

Krzysztof RYTLEWSKI

Zmiany fizjologiczne w organizmie kobiety ciężarnej i ich znaczenie w praktyce lekarza ogólnego

Physiological maternal changes during pregnancy and their consequence in GP-practice

Klinika Ginekologii, Położnictwa i Onkologii,
Katedry Ginekologii i Położnictwa
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik kliniki:
Prof. dr hab. med. *Antoni Basta*

Dodatkowe słowa kluczowe:

ciąża
ciążowe zmiany adaptacyjne
praktyka lekarza ogólnego

Additional key words:

pregnancy
physiological changes of pregnancy
G-P practice

Prezentowano występujące w organizmie kobiety fizjologiczne zmiany ciążowe, ich wpływ na obserwowane dolegliwości kliniczne i wyniki badań biochemicznych. Omówiono zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, oddechowym, moczowym, pokarmowym, metaboliczne i endokrynologiczne w aspekcie praktycznej przydatności w prowadzeniu praktyki lekarza ogólnego.

Celem zapewnienia miejscowych warunków do rozwoju i wzrastania płodu, w organizmie kobiety zachodzi szereg zmian adaptacyjnych. Dzięki funkcji, początkowo ciała żółtego, przejmowanej w późniejszym okresie przez sprawnie działające łożysko dochodzi do przekształceń we wszystkich układach, których działanie zostaje podporządkowane temu naczelnemu celowi. W ciąży wyraźnie wzrasta zapotrzebowanie na energię, do poziomu ok. 300 kcal/dzień [23]. Wymaga to zwiększenia transportu substancji potrzebnych do wzrastania płodu i jego otoczenia, jak i produktów przemiany materii. W ujęciu najogólniejszym organizm kobiety musi wykonać znacznie większą pracę. Dochodzi zatem do zatrzymania wody w ustroju, wzrostu objętości krwi krążącej, zwiększa się objętość wyrzutowa serca oraz ilość uderzeń na minutę, wzrasta przepływ krwi przez nerki i filtracja kłębkowa, zmieniają się funkcje układu oddechowego, pokarmowego oraz wydzielania wewnętrznego. Szczegółowe przedstawienie wszystkich zmian przekracza ramy niniejszego opracowania, stąd uwaga zostanie zwrócona na najistotniejsze z klinicznego punktu widzenia problemy, które mogą wpływać na podejmowanie decyzji w praktyce lekarza ogólnego.

Zatrzymanie wody w ustroju ciężarnej

Najbardziej zewnętrznie widocznym objawem ciąży, poza powiększoną macicą, jest przyrost masy ciała kobiety (przeciętnie o 12,5 kg), głównie dzięki zatrzymywaniu wody (6,5-8,5 litra) [23]. Łożysko, płyn owodniowy i płód to ok. 3,5 litra, przyrost objętości łożyska naczyniowego - 1,5-1,6 L (osocze 1200 - 1400 ml, masa krwinek ok. 300-400 ml). Pozostała część przypada w większości na przestrzeń pozanaczyniową, pozakomórkową, ale stosunkowo niewielka ilość

Physiological maternal changes, as well as signs and symptoms during pregnancy were presented. Changes in cardiopulmonary, urinary, digestive tract, metabolic and endocrinal changes in the light of practical application in G-P practice were presented.

gromadzi się wewnątrz komórek wzrastającej macicy, gruczołów piersiowych i w tkance tłuszczowej. Ciążowa hiperwoleミア jest spowodowana zatrzymaniem sodu a w konsekwencji wody, dzięki wysokiej aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz zmianom w regulacji osmolarności. Konsekwencją jest przyrost masy ciała, hemodilucja i wzrost minutowego wyrzutu sercowego (*cardiac output*) [6,15].

Regulacja osmolarności

Wzrost objętości osocza rozpoczyna się już około 5 tygodnia ciąży, co związane jest z wysoką aktywnością hormonu antydiuretycznego (ADH) i prowadzi do zatrzymania sodu (całkowita retencja sodu w ciąży jest oceniana na ok. 900 mEq). Z uwagi na równoczesne zwiększenie pragnienia dochodzi do spadku poziomu sodu w surowicy krwi o 3-4 mmol/l, co jest połączone ze obniżeniem osmolarności osocza o 8-10 mOsm/l. Opisane zmiany, ok. 10 tyg. ciąży, ulegają stabilizacji, utrzymując się prawie na tym samym poziomie do końca ciąży. Zwiększone pragnienie, obserwowane w początkowym okresie, wiąże się ze zwiększonym wydalaniem moczu. Jest to stan przejściowy (utrzymujący się do 8 tyg. ciąży) kiedy dochodzi do ustalania nowych warunków, gdyż opisane zmiany prowadzą do obniżenia progu uwalniania ADH [27]. Poprzez wpływ na zmianę napięcia tkankowego, krążące w wysokim stężeniu hormony, blokują zwrotne hamowanie wydalania ADH, co prowadzi do zatrzymania przyjmowanej w większych ilościach wody, ustalenia nowych warunków dla osmolarności osocza a w konsekwencji zmniejszenia pragnienia i zahamowania poliurii. Stężenie ADH w surowicy krwi jest porównywalne do okresu poza ciążą, pomimo trzy do czterokrotnie szybszej jego degradacji. Stan taki jest możliwy dzięki produkcji znacznych ilości wazopre-

Adres do korespondencji:

Klinika Ginekologii, Położnictwa i Onkologii,
Katedry Ginekologii i Położnictwa CM UJ
31-501 Kraków, ul. Kopernika 23
Tel.: 0-12 424 85 60; Fax.: 0-12 424 85 84
e-mail: morytlew@cyf-kr.edu.pl

synazy pochodzenia łożyskowego. Rozkłada ona zarówno oksycylinę jak i ADH, a jej poziom w czasie ciąży wzrasta 1000 krotnie [27].

Układ Renina-Angiotensyna -Aldosteron (RAA)

W ciąży obserwujemy wysoką aktywność układu RAA. Aktywność osoczowa reniny wzrasta 5-10 krotnie. Podobnie wzrasta aktywność zarówno angiotensynogenu, angiotensyny jak i aldosteronu, którego poziom w ciąży donoszonej jest dwukrotnie wyższy w porównaniu do okresu poza nią. [6,31,40,43].

Przedsionkowy hormon natriuretyczny (przedsionkowy czynnik natriuretyczny – ANP)

Przedsionkowy hormon natriuretyczny (*Atrial Natriuretic Peptide – ANP*) jest białkiem syntetyzowanym w miocytach przedsionka serca, w odpowiedzi na jego poszerzenie i odgrywa istotną rolę w regulacji objętości przestrzeni pozakomórkowej. Wykazuje działanie diuretyczne, natriuretyczne, zwiększa przepływ krwi przez nerki i przepuszczalność naczyń, jak również wykazuje działanie naczyniorozkurczowe, czyli działa antagonistycznie do układu RAA. Przyjmuje się, że podwyższenie poziomu tego hormonu może być ogólnoustrojową odpowiedzią na przewlekłe przeciążenie objętościowe. Nie ma zgodności odnośnie roli, jaką pełni w ciąży, jak również czy w trakcie jej fizjologicznego przebiegu jego poziom wzrasta. Przeprowadzona metaanaliza wykazała jednak, że poziom ANP w ciąży, w porównaniu do okresu poza nią, wyraźnie wzrasta [3].

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym

Ciążowe zmiany adaptacyjne można scharakteryzować jako zwiększenie objętości łożyska naczyniowego, zwiększeniu minutowego wyrzutu serca, spadek ciśnienia tętniczego krwi i uogólniony spadek obwodowego oporu naczyniowego.

Serce

W wyniku zwiększonej objętości krwi, od pierwszego trymestru ciąży, w badaniu echokardiograficznym obserwujemy zwiększony wymiar późnorozkurczowy lewej komory. Podobnie zwiększają się rozmiary przedsionków. Zmiany w sercu kobiety ciężarnej są podobne do obserwowanych u sportowców. W ciąży fizjologicznej nie obserwujemy zmian w centralnym ciśnieniu żylnym ani w krążeniu płucnym (*capillary pulmonary wedge pressure*). Uniesiona przepona powoduje zmianę sylwetki serca (obserwowane w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej) polegające na uniesieniu lewego obrysu serca i przesunięciu jego koniuszka w lewo. W badaniu EKG obserwujemy również przesunięcie osi elektrycznej serca w lewo [6,15].

