

ZMIANY W WĄTROBIE W PRZEBIEGU CIĄŻY

Agnieszka Pedrycz¹⁾, Agata Zajac²⁾, Alicja Ciechan³⁾, Grzegorz Lonc⁴⁾, Grzegorz Zajac⁵⁾,
Piotr Siermontowski⁶⁾, Marcin Orłowski⁷⁾

1) Katedra i Zakład Histologii i Embriologii z Pracownią Cytologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

2) Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Chełmie

3) WSPRiTS SP ZOZ[®] w Lublinie

4) Uniwersyteckie Centrum Medycyny Weterynaryjnej UJ, Akademia Rolnicza w Krakowie

5) Wydział Rehabilitacji, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Chełmie

6) Zakład Medycyny Morskiej i Hiperbarycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Gdyni

7) Centrum Diagnostyki i Leczenia Chorób Układu Pokarmowego w Gdańsku

STRESZCZENIE

Wątroba jest największym, nieparzystym narządem jamy brzusznej i jednocześnie największym gruczołem ludzkiego organizmu. Ciąża jest stanem, który wprowadza w organizmie matki wiele zmian adaptacyjnych, umożliwiających prawidłowy rozwój płodu.

Celem niniejszej pracy było zebranie i przedstawianie, na podstawie dostępnej literatury informacji na temat wątroby matki, podczas fizjologicznej ciąży.

Wymiary i budowa histologiczna wątroby w czasie ciąży nie ulegają zmianie, natomiast ciąża może wywoływać zmiany obserwowane w schorzeniach wątroby. Ciąża może wpływać na produkcję i wydalanie kwasów żółciowych, a z uwagi na wysoki poziom estrogenów, może dochodzić do niewielkiego zastojów żółci. W czasie ciąży wzrasta także poziom białek produkowanych przez wątrobę.

Słowa kluczowe: ciąża, wątroba, fizjopatologia.

ARTICLE INFO

PolHypRes 2014 Vol. 48 Issue 3 pp. 81 – 92

ISSN: 1734-7009 eISSN: 2084-0535

DOI: [HTTP://DX.DOI.ORG/10.13006/PHR.48.7](http://dx.doi.org/10.13006/PHR.48.7)

Strony: 12, rysunki: 0, tabele: 0.

page **www of the periodical:** www.phr.net.pl

Publisher

Polish Hyperbaric Medicine and Technology Society

Typ artykułu: przeglądowy

Termin nadesłania: 24.07.2014 r

Termin zatwierdzenia do druku: 13.08.2014 r

WSTĘP

Wątroba jest największym narządem mięszzowym. Pełni ona kluczowe funkcje w metabolizmie organizmu (ok. 500 funkcji).

Zbudowana jest z łącznotkankowego zrębu podtrzymującego liczne naczynia krwionośne, limfatyczne i nerwy oraz z mięszu składającego się z komórek wątrobowych (hepatocytów), komórek Browicza-Kupffera oraz komórek tłuszczowych okołozatokowych (Ito). Wątroba cechuje się kilkoma unikalnymi właściwościami [1] w tym: możliwościami regeneracyjnymi, bogatym, podwójnym unaczynieniem, jednolitą homogenną strukturą zapewniającą sprawne działanie całego narządu przy wyłączeniu części mięszu z fizjologicznej aktywności.

Bierze również udział w procesach zapalnych, jako element głównie odpowiedzi nieswoistej (ostra faza, dopełniacz, białka szoku cieplnego).

Te charakterystyczne cechy wynikają z właściwości hepatocytów, komórek budujących wątrobę. Posiadają one wybitną zdolność proliferacyjną, wysoką zdolność adhezyjną. Charakteryzuje je również szeroko rozumiana autonomia, umożliwiającą pełnienie swoich funkcji, także poza wątrobą w sposób ekotopowy.

Hepatocyty są wielościenne komórkami o wymiarach 20x30 µm, mającymi okrągłe jądro. Od 30 do 80% hepatocytów ma jądra poliiploidalne, a ok. 25% ma po 2 jądra. Średni czas życia hepatocytów wynosi co najmniej 150 dni. Cytoplazma jest kwasochłonna.

Zawiera 1-2 tys. mitochondriów, których okres półtrwania wynosi 10 dni, ok. 50 tys. diktiosomów aparatu Golgiego oraz rozbudowaną gładką i szorstką siateczkę śródplazmatyczną, ok. 300 lizosomów, ok. 400 peroksosomów, oraz liczne ziarna glikogenu (glikosomy), ziarna barwników żółciowych i zgrupowania rybosomów [2].

Hepatocyty są głównymi czynnościowymi komórkami wątroby, posiadającymi 3 powierzchnie o podstawowym znaczeniu. Powierzchnia zatokowa stanowi 70% powierzchni hepatocytu, jest oddzielona od sinusoid przez przestrzeń Dissego.

Powierzchnia kanalikowa zajmuje 15% powierzchni hepatocytu i jest miejscem, przez które żółć przechodzi z hepatocytu do kanalika żółciowego. Powierzchnia podstawno-boczna stanowi 15% powierzchni hepatocytu i występuje pomiędzy sąsiednimi hepatocytami w miejscach, w których hepatocyt nie kontaktuje się z naczyniem zatokowym lub kanalikiem żółciowym.

Hepatocyty układają się w powiązane ze sobą blaszki, pomiędzy którymi znajdują się naczynia włosowate typu zatokowego (sinusoidy).

Sinusoidy zawierają krew z najdalszych odgałęzień tętnicy wątrobowej i żyły wrotnej. Krew z zatok spływa do żył centralnych. Żółć wytwarzana przez hepatocyty przechodzi do cholangioli, a następnie do niewielkich przewodów żółciowych uchodzących do przewodów okołozrazikowych.

Hepatocyty pełnią najwięcej funkcji spośród wszystkich komórek organizmu człowieka [2]. Między innymi biorą udział w metabolizmie glukozy (pobierają glukozę dopływającą z krwią oraz syntetyzują glikogen za pomocą syntetazy glikogenu, przeprowadzają glikogenolizę oraz glikoneogenezę); biorą udział w metabolizmie lipidów (wytwarzają cholesterol, trójglicerydy i fosfolipidy oraz wiążą je z apolipoproteinami tworząc lipoproteiny aby mogły być transportowane w środowisku wodnym); biorą udział w metabolizmie białek i peptydów (m.in. syntetyzują i rozkładają: albuminę, protrombinę, fibrynogen, haptoglobinę, hemopeksynę, transferrynę, α-fetoproteinę alfa, białko C-reaktywne, peptyd – hepcydynę); biorą udział w wydzielaniu żółci, która powoduje emulsyfikację tłuszczu, ułatwiając jego trawienie; biorą udział w detoksykacji i unieczynnianiu leków.

Hepatocyty wydzielają hormony peptydowe (somatomedyna C pobudzającą mitozę i syntezę proteoglikanów w chondrocytach wpływając na wzrost ciała oraz erytropoetyna pobudzającą erytrocytopoezę) oraz magazynują i w miarę zapotrzebowania uwalniają do krwi witaminy A, D3, B2, B3, B4, B12, K oraz hydroksylują witaminę D3.

W ciągu minuty, przez wątrobę przepływa ok. 500 ml krwi z tętnicy wątrobowej o znaczeniu odżywczym i blisko 2 razy więcej z żyły wrotnej, doprowadzającej krew o znaczeniu czynnościowym, co stanowi prawie 25% pojemności minutowej serca. Podwójny system zaopatrzenia sprawia, że powierzchnia wymiany między mięszem wątroby a naczyniami sięga ok. 400m².

Podstawową jednostką morfologiczną wątroby jest zrazik wątrobowy o kształcie wielobocznej piramidy, której obwód wytyczają przestrzenie wrotno-żółciowe. W środku zrazika znajduje się żyła środkowa, zbierająca krew z otaczającego mięszu.

Zrąb zrazika tworzą włókna tkanki łącznej, które otaczają pasma hepatocytów zwane beleczkami. Hepatocyty w obrębie beleczek ułożone są jednowarstwowo, przylegając do siebie za pośrednictwem wyspecjalizowanych struktur łączących - „tight junctions” i desmosomów.

Ostatnio sądzi się, że budowę wątroby lepiej przedstawia gronko wątrobowe, które jest mniejsze od zrazika. W jego skład wchodzi przylegające części dwóch sąsiednich zrazików, zasilane przez rozgałęzienia żyły wrotnej i tętnicy wątrobowej. Można w nich wyróżnić trzy strefy, zależnie od ich odległości od żył przestrzeni wrotno-żółciowych.

Za słusznością koncepcji gronka przemawia fakt, że strefa odnowy hepatocytów, największa aktywność biologiczna oraz najlepsze ich odżywianie mieszczą się w pobliżu najlepszego ukrwienia i zaopatrzenia w tlen, czyli w pobliżu przestrzeni wrotno-żółciowych.

Podczas fizjologicznej ciąży, w organizmie kobiety dokonują się zmiany adaptacyjne, mające na celu zapewnienie najlepszych warunków do rozwoju płodu, ale również i takie, które są wyrazem obrony matki przed szkodliwą dla niej inwazją tkanek jaja płodowego.

Zmiany te wynikają z oddziaływania na organizm różnych hormonów zaburzających dotychczasową homeostazę w organizmie kobiety i pojawiają się w obrębie wszystkich narządów.

Celem niniejszej pracy było przedstawianie informacji na temat wątroby matki, podczas fizjologicznej ciąży. Praca przedstawia najświeższą wiedzę na omawiany temat. Już od pierwszych tygodni trwania ciąży pojawiają się widoczne zmiany w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego.

Są one głównie spowodowane wysokimi stężeniami progesteronu, wytwarzanego przez ciało żółte, a później także i przez łożysko oraz inne hormony łożyskowe, tj.: estrogeny, laktogen łożyskowy, prostaglandyny [3] oraz relaksyny produkowane przez jajniki [4]. Istotną rolę w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego w okresie ciąży, odgrywają pochodne kwasu arachidonowego: prostacyklina (PG12) i tromboksan A2 (TX A2).

Prostacyklina ma działanie naczyniorozszerzające i hamuje aktywność skurczową macicy. TX A2 ma działanie odwrotne, tzn. zwiększa agregację płytek krwi, silnie kurczy naczyń i stymuluje czynność skurczową macicy [5].

W ciąży fizjologicznej wytwarzanie PG1 2 jest około dwa razy większe niż TX A2. W następstwie tego, przez oddziaływanie na mięśniówkę gładką naczyń, dochodzi do rozszerzenia naczyń obwodowych i spadku ciśnienia tętniczego krwi. Prostaglandyny zmniejszają wrażliwość ściany naczyniowej na działanie presyjne angiotensyny II.

Za spadek ciśnienia tętniczego w ciąży odpowiada również hormon relaksyna. Pobudzenie komórek śródbłonna do produkcji tlenu azotu zwiększa średnicę naczyń, a przez to powoduje lepszy przepływ krwi przez narządy i spadek ciśnienia tętniczego [4].

Podczas prawidłowej ciąży dochodzi do przerostu mięśnia sercowego, skraca się czas jego relaksacji, a przez to zostaje upośledzona funkcja rozkurczowa serca. Czynność serca ulega przyspieszeniu, a poprzez zwiększenie objętości krwi krążącej, zwiększa się rzut minutowy serca. Po porodzie czynność mięśnia sercowego wraca do stanu wyjściowego, tj. okresu sprzed ciąży.

W trakcie trwania fizjologicznej ciąży, zwiększa się o około 1,5 l objętość krążącego osocza. Proces ten zaczyna się od 12 tygodnia ciąży i osiąga swój szczyt około 32 tygodnia, po czym powoli się normalizuje.

Całkowity wzrost objętości krwi krążącej, zwiększa się o około 20%- 25 % w stosunku do wartości wyjściowej, a pod koniec ciąży retencja wody może nawet osiągnąć 6 do 8,5 litra.

Hiperwoleミア jest spowodowana wysoką aktywnością hormonu antydiuretycznego (ADH) oraz układu renina - angiotensyna - aldosteron (RAA), który odpowiada za zatrzymanie sodu. Sód hamuje wydalanie wody i przyczynia się do jej zatrzymania w organizmie [6]. Aktywność angiotensyny oraz aldosteronu w ciąży wzrasta dwukrotnie, a reniny osoczowej nawet 5 - 10-krotnie [3].

Zmiany w obrębie układu sercowo-naczyniowego są głównym czynnikiem, wpływającym na pracę i funkcjonowanie pozostałych narządów w organizmie ciężarnej kobiety. W ciąży, obserwuje się m.in. zmniejszenie stężenia białek w osoczu.

W zależności od tygodnia trwania ciąży, ich poziom waha się w granicach 5 - 6 g w 100 ml krwi, czyli o około 1 g mniej niż przed ciążą. Jest to związane ze zwiększeniem objętości krążącego osocza i rozcieńczeniem składników krwi.

Liczba erytrocytów wzrasta w wyniku zwiększonego wydzielania erytropoetyny przez nerki, mimo to, w stosunku do znacznie zwiększonej ilości osocza, pojawia się względna niedokrwistość, szczególnie nasiloną około 32 tygodnia ciąży. Wydzielanie erytropoetyny nie jest skutkiem hipoksemii (hiperwentylacji) czy niedokrwistości, a wynika ze zmienionej równowagi hormonalnej (ludzki laktogen łożyskowy HPL) [7]. W trakcie ciąży wzrasta liczba leukocytów i płytek krwi.

Zmiany dokonujące się w obrębie układu oddechowego mają na celu dostarczenie prawidłowej ilości tlenu, dla rozwijającego się płodu. Poprzez zwiększenie pojemności płuc i częstości oddechów, organizm ciężarnej zwiększa swoją wentylację minutową nawet o 40%.

Zmiany te wywołane są m.in. zwiększonym stężeniem progesteronu. Ośrodek oddechowy jest bardziej czuły na podwyższoną prężność dwutlenku węgla we krwi, co w badaniach gazometrycznych objawia się obniżoną prężnością CO₂ i alkalozą oddechową, a klinicznie hiperwentylacją ciężarnych. Ta zmiana adaptacyjna, ułatwiająca dyfuzję dwutlenku węgla z krwi płodu do matki, zapewnia optymalne stężenie tlenu w krążeniu płodowym.

Każdy organizm dąży do utrzymania prawidłowych parametrów równowagi kwasowo-zasadowej, w tym również wartości pH krwi. W celu wyrównania alkalozji oddechowej, w organizmie ciężarnej dochodzi do powstania wyrównawczej kwasicy metabolicznej. Nadmiar produkowanych dwuwęglanów wydalany jest przez nerki [3].

W ciąży zmienia się również struktura i funkcjonowanie nerek, co wynika ze zwiększonego przepływu krwi przez nerki. W 34 tyg. ciąży przepływ zwiększa się nawet o 75% [7].

Filtracja nerek wzrasta do około 150-200 ml/min., co powoduje zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy o około 0,4 mg/dl. Ma to istotne znaczenie przy interpretacji wyników badań, bo wartości kreatyniny uznawane za normę u kobiet nieciężarnych, mogą już sugerować niewydolność nerek w ciąży. Zmiany w nerkach dotyczą również funkcji cewek nerkowych. Zmienia się przesączanie i wydalanie wielu substancji.

W ciąży może wystąpić fizjologiczny białkomocz i fizjologiczna glikozuria, choć wielu badaczy uważa, że proteinuria, albuminuria, czy też mikroalbuminuria w ogóle nie powinny występować. Powszechnie jednak przyjmuje się, że po 20 tyg. ciąży niewielki białkomocz, nie przekraczający 300 mg/dobę, jest stanem fizjologicznym i jego główną przyczyną nie jest choroba nerek, a zwiększona filtracja kłębuszkowa (GFR) [8].

Zmiany adaptacyjne w nerkach związane z ciążą ustępują w ciągu kilku tygodni po jej zakończeniu.

W czasie ciąży, zmiany hormonalne oraz rosnący i rozwijający się płód wpływają także na układ pokarmowy kobiety. Rosnąca macica powoduje przesuwanie się ku górze i na boki jelit oraz żołądka.

Hormony płciowe nieznacznie wpływają na procesy wydzielania i wchłaniania w obrębie jelit, ale wyraźnie wpływają na motorykę przewodu pokarmowego. Pod ich wpływem, zwiększa się wytwarzanie śliny, co sprzyja lepszemu trawieniu i percepcji smaku [9].

Częste są też zmiany w obrębie dziąseł: obrzęk, zapalenia i krwawienia, które sprzyjają rozwojowi próchnicy zębów. Jednak bezpośredniej przyczyny próchnicy, związanej z demineralizacją zębów w ciąży, nie stwierdzono.

Ciąża, wskutek działania progesteronu, zwiększa również ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej, powodując zastój żółci. Ponadto spowolniona motoryka przewodu pokarmowego powoduje zahamowanie czynności zwieraczy i cofanie się treści pokarmowej do przełyku, co jest bezpośrednią przyczyną zgagi.

Hormony ciążowe wpływają również na pracę narządów wydzielania wewnętrznego. W tarczycy zwiększa się stężenie jodu związanego z białkiem, jak również białka transportującego tyroksynę.

Kora nadnerczy zwiększa o 100% wydzielanie glikokortykosteroidów, a także nieznacznie wzrasta produkcja mineralokortykosteroidów.

Pod wpływem estrogenów, zwiększa się też stężenie transkortyny odpowiedzialnej za ilość białek transportujących tyroksynę, co chroni ciężarną przed nadmiarem lub niedoborem kortyzolu. Kortyzol stymuluje endogenne wytwarzanie glukozy i magazynowanie glikogenu.

Zmniejsza również użycie glukozy, przez co wpływa na skuteczność działania insuliny.

W czasie ciąży, szczególnie w jej późnym okresie, pod wpływem wysokiego stężenia prolaktyny w surowicy, dochodzi do rozrostu komórek wysp Langerhansa oraz zwiększonego wydzielania insuliny.

Wysokie stężenie estradiolu i progesteronu w ciąży prawidłowej, przyczynia się do rozwoju insulino oporności [10]. W ciąży, występuje fizjologiczna hiperinsulinemia i insulino oporność [11, 12].

Charakterystyczna dla tego okresu fizjologiczna hipoglikemia jest spowodowana głównie ciągłym poborem glukozy przez płód i jednocześnie jej zmniejszonym zużyciem przez tkankę mięśniową i tłuszczową ciężarnej, z powodu ich insulinooporności.

U ciężarnych nierzadko, z powodu zaburzeń metabolicznych, rozwija się cukrzyca, która ustępuje po zakończeniu ciąży. Kobiety, u których w ciąży wystąpiła cukrzyca, powinny okresowo kontrolować poziom cukru we krwi, ponieważ są narażone na rozwój cukrzycy w wieku późniejszym.

WĄTROBA W CIĄŻY

Podczas ciąży, wątroba nie wykazuje żadnych specyficznych zmian strukturalnych. Mimo, że zwiększa się czynność układu sercowo-naczyniowego, przepływ krwi przez wątrobę pozostaje na stałym, niezmiennym poziomie.

W ciąży, głównie pod wpływem progesteronu i estradiolu, znacznie wzrasta metabolizm wątroby.

Od początku I trymestru ciąży spada poziom albumin, co jest związane ze zjawiskiem hemodilucji wynikającej ze zwiększenia objętości krążącego osocza. Wątroba produkuje zwiększoną ilość niektórych białek m.in. -2 makroglobulinę, -1 antytrypsynę oraz ceruloplazminę.

Obserwuje się również wzrost produkcji czynników krzepnięcia, szczególnie: II, VIII, IX i XII i obniżenie poziomu białka S, przez co hamowana jest fibrynoliza. Mechanizm ten ma za zadanie uchronić kobietę podczas porodu przed nadmierną utratą krwi, ale jednocześnie może być przyczyną powikłań zatorowo-zakrzepowych w ciąży [13, 14].

Pod koniec ciąży, zwiększa się w surowicy stężenie cholesterolu, trójglicerydów i fosfolipidów, co jest objawem swoistego dostosowania metabolicznego organizmu kobiety do oszczędzania glukozy, dla rozwijającego się płodu.

Przez cały czas trwania ciąży, poziom bilirubiny we krwi jest niższy w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży.

Za ten fakt częściowo może być odpowiedzialna hemodilucja, która obniża poziom albumin będących głównymi białkami transportującymi bilirubinę.

Istotne w diagnostyce chorób wątroby jest oznaczanie poziomu aminotransferaz: alaninowej (ALAT) i asparaginianowej (AST). Wpływ ciąży na te enzymy, jest nieco kontrowersyjny.

W niektórych badaniach wykazano niewielki wzrost poziomu tych enzymów w III trymestrze ciąży, jednak większość opublikowanych badań wykazuje, że stężenie ALAT i AST w ciąży nie zmienia się i pozostaje w normie przez cały czas jej trwania. Zwiększenie poziomu aminotransferaz w czasie ciąży jest objawem patologicznym i wymaga diagnostyki [15].

W ciąży wątroba produkuje również zwiększoną ilość fosfatazy alkalicznej, szczególnie w III trymestrze, i ten poziom utrzymuje się do 6 tygodni po porodzie. Oznaczanie poziomu tego enzymu w celu potwierdzenia lub wykluczenia cholestazy w późnej ciąży wydaje się być niezasadne.

Poziom glutamylotransferazy przez cały czas trwania ciąży jest w normie, choć w porównaniu z okresem początkowym, w III trymestrze poziom jej nieco spada.

W ciąży zwiększa się również, choć w granicach normy, stężenie kwasów żółciowych. Wzrost ich poziomu wraz z towarzyszącym świądem może być objawem cholestazy i w takim przypadku konieczna jest dodatkowa diagnostyka i leczenie.

Chociaż choroby wątroby w czasie ciąży występują z częstością 1/1000 kobiet ciężarnych [16], stanowią jednak istotny problem kliniczny, z uwagi na możliwość wystąpienia zagrożenia dla życia matki i płodu. Nieprawidłowe wyniki badań funkcji wątroby występują u około 3-5% ciężarnych [17, 18].

Ciąża, w czasie której ujawniają się choroby wątroby jest ciążą zwiększonego ryzyka i wymaga intensywnego nadzoru zarówno ze strony lekarza położnika, jak i internisty. Nierzadko musi być zakończona przedwcześnie cięciem cesarskim, w celu ratowania życia kobiety i dziecka.

Do chorób wątroby, występujących tylko w ciąży i mających z nią ścisły związek patogenetyczny zaliczamy: wewnątrzwątrobową samoistną cholestazę ciężarnych, ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych, zespół HELLP, stan przedrzucawkowy i rzucawkę [16].

Ciąża jest szczególnym okresem w życiu kobiety. Prawidłowo przebiegająca ciąża jest procesem fizjologicznym, który w głównej mierze warunkują zmiany hormonalne. Pomimo to, w czasie ciąży dochodzi do naruszenia dotychczasowej homeostazy organizmu kobiety.

Ma to na celu przystosowanie się organizmu matki do zapewnienia optymalnych warunków, do prawidłowego rozwoju i wzrastania płodu. Fizjologiczny przebieg ciąży wiąże się nierozdzielnie, z jednej strony z procesami proliferacji i różnicowania komórkowego, z drugiej zaś z procesami śmierci komórek. Dzięki temu, możliwy jest prawidłowy rozwój tkanek i narządów. Wymaga on jednak dostarczenia dodatkowej energii do organizmu matki.

Dane Narodowego Instytutu Badawczego USA określają dodatkowe wymagania energetyczne kobiety ciężarnej na około 300 kcal na dobę lub 80 000 kcal dla całego przebiegu ciąży. Tak duży, dodatkowy wydatek energetyczny ma służyć prawidłowemu funkcjonowaniu organizmu ciężarnej oraz zabezpieczać płód w procesie jego wzrastania [10].

Podczas ciąży mogą także rozwijać się choroby związane bezpośrednio z ciążą lub jej towarzyszące.

W czasie ciąży dochodzi do znacznego wzrostu stężenia hormonów, takich jak: laktogen łożyskowy (jego stężenie wzrasta szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży), prolaktyna, hormon luteinizujący, ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG), progesteron, kortyzol i glukagon.

W początkowym okresie ciąży, obserwuje się wzrost stężenia progesteronu, produkowanego przez ciało żółte i następnie przez łożysko, a także estradiolu i estronu. W ciąży produkowane są trzy rodzaje estrogenów: estradiol, estron i estriol. Najwyższy wzrost progesteronu i estriolu obserwuje się w trzecim trymestrze ciąży. Dowiedziono, że stężenie progesteronu wzrasta 100-, a nawet 200-krotnie, natomiast estriolu 24-krotnie [19].

Wiadomo także, że estrogeny *in vitro* powodują zmniejszenie liczby neutrofilów, limfocytów Th1, zmniejszają także syntezę chemokin dla makrofagów przez keratynocyty. Poza tym estrogeny wpływają hamująco na wytwarzanie prozapalnej IL-2 i TNF- α , a zwiększają produkcję przeciwzapalnej IL-10 przez komórki dendrytyczne [20, 21]. Estrogeny mogą także blokować sekrecję IL-2 przez limfocyty T i CD4+. Z kolei 17- β -estradiol hamuje ekspresję receptora IL-2.

Natomiast progesteron, wykazuje działanie hamujące odpowiedź limfocytów cytotoksycznych i syntezę Th1-zależnych cytokin. Pobudza wytwarzanie Th2-zależnych cytokin i białka przekaźnikowego, zwanego czynnikiem blokującym indukowanym przez progesteron (progesterone-induced blocking factor- PIBF).

Czynnik ten powoduje dodatkową zwiększoną produkcję cytokin Th2 przez limfocyty krwi obwodowej ciężarnych. Doprowadza to do zmniejszenia aktywności komórek NK (natural killers) i zwiększa Th2-zależną odpowiedź immunologiczną [22, 23]. Potwierdzono badaniami, że bark PIBF i małe stężenie progesteronu jest jedną z przyczyn poronień nawiąkowych [22].

Zmiany stężeń hormonów w czasie ciąży wywierają wpływ na metabolizm komórkowy oraz na funkcjonowanie wielu narządów, a w głównej mierze na układ sercowo-naczyniowy, nerki i wątrobę. Już w pierwszych tygodniach ciąży progesteron, estrogeny, laktogen łożyskowy, prostaglandyny produkowane przez łożysko [3] oraz relaksyna wytwarzana przez jajniki powodują zmiany w układzie krążenia [4].

Początkowo zwiększa się pojemność łożyska naczyniowego i spadku ciśnienia tętniczego krwi.

W kolejnych tygodniach wzrasta objętość krwi krążącej i zwiększa się przepływ naczyniowy przez niektóre narządy, zwłaszcza macicę, nerki i skórę.

Objętość krwi krążącej wzrasta do 20-25% wartości wyjściowej. W organizmie ciężarnej wzrasta retencja wody nawet do 6-8,5 litra wody, co z kolei prowadzi do prawie 50%-wego zwiększenia minutowego rzutu serca [24].

Pomimo takich zmian w układzie sercowo-naczyniowym, nie obserwuje się zwiększonego przepływu krwi przez wątrobę. Wzmaga się za to metabolizm wątrobowy. Obserwuje się obniżenie całkowitego stężenia białka, głównie spowodowanego obniżeniem o 20-40% stężenia albumin.

Wynika to w pewnym stopniu z rozcieńczenia surowicy na skutek wzrostu objętości krwi. W prawidłowej ciąży, wzrasta natomiast stężenie takich białek, jak: fibrynogen, ceruloplazmina, transferyna, globulina wiążąca tyroksynę i globulina wiążąca kortykosterydy. U ciężarnych kobiet nie stwierdza się w badaniach podwyższonego poziomu bilirubiny, chociaż zwiększa się 2-4-krotnie poziom fosfatazy zasadowej.

Przyjmuje się, że jest to spowodowane syntezą tego enzymu w łożysku. Stężenia innych enzymów wątrobowych, na ogół pozostają niezmienione, choć ostatnie obserwacje wskazują na obniżenie górnej granicy zakresu prawidłowych wartości poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej.

Oprócz wyżej opisanych zmian biochemicznych, zachodzących w wątrobie w czasie ciąży, należy zwrócić uwagę na fakt, że pewne objawy, typowe dla przewlekłych chorób wątroby, jak np. „pajęczki” naczyniowe, rumień dłoni, mogą się w tym czasie objawić, ale znikają po porodzie.

Związek pomiędzy ciążą i chorobami wątroby może być różny. Wymienia się w tym aspekcie: choroby wątroby zależne od ciąży, choroby wątroby niezależne od ciąży i ciążę u kobiet z chorobami wątroby.

CHOROBY WĄTROBY ZALEŻNE OD CIĄŻY

Uporczywe wymioty ciężarnych

(Hyperemesis gravidarum) pojawiają się w początkowym okresie ciąży (4-10 tydzień), z częstością 3/1000 ciężarnych [25]. Prowadzą do zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej z początkową alkalozą metaboliczną, a potem kwasicą oddechową. Przyczyny uszkodzenia wątroby, nie są do końca poznane.

Za czynniki sprzyjające przyjmuje się zwiększone stężenia tyroksyny i hCG. W obrazie mikroskopowym, obserwuje się w tym przypadku stłuszczenie hepatocytów i często rozległą martwicę płacików wątrobowych.

W chorobie tej, uszkodzenie wątroby ma zdolność do samoograniczania się. Uporczywe wymioty ustępują na ogół samoistnie, w 18-20 tygodniu ciąży.

Zatrucie ciążowe

(preeklampsja, rzucawka) występuje u 5-10% ciężarnych, zwykle II i III trymestrze ciąży. Objawia się nadciśnieniem tętniczym, białkomoczem i obrzękami obwodowymi. Może być przyczyną mniej niż 1% zgonów ciężarnych.

W chorobie tej dochodzi do odkładania złogów fibryny w naczyniach zatokowych wątroby, wynaczynień krwi do wątroby czasami z towarzyszącą martwicą.

Zmiany te powoduje aktywacja dopełniacza i zaburzenia w układzie krzepnięcia. W badaniach histopatologicznych obserwuje się ponadto stłuszczenie drobnokropelkowe wątroby.

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych

pojawia się głównie w III trymestrze ciąży (na ogół w 30 tygodniu ciąży) rzadziej spotykana jest we wczesnym okresie ciąży (ok. 6 tygodnia ciąży). Zbadano, że u Indian Araucanian częstość jej występowania wynosi 24%, a w Chile 14% [25].

W Europie najliczniej przypadki tej choroby występują w Szwecji - ok. 2% ciąży. Prawdopodobieństwo wystąpienia tej choroby zwiększa się w ciąży mnogiej i u wieloródek. Za przyczynę powstawania tej choroby uważa się zaburzenia genetyczne, głównie mutacje białek MDR-3 (Multi Drug Resistance 3).

Białko to odpowiedzialne jest za transport fosfolipidów przez błonę kanalikową. Inne przyczyny to: mutacja białka BSEP (Bile Salt Export Pump), odpowiedzialnego z przez błonową translokację soli kwasów żółciowych, deficyty sulfotransferaz oraz zaburzenia metabolizmu estrogenów czy progesteronu [25, 26].

Choroba objawia się świądem skóry, nasilającym się w godzinach nocnych, głównie na dłoniach i stopach oraz żółtaczką. W badaniach histopatologicznych obserwuje się ogniska martwicy lub apoptozy hepatocytów, najbardziej widoczne w centralnej strefie płacikowej. Obumieranie hepatocytów następuje wskutek nagromadzenia cytotoksycznych kwasów żółciowych. Chorobie tej może towarzyszyć cholesterolowa kamica pęcherzykowa.

Ryzyko jej wystąpienia zwiększa się w tym przypadku trzykrotnie.

Ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych

To choroba występująca wyłącznie w ciąży w jej III trymestrze (30-38. tydzień ciąży), rzadziej po porodzie. Jej częstość określa się na 1/7 000 - 1/16 000 porodów. Występuje głównie w trzeciej i czwartej dekadzie życia, u pierworódek, w przypadku płodu męskiego i ciąży mnogiej.

Ostre stłuszczenie wątroby jest jednym z najgroźniejszych powikłań ciąży. Za przyczynę tej choroby uważa się mutację genu G1528C chromosomu 2, który w tym przypadku nie koduje długołańcuchowe dehydrogenazy 3-hydroksyacylokoenzymu A (LCHAD). Enzym ten odpowiada za mitochondrialną β -oksydację kwasów tłuszczowych [26].

Zmutowany enzym, w przypadku płodu-homozygoty i matki-heterozygoty, niesprawnie przeprowadza metabolizm długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i trójglicerydów.

Powoduje to odkładanie tych substancji w hepatocytach, a przez to ich nieprawidłowe działanie. Główne objawy tej choroby to: nudności, wymioty, jadłowstręt, bóle w prawym podżebrzu, żółtaczka, rzadziej świąd skóry.

Może prowadzić do ostrej niewydolności wielonarządowej i nawet zgonu. W obrazach mikroskopowych uwagę zwraca drobnokropelkowe stłuszczenie hepatocytów zwłaszcza strefy środkowej zrazika wątrobowego, a w 25% przypadków także cechy martwicy pomostowej.

Zespół HELLP

(Haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count)- jego nazwa pochodzi od skrótu pierwszych liter angielskich słów oznaczających hemolizę, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz spadek liczby płytek krwi [27].

Choroba ta występuje u 0,1-0,6% ciężarnych, zwykle młodych pierworódek, najczęściej w II i III trymestrze ciąży (24-37. tydzień ciąży), w 30% także bezpośrednio po porodzie.

Cechuje się dużą śmiertelnością matki (ok. 25%) i płodu (ok. 7-60%). W 20-25% zespół HELLP współistnieje ze stanem przedrzucawkowym. Za główną przyczynę tej choroby uważa się pobudzenie tętnicznych komórek endotelialnych z zaburzeniem równowagi wytwarzania endoteliny i tlenu azotu.

Do objawów tej choroby zalicza się: nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, zaburzenia widzenia, uogólnione obrzęki, bóle brzucha. Może także rozwinąć się ciezka niewydolność wielonarządowa.

Pęknięcie wątroby i krwawienia śródwątrobowe

są to rzadkie powikłania w późnym okresie ciąży u kobiet, znajdujących się w stanie przedrzucawkowym. Cechuje się dużą śmiertelnością zarówno matki, jak i płodu wynoszącą 50-60%.

CHOROBY WĄTROBY NIEZALEŻNE OD CIĄŻY I CIĄŻA U KOBIET Z CHOROBIAMI WĄTROBY

Najczęstszymi chorobami wątroby niezależnymi od ciąży są zapalenia wirusowe typu A, B lub C. Jeżeli ich przebieg jest lekki bądź umiarkowanie ciężki, to nie mają one wpływu na przebieg ciąży i nie są przeciwwskazaniem do karmienia piersią.

Wirusy te nie mają działania teratogennego. Symptomatologia, przebieg kliniczny i powikłania tych chorób nie różnią się praktycznie od nieciężarnych. Szczególną postacią zapalenia wątroby u ciężarnych jest WZW typu E.

Śmiertelność w przebiegu tego zapalenia sięga

25% i występuje głównie w III trymestrze ciąży. Przyczyny ciężkiego przebiegu tego zapalenia, szczególnie w ciąży, nie są znane. Na szczęście w Europie występuje niezmiernie rzadko.

Z innych chorób wątroby mogących wystąpić w ciąży, można wymienić zakażenie wirusem Herpes Simplex (HSV). Na ogół łagodnie przebiegające zakażenie tym wirusem w populacji, w ciąży przybiera postać piorunującą. W badaniu histopatologicznym stwierdza się wówczas ogniskową martwicę krwotoczną i wewnątrzjądrowe ciała wtrętowe [28].

Najczęstszym zakażeniem prenatalnym jest zakażenie wirusem cytomegalii (CMV). Dotyczy ono 0,5-2% żywo urodzonych noworodków. Około 90% cytomegalii wrodzonej przebiega bezobjawowo.

U kobiet z rozpoznaną chorobą Wilsona ważna jest modyfikacja leczenia w czasie ciąży. W przypadku natomiast zaawansowanego autoimmunologicznego zapalenia wątroby powinno się kobietom odradzać zajście w ciążę, ale w początkowym okresie nie jest przeciwwskazaniem do prokreacji.

W przypadku marskości wątroby, zajście w ciążę jest utrudnione ze względu na zahamowanie owulacji. Często, jeżeli nastąpi skuteczne zapłodnienie dochodzi do obumarcia płodu, a jeśli płód przeżyje, to jego masa urodzeniowa jest niska.

Zwiększone stężenie bilirubiny u matki może być przyczyną żółtaczki jąder podkorowych (kernicterus) u dziecka. Jest to wskazanie do transfuzji wymiennej krwi. U matki może dojść z kolei do nasilenia objawów ze strony żylaków przełyku.

BIBLIOGRAFIA

1. Zdziarski P.: Transplantacja komórkowa- alternatywa dla ortotopowego przeszczepu wątroby. Pol. Merk. Lek.2007; XXIII, 136:297-301..
2. Sawicki. W.: Histologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL W-wa. 2009: 503-510.
3. Lindheimer M.D., Conrad K.P., Uans J.G.: The normal and diseased kidney in pregnancy. W: Schrier R.W.(red). Diseases of the kidney and urinary tract. T.3.,Wyd. 8. Lippincott Williams and Wilkins., Filadelfia., 2007; 1909-1940
4. Conrad K.P.: Mechanism of renal vasodilatation and hyperfiltration during pregnancy. J. Soc. Ginekol. Invest., 2004; 11(7): 438-448
5. Rybicki Z.: Intensive therapy in adults. Mak Med., Lublin, 2009
6. Williams D.: Renal disease in pregnancy. Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine. 2007; 17(5): 147-153
7. Lichodziejewska-Niemirko M., Kicińska A., Rutkowski B.: I Wpływ ciąży na funkcję i strukturę nerek. Forum Nefrologiczne. 2009; t.2. (4): 250-253
8. Maynard S.E., Thadhan R.: Pregnancy and the kidney. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 20: 14-22, doi: 10.1681/ASN.2008050493.
9. Ochsenein-Kölbl N, von Mering R, Zimmermann R. Hummel T Changes in gustatory function during the course of pregnancy and postpartum. BJOG. 2005, 112: 1636-1640.
10. Wender-OWender O.E., Wróblewska K., Zawiejska A., Pietryga M., Szczapa J., Biczysko R.: Threshold values of Materna blond glucose In Elary diabetic pregnancy prediction of fetal malformations . Acta Obstet. Gynecol.Scand. 2005; 84: 17-25
11. Buchanan T.A.,Xiang A.H.: Gestational diabetes mellitus.J.Clin. Invest, 2005;115: 485-491
12. Ong K.K., Dunger D.B.: Birth weight, infant growth and insulin resistance. Eur. J. Endocrinol., 2004; 151: U131-U139
13. Bremme K.A.: Haemostatic changes in pregnancy.Best Pract Res Clin Hematol. 2003; 16(2): 153-168
14. Hellgren M.: Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. Semin ThrombHemost. 2003; 29(2): 125-130
15. Bernuau J.: Complications hepaticques de la grossesse. Rev Prat. 2003; 53(17): 1889-1893
16. Cichoż-Lach H.: Patogeneza chorób wątroby związanych z ciążą. Ginekol. Pol. 2010;81: 613-617
17. Hay J.E.: Liver Disease in Pregnancy, Hepatology 2008, 47(3):1067-1076., doi: 10.1002/hep.22130
18. Panther., Blum H.E.: Liver disease in pregnancy. Dtsch. Med. Wochenscher., 2008; 133: 2283-2287., doi: 10.1055/s-0028-1091273
19. Murase J., Chan K., Garite T., Cooper D., Winestein G.: Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. Arch. Dermatol., 2005; 141: 601-606
20. Damasiewicz-Bodzek A., Kos-Kudła B.: Rola hormonów w etiopatogenezie łuszczycy. Pol. Merk. Lek., 2007; 127: 75-78
21. Kanda N., Watanabe S.: 17-beta-estradiol inhibits the production of interferon-induced protein of 10kDa by human keratinocytes. J. Invest. Dermatol., 2003; 120: 411-419
22. Malinowski A., Wilczyński J.: Immunological mechanisms in the maintenance of pregnancy. Ginekol. Prakt., 2003; 2: 47-56
23. Raychaudhuri S., Navare T., Gross J.: Clinical course of psoriasis during pregnancy. Int. J. Dermatol., 2003; 42: 518-520
24. Sobieszczńska-Matek M., Bilińska Z., Walczak E., Religa G., Grzybowski J., Rużyło W., Zieliński T.: Kardiomiopatia połogowa- przedstawienie problemu i opis przypadków. Kardiologia Polska. 2009; t.67 4
25. Bayless T.M., Diehl A.M.: Gastroenterology and liver conditions – treatment progress. Czelej, Lublin., 2006; 756-759
26. Van Rinnard Heimel P.J., Kavelaars A., Heijnen C.J., et al.: HELLP syndrome is associated with an increased inflammatory response, which may be inhibited by administration of prednisolone. Hepertens Pregnancy., 2008; 27: 253-265, doi: 10.1080/10641950802174953
27. Ko C.W., Beresford S.A., Schulte S.J. et al.: Incidence, natural history, and risk factor for biliary sludge and stones during pregnancy. Hepatology., 2005; 41: 359-365
28. Pawłowska M.: Zakażenia wirusami wtórnie hepatotropowymi. W: Polański J.A. Hepatologia. Kompedium. Medical Tribune Group., Warszawa, 2004; 78-81

dr hab. med. Agnieszka Pedrycz
 Katedra i Zakład Histologii i Embriologii
 z Pracownią Cytologii Doświadczalnej
 Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
 ul. Radziwiłłowska 11 20-080, Lublin
 e-mail: apw4@wp.pl

