

Intrahepatální cholestáza těhotných

Zuzana Kokrdová¹, Petr Hůlek²

¹Fakulta zdravotnických studií UPa, Gynekologicko-porodnické oddělení, Pardubická krajská nemocnice

²2. interní klinika, Lékařská fakulta UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Článek přináší shrnutí současných znalostí o intrahepatální cholestáze těhotných. Onemocnění postihuje těhotné ženy převážně ve 3. trimestru a je charakterizováno svědlením kůže, vzestupem jaterních enzymů a méně často ikterem. Příznaky onemocnění mizí za 1 až 2 dny po porodu. Nekom-

plikovaný průběh onemocnění u matky kontrastuje se závažnými riziky pro plod. Porodník se rozhoduje mezi rizikem předčasného porodu na jedné straně a nebezpečím intrauterinního úmrtí plodu na straně druhé. Hlavním úkolem léčby je snížit hladiny žlučových kyselin, které umožní

prodloužení těhotenství a snížení rizika pro plod při potlačení mateřským příznaků.

KLÍČOVÁ SLOVA: INTRAHEPATÁLNÍ CHOLESTÁZA TĚHOTNÝCH, ONEMOCNĚNÍ JATER, RIZIKOVÉ TĚHOTENSTVÍ, PRURITUS

Summary

Intrahepatic cholestasis of pregnancy

The article summarises available data concerning intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). Obstetric cholestasis is a disease predominantly of the third trimester of pregnancy characterised by pruritus, biochemical disturbances in liver enzymes and less frequently jaundice. In

most patients symptoms disappear promptly after delivery, usually within 1–2 days. In contrast with a good prognosis for mothers, ICP is a condition with possible lethal outcome for the unborn child. Obstetric management consists of weighing the risk of premature delivery against the risk of sudden death in utero. The aim

of treatment should be reduction of bile acids in order to prolong the pregnancy and reduce both foetal risk and maternal symptoms.

KEY WORDS: INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY, LIVER DISEASE, HIGH-RISK PREGNANCY, PRURITUS

Cholestázou je nazýván stav, kdy normální žluč nemůže proniknout do duodena a který vzniká v důsledku patologického procesu kdekoli mezi sinusoidální membránou hepatocytu a Vaterovou papilou. Cholestáza je jednou z nejčastějších manifestací vrozených i získaných jaterních onemocnění.

Intrahepatální cholestáza těhotných (ICP) je reverzibilní formou cholestázy vyskytující se nejčastěji v pozdním těhotenství a přetrvávající do porodu. První takový případ nejasného pruritu doprovázeného ikterem v posledním trimestru těhotenství a upravující se krátce po porodu byl popsán Ahlfeldem v roce 1883. Nemoc zůstala bez povšimnutí a nepojmenována do 50. let 20. století, kdy byla detailně popsána několika skandinávskými lékaři.

Incidence ICP (v porodnické literatuře uváděné jako cholestatická hepatóza těhotných) se celosvětově

liší, nejvyšší počty případů uvádí statistiky z Chile (14 %) a Bolívie (9,2 %). V Evropě se ICP vyskytuje méně často, nejvyšší incidence je popisována ve Švédsku, Portugalsku, Polsku a Finsku, kde onemocnění postihuje 1 až 1,5 % těhotných žen.

Prognóza těhotných žen s cholestázou, které jsou obtěžovány svědlením kůže, ikterem (20 % pacientek) a malabsorbí tuků, je příznivá. Tato skutečnost kontrastuje s možnými závažnými dopady pro plody těchto matek, zvláště v těch centrech, kde byl v minulosti upřednostňován konzervativní přístup. Nejčastější komplikací intrahepatální cholestázy těhotných je intrauterinní odúmrť plodu, vysoké procento předčasných porodů (19–60 %) a porodů komplikovaných fetálním distresem (22–33 %) [11,15]. Je proto podstatné zvýšit zájem a znalosti o ICP a najít bezpečnou léčbu, která umožní zlepšit výsledky u plodů.

