, iż wśród pacjentek ze wskaźnikiem BMI < 25 kg/m² odsetek detekcji malformacji płodu wyniósł 66%, podczas gdy wśród pacjentek z otyłością pierwszego (BMI 30–34,9 kg/m²) i trzeciego stopnia (BMI > 40 kg/m²) odpowiednio 48% i 25% [58]. Wyniki kolejnego badania wykazały, iż u zaledwie 30% pacjentek z BMI > 40 kg/m² udaje się przeprowadzić kompletną ocenę anatomii płodu w drugim trymestrze ciąży [59].

Badanie USG III trymestru ciąży

Zasadniczym celem badania ultrasonograficznego w 28.–32. tygodniu ciąży jest ponowna ocena anatomii płodu w połączeniu z oceną jego wzrastania. **W przypadku pacjentek z otyłością ma to szczególne znaczenie, biorąc pod uwagę związek nadmiernej masy ciała z makrosomią płodu, jak również częstsze występowanie płodów o niskiej masie urodzeniowej (< 10 percentyla) wśród pacjentek po przebytej operacji bariatrycznej** [60, 61]. Wyniki dotychczas opublikowanych badań odnośnie do konieczności przeprowadzenia dodatkowego badania USG w późnym trzecim trymestrze ciąży, tj. w okresie pomiędzy 34.⁺⁰ a 36.^{+6/7} tygodniem wśród otyłych kobiet, nie potwierdzają zasadności takiego postępowania [62, 64]. W odniesieniu do płodów o niskiej masie urodzeniowej czułość i pozytywna wartość



Rycina 2. Proponowany schemat diagnostyki prenatalnej w pierwszym trymestrze ciąży w populacji kobiet chorujących na otyłość [51–55]. cf-DNA (*circulating free DNA*) – wolne płodowe DNA; BMI (*body mass index*) – indeks masy ciała; USG – badanie ultrasonograficzne

Tabela 5. Ryzyko wad strukturalnych płodu w populacji otyłych ciężarnych [56, 57]

Wada strukturalna płodu	Iloraz szans i przedział ufności (OR, 95% CI)
Wady cewy nerwowej	OR 1,87; 95% CI: 1,62–2,15
Rozszczep kręgosłupa	OR 2,24; 95% CI: 1,86–2,69
Wady układu sercowo-naczyniowego	OR 1,30; 95% CI: 1,12–1,51
Rozszczep podniebienia	OR 1,23; 95% CI: 1,03–1,47
Rozszczep wargi i podniebienia	OR 1,20; 95% CI: 1,03–1,40
Atrezja anorektalna	OR 1,48; 95% CI: 1,12–1,97
Wodogłowie	OR 1,68; 95% CI: 1,19–2,36
Ubytki kończyn	OR 1,34; 95% CI: 1,03–1,73
Przepuklina pępowinowa	OR 1,63; 95% CI: 1,07–2,47

CI (*confidence interval*) – przedział ufności; OR (*odds ratio*) – iloraz szans

predykcja ultrasonograficznej oceny masy płodu w tym okresie ciąży zawierają się w przedziale 8,1–32% oraz 58,5–100%, natomiast w przypadku płodów o masie urodzeniowej > 90 percentyla odpowiednio 38,6–87,1% i 30,2–77,1% [62–64]. Przedstawione wartości procentowe powodują, iż w populacji otyłych kobiet znaczny odsetek płodów o masie urodzeniowej < 10 percentyla pozostaje niezdiagnozowany, z kolei w przypadku płodów charakteryzujących się nadmiernym wzrastaniem około

połowę rozpoznań stanowią wyniki fałszywie dodatnie. W konsekwencji powyższych obserwacji sugeruje się niewykonywanie dodatkowego badania USG z oceną masy płodu pomiędzy 34⁺⁰ a 36^{+6/7} tygodniem ciąży w grupie kobiet z izolowaną otyłością. Badanie takie należy jednak rozważyć w grupie otyłych kobiet w ciąży z współistniejącą cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym, po przebytej operacji bariatrycznej oraz u tych pacjentek, u których badanie USG w 28.–32. tygodniu wykazało

zaburzenia wzrastania płodu. **Związek matczynej otyłości z zaburzeniami wzrastania płodu oraz dystocją barkową powoduje, iż wykonanie badania USG przed planowaną indukcją porodu oraz w terminie porodu jest uzasadnione.**

Nadciśnienie tętnicze u ciężarnej z otyłością

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym w ciąży obejmują między innymi przeciążenie objętościowe serca. Ponadto otyłość dodatkowo wiąże się ze wzrostem objętości krwi krążącej, objętości wyrzutowej oraz ciśnienia tętniczego układuowego i płucnego, predysponując do przerostu mięśnia sercowego oraz powiększenia lewego przedsionka. Na poziomie czynnościowym zarówno funkcja skurczowa, jak i rozkurczowa lewej komory mogą być upośledzone, a w ciężkich przypadkach otyłość może prowadzić nawet do niewydolności prawej komory [65].

U ciężarnych z otyłością drugiego i trzeciego stopnia stwierdzono przerost lewej komory z objawami dysfunkcji rozkurczowej i zaburzonymi wskaźnikami deformacji w porównaniu z ciężarnymi o prawidłowej masie ciała [66]. Zmiany te stanowią nieprzystosowaną odpowiedź serca na nadmierne obciążenie i mogą wyjaśniać częstsze występowanie niekorzystnych wyników ciąży związanych z dysfunkcją krążenia maciczo-łożyskowego obserwowaną u kobiet ciężarnych z otyłością.

Nieprawidłowe BMI matki jest niezależnym czynnikiem ryzyka zarówno stanu przedrzucawkowego, jak i nadciśnienia tętniczego wywołanego ciążą [5–7, 67]. W przeglądzie wyników 13 badań kohortowych obejmujących prawie 1,4 miliona ciężarnych ryzyko stanu przedrzucawkowego podwajało się z każdym wzrostem BMI o 5 do 7 kg/m², ta zależność utrzymywała się w badaniach, w których wykluczono osoby z przewlekłym nadciśnieniem, cukrzycą lub ciążą mnogą [68]. Badania pacjentek, które przeszły operację bariatryczną, sugerują, że utrata masy ciała znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego [69].

Zmiany patofizjologiczne związane z otyłością, takie jak insulinooporność, hiperlipidemia, podwyższone stężenia czynników prozapalnych i stresu oksydacyjnego, mogą być odpowiedzialne za zwiększoną częstość występowania stanu przedrzucawkowego u ciężarnych z otyłością, ponieważ czynniki te mają wpływ na rozwój łożyska i jego funkcję. Tkanka tłuszczowa jest bogatym źródłem cytokin prozapalnych, które mogą promować ekspresję matczynek czynników antyangiogennych zaangażowanych w patogenezę stanu przedrzucawkowego [70, 71].

U pacjentek z otyłością zarówno przebieg, jak i progresja nadciśnienia i stanu przedrzucawkowego mogą objawiać się większą dynamiką oraz cięższym przebiegiem. W związku z tym należy odpowiednio dostosować częstość wizyt kontrolnych, a także rodzaj badań labo-

Tabela 6. Czynniki ryzyka stanu przedrzucawkowego

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA STANU PRZEDRZUCAWKOWEGO	
Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
Pierwsza ciąża	NT w poprzedniej ciąży
Wiek > 40 lat	Przewlekła choroba nerek
Odstęp pomiędzy ciążami > 10 lat	Toczeń układuowy
BMI > 35 kg/m ² sprzed ciąży	Zespół antyfosfolipidowy
PE u matki pacjentki	Cukrzyca typu 1 lub typu 2
Ciąża wielopłodowa	NT przewlekłe

BMI (body mass index) – indeks masy ciała; NT – nadciśnienie tętnicze; PE (preeclampsia) – stan przedrzucawkowy

ratoryjnych. Regularne pomiary ciśnienia tętniczego, prowadzenie „dzienniczka ciśnienia tętniczego” oraz obserwacje w kierunku objawów stanu przedrzucawkowego mają istotne znaczenie. Należy zwrócić szczególną uwagę na zasady prawidłowych pomiarów ciśnienia tętniczego. **W przypadku kobiet z otyłością istotne jest odpowiednie dobranie rozmiaru mankieta ciśnieniomierza do wielkości ramienia pacjentki (mankiet powinien mieć długość 80%, a szerokość 40% obwodu ramienia)** [72].

Otyłość jest udowodnionym czynnikiem ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, dlatego tak istotną rolę pełni profilaktyka. Metaanalizy wyników wielu badań z randomizacją pokazały, że przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego rozpoczęte w późnym pierwszym tryestrze ciąży bardzo istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia preeklampsji [73, 74]. Zastosowanie aspiryny wiązało się z 80% redukcją rozwoju preeklampsji < 34 tygodniem i 63% redukcją preeklampsji < 37 tygodniem [75]. Ze względu na wysoki odsetek (sięgający nawet 30%) kobiet ciężarnych opornych na działanie kwasu acetylosalicylowego w dawce poniżej 100 mg **zaleca się stosowanie ASA w dawce 150 mg w godzinach wieczornych** [72]. Postępowanie profilaktyczne należy wdrożyć u pacjentek z co najmniej jednym czynnikiem wysokiego ryzyka lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka umiarkowanego (tab. 6). Szczególnie u pacjentek z otyłością warto rozważyć zastosowanie algorytmu Fundacji Medycyny Płodu (FMF, *Fetal Medicine Foundation*), służącego do kalkulacji indywidualnego ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Badania przesiewowe opierają się na połączeniu danych z wywiadu medycznego, metod biofizycznych oraz markerów z surowicy krwi kobiet ciężarnych. W przypadku stwierdzonego wysokiego ryzyka wystąpienia PE (punkt odcięcia > 1:150) rekomenduje się rozpoczęcie profilaktyki z wykorzystaniem kwasu acetylosalicylowego.

Z uwagi na znaczący odsetek ciąży nieplanowanych każdą miesiączkującą kobietę trzeba traktować jako potencjalnie będącą w ciąży. Warto pamiętać o odpowiednim dobraniu leczenia farmakologicznego i **unikaniu stosowania u pacjentek w wieku rozrodczym inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów receptora angiotensyny oraz antagonistów receptora mineralokortykoidowego**. W związku z dostępnością labetalolu i nifedypiny jedynie na import docelowy podstawowym lekiem w Polsce u kobiet ciężarnych jest metyldopa. Należy jednak dodać, że w celu prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego niejednokrotnie stosuje się leczenie skojarzone kilkoma lekami (blokerzy kanału wapniowego, alfa- i beta-blokerzy). Kryteria włączenia terapii farmakologicznej i wartości docelowe ciśnienia tętniczego powinny być dobierane indywidualnie.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa

Z uwagi na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych **ciężarne z otyłością chorobliwą lub otyłością niższego stopnia i dodatkowymi czynnikami ryzyka (jednym dużym lub dwoma małymi) powinny zostać poddane profilaktyce przeciwzakrzepowej za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych od początku ciąży i przez cały okres połoгу w dawce zależnej od masy ciała przed ciążą**. Ocena ryzyka powinna być indywidualnie omówiona, oceniona i udokumentowana podczas pierwszej wizyty w czasie ciąży, a także w okresie okołoporodowym. Czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży przedstawiono w tabeli 7. Pacjentki, które mają więcej niż dwa dodatkowe czynniki ryzyka, powinny ponadto nosić pończochy uciskowe. Należy również pamiętać o pozytywnej roli aktywności fizycznej, a po porodzie zalecać uruchamianie otyłej pacjentki najwcześniej, jak jest to tylko możliwe [76, 77].

Rekomendacje co do opieki w ciąży

U ciężarnych z otyłością zalecany jest niski przyrost masy ciała w celu zmniejszenia ryzyka powikłań podczas ciąży i porodu (kategoria B).

1. Kobiety z otyłością należy poinformować o zasadach zrównoważonej i zróżnicowanej diety oraz korzyściach ze stosowania umiarkowanej aktywności fizycznej podczas ciąży (kategoria B).
2. Farmakoterapia insulinooporności z użyciem metforminy nie powinna być kontynuowana po pierwszym trymestrze ciąży (kategoria A)
3. Kobiety z więcej niż jednym umiarkowanym czynnikiem ryzyka (BMI 35 kg/m² lub więcej, pierwsza ciąża, wiek matki powyżej 40 lat, wywiad rodzinny stanu przedrzucawkowego i ciąża mnoga) mogą odnieść korzyści z przyjmowania 150 mg aspiryny na dobę od 12. tygodnia ciąży do 36. tygodnia ciąży (kategoria B).

4. Ciężarne z otyłością co najmniej drugiego stopnia oraz z otyłością pierwszego stopnia i dodatkowymi czynnikami ryzyka powinny otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową od początku ciąży i do 7 dni po porodzie za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych w dawce zależnej od masy ciała przed ciążą (kategoria B).
5. Kobiety chorujące na otyłość powinny być badane w kierunku zaburzeń tolerancji węglowodanów przy pierwszej wizycie w ciąży (kategoria B).
6. U kobiety chorującej na otyłość zaleca się przeprowadzenie co najmniej czterech badań USG, kolejno w okresach pomiędzy 11.⁺⁰–13.^{+6/7}, 18.–22., 28.–32. tygodniem ciąży oraz w terminie porodu (kategoria A).
7. Podczas każdego z rekomendowanych badań USG należy poinformować kobietę chorującą na otyłość o ograniczeniach technicznych wynikających z nadmiernej masy ciała i w rezultacie mniejszej skuteczności ultrasonografii w detekcji wad strukturalnych płodu. Fakt poinformowania pacjentki w połączeniu z wyliczonym przedciążowym wskaźnikiem BMI należy odnotować w końcowej dokumentacji badania. W wyniku badania USG powinno się oznaczyć elementy, których wizualizacja była niemożliwa bądź niekompletna, oraz zamieścić wskazówki odnośnie do dalszego postępowania. W powyższych przypadkach, jak również przy podejrzeniu wady strukturalnej płodu należy rozważyć skierowanie pacjentki do ośrodka wyższego stopnia referencyjności (kategoria C).

OPIEKA W CZASIE PORODU

Ośrodek, w którym jest sprawowana opieka nad ciężarną chorującą na otyłość powinien być zaopatrzony w odpowiedni sprzęt, w tym odpowiednio wytrzymały wózek siedzący, leżący oraz stół operacyjny. Ciężarna z BMI ≥ 30 kg/m² powinna zostać poinformowana o zwiększonym ryzyku powikłań okołoporodowych oraz w czasie połoгу, takich jak: uraz okołoporodowy, dystocja barkowa, krwotok okołoporodowy, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, utrudnienia procesu gojenia ran i zwiększone ryzyko zakażenia rany pooperacyjnej. Ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku okołoporodowego u pacjentki otyłej zalecane jest aktywne prowadzenie III okresu porodu [78]. Wybór drogi porodu powinien zostać dobrany indywidualnie, po uprzedniej rozmowie z pacjentką oraz przedstawieniu korzyści oraz ryzyka wszystkich dróg porodu.

Indukcja porodu

W ostatnich latach obecna jest tendencja wzrostowa populacji pacjentek ciężarnych z otyłością. Jak wykazano, otyłość zwiększa prawdopodobieństwo ciąży przenoszonej [79]. Co więcej, wpływa również na wydłużenie samego czasu porodu, zwłaszcza u pierworódek [80, 81]. Uważa się, że potencjalną przyczyną zwiększonego ryzyka ciąży przenoszonej oraz dłuższego czasu trwania porodu może być dysfunkcja myometrium w tej populacji pacjentek [82]. W rezultacie mięsień macicy otyłych pacjentek słabiej reaguje na oksytocynę w porównaniu z pacjentkami z prawidłowym BMI.

W przypadku wymaganej preindukcji porodu nie ma jednoznacznych danych, która metoda preindukcji porodu (cewnik Foleya vs. podanie prostaglandyn E_2 [PGE_2 , *prostaglandin E₂*] dopochwowo) jest skuteczniejsza u otyłych pacjentek. W wynikach jednego z randomizowanych badań wykazano, że zastosowanie cewnika Foleya wpływa istotnie na skrócenie czasu porodu, natomiast nie ma wpływu na zmniejszenie ryzyka ukończenia porodu drogą cięcia cesarskiego [83]. Beckwith i wsp. wykazali jednak, że gdy porównano populację otyłych z pacjentkami z prawidłową masą ciała, wówczas skuteczność preindukcji porodu przy użyciu cewnika Foleya nie różniła się istotnie pomiędzy grupami, natomiast preindukcja prostaglandynami była istotnie statystycznie mniej skuteczna u pacjentek otyłych [84]. Nie są to jednak wystarczające dane, aby stwierdzić, która z form preindukcji porodu byłaby korzystniejsza dla tej populacji pacjentek [85].

W wynikach retrospektywnego badania kohortowego na populacji pacjentek z Kalifornii ($n = 74\ 725$) wykazano, że indukcja porodu u otyłych pacjentek w ciąży donoszonej istotnie zmniejsza ryzyko cięcia cesarskiego, nie mając wpływu na zwiększenie ryzyka powikłań okołoporodowych w porównaniu z postępowaniem wyczekującym [86]. W 2021 roku zostały opublikowane wyniki największego retrospektywnego badania kohortowego analizującego, czy indukcja porodu u pacjentek z izolowaną otyłością w 39. tygodniu ciąży wpływa na ryzyko cięcia cesarskiego [87]. Do badania włączono 1 184 058 pacjentki ciężarne z $BMI \geq 30$ kg/m^2 . Wykazano, że indukcja porodu w 39. tygodniu ciąży w tej populacji zmniejszyła istotnie ryzyko cięcia cesarskiego, nie wpływając przy tym na zwiększenie ryzyka powikłań okołoporodowych (OR: 95% CI: 0,58–0,60). Ryzyko zmniejszyło się szczególnie u wieloródek. Powyższe badania sugerują, aby rekomendować otyłym pacjentkom ciężarnym indukcję porodu w 39. tygodniu ciąży.

Należy dodatkowo podkreślić, że w przypadku podejrzenia makrosomii płodu, jak wykazano w przeglądzie systematycznym bazy Cochrane z 2016 roku, indukcja porodu nie zmniejsza ryzyka cięcia cesarskiego. W takim

przypadku pacjentka powinna zostać poinformowana o ryzyku wynikającym z szacowanej dużej masy płodu [88].

Znieczulenie podczas porodu

Pacjentka powinna otrzymać informacje o potencjalnych technicznych problemach z wykonaniem znieczulenia regionalnego oraz o zwiększonym ryzyku znieczulenia ogólnego do porodu drogą cięcia cesarskiego w przypadku nieskuteczności znieczulenia regionalnego. Zespół anestezyjologiczny powinien być wcześniej poinformowany o hospitalizacji otyłej pacjentki ciężarnej.

Monitorowanie płodu podczas porodu

Monitorowanie płodu śródporodowo u pacjentek otyłych jest utrudnione ze względu na zwiększoną objętość tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej. Pacjentka powinna zostać poinformowana o potencjalnej trudności w monitorowaniu przy pomocy kardiokografii (KTG). W przypadku nieskuteczności kardiokografii zewnętrznej, należy rozważyć kardiokografię wewnętrzną (w zależności od dostępności aparatów kardiokograficznych w ośrodku). Możliwe jest również zastosowanie USG bezpośrednio w sali porodowej celem monitorowania dobrostanu płodu.

Poród drogą cięcia cesarskiego

Otyłość nie jest wskazaniem do cięcia cesarskiego. W wynikach badania Subramaniam i wsp. wykazano, że elektywne cięcie cesarskie u pacjentek z otyłością III stopnia nie ma wpływu na zmniejszenie ryzyka powikłań okołoporodowych w porównaniu z indukowanymi pacjentkami [89]. Nie ma jednoznacznej opinii dotyczącej preferowanej techniki cięcia cesarskiego (cięcie wykonywane w linii pośrodkowej vs. poprzecznej); dobór techniki powinien zostać dostosowany indywidualnie. Jednakowoż wyniki niektórych badań podkreślają przewagę cięcia podłużnego pośrodkowego poniżej pępka nad cięciem sposobem Pfannenstiela, argumentując to lepszym uwidocznieniem pola operacyjnego, a w konsekwencji skróceniem czasu operacji oraz mniejszą utratą krwi [90]. Otyłość jest czynnikiem ryzyka gorszego gojenia rany pooperacyjnej. Badania wskazują jednoznacznie, że w przypadku grubości tkanki podskórnej powyżej 2 cm założenie na nią szwów znamienne zmniejsza ryzyko nieprawidłowego gojenia się rany pooperacyjnej [91]. W przypadku pacjentek z otyłością z $BMI \geq 30$ kg/m^2 oraz masą ciała ≥ 120 kg należy rozważyć większą dawkę profilaktyki antybiotykowej [92]. Nie ma wystarczających badań odnośnie do skuteczności zastosowania retraktora rany lub leczenia rany podciśnieniem wspomagająco do procesu gojenia rany pooperacyjnej u otyłych pacjentek [93, 94].

Poród drogą pochwową u pacjentki po uprzednim cięciu cesarskim

Pacjentki otyłe są w grupie zwiększonego ryzyka niepowodzenia porodu drogą pochwową po uprzednim cięciu cesarskim (VBAC, *vaginal birth after caesarean section*). Durnwald i wsp. w wynikach retrospektywnego badania kohortowego wykazali, że tylko 54,6% otyłych pacjentek po uprzednim cięciu cesarskim urodziło drogami natury, w porównaniu do 70,5% pacjentek z prawidłowym BMI ($p = 0,003$) [95]. Otyłość III stopnia jest związana ze zwiększonym ryzykiem śródporodowego pęknięcia macicy. Dodatkowo cięcie cesarskie ze wskazań nagłych u pacjentek otyłych jest związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych niż u pacjentek z prawidłowym BMI. W związku z tym pacjentka otyła po uprzednim cięciu cesarskim powinna zostać poinformowana o wszystkich korzyściach oraz powikłaniach przed podjęciem decyzji o porodzie drogami natury.

Rekomendacje w zakresie opieki podczas porodu

1. U kobiet chorujących na otyłość ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku poporodowego zalecane jest aktywne prowadzenie trzeciego okresu porodu (kategoria A).
2. Ciężarne z otyłością powinny otrzymywać profilaktykę antybiotykową w trakcie cięcia cesarskiego ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia rany (kategoria A).
3. U kobiet z otyłością podczas cięcia cesarskiego należy zeszyć podskórną przestrzeń tkankową w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia i rozejścia rany (kategoria A).

OPIEKA PODCZAS POŁOGU

W okresie połogu wraz ze wzrostem BMI rośnie ryzyko powikłań u kobiet z otyłością. Problemy zdrowotne wynikające z nadmiernej masy ciała mogą wymagać wzmoczonego nadzoru medycznego w krótkim okresie poporodowym, ale również wsparcia przez pracowników służby zdrowia przez cały okres połogu. Najczęstsze powikłania wynikają z unieruchomienia pacjentek, nieprawidłowego gojenia się rany po cięciu cesarskim i nacięciu krocza, zakrzepicy żyłnej oraz problemów z karmieniem piersią. Poprawa opieki poporodowej może przyczynić się do polepszenia wyników zdrowotnych w tej grupie kobiet.

Poporodowy nadzór kliniczny

Otyłość olbrzymia jest znanym czynnikiem ryzyka depresji oddechowej [96]. Otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju hipowentylacji i niedrożności dróg oddechowych

podczas wybudzania pacjentki oraz w okresie pooperacyjnym [97]. Z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia obturacyjnego bezdechu sennego i zespołu aspiracji w oparciu o ocenę stanu zdrowia należy rozważyć monitorowanie wysycenia tlenem oraz częstości oddechów, szczególnie w sytuacji, kiedy zastosowano leki narkotyczne lub środki uspakajające [98]. Korzystnym elementem może być ustawienie zagłówka pod kątem 45 stopni. Istotną częścią nadzoru klinicznego jest również ocena ciepłoty ciała w celu wczesnego wykrycia oznak zakażenia oraz ocena ilości wypływającej z pochwy krwi jako prewencja krwotoku poporodowego.

Wczesne uruchamianie

Kluczowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, powikłań ze strony układu oddechowego oraz odleżyn ma wczesne uruchamianie pacjentek, w którym pomagają zastosowanie odpowiedniej i skutecznej analgezji poporodowej. Zachęcanie do wczesnej mobilizacji oraz korzystania z fizjoterapii jest szczególnie istotne u kobiet po cięciach cesarskich. W tej grupie pacjentek należy zwrócić uwagę na miejsca na ciele, w których mogą powstać odleżyny, i zachęcać do zmiany, w miarę możliwości, pozycji w czasie leżenia w łóżku [76].

Pielęgnacja rany

Położnice z otyłością mają zwiększone ryzyko zakażenia oraz rozejścia rany bez względu na drogę porodu oraz profilaktyczne zastosowanie antybiotykoterapii. Zakażenie może dotyczyć pochwy, błony śluzowej macicy, nacięcia krocza oraz rany po cięciu cesarskim [99, 100]. Nieprawidłowe gojenie się rany występuje u co dziesiątej kobiety z otyłością po przebytych cięciach cesarskich, a ryzyko tego powikłania jest około 1,5 razy wyższe w stosunku do kobiet z prawidłową masą ciała i rośnie wraz ze wzrostem BMI [101, 102]. Szczególnie niebezpieczny jest okres między 6.–12. dobą po cięciu cesarskim u kobiet z BMI ≥ 50 kg/m² [9, 103]. Nacięcia zarówno krocza, jak i brzucha powinny być ściśle monitorowane pod kątem oznak zakażenia, krwinków oraz rozejścia rany w czasie hospitalizacji oraz po wypisie do domu.

Profilaktyka w zakresie konfliktu serologicznego

Istnieją pojedyncze dane sugerujące, że domięśniowe podanie immunoglobuliny anti-RhD w standardowej dawce może nie być optymalnie skuteczne u pacjentek Rh ujemnych z BMI powyżej 30 kg/m². Dane te nie są obecnie wystarczające, aby zmienić dawki immunoglobuliny. Immunoglobulinę podaje się w głębokim domięśniowym wstrzyknięciu, dlatego w grupie otyłych kobiet należy zwrócić szczególną uwagę na miejsce podania oraz dobór odpowiedniej długości igły [104].

Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Otyłość, ciąża, połóg i cięcie cesarskie są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, a szczególnie u kobiet z chorobą otyłościową. Ciąża powoduje 5-krotny wzrost ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, natomiast okres poporodowy podnosi to ryzyko 60-krotnie, przy czym ryzyko to jest szczególnie wysokie w pierwszych 6 tygodniach po porodzie [105]. Innymi czynnikami, które powodują wzrost ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, są poród operacyjny (szczególnie ze wskazań nagłych) oraz inne wskaźniki demograficzne i medyczne (wiek matki, palenie papierosów, zakażenia, żylaki, trombofilia, krwotok położniczy) [106].

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest istotną przyczyną zachorowalności i zgonów matek szczególnie w okresie poporodowym [107], a ryzyko jej wystąpienia wzrasta wraz z rosnącym BMI pacjentki [108].

Zastosowanie odpowiednio dobranych pończoch kompresyjnych oraz profilaktyki przeciwzakrzepowej należy rozważyć u kobiet z otyłością i czynnikami ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Zastosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej, dawka leku oraz czas trwania terapii powinny być ustalone w oparciu o indywidualne czynniki ryzyka pacjentki.

U wszystkich pacjentek z otyłością olbrzymią (BMI > 40 kg/m²), powinna być zastosowana, bez względu na drogę porodu, profilaktyka przeciwzakrzepowa [109]. U pacjentek z otyłością pierwszego i drugiego stopnia po porodzie drogą pochwową nie ma wskazań do rutynowego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej [110]. Należy położyć nacisk na odpowiednie nawadnianie oraz zachęcać do wczesnego uruchamiania. Przy podejmowaniu decyzji odnośnie do wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej należy wziąć pod uwagę indywidualne czynniki ryzyka, poza BMI. W tym celu należy zastosować heparyny drobnocząsteczkowe lub niefrakcjonowane. Dawka heparyny powinna być dobrana w oparciu o masę ciała pacjentki, a nie BMI [111]. U pacjentek po cięciu cesarskim należy dążyć do wczesnego uruchamiania. Pacjentki, które mają problem z poruszaniem się, powinny mieć możliwość skorzystania z pomocy fizjoterapeuty.

U wszystkich pacjentek z otyłością pierwszego i drugiego stopnia po cięciu cesarskim, szczególnie u tych, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka: jeden duży lub dwa małe, należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej (tab. 7) [102]. Brak jest zdecydowanych dowodów, na podstawie których zaleca się stosowanie rutynowego dawkowania oraz określa czas stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie kobiet. Dawka oraz czas trwania terapii powinny być dostosowane w oparciu o indywidualne ryzyko pacjentki. Sugeruje się kontynuowanie stosowania profi-

laktyki przeciwzakrzepowej przynajmniej do czasu, kiedy położnica będzie w pełni uruchomiona [110].

W sytuacji współistnienia BMI ≥ 30 kg/m² i co najmniej dwóch czynników ryzyka oprócz heparyny drobnocząsteczkowej przez 7 dni zaleca stosowanie pończoch uciskowych. U pacjentek, u których w okresie ciąży była stosowana profilaktyka przeciwzakrzepowa, heparynę należy kontynuować przez cały okres połogu tzn. przez 6 tygodni [109].

Laktacja i karmienie piersią

U kobiet z chorobą otyłościową obserwuje się trudności w karmieniu piersią, późniejsze rozpoczęcie karmienia, a także krótszy okres laktacji [112–114]. Analiza wyników kohorty duńskiej ujawniła, iż przerwanie karmienia piersią koreluje ze wskaźnikiem BMI. Im wyższe BMI, tym częściej kobiety rezygnowały z karmienia piersią [115]. Czynniki mającymi wpływ na zmniejszenie karmienia piersią u otyłych kobiet są uwarunkowania konstytucjonalne. Większe piersi negatywnie wpływają na tradycyjne pozycje karmienia naturalnego. Występujące po porodzie przesunięcia płynowe powodują obrzęk piersi, spłaszczenie brodawek sutkowych i trudność z ich uchwyceniem i zassaniem przez noworodka [116, 117]. Natomiast za niepodjęcie próby karmienia może odpowiadać opóźniona laktogeneza [118].

Ciężarne z wysokim BMI częściej niż kobiety z prawidłową masą ciała doświadczają w ciąży oraz okresie porodu powikłań. Istotnie częściej w tej grupie stwierdza się cukrzycę, zakończenie ciąży cięciem cesarskim oraz poród przedwczesny, a noworodki częściej objęte są opieką w oddziale intensywnej terapii. Te sytuacje powodują wczesne oddzielenie noworodka od matki, co dodatkowo ma negatywny wpływ na rozpoczęcie karmienia i wczesne jego zakończenie [7, 119–121].

Inne powikłania połogowe

Kobiety z BMI > 30 kg/m² częściej niż kobiety z prawidłową masą ciała doświadczają depresji poporodowej, która również może wpływać na niechęć do karmienia dziecka [122]. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 roku w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej ocena stanu psychicznego położnicy powinna się odbyć do 8 tygodni po porodzie, w tym ryzyka wystąpienia depresji poporodowej [123]. Ta ocena powinna zostać zrealizowana przez położną podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) podczas wizyt patronażowych w domu.

Na opiekę nad noworodkiem oraz jego karmienie przez matkę może mieć również wpływ zwiększone ryzyko niedokrwistości poporodowej [124]. Dlatego rutynowe badania w kierunku niedokrwistości poporodowej w tej grupie kobiet mogą być uzasadnione.

