

Lekarz Anna Tarczyńska-Podraza

Wpływ wewnątrzmacicznego
zahamowania wzrostu płodu (IUGR) lub
nadciśnienia na pourodzeniowy stan
noworodka.

Rozprawa doktorska

II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Fuchs

Wrocław, 2021

Składam serdeczne podziękowania dla
Promotora dr hab. n. med. Tomasza Fuchsa
za opiekę, motywację do ciągłego doskonalenia, nadanie kształtu i pokazanie kierunku
poniższej pracy doktorskiej.

Dziękuję również mojej rodzinie
za nieustającą pomoc, przede wszystkim za ich wsparcie w całej mojej drodze edukacji,
od początków aż do momentu uzyskania tytułu doktora nauk medycznych.

Spis treści

1.	Wstęp.....	6
1.1	Ograniczenie wzrastania płodu (FGR)	6
1.1.1	Ograniczenie wzrastania płodu definicja	6
1.1.2	Ograniczenie wzrastania płodu etiologia	7
1.1.3	Ograniczenie wzrastania płodu objawy i powikłania.....	8
1.1.4	Ograniczenie wzrastania płodu postępowanie	8
1.2	Nadciśnienie tętnicze w ciąży (PIH)	9
1.2.1	Nadciśnienie tętnicze w ciąży definicja	9
1.2.2	Nadciśnienie tętnicze w ciąży etiopatogeneza	9
1.2.3	Nadciśnienie tętnicze w ciąży powikłania.....	10
1.2.4	Nadciśnienie tętnicze w ciąży postępowanie	10
1.2.5	Nadciśnienie tętnicze w ciąży leczenie	11
1.3	Badania diagnostyczne i wybrane parametry	12
1.3.1	Przepływ w tętnicy pępowinowej.....	12
1.3.2	Przepływ w tętnicy środkowej mózgu	14
1.3.3	Ocena wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR – Cerebral-Placental Ratio)16	
1.3.4	Przepływ w tętnicach macicznych	16
1.3.5	Ocena zapisu KTG	18
1.4	Ocena dobrostanu noworodka – jakie parametry i dlaczego.....	20
2.	Cele.....	21
3.	Materiał	22
4.	Metodologia	23
4.1	Kryteria włączenia do badania	23
4.2	Zbieranie danych do analizy.....	23
4.3	Analiza statystyczna	24
5.	Wyniki.....	25
5.1	Charakterystyka ogólna grupy badanej i kontrolnej.....	25
5.2	Grupa badana i kontrolna w USG.....	26
5.3	Grupa badana i kontrolna w KTG	28
5.4	Grupa badana i kontrolna w gazometrii	30
5.5	Grupa badana i kontrolna ocena noworodka	31
5.6	Analiza korelacji pomiędzy zmiennymi	34
6.	Dyskusja	38
7.	Wnioski	45
7.1	Wnioski – ogólnie.....	45

7.2	Realizacja celu 1 – porównanie wartości z badań diagnostycznych prenatalnych ze stanem pourodzeniowym noworodka	46
7.3	Realizacja celu 2 – Ocena użyteczności badań diagnostycznych prenatalnych w podejmowaniu decyzji o potrzebie hospitalizacji i optymalnym terminie rozwiązania ciąży u pacjentek z ograniczeniem wzrastania płodu i nadciśnieniem tętniczym wklajającym ciążę 46	
7.4	Realizacja celu 3 - Ocena przydatności wzbogacenia wskaźnika mózgowo-pępowinowego o przepływy w tętnicach macicznych.....	47
8.	Piśmiennictwo	48
9.	Spis tabel	59
10.	Spis wykresów.....	59
11.	Spis rysunków	60
12.	Streszczenie	61
13.	Abstract:	63

Zastosowane skróty

AEDV	(absent end-diastolic velocity) – brak przepływu końcoworozkurczowego
AC	(abdominal circumference) – obwód brzucha
CPR	(celebral-placental ratio) wskaźnik mózgowo-pępowinowy
CPUR	(cerebral-placental-uterine ratio) wskaźnik mózgowo-pępowinowo-maciczny
EFW	(estimation of fetal weight) – szacowana masa płodu
FGR	(fetal growth restriction) – ograniczenie wzrastania płodu
FHR	(fetal heart rate) akcja serca płodu
IUGR	(intrauterine growth restriction) wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania – obecnie częściej stosowany jako synonim jest skrót FGR (fetal growth restriction) - ograniczenie wzrastania płodu
KTG	kardiotokografia
MCA	(middle cerebral artery) – tętnica środkowa mózgu
PI	(pulsatility index) indeks pulsacji
PIH	(pregnancy induced hipertension) nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą
PE	(pre-eclampsia) stan przedrzucawkowy
NICU	(neonatal intensive care unit) – neonatologiczny oddział intensywnej terapii
REDV	(reversed end-diastolic velocity) – