

©Borgis

*Maria Stawirej-Kucharek¹, Oktawian Walenda², Anita Gąsiorowska¹

Choroby trzustki u kobiet w ciąży

Pancreatic diseases during pregnancy

¹Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. med. Anita Gąsiorowska

²Oddział Gastroenterologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Marii Skłodowskiej-Curie w Zgierzu

Kierownik Oddziału: lek. med. Magdalena Lasota

Słowa kluczowe

ciąża, ostre zapalenie trzustki, rak trzustki, endoskopowa wsteczna cholangiopancreatografia

Keywords

pregnancy, acute pancreatitis, pancreatic cancer, endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Maria Stawirej-Kucharek
Klinika Gastroenterologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM
Pl. Hallera 1, 90-647 Łódź
tel. +48 606-542-042
maria.stawirej@gmail.com

Streszczenie

Choroby trzustki u kobiet w ciąży są rzadkie, jednak ich występowanie zwiększa ryzyko powikłań zarówno dla matki, jak i dla płodu. W ostatnich latach wzrosła częstość rozpoznawania chorób trzustki w tej grupie pacjentek dzięki postępowi w rozwoju metod diagnostycznych oraz ich powszechnej dostępności. Do najczęstszych chorób należy ostre żółciopochodne zapalenie trzustki. W wyniku zmian hormonalnych ciąży zwiększa ryzyko kamicy żółciowej. Ostre zapalenie trzustki dotyczy częściej wieloródek. W czasie ciąży wzrasta również poziom trójglicerydów. W przypadku zdiagnozowania u ciężarnej zaburzeń lipidowych ważne jest wdrożenie leczenia celem zapobiegania ostremu zapaleniu trzustki. Mimo powszechnej wiedzy o szkodliwym wpływie alkoholu w ciąży jest on głównym czynnikiem etiologicznym przewlekłego zapalenia trzustki. W piśmiennictwie opisano również kilkanaście przypadków raka trzustki u kobiet w ciąży. Najczęstszymi objawami chorób trzustki są: ból brzucha, nudności, wymioty, utrata apetytu i mogą być one często mylone z dolegliwościami, które normalnie występują podczas ciąży. Celem pracy jest podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w chorobach trzustki u kobiet w ciąży.

Summary

Pancreatic diseases are rare in pregnancy, but their occurrence increases the risk of maternal complications. The ability to confirm pancreatic diseases has improved in recent years due to the development and availability of diagnostic methods. The most common disease is a biliary acute pancreatitis. In pregnancy, the triglyceride level rises, and the hormonal changes increase the risk of cholelithiasis. Severe acute pancreatitis is more common among multiparous women. It is important to start the treatment preventing acute pancreatitis if lipid disorders have been diagnosed. Despite the alcohol being commonly considered harmful in pregnancy, it still remains the main etiological factor of chronic pancreatitis. In the literature, only a few cases of pancreatic carcinoma in pregnant patients were reported. The most common symptoms of a pancreatic disease are abdominal pain, nausea, vomiting, and anorexia. All of the above symptoms are often confused with the regular pregnancy afflictions. The purpose of this article is to summarize the current knowledge about diagnostic and therapeutic proceedings of pancreatic diseases during pregnancy.

WSTĘP

Wiele kobiet w ciąży odczuwa różnorodne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: zgaga, nudności, wymioty, zaparcia oraz bóle w jamie brzusznej. Wynikają one zarówno ze zmian hormonalnych zachodzących w czasie ciąży i wpływu na motorykę przewodu pokarmowego oraz ze wzrostu płodu w macicy i ucisku na sąsiadujące w jamie brzusznej narządy. Ból brzucha jest nieswoistym objawem wielu chorób narządów jamy brzusznej, ale także zlokalizowanych poza nią. Jest objawem ostrzegawczym, który wyzwała reakcje odruchowe, motoryczne, autonomicz-

ne i emocjonalne. Do najczęstszych przyczyn bólów brzucha u kobiet w ciąży należą: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, kamica i zapalenie pęcherzyka żółciowego oraz choroby trzustki. U pacjentek w ciąży stwierdzenie patologii trzustki i dróg żółciowych jest wskazaniem do wykonania diagnostycznych i terapeutycznych zabiegów endoskopowych przy zastosowaniu szczególnych zasad ostrożności pod kątem bezpieczeństwa matki i dziecka. Celem pracy jest podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej rozpoznawania i leczenia chorób trzustki u kobiet w ciąży.

OSTRE ZAPALENIE TRZUSTKI W CIĄŻY

Ostre zapalenie trzustki (OZT) w okresie ciąży występuje z częstością od 1/1000 do 1/12 000 ciąży. Rozbieżności w danych epidemiologicznych wynikają z faktu, że poszczególne analizy obejmują różne kraje i okresy czasowe. Na podkreślenie zasługuje jednak fakt, że częstość rozpoznawania OZT u kobiet w ciąży w ciągu ostatnich 30 lat uległa znacznemu zwiększeniu, co wiąże się z postępowaniem w rozwoju metod diagnostycznych oraz ze zwiększeniem ich dostępności w codziennej praktyce. Choroba częściej dotyczy wieloródek. Może wystąpić w każdym okresie ciąży, ale częściej OZT obserwuje się w II lub III trymestrze ciąży oraz w połogu (1).

Etiologia OZT

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym OZT u kobiet w ciąży jest kamica żółciowa. Na podstawie 10-letniego retrospektywnego badania przeprowadzonego w 15 szpitalach w Stanach Zjednoczonych wykazano, że kamica żółciowa odpowiadała za 66,3% wszystkich przypadków OZT w ciąży. Wśród czynników etiologicznych OZT wykazano także alkohol u 12,3% pacjentek, zaburzenia lipidowe u 4,4% oraz podłoże idiopatyczne u 16,8%. Rzadkimi przyczynami choroby są również: nadczynność przytarczyc, choroby tkanki łącznej, czynniki infekcyjne (wirusy, bakterie, pasożyty), operacje, urazy, czynniki jatrogenne oraz leki (2).