Tabela 7. Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży

Duże czynniki ryzyka
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie
Choroby współistniejące: nowotwór w ciąży, niewydolność krążenia NYHA III/IV, aktywne SLE, zaostrzenie choroby zapalnej jelit, aktywne zapalne poliartrypatie (np. RZS), zespół nerczycowy > 3,5 g/dobę, cukrzyca typu 1 z nefropatią, anemia sierpowata, narkotyki dożylnie
Trombilia wysokiego ryzyka: niedobór ATIII, podwójna heterozygota mutacji genu protrombiny i czynnika V Leiden, homozygota mutacji V Leiden i genu protrombiny, zespół antyfosfolipidowy
Zabieg operacyjny w ciąży
Niepowściągliwe wymioty ciężarnych z koniecznością hospitalizacji
Zespół hiperstymulacji jajników (tylko w I trymestrze)
Otyłość chorobliwa
Małe czynniki ryzyka
Trombilia niskiego ryzyka w wywiadzie bez zakrzepicy: heterozygota Leiden, heterozygota mutacji genu protrombiny, niedobór białka C, niedobór białka S
Wywiad rodzinny żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u krewnego pierwszego stopnia
Otyłość
Duże żyłaki (kończyn dolnych, pochwy i sromu)
Rodność ≥ 3
Nikotyzm
Wiek > 35 lat
Preeklampsja w obecnej ciąży
Ciąża mnoga
Poród zabiegowy (cięcie cesarskie, VE, kleszcze, ręczne wydobycie łożyska)
Krwotok położniczy (> 1000 ml) lub transfuzja krwi lub spadek Hb do 4 g/dl
Obsoleta w obecnej ciąży
Zapłodnienie pozaustrojowe (okołokoncepcyjnie)
Uogólnione zakażenie z objawami klinicznymi i podwyższonymi wskaźnikami stanu zapalnego
Unieruchomienie, odwodnienie
Białkomocz w połogu > 1,0 g/24 h

AT (antithrombin) – antytrrombina, Hb (haemoglobin) – hemoglobina; NYHA (New York Heart Association) – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; SLE (systemic lupus erythematosus) – toczeń rumieniowaty układowy; VE (vacuum extractor) – próżniociąg

W celu rozpoczęcia karmienia i jego kontynuacji przez ciężarne z otyłością należy rozważyć skorzystanie z porady laktacyjnej w oddziale szpitalnym oraz po wypisie do domu. Otyłe kobiety należy zachęcać do karmienia piersią. Należy podkreślić wynikające z tego korzyści zarówno dla noworodka, jak i dla matki. Brak karmienia piersią jest bowiem kolejnym obok otyłości matki czynnikiem rozwoju otyłości u potomstwa.

Rekomendacje w zakresie opieki podczas połogu

1. Kobiety chorujące na otyłość należy zachęcać do wczesnego uruchamiania po porodzie celem zmniejszenia ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (kategoria B)
2. Wszystkim kobietom z BMI ≥ 40 kg/m² po porodzie należy wdrożyć profilaktykę przeciwza-

krzepową bez względu na drogę porodu (kategoria D).

3. U kobiet z otyłością po cięciu cesarskim ze względu na większe ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zaleca się pooperacyjną profilaktykę przeciwzakrzepową w dawce odpowiedniej dla danego wskaźnika masy ciała (kategoria C).
4. Kobiety chorujące na otyłość powinny być badane pod kątem depresji poporodowej i lęku, ponieważ otyłość jest czynnikiem ryzyka tych stanów (kategoria B).
5. Kobietom z otyłością należy zapewnić wsparcie laktacyjne w okresie poporodowym (kategoria D).

ZALECENIA DŁUGOFALOWE

Zbyt duży przyrost masy ciała w ciąży jest istotnym czynnikiem ryzyka utrzymania nadmiernej masy ciała po porodzie, co zwiększa ryzyko występowania zaburzeń metabolicznych oraz wystąpienia nadwagi lub otyłości w kolejnych ciążach. Kobiety powinny być informowane, że zmniejszenie masy ciała pomiędzy ciążami obniża ryzyko obumarć wewnątrzmacicznych, powikłań nadcisnieniowych i makrosomii płodu. Redukcja masy ciała zwiększa szanse na udany poród pochwy po cięciu cesarskim [125–127]. Wykazano, że utrata masy ciała pomiędzy ciążami u kobiet otyłych zmniejsza ryzyko urodzenia dziecka o dużej masie w stosunku do wieku ciążowego (LGA, *large for gestational age*). Nie stwierdza się zwiększonego ryzyka urodzenia dziecka małego w stosunku do wieku ciążowego (SGA, *small for gestational age*), o ile utrata masy ciała matki nie wynosiła więcej niż 8 jednostek BMI [128]. **Wszystkie kobiety z otyłością powinny być objęte poradnictwem dietetycznym oraz zachęcane do regularnej aktywności fizycznej w celu zmniejszenia masy ciała i profilaktyki chorób związanych z zespołem metabolicznym [129].** Kobiety, u których rozpoznano cukrzycę ciążową, powinny mieć wykonany test obciążenia glukozą 6–12 tygodni po porodzie [130].

Niemowlęta otyłych matek mają więcej tkanki tłuszczowej niż dzieci kobiet o prawidłowej masie ciała. Wśród potomstwa otyłych kobiet częściej obserwuje się występowanie zespołu metabolicznego [131] oraz otyłości dziecięcej [132, 133]. W wynikach badania skandynawskiego wykazano związek pomiędzy wyższym BMI matki a zwiększonym ryzykiem występowania astmy u dzieci [134]. Otyłość matek w ciąży może być powiązana z zaburzeniami zachowania, deficytami uwagi, nadpobudliwością czy objawami ze spektrum autyzmu u potomstwa [8].

Antykoncepcja

Poradnictwo antykoncepcyjne jest bardzo ważne w populacji pacjentek chorujących na otyłość. Bezpieczna i skuteczna antykoncepcja ma zasadnicze znaczenie dla zapobiegania nieplanowanej ciąży, bowiem w tej grupie kobiet, u których współistnieją dodatkowe choroby, występuje zwiększone ryzyko powikłań związanych z ciążą [135–137].

Otyłość może zmieniać zarówno farmakokinetykę, jak i farmakodynamikę hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Szczytowe stężenia hormonów antykoncepcyjnych są niższe u kobiet otyłych w porównaniu z kobietami o prawidłowej masie ciała. Skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych oraz plastrów transdermalnych może być ograniczona ze względu na niższe stężenie leku w surowicy, a tym samym niewystarczający poziom hormonów w celu zapewnienia efektu antykoncepcyjnego. Otyłe pacjentki powinny zostać poinformowane o potencjalnie zmniejszonej skuteczności tych metod [138–140].

Systemy wewnątrzmaciczne (IUD, *intrauterine devices*) zawierające miedź, jak i lewonorgestrel (LNG, *levonorgestrel*) są wysoce skuteczne u kobiet otyłych i są preferowaną formą antykoncepcji hormonalnej u kobiety chorującej na otyłość. Okres półtrwania lewonorgestrelu jest dłuższy w tej populacji, a czas do osiągnięcia plateau dłuższy niż wśród kobiet o prawidłowej masie ciała.

Wykazano, że doustne środki antykoncepcyjne hamują owulację u większości kobiet z otyłością i są skuteczne w zapobieganiu ciąży; mogą one jednak charakteryzować się wyższym odsetkiem niepowodzeń z powodu zmienionej farmakokinetyki związanej z otyłością [140]. Należy zawsze w tej grupie pacjentek, z uwagi na 2–3-krotnie podwyższone ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, rozważając zastosowanie złożonej antykoncepcji hormonalnej, zastosować preparat zawierający jak najniższą dawkę etynloestradiolu (20–30 µg etynloestradiolu) [136, 137]. Ograniczone dowody sugerują, że kobiety otyłe stosujące złożone doustne produkty antykoncepcyjne nie mają zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrego zawału serca lub udaru mózgu w porównaniu z otyłymi kobietami niestosującymi tych preparatów.

Środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny powinny być rozważane po dokładnym przeanalizowaniu dodatkowych czynników ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i nie powinny być rozpoczynane przed upływem 4–6 tygodni po porodzie [141–143].

Implant etonogestrelu wydaje się równie skuteczny niezależnie od masy ciała, chociaż wyniki niektórych badań sugerują, że jego farmakokinetyka może być zmieniona u kobiet otyłych.

Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, implantów progestagenowych oraz wkładki wewnątrzmacicznej nie jest związane z przyrostem masy ciała. Octan medroksyprogesteronu (MPA, *medroxyprogesterone acetate*) jest uważany za bezpieczny dla większości kobiet z otyłością, niemniej należy stosować go ostrożnie z uwagi na najwyższe wśród progestagenów działanie prozakrzepowe [138, 139, 144]. Niemniej jednak istnieje związek z przyrostem masy ciała i możliwością wystąpienia zaburzeń miesiączkowania.

Rekomendacja w zakresie zaleceń długofalowych

1. Kobiety z otyłością po ciąży powinny być objęte poradnictwem dietetycznym oraz zachęcane do regularnej aktywności fizycznej, jak również powinny rozważyć leczenie farmakologiczne lub zabiegowe w celu zmniejszenia masy ciała i powikłań w kolejnej ciąży oraz w ramach profilaktyki chorób związanych z zespołem metabolicznym (kategoria B).
2. Kobiety chorujące na otyłość powinny zostać poinformowane o potencjalnie zmniejszonej skuteczności antykoncepcji (kategoria D).

<p>Opieka położnicza nad kobietą chorującą na otyłość — podsumowanie</p> <p>Biorąc pod uwagę wzrastającą liczbę kobiet chorujących na otyłość w wieku rozrodczym, wszystkie ośrodki udzielające świadczeń zdrowotnych powinny być odpowiednio przygotowane zarówno pod względem merytorycznym, jak i sprzętowym do opieki nad ciężarnymi z otyłością w przebiegu ciąży i porodu. Jedynie kobiety z otyłością oraz dodatkowymi powikłaniami i/lub otyłością chorobliwą (BMI > 39 kg/m²) należy skierować do ośrodka wysokospecjalistycznego (kategoria D).</p>
<p>Rekomendacje — opieka przedkoncepcyjna</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U kobiet chorujących na otyłość planujących ciążę należy wdrożyć postępowanie lecznicze mające na celu redukcję masy ciała w celu poprawy ich płodności oraz zmniejszenia ryzyka powikłań w ciąży u nich i ich potomstwa (kategoria B). 2. Farmakoterapia stosowana w leczeniu otyłości nie powinna być kontynuowana podczas ciąży (kategoria D). 3. U kobiet poddanych zabiegom bariatrycznym zaleca się opóźnienie czasu zajścia w ciążę na okres 12–24 miesięcy, do momentu osiągnięcia pożądanego ubytku i stabilizacji masy ciała (kategoria B). 4. U kobiet z otyłością planujących ciążę zaleca się suplementację kwasem foliowym w dziennej dawce 800 µg, w tym 400 µg w postaci aktywnych folianów. Wskazane jest oznaczenie stężenia kwasu foliowego w surowicy po 4–6 tygodniach suplementacji, a w przypadku stężenia poniżej 28 nmol/l, zwiększenie dawki do 5 mg/dzień, maksymalnie do 12. tygodnia ciąży (kategoria B). 5. W suplementacji przedkoncepcyjnej u kobiet chorujących na otyłość należy rozważyć stosowanie preparatów mio-inozytolu w celu zmniejszenia insulinooporności oraz profilaktyki wad cewy nerwowej u płodu (kategoria C).
<p>Rekomendacje — opieka w ciąży</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U ciężarnych z otyłością zalecany jest niski przyrost masy ciała w celu zmniejszenia ryzyka powikłań podczas ciąży i porodu (kategoria B). 2. Kobiety z otyłością należy poinformować o zasadach zrównoważonej i zróżnicowanej diety oraz o korzyściach stosowania umiarkowanej aktywności fizycznej podczas ciąży (kategoria B). 3. Farmakoterapia insulinooporności z użyciem metforminy nie powinna być kontynuowana po pierwszym trymestrze ciąży (kategoria A). 4. Kobiety z więcej niż jednym umiarkowanym czynnikiem ryzyka (BMI 35 kg/m² lub więcej, pierwsza ciąża, wiek matki powyżej 40 lat, wywiad rodzinny stanu przedrzucawkowego i ciąża mnoga) mogą odnieść korzyści z przyjmowania 150 mg aspiryny na dobę od 12. tygodnia ciąży do 36. tygodnia ciąży (kategoria B). 5. Ciężarne z otyłością co najmniej drugiego stopnia oraz z otyłością pierwszego stopnia i dodatkowymi czynnikami ryzyka powinny otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową od początku ciąży i do 7 dni po porodzie za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych w dawce zależnej od masy ciała przed ciążą (kategoria B). 6. Kobiety chorujące na otyłość powinny być badane w kierunku zaburzeń tolerancji węglowodanów przy pierwszej wizycie w ciąży (kategoria B). 7. U kobiety chorującej na otyłość zaleca się przeprowadzenie co najmniej czterech badań USG, kolejno w okresach pomiędzy 11.⁺⁰–13.^{+6/7}, 18.–22., 28.–32. tygodniem ciąży oraz w terminie porodu (kategoria A). 8. Podczas każdego z rekomendowanych badań USG należy poinformować kobietę chorującą na otyłość o ograniczeniach technicznych wynikających z nadmiernej masy ciała i w rezultacie mniejszej skuteczności ultrasonografii w detekcji wad strukturalnych płodu. Fakt poinformowania pacjentki w połączeniu z wyliczonym przedciążowym wskaźnikiem BMI należy odnotować w końcowej dokumentacji badania. W wyniku badania USG powinno się oznaczyć elementy, których wizualizacja była niemożliwa bądź niekompletna, oraz zamieścić wskazówki odnośnie do dalszego postępowania. W powyższych przypadkach, jak również przy podejrzeniu wady strukturalnej płodu, należy rozważyć skierowanie pacjentki do ośrodka wyższego stopnia referencyjności (kategoria C).
<p>Rekomendacje — opieka podczas porodu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U kobiet chorujących na otyłość ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku poporodowego zalecane jest aktywne prowadzenie trzeciego okresu porodu (kategoria A). 2. Ciężarne z otyłością powinny otrzymywać profilaktykę antybiotykową w trakcie cięcia cesarskiego ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia rany (kategoria A). 3. U kobiet z otyłością podczas cięcia cesarskiego należy zeszyć podskórną przestrzeń tkankową w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia i rozejścia rany (kategoria A).
<p>Rekomendacje — opieka podczas połoгу</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kobiety chorujące na otyłość należy zachęcać do wczesnego uruchamiania po porodzie celem zmniejszenia ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (kategoria B). 2. Wszystkim kobietom z BMI ≥ 40 kg/m² po porodzie należy wdrożyć profilaktykę przeciwzakrzepową bez względu na drogę porodu (kategoria D). 3. U kobiet z otyłością po cięciu cesarskim ze względu na większe ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zaleca się pooperalną profilaktykę przeciwzakrzepową w dawce odpowiedniej dla danego wskaźnika masy ciała (kategoria C). 4. Kobiety chorujące na otyłość powinny być badane pod kątem depresji poporodowej i lęku, ponieważ otyłość jest czynnikiem ryzyka tych stanów (kategoria B). 5. Kobietom z otyłością należy zapewnić wsparcie laktacyjne w okresie poporodowym (kategoria D).
<p>Rekomendacja — zalecenia długofalowe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kobiety z otyłością po ciąży powinny być objęte poradnictwem dietetycznym oraz zachęcane do regularnej aktywności fizycznej, jak również powinny rozważyć leczenie farmakologiczne lub zabiegowe w celu zmniejszenia masy ciała i powikłań w kolejnej ciąży oraz w ramach profilaktyki chorób związanych z zespołem metabolicznym (kategoria B). 2. Kobiety chorujące na otyłość powinny zostać poinformowane o potencjalnie zmniejszonej skuteczności antykoncepcji (kategoria D).

BMI (body mass index) — indeks masy ciała; USG — badanie ultrasonograficzne

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- WHO. Obesity and overweight 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- WorldObesity. Prevalance of Obesity 2022. <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity>.
- GUS. Odsetek osób w wieku powyżej 15 lat według indeksu masy ciała (BMI). Wyniki opracowane przez GUS na podstawie Europejskiego Ankietowego Badania Zdrowia (European Health Interview Survey – EHIS) 2019.
- Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, et al. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obes Rev.* 2008; 9(2): 140–150, doi: [10.1111/j.1467-789X.2007.00464.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00464.x), indexed in Pubmed: [18221480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18221480/).
- Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol.* 2008; 1(4): 170–178, indexed in Pubmed: [19173021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19173021/).
- Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG.* 2006; 113(10): 1126–1133.
- Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, et al. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004-2011. *BJOG.* 2013; 120(8): 932–939, doi: [10.1111/1471-0528.12193](https://doi.org/10.1111/1471-0528.12193), indexed in Pubmed: [23530609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23530609/).
- O'Reilly JR, Reynolds RM. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78(1): 9–16, doi: [10.1111/cen.12055](https://doi.org/10.1111/cen.12055), indexed in Pubmed: [23009645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23009645/).
- Chen YH, Kang JH, Lin CC, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(2): 136.e1–136.e5, doi: [10.1016/j.ajog.2011.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.09.006), indexed in Pubmed: [22000892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000892/).
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25(8): 1175–1182, doi: [10.1038/sj.ijo.0801670](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801670), indexed in Pubmed: [11477502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11477502/).
- Amir LH, Donath S. A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007; 7: 9, doi: [10.1186/1471-2393-7-9](https://doi.org/10.1186/1471-2393-7-9), indexed in Pubmed: [17608952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17608952/).
- Hollis J, Robinson S. A Link Between Maternal and Childhood Obesity. *Global Perspectives on Childhood Obesity.* 2019: 125–136, doi: [10.1016/b978-0-12-812840-4.00011-6](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812840-4.00011-6).
- Cha E, Smart MJ, Braxter BJ, et al. Preconception Care to Reduce the Risks of Overweight and Obesity in Women of Reproductive Age: An Integrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(9), doi: [10.3390/ijerph18094582](https://doi.org/10.3390/ijerph18094582), indexed in Pubmed: [33925982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33925982/).
- Hieronimus B, Enseauer R. Influence of maternal and paternal pre-conception overweight/obesity on offspring outcomes and strategies for prevention. *Eur J Clin Nutr.* 2021; 75(12): 1735–1744, doi: [10.1038/s41430-021-00920-7](https://doi.org/10.1038/s41430-021-00920-7), indexed in Pubmed: [34131301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34131301/).
- Taghavi SA, van Wely M, Jahanfar S, et al. Pharmacological and non-pharmacological strategies for obese women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 3(3): CD012650, doi: [10.1002/14651858.CD012650.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012650.pub2), indexed in Pubmed: [33765343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765343/).
- Kim SY, Park ES, Kim HW. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Overweight or Obese Infertile Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(20), doi: [10.3390/ijerph17207438](https://doi.org/10.3390/ijerph17207438), indexed in Pubmed: [33066039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33066039/).
- Oussaada SM, van Galen KA, Cooman MI, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* 2019; 92: 26–36, doi: [10.1016/j.metabol.2018.12.012](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.012), indexed in Pubmed: [30639246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30639246/).
- Most J, Rebello CJ, Altazan AD, et al. Behavioral Determinants of Objectively Assessed Diet Quality in Obese Pregnancy. *Nutrients.* 2019; 11(7), doi: [10.3390/nu11071446](https://doi.org/10.3390/nu11071446), indexed in Pubmed: [31248020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248020/).
- Gill L, Mackey S. Obstetrician-Gynecologists' Strategies for Patient Initiation and Maintenance of Antiobesity Treatment with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *J Womens Health (Larchmt).* 2021; 30(7): 1016–1027, doi: [10.1089/jwh.2020.8683](https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8683), indexed in Pubmed: [33626287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626287/).
- Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(8): e2695–e2709, doi: [10.1210/clinem/dgaa285](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285), indexed in Pubmed: [32442310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442310/).
- Shawe J, Ceulemans D, Akhter Z, et al. Pregnancy after bariatric surgery: Consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. *Obes Rev.* 2019; 20(11): 1507–1522, doi: [10.1111/obr.12927](https://doi.org/10.1111/obr.12927), indexed in Pubmed: [31419378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31419378/).
- Ribeiro LM, Sasaki LMP, Silva AA, et al. Overweight, obesity and assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022; 271: 117–127, doi: [10.1016/j.ejogrb.2022.01.019](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.01.019), indexed in Pubmed: [35183001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35183001/).
- Palomba S, Falbo A, Zullo F, et al. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev.* 2009; 30(1): 1–50, doi: [10.1210/er.2008-0030](https://doi.org/10.1210/er.2008-0030), indexed in Pubmed: [19056992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19056992/).
- Formoso G, Baldassarre MPA, Ginestra F, et al. Inositol and antioxidant supplementation: Safety and efficacy in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35(5): e3154, doi: [10.1002/dmrr.3154](https://doi.org/10.1002/dmrr.3154), indexed in Pubmed: [30889626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30889626/).
- Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(10): 778–786, doi: [10.1016/S2213-8587\(15\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00219-3), indexed in Pubmed: [26165398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165398/).
- van der Windt M, Schoenmakers S, van Rijn B, et al. Epidemiology and (Patho)Physiology of Folic Acid Supplement Use in Obese Women before and during Pregnancy. *Nutrients.* 2021; 13(2), doi: [10.3390/nu13020331](https://doi.org/10.3390/nu13020331), indexed in Pubmed: [33498674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33498674/).
- Maffoni S, De Giuseppe R, Stanford FC, et al. Folate status in women of childbearing age with obesity: a review. *Nutr Res Rev.* 2017; 30(2): 265–271, doi: [10.1017/S0954422417000142](https://doi.org/10.1017/S0954422417000142), indexed in Pubmed: [28587698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28587698/).
- Dwyer ER, Filion KB, MacFarlane AJ, et al. Who should consume high-dose folic acid supplements before and during early pregnancy for the prevention of neural tube defects? *BMJ.* 2022; 377: e067728, doi: [10.1136/bmj-2021-067728](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067728), indexed in Pubmed: [35672044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35672044/).
- Bomba-Opoń D, Hirmler L, Kalinka J, et al. Suplementacja folianów w okresie przedkoncepcyjnym, w ciąży i porożu. Rekomendacje

- Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2017; 2(5): 210–214.
35. Wilson RD, O'Connor DL. Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022; 44(6): 707–719. e1, doi: [10.1016/j.jogc.2022.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.04.004), indexed in Pubmed: [35691683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35691683/).
 36. Cavalli P, Ronda E. Myoinositol: The Bridge (PONTI) to Reach a Healthy Pregnancy. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017: 5846286, doi: [10.1155/2017/5846286](https://doi.org/10.1155/2017/5846286), indexed in Pubmed: [28243254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28243254/).
 37. Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos MK, et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201(4): 339.e1–339.14, doi: [10.1016/j.ajog.2009.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.07.002), indexed in Pubmed: [19788965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19788965/).
 38. Beyerlein A, Lack N, von Kries R. Within-population average ranges compared with Institute of Medicine recommendations for gestational weight gain. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(5): 1111–1118, doi: [10.1097/AOG.0b013e3181f1ad8b](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f1ad8b), indexed in Pubmed: [20966696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20966696/).
 39. Beyerlein A, Schiessl B, Lack N, et al. Associations of gestational weight loss with birth-related outcome: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2011; 118(1): 55–61, doi: [10.1111/j.1471-0528.2010.02761.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02761.x), indexed in Pubmed: [21054761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054761/).
 40. Koletzko B, Bauer CP, Bung P, et al. German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the 'Healthy Start - Young Family Network'. *Ann Nutr Metab*. 2013; 63(4): 311–322, doi: [10.1159/000358398](https://doi.org/10.1159/000358398), indexed in Pubmed: [24514069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24514069/).
 41. WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour 2020.
 42. Berghella V, Saccone G. Exercise in pregnancy! *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(4): 335–337, doi: [10.1016/j.ajog.2017.01.023](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.023), indexed in Pubmed: [28236414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236414/).
 43. Hincz P, Borowski D, Krekora M, et al. Maternal obesity as a perinatal risk factor. *Ginekol Pol*. 2009; 80(5): 334–337, indexed in Pubmed: [19548451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19548451/).
 44. Horvath K, Koch K, Jeitler K, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340: c1395, doi: [10.1136/bmj.c1395](https://doi.org/10.1136/bmj.c1395), indexed in Pubmed: [20360215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20360215/).
 45. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(Suppl 1): S232–S243, doi: [10.2337/dc22-S015](https://doi.org/10.2337/dc22-S015), indexed in Pubmed: [34964864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964864/).
 46. Doi SAR, Furuya-Kanamori L, Toft E, et al. Metformin in pregnancy to avert gestational diabetes in women at high risk: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2020; 21(1): e12964, doi: [10.1111/obr.12964](https://doi.org/10.1111/obr.12964), indexed in Pubmed: [31667980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31667980/).
 47. Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brązert J, et al. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2017; 2(5): 215–229.
 48. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, et al. 2022 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. *Current Topics in Diabetes*. 2022; 2(1): 1–130, doi: [10.5114/ctd/146259](https://doi.org/10.5114/ctd/146259).
 49. Borowski D, Pietryga M, Basta P, et al. Practice guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians – Ultrasound Section for ultrasound screening in uncomplicated pregnancy – 2020. *Ginekol Pol*. 2020; 91(8): 490–501, doi: [10.5603/GP.2020.0110](https://doi.org/10.5603/GP.2020.0110), indexed in Pubmed: [32902850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32902850/).
 50. Sieroszewski P, Haus O, Zimmer M, et al. Recommendations for prenatal diagnostics of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians and the Polish Society of Human Genetics. *Ginekol Pol*. 2022; 93(5): 427–437, doi: [10.5603/GP.a2021.0255](https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0255), indexed in Pubmed: [35315029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35315029/).
 51. Sieroszewski P, Wielgos M, Radowicki S, et al. Cell-free fetal DNA testing in prenatal diagnosis: Recommendations of the Polish Gynecological Society and the Polish Human Genetics Society. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 214: 190–191, doi: [10.1016/j.ejogrb.2017.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.009), indexed in Pubmed: [28535908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28535908/).
 52. Paladini D. Sonography in obese and overweight pregnant women: clinical, medicolegal and technical issues. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33(6): 720–729, doi: [10.1002/uog.6393](https://doi.org/10.1002/uog.6393), indexed in Pubmed: [19479683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19479683/).
 53. Thornburg LL, Mulconry M, Post A, et al. Fetal nuchal translucency thickness evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33(6): 665–669, doi: [10.1002/uog.6410](https://doi.org/10.1002/uog.6410), indexed in Pubmed: [19479678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19479678/).
 54. Gandhi M, Fox NS, Russo-Stieglitz K, et al. Effect of increased body mass index on first-trimester ultrasound examination for aneuploidy risk assessment. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(4): 856–859, doi: [10.1097/AOG.0b013e3181b6bfdc](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181b6bfdc), indexed in Pubmed: [19888045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19888045/).
 55. Aagaard-Tillery KM, Flint Porter T, Malone FD, et al. Influence of maternal BMI on genetic sonography in the FaSTER trial. *Prenat Diagn*. 2010; 30(1): 14–22, doi: [10.1002/pd.2399](https://doi.org/10.1002/pd.2399), indexed in Pubmed: [19918963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19918963/).
 56. Hildebrand E, Källén B, Josefsson A, et al. Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring. *Prenat Diagn*. 2014; 34(4): 310–315, doi: [10.1002/pd.4294](https://doi.org/10.1002/pd.4294), indexed in Pubmed: [24327477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24327477/).
 57. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY, et al. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(1): 26–32, doi: [10.1002/uog.12331](https://doi.org/10.1002/uog.12331), indexed in Pubmed: [23108725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23108725/).
 58. Rolnik DL, Yong Y, Lee TJ, et al. Influence of Body Mass Index on Fetal Fraction Increase With Gestation and Cell-Free DNA Test Failure. *Obstet Gynecol*. 2018; 132(2): 436–443, doi: [10.1097/AOG.0000000000002752](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002752), indexed in Pubmed: [29995742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29995742/).
 59. Wang E, Batey A, Struble C, et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2013; 33(7): 662–666, doi: [10.1002/pd.4119](https://doi.org/10.1002/pd.4119), indexed in Pubmed: [23553731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553731/).
 60. Harper LM, Cahill AG, Smith K, et al. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol*. 2012; 119(4): 745–751, doi: [10.1097/AOG.0b013e318248f90f](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318248f90f), indexed in Pubmed: [22433338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22433338/).
 61. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301(6): 636–650, doi: [10.1001/jama.2009.113](https://doi.org/10.1001/jama.2009.113), indexed in Pubmed: [19211471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211471/).
 62. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, et al. National Birth Defects Prevention Study. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161(8): 745–750, doi: [10.1001/archpedi.161.8.745](https://doi.org/10.1001/archpedi.161.8.745), indexed in Pubmed: [17679655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17679655/).

63. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(5): 1001–1007, doi: [10.1097/AOG.0b013e3181a1d2f5](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a1d2f5), indexed in Pubmed: [19384114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384114/).
64. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Maternal obesity limits the ultrasound evaluation of fetal anatomy. *J Ultrasound Med.* 2009; 28(8): 1025–1030, doi: [10.7863/jum.2009.28.8.1025](https://doi.org/10.7863/jum.2009.28.8.1025), indexed in Pubmed: [19643785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19643785/).
65. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(3): 964–968, doi: [10.1016/j.ajog.2004.05.052](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.052), indexed in Pubmed: [15467573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15467573/).
66. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2015; 372(9): 814–824, doi: [10.1056/NEJMoa1405789](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405789), indexed in Pubmed: [25714159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25714159/).
67. Neel A, Cunningham CE, Teale GR. A routine third trimester growth ultrasound in the obese pregnant woman does not reliably identify fetal growth abnormalities: A retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021; 61(1): 116–122, doi: [10.1111/ajo.13256](https://doi.org/10.1111/ajo.13256), indexed in Pubmed: [33098339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33098339/).
68. Harper LM, Jauk VC, Owen J, et al. The utility of ultrasound surveillance of fluid and growth in obese women. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211(5): 524.e1–524.e8, doi: [10.1016/j.ajog.2014.04.028](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.04.028), indexed in Pubmed: [24791732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24791732/).
69. Sakowicz A, Grobman WA, Miller ES. The Diagnostic Utility of Growth Ultrasound for the Indication of Maternal Overweight or Obesity. *Am J Perinatol.* 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1055/a-1745-0091](https://doi.org/10.1055/a-1745-0091), indexed in Pubmed: [35045575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045575/).
70. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, et al. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15(1): 45–56, doi: [10.1038/nrcardio.2017.108](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.108), indexed in Pubmed: [28748957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748957/).
71. Buddeberg BS, Sharma R, O'Driscoll JM, et al. Cardiac maladaptation in obese pregnant women at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 54(3): 344–349, doi: [10.1002/uog.20170](https://doi.org/10.1002/uog.20170), indexed in Pubmed: [30381850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30381850/).
72. Bicocca MJ, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP, et al. Maternal Obesity and the Risk of Early-Onset and Late-Onset Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020; 136(1): 118–127, doi: [10.1097/AOG.0000000000003901](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003901), indexed in Pubmed: [32541276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32541276/).
73. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology.* 2003; 14(3): 368–374, doi: [10.1097/00001648-200305000-00020](https://doi.org/10.1097/00001648-200305000-00020), indexed in Pubmed: [12859040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12859040/).
74. Kwong W, Tomlinson G, Feig DS. Maternal and neonatal outcomes after bariatric surgery; a systematic review and meta-analysis: do the benefits outweigh the risks? *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(6): 573–580, doi: [10.1016/j.ajog.2018.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.003), indexed in Pubmed: [29454871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454871/).
75. Bedell S, Hutson J, de Vrijer B, et al. Effects of Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus on the Placenta: Current Knowledge and Targets for Therapeutic Interventions. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021; 19(2): 176–192, doi: [10.2174/1570161118666200616144512](https://doi.org/10.2174/1570161118666200616144512), indexed in Pubmed: [32543363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543363/).
76. Lockwood CJ, Huang SJ, Chen CP, et al. Decidual cell regulation of natural killer cell-recruiting chemokines: implications for the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Am J Pathol.* 2013; 183(3): 841–856, doi: [10.1016/j.ajpath.2013.05.029](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.05.029), indexed in Pubmed: [23973270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23973270/).
77. Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P, et al. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie i odległe rokowanie. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna.* 2019; 4(2): 43–111.
78. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(3): 287–293. e1, doi: [10.1016/j.ajog.2017.11.561](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.561), indexed in Pubmed: [29138036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138036/).
79. Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn.* 2014; 34(7): 642–648, doi: [10.1002/pd.4403](https://doi.org/10.1002/pd.4403), indexed in Pubmed: [24799357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799357/).
80. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017; 377(7): 613–622, doi: [10.1056/NEJMoa1704559](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559), indexed in Pubmed: [28657417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657417/).
81. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(6): 905–912, doi: [10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x), indexed in Pubmed: [18363820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18363820/).
82. PTG. Low-weight heparin treatment in obstetrics and gynecology – the Polish Gynecological Society. *Ginekol Pol.* 2010; 81(4).
83. Blomberg M. Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(3): 561–568, doi: [10.1097/AOG.0b013e31822a6c59](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822a6c59), indexed in Pubmed: [21860284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860284/).
84. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, et al. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(5 Pt 1): 943–951, doi: [10.1097/01.AOG.0000142713.53197.91](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000142713.53197.91), indexed in Pubmed: [15516383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15516383/).
85. Carlhäll S, Källén K, Thorsell A, et al. Maternal body mass index and duration of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 171(1): 49–53, doi: [10.1016/j.ejogrb.2013.08.021](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.08.021), indexed in Pubmed: [24041847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24041847/).
86. Zhang J, Bricker L, Wray S, et al. Poor uterine contractility in obese women. *BJOG.* 2007; 114(3): 343–348, doi: [10.1111/j.1471-0528.2006.01233.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01233.x), indexed in Pubmed: [17261121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261121/).
87. Higgins CA, Martin W, Anderson L, et al. Maternal obesity and its relationship with spontaneous and oxytocin-induced contractility of human myometrium in vitro. *Reprod Sci.* 2010; 17(2): 177–185, doi: [10.1177/1933719109349780](https://doi.org/10.1177/1933719109349780), indexed in Pubmed: [19828431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19828431/).
88. Lauterbach R, Ben Zvi D, Dabaja H, et al. Vaginal Dinoprostone Insert versus Cervical Ripening Balloon for Term Induction of Labor in Obese Nulliparas-A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2022; 11(8), doi: [10.3390/jcm11082138](https://doi.org/10.3390/jcm11082138), indexed in Pubmed: [35456231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35456231/).
89. Beckwith L, Magner K, Kritzer S, et al. Prostaglandin versus mechanical dilation and the effect of maternal obesity on failure to achieve active labor: a cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(13): 1621–1626, doi: [10.1080/14767058.2016.1220523](https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1220523), indexed in Pubmed: [27560557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27560557/).
90. Ashraf R, Maxwell C, D'Souza R. Induction of labour in pregnant individuals with obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022; 79: 70–80, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2021.12.004](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.12.004), indexed in Pubmed: [35031244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35031244/).