Rzut minutowy serca

(objętość minutowa – cardiac output)

Minutowy rzut serca w ciąży wzrasta o ok. 50%, głównie w pierwszej połowie. Z wartości średnio 4,88 L/min obserwowanych przed ciążą osiąga średnio 7,34 L/min w 34 tygodniu [42]. Tak duża zmiana jest pochod-

na zarówno wzrostu częstości uderzeń serca na minutę o ok. 10-15, jak i zwiększonej objętości wyrzutowej (*stroke volume*) – głównie w pierwszej połowie ciąży (średnio z 65 do 85 ml) [37]. Zwiększenie minutowej objętości serca pokrywa głównie zwiększony dopływ krwi do macicy i gruczołów piersiowych. We wczesnej ciąży stanowi to 2-3% przepływu przez macicę i 1% przez gruczoły piersiowe. W końcowym okresie przez macicę przepływa ok. 450-650ml/min, co stanowi 17% rzutu minutowego, a przez gruczoły piersiowe – 2%. W tym też okresie przepływ krwi przez nerki stanowi 20% objętości minutowej przez skórę i mózg po 10%, a przez tętnice wieńcowe – 5% [22].

Minutowa objętość serca zależy od pozycji ciężarnej, gdyż u kobiety leżącej „na wznak” jest o ok. 10-30% niższa w porównaniu do leżącej „na boku” (w pozycji półleżobocznej) [4]. Opiswane zmiany związane z pozycją ciężarnej występują jedynie po 24 tyg. ciąży. W pozycji „na wznak” ciężarna macica powoduje ucisk na żyłę próżną dolną, prowadząc do utrudnienia dopływu krwi do serca w konsekwencji do zmniejszenia wypełnienia przedsionka co prowadzi do zmniejszenia rzutu serca. U 95% kobiet mechanizmy kompensujące prowadzą do szybkiego wzrostu obwodowego oporu naczyniowego i utrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi, podczas gdy u ok. 5% kobiet mechanizmy te nie działają. Dochodzi prawdopodobnie do aktywacji układu parasympatycznego i w konsekwencji rozwija się „zespół żyły próżnej dolnej”, przebiegający z obniżeniem ciśnienia i omdleniem [15]. Jedynym leczeniem jest zmiana pozycji na boczna.

Cięśnienie tętnicze i żyłne krwi

Cięśnienie tętnicze krwi jest wykładnikiem minutowej objętości serca i obwodowego oporu naczyniowego. W ciąży, pomimo wyraźnego wzrostu minutowego wyrzutu sercowego ciśnienie tętnicze krwi spada, w wyniku obniżenia obwodowego oporu naczyniowego. Mechanizm spadku obwodowego oporu naczyniowego nie jest do końca poznany, ale przyjmuje się że przyczyną jest szczególnie wysokim poziomem progesteronu [6,40,43]. Udowodniono też, że naczynia kobiet ciężarnych znacznie słabiej niż nieciężarnych reagują wzrostem ciśnienia krwi na wlew angiotensyny II [41], co pozwala wysnuć hipotezę, że prawidłowo funkcjonujący śródbłonek ciężarnej wykazuje wysoką aktywność miejscowych mediatorów, które działają rozkurczająco na mięśniówkę gładką, a właściwie „osłaniają” naczynia przed działaniem wazopresorów, co prowadzi do spadku obwodowego oporu naczyniowego. Wśród substancji „ochraniających” naczynia przed tymi czynnikami wymienić należy miejscową produkcję znacznych ilości prostaglandyn [13,44], szczególnie prostacykliny PGI₂, która jest także jednym z najpotężniejszych inhibitorów agregacji płytek [32]. Kolejnym wymienianym mediator – śródbłonkowy czynnik relaksujący (EDRF – *endothelial derived-relaxing factor*) [14], który został później zidentyfikowany jako tlenek azotu (NO), wpływa między innymi na relaksację naczyń [24]. Udowodniono, że tlenek azotu działa osłaniająco

na naczynia ciężarnej przed działaniem wazopresorów [33], a jego możliwy udział w patomechanizmie zagrażającej rzucawki tłumaczy praca *Madea T.* i wsp. [29]. Wykazano w niej, że podanie inhibitora syntazy tlenu azotu (L-NMMA) w dawce zbyt małej dla wywołania nadciśnienia prowadzi do wzrostu odpowiedzi skurczowej naczyń na wlew angiotensyny II. Równoczesne podanie L-argininy (substratu do produkcji NO) i inhibitora syntazy tlenu azotu powoduje obniżenie odpowiedzi skurczowej naczyń w tym teście. Egzogeny aminokwas L-arginina wydaje się odgrywać rolę w regulacji prawidłowej funkcji śródbłonna, kontroli ciśnienia tętniczego krwi, jak również może mieć wpływ na wyniki leczenia jednego z najbardziej niebezpiecznych powikłań ciążowych, jakim jest zagrażająca rzucawka [29,38].

Wymienione powyżej czynniki działają rozkurczająco na naczynia, a tlenek azotu nasila także przeciwwagregacyjne działanie prostacykliny na płytki, (w których cGMP i cAMP działają jednokierunkowo), hamując tworzenie zakrzepów [20].

Obserwowany w ciąży spadek ciśnienia tętniczego krwi rozpoczyna się ok. 8 tygodnia ciąży. Rozkurczowe i średnie ciśnienie tętnicze krwi (mean arterial pressure - MAP) spadają bardziej niż ciśnienie skurczowe, które w ciąży zmienia się nieznacznie. Najniższe wartości rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi notowano w środkowym okresie ciąży, a spadek wynosił odpowiednio o 16-20 mm Hg, powracając w okresie okołoporodowym do wartości obserwowanych przed ciążą.

Żyłne ciśnienie krwi w kończynach górnych nie zmienia się, natomiast w dolnych wzrasta z wartości ok. 10 cm H₂O w pierwszym trymestrze ciąży do ok. 25 cm H₂O, w okresie okołoporodowym [1]. Jest to spowodowane uciskiem powiększonej ciężarnej macicy na żyłę próżną dolną. Opisowana zmiana ciśnienia prowadzić może do obrzęku kończyn dolnych, powstawania żyłaków, jak również, z uwagi na zwolnienie przepływu krwi w tym obszarze, zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich.

Monitorowanie hemodynamiczne

Stosując „agresywne” metody monitorowania z użyciem cewnika *Swan-Ganz'a* (w praktyce używane bardzo rzadko) można ocenić zmiany jakie wywołuje ciąża w krążeniu centralnym i funkcji lewej komory serca.

W badanej tą metodą grupie kilkunastu ochotniczek stwierdzono wzrost minutowej objętości serca i częstości akcji serca, wyrażone obniżeniem obwodowego i płucnego oporu naczyniowego oraz ciśnienia onkologicznego. Nie wykazano wpływu na ciśnienie „zaklinowania” w kapilarach płucnych (*pulmonary capillary wedge pressure – PCWP*) jak również ośrodkowe ciśnienie żyłne, a omówione wartości przedstawiono w tabeli I [5].

Wpływ porodu na zmiany hemodynamiczne w krążeniu

Minutowa objętość serca mierzony pomiędzy skurczami w I okresie porodu wzrasta o 12% w porównaniu do wartości obserwowanych w ostatnim okresie ciąży. Wzrost

ten jest początkowo spowodowany zwiększeniem objętości wyrzutowej serca (*stroke volume*), w późniejszym okresie ból i stres prowadzi do tachykardii. Średnie ciśnienie tętnicze krwi wzrasta sukcesywnie w miarę postępu porodu od 82-91 mmHg na początku do ok. 102 mmHg pod koniec I okresu porodu. Minutowy wyrzut serca w tym okresie porodu wzrasta o 51% (z 6,99 L/min, do 10,57 L/min) [36].

W czasie skurczu minutowa objętość serca wzrasta o 1,14 L/min, przy rozwarciu ujścia szyjki macicy ok. 3 cm, a pod koniec I okresu porodu (przy rozwarciu powyżej 8 cm) przyrost ten wynosi ok. 2,7 L/min. Na początku porodu, w czasie czynności skurczowej do krążenia matki zostaje wtłoczono dodatkowo ok. 300-500 ml krwi z ciężarnej macicy, co powoduje wzrost powrotu żylnego do serca, wzrost objętości wyrzutowej i minutowej objętości serca, jak również wzrost ciśnienia tętniczego krwi [22, 36]. W trakcie zewnątrzoponowego znieczulenia porodu opisane powyżej zmiany są znacznie mniejsze w przerwie między skurczami, natomiast w czasie skurczu są takie same jak u ciężarnych rodzących bez znieczulenia. Istotny wpływ na minutową objętość serca ma pozycja rodzącej, gdyż jej wartości są wyraźnie wyższe w pozycji bocznej, co sugeruje że objętość minutowa serca w czasie porodu jest zależna od frakcji *preload* [4]. Podane fakty prowadzą do jednoznacznej konkluzji, że w czasie porodu należy unikać pozycji „naznak”, czyli że kobieta powinna rodzić w pozycji bocznej.

Bezpośrednio po porodzie (10-30 minut) minutowa objętość serca osiąga swoje maksimum, pomimo zwolnienia w tym okresie częstości uderzeń serca. Przyjmuje się że jest to wynikiem wzrostu objętości wyrzutowej (*stroke volume*) serca jako odpowiedzi na wzrost objętości krwi krążącej na skutek poporodowego obkurczenia trzonu macicy. Po 2-4 tygodniach od porodu omawiane parametry powracają do wartości obserwowanych przed ciążą [15,36].

Zmiany w układzie hematologicznym Objętość osocza i ilość krwinek czerwonych

Objętość krwi wzrasta pomiędzy 6 a 30 -34 tygodniem ciąży. W późniejszym okresie utrzymuje się na stałym poziomie. Średni przyrost wynosi 40-50%, niemniej notowano także niższe (20%) lub wyższe (nawet o 100%) wartości. Przyrost ten koreluje z urodzeniową masą ciała płodu, a w ciążach mnogich jest wyższy niż w pojedynczych. Opisane zjawisko jest wynikiem przyrostu osocza (wzrost od 6 do 30 tyg. ciąży) o 1200-1300 ml w porównaniu do wartości przed ciążą. Obserwujemy także przyrost bezwzględnej masy erytrocytów (od 10 do 30 tyg. ciąży), ale bez suplementacji żelaza jest oceniany na ok. 18% wartości wyjściowych, stąd obserwowane zjawisko spadku hematokrytu. Czasami stan taki określamy mianem „fizjologicznej anemii ciężarnych” Suplementacja żelaza w ciąży prowadzi do znacznie wyższego przyrostu masy erytrocytów (nawet do ok. 30% wartości wyjściowych). Z uwagi na fakt, że ilość erytrocytów zwiększa się stale w czasie ciąży, a osocze tylko do ok. 30 tyg., w ostatnim okresie ciąży

z często dochodzi do podwyższenia hematokrytu, nawet do wartości obserwowanych przed ciążą. Poziom erytropoetyny w ciąży również wzrasta dwu do trzykrotnie, począwszy od 16 tygodnia ciąży. Obserwujemy także przyrost odsetka retikulocytów [15].

Przyrost mechanizmu adaptacyjnego zmniejsza ryzyko poważnych uszkodzeń narządowych na wypadek krwotoku, jaki może wystąpić w ciąży lub po porodzie, przeciwdziałając znacznemu spadkowi ciśnienia na skutek niskiego obwodowego oporu naczyniowego, niemniej należy pamiętać, że z uwagi na „oporność” naczyń krwionośnych na wazopresory może dochodzić do omdleń ortostatycznych, gdyż mechanizmy kompensujące nie są tak sprawne jak w okresie poza ciążą.

Średnia utrata krwi w czasie porodu drogą pochwową jest oceniana na 500 ml, niepowikłanego cięcia cesarskiego na nie więcej niż 1000 ml, a przy konieczności wykonania wycięcia macicy na ok. 1500 ml i dotyczy zwykle pierwszej doby po porodzie [35]. Obecnie, przy często stosowanej technice cięcia cesarskiego (*Misgav-Ladach*), utrata krwi jest mniejsza niż przy tradycyjnym sposobie wykonywania tego zabiegu. U osób nie będących w ciąży taka utrata krwi prowadzi do wyrównywania ubytku przez szybki wzrost objętości osocza, co w efekcie po 24 godzinach obserwacji, daje proporcjonalny do utraty krwi spadek hematokrytu. Po niepowikłanym porodzie natomiast, w pierwszych 3-4 dniach obserwujemy po wolny spadek hematokrytu, z następnym jego wzrostem w 4-5 dobie do wartości obserwowanych przed porodem [15].

Metabolizm żelaza

Żelazo jest wchłaniane w postaci dwuwartościowych związków, natomiast trójwartościowe żelazo, występujące w pożywieniu wymaga redukcji (przez enzym reduktazę żelazową) do dwuwartościowego. Przy prawidłowym poziomie żelaza w ustroju wchłanianiu z przewodu pokarmowego podlega jedynie 10% tego związku, podczas gdy w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania wchłanianie wzrasta. Następnie żelazo jest uwalniane z enterocytów do krwiobiegu, gdzie przy pomocy transferyny jest przenoszone do komórek docelowych, głównie w wątrobie, śledzionie, mięśniach i szpiku. W 75% jest przekształcane w hemoglobinę. W ciąży zapotrzebowanie na żelazo wynosi ok. 1000 mg, z czego ok. 500 ml pokrywa zwiększona produkcja erytrocytów, 300 jest transportowane do płodu (na zasadzie aktywnego transportu), a 200 mg zostaje wydalone z przewodu pokarmowego dzięki utracie enterocytów. Przyjmuje się, że dzienne zapotrzebowanie na żelazo u kobiety ciężarnej wynosi ok. 3,5 mg, wzrastając w trzecim trymestrze do 6-7 mg/dobę. Normalna dieta nie pokrywa zwiększonego zapotrzebowania, co udowodniono badając niektóre wskaźniki, jak np. poziom Hb, żelaza, ferrytyny lub osoczowej zdolności wiązania żelaza. U kobiet otrzymujących preparaty żelaza poza zwiększeniem zdolności wiązania żelaza nie notowano zmian omawianych wskaźników [15]. W związku z powyższymi faktami rekomenduje się podawanie 30 mg elementarnego żelaza (np. 1 tabletką zawierającą 325 mg glukonianu żelaza), po 20 tygodniu ciąży, gdyż wcześniejsze podanie może się wiązać z nasileniem nudności lub nawet z wymiotami. W przypadkach niedoboru żelaza występującego przed ciążą dawki żelaza powinny być większe, dobrane indywidualnie i należy je stosować już w pierwszym okresie ciąży.

Płytki

Brak zgodności odnośnie zmian w ilości płytek u kobiety ciężarnej, w niemniej większości opracowań zwraca się uwagę na niewielkie ich spadki. U ok. 8% ciężarnych stwierdza się miernego stopnia trombocytopenię 70000-150000, która nie prowadzi do patologii. W czasie 1-2 tygodni po porodzie ilość płytek wraca do wartości wyjściowych [15].

Układ odpornościowy i leukocyty

W początkowym okresie dochodzi do adaptacji układu immunologicznego, gdyż zmiany w jego funkcjonowaniu warunkują blokowanie mechanizmów „odrzucających” ciążę jako tzw. „przeszczep semiallogeniczny”, szczególnie cytotoksyczną odpowiedź komórek matki. Warunkiem prawidłowego rozwoju ciąży jest wytworzenie tolerancji dla antygenów pochodzących od ojca, stąd istnieje konieczność zmiany odpowiedzi a nie stworzenie stanu niedoboru odporności.

Podstawową zmianą jest przesunięcie w typie odporności, co obniża odpowiedź typu komórkowego a zwiększa odpowiedź humoralną. Przejawia się to w spadkiem ilości komórek T-helper1 i NK, a wzrostem komórek T-helper2. Klinicznie spadek odporności komórkowej manifestuje się zwiększoną podatnością na infekcję np. wirusem cytomegalii lub ospy wietrznej w ciąży, z drugiej strony może tłumaczyć poprawę np. w przebiegu reumatycznego zapalenia stawów [15]. Wśród wielu, nie do końca poznanych, mechanizmów zwrócić uwagę należy na układ HLA-G który wydaje się odgrywać istotną rolę, „ukrywając” trofoblast przed układem immunologicznym matki [2].

W ciąży fizjologicznej obserwujemy wzrost leukocytozy. W pierwszym trymestrze może zawierać się w granicach do 5100 do 9900/mm³, a w drugim i trzecim średnio wynosi ok. 5 600 (w granicach 5 600 -12 200). Opisywany wzrost leukocytozy wiąże się głównie z przyrostem ilości segmentowanych neutrofile i granulocytów, a fakt ten próbuje się tłumaczyć wysokim poziomem estrogenów i kortyzolu [6].

Układ hemostatyczny

Ciąża wiąże się ze wzrostem ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych z uwagi na obserwowane utrudnienie krążenia żylnego w obrębie kończyn dolnych i zmiany w układzie krzepnięcia. Podwyższeniu ulega poziom wielu czynników prokoagulacyjnych, w efekcie czego dochodzi do wzrostu naturalnych inhibitorów krzepnięcia, ale jest to połączone ze spadkiem aktywności fibrynolitycznej osocza. Znacznemu podwyższeniu ulegają poziomy czynników II, VII, VIII, IX i X. Poziomy czynników I, V, XII nie ulegają zmianie lub podnoszą się nieznacznie, a czynników XI i XIII ulegają obniżeniu. Poziom fibrynogenu zaczyna wzrastać w pierw-

szym trymestrze ciąży, a w trzecim trymestrze wyraźnie wzrasta o 50% wartości poza ciążą. Wartości czasu protrombinowego (PT), czasu aktywacji tromboplastyny (APTT) i czasu trombinowego (TT) ulegają skróceniu, ale ich wartości mieszczą się w ogólnie przyjętych wartościach normy, podczas gdy czas krwawienia i krzepnięcia nie ulegają zmianie. Opisane powyżej zmiany określane są mianem nadkrzepliwości [15].

Zmiany w układzie oddechowym

W ciąży śluzówka nosa i gardła może być obrzęknięta i jest to spowodowane wysokim poziomem estrogenów, stąd jeżeli istnieje konieczność intubacji to rurkę intubacyjną należy dokładnie pokryć żelem, gdyż w przeciwnym wypadku może dojść do miejscowego krwawienia lub nawet uszkodzenia tchawicy.

Zmiany mechaniczne

Adaptacja ciążowa wcześniej powoduje zmiany w wyglądzie klatki piersiowej. Przyjmuje się, że są one spowodowane rozluźnieniem przyczepów mięśni międzyżebrowych i występują we wczesnej ciąży, znacznie wcześniej niż uniesienie ku górze przepony przez powiększoną macicę. Kąt międzyżebrowy powiększa się z ok. 70% do 100%, wymiar poprzeczny klatki piersiowej wzrasta o ok. 2 cm a obwód klatki piersiowej o ok. 5-7 cm.

W miarę postępu ciąży przepona unosi się ku górze przeciętnie 4 cm, ale jej ruchomość nie jest upośledzona i wynosi ok. 1 - 2 cm. Funkcja mięśni międzyżebrowych również jest zachowana, a maksymalne ciśnienie wdechowe i wydechowe nie zmienia się [16,28].

Przyjmuje się że ciążą, poprzez uniesienie przepony powoduje zmniejszenie pojemności zalegającej płuc (residual volume - RV), a przez to zmniejszenie (o ok. 5%) całkowitej pojemności płuc (*total lung capacity* - TLC), jak również czynnościowej pojemności zalegającej (*functional residual capacity* - FRC). Pojemność życiowa płuc (*vital capacity* - VC) nie ulega zmianie, zwiększa się natomiast o ok. 5-10% maksymalna pojemność wdechowa (*inspiratory capacity* - IC), jak również pojemność oddechowa (*tidal volume* - TV). Ciąża nie wpływa na wynik badania spirometrycznego, dlatego jest ono przydatne w rozpoznawaniu i monitorowaniu przebiegu schorzeń płucnych. Wysoki poziom progesteronu jest odpowiedzialny za stan przewlekłej hiperwentylacji, dzięki zwiększeniu ilości oddechów i pojemności oddechowej płuc u ciężarnych [15].

Wymiana gazowa

Wzrost ilości oddechów i oddechowej pojemności płuc powoduje zwiększenie o 50-70% wentylacji pęcherzykowej, pęcherzykowego PO_2 i spadek pęcherzykowego PCO_2 . Hiperwentylacja prowadzi do spadku ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (PCO_2) we krwi tętniczej (z wartości 37-40 mmHg poza ciążą) do 27-32 mmHg. Opisany stan ułatwia wymianę gazową przez łożysko - czyli odbieranie w krążeniu płodowym tlenu od matki, a w krążeniu matki - płodowego dwutlenku węgla. Niski poziom PCO_2 w krążeniu matki warunkuje przewle-

łą alkalozę oddechową, która jest częściowo kompensowana poprzez zwiększone wydalanie dwuwęglanów z moczem. Pozwala to utrzymać pH w granicach 7,4-7,45 i obniża poziom dwuwęglanów do wartości 18-21 mEq/L. We wczesnej ciąży ciśnienia parcjalne tlenu (PO_2) wzrasta do wartości 106-108 mmHg, natomiast w okresie końcowym nieznacznie spada do 101-104 mmHg. Gradient pęcherzykowo tętniczy ($PA-aO_2$) powoli rośnie, aby w końcowym okresie ciąży osiągnąć wartości 20 mmHg (przed ciążą 14 mmHg). W czasie porodu, szczególnie w pozycji leżącej „na wznak” gradient pęcherzykowo tętniczy wzrasta do 26 mmHg [15].

Zmiany w układzie moczowym

Nerki w ciąży powiększają swoją objętość, na skutek zwiększenia unaczynienia, przyrostu podścieliska i poszerzeniu układu kielichowo-miedniczkowego. Wymiar podłużny zwiększa się o ok. 1 cm. Poszerzeniu ulegają także moczowody, a wymiar miedniczek nerkowych powiększa się średnio o 15 mm (w granicach od 5 do 25 mm) po stronie prawej i 5 mm (3-8mm) po stronie lewej. Poszerzenie moczowodów, nawet do wymiaru 2 cm, jest widoczne najbardziej w połowie ciąży, a za przyczynę tych zmian uznaje się zarówno podwyższony poziom progesteronu (co również prowadzi do spowolnieniu perystaltyki moczowodów), jak również fakt bliskiego sąsiedztwa poszerzonych naczyń macicznych i jajnikowych w dolnym odcinku moczowodów inne po stronie prawej a inne po lewej. Obserwowane od połowy ciąży zmiany w pęcherzu moczowym polegają na uniesieniu i przekrwieniu jego ściany, szczególnie w okolicy trójkąta pęcherzowego, a ucisk struktur płodowych może prowadzić do mikrohematurii. O końcowym okresie zmniejsza się pojemność pęcherza moczowego i zwiększa się częstość okresowego nieotrzymania moczu [15].

Przepływ nerkowy

Przepływ nerkowy osocza (*effective renal plasma flow* - ERPF) wyraźnie wzrasta od 16 tygodnia ciąży (o 75%) w porównaniu do okresu poza ciążą, aż do 34 tygodnia, kiedy następuje zwolnienie (przyrost do ok. 25%). Zwiększa się także filtracja kłębuszkowa (*glomerular filtration rate* - GRF), począwszy od 5-7 tygodnia ciąży, osiągając wartości o 50% wyższe i stan taki utrzymuje się do końca ciąży. Z uwagi na fakt dysproporcjonalnego wzrostu ERPF i GRF w początkowym okresie ciąży dochodzi do spadku frakcji filtrowanej (wskaźnik przesączania - *filtration fraction* - FF; tabela II).

Klirens endogennej kreatyniny pozwala, z wystarczającą dla celów klinicznych dokładnością, zmierzyć wielkość GRF. U ciężarnych obserwujemy wzrost wartości tego parametru do ok. 150-200 ml/min, w porównaniu do 120 ml/min poza nią. Klinikzną konsekwencją zwiększenia filtracji kłębuszkowej (GRF) jest obniżenie osoczonego poziomu kreatyniny (z 0,8 mg/dl do 0,5 mg/dl), mocznika (z 13 mg/dl do 9 mg/dl) w przebiegu całej ciąży. Poziom kwasu moczowego obniża się jedynie do 24 tygodnia ciąży [15].

Funkcja kanalików nerkowych

Pomimo obserwowanego w ciąży wysokiego poziomu aldosteronu, co pozwalało by podejrzewać wysoką utratę potasu, wykazano zatrzymywanie tego pierwiastka (w ilości sumarycznej dla ciąży 350 mmol). Większość jest zużywana na potrzeby wzrastającego płodu i łożyska. Uznaje się, że zdolność nerek do zatrzymywania potasu jest związana z wysokim poziomem progesteronu jaki obserwujemy w ciąży.

Wzrost wydalania glukozy z moczem jest w ciąży zjawiskiem powszechnie známym, stąd obserwowana czasami glikozuria jest niekoniecznie zjawiskiem patologicznym. Ciężarne u których stwierdzamy normalny poziom glikemii wydalają z moczem od 1 do 10 g glukozy na dobę. Glikozuria jest zwykle okresowa i nie zależy w ciąży fizjologicznej ani od czasu jej trwania ani od wielkości glikemii. W kłębuszkach dochodzi do zwiększonego przesączania glukozy, dzięki 50% wzrostowi GRF dlatego w próbkach kłębuszkach nerkowych stwierdzano znaczne ilości tego cukru. Możliwy jest wzrost reabsorpcji w dalszych odcinkach układu moczowego, ale mechanizmy nie są dokładnie poznane. Z klinicznego punktu widzenia okazjonalnie stwierdzana glikozuria w ciąży nie jest patologiczna, natomiast utrzymywanie się tego stanu wymaga wykluczenia cukrzycy [15].

W ciąży fizjologicznej nie stwierdzano ani proterinurii, albuminurii czy nawet mikroalbuminurii (białkomocz < 30 mg/dl) u kobiet bez białkomoczu przed ciążą. Białkomocz występujący u części kobiet, najczęściej towarzyszył infekcji dróg moczowych [11, 21] a np. w nefropatii cukrzycowej ulegał nasileniu. W ciąży może natomiast wystąpić amnioaciduria, zwiększa się wydalanie wapnia z moczem jak również, w odpowiedzi na ciążową alkalozę oddechową, zwiększa się wydalanie dwuwęglanów [14].

Zmiany w układzie pokarmowym

Odżywienie w ciąży

Większość ciężarnych, u których nie występują nudności ani wymioty, w pierwszym okresie ciąży wykazuje zwiększony apetyt, co prowadzi do przyjmowania większej ilości kalorii (o ok. 200 kcal/dobę). Polecany dla ciąży przyrost wynosi ok. 300 kcal/dobę, niemniej u kobiet wykazujących wysoką aktywność fizyczną, jak również u nastolatek może być jeszcze większy. Odżywianie w ciąży jest ważnym elementem prawidłowego jej rozwoju, a co więcej, jest czynnikiem wpływającym na genom płodowy, wewnątrzmaciczny rozwój płodu jak i stan zdrowia w dorosłym życiu. Zjawisko to jest określane terminem „programowanie płodowe” i pozwala na stwierdzenie, że zaburzenia w tym okresie wpływają na rozwój chorób objawiających się w dorosłym życiu. Nieprawidłowe odżywianie i stan endokrynologiczny mogą doprowadzić do zmian strukturalnych i metabolicznych u płodu, które predysponują do rozwoju zaburzeń metabolicznych, endokrynologicznych, jak również zmian w układzie sercowo-naczyniowym w dorosłym życiu. Udowodniono, że u dzieci urodzonych z niską masą istnieje wysokie ryzyko rozwoju schorzeń naczyń wieńcowych, nadciśnienia, hipercholesterolemii i

Tabela I

Centralne zmiany hemodynamiczne w ciąży.
Central hemodynamic changes in pregnancy.

Badany parametr *	11-12 tc. i po porodzie	38-39 tc.	różnica
Minutowa objętość sercowa (L/min)	4,3 ± 0,9	6,2 ± 1,0	+ 43%
Częstość akcji serca kobiety (ud./min)	71 ± 10,0	83 ± 10,0	+ 17%
Obwodowy opór naczyniowy (dyn-cm-sec)	1530 ± 520	1210 ± 266	- 21%
Płucny opór naczyniowy (dyn-cm-sec)	119 ± 47,0	78 ± 22	- 34%
Ciśnienie onkocyczne (mm Hg)	20,8 ± 1,0	18 ± 1,5	- 14%
Średnie ciśnienie tętnicze (MAP - mm Hg)	86,4 ± 7,5	90,3 ± 5,8	NS
Ciśnienie "zaklinowania" (PCWP - mm Hg)	6,3 ± 2,1	7,5 ± 1,8	NS
Ośrodkowe ciśnienie żyłne (mm Hg)	3,7 ± 2,6	3,6 ± 2,5	NS

* - Opracowano na podstawie [5]

Tabela II

Zmiany hemodynamiczne w nerkach, w ciąży.
Serial changes in renal hemodynamics.

Badany parametr*	Poza ciążą	Ciąża - pozycja siedząca			Ciąża - pozycja półleżąca	
		16 tc.	26 tc.	36 tc.	29 tc.	37 tc.
EPRF (ml/min)	480 ± 72	840 ± 145	891 ± 279	771 ± 175	748 ± 85	677 ± 82
GRF (ml/min)	99 ± 18	149 ± 17	152 ± 18	150 ± 32	145 ± 19	138 ± 22
FF	0,21	0,18	0,18	0,20	0,19	0,21

* - Opracowano na podstawie [10]

Tabela III

Zmiany poziomu CRH, ACTH, Kortyzolu i Aldosteronu w surowicy krwi oraz poziomu wolnego kortyzolu w moczu, w przebiegu ciąży.

Sequential measurements of plasma CRH, ACTH, Cortisol, Aldosterone, and Urinary Free Cortisol during pregnancy.

Tydzień ciąży	CRH (pg/ml)	ACTH (pg/ml)	Kortyzol (μg/dl)	DHEAS (μg/dl)	Aldosteron (pg/ml)	Wolny kortyzol w moczu (μg/24 h)
11 - 15	115 ± 45	8,8 ± 2,8	10,5 ± 1,4	102 ± 14	412 ± 63,6	54,8 ± 7,3
21 - 25	145 ± 30	9,8 ± 1,5	20,0 ± 1,1*	85,1 ± 9,0	487 ± 42,8	84,4 ± 8,4
31 - 35	1570 ± 349*	12,1 ± 2,0	22,0 ± 1,2*	62,6 ± 6,8*	766 ± 94	105 ± 8,8*
36 - 41	4346 ± 754*	18,6 ± 2,6*	26,0 ± 1,1*	63,8 ± 7,1*	1150 ± 170*	111 ± 8,7*

* - p<0,05 w porównaniu do poziomu hormonu w 11-15 tygodniu ciąży; CRH corticotropin relasing hormone; ACTH hormon adrenokortykotropowy; DHEAS siarczan dehydroepiandrosteronu; Opracowano na podstawie [18]

cukrzyca a zwiększenie ryzyka jest niezależne od czasu trwania ciąży [17,45]. Badania w modelach zwierzęcych wykazują, że zarówno niedożywienie jak i nadmierne odżywienie wpływają na przepływ maciczno-łożyskowy i w konsekwencji na wzrastanie płodu. Zaburzona łożyskowa produkcja tlenu azotu (czynnik naczyniorozkurczowy) i poliamin (kluczowy regulator syntezy DNA i białek; arginina jest substratem do produkcji obydwu związków) może tłumaczyć rozwój jednego z najniebezpieczniejszych powikłań w życiu płodowym, jakim jest wewnątrzmaciczna hipotrofia płodu (*intrauterine growth restriction* – IUGR). Istnieje coraz więcej dowodów, że odżywianie kobiety w okresie ciąży ma wpływ na rozwój genomu płodu (wpływ na ekspresję genów), stąd promocja prawidłowego odżywiania matki ma wpływ nie tylko na optymalne wzrastanie płodu, ale również zmniejsza ryzyko rozwoju przewlekłych chorób w dorosłym życiu [17,45].

Przewód pokarmowy

W ciąży produkcja śliny i pH w ustach nie ulega zmianie. Nadmierne wydzielanie

śliny, obserwowane bardzo rzadko, zwykle towarzyszy nadmiernym wymiotom ciężarnych i w skrajnych przypadkach może wynosić nawet do 1 do 2 L/dobę. Brak jest dowodów, że ciąża zaostrza przebieg próchnicy zębowej, natomiast występujące rozpalenia jamy ustnej może powodować niewielkie krwawienia z dziąseł lub zaostrzać schorzenia dziąseł i przyzębia [15].

Napięcie i perystaltyka żołądka w ciąży ulega obniżeniu, najprawdopodobniej z uwagi na efekt progesteronowy. Z tego samego powodu dochodzi do spowolnienia perystaltyki dalszych odcinków przewodu pokarmowego i częstych w ciąży zaparć (nawet 38% kobiet). Istotnym jest wpływ tego stanu na czas całkowitego opróżniania żołądka. W porównaniu do kobiet nie będących w ciąży ulega on wyraźnemu wydłużeniu, ale jedynie kobiet z objawami refluksu żołądkowego (pieczenie w przełyku) [30]. Powiększająca się macica przesuwana ku górze jelita, a tym samym wyrostek robaczkowy. Ma to istotne znaczenie przy rozpoznawaniu i leczeniu zapalenia wyrostka robaczkowego. Ciśnienie w obszarze żyły wrotnej i w splocie okołoodbytniczym wzrasta, mogą prowadzić do

poszerzenia naczyń i powstania żylaków.

W ciąży obserwujemy zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby wrzodowej żołądka, a przyczyny tego faktu próbuje się tłumaczyć zarówno niskim poziomem histaminy i zmniejszeniem ilości produkowanego kwasu żołądkowego, zwiększoną produkcją mucyny i zwiększoną reakcją immunologiczną na infekcję *Helicobacter pylori*. Nasilenie objawów refluksu żołądkowego, obserwowane w ciąży, jest spowodowane zwolnieniem perystaltyki przełyku, obniżeniem napięcia mięśni wpustu żołądka i uciskiem wywieranym przez powiększającą się macicę, co prowadzi do zawracania kwaśnej treści żołądkowej do przełyku powodując uczucie uporczywego pieczenia [15].

Zwolnienie czasu opróżniania żołądka i refluks żołądkowy występujący w ciąży, z anestezyjologicznego punktu widzenia, ma bardzo istotne znaczenie, gdyż ułatwia zachłystnięcie kwaśną treścią żołądkową w czasie intubacji, prowadząc do groźnych dla życia powikłań oddechowych [25].

Pęcherzyk żółciowy

Ciąża prowadzi do istotnych zmian w funkcjonowaniu pęcherzyka żółciowego, co jest spowodowane wysokim poziomem progesteronu. Szczególnie w drugiej połowie ciąży jego wielkość wzrasta prawie dwukrotnie, zwalnia się także szybkość opróżniania, co w połączeniu z wysokim poziomem cholesterolu w żółci i niskim poziomem kwasu chenodeoksocholowego ułatwia krystalizację cholesterolu i tworzenie kamieni żółciowych [15].

Wątroba

Wymiary i budowa histologiczna wątroby nie ulegają zmianie, natomiast ciąża może wywoływać zmiany obserwowane w schorzeniach wątroby. Przebarwienia skóry, pajęczki naczyniowe są spowodowane wysokim poziomem estrogenów i ustępują po zakończeniu ciąży. Całkowita ustrojowa pula białka wzrasta, a obserwowany spadek wartości białka i albumin w surowicy krwi, którego poziom w końcowym okresie ciąży jest niższy o ok. 25%, niż poza nią, daje się wytłumaczyć hemodilucją. Osoczo-wa aktywność fosfatazy alkalicznej wzrasta, osiągając w trzecim tryestrze ciąży wartości dwu do czterokrotnie wyższe niż poza ciążą, ale jest to spowodowane łożyskową produkcją ciepłostabilnego izoenzymu. Pozostałe „wyznaczniki funkcji wątroby” jak poziom bilirubiny, aminotransferazy asparaginowej (ASPAT - SGOT), aminotransferazy alaninowej (ALAT - SGTP), γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), 5'-nukleotydu, fosfokinazy kreatyniny (*creatinine phosphokinase* – CPK) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) nie ulegają zmianie.

Ciąża może natomiast wpływać na produkcję i wydalanie kwasów żółciowych, a z uwagi na wysoki poziom estrogenów może dochodzić do niewielkiego (subklinicznego) zastojów żółci. Wzrasta także poziom wielu białek produkowanych przez wątrobę, takich jak fibrynogen, ceruloplazmina, transferyna, białka wiążące (*binding globulines*) kortykosterydy, sterydy płciowe, hormony tarczycy i witamina D [15].

Nudności i wymioty

Nudności i wymioty poranne towarzyszą około 70% ciężarnych w I trymestrze ciąży ale rzadko (0,5%-1%) prowadzą do znaczącej utraty masy ciała, kwasicy ketonowej czy zaburzeń elektrolitowych, wymagających leczenia wyrównującego [7,8]. Jakkolwiek przyczyna występujących w ciąży nudności i wymiotów nie jest do końca poznana, to przyjmuje się że jest to schorzenie spowodowane wieloma czynnikami – tak genetycznymi jak i środowiskowymi. Istnieją dowody łączące te dolegliwości z wyższym niż normalnie poziomem choriongonadotropiny kosmówkowej i estrogenów, a częstość i nasilenie objawów może być modyfikowane przez czynniki genetyczne, poprzez wpływ na receptory (np. dla glikoprotein lub estrogenów) [1]. Osobniczo zmienne odbieranie bodźców smakowych i zapachowych, jak również obserwowana w ciąży patologiczna stymulacja błędniaka w uchu wewnętrznym, co wiąże się czasowo z najwyższym poziomem choriongonadotropiny kosmówkowej i spadkiem osmolalności osocza, wpływają także w sposób istotny na rozwój omawianego schorzenia [12]. Bezpośrednim czynnikiem wpływającym na wystąpienie wymiotów jest obniżenie napięcia ściany żołądka połączone z obniżeniem jego perystaltyki i równoczesne występowanie fali antyperystaltycznej w jelicie cienkim. Powoduje to wtłoczenie treści jelitowej do żołądka, a rytmiczne skurcze przepony i mięśni brzucha, połączone z obniżonym napięciem mięśnia zwieracza wpustu żołądka prowadzą do wyrzucenia zalegającej w żołądku treści [19,30].

Często pojawia się hipoteza, że nadmierne wymioty ciężarnych są spowodowane transformacją przeżyć psychologicznych do objawów fizycznych. Obecnie jednak brak jest dowodów potwierdzających tę hipotezę. Z drugiej strony – udowodniono, że omawiana dolegliwość może też być skutecznie leczona psychologicznie, co pozwala na stwierdzenie, że przeżycia psychiczne mogą zaostbrać przebieg tego schorzenia [8,12,25].

Zmiany endokrynologiczne

Tarczycy

Wysoka produkcja choriongonadotropiny kosmówkowej [hCG] i estrogenów oraz zwiększone zużycie jodu (wzrost wydalania przez nerki, wzrost ilości produkowanych hormonów tarczycy, a w drugiej połowie ciąży wysoki transport do płodu) warunkują zmiany w czynności i budowie morfologicznej tarczycy. Pomimo zwiększonej produkcji hormonów tarczycy kobieta ciężarna jest w stanie eutyreozy, co wiąże się głównie ze wzrostem białek wiążących tyrozinę (*tyroid binding globulin* – TBG).

Zwiększona ilość estrogenów pociąga za sobą zwiększenie puli TBG, co wymusza zwiększenie produkcji hormonów tarczycy (T_3 i T_4), których całkowita ilość w ciąży wzrasta. Tyroksyna (T_4) jest traktowana jako prohormon dla trójjodotyroniny (T_3), gdyż w tkankach zlokalizowane są enzymy zwane deiodynazami (deiodynaza II przekształca T_4 w T_3), które regulują poziom hormonów tarczycy w zależności od miejscowego zapotrzebowania, co pozwala utrzymać stały

poziom T_3 np. w mózgu [26].

Kolejny czynnik hCG, produkowana w dużej ilości, stymuluje gruczoł tarczycowy do zwiększonej pracy, podobnie jak TSH. W pierwszym trymestrze ciąży, kiedy stężenie hCG jest najwyższe, może dojść do przejściowej nadczynności tarczycy, powiązanej często z niepowściągliwymi wymiotami ciężarnej.

W ciąży obserwujemy zwiększony nerkowy klirens jodu, zwiększony wychwyty przez tarczycę, spowodowany większą produkcją hormonów, a także wysoki transport (transport aktywny) tego pierwiastka do płodu. Powoduje to stan relatywnego niedoboru jodu i ujawnia ograniczenie jego podaży.

Wszystkie te czynniki prowadzą do zwiększenia produkcji hormonów tarczycy i powiększenia tego gruczołu, stąd można, że nieznaczne jego powiększenie jest fizjologiczne w ciąży [26].

Należy pamiętać, że chcąc uzyskać obraz funkcji tarczycy podczas ciąży należy oznaczać frakcję wolnych hormonów (*free* T_4) fT_4 oraz TSH. Kolejny wyznacznik pracy gruczołu, czyli stosunek T_3/T_4 ulega w ciąży podwyższeniu, z uwagi na zwiększoną produkcję T_3 , spowodowaną stymulacją tarczycy, w warunkach obniżonej podaży jodu. Podnosi się także poziom tyreoglobuliny (Tg) [26].

Prawidłowe funkcjonowanie tarczycy warunkuje prawidłowy rozwój płodu. Hormony matki mogą przechodzić do krwiobiegu płodu w minimalnej ilości, wystarczającej jednak aby w I trymestrze ciąży zapewnić prawidłowy rozwój jego centralnego systemu nerwowego. Hormony tarczycy są niezbędne w procesie rozwoju mózgu dziecka, gdyż regulują czas i ekspresję genów, warunkując tworzenie cytoszkieletu, wypustek, osłonki mielinowej i synaps, a ich brak w życiu płodowym i w okresie wczesnego dzieciństwa może spowodować nawet upośledzenie umysłowe [26].

Gruczoły nadnerczowe

Ciąża wiąże się z wyraźną zmianą funkcji kory nadnerczy, co wyraża się istotnym wzrostem poziomu hormonów w surowicy krwi ciężarnej, pomimo że wielkość gruczołów nie ulega istotnej zmianie. Wartości tych zmian podano za *Golandem* i wsp. w tabeli III [18].

Zmienia się dobowy rytm wydzielania kortyzolu, osiągając szczyt w godzinach porannych. Biologicznie czynna jest jedynie frakcja wolnego kortyzolu (*free cortisol*) – nie związanego z białkiem wiążącym (CBG). Poziom białek wiążących kortykosteroidy (*corticosteroid-binding globulin* – CBG) ulega w ciąży podwyższeniu, aby pod koniec 6 miesiąca zdublować wartości sprzed ciąży. Jest to odpowiedź na podwyższony poziom kortyzolu, ale zmiana nie jest wystarczająca i w końcu obserwujemy wzrost poziomu wolnego kortyzolu. Wzrost wolnego kortyzolu można częściowo także wytłumaczyć obserwowanym w ciąży znacznym wzrostem CRH (*corticotropin releasing hormone*). Jest on produkowany przez łożysko, błony płodowe i uwalniany do krwiobiegu matki, a dzięki pobudzeniu układu podwzgórzowo - przysadkowego powoduje wzrost ACTH [18,]. Wśród innych przyczyn hiperkortyzolemii wymienia się obniżony klirens nerko-

wy tego hormonu a przesunięcie poziomu sprzężenia zwrotnego powodującego znacznie zmniejszone hamowanie produkcji ACTH przy wysokim poziomie kortyzolu [34]. Przyjmuje się, że to zablokowanie sprzężenia zwrotnego pomiędzy kortyzolem a ACTH jest kompensowane produkcją substancji podobnej do ACTH przez łożysko.

Poziom dezoksykortykosteronu (DOC), podobnie jak aldosteronu (najsilniejszy mineralokortykosteryd) również wzrasta od drugiej połowy ciąży, osiągając najwyższe wartości w trzecim trymestrze. W przeciwieństwie do okresu poza ciążą jego poziom nie jest zależny zarówno od stymulacji ACTH, blokowania dexametazonem jak i podaży sodu, co sugeruje że za opisany stan jest odpowiedzialna jednostka maczyno-płodowa [15].

Poziom siarczanu dezoksyhydroepian-drosteronu (DHA-S) w ciąży spada, co jest związane z wysokim metabolizmem tego związku, który jest podstawowym prekursorem zarówno estrogenów, jak i androstendionu. Poziom testosteronu jest w ciąży wyraźnie podwyższony, głównie z uwagi na wysoki poziom białka wiążącego (*binding globuline*), androstendion, z uwagi na niewielki wzrost jego produkcji [15]. Wysoka produkcja hormonów steroidowych w ciąży jest wynikiem współdziałania zarówno płodu, łożyska jak i matki. Produkcja estrogenów jest zależna od sprawnego funkcjonowania zarówno narządów płodu jak i łożyska, gdyż głównym prekursorem jest DHA-S pochodzący z nadnerczy płodowych, podczas gdy progesteron może być syntetyzowany w znacznej części z cholesterolu matki.

Przysadka

W ciąży, pojawienie się płodu i łożyska w organizmie matki warunkuje zmiany hormonalne, które pociągają za sobą zmiany w jej układzie podwzgórzowo-przysadkowym. Łožysko jest źródłem wielu hormonów, wśród których wymienić należy: TRH, GnRH, somatostatynę i hormony przysadkowe (cACTH, cTSH, cPRL, prawdopodobnie Cash), a także peptydy podobne do hormonów przysadki (hCG – choriongonadotropina i hCS – somatotropina łożyskowa) [26].

W ciąży wzrasta wielkość przysadki mózgowej i jest to spowodowane głównie wzrostem komórek laktotropowych przedniego płata, produkujących prolaktynę, której poziom wzrasta od 5 do 8 tygodnia. Pod koniec ciąży ponad dziesięciokrotnie przekracza wartości obserwowane przed ciążą a po porodzie, w czasie 2-3 tygodni, powraca do wartości wyjściowych.

Poziom FSH i LH w surowicy spada od początku ciąży, wykazując bardzo małe wartości. Jest to wynikiem zablokowania zarówno syntezy jak i uwalniania. Od początku ciąży stwierdzono zmniejszenie wrażliwości komórek gonadotropowych na GnRh, a opisany stan jest także uwarunkowany wysokim zwrotnym hamowaniem przez, wytwarzane w dużej ilości – estrogeny, progesteron, hCG i omówioną powyżej – hiperprolaktynemę.

Poziom matczynej hormonu wzrostu (*growth hormone* – GH) również spada, co jest najprawdopodobniej spowodowane ha-

mującym działanie laktogenu łożyskowego (hPL – *human placental lactogen*). [15]

Zmiany metaboliczne w ciąży

Insulina jest hormonem powodującym przesunięcie szlaków metabolicznych w kierunku procesów anabolicznych. Powoduje przemieszczenie glukozy do komórki, pobudzenie cyklu glikolizy, pentozowego i glikogenosyntezy, biosyntezy DNA i RNA oraz aktywację lipogenezy, hamuje natomiast lipolizę i glukoneogenezę. Insulina zwiększa zatem zasoby energetyczne ustroju i syntezę substancji koniecznych dla prawidłowego wzrostu. Do prawidłowego wzrastania płód potrzebuje dopływu substratów energetycznych od matki. Procesem tym sterują takie hormony anaboliczne dziecka jak hormon wzrostu, insulina i inne czynniki wzrostu (somatomedyny). Wydaje się, że zasadniczą rolę we wzrastaniu płodu odgrywa insulina. Stężenie czynników wzrostu jest zależne zarówno od hormonu wzrostu jak i łożyskowej somatotropiny która, działając poprzez receptory łożyskowe reguluje przepływ substratów energetycznych od matki do płodu. Somatomedyny płodowe pozostają także w sprzężeniu zwrotnym z łożyskową somatotropiną, regulując jej poziom i tym samym wpływając pośrednio na produkcję somatomedyn matki i ilość transportowanych przez łożysko substratów energetycznych [26].

Ciążą istotnie wpływa na metabolizm węglowodanów, w związku z koniecznością transportu substratów energetycznych do rozwijającego się płodu i łożyska, a tym samym wpływa na metabolizm insuliny. Wzrasta stężenie hormonów działających antagonistycznie do insuliny, a także hormonów produkowanych przez łożysko jak laktogen łożyskowy, estrogeny, prolaktyna i progesteron. Wszystkie te czynniki powodują podwyższenie poziomu glukozy w surowicy krwi. Ciąży zatem, to bezwzględny i względny niedobór insuliny, który wymaga zwiększenia jej produkcji, czyli wykorzystania rezerw trzustkowych. Należy wyraźnie podkreślić, że insulina matczyna nie przechodzi przez łożysko, a glukoza jest transportowana na drodze dyfuzji ułatwionej, stąd każde zaburzenie w tym układzie wpływa na rozwój wewnątrzmaciczny dziecka i w konsekwencji programuje stan jego zdrowia w wieku dorosłym. Rytm dobowy wyrzutu insuliny jest w ciąży wyraźniej powiązany z przyjmowanymi posiłkami, gdyż notujemy znacznie wyższe niż poza ciążą, poposiłkowe wzrosty glikemii.

Aminokwasy są aktywnie transportowane przez łożysko do płodu, gdzie służą do budowy białek, jak również są źródłem energii. W ciąży notujemy istotny wzrost poziomu lipidów i lipoprotein w surowicy krwi. Poziom trójglicerydów wzrasta pod koniec ciąży z 200 do 300 mg/dl. Poziom cholesterolu i frakcji LDL również wzrasta, a zmiany wydają się być związane z wysokimi poziomami estrogenów, progesteronu i hPL. Pomimo zmian profilu lipidów ciążą nie zwiększa ryzyka rozwoju miażdżycy naczyń w późniejszym życiu, niemniej może pogarszać profil lipidowy u kobiet cierpiących na przewlekłe zaburzenia gospodarki tłuszczowej [39].

Gruczoły piersiowe, zmiany skórne, oczy

W ciąży, już do samego początku, dochodzi do przekształceń gruczołów piersiowych, ich powiększenia, tklivości, rozwoju i wzrostu gruczołów mlecznych, co jest związane z prawidłowym współdziałaniem wszystkich hormonów. Szybki spadek estrogenów i progesteronu, obserwowany po porodzie wydaje się wyzwać proces laktacji.

Nadmierna pigmentacja jest typowa dla ciąży i dotyczy ok. 90% kobiet. Przyczyny tego zjawiska są nie do końca poznane, a udział MSH (*melanocyte-stimulating hormone*) jest dyskusyjny. W czasie ciąży niektóre znamiona skórne mogą się powiększać, inne zniknąć, ale brak jest dowodów, że stan ten wpływa na występowanie złośliwych zmian skórnych.

Ciążą może prowadzić do niewielkiego hirsutyizmu, co jest najprawdopodobniej związane z wysokim poziomem kortyzolu. Zmienia się także stosunek czasowy między fazami wzrostu włosów, co jest przyczyną, większej niż normalnie, utraty włosów w połogu. Jest to zjawisko fizjologiczne, a w okresie 6-12 miesięcy po porodzie włosy odrastają.

W omawianym okresie z uwagi na wysokie poziomy hormonów dochodzi do osłabienia struktury kolagenu skórnego, co prowadzi do powstania „rozstępów skórnych”. Obserwuje się także proliferację i poszerzenie naczyń skórnych, występowanie „pajączków”, czasami nadreaktywności naczyń skórnych na bodźce zewnętrzne, co jest przyczyną miejscowego zblednięcia lub nadmiernego zaczerwienienia.

W ciąży obserwujemy spadek ciśnienia w gałce ocznej oraz zgubienie rogówki. Zmiany pojawiają się już we wczesnym jej okresie i ustępują do 6 tygodni po porodzie i mogą być przyczyną dyskomfortu obserwowanego przy używaniu soczewek kontaktowych. Ewentualna korekta zaburzeń ostrości widzenia powinna być przeprowadzona dopiero po zakończeniu połogu, czyli ustąpieniu zmian adaptacyjnych. Ciąży nie powoduje jakichkolwiek zmian w polu widzenia, a ich ewentualne stwierdzenie wymaga ustalenia przyczyny [15].

Podsumowanie

Przedstawione powyżej zmiany obserwowane w ciąży fizjologicznej nie zawsze mogą być przydatne w codziennej praktyce lekarza ogólnego, niemniej zostały tutaj zaprezentowane celem wyjaśnienia mechanizmów adaptacyjnych, które wpływają na wyniki badań biochemicznych wykonywanych u każdej ciężarnej. Obserwowane odchylenia od norm (podawanych przez pracownię dla osób nie będących w ciąży) nie powinny być przyczyną kierowania ciężarnych do konsultacji specjalistycznych, gdyż może to wytworzyć u nich poczucie zagrożenia, a tym samym niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży.

Kobieta ciężarna zgłaszająca się do lekarza ogólnego często oczekuje wyjaśnienia wątpliwości dotyczących wpływu zmian ciążyowych na jej samopoczucie, jest pełna obaw o zdrowie swojego dziecka ale również jest często zmuszona do podjęcia de-

cyzji dotyczących jej pracy zawodowej. Ciężarą wpływa na to ostatnie zagadnienie, gdyż pracodawca jest zobowiązany do stworzenia miejsc pracy chronionej, niemniej dolegliwości, które może odczuwać ciężarna, będą niewątpliwie wpływały na efektywność wykonywanej przez nią pracy. Ciężka praca fizyczna jest jednym z istotnych czynników ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego, nudności i wymioty obserwowane we wczesnej ciąży, jak również przyrost masy ciała, mogą wpływać na komfort wykonywanej pracy. Zmiany skórne, dyskomfort przy noszeniu soczewek kontaktowych, to również niektóre tematy do omówienia na jednej z pierwszych wizyt, stąd znajomość fizjologii tego okresu jest niezbędna w prowadzeniu praktyki lekarza ogólnego.

Piśmiennictwo

1. **Buckwalter J.G., Simpson S.W.:** Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002, 186, S210.
2. **Carosella E.D., Dausset J., Rouas-Freiss N.:** Immunotolerant functions of HLA-G. *Cell. Mol. Life Sci.* 1999, 55, 327.
3. **Castro L., Hobel C., Gornbeim J.:** Plasma levels of atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancies: a metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, 71, 1642.
4. **Clark S., Cotton D., Pivarnik J. et al.:** Position change and central hemodynamic profile during normal third-trimester pregnancy and postpartum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991, 164, 883.
5. **Clark S., Cotton D., Lee W. et al.:** Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989, 161, 1439.
6. **Creasy R.K., Resnik R.:** Maternal-Fetal medicine. W.B Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1999, 783.
7. **Davison J., Davison M., Hay D.:** Gastric emptying time in late pregnancy and labour. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Comonw.* 1970, 77, 37.
8. **Deuchar N.:** Nausea and vomiting in pregnancy: a review of the problem with particular regard to psychological and social aspects. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1995, 102, 6.
9. **Dunlop W.:** Serial changes in renal hemodynamics during normal pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1981, 88, 1.
10. **el-Mallakh R., Liebowitz N., Hale M.:** Hyperemesis gravidarum as conversion disorder. *J. Nervous. Mental. Dis.* 1990, 178, 655.
11. **Everett R.B., Worley R.J., MacDonald P.C. et al.:** Effect of prostaglandin synthase inhibition on pressor response to angiogenesis II in human pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978, 46, 1007.
12. **Furchgott R.F., Zawadzki J.V.:** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980, 288, 373.
13. **Gable S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L.:** Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. Churchill Livingstone, New York. Edinburgh. London. Philadelphia. 2002, 73.
14. **Gant N.F., Daley G.I., Chand S., et al.:** Control of vascular reactivity in pregnancy. *Am. J. Clin. Invest.* 1987, 52, 2682.
15. **Gerbas F., Bottoms S., Farag A., et al.:** Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1990, 75, 385.
16. **Gilroy R., Mangura B., Laviates M.:** Rib cage and abdominal volume displacements during breathing in pregnancy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988, 137, 668.
17. **Godfrey K.M., Barker D.J.:** Fetal nutrition and adult disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 71, 1344S.
18. **Goland R., Jozak S., Conwell I.:** Placental corticotropin-releasing hormone and hypercortisolism of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, 171, 1287.
19. **Goodwin T.M.:** Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002, 186, S184.
20. **Grylewski R.:** Biologiczna rola śródbłonkowego tlenku azotu. Patogeneza miażdżycy. Czynniki Ryzyka 1998, 4, 9.

21. **Higby K., Suiter C., Phelps J. et al.**: Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, 174, 984.
22. **Hunter S., Robson S.**: Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br. Heart J.* 1992, 68, 540.
23. **Hytten F.E., Chamberlain G.**: *Clinical Physiology in Obstetrics.* Oxford, Blackwell, 1991, 160.
24. **Izumi H., Garfield R.E., Makino Y., et al.**: Gestational changes in endothelium-dependent vaso-relaxation in human umbilical artery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, 170, 236.
25. **Kalita J., Zając K.**: Nudności i wymioty w ciąży - fizjologia, patologia i leczenie. *Wybrane Zagadnienia Intensywnego Nadzoru Położniczego. Przegl. Lek.* 2001, 239.
26. **Krzyczkowska-Sendrakowska M.**: Choroby tarczycy a ciąża. *Wybrane Zagadnienia Intensywnego Nadzoru Położniczego. Przegl. Lek.* 2001, 153.
27. **Lindheimer M., Barron W., Davison J.**: Osmoregulation of thirst and vasopressin release in pregnancy. *Am. J. Physiol.* 1989, 257, F159.
28. **Lockith G.**: *Clinical biochemistry of pregnancy.* *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1997, 34, 67.
29. **Maeda T., Yoshimura T., Ohshige A. et al.**: Nitric oxide affects angiotensin II pressor response: possible mechanism of attenuated pressor response during pregnancy and etiology of pregnancy-induced hypertension. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000, 49, 84.
30. **Miller A.D.**: Central mechanisms of vomiting. *Dig. Dis. Sci.* 1999, 44, 39S.
31. **Miyamoto S., Shimokawa H., Sumioki et al.**: Circadian rhythm of plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone and blood pressure during the third trimester in normal and preeclamptic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998, 158, 393.
32. **Moncada S., Gryglewski R., Butting S. et al.**: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976, 263, 663.
33. **Nelson S.H., Steinsland O.S., Wang Y. et al.**: Increased nitric oxide synthase activity and expression in the human uterine artery during pregnancy. *Circ. Res.* 2000, 87, 406.
34. **Nolten W., Lindheimer M., Rueckert P. et al.**: Diurnal patterns and regulations of cortisol secretions in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980, 132, 414.
35. **Prithard J., Baldwin R., Dickey J. et al.**: Blood volume changes in pregnancy and puerperium. II. Red blood cell loss and changes in apparent blood volume during and following vaginal delivery, cesarean's section and cesarean section plus total hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1962, 84, 1271.
36. **Robson S., Dunlop W., Boys R. et al.**: Cardiac output during labor. *B.M.J.* 1987, 295, 1169.
37. **Robson S., Hunter S., Boys R. et al.**: Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am. J. Physiol.* 1989, 256, H1061.
38. **Rytlewski K., Olszanecki R., Korbut R., Zdebski Z.**: Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia. *E.J.C.I.* 2005, 35, 32.
39. **Salameh W., Mastrogiannis D.**: Maternal hyperlipidemia in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1994, 37, 66.
40. **Symonds E.M.**: The renin-angiotensin system in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Ann.* 1981, 10, 45.
41. **Tolledo O.E.**: Renin and angiotensin system in normal and toxemic pregnancy. I. Angiotensin infusion test. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1966, 96: 141.
42. **van Oppen A., Stigter R., Bruinse H.**: Cardiac output in normal pregnancy: a critical review. *Obstet. Gynecol.* 1996, 87, 310.
43. **Weir R.J., Brown J.J., Fraser R.**: Relationship between plasma renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and electrolytes in normal pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975, 40, 108.
44. **Worley R.J., Gant N.F., Everett R.B. et al.**: Vascular responsiveness to pressor agents during human pregnancy. *J. Reprod. Med.* 1979, 23, 115.
45. **Wu G., Bazer F.W., Cudd T.A. et al.**: Maternal nutrition and fetal development. *J. Nutrition* 2004, 134, 2169.