Ciąża należy do czynników zwiększających ryzyko kamicy żółciowej. Mechanizm tworzenia kamieni żółciowych podczas ciąży nie jest dobrze poznany. Wiadomo jednak, że już pod koniec I trymestru ciąży zmniejsza się napięcie ścian pęcherzyka żółciowego, wzrasta jego objętość, dochodzi do zaburzeń obkurczania się, co skutkuje zmniejszeniem frakcji wyrzutowej pęcherzyka żółciowego. Progesteron zmniejsza wchłanianie wody przez śluzówkę pęcherzyka żółciowego, hamując aktywność pompy sodowo-potasowej, co wpływa na powiększenie objętości pęcherzyka żółciowego. Hormon ten hamuje zależną od cholecystokininy kurczliwość mięśni gładkich, co prowadzi w efekcie do upośledzenia motoryki pęcherzyka żółciowego. Podwyższone stężenie estrogenów odpowiada z kolei za zwiększoną litogenność żółci. Do innych czynników wpływających na wydzielanie żółci bogatej w cholesterol zaliczamy: aktywną wątrobę syntetyzującą cholesterol, zahamowanie przemiany cholesterolu do kwasów żółciowych oraz ilościowe zmiany w proporcji kwasów żółciowych (3). Ponadto u kobiet ciężarnych dochodzi do wzrostu stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi. Zwiększone stężenie leptyny i insulinooporność występujące w ciąży również biorą udział w tworzeniu złożeń żółciowych (4). Współistnienie tych czynników z towarzyszącym wytrącaniem się kryształów cholesterolu w żółci pęcherzyka żółciowego może zapoczątkować rozwój kamicy. Możliwe, że powiększona macica uciska pęcherzyk żółciowy, ułatwiając przemieszczanie kamieni do przewodu żółciowego wspólnego (5). Ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej wzrasta wraz z wiekiem ciężarnych, ich masą ciała oraz liczbą przeżytych porodów (6).

Hipertriglicerydemię definiuje się jako poziom trójglicerydów w surowicy powyżej 150 mg/dl. W zależności od wartości liczbowych można ją podzielić na łagodną (150-199 mg/dl), umiarkowaną (200-999 mg/dl), ciężką (1000-1999 mg/dl) lub bardzo ciężką (> 2000 mg/dl). W czasie ciąży poziom triglicerydów w osoczu zwiększa się 2-4-krotnie, zwłaszcza w III trymestrze, ze względu na zwiększenie produkcji lipoprotein bogatych w triglicerydy i zmniejszoną aktywność lipazy lipoproteinowej (7, 8). W warunkach fizjologicznych w czasie ciąży poziom trójglicerydów rzadko przekracza 300 mg/dl w III trymestrze (9). Jednak u kobiet z nieprawidłowym metabolizmem lipoprotein może dochodzić do rozwoju ciężkiej hipertriglicerydemii i zespołu chylomikronemii (8). Ryzyko zachorowania na ostre zapalenie trzustki wzrasta wraz ze wzrostem stężenia trójglicerydów od poziomu 500 mg/dl. Ryzyko to rośnie również w miarę postępu ciąży – 19% w I trymestrze, 26% w II trymestrze i 53% w III trymestrze ciąży (1).

Wywiad w kierunku hiperlipidemii u członków rodziny powinien skłonić do oznaczenia stężenia lipidów u kobiety we wczesnym okresie ciąży. Jeżeli zaburzenia lipidowe zostały zdiagnozowane, leczenie powinno być ukierunkowane na zapobieganie OZT u kobiet w ciąży. Można to osiągnąć poprzez stosowanie diety niskokalorycznej, o zawartości tłuszczu nieprzekraczającej 20% oraz wzbogaconej w kwasy omega-3. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2014 roku kobiety w ciąży o wysokim ryzyku porodu przedwczesnego powinny przyjmować przez całą ciążę co najmniej 1000 mg kwasu dokozaheksaenowego (DHA) dziennie, z grupy kwasów omega-3 (10). W czasie ciąży bezwzględnie przeciwwskazane jest stosowanie statyn ze względu na udowodnione działanie teratogenne na płód. Inne leki hipolipemizujące, takie jak: fibryny, cholestyramina, niacyna, nie powinny być stosowane u ciężarnych, ponieważ brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku hipercholesterolemii rodzinnej można rozważyć leczenie żywicą jonowymienną, taką jak kolesewelam, która jako nieulegający wchłanianiu z przewodu pokarmowego polimer wiąże kwasy żółciowe. W OZT wywołanym ciężką hipertriglicerydemią śmiertelność matek sięga 20%, a płodu 50% i wskaźniki te są istotnie wyższe w porównaniu z etiologią żółciopochodną zapalenia (11).

Powszechnie znany jest szkodliwy wpływ alkoholu zarówno na zdrowie kobiety w ciąży, jak i na płód. W piśmiennictwie opisywane są nieliczne przypadki OZT u kobiet w ciąży o tej etiologii. W badaniach dodatkowych często stwierdzaną nieprawidłowością jest podwyższona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) w surowicy krwi, co budzi podejrzenie etiologii alkoholowej zapalenia trzustki (12). Alkoholowe zapalenie trzustki wiąże się z istotnie częstszym występowaniem porodu przedwczesnego w porównaniu do OZT o innej etiologii (2).

Po wykluczeniu etiologii żółciowej, hipertriglicerydemii i tła toksycznego OZT, pozostają do rozważenia

inne, rzadsze czynniki, takie jak: czynniki infekcyjne, autoimmunologiczne czy leki. Hara i wsp. opisali przypadek idiopatycznego OZT u 36-letniej kobiety w 11. tygodniu ciąży, u której w 6. tygodniu ciąży rozpoznano niepowściągliwe wymioty ciężarnych i zastosowano leczenie preparatami ziołowymi. U pacjentki wykluczono patologię dróg żółciowych i hipertriglicerydemię. Oznaczenia przeciwciał przeciwdrożdżycowych i IgG4 były prawidłowe. Ponadto wykluczono tło zakaźne, wykonując oznaczenia w kierunku WZW B i C, cytomegalii, świnki, adenowirusów, wirusów Coxsackie B1 do B6 i wirusa Epsteina-Barr. OZT rozpoznano na podstawie badań laboratoryjnych i wyniku rezonansu magnetycznego, w którym stwierdzono powiększenie trzustki i stan zapalny tkanki tłuszczowej sięgający dolnego bieguna nerki. Przyczyna ostrego zapalenia trzustki w tym przypadku pozostawała niejasna, co skłoniło do rozpoznania tła idiopatycznego choroby. Przebieg OZT u pacjentki był łagodny, bez nawrotu choroby w czasie trwania ciąży. W 37. tygodniu ciąży wykonano cesarskie cięcie ze względu na łożysko przodujące. U noworodka nie stwierdzono odchyłań w badaniu fizykalnym, a masa urodzeniowa dziecka wynosiła 2694 g (13).

Objawy kliniczne i diagnostyka OZT

Rozpoznanie OZT u kobiet w ciąży stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych oraz obrazowych. Do najczęstszych objawów klinicznych zaliczamy bóle brzucha, które zlokalizowane są głównie w nadbrzuszu i w okolicy pępka, o charakterze opasującym, z promieniowaniem do kręgosłupa. Ponadto występują nudności, wymioty, stany podgorączkowe oraz objawy podnieżności przewodu pokarmowego. Często objawy chorób pęcherzyka żółciowego, takie jak: bóle brzucha w podżebrzu prawym o charakterze kolki, wymioty, zła tolerancja pokarmów o dużej zawartości tłuszczu, mogą wyprzedzać obraz kliniczny OZT. W badaniu przedmiotowym należy zwrócić uwagę na: bolesność uciskową jamy brzusznej o charakterze rozlanym, ściszenie szmerów perystaltycznych, tachykardię związaną z bólem, gorączką lub hipowolemią oraz zażółcenie powłok skórnych.