PATOGENEZE ONEMOCNĚNÍ

Hormonální faktory: estrogény

V patogenezi onemocnění hraje klíčovou roli genetická predispozice a hormonální faktory. Pro primární roli hormonálních faktorů svědčí tyto důkazy:

- Onemocnění začíná obvykle v posledním trimestru, tj. v období nejvyšší koncentrace hormonů produkovaných placentou.
- Onemocnění se častěji vyskytuje u vícečetného těhotenství, které je provázáno vyššími hladinami těhotenských hormonů.
- ICP ustupuje krátce po porodu, kdy se hladiny hormonů vracejí k normě.
- V následných těhotenstvích se onemocnění znovu objevuje u 45–70 % pacientek.

Sekrece žluči závisí na následné činnosti několika proteinů umístěných na sinusoidální a kanalikulární mem-

bráně hepatocytu, které jsou odpovědné za transport hlavních součástí žluči: žlučových kyselin, jiných organických aniontů, fosfolipidů (lecitinu) a cholesterolu.

V pokusech na zvířatech byl prokázán cholestatický efekt estrogenů, zvláště jejich konjugátů s kyselinou glukuronovou, které snižují vychytávání žlučových kyselin na sinusoidální membráně hepatocytu (inhibice transportních proteinů NTCP, OATP). Estrogeny snižují fluiditu sinusoidální membrány a aktivitu $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPázy}$. Snižovaný sodíkový gradient ovlivňuje funkci na sodíku závislého taurocholátového kotransportního proteinu (NTCP).

Na kanalikulární membráně hepatocytu je exkrece konjugátů estrogenů do žluči uskutečňována exportní pumpou označovanou jako MRP2 (cMOAT). Tyto metabolity se na téměř pólu hepatocytu podílejí na zkřížené inhibici exportní pumpy žlučových kyselin (BSEP).

Biotransformace estrogenů v játrech představuje konjugaci se sulfáty a glukuronidy. Tyto detoxikační reakce snižují cholestatický efekt estrogenů. U pacientek s ICP převažuje tvorba více cholestatických glukuronidů nad sulfáty [11].

Hormonální faktory: gestageny

Ještě důležitější roli než estrogeny mají v patogenezi ICP metabolity progesteronu. Podávání progesteronu v posledním trimestru gravidity vedlo u pacientek k symptomům podobným ICP. Progesteron se váže a ovlivňuje aktivitu fosfolipidového translokátoru (MDR3), který je odpovědný za transport lecitinu do žlučového kanálíku [11].

Genetické faktory

Rodinný výskyt ICP, který byl dokumentován studiiemi řady rodokmenů a vyšším výskytem onemocnění u matek a sester pacientek s ICP, ukazuje na genetickou predispozici k tomuto onemocnění [10].

Současný výzkum patogeneze ICP se snaží odpovědět na **2 hlavní otázky**. Je příčinou onemocnění defekt v transportních proteinech, který znemožňuje biliární exkrece metabolitů fyziologicky se vyskytujících v těhotenství, nebo inhibují kvantitativně nebo kvalitativně abnormální metabolity normálně fungující transportní proteiny? Hledání geneticky jasně definované změny ve struktuře a funkci transportních proteinů hepatocytu je motivováno pokroky molekulární genetiky v oblasti výzkumu ostatních cholestatických syndromů.