91. Lee VR, Darney BG, Snowden JM, et al. Term elective induction of labour and perinatal outcomes in obese women: retrospective cohort study. *BJOG*. 2016; 123(2): 271–278, doi: [10.1111/1471-0528.13807](https://doi.org/10.1111/1471-0528.13807), indexed in Pubmed: [26840780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26840780/).
92. Eberle A, Czuzoj-Shulman N, Azoulay L, et al. Induction of labor at 39 weeks and risk of cesarean delivery among obese women: a retrospective propensity score matched study. *J Perinat Med*. 2021; 49(7): 791–796, doi: [10.1515/jpm-2021-0043](https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0043), indexed in Pubmed: [33650388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33650388/).
93. Boulvain M, Irion O, Thornton J. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 2022(8), doi: [10.1002/14651858.cd000938.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd000938.pub2).
94. Subramaniam A, Jauk VC, Goss AR, et al. Mode of delivery in women with class III obesity: planned cesarean compared with induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211(6): 700.e1–700.e9, doi: [10.1016/j.ajog.2014.06.045](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.045), indexed in Pubmed: [24956550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24956550/).
95. Hibbard JU, Gilbert S, Landon MB, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Trial of labor or repeat cesarean delivery in women with morbid obesity and previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2006; 108(1): 125–133, doi: [10.1097/01.AOG.0000223871.69852.31](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000223871.69852.31), indexed in Pubmed: [16816066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16816066/).
96. Naumann RW, Hauth JC, Owen J, et al. Subcutaneous tissue approximation in relation to wound disruption after cesarean delivery in obese women. *Obstet Gynecol*. 1995; 85(3): 412–416, doi: [10.1016/0029-7844\(94\)00427-F](https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00427-F), indexed in Pubmed: [7862382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7862382/).
97. Bratzler D, Dellinger E, Olsen K, et al. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *Surgical Infections*. 2013; 14(1): 73–156, doi: [10.1089/sur.2013.9999](https://doi.org/10.1089/sur.2013.9999).
98. McLean M, Hines R, Polinkovsky M, et al. Type of skin incision and wound complications in the obese parturient. *Am J Perinatol*. 2012; 29(4): 301–306, doi: [10.1055/s-0031-1295637](https://doi.org/10.1055/s-0031-1295637), indexed in Pubmed: [22105439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22105439/).
99. Scolari Childress KM, Gavard JA, Ward DG, et al. A barrier retractor to reduce surgical site infections and wound disruptions in obese patients undergoing cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(2): 285.e1–285.e10, doi: [10.1016/j.ajog.2015.09.096](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.096), indexed in Pubmed: [26440690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26440690/).
100. Durnwald CP, Ehrenberg HM, Mercer BM. The impact of maternal obesity and weight gain on vaginal birth after cesarean section success. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(3): 954–957, doi: [10.1016/j.ajog.2004.05.051](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.051), indexed in Pubmed: [15467571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15467571/).
101. Taylor CR, Dominguez JE, Habib AS. Obesity And Obstetric Anesthesia: Current Insights. *Local Reg Anesth*. 2019; 12: 111–124, doi: [10.2147/LRA.S186530](https://doi.org/10.2147/LRA.S186530), indexed in Pubmed: [31819609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819609/).
102. Mhyre JM, Riesner MN, Polley LS, et al. A series of anesthesia-related maternal deaths in Michigan, 1985–2003. *Anesthesiology*. 2007; 106(6): 1096–1104, doi: [10.1097/01.anes.0000267592.34626.6b](https://doi.org/10.1097/01.anes.0000267592.34626.6b), indexed in Pubmed: [17525583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17525583/).
103. Mushambi MC, Kinsella SM, Popat M, et al. Obstetric Anaesthetists' Association, Difficult Airway Society. Obstetric Anaesthetists' Association and Difficult Airway Society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia*. 2015; 70(11): 1286–1306, doi: [10.1111/anae.13260](https://doi.org/10.1111/anae.13260), indexed in Pubmed: [26449292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26449292/).
104. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, et al. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol*. 2005; 106(6): 1357–1364, doi: [10.1097/01.AOG.0000188387.88032.41](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000188387.88032.41), indexed in Pubmed: [16319263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16319263/).
105. Myles TD, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2002; 100(5 Pt 1): 959–964, doi: [10.1016/s0029-7844\(02\)02323-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02323-2), indexed in Pubmed: [12423861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12423861/).
106. Mourad M, Silverstein M, Bender S, et al. The effect of maternal obesity on outcomes in patients undergoing tertiary or higher cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28(9): 989–993, doi: [10.3109/14767058.2014.941284](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.941284), indexed in Pubmed: [25058127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058127/).
107. Smid MC, Kearney MS, Stamilio DM. Extreme Obesity and Postcesarean Wound Complications in the Maternal-Fetal Medicine Unit Cesarean Registry. *Am J Perinatol*. 2015; 32(14): 1336–1341, doi: [10.1055/s-0035-1564883](https://doi.org/10.1055/s-0035-1564883), indexed in Pubmed: [26489063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26489063/).
108. Smid MC, Dotters-Katz SK, Silver RM, et al. Body Mass Index 50 kg/m² and Beyond: Perioperative Care of Pregnant Women With Superobesity Undergoing Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol Surv*. 2017; 72(8): 500–510, doi: [10.1097/OGX.0000000000000469](https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000469), indexed in Pubmed: [28817167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817167/).
109. National Blood Authority Australia. Expert panel consensus position statement regarding the use of Rh(D) immunoglobulin in patients with a body mass index > 30. 2020.
110. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(4): 632–637, doi: [10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x), indexed in Pubmed: [18248600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18248600/).
111. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e691S–e736S, doi: [10.1378/chest.11-2300](https://doi.org/10.1378/chest.11-2300), indexed in Pubmed: [22315276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315276/).
112. Kevane B, Donnelly J, D'Alton M, et al. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review. *J Perinat Med*. 2014; 42(4): 417–425, doi: [10.1515/jpm-2013-0207](https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0207), indexed in Pubmed: [24334422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24334422/).
113. Blondon M, Harrington LB, Boehlen F, et al. Pre-pregnancy BMI, delivery BMI, gestational weight gain and the risk of postpartum venous thrombosis. *Thromb Res*. 2016; 145: 151–156, doi: [10.1016/j.thromres.2016.06.026](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.026), indexed in Pubmed: [27421192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27421192/).
114. CMACE/RCOG Joint Guideline. Management of Women with Obesity in Pregnancy 2010.
115. Maxwell C, Gaudet L, Cassir G, et al. Guideline No. 392-Pregnancy and Maternal Obesity Part 2: Team Planning for Delivery and Postpartum Care. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019; 41(11): 1660–1675, doi: [10.1016/j.jogc.2019.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.03.027), indexed in Pubmed: [31640866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640866/).
116. Overcash RT, Somers AT, LaCoursiere DY. Enoxaparin dosing after cesarean delivery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol*. 2015; 125(6): 1371–1376, doi: [10.1097/AOG.0000000000000873](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000873), indexed in Pubmed: [26000508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000508/).

117. Sagi-Dain L. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 230. *Obstet Gynecol.* 2021; 137(6): 1137–1139, doi: [10.1097/AOG.0000000000004396](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004396), indexed in Pubmed: [34011882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34011882/).
118. Lepe M, Bacardí Gascón M, Castañeda-González LM, et al. Effect of maternal obesity on lactation: systematic review. *Nutr Hosp.* 2011; 26(6): 1266–1269, doi: [10.1590/S0212-16112011000600012](https://doi.org/10.1590/S0212-16112011000600012), indexed in Pubmed: [22411371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411371/).
119. Visram H, Finkelstein SA, Feig D, et al. Breastfeeding intention and early post-partum practices among overweight and obese women in Ontario: a selective population-based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(6): 611–615, doi: [10.3109/14767058.2012.735995](https://doi.org/10.3109/14767058.2012.735995), indexed in Pubmed: [23211121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23211121/).
120. Baker JL, Michaelsen KF, Sørensen TIA, et al. High prepregnant body mass index is associated with early termination of full and any breastfeeding in Danish women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(2): 404–411, doi: [10.1093/ajcn/86.2.404](https://doi.org/10.1093/ajcn/86.2.404), indexed in Pubmed: [17684212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17684212/).
121. Garner CD, McKenzie SA, Devine CM, et al. Obese women experience multiple challenges with breastfeeding that are either unique or exacerbated by their obesity: discoveries from a longitudinal, qualitative study. *Matern Child Nutr.* 2017; 13(3), doi: [10.1111/mcn.12344](https://doi.org/10.1111/mcn.12344), indexed in Pubmed: [27452978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27452978/).
122. Lyons S, Currie S, Smith DM. Learning from Women with a Body Mass Index (Bmi) ≥30 kg/m who have Breastfed and/or are Breastfeeding: a Qualitative Interview Study. *Matern Child Health J.* 2019; 23(5): 648–656, doi: [10.1007/s10995-018-2679-7](https://doi.org/10.1007/s10995-018-2679-7), indexed in Pubmed: [30610528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610528/).
123. Rasmussen KM, Kjolhede CL. Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum. *Pediatrics.* 2004; 113(5): e465–e471, doi: [10.1542/peds.113.5.e465](https://doi.org/10.1542/peds.113.5.e465), indexed in Pubmed: [15121990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15121990/).
124. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev.* 2009; 10(2): 194–203, doi: [10.1111/j.1467-789X.2008.00541.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00541.x), indexed in Pubmed: [19055539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19055539/).
125. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA.* 2017; 318(18): 1777–1786, doi: [10.1001/jama.2017.16191](https://doi.org/10.1001/jama.2017.16191), indexed in Pubmed: [29136442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29136442/).
126. Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol.* 2015; 125(1): 133–143, doi: [10.1097/AOG.0000000000000591](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000591), indexed in Pubmed: [25560115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25560115/).
127. Molyneaux E, Poston L, Ashurst-Williams S, et al. Obesity and mental disorders during pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2014; 123(4): 857–867, doi: [10.1097/AOG.0000000000000170](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000170), indexed in Pubmed: [24785615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24785615/).
128. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej – Dz U. z 2018 poz. 1756).
129. Bodnar LM, Siega-Riz AM, Cogswell ME. High prepregnancy BMI increases the risk of postpartum anemia. *Obes Res.* 2004; 12(6): 941–948, doi: [10.1038/oby.2004.115](https://doi.org/10.1038/oby.2004.115), indexed in Pubmed: [15229333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15229333/).
130. McBain RD, Dekker GA, Clifton VL, et al. Impact of inter-pregnancy BMI change on perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 205: 98–104, doi: [10.1016/j.ejogrb.2016.07.487](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.487), indexed in Pubmed: [27567535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567535/).
131. Whiteman VE, Crisan L, McIntosh C, et al. Interpregnancy body mass index changes and risk of stillbirth. *Gynecol Obstet Invest.* 2011; 72(3): 192–195, doi: [10.1159/000324375](https://doi.org/10.1159/000324375), indexed in Pubmed: [21849757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849757/).
132. Callegari LS, Sterling LA, Zelek ST, et al. Interpregnancy body mass index change and success of term vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210(4): 330.e1–330.e7, doi: [10.1016/j.ajog.2013.11.013](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.013), indexed in Pubmed: [24215856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24215856/).
133. Jain AP, Gavard JA, Rice JJ, et al. The impact of interpregnancy weight change on birthweight in obese women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(3): 205.e1–205.e7, doi: [10.1016/j.ajog.2012.12.018](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.018), indexed in Pubmed: [23246318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23246318/).
134. National Institute for Health and Care Excellence. Pressure ulcers: prevention and management. clinical guideline 179. 2014.
135. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE Guideline 3. 2015.
136. Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005; 115(3): e290–e296, doi: [10.1542/peds.2004-1808](https://doi.org/10.1542/peds.2004-1808), indexed in Pubmed: [15741354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15741354/).
137. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(5): 1303–1313, doi: [10.3945/ajcn.2008.27416](https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27416), indexed in Pubmed: [19759171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19759171/).
138. Philipps LH, Santhakumaran S, Gale C, et al. The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2011; 54(8): 1957–1966, doi: [10.1007/s00125-011-2180-y](https://doi.org/10.1007/s00125-011-2180-y), indexed in Pubmed: [21626451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21626451/).
139. Patel SP, Rodriguez A, Little MP, et al. Associations between prepregnancy obesity and asthma symptoms in adolescents. *J Epidemiol Community Health.* 2012; 66(9): 809–814, doi: [10.1136/jech.2011.133777](https://doi.org/10.1136/jech.2011.133777), indexed in Pubmed: [21844604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21844604/).
140. Thiel de Bocanegra H, Chang R, Howell M, et al. Interpregnancy intervals: impact of postpartum contraceptive effectiveness and coverage. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210(4): 311.e1–311.e8, doi: [10.1016/j.ajog.2013.12.020](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.020), indexed in Pubmed: [24334205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24334205/).
141. Tepper NK, Curtis KM, Cox S, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016; 65(3): 1–103, doi: [10.15585/mmwr.rr6503a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6503a1), indexed in Pubmed: [27467196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27467196/).
142. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Contraception After Pregnancy. 2017.
143. Black A, Guilbert E, Costescu D, et al. Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): Chapter 8 - Progestin-Only Contraception. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016; 38(3): 279–300, doi: [10.1016/j.jogc.2015.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jogc.2015.12.003), indexed in Pubmed: [27106200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27106200/).
144. Black A, Guilbert E, Costescu D, et al. No. 329-Canadian Contraception Consensus Part 4 of 4 Chapter 9: Combined Hormonal Contraception. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017; 39(4): 229–268. e5, doi: [10.1016/j.jogc.2016.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.10.005), indexed in Pubmed: [28413042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413042/).
145. Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER, et al. Pharmacokinetics of a combined oral contraceptive in obese and normal-weight women. *Contraception.* 2010; 81(6): 474–480, doi: [10.1016/j.contraception.2010.01.016](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.01.016), indexed in Pubmed: [20472113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20472113/).