W celu ustalenia rozpoznania oraz oceny ciężkości oznaczamy stężenie amylazy i lipazy w surowicy, morfologię krwi z rozmazem, parametry nerkowe, jonogram, gazometrię krwi tętniczej. Lipaza charakteryzuje się większą swoistością w diagnostyce OZT niż amylaza, ponieważ poziom lipazy nie ulega wzrostowi w zapaleniach ślinianek, chorobach ginekologicznych oraz w rodzinnej makroamylazemii. U kobiet w ciąży w diagnostyce OZT może być pomocne obliczenie stosunku amylazy do klirensu kreatyniny (GFR), a wynik powyżej 5% sugeruje OZT (14). W przypadku podejrzenia żółciopochodnego ostrego zapalenia trzustki niezbędne jest oznaczenie oprócz aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej także markerów cholestazy: bilirubiny, fosfatazy zasadowej (ALP) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP). Analiza wyników badań laboratoryjnych u kobiet w ciąży powinna

uwzględniać jednak fakt, że w ciąży fizjologicznej występuje wzrost leukocytozy, umiarkowane zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej oraz supresja aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (15).

Pierwszy krok w diagnostyce obrazowej OZT u kobiety ciężarnej stanowi badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (USG). Badanie jest bardzo przydatne w ocenie pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych oraz zmian ogniskowych w obrębie trzustki, których wielkość przekracza 2-3 cm. Badanie USG jest bezpieczne dla matki i płodu, ale obecność gazów w jelitach, otyłość i zaawansowana ciąża ograniczają jego przydatność w obrazowaniu patologii w obrębie jamy brzusznej. Wykorzystanie tomografii komputerowej (TK) w diagnostyce różnych patologii w obrębie jamy brzusznej, w tym ostrego zapalenia trzustki, u kobiet ciężarnych budzi kontrowersje ze względu na negatywne oddziaływanie promieniowania na rozwijający się płód. Nie zaleca się wykonywania TK jamy brzusznej zwłaszcza podczas I trymestru ciąży, ze względu na udowodniony wpływ teratogeny na tkanki płodu, ale badanie powinno być wykonane, gdy potencjalne korzyści wynikające z informacji uzyskanych dzięki temu badaniu przewyższają ryzyko. Bardzo pomocnym badaniem, zwłaszcza gdy podejrzewamy kamicę przewodową dróg żółciowych, jest endosonografia (EUS). Dzięki tej metodzie ze 100% pewnością możemy uwidocznić złoży żółciowe w przewodzie żółciowym wspólnym o wymiarach 2-3 mm (16). Ograniczeniem zastosowania EUS jest dostępność metody, konieczność dożylnego sedacji oraz koszty. W przypadku podejrzenia kamicy przewodowej pomocnym badaniem obrazowym może być rezonans magnetyczny dróg żółciowych (MRCP), choć jego bezpieczeństwo w I trymestrze ciąży jest niepewne (17). Wykonanie badania MRCP jest wskazane, jeśli wyniki badań USG i TK są niewystarczające do oceny powikłań OZT, takich jak: zmiany martwicze mięszu trzustki, zbiorniki czy nacieki zapalne okolicy okołotrzustkowej.

Leczenie OZT

Leczenie zachowawcze ostrego zapalenia trzustki polega na odpowiednim nawodnieniu, wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych, podawaniu leków przeciwbólowych oraz zastosowaniu żywienia dojelitowego lub pozajelitowego. W OZT o przebiegu łagodnym po okresie 1-2-dniowej diety zerowej wprowadza się dietę niskotłuszczową w ciągu 3-5 dni. U pacjentek z ciężką postacią ostrego zapalenia trzustki powinno się wprowadzić żywienie dojelitowe przez sondę nosowo-żołądkową i w przypadku braku tolerancji tej formy żywienia należy zastosować żywienie pozajelitowe (18, 19).

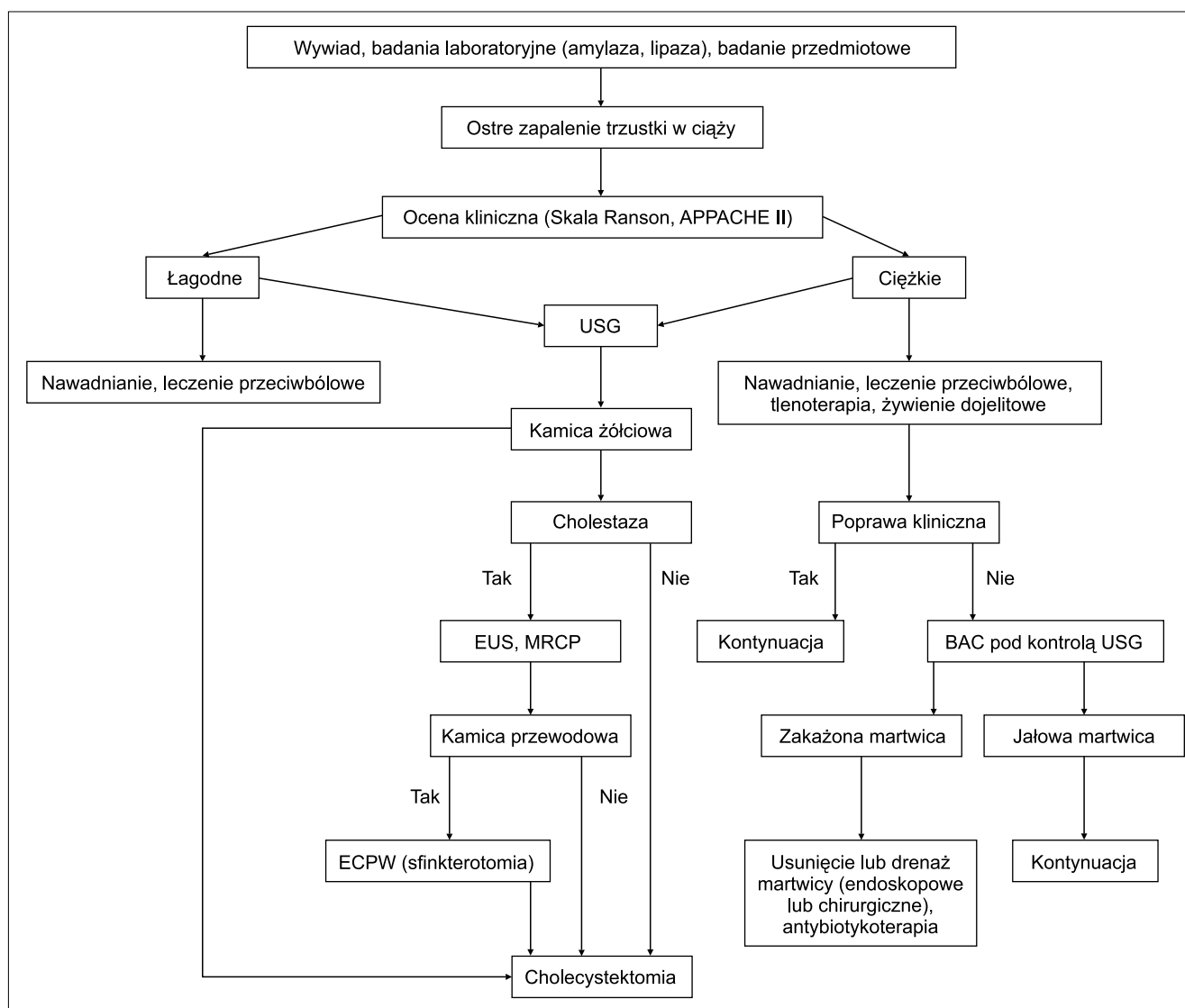
Profilaktyczne stosowanie antybiotyków w leczeniu ostrego zapalenia trzustki nie jest zalecane. Antybiotykoterapia powinna być stosowana w leczeniu współistniejących zakażeń, tj.: ostrego zapalenia dróg żółciowych, zapalenia płuc, zakażenia pozatrzustkowego. U kobiet w ciąży stosowanie antybiotyków, które przenikają przez barierę łożyskową, stwarza ryzyko teratogenności dla płodu.

Ostre żółciopochodne zapalenie trzustki u kobiet ciężarnych zazwyczaj przebiega łagodnie i ma charakter samoograniczający się. W przypadku pacjentek z żółciopochodnym OZT ze współistniejącą kamicią przewodową, cholestazą i zapaleniem dróg żółciowych konieczne jest wykonanie endoskopowej wstecznej cholangiopankreatografii (ECPW) z rewizją dróg żółciowych i sfinkterotomią endoskopową w celu udrożnienia dróg żółciowych i odblokowania odpływu żółci. Zabieg należy przeprowadzić w ciągu 24-48 h od pierwszych objawów choroby. Wykonanie ECPW zaleca się również u pacjentek z kolejnym epizodem idiopatycznego OZT w czasie ciąży ze względu na duże prawdopodobieństwo współistnienia mikrokamicy żółciowej. Zabieg ECPW u kobiet w ciąży należy wykonywać jedynie wówczas, gdy planujemy interwencję terapeutyczną. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa każdego roku w Stanach Zjednoczonych liczba przeprowadzonych zabiegów ECPW u kobiet ciężarnych sięga ok. 1 tys. przypadków (20). Udowodniono bowiem, że wykorzystanie metod leczniczych, takich jak ECPW ze sfinkterotomią endoskopową, wpływa istotnie na poprawę wyników leczenia OZT u kobiet w ciąży. Rekomenduje się, aby zabiegi wykonywane były przez doświadczonych endoskopistów. Zabieg ECPW wymaga zastosowania fluoroskopii, co wiąże się z ryzykiem teratogennego działania promieniowania rentgenowskiego na płód. Rzeczywiste narażenie płodu na promieniowanie zależy od wielu czynników, takich jak: masa ciała badanej, stopień dojrzałości płodu i stosowana technika ekspozycji. Podczas przedłużających się lub skomplikowanych zabiegów napromieniowanie płodu może przekroczyć 10 mSv (milisiwert). Jest to dawka, która powoduje o 40% większe ryzyko rozwoju nowotworu u płodu w porównaniu do spontanicznej zapadalności na nowotwory (21). Istotne jest prawidłowe ułożenie kobiety, najczęściej w pozycji lewobocznej, oraz zakładanie na miednicę i brzuch od góry i od spodu osłon radiologicznych. W przypadkach wątpliwych, chcąc uniknąć nadmiernej ekspozycji na promieniowanie, można wprowadzić do dróg żółciowych czasową protezę, odracząc zabieg na okres po porodzie (22). W czasie zabiegu ECPW u kobiety ciężarnej należy również unikać wykonywania tradycyjnej dokumentacji zdjęciowej. Zarówno postęp techniczny, jak i umiejętności doświadczonego endoskopisty umożliwiają w wybranych sytuacjach wykonanie ECPW bez użycia fluoroskopii. W takich przypadkach potwierdzenie prawidłowej pozycji położenia cewnika uzyskuje się poprzez aspirację żółci lub uwidocznienie żółci wokół prowadnicy. Dodatkowo użycie balonu Fogarty'ego, choledochoskopu czy wykonanie badania EUS pozwala potwierdzić oczyszczenie dróg żółciowych ze złogów (23). Oprócz narażenia na promieniowanie rentgenowskie zagrożenia związane z zabiegiem ECPW to: nadmierna sedacja z potencjalną hipotensją i hipoksją u matki oraz wtórnie niedotlenienie płodu, zastosowanie leków potencjalnie teratogennych, ułożenie chorej na wznak z uciskiem ciężarnej macicy na żyłę główną dolną oraz spadek przepływu krwi

przez macicę i niedotlenienie płodu. W przypadku braku możliwości usunięcia złogów z dróg żółciowych lub problemów z ich usunięciem zaleca się czasowe protezowanie dróg żółciowych z kolejnym etapem zabiegu i usunięciem złogów po rozwiązaniu ciąży (22). Mimo licznych prac potwierdzających bezpieczeństwo wykonania ECPW u kobiet w ciąży zawsze należy uwzględnić możliwość wystąpienia ostrego jatrogeennego zapalenia trzustki. Częstość wystąpienia tego powikłania może dotyczyć nawet 16% kobiet, co jest wyraźnie wyższym wskaźnikiem w porównaniu do populacji ogólnej, gdzie wynosi ono od 2 do 9% (24). Zabieg ECPW wykonany w I trymestrze ciąży istotnie zwiększa ryzyko przedwczesnego porodu i urodzenia dziecka o niskiej masie urodzeniowej (24). Z drugiej strony niewłaściwe leczenie ostrego żółciopochodnego zapalenia trzustki, objawowej kamicy przewodowej czy zaporowego zapalenia dróg żółciowych może prowadzić do utraty ciąży. Analiza wykonanych ECPW u 65 ciężarnych w szpitalu w Dallas w Stanach Zjednoczonych w latach 2000-2006 wykazała brak powikłań po zabiegach ECPW, takich jak: krwawienie, perforacja czy zapalenie dróg żółciowych. Nie wykazano także powikłań związanych z sedacją. Po ECPW u 11 pacjentek (16%) rozpoznano OZT, bez powikłań miejscowych i ogólnoustrojowych.

Zgodnie z rekomendacjami ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) w celu zapewnienia bezpieczeństwa dla matki i płodu zaleca się podczas wykonywania ECPW zastosowanie osłon antyradiacyjnych miednicy i dolnej części brzucha ciężarnej, stosowanie pojedynczych ekspozycji RTG oraz unikanie wykonywania zdjęć RTG. Ponadto zaleca się konsultację z radiologiem i specjalistą ds. ochrony przed promieniowaniem jonizującym w zakresie zminimalizowania naświetlenia płodu oraz wykonywanie ECPW u ciężarnych tylko przez doświadczonego endoskopistę (25). Na rycinie 1 przedstawiono schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w OZT u kobiet w ciąży opracowany na podstawie opinii ekspertów (18).

U pacjentek, które nie odpowiedziały na leczenie zachowawcze lub w przypadkach nawracających epizodów żółciopochodnego OZT, zaleca się rozważenie przeprowadzenia cholecystektomii laparoskopowej w czasie ciąży (26). Korzyści z wykonania w czasie ciąży cholecystektomii metodą laparoskopową w porównaniu do metody klasycznej wynikają z krótszego czasu hospitalizacji, mniejszego bólu pooperacyjnego, mniejszego ryzyka występowania niedrożności pooperacyjnej, mniejszych dawek leków narkotycznych, szybszego powrotu do normalnej diety i pełnego zdrowia oraz zmniejszenia ryzyka pooperacyjnej zakrzepicy żył głębokich. Inne zalety metody laparoskopowej to mniejsza ilość manipulacji w okolicy macicy oraz możliwości wykrycia innych patologii (27). Cholecystektomia laparoskopowa jest uważana za procedurę bezpieczną do wykonania w każdym trymestrze ciąży, bez zwiększonego ryzyka dla matki i płodu (26). Szczególnie dobry okres planowego zabiegu to II trymestr ciąży.



Ryc. 1. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w OZT u kobiet w ciąży

Inne wskazania do leczenia operacyjnego u kobiet w ciąży to: zakażona martwica (wytworzenie zakażonego zbiornika, stan septyczny), pęknięcie pseudotorbieli trzustki, objawy zapalenia otrzewnej oraz krwotok z uszkodzonego naczynia. Pacjentki z zakażoną martwicą powinny być zoperowane w ciągu 3-4 tygodni od wystąpienia objawów. Minimalnie inwazyjne techniki chirurgiczne w leczeniu ostrego zapalenia trzustki u kobiet w ciąży są obecnie stosowane jedynie w wybranych przypadkach klinicznych przez doświadczony w tych technikach zespół (28).

U kobiet w ciąży z ostrym zapaleniem trzustki i hipertriglicydemią dodatkową metodą leczniczą jest plazmafereza. Metoda ta jest szczególnie wskazana, gdy poziom trójglicerydów w surowicy przekracza 1000 mg/dl, u pacjentki rozwija się hipokalcemia, kwasica mleczanowa, postępuje stan zapalny i dysfunkcja wielonarządowa, a zastosowane leczenie farmakologiczne i dieta nie przynoszą poprawy. Celem zastosowania plazmaferezy jest uzyskanie stężenia triglicerydów w surowicy poniżej 500 mg/dl. Niektórzy

autorzy zalecają leczenie z zastosowaniem różnych sposobów, takich jak plazmafereza z wlewem heparyny lub wlew heparyny i insuliny (29, 30). Przy braku dostępności lub przeciwwskazaniach do plazmaferezy, zaleca się dożylny wlew insuliny i 5% dekstrozy. Podczas tej terapii glikemia we krwi utrzymuje się w granicach 150-200 mg/dl. Infuzja insuliny i heparyny wpływa na redukcję triglicydemii poprzez stymulację aktywności lipazy lipoproteinowej (11).

Wybór optymalnego czasu do zakończenia ciąży u pacjentki z OZT jest od dawna problemem dla położnika. Nie ma wątpliwości co do zakończenia ciąży, jeśli jest ona donoszona. Wskazania do zakończenia ciąży przed terminem obejmują: pogorszenie stanu pacjentki po 24-48 h leczenia, brak poprawy w leczeniu niedrożności porażennej, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, wady rozwojowe płodu, ciężkie OZT. Cięcie cesarskie jest wciąż preferowaną metodą zakończenia ciąży (31).

W badaniu przeprowadzonym przez Tanga i wsp. całkowita śmiertelność matek z ostrym zapaleniem trzustki

wynosiła 0,97%, ale rozwój ostrego zapalenia trzustki w I trymestrze ciąży wiązał się z wysokim odsetkiem poronienia samoistnego (20%) i porodu przedwczesnego (16%) (5). Autorzy europejscy w retrospektywnym badaniu obejmującym lata 1996-2006 analizowali przebieg OZT u 21 pacjentek w ciąży, nie obserwowali zgonów matek, a jedynie cztery porody przedwczesne i jedno poronienie (32). Ryzyko powikłań jest największe w I trymestrze, ponieważ płód w tym okresie jest najbardziej narażony na toksyczne działanie leków i/lub promieniowania rentgenowskiego.

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE TRZUSTKI W CIĄŻY

W dostępnej literaturze opisywane są jedynie pojedyncze przypadki przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) u kobiet w ciąży. W wymienionym już wcześniej 10-letnim retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Eddy'ego i wsp., w 15 szpitalach w Stanach Zjednoczonych PZT było rozpoznane tylko u 12 spośród 101 kobiet z ostrym zapaleniem trzustki. Alkohol odpowiadał za ponad połowę tych przypadków, a PZT było powikłane u ponad 1/3 pacjentek. Etiologia alkoholowa zapalenia trzustki wiązała się z istotnie częstszym występowaniem porodu przedwczesnego i nawrotów zapalenia niż inne czynniki etiologiczne w tym badaniu (2).

W piśmiennictwie anglojęzycznym opisano przypadek 34-letniej kobiety rasy kaukaskiej, u której rozpoznano PZT, jako konsekwencję ostrego zapalenia trzustki wklajającego ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych (AFLP). U chorej ze względu na krwawienie z dróg rodnych i rozpoznane łożysko przodujące zdecydowano o rozwiązaniu ciąży w 32. tygodniu przez cięcie cesarskie. W badaniach obrazowych (TK, EUS) wykonanych po roku czasu stwierdzono cechy poszerzenia przewodu trzustkowego głównego na całej długości. U pacjentki wykluczono inne czynniki etiologiczne zapalenia trzustki, takie jak: kamica żółciowa, zmiana ogniskowa trzustki, alkohol i hipertriglicydemia. Wywiad rodzinny w kierunku chorób zapalnych i/lub nowotworowych trzustki był negatywny (33).

MUKOWISCYDOZA

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis* – CF) jest najczęstszą chorobą genetyczną w populacji kaukaskiej. Przyczyną choroby są mutacje genu odpowiedzialnego za syntezę błonowego kanału chlorkowego CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Jest to choroba wielonarządowa, w której na skutek mutacji zostaje zaburzona praca gruczołów zewnątrzwydzielniczych i tkanki nabłonkowej trzustki, gruczołów potowych i śluzowych układu oddechowego, pokarmowego i rozrodczego. Dzięki postępowi współczesnej medycyny coraz więcej kobiet z rozpoznaną w dzieciństwie mukowiscydozą zachodzi w ciążę. Dobry nadzór ginekologiczny i pulmonologiczny podczas ciąży sprawia, że wiele kobiet rodzi zdrowe dzieci. Mukowiscydoza zwiększa jednak

istotnie ryzyko powstania powikłań zarówno u matki, jak i płodu. Do złych czynników rokowniczych należą: wartość FEV1 (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) poniżej 50% wartości należnej, obecność bakterii *Burkholderia cepacia* w płwocinie oraz cechy niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki (34). W badaniu przeprowadzonym w Uniwersyteckim Szpitalu w Paryżu przez Girault i wsp. porównano przebieg ciąży, obecność choroby współistniejących, powikłania matczyne i płodowe, termin i sposób porodu u kobiet ciężarnych z rozpoznaną mukowiscydozą w porównaniu do kobiet zdrowych. U większości pacjentek mukowiscydozę zdiagnozowano w wieku 6 miesięcy. U 80% kobiet wykazano cechy zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki przed ciążą. U kobiet z CF częściej niż w populacji ogólnej występowała cukrzyca, zarówno rozpoznana przed ciążą, jak i cukrzyca ciężarnych (48,5% przypadków vs 7,6% w grupie kontrolnej). U kobiet z mukowiscydozą wykazano istotnie niższy przyrost masy ciała w czasie ciąży w porównaniu do grupy kontrolnej. Na stan odżywienia miały wpływ: niewydolność egzokryjna trzustki, zaburzenia wchłaniania i zwiększony wydatek energetyczny u pacjentek z mukowiscydozą. Najczęstszym wskazaniem do indukcji porodu u pacjentek z CF była cukrzyca. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą zdrowych kobiet a pacjentek z CF pod względem masy urodzeniowej noworodków, punktacji Apgar i wskazania do hospitalizacji noworodków, a także w częstości występowania nadciśnienia tętniczego i stanu przedrzucawkowego. U żadnego z dzieci w trzyletniej obserwacji nie stwierdzono mukowiscydozy (35).

W innym retrospektywnym badaniu oceniano przebieg 15 ciąży u 8 kobiet z mukowiscydozą, gdzie żywe urodzenia stanowiły 13 na 15 ciąż. Połowa noworodków urodziła się siłami natury, a pozostałe przez cięcie cesarskie. Większość noworodków była wcześniakami ze średnią wieku ciążowego 36. hbd, a średnia masa urodzeniowa wynosiła 2624,6 g. U pięciu kobiet wystąpiły objawy krwiotłucia z pogorszeniem wskaźnika FEV1. Dodatkowo, u 37,5% wystąpiły objawy depresji poporodowej (36). Powyższe wyniki badań wskazują, że pacjentki z mukowiscydozą, pomimo zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań i zaostrzeń choroby podstawowej w czasie ciąży, coraz częściej rodzą zdrowie dzieci. Ważne znaczenie dla szczęśliwego zakończenia ciąży zarówno dla matki, jak i dla dziecka ma jednak ścisła współpraca pomiędzy pulmonologiem, ginekologiem, położnikiem i neonatologiem.

DZIEDZICZNE ZAPALENIE TRZUSTKI

Dziedziczne zapalenie trzustki (ang. *hereditary pancreatitis* – HP) jest rzadką postacią PZT, stanowi bowiem 1-4% wszystkich jego przypadków (37, 38). Choroba charakteryzuje się nawracającymi epizodami ostrego zapalenia trzustki od wczesnego dzieciństwa i częstą progresją do PZT. W 1996 roku Whitcomb i wsp. zidentyfikowali mutację genu kodującego kationowy tripsynogen PRSS1 (ang. *cationic trypsinogen/serine*

protease 1) zlokalizowaną na długim ramieniu chromosomu 7, która uznawana jest za bezpośredni czynnik sprawczy wystąpienia zapalenia trzustki (39). W piśmiennictwie brak jest danych na temat tej choroby u kobiet w ciąży.

RAK TRZUSTKI U KOBIET W CIĄŻY

Częstość występowania nowotworów u kobiet w ciąży wynosi 1 na 1000. Do najczęstszych nowotworów rozpoznawanych u kobiet w ciąży należą rak piersi i rak szyjki macicy (ok. 50%) (40). Nowotwory złośliwe trzustki u kobiet w ciąży występują bardzo rzadko. W okresie ostatnich 30 lat opisano w piśmiennictwie kilkanaście przypadków raków trzustki u cię-

żarnych (tab. 1). Nowotwory zdiagnozowano u kobiet w wieku od 32 do 43 lat, a wiek ciąży wynosił od 16. do 35. tygodnia. Wywiad w kierunku dziedzicznego zapalenia trzustki oraz wrodzonych zespołów wysokiego ryzyka raka trzustki, takich jak: HNPCC, zespół Peutz-Jeghersa, FMM, wrodzony rak sutka i jajnika, był negatywny. Poszukując czynników ryzyka raka trzustki, u 30% kobiet wykazano wieloletnie palenie tytoniu, a u 10% potwierdzono wywiad rodzinny w kierunku występowania raka trzustki u co najmniej 2 członków rodziny (41-43). Ujawnienie się raka trzustki u kobiety w ciąży może być spowodowane supresją układu odpornościowego, typowego dla ciąży. Niektórzy autorzy wysuwają hipotezę, że nowotwory trzustki mogą mieć charakter estrogenozależny (44).