První mutace genů, které kódují transportní proteiny hepatocytu, byly objeveny v roce 1998 u progresivní familiární intrahepatické cholestázy (PFIC). Nejprve byla objevena mutace genu FIC1. Tento gen je lokalizován na 18. chromozomu. Jedná se o ATPázu přítomnou v ileu a velkých žlučovodech. Předpokládá se, že tento protein hraje významnou roli v enterohepatální cirkulaci žlučových kyselin. Defekt této bílkoviny se vyskytuje u 2 cholestatických poruch s rozdílnou prognózou [10,13]. Progresivní familiární intrahepatální cholestáza, typ 1 (PFIC-1, Bylerův syndrom) vede k cholestáze a jaterní cirhóze v dětství. Benigní rekurentní intrahepatální cholestáza (BRIC, Summerskillův-Walskýchův syndrom), kde je rovněž postižen lokus FIC1, nevede k progresi v chronické jaterní onemocnění. Opakující se ikterus, pruritus, steatorea a úbytek hmotnosti tak ovlivňují život pacienta, že někteří autoři doporučují vypustit přívlastek „benigní“ [10,13].

Defekt genu kódujícího kanalikulární pumpu žlučových kyselin (BSEP) byl objeven u pacientů s PFIC-2 (progresivní familiární intrahepatální cholestáza, typ 2). Pacienti s PFIC-3 (progresivní familiární intrahepatální cholestáza, typ 3) trpí mutací genu pro kanalikulární fosfatidylcholin translokázu (MDR3). Tento gen je lokalizován na 7. chromozomu. Na rozdíl od PFIC-1, PFIC-2 a BRIC je u PFIC-3 zvýšená hladina GMT [10,11,13].

U matek pacientů s PFIC nebo BRIC byla pozorována vyšší incidence ICP. Je pravděpodobné, že heterozygotní mutace hepatobiliárních transportních proteinů predisponují k ICP. Tato hypotéza je podporována nálezem řady mutací postihujících několik exonů MDR3 genu u pacientek s ICP [9,14]. Nicméně nejčastější defekty transportních proteinů u většiny pacientek s ICP čekají ještě na objevení.

Exogenní faktory

U predisponovaných žen se vedle hormonálních a genetických faktorů pravděpodobně uplatňují alimentární vlivy a vlivy prostředí, které mohou zvýšit riziko vývoje ICP. Tuto domněnku potvrzuje pokles incidence onemocnění v posledních desetiletích a fakt, že u vícerodíček s anamnézou ICP intrahepatální cholestáza komplikuje méně než 70 % následných těhotenství. Incidence ICP je rovněž vyšší v zimních měsících [15]. Některé studie upozorňují na souvislost ICP s nízkou hladinou selenu, který působí jako kofaktor v řadě enzymatických reakcí v jaterní tkáni. Úloha selenu při sekreci žluči zůstává neobjasněna.

VLIV ICP NA PLOD

Intrahepatální cholestáza těhotných je spojena se závažnými důsledky pro plod [18]. Ve srovnání s fyziologickým těhotenstvím a porodem je u ICP zvýšena incidence fetálního distresu, zkalené vody plodové a intrauterinního odumření plodu. V zemích s dobře organizovanou péčí se perinatální úmrtnost pohybuje v celé populaci těhotných kolem 4 %. U intrahepatální cholestázy těhotných komplikuje mrtvorozenost, která je podmínkou perinatální úmrtnosti, 1 až 2 % těhotenství.

Příčiny intrauterinních odumření plodů nejsou dosud dobře objasněny. Při pitvě se nachází známky akutní letální anoxie s petechiálním krvácením do pleury, perikardu a nadled-

vin. Plody matek s ICP odpovídají svojí hmotností gestačnímu stáří, dopplerovská flowmetrie není přínosem při vyhledávání plodů ohrožených hypoxií. Příčinou úmrtí těchto plodů není chronická placentární insuficience.

U plodů matek s intrahepatální cholestázou nacházíme zvýšené hladiny žlučových kyselin v amniální tekutině, ve vzorcích pupečnickové krve a v mekoniu, svědčící o zvýšeném transportu žlučových kyselin od matky k plodu. V experimentech na ovcích bylo prokázáno, že infuze kyseliny cholové zvyšuje motilitu tračnicku a tím vede ke zkalení plodové vody [4]. Mekonium může způsobit akutní konstriktu umbilikální vény a tak pravděpodobně vede k akutní letální anoxii. Taurocholáty negativně ovlivňují kontraktilitu kysího myokardu a i toto je možná cesta k objasnění souvislosti ICP s náhlým intrauterinním odúmrtním plodu [19].

PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ

Typickým projevem onemocnění je pruritus, který se nejčastěji objevuje ve 3. trimestru a začíná na dlaních a ploskách. 10 % pacientek uvádí pruritus již v 1. trimestru a u 25 % pacientek je přítomný ve 2. trimestru. Svědění je intenzivnější v noci, vede k poruchám spánku a ke značnému dyskomfortu pacientky. Ikterus se vyvine pouze u 10 % pacientek s pruritem. U většiny z nich oba příznaky zmizí za 1 až 2 dny po porodu, někdy přetrvává pruritus 1 až 2 týdny. V případech prolongované cholestázy je třeba pátrat po chronickém jaterním onemocnění.

Mateřská mortalita i morbidita je v souvislosti s ICP nízká. Většími krevními ztrátami může být provázeno až 20 % porodů. ICP vzácně způsobuje steatoreu vedoucí ke snížené absorpci v tucích rozpustných vitamínů. Pokud pacientce není před porodem dodán vitamin K parenterálně, může se vyskytnout poporodní hemo-

ragie. Z literatury jsou známy i případy intrakraniálního krvácení u plodů matek s ICP léčených cholestyraminem. Jak cholestáza, tak cholestyramin mohou vést nezávisle k hypovitaminóze K a prodloužení INR [17].

ICP je spojeno s predispozicí k cholecystolitiazě. Primigravidy s ICP mají ve srovnání se zdravými těhotnými bez cholestázy 2,7násobné riziko vzniku cholesterolových kamenů a výskyt ICP je vyšší mezi pacientkami s cholecystolitiazou.

DIAGNÓZA

U každé těhotné s pruritem je indikováno vyšetření jaterních funkcí. Je třeba stanovit hladiny aminotransferáz, bilirubinu, ALP, GMT, cholesterolu a celkových žlučových kyselin. Jejich zvýšená hladina svědčí s velkou pravděpodobností pro diagnózu ICP.

Sérové transaminázy nepřesahují ve fyziologickém těhotenství meze uváděné pro zdravé ženy. Alaninaminotransferáza je uvolňována do krve ve zvýšeném množství jen pokud je poškozena jaterní buňka a je velmi citlivým parametrem pro diagnózu ICP. 20 až 60 % pacientek s pruritem a zvýšenými hladinami žlučových kyselin vykazuje 2 až 10násobný vzestup transamináz. Mezi hladinami žlučových kyselin a jaterních enzymů je velmi slabá korelace [12].

Pro diagnózu ICP je nejdůležitější vzestup sérových koncentrací žlučových kyselin. U zdravých těhotných jsou hladiny celkových žlučových kyselin vyšší ($6,6 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$) než v netěhotném stavu ($5,7 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$), hladiny do $11 \mu\text{mol/l}$ jsou považovány za normu v pozdním těhotenství. Žlučové kyseliny jsou konjugovány s glycinem a taurinem, zvláště taurocholáty stoupají u ICP 2 až 5násobně. Stoupá rovněž poměr cholové a chenodeoxycholové kyseliny (CA/CDCA) na 4 : 1, zatímco mimo graviditu je uváděna hodnota 1,5 [1]. Méně polární chenodeoxycholová kyselina (CDCA) je přednostně konjugována se sulfáty

a vylučována do moči. Vylučování žlučových kyselin močí je u intrahepatální cholestázy těhotných zvýšeno přibližně 10krát.

Alkalická fosfatáza (ALP) stoupá ve fyziologické graviditě jen mírně vlivem zvýšené produkce placentárního a kostního izoenzymu. ALP je obvykle zvýšena i u ICP, toto zvýšení ale nemá diagnostický význam. Gamaglutamyltransferáza (GMT), která je obvykle snížena v pozdní graviditě, je u intrahepatální cholestázy těhotných v normě nebo jen lehce zvýšená. Při vysokých hladinách GMT je třeba pomýšlet na mutaci MDR3 genu [9]. K vyloučení obstrukce vývodných žlučových cest je třeba doplnit ultrazvuk břicha.

Diferenciální diagnóza

U ICP bez ikteru je pruritus hlavním klinickým příznakem. U těchto těhotných je třeba vyloučit onemocnění kůže a alergické kožní reakce. Zvýšení jaterních enzymů provází vedle ICP preeklampsii, HELLP syndrom, akutní těhotenskou steatózou jater a virovou hepatitidu.

PŘÍSTUP PORODNÍKA

Intrahepatální cholestáza těhotných je onemocnění s benigním průběhem u matky.

U 20 % těhotných je porod provázen větší krevní ztrátou snížením resorpce K-dependentních vitamínů při cholestáze.

Nejobávanější komplikací ICP je ale intrauterinní odumření plodu [18].

Mnoho autorů dokumentovalo lepší výsledky při aktivním přístupu s indukci porodu ve 38. týdnu těhotenství u mírnějších forem ICP a ve 36. týdnu těhotenství u závažných forem onemocnění.

Pacientky s ICP mají samy sklon k předčasným porodům, který je vysvětlován zvýšenou senzitivitou myometria na oxytocin. Za tento účinek je odpovědná kyselina cholová, která zvyšuje expresi oxytocinového receptoru [6]. U porodů pacientek

s ICP je třeba počítat s vyšším výskytem fetálního distresu a vyšší incidencí operačních porodů.

Většina porodníků se shoduje na pravidelných týdenních laboratorních kontrolách hladin žlučových kyselin, transamináz a bilirubinu a na kardiografickém monitorování plodu od 34. týdne těhotenství. Při elevaci aminotransferáz nad 3násobek normy je doporučována hospitalizace. U těžších forem onemocnění doprovázených steatoreou je nutno provádět i kontroly protrombinového času. Vždy bude úkolem porodníka zvážit v každém konkrétním případě riziko předčasného porodu na jedné straně a riziko intrauterinního odumření plodu na straně druhé. Vzhledem k tomu, že prognóza plodu koreluje se závažností onemocnění, je hlavním úkolem ošetřujícího lékaře snížit hladiny žlučových kyselin tak, aby bylo možné prodloužit graviditu a přiblížit se termínu porodu při současném snížení rizika pro plod.

ICP není provázena zvýšeným rizikem spontánních potratů a malformací plodů. Hmotnost plodů odpovídá gestačnímu stáří, což je v souladu s tvrzením, že příčinou intrauterinního odumření je akutní anoxie a ne chronická placentární insuficience. Kojení není u rodiček s ICP kontraindikováno.

LÉČBA

Pruritus obecně léčíme antihistaminiky, nevstřebatelnými iontoměničemi a phenobarbitalem. Jejich podávání nemocným s ICP není ale všeobecně uznáváno pro nejednoznačné výsledky a nežádoucí účinky těchto léčiv.

Cholestyramin s vysokou vazebnou kapacitou pro žlučové kyseliny přerušuje jejich enterohepatální cirkulaci. Současně může vést jeho užívání k nedostatku v tučných rozpustných vitamínů (A, D, K). Pro zvýšený výskyt krvácivých komplikací u matek i plodů [17] není cholestyramin v současné době považován za lék první volby u ICP.