146. Lotke PS, Kaneshiro B. Safety and Efficacy of Contraceptive Methods for Obese and Overweight Women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 42(4): 647–657, doi: [10.1016/j.ogc.2015.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.07.005), indexed in Pubmed: [26598306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598306/).
147. Merki-Feld GS, Skouby S, Serfaty D, et al. European society of contraception statement on contraception in obese women. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015; 20(1): 19–28, doi: [10.3109/13625187.2014.960561](https://doi.org/10.3109/13625187.2014.960561), indexed in Pubmed: [25380138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25380138/).
148. Lopez LM, Bernholc A, Chen M, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(8): CD008452, doi: [10.1002/14651858.CD008452.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008452.pub4), indexed in Pubmed: [27537097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27537097/).
149. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(11): 2277–2286, doi: [10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x), indexed in Pubmed: [22963114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22963114/).

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące rozpoznawania i postępowania w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego

Guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians
on the diagnosis and management of pregnancies complicated
by prelabor rupture of the membranes

Piotr Sieroszewski¹, Dorota Bomba-Opoń², Krzysztof Czajkowski³, Krzysztof Drews⁴,
Mariusz Grzesiak⁵, Bożena Leszczyńska-Gorzela⁶, Anna Scholz⁷, Jarosław Kalinka⁸,
Katarzyna Kosińska-Kaczyńska⁹, Sebastian Kwiatkowski¹⁰, Radziśław Mierzyński¹¹,
Krzysztof Preis¹², Mariola Ropacka-Lesiak¹³, Małgorzata Świątkowska-Freund¹²,
Mirośław Wielgoś¹⁴, Mariusz Zimmer¹⁵, Hubert Huras¹⁶

¹I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

³II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

⁴Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

⁶Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁷I Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁸Katedra Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁹Klinika Położnictwa, Perinatologii i Neonatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

¹⁰Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

¹¹Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹²Akademia Medycznych i Społecznych Nauk Stosowanych w Elblągu

¹³Klinika Perinatologii i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

¹⁴Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

¹⁵II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁶Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Sieroszewski P., Bomba-Opon D., Czajkowski K. i wsp. „Guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians on the diagnosis and management of pregnancies complicated by prelabor rupture of the membranes”. Ginekol Pol 2024; doi: 10.5603/gpl.98339. Należy cytować wersję pierwotną.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników przedstawiają aktualny sposób postępowania, który w uzasadnionych przypadkach, po wnikliwej analizie danej sytuacji klinicznej, może zostać zmodyfikowany i zmieniony, co w przyszłości może stanowić podstawę do modyfikacji i aktualizacji niniejszych zaleceń.

Adres do korespondencji: Hubert Huras, Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie,
e-mail: huberthuras@wp.pl

WSTĘP

Przedporodowe pęknięcie błon płodowych (PROM, *prelabor rupture of the membranes*) oznacza pęknięcie błon płodowych przed wystąpieniem regularnej czynności skurczowej. Może ono wystąpić w terminie ($\geq 37.$ +0 tygodnia ciąży) lub przedwcześnie ($< 37.$ +0 tygodnia ciąży). W tym drugim przypadku określa się je jako przedwczesny PROM (PPROM, *premature prelabor rupture of the membranes*) i jest ono odpowiedzialne za około 30–40% porodów przedwczesnych; stanowi także najczęstszy możliwy do zidentyfikowania czynnik związany z porodem przedwczesnym. PPRM może powodować znaczną zachorowalność i śmiertelność noworodków, głównie z powodu wcześniactwa, sepsy, wypadnięcia pępowiny i hipoplazji płuc. Ponadto niesie ze sobą zwiększone ryzyko zakażenia wewnątrzowodniowego. Postępowanie w przypadku PROM przedwczesnego i w terminie porodu jest różne i zależy od wieku ciążowego oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka, przede wszystkim takich jak: zakażenie wewnątrzowodniowe i/lub nieprawidłowe wyniki oceny dobrostanu płodu. Dokładna ocena wieku ciążowego i znajomość czynników ryzyka są niezbędne do właściwej diagnozy i opieki nad pacjentkami z PPRM.

CZYNNIKI RYZYKA

Patogeneza pęknięcia błon płodowych nie jest do końca poznana. Różne zdarzenia patologiczne (np. krwawienie, subkliniczne lub jawne zakażenie) mogą zapoczątkować kaskadę zmian biochemicznych (aktywacja metaloproteinaz, stres oksydacyjny), których efektem końcowym jest PROM. Czynniki ryzyka są podobne do czynników ryzyka porodu przedwczesnego (tab. 1), jednak u wielu pacjentek nie występuje żaden z nich. Szczególnie silny związek z PPRM mają: przebyty PPRM w poprzedniej ciąży, zakażenie dróg rodnych, krwawienie w I, II i III trymestrze oraz palenie papierosów [1–3].

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie PPRM opiera się przede wszystkim na charakterystycznych wynikach wywiadu i badania przedmiotowego: ciężarna zgłasza się z objawami odpływania płynu owodniowego, a w badaniu sterylnym wziernikiem stwierdza się gromadzenie płynu owodniowego w tylnym sklepieniu pochwy – co jest „złotym standardem” diagnostycznym. Jeśli nie obserwuje się odpływania płynu owodniowego w chwili badania, należy ucisnąć dno macicy i poprosić pacjentkę o zakasanie oraz pochylenie się, może to zwiększyć wypływ płynu owodniowego z szyjki macicy i potwierdzić rozpoznanie.

W przypadku wątpliwości, czy gromadzący się płyn jest płynem owodniowym, można wykonać badanie pH

przy użyciu papierka lakmusowego. Prawidłowe pH wydzieliny pochwowej wynosi zazwyczaj 3,8–4,5 (papierek zabarwi się na kolor żółty), podczas gdy płyn owodniowy ma zazwyczaj pH w zakresie 7,1–7,3 (papierek zabarwi się na kolor granatowy). Fałszywie dodatnie wyniki testu paskowego mogą wystąpić przy obecności krwi, nasienia, alkalicznych środków antyseptycznych, niektórych lubrykantów lub bakteryjnego zapalenia pochwy (BV, *bacterial vaginosis*).

Jeśli nie można jednoznacznie stwierdzić odpływania płynu owodniowego, należy rozważyć wykonanie testów na obecność IGFBP-1 (*insulin growth factor binding protein-1*) lub PAMG-1 (*placental alpha microglobulin-1*) w wydzielinie szyjkowej, jeśli te testy są dostępne w danym ośrodku. Badania dotyczące powyższych markerów biochemicznych wykazały ich wysoki poziom czułości i swoistości dla diagnostyki PPRM [4, 5].

Oznaczenie stężenia fibronektyny płodowej jest czułym, ale niespecyficznym testem dla potwierdzenia odpływania płynu owodniowego. Ujemny wynik tego testu sugeruje nienaruszone błony płodowe, ale wynik dodatni nie jest w pełni diagnostyczny dla PROM. Oznaczenie fibronektyny płodowej nie powinno być zatem rutynowo wykorzystywane w diagnostyce PPRM.

Badanie ultrasonograficzne wykazujące małowodzie lub bezwodzie może być pomocne w celu potwierdzenia klinicznej diagnozy PPRM, ale nie jest diagnostyczne.

POSTĘPOWANIE

Postępowanie w przypadku PPRM jest jednym z najbardziej kontrowersyjnych zagadnień w medycynie perinatalnej. Punkty sporne obejmują:

- trafną diagnozę w niejednoznacznych przypadkach;
- postępowanie wyczekujące a interwencja;
- stosowanie leków tokolitycznych;
- czas podawania i rodzaj profilaktyki antybiotykowej,
- zasadność podawania kortykosteroidów;
- metody badania w kierunku zakażenia matki/płodu;
- terminu zakończenia ciąży.

Hospitalizacja

Postępowanie w PPRM polega na przyjęciu pacjentki do szpitala z okresową oceną stanu matki i płodu. U wszystkich pacjentek z PPRM należy określić wiek ciążowy, a w przypadku ciąży $> 22.$ +6 tygodnia także położenie płodu oraz jego dobrostan. W badaniach należy szukać cech zapalenia błon płodowych bądź przedwczesnego oddzielenia łożyska.

Przy wyborze postępowania wyczekującego istotne jest monitorowanie dobrostanu ciężarnej oparte na codziennej ocenie parametrów klinicznych pacjentki (czynność serca, pomiary ciśnienia tętniczego, temperatura ciała). Parametry laboratoryjne należy ocenić

Tabela 1. Czynniki ryzyka porodu przedwczesnego / PROM

Wywiad położniczy/ginekologiczny
<ul style="list-style-type: none"> • poród przedwczesny / PPRM w wywiadzie • zabiegi na szyjce macicy – np. konizacja, LEEP • wielokrotne zabiegi lyżeczkowania jamy macicy • wady anatomiczne macicy
Cechy demograficzne matki
<ul style="list-style-type: none"> • wiek poniżej 17. lub powyżej 35. roku życia • niższy poziom edukacji • samotne macierzyństwo • niższy status socjoekonomiczny • krótki odstęp pomiędzy kolejnymi ciążami – poniżej 18 miesięcy • inne czynniki socjoekonomiczne – dostęp do opieki medycznej, niepełnosprawność
Status odżywienia / aktywność fizyczna
<ul style="list-style-type: none"> • BMI poniżej 18,5 kg/m² • praca zawodowa powyżej 80 godzin tygodniowo • ciężka praca fizyczna
Wywiad dotyczący obecnej ciąży
<ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie metod wspomaganego rozrodu • ciąża wielopłodowa • czynniki płodowe – zaburzenia chromosomalne, wady strukturalne, ograniczenie wzrastania płodu, obumarcie płodu • krwawienia z dróg rodnych – w tym łożysko przodujące, przedwczesne oddzielenie łożyska • wielowodzie lub małowodzie • choroby przewlekłe matki wklajające ciążę – nadciśnienie, cukrzyca, choroby tarczycy, choroby tkanki łącznej • zabieg chirurgiczny w obrębie jamy brzusznej w trakcie ciąży • czynniki psychogenne – stres, depresja, zaburzenia nastroju • używki – tytoń, alkohol, substancje psychoaktywne • infekcje – bakteryjna waginoza, rzęsistkowica, chlamydia, rzeżączka, kiła, infekcja dróg moczowych, zakażenie wewnątrzrodniowe • długość szyjki macicy poniżej 25 mm pomiędzy 14. a 28. tygodniem ciąży • wysokie stężenie fibronektyny płodowej pomiędzy 22. a 34. tygodniem ciąży • skurcze mięśnia macicy

BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała; LEEP (loop electrosurgical excision procedure) – elektrokoniżacja szyjki macicy

przy przyjęciu do szpitala, a następnie kontynuować oznaczenia minimum 2 razy w tygodniu lub częściej, w zależności od sytuacji klinicznej (pełna morfologia krwi, CRP, układ krzepnięcia oraz w zależności od możliwości ośrodka prokalcytoninę).

Zaleca się kontrolę liczby leukocytów i białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) po 4–6 godzinach od włączenia antybiotyku. Przy braku narastania wartości parametrów stanu zapalnego i stabilnej sytuacji klinicznej ponowne oznaczenia leukocytozy krwi obwodowej, CRP należy wykonywać minimum 2 razy

w tygodniu lub częściej, w zależności od sytuacji klinicznej. W przypadku wzrastania wartości wykładników stanu zapalnego konieczna jest modyfikacja postępowania (zmiana/rozszerzenie antybiotykoterapii i/lub wdrożenie działań zmierzających do zakończenia ciąży).

Jednym z zagrożeń związanych z PPRM jest wstępujące zakażenie prowadzące do zakażenia wewnątrzrodniowego (infekcji wewnątrzmacicznej).

Kliniczne objawy zakażenia wewnątrzrodniowego to według Gibbsa:

- wzrost temperatury ciała (> 38°C);
- leukocytoza (> 15 G/l);
- matczyna tachykardia (> 100 uderzeń serca/min);
- płodowa tachykardia (> 160 uderzeń serca/min);
- tkliwość mięśnia macicy oraz nieprawidłowy;
- cuchnący płyn owodniowy.

Stwierdzenie dwóch z wyżej wymienionych objawów spełnia kryteria rozpoznania klinicznego zakażenia błon płodowych [6].

Objawy zakażenia wewnątrzrodniowego i/lub nieprawidłowe wykładniki dobrostanu płodu stanowią wskazanie do zakończenia ciąży. W szczególności sepsa oraz objawy wstrząsu septycznego u matki są wskazaniem do niezwłocznego zakończenia ciąży i ewentualnego usunięcia macicy jako źródła zakażenia lub krwawienia, jeśli istnieje taka konieczność.

W trakcie hospitalizacji w przypadku, gdy kanał szyjki macicy jest zamknięty, nie zaleca się reżimu łożkowego, a jedynie ograniczenie aktywności fizycznej. Reżim łożkowy nie zmniejsza ryzyka porodu przedwczesnego, a zwiększa ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z 0,8/1000 do 15,6/1000 ciężarnych unieruchomionych powyżej 3 dni. W sytuacji zaawansowanego stanu położniczego (ryzyko wypadnięcia pępowiny przy dużym rozwarciu szyjki macicy) zaleca się ograniczenie aktywności fizycznej (tryb siedząco-leżący) – w tych przypadkach należy włączyć profilaktykę przeciwzakrzepową ze względu na możliwość wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Metodą profilaktyki przeciwzakrzepowej mogą być pończochy uciskowe i/lub heparyny drobnocząsteczkowe w dawce profilaktycznej u pacjentek z niskim lub średnim ryzykiem zakrzepicy [7].

Po okresie obserwacji w szpitalu, w indywidualnych przypadkach (poniżej 22.+6 tygodnia ciąży) możliwe jest leczenie ambulatoryjne. Takie postępowanie w PPRM wiąże się jednak ze znacznym ryzykiem powikłań infekcyjnych dla matki i **nie jest rekomendowane. Leczenie ambulatoryjne** jest dopuszczalne po ocenie indywidualnego stanu klinicznego kobiety ciężarnej oraz pełnej świadomości pacjentki i jej rodziny o jej stanie wyłącznie na jej prośbę wyrażoną na piśmie.

Postępowanie ambulatoryjne wyczekujące musi obejmować:

- oceny temperatury ciała 2 × dziennie;

- kontrole parametrów stanu zapalnego 2 × w tygodniu;
 - dokładne instrukcje dotyczące monitorowania niepokojących objawów (np. ból brzucha, krwawienie z pochwy, upławy, gorączka, dreszcze, objawy grypopodobne);
 - częste oceny przez lekarza, minimalnie 1 × w tygodniu.
- Ponowna hospitalizacja powinna mieć miejsce po ukończonym 22.+6 tygodniu ciąży. Jeżeli pacjentka wymaga hospitalizacji przed ukończeniem 22.+6 tygodnia ciąży, to nie musi być ona hospitalizowana w ośrodku III stopnia referencyjności.

Należy pamiętać, że szczególnie na tym etapie ciąży stan przedwczesnego odpłynięcia płynu owodniowego jest blisko skorelowany z możliwością wystąpienia zakażenia wewnątrzodniowego, co może z kolei prowadzić do zakażenia uogólnionego z wystąpieniem sepsy, wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej, może więc stanowić stan zagrożenia zdrowia i życia kobiety ciężarnej.

W przypadku PPROM po ukończeniu 22.+6 tygodnia ciąży, hospitalizacja pacjentki musi odbywać się w ośrodku III stopnia opieki perinatalnej.

Badania biochemiczne i biofizyczne, które należy wykonać po rozpoznaniu PPROM (podsumowanie):
Monitorowanie stanu matki (czynność serca, ciśnienie tętnicze krwi, temperatura ciała)
Pełna morfologia krwi, CRP*, układ krzepnięcia (przy przyjęciu, a następnie 2 × tydzień lub częściej) leukocytoza i CRP. Prokalcytonina* w zależności od możliwości ośrodka i wskazań klinicznych
Posiew z pochwy i odbytnicy na obecność paciorkowców grupy B po 22.+6 tygodniu ciąży
Posiew z pochwy i kanału szyjki przy przyjęciu do szpitala, a następnie w zależności od stanu klinicznego
Kardiotokografia po 26. tygodniu ciąży (1 × dziennie), najlepiej z komputerową analizą
Badanie ultrasonograficzne przezbrzuszne

*Oznaczenie CRP i prokalcytoniny nie dotyczy pacjentek z PROM po 37. tygodniu trwania ciąży
CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne, PPROM (premature prelabor rupture of the membranes) – przedwczesne przedporodowe pęknięcie wód płodowych

Profilaktyczna antybiotykoterapia

Zakażenie wewnątrzodniowe może być przyczyną lub konsekwencją PPROM. Celem antybiotykoterapii jest zmniejszenie częstości występowania infekcji u matki i płodu, a tym samym opóźnienie wystąpienia porodu przedwczesnego lub konieczności jego indukcji. W przeglądzie Cochrane dotyczącym roli antybiotyków u kobiet z potwierdzonym PPROM stwierdzono, że stosowanie antybiotyków wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania zapalenia błon

płodowych (RR 0,66, 95% CI 0,46–0,96). Stwierdzono istotne zmniejszenie liczby noworodków urodzonych w ciągu 48 godzin (RR 0,71 95% CI 0,58–0,87) i 7 dni (RR 0,79, 95% CI 0,71–0,89). Zmniejszyła się również liczba zakażeń noworodków, konieczności stosowania surfaktantu, tlenoterapii i nieprawidłowych wyników badania ultrasonograficznego mózgu noworodka przed wypisem ze szpitala [8].