Tab. 1. Rak trzustki u kobiet w ciąży – przegląd literatury

Autor	Wiek pacjentki	Wiek ciąży (tyg.)	Objawy kliniczne	Diagnostyka	Sposób rozwiązania ciąży i leczenie	Powikłania matczyne	Stan dziecka
Gamberdella 1984	37	24	bóle brzucha, utrata masy ciała	ERCP i laparotomia przed porodem	cięcie cesarskie w 32. hbd bez leczenia	zgon pacjentki 3 miesiące po porodzie	zdrowe bliźniaki
Porcel 1992	43	28	bóle brzucha, nudności, wymioty, stan przedrzucawkowy	USG + BACC przerzutów w wątrobie po porodzie	cięcie cesarskie w 30. hbd	zgon pacjentki 35 dni po porodzie	żywy noworodek
Simchuk 1996	39	16	bóle brzucha, utrata apetytu	laparotomia	operacja Whipple'a: 20. hbd cesarskie cięcie: 28. hbd	zgon kilka miesięcy po operacji	zdrowy chłopiec
Sciscione 1996		20	bez objawów	wykrycie przypadkowe w USG	wycięcie trzustki i dwunastnicy z zaoszczędzeniem odźwiernika: 20. hbd cięcie cesarskie: 28. hbd	dobry efekt pooperacyjny (brak dalszych danych)	dziecko zmarło
Blackburne 1997	32	17	ból pleców, nudności, wymioty, żółtaczka	laparotomia zwiadowcza oraz biopsja aspiracyjna zmiany przed porodem	wycięcie trzustki i dwunastnicy z zaoszczędzeniem odźwiernika	dobry stan pacjentki 3 miesiące po operacji (brak dalszych danych)	prawidłowy rozwój płodu przez 3 miesiące po operacji (brak dalszych danych)
Marinoni 2006	38	27	bóle brzucha, bóle pleców	USG ERCP + biopsja MR	cięcie cesarskie: 30. hbd protezowanie dróg żółciowych	pacjentka zmarła 50 dni po porodzie	żywa dziewczynka
Su 2006	37	22	bóle w nadbrzuszu	USG + BACC	pacjentka zdecydowała o przerwaniu ciąży w 24. hbd i rozpoczęła chemioterapię	pacjentka zmarła 4 tygodnie po diagnozie	-
Kakoza 2009	40	24	bóle w nadbrzuszu, nudności, wymioty, utrata masy ciała	ERCP + BACC TK	cięcie cesarskie: 28. hbd pankreatoduodektomia 2 tygodnie po porodzie, a następnie chemioterapia	pacjentka zmarła 6 miesięcy po operacji	zdrowa dziewczynka
Onuma 2010	32	30	bóle brzucha	laparoscopia	cięcie cesarskie i pankreatoduodektomia w 34. hbd, następnie chemioterapia	follow-up: 2 lata, pacjentka zdrowa	zdrowy chłopiec
Marci 2012	36	35	bóle w nadbrzuszu, wymioty, ubytek masy ciała	USG i TK po cesarskim cięciu	cięcie cesarskie, paliatywna operacja i chemioterapia	follow-up: 12 msc, pacjentka zdrowa	żywa dziewczynka

Generalnie uważa się, że wczesne rozpoznanie raka trzustki jest trudne ze względu na nieswoistość objawów klinicznych. Natomiast w ciąży jest to jeszcze trudniejsze, ponieważ objawy, takie jak: dyspepsja, bóle brzucha, nudności i wymioty, występują dość często u kobiet, zwłaszcza we wczesnej ciąży (42). Wyżej wymienione dolegliwości dominowały prawie u wszystkich opisanych pacjentek. U jednej z chorych dodatkowo towarzyszyły im żółtaczka i ciemne zabarwienie moczu. Pomocne w ustaleniu rozpoznania choroby są badania laboratoryjne, w tym oznaczenie CA19-9, oraz badania obrazowe. Badaniem pierwszego rzutu jest USG jamy brzusznej, ze względu na powszechną dostępność i nieinwazyjny charakter. Mimo wysokiej czułości badania USG w wykrywaniu zmian ogniskowych w trzustce (90%) w niektórych opisanych przypadkach nie udało się jej wykryć. W zaawansowanej ciąży powiększona macica i/lub obecność gazów w jelitach utrudnia obrazowanie narządów jamy brzusznej, w tym trzustki (43). Taki obraz uzyskali autorzy Onuma i wsp. oraz Blackburne i wsp. W celu ustalenia rozpoznania kolejnym krokiem diagnostycznym w większości przypadków było TK jamy brzusznej, ale u części pacjentek dopiero zwiadowcza operacja pozwoliła postawić diagnozę (42, 45).

W przypadku opisanym przez Kakoza i wsp. badanie USG wykazało obecność błotka żółciowego, które uznano za czynnik etiologiczny ostrego zapalenia trzustki. Guz trzustki wykryto przy pomocy badania TK jamy brzusznej, a materiał histologiczny uzyskano z nacieku nowotworowego w obrębie dwunastnicy (46). Wśród opisanych w literaturze przypadków były też takie, gdy raka trzustki wykryto przypadkowo, podczas rutynowo wykonywanego badania USG jamy brzusznej (47).

Ważnym aspektem jest podjęcie decyzji co do sposobu leczenia raka trzustki u kobiety w ciąży. Decyzja o leczeniu powinna być konsultowana z pacjentką i podjęta wspólnie – po opinii chirurga oraz ginekologa. Jediną terapią leczniczą jest leczenie operacyjne, ale ze względu na zaawansowanie procesu nowotworowego może być ono przeprowadzone tylko

u 15-20% chorych. Obecność przerzutów w narządach odległych lub naciek na żyłę kręzkową górną, tętnicę kręzkową i pień trzewny dyskwalifikują z radykalnego leczenia chirurgicznego. Leczenie we wczesnej ciąży (16.-18. tydzień) niesie ze sobą wiele trudności. Tam, gdzie możliwe jest zastosowanie leczenia operacyjnego, matka i lekarze mają do wyboru różne opcje. Pierwszą z nich jest natychmiastowa resekcja guza, co zwiększa ryzyko przerwania ciąży w zbyt wczesnym okresie. Drugą opcją jest opóźnienie decyzji o operacji, aż do uzyskania dojrzałości płodu z ryzykiem progresji choroby u matki. Kolejnym rozwiązaniem jest wykonanie operacji w ciąży (zaczynając od 28. hbd) dającej szansę na przeżycie płodu (43). Na podstawie danych z literatury wiadomo, że u większości pacjentek rak trzustki został zdiagnozowany w II trymestrze ciąży. U wielu kobiet zdecydowano o odstąpieniu od operacji do czasu, aż płód będzie miał szansę na przeżycie (42, 43, 47-51). Po rozwiązaniu ciąży drogą cięcia cesarskiego, najczęściej w 28.-32. tygodniu ciąży, zdecydowano o ewentualnym leczeniu chirurgicznym raka trzustki. Większość pacjentek urodziła zdrowe dzieci, tylko jedno dziecko zmarło. U 3 pacjentek wykonano pankreatoduodenektomię metodą Whipple'a. W kilku przypadkach wykonano ECPW z protezowaniem dróg żółciowych jako objawowe leczenie żółtaczki mechanicznej. Niestety rokowanie dla pacjentek było złe, bowiem 5 (45%) zmarło w ciągu 4 miesięcy po porodzie.

WNIOSKI

Stwierdzenie chorób trzustki, zarówno o charakterze zapalnym, jak i nowotworowym, u kobiety w ciąży stanowi wyzwanie nie tylko dla lekarza prowadzącego ciążę, ale również dla konsultującego pacjentkę gastroenterologa, chirurga czy anestezjologa. Opieka nad pacjentką powinna mieć charakter interdyscyplinarny. Wybór metod mających na celu ustalenie rozpoznania i podjęcie decyzji o właściwym leczeniu powinny uwzględniać zarówno bezpieczeństwo kobiety, jak i płodu.