S-adenosylmethionin (SAM) je látka tělu vlastní, která se účastní některých důležitých biochemických reakcí jako donor methylové a prekursor thiolové skupiny. Tím se SAM podílí nejenom na stavbě a fluiditě membrány hepatocytů, ale také na methyloaci a exkreci metabolitů hormonů do žluči. Navzdory výše uvedenému neprokázala chilská dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie, zahrnující 9 pacientek se středně těžkou a těžkou formou ICP, kterým bylo intravenózně podáváno 900 mg SAM, žádný efekt [16].

Phenobarbital snižuje pruritus u cca 50 % pacientek, nemá vliv na hladiny transamináz ani žlučových kyselin.

Dexamethason snižuje produkci hormonů placentou. Studie z roku 2005 prokazuje příznivý, i když přechodný účinek 12 mg dexamethasonu podávaných 7 po sobě následujících dní. Tato léčba vedla ke zlepšení pruritu i biochemických markerů cholestázy [7]. Obavy ze škodlivého účinku kortikoidů na vyvíjející se mozek plodu brání delšímu podávání u ICP [8].

Kyselina ursodeoxycholová (UDCA) je přirozeně se vyskytující hydrofilní žlučovou kyselinou, která je s úspěchem podávána u řady cholestatických syndromů [13]. UDCA u ICP zvyšuje hepatobiliární sekreci žluči, chrání cholangiocyty před cytotoxicitou hydrofobních žlučových kyselin a hepatocyty před apoptózou indukovanou žlučovými kyselinami. Ve spektru jednotlivých žlučových kyselin dochází k náhradě toxických hydrofobních žlučových kyselin kyselinami hydrofilními. U nemocných s ICP normalizuje UDCA zvýšený poměr CA/CDCA, snižuje dodávku žlučových kyselin k plodu a tak přispívá k zlepšení jeho stavu. V dávkách 1 g/den UDCA významně snižuje pruritus i ostatní ukazatele cholestázy. Až na mírný průjem nevede perorální podání UDCA u matek k nežádoucím účinkům a nebyly hlášeny ani nežádoucí účinky

na plody. Riziko teratogenicity je dále minimalizováno tím, že je lék podáván ve 3., méně často již ve 2. trimestru gravidity [2,3,5,20].

Literatura

1. Bacq Y, Myara A, Brechot MC et al. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1995; 22: 66–70.
2. Berkane N, Cocheton JJ, Brehier D et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. A retrospective study of 19 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 941–946.
3. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002; 1: 20–28.
4. Campos GA, Guerra FA, Izrael EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 23–26.
5. Davies MH, da Silva RC, Jones SR et al. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995; 37: 580–584.
6. Germain AM, Kato S, Carvajal JA et al. Bile acid increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 577–582.
7. Glantz A, Marschall HU, Lammert F et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399–1405.
8. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 109–111.
9. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S et al. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 210–211.

10. Jansen PL, Müller M. The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis. *Gut* 2000; 47: 1–5.
11. Lammert F, Marschall HU, Glantz A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012–1021.
12. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acid in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 313–318.
13. van Mil SW, Houwen RH, Klomp LW. Genetics of familial intrahepatic cholestasis syndromes. *J Med Genet* 2005; 42: 449–463.
14. Müllenbach R, Linton KJ, Wiltshire S et al. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003; 40: e70.
15. Palmer DG, Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review. *J Perinat Neonat Nurs* 2000; 14: 39–51.
16. Ribalta J, Reyes H, Gonzales MC et al. S-adenosyl-L-methionin in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology* 1991; 13: 1084–1089.
17. Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 169–170.
18. Savonius H, Riikonen S, Gylling H et al. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 323–325.
19. Trauner M, Boyer JL. Cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 216–231.
20. Zapata R, Sandoval L, Palma J et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005; 25: 548–554.

Adresa pro korespondenci/

Correspondence to:

MUDr. Zuzana Kokrdová

Gynekologicko-porodnické oddělení

Pardubická krajská nemocnice

Kyjevská 44

532 03 Pardubice

e-mail: kokrdova@nem.pce.cz