Nie jest jasne, jaki antybiotyk wybrać i jaki jest optymalny czas trwania leczenia. Poszczególne Towarzystwa Ginekologów i Położników rekomendują odmienne terapie, a dane są niewystarczające, aby stwierdzić, czy któryś ze schematów antybiotykoterapii (lek, dawka, czas trwania) jest skuteczniejszy od innego. Na podstawie rekomendacji **Narodowego Instytutu Leków** zalecamy następującą antybiotykoterapię u pacjentek z PPROM przez okres 7 dni (brak jest wskazań do przewlekłej antybiotykoterapii) [9]:

- azytromycyna 1 g doustnie jednorazowo przy przyjęciu + ampicylina 2 g dożylnie co 6 godzin przez 48 godzin, a następnie amoksycylina 500 mg doustnie co 8 godzin przez kolejne 5 dni oraz dodatkowo do rozważenia metronidazol 500 mg 3 × dziennie dożylnie przez 5 dni;
- biorąc pod uwagę patofizjologiczny mechanizm pęknięcia błon płodowych w ciąży, w którym dużą rolę odgrywają bakterie beztlenowe (*ureaplasma*, *gardnerella* itp.), zasadnym jest dołączenie w schemacie antybiotykoterapii chemioterapeutyku skutecznego w leczeniu takich zakażeń.

Antybiotyki stosowane w przypadku uczulenia na penicyliny:

- uczulenie typu I (anafilaksja):
 - azytromycyna 1 g doustnie jednorazowo + klindamycyna 900 mg co 8 godz. dożylnie przez 48 godzin, a następnie klindamycyna 300 mg co 8 godzin doustnie przez 5 dni;
- uczulenie typu I i oporność paciorkowców z grupy B (GBS, *group B streptococcus*) na klindamycynę:
 - azytromycyna 1 g doustnie jednorazowo + wan-komycyna 20 mg/kg co 8 godzin dożylnie (maksymalna pojedyncza dawka 2 g przez 48 godzin).

Dłazze stosowanie antybiotyków powinno być uzależnione od stanu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych i posiewów bakteriologicznych (zgodnie z antybiogramem).

Kortykosteroidoterapia

Stosowanie kortykosteroidów w PPROM oceniono w wielu badaniach klinicznych i wykazano, że zmniejsza ono śmiertelność noworodków, występowanie zespołu zaburzeń oddychania, krwotoków dokomorowych i martwiczego zapalenia jelit. Aktualne dane sugerują, że

Tabela 2. Terapia kortykosteroidami

U pacjentek, u których występuje PPRM, kortykosteroidy powinny być:	
Rozważone	pomiędzy 23.+0 – 23.+6 tygodniem ciąży
Zalecane	pomiędzy 24.+0 – 33.+6 tygodniem ciąży
Niezalecane	pomiędzy 34.+0 – 36.+6 tygodniem ciąży

PPROM (*premature prelabor rupture of the membranes*) – przedwczesne przedporodowe pęknięcie wód płodowych

kortykosteroidoterapia nie ma związku ze zwiększonym ryzykiem infekcji u matki i/lub noworodka, niezależnie od wieku ciążowego.

Zaleca się jeden z następujących schematów podawania:

- 2 dawki betametazonu domięśniowo po 12 mg w odstępie 24 godzin;
- 4 dawki deksametazonu domięśniowo po 6 mg co 12 godzin lub;

Pełny schemat podawania kortykosteroidów jest zalecany u kobiet ciężarnych z PPRM bez rozpoznanego zakażenia wewnątrzrodniowego między 24.+0 tygodniem ciąży a 33.+6 tygodniem ciąży.

Może być on rozważany u pacjentek z PPRM, u których istnieje ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego w ciągu 7 dni, już od 23.+0 tygodnia ciąży. W wyjątkowych sytuacjach (duże ryzyko porodu przedwczesnego) możliwa jest tak zwana pojedyncza dawka przypominająca do 33.+6 tygodnia ciąży, jeśli od poprzedniego schematu podawania upłynęło 14 dni. Ponadto zaleca się, aby rutynowo nie podawać powtórnych pełnych schematów kortykosteroidów [10].

Zgodnie z zaleceniami *World Association of Perinatal Medicine* z 2022 roku oraz *Perinatal Medicine Foundation* z 2022 roku pomiędzy 34.+0 a 36.+6 tygodniem ciąży pełny schemat podawania kortykosteroidów nie jest zalecany z uwagi na niejasne korzyści z jego zastosowania. Podanie glikokortykosteroidów nie jest także wskazane u kobiet, u których rozpoznano infekcję wewnątrzmaciczną. Ponadto nie należy w tej sytuacji opóźniać porodu o czas potrzebny do podania kortykosteroidów [10].

Uwaga: W przypadku podawania kortykosteroidów obserwuje się przemijający wzrost leukocytozy u ciężarnej.

Neuroprotekcja

Wyniki badań z randomizacją wykazały, że podawanie siarczanu magnezu stosowanego w celu neuroprotekcji płodu, gdy przewidywany jest poród w ciągu 24 godzin przed 32.+0 tygodniem ciąży, zmniejsza ryzyko wystąpienia mózgowego porażenia dziecięcego (RR, 0,71; 95% CI 0,55–0,91) oraz dysfunkcji ruchowych u noworodków (RR 0,6, 95% CI 0,6–0,88). Dawkowanie polega na

podaniu w bolusie 4 g siarczanu magnezu w ciągu 30 minut i dawki podtrzymującej 1 g/godzinę max. do 24 godzin. Możliwe jest rozważenie powtórzenia podawania MgSO₄ w terminie późniejszym, jeśli poród pierwotnie się nie odbył [11].

Niezależnie od stosowanego schematu leczenia pacjentki z PPRM pomiędzy 24.+0 a 32.+0 tygodniem ciąży, u których istnieje wysokie ryzyko porodu przedwczesnego w ciągu 24 godzin, powinny otrzymać leczenie neuroprotektoryjne siarczanem magnezu, co jest zgodne z rekomendacjami Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO, *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) [11]. W przypadku planowego rozwiązania cięciem cesarskim w grupie tych pacjentek również minimum 4 godziny przed cięciem powinien zostać podany siarczan magnezu. Stosowanie siarczanu magnezu jest przeciwwskazane u pacjentek z *miastenia gravis*, gdyż może wywołać ciężki przełom miasteniczny, oraz u pacjentek z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ magnez jest wydalany głównie przez nerki. W przypadku prawidłowej funkcji nerek nie ma wskazań do monitorowania stężenia magnezu we krwi ciężarnej, należy za to co 4 godziny monitorować ciśnienie tętnicze, tętno, liczbę oddechów oraz odruchy ścięgna (np. rzepkowy) [11].

Tokoliza

Rutynowe leczenie tokolityczne u pacjentek z PPRM jest kontrowersyjne i nie jest zalecane. W przeglądzie Cochrane wykazano, że w porównaniu z placebo tokoliza w PPRM wiąże się z wydłużeniem czasu trwania ciąży średnio o 73 godziny (95% CI 20–126) i mniejszą liczbą porodów w ciągu 48 godzin (RR 0,55, 95% CI 0,32–0,95) ale zwiększa ryzyko wystąpienia zakażenia wewnątrzrodniowego. Tokoliza wiązała się również z obniżeniem oceny stanu noworodków według skali Apgar (dzieci były częściej oceniane poniżej 7 punktów) oraz wzrostem częstości konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji noworodków. W konkluzji przeglądu stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów na stosowanie tokolizy u kobiet z PPRM. W przypadku PPRM z aktywnym porodem przedwczesnym, chociaż nie wykazano, aby terapia tokolityczna znacząco wydłużała czas trwania ciąży lub poprawiała wyniki noworodkowe, podawanie leków tokolitycznych można rozważyć dla uzyskania korzyści z kortykosteroidoterapii lub w celu transportu matki do ośrodka o wyższym stopniu opieki perinatalnej. Zasadniczo tokolityki nie powinny być podawane dłużej niż przez 48 godzin. Nie należy ich również podawać pacjentkom, u których poród jest zaawansowany (rozwarcie > 4 cm) lub u których stwierdzono jakiegokolwiek objawy sugerujące subkliniczne lub jawne cechy zakażenia wewnątrzrodniowego [1–3]. Zastosowanie atosibanu w przypadku PROM jest przeciwwskazane po 30. tygodniu ciąży.

Amnioinfuzja

W szczególnych przypadkach PPRM przed ukończeniem 22.+6 tygodnia ciąży możliwe jest wykonywanie amnioinfuzji ciągłej lub cyklicznej, której skuteczność jest dyskutowana w piśmiennictwie. Brak wiarygodnych badań ogranicza wprowadzenie takiego postępowania do codziennej praktyki położniczej [12]. Podobne postępowanie możliwe jest w III trymestrze. W systematycznym przeglądzie Cochrane pięciu badań stwierdzono, że amnioinfuzja w III trymestrze wiąże się z: poprawą pH w tętnicy pępowinowej płodu przy porodzie, redukcją występowania deceleracji zmiennych podczas porodu oraz zmniejszeniem ryzyka zgonu noworodka, sepsy noworodkowej, hipoplazji płuc i sepsy połogowej. Ponieważ określone korzyści dotyczyły jednego badania, autorzy przeglądu stwierdzają, że konieczne są dalsze badania, zanim amnioinfuzja w przypadku PPRM w III trymestrze będzie mogła być włączona do rutynowej praktyki klinicznej [13]. Biorąc pod uwagę powyższe, nie rekomenduje się zabiegu amnioinfuzji w PPRM na żadnym etapie ciąży.

Szew okrężny

Nie ma jednoznacznych badań, na podstawie których można by określić standard postępowania z pacjentkami z PPRM, które mają wcześniej założony szew okrężny na szyjkę macicy. Wyniki badań retrospektywnych nie są spójne, ale ogólnie rzecz biorąc, stwierdzono, że utrzymanie szwu przez więcej niż 24 godziny po PPRM wiąże się z wydłużeniem czasu trwania ciąży, co umożliwia zastosowanie kortykosteroidoterapii (maksymalnie 48 godzin) [14].

Zakończenie ciąży

PPROM po 37. tygodniu ciąży

W przypadku 8% ciąż donoszonych do pęknięcia błon płodowych dochodzi przed rozpoczęciem czynności skurczowej. Przy przyjęciu postawy wyczekującej u 95% tych ciężarnych dochodzi do samoistnego rozpoczęcia czynności skurczowej w ciągu 72 godzin. Aktywne postępowanie, mające na celu indukcję czynności skurczowej poprzez podawanie oksytocyny lub prostaglandyn, zmniejsza ryzyko powikłań zapalnych u matki, nie zwiększając częstości porodów zabiegowych. Wyniki badań z randomizacją wskazują również, że w przypadkach, w których dochodzi do indukcji porodu, rzadziej konieczne było włączenie antybiotykoterapii i hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej zarówno matki, jak i dziecka. Ze względu na zmniejszenie ryzyka powikłań matczyńskich i noworodkowych zaleca się indukcję porodu u ciężarnych z odpływaniem płynu owodniowego powyżej 37. tygodnia ciąży. W tej grupie ciężarnych dopuszczalne jest postępowanie wyczekujące do 48 godzin od odpłynięcia płynu owodniowego

przy braku wykładników zakażenia wewnątrzowodniowego. Powyższe zgodne jest z aktualnie obowiązującymi Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników („Indukcja porodu”, „Indukcja porodu – algorytmy kliniczne”) [15–18].

PPROM pomiędzy 34.+0 a 36.+6 tygodniem ciąży

Zgodnie z obowiązującymi Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników indukcja porodu u ciężarnych z PPRM pomiędzy 34. a 37. tygodniem, przy braku objawów infekcji wewnątrzowodniowej, nie jest zalecana, gdyż nie zmniejsza ryzyka powikłań zakażenia ogólnoustrojowego (sepsy noworodkowej) i może się wiązać z większym ryzykiem powikłań oddechowych u noworodka. Zaleca się postępowanie wyczekujące z zastosowaniem profilaktycznej antybiotykoterapii. W przypadku PPRM z towarzyszącymi objawami zakażenia wewnątrzowodniowego zaleca się zakończenie ciąży w sposób adekwatny do sytuacji klinicznej (cięcie cesarskie lub poród drogami natury) [15, 16].

PPROM pomiędzy 22.+6 a 33.+6 tygodniem ciąży

Indukcja porodu u ciężarnych z PPRM przed 34. tygodniem, przy braku objawów zakażenia wewnątrzowodniowego, nie jest zalecana ze względu na wysokie ryzyko powikłań związanych z wcześniactwem. Zaleca się postępowanie wyczekujące z zastosowaniem cyklu steroidoterapii oraz profilaktycznej antybiotykoterapii i neuroprotekcji (przed ukończeniem 32 tygodni ciąży). W przypadku PPRM z towarzyszącymi objawami zakażenia wewnątrzowodniowego zaleca się ukończenie ciąży w sposób adekwatny do sytuacji klinicznej (cięcie cesarskie lub poród drogami natury) [15, 16].

PPROM przed 22.+6 tygodniem ciąży

Pacjentki, u których PPRM występuje przed ukończeniem 22.+6 tygodnia trwania ciąży, powinny być poinformowane o ryzyku i korzyściach wynikających z postępowania wyczekującego w porównaniu z zakończeniem ciąży. Należy podkreślić, że długotrwałe odpływanie płynu owodniowego jest związane z ryzykiem zakażenia wewnątrzowodniowego uogólnionego, czego konsekwencją może być zakażenie ogólnoustrojowe (sepsa), wstrząs septyczny ze śmiercią kobiety ciężarnej włącznie. Poradnictwo musi obejmować także realistyczną ocenę wyników neonatologicznych, przedstawioną przez **konsylium położniczo-neonatologiczne**. Lekarze powinni udzielać pacjentkom jak najbardziej aktualnych i dokładnych informacji odnośnie do dalszego rokowania dla takiej ciąży. W zależności od stanu klinicznego (położniczego) oraz oczekiwań pacjentki (rodziców dziecka) należy zaproponować ciężarnej zakończenie ciąży poprzez indukcję poronienia lub przyjęcie postępowania wyczekującego. Powyższe postępowanie

zgodne jest z aktualnymi warunkami dopuszczalności zakończenia ciąży ze względu na zagrożenie zdrowia i życia matki.

Zgodnie z wynikami badania Skalar i wsp. postępowanie wyczekujące na tym etapie ciąży związane jest z wyższym ryzykiem: zakażenia wewnątrzrodniowego, krwotoku poporodowego, konieczności hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii oraz usunięcia macicy. Całkowita zachorowalność matek w przypadku postępowania wyczekującego jest blisko dwukrotnie wyższa niż w przypadku zakończenia ciąży (60,2% vs. 33%). Ponadto szanse na przeżycie noworodków skrajnie niedojrzałych, urodzonych poniżej 22.+6 tygodnia trwania ciąży, szacuje się na poziomie około 1% [19].