PIŚMIENNICTWO

- Ramin KD, Ramin SM, Richey SD et al.: Acute pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 187-191.
- Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY et al.: Pancreatitis in pregnancy: a 10-year retrospective of 15 Midwest hospitals. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1075-1081.
- Ko CW: Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2263-2268.
- Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ et al.: Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005; 41: 359-365.
- Tang SJ, Rodriguez-Frias E, Singh S et al.: Acute pancreatitis during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 85-90.
- Bolukbas FF, Bolukbas C, Horoz M et al.: Risk factors associated with gallstones and biliary sludge formation during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1150-1153.
- Abu Musa AA, Usta IM, Rechdan JB et al.: Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy. *Pancreas* 2006; 32: 227-228.
- Yadav D, Pitchumoni CS: Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62.
- Gupta N, Ahmed S, Shaffer L et al.: Severe hypertriglyceridemia induced pancreatitis in pregnancy Case Reports. *Obstet Gynecol* 2014; Article ID 485493.
- Takaishi K, Miyoshi J, Matsumura T et al.: Hypertriglyceridemic acute pancreatitis during pregnancy: prevention with diet therapy and ω-3 fatty acids in the following pregnancy. *Nutrition* 2009; 25: 1094-1097.
- Gursoy A, Kulaksizoglu M, Sahin M et al.: Severe hypertriglyceridemia-induced pancreatitis during pregnancy. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 655-657.
- Boakye MK, Macfoy D, Rice C: Alcoholic pancreatitis in pregnancy. *J Obstet Gynecol* 2006; 26: 814.
- Hara T, Kanasaki H, Oride A et al.: A case of idiopathic acute pancreatitis in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; Article ID 469527.
- Augustin G, Majerovic M: Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131: 4-12.
- Waluga M, Hartleb M: Rozpoznawanie i leczenie chorób gastroenterologicznych u kobiet w ciąży. *Prz Gastroenterol* 2009; 4: 61-69.
- Pitchumoni CS, Yegneswaran B: Acute pancreatitis in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5641-5646.
- Leyendecker JR, Gorengaut, V, Brown JJ: MR imaging of maternal diseases of the abdomen and pelvis during pregnancy and the immediate postpartum period. *Radiographics* 2004; 24: 1301-1316.
- Štimac T, Štimac D: Acute pancreatitis during pregnancy pancreatitis. [In:] Rodrigo L (ed.): *Acute pancreatitis*. InTech 2012: 47-54.

19. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M et al.: ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25: 275-284.
20. Cappel MS: Endoscopy in pregnancy: risks versus benefits. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 376-377.
21. Samara ET, Stratakis J, Enele Melono JM et al.: Therapeutic ERCP and pregnancy: is the radiation risk for the conceptus trivial. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 824-831.
22. Sharma SS, Maharshi S: Two stage endoscopic approach for management of choledocholithiasis during pregnancy. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 7: 183-185.
23. Akcakaya A, Ozkan OV, Okan I et al.: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy without radiation. *World J Gastroenterol* 2009; 5: 3649-3652.
24. Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E et al.: Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 453-461.
25. Leśniowski B, Małecka-Panas E: Badania endoskopowe u kobiet ciężarnych. *Prz Gastroenterol* 2008; 3: 30-33.
26. Yumi H: Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy: this statement was reviewed and approved by the Board of Governors of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc* 2008; 22: 849-861.
27. Date RS, Kaushal, Ramesh A: A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg* 2008; 196: 599-608.
28. Van Santvoort HC, Besselink MG, Horvath KD et al.: Videoscopic assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis. *HPB* 2007; 9: 156-159.
29. Exbrayat V, Morel J, Filippis JP et al.: Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy. A case report. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26: 677-679.
30. Altun D, Eren G, Cukurova Z et al.: An alternative treatment in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in pregnancy: plasmapheresis. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2012; 28: 252-254.
31. Yanmei S, Cuifang F, Suqing W: Clinical analysis of 16 patients with acute pancreatitis in the third trimester of pregnancy. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 1696-1701.
32. Hernandez A, Petrov MS, Brooks DC et al.: Acute pancreatitis and pregnancy: a 10-year single center experience. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1623-1637.
33. Apiratpracha W, Yoshida EM, Scudamore CH et al.: Chronic pancreatitis: a sequela of acute fatty liver of pregnancy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 101-104.
34. Ahluwalia M, Hoag JB, Hadeh A et al.: Cystic fibrosis and pregnancy in the modern era: A case control study. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 69-73.
35. Girault A, Blanc A, Gayet V et al.: Maternal and perinatal outcomes of pregnancies in women with cystic fibrosis a single centre case-control study. *Respir Med* 2016; 113: 22-27.
36. Renton M, Priestley L, Bennett L et al.: Pregnancy outcomes in cystic fibrosis: a 10-year experience from a UK centre. *Obstet Me* 2015; 8: 99-101.
37. Rebours V, Bourton-Ruault M, Schnee M et al.: The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009; 58: 97-103.
38. Joergensen MT, Brusgaard K, Cruger DG et al.: Genetic, epidemiological and clinical aspects of hereditary pancreatitis: a population-based cohort study in Denmark. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1876-1883.
39. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE et al.: A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996; 110: 1975-1980.
40. Freelove R, Walling AD: Pancreatic cancer: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006; 73: 485-492.
41. Marinoni E, Do Netta T, Caramanic L et al.: Metastatic pancreatic cancer in late pregnancy: A case report and review of the literature. *J Mat Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 247-249.
42. Blackburne LH, Jones RS, Catalano CJ et al.: Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient. Case report and review of the literature. *Cancer* 1997; 79: 1776-1779.
43. Marci R, Pansini G, Zavatta C et al.: Pancreatic cancer with liver metastases in pregnant patient: case report review of the literature. *Clin Exp Obst Gyn* 2012; 39: 127-130.
44. Kreiger N, Lacroix J, Sloan M: Hormonal factors and pancreatic cancer in woman. *Aep* 2001; 11: 563-567.
45. Onuma T, Yoshida Y, Yamamoto T et al.: Diagnosis and management of pancreatic carcinoma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 518-520.
46. Kakoza RM, Vollmer CMJ, Stuart KE et al.: Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient: a case report and literature review. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 535-541.
47. Sciscione AC, Villeneuve JB, Pitt HA et al.: Surgery for pancreatic tumors during pregnancy: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 1996; 13: 21-25.
48. Gamberdella FR: Pancreatic carcinoma in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 15-17.
49. Simchuk FJ, Welch JP, Orlando R: Antepartum diagnosis of pancreatic carcinoma: case report. *Conn Med* 1995; 59: 259-62.
50. Porcel JM, Ordi J, Castells L et al.: Probable pancreatic cancer in a pre-eclamptic patient. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 80-82.
51. Su LL, Biswas A, Wec A et al.: Placental metastases from pancreatic adenocarcinoma in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 626-627.

otrzymano/received: 3.04.2018
 zaakceptowano/accepted: 23.04.2018