Większość badań dotyczących profilaktyki antybiotykowej w przypadku PPRM obejmowała pacjentki dopiero po 22. tygodniu ciąży, jednak ze względu na zakażenie wewnątrzrodniowe jest zalecane zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania w celu przedłużenia ciąży u pacjentek z PPRM, które wybrały postępowanie wyczekujące. Schemat podawania antybiotyków nie różni się od postępowania po 22.+6 tygodniu ciąży. Należy pamiętać, że postawa wyczekująca w odpływaniu płynu owodniowego po 22.+6 tygodniu ciąży również wiąże się z ryzykiem zakażenia uogólnionego, sepsy oraz wstrząsu septycznego. W przypadku objawów zakażenia wewnątrzrodniowego i wzrostu stężenia prokalcytoniny (podwyższone ryzyko zakażenia ogólnoustrojowego, sepsy) ciąża powinna być niezwłocznie zakończona próbą farmakologicznej indukcji poronienia, a w przypadku braku skuteczności lub pogarszającego się stanu pacjentki poprzez metody zabiegowe (instrumentalne wydobycie płodu lub histerektomia). Narastanie objawów wstrząsu septycznego w czasie po opróżnieniu jamy macicy i pomimo intensywnej antybiotykoterapii jest wskazaniem do niezwłocznego usunięcia macicy jako źródła zakażenia. Hospitalizacja pacjentki przed ukończeniem 22.+6 tygodnia ciąży **nie musi odbywać się w ośrodku III stopnia referencyjności**. W przypadku ukończenia 22.+6 tygodnia ciąży zaleca się hospitalizację ciężarnej w ośrodku III stopnia opieki perinatalnej.

Postępowanie w przypadku PROM w zależności od wieku ciążowego — (podsumowanie)

37.+0 tydzień ciąży lub więcej:

- postępowanie w kierunku porodu (indukcja lub cesarskie cięcie, zależnie od wskazań)
- profilaktyka GBS według wskazań

34.+0 do 36.+6 tydzień ciąży:

- postępowanie wyczekujące przy braku objawów zakażenia wewnątrzrodniowego

- profilaktyczna antybiotykoterapia według schematu, jeśli nie ma przeciwwskazań
- badania przesiewowe w kierunku GBS i profilaktyka według wskazań
- leczenie zakażenia wewnątrzrodniowego (jeśli występuje) i zakończenie ciąży

22.+6 do 33.+6 tydzień ciąży:

- postępowanie wyczekujące przy braku objawów zakażenia wewnątrzrodniowego
- profilaktyczna antybiotykoterapia według schematu, jeśli nie ma przeciwwskazań
- pełny schemat podawania kortykosteroidów (24.+0 – 33.+6)
- leczenie zakażenia wewnątrzrodniowego (jeśli występuje) i zakończenie ciąży
- pobranie wymazu z pochwy i odbytu w kierunku GBS oraz zastosowanie profilaktyki GBS zgodnie z zaleceniami
- siarczan magnezu w celu neuroprotekcji (24.+0 – 31.+6), jeśli nie ma przeciwwskazań

Poniżej 22.+6 tygodnia ciąży:

- poradnictwo dla pacjentki: konsultacja w zakresie neonatologii i medycyny matczyno-płodowej
- poinformowanie kobiety o niewielkich szansach dziecka na przeżycie i prawidłowy rozwój oraz o wysokim ryzyku wystąpienia powikłań (zakażenie wewnątrzmaciczne, wstrząs septyczny, atonia macicy, krwotok, zgon)
- postępowanie zależne od aktualnej sytuacji klinicznej (obecność lub brak zakażenia wewnątrzrodniowego) i decyzji pacjentki:
- decyzja o kontynuowaniu ciąży jest możliwa jedynie przy braku wykładników zagrożenia ciężarnej przy jednoznacznej, udokumentowanej na piśmie, woli matki
- zakończenie ciąży – ze względu na wypełnione kryteria zagrożenia zdrowia i życia matki
- w przypadku decyzji o kontynuowaniu ciąży:
- profilaktyczna antybiotykoterapia według schematu, jeśli nie ma przeciwwskazań
- hospitalizacja w ośrodku III stopnia opieki perinatalnej po ukończeniu 22.+6 tygodnia ciąży

Niezależnie od podjętej przez kobietę decyzji dotyczącej ustalonego postępowania powinna być ona odnotowana w dokumentacji medycznej i poświadczona przez pacjentkę i lekarza specjalistę w zakresie położnictwa i ginekologii

GBS (*group B streptococcus*) – paciorkowce z grupy B

Informacje o artykule i deklaracje

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. ACOG practice bulletin no. 80: premature rupture of membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 2007; 109(4): 1007–1020, doi: [10.1097/01.aog.0000263888.69178.1f](https://doi.org/10.1097/01.aog.0000263888.69178.1f).
2. Thomson AJ. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24 weeks of gestation: green-top guideline no. 73. *BJOG*. 2019; 126(9): e152–e166, doi: [10.1111/1471-0528.15803](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15803), indexed in Pubmed: [31207667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31207667/).
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Preterm Labour and Birth. National Institute for Health and Care Excellence, London 2015.
4. Abdelazim IA. Insulin-like growth factor binding protein-1 (Actim PROM test®) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Asian Pacific J Reproduct*. 2013; 2(1): 25–29, doi: [10.1016/s2305-0500\(13\)60110-4](https://doi.org/10.1016/s2305-0500(13)60110-4).
5. Lee SiE, Park JS, Norwitz ER, et al. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(3): 634–640, doi: [10.1097/01.AOG.0000252706.46734.0a](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000252706.46734.0a), indexed in Pubmed: [17329514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329514/).
6. Drews K, Pieńkowski W. Zakażenie wewnątrzrodniowe – nadal więcej pytań niż odpowiedzi. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2016; 1(4): 141–151.
7. Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, et al. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(3): CD003581, doi: [10.1002/14651858.CD003581.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003581.pub3), indexed in Pubmed: [25821121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821121/).
8. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J, et al. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2): CD001058, doi: [10.1002/14651858.CD001058](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001058), indexed in Pubmed: [10796231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796231/).
9. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020 pod redakcją: dr n. med. Agnieszki Żukowskiej, prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.
10. Dagklis T, Sen C, Tsakiridis I, et al. The use of antenatal corticosteroids for fetal maturation: clinical practice guideline by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine Foundation. *J Perinat Med*. 2022; 50(4): 375–385, doi: [10.1515/jpm-2022-0066](https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0066), indexed in Pubmed: [35285217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35285217/).
11. Shennan A, Suff N, Jacobsson Bo, et al. FIGO good practice recommendations on magnesium sulfate administration for preterm fetal neuroprotection. *Intern J Gynecol Obstet*. 2021; 155(1): 31–33, doi: [10.1002/ijgo.13856](https://doi.org/10.1002/ijgo.13856).
12. Locatelli A, Vergani P, Di Pirro G, et al. Role of amnioinfusion in the management of premature rupture of the membranes at <26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183(4): 878–882, doi: [10.1067/mob.2000.108873](https://doi.org/10.1067/mob.2000.108873), indexed in Pubmed: [11035330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035330/).
13. Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(3): CD000942, doi: [10.1002/14651858.CD000942.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000942.pub3), indexed in Pubmed: [24683009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24683009/).
14. Wu J, Denoble AE, Kuller JA, et al. Management of cerclage in patients with preterm prelabor rupture of membranes. *Obstet Gynecol Surv*. 2021; 76(11): 681–691, doi: [10.1097/OGX.0000000000000957](https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000957), indexed in Pubmed: [34854925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34854925/).
15. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, et al. Polish gynecological society recommendations for labor induction. *Ginekol Pol*. 2017; 88(4): 224–234, doi: [10.5603/GPa.2017.0043](https://doi.org/10.5603/GPa.2017.0043), indexed in Pubmed: [28509326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28509326/).
16. Bomba-Opoń D, Drews K, Paszkowski T, et al. Indukcja porodu – algorytmy kliniczne. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekol Perinatol Prakt*. 2018; 3(1): 23–29.
17. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, et al. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1(1): CD005302, doi: [10.1002/14651858.CD005302.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005302.pub3), indexed in Pubmed: [28050900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050900/).
18. Bond DM, Middleton P, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3(3): CD004735, doi: [10.1002/14651858.CD004735.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004735.pub4), indexed in Pubmed: [28257562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257562/).
19. Sklar A, Sheeder J, Davis AR, et al. Maternal morbidity after preterm premature rupture of membranes at <24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(4): 558.e1–558.e11, doi: [10.1016/j.ajog.2021.10.036](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.10.036), indexed in Pubmed: [34736914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34736914/).

Pytania testowe

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

Pytanie 1.

Jakie są główne elementy zestawienia wyników laboratoryjnych charakterystyczne dla zespołu HELLP, zgodnie z tekstem?

- A. H – hemoliza, EL – podwyższone enzymy wątrobowe, LP – mała liczba płytek krwi
- B. H – hepatomegalia, EL – niskie poziomy lipoprotein, LP – nadmiar proteiny w osoczu
- C. H – hipercholesterolemia, EL – niski poziom leukocytów, LP – duża liczba płytek krwi
- D. H – hiperkalcemia, EL – nadmiar glukozy, LP – podwyższony poziom kwasów tłuszczowych

Pytanie 2.

Co jest szeroko akceptowaną teorią dotyczącą etiologii zespołu HELLP?

- A. Zespół HELLP ma podobną patogenezę do stanu przedrzucawkowego związanego z nieprawidłowym łożyskowaniem
- B. Zespół HELLP jest spowodowany infekcją wirusową
- C. Zespół HELLP jest skutkiem nadmiernego spożycia kofeiny w ciąży
- D. Zespół HELLP jest spowodowany zaburzeniami hormonalnymi

Pytanie 3.

Jakie konsekwencje może mieć niedokrwiony trofoblast w zespole HELLP?

- A. Może prowadzić do uwalniania substancji, które aktywują i uszkadzają śródbłonek naczyń krwionośnych
- B. Może prowadzić do zwiększenia liczby białych krwinek
- C. Może prowadzić do zwiększonej produkcji czerwonych krwinek
- D. Może prowadzić do zmniejszenia poziomu cholesterolu

Pytanie 4.

Jakie mogą być skutki niedrożności przepływu krwi w sinusoidach wątroby w zespole HELLP?

- A. Ból w nadbrzuszu
- B. Rozciągnięcie torebki włóknistej wątroby
- C. Pęknięcie wątroby
- D. Wszystkie powyższe

Pytanie 5.

Jakie działanie wykazują glikokortykosteroidy stosowane w leczeniu zespołu HELLP i zespołu antyfosfolipidowego?

- A. Zwiększają liczbę płytek krwi i minimalizują uszkodzenia śródbłonka
- B. Obniżają ciśnienie tętnicze i poprawiają krążenie
- C. Obniżają poziom cukru we krwi i poprawiają gospodarkę lipidową
- D. Wzmacniają mięśnie brzucha i zmniejszają ryzyko pęknięcia wątroby

Pytanie 6.

Jaka jest przedział umieralności ciężarnych z zespołem HELLP i jakie są główne powikłania z nim związane?

- A. 1% do 25%; oddzielenie łożyska, niewydolność wątroby i nerek, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, obrzęk płuc, krwiak podtorebkowy, pęknięcie wątroby
- B. 10% do 50%; zapalenie oskrzeli, astma, obrzęk płuc
- C. 30% do 50%; bóle głowy, zawroty głowy, nudności
- D. 5% do 20%; anemia, niedobór żelaza, niedokrwistość

Pytanie 7.

Jakie są odrębności znieczulenia pacjentki z zespołem HELLP?

- A. Preferowanie znieczulenia ogólnego
- B. Preferowanie znieczulenia zewnątrzoponowego
- C. Preferowanie znieczulenia miejscowego
- D. Preferowanie znieczulenia dożylnego

Pytanie 8.

Jakie działania należy podjąć w przypadku niskiego poziomu płytek krwi podczas rozważania znieczulenia regionalnego u pacjentek z ciężkim stanem przedrzucawkowym, rzucawką i zespołem HELLP?

- A. Konieczne jest podanie koncentratu płytek krwi
- B. Należy kontynuować znieczulenie regionalne bez względu na poziom płytek
- C. Konieczne jest odczekanie, aż poziom płytek krwi powróci do odpowiednich wartości lub rozważenie alternatywnych metod znieczulenia
- D. Należy przeprowadzić transfuzję krwi przed podaniem znieczulenia regionalnego

Pytanie 9.

Jakie leki należy unikać po zakończeniu operacji cesarskiego cięcia u pacjentek z zespołem HELLP?

- A. Leki przeciwbólowe
- B. Leki przeciwzapalne niesteroidowe (NLPZ)
- C. Antybiotyki
- D. Leki przeciwhistaminowe

Pytanie 10.

Max Sängner – „ojciec” klasycznego cięcia cesarskiego zaproponował:

- A. Zamknięcie rany macicy podczas operacji cięcia cesarskiego
- B. Nacięcie poprzeczne w dolnym odcinku macicy
- C. Usunięcie macicy po wydobyciu płodu
- D. Odpowiedzi B i C są prawidłowe

Pytanie 11.

Największą zaletą „operacji Sängera” jest:

- A. Pozwalała zachować macicę, a więc płodność kobiety
- B. Skraca czas wykonywania operacji
- C. Zmniejsza ryzyko krwotoku do jamy otrzewnej
- D. Odpowiedzi A i B są prawidłowe

Pytanie 12.

Do leków uterotonicznych I rzutu zaliczamy: 1 – mizoprostol, 2 – oksytocynę, 3 – preparaty alkaloidów sporyszu, 4 – karbetocynę, 5 – sulproston. Prawidłowa odpowiedź to:

- A. 1, 2, 4, 5
- B. 2, 3, 4
- C. 2, 4
- D. wszystkie powyższe

Pytanie 13.

rFVIIa w stężeniach farmakologicznych bezpośrednio aktywuje czynnik X na powierzchni lokalnie aktywowanych płytek krwi.

Jest to mechanizm zależny od:

- A. czynnika VIII
- B. czynnika IX
- C. czynnika tkankowego (TF)
- D. żadne z powyższych

Pytanie 14.

Najlepszy efekt terapeutyczny rFVIIa uzyskujemy przy parametrach:

- A. stężenie hemoglobiny > 7 g/dl, czas protrombinowy (INR) < 1,5 s, poziom fibrynogenu > 2 g/l, liczba płytek krwi > 50 tys., normotermia
- B. stężenie hemoglobiny < 7 g/dl, INR < 1,5 s, poziom fibrynogenu > 3g/l, liczba płytek krwi > 80 tys., hipotermia
- C. stężenie hemoglobiny > 7g/dl, INR < 2 s, poziom fibrynogenu > 3g/l, liczba płytek krwi > 50 tys., normotermia
- D. żadne z powyższych

Pytanie 15.

Wskaż stwierdzenia prawdziwe odnoszące się do krwotoku okołoporodowego:

1 – utrata powyżej 500 ml krwi z macicy lub z dróg rodnych w ciągu 24 godzin po porodzie drogami natury;

2 – utrata powyżej 1000 ml krwi z macicy lub z dróg rodnych w ciągu 24 godzin po porodzie drogami natury;
3 – utrata powyżej 1000 ml krwi z macicy lub z dróg rodnych w ciągu 24 godzin po przebytych cięciu cesarskim;
4 – utrata powyżej 1500 ml krwi z macicy lub z dróg rodnych w ciągu 24 godzin po przebytych cięciu cesarskim.

- A. 1, 3
- B. 1, 4
- C. 2, 3
- D. 2, 4

Pytanie 16.

Do efektów działania angiotensyny II nie należy:

- A. Wchłanianie zwrotne sodu w kanalikach nerkowych
- B. Rozkurcz naczyń krwionośnych
- C. Uwalnianie aldosteronu
- D. Zmniejszenie produkcji tlenu azotu

Pytanie 17.

Angiotensyna 1–7 jest elementem układu RAAS odpowiadającym za:

- A. Rozkurcz naczyń krwionośnych
- B. Hamowanie produkcji tlenu azotu
- C. Zmniejszenie produkcji prostaglandyn
- D. Zwiększenie ciśnienia tętniczego

Pytanie 18.

Fizjologicznie w ciąży dochodzi do:

- A. Zmniejszenie produkcji angiotensynogenu w wątrobie
- B. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II i przez to obniżenia ciśnienia tętniczego krwi
- C. Zmniejszenia aktywności reninowej osocza
- D. Zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu

Odpowiedzi: 1A, 2A, 3A, 4D, 5A, 6A, 7B, 8C, 9B, 10A, 11A, 12B, 13D, 14A, 15A, 16B, 17A, 18B



dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

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



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl

Cykl webinarów pod patronatem

GINEKOLOGIA
I PERINATOLOGIA
PRAKTYCZNA



Ginekologia i Perinatologia *Virtual Meetings*

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

26 marca 2024 roku

28 maja 2024 roku

10 września 2024 roku

19 listopada 2024 roku



www.gip.viamedica.pl

ORGANIZATOR



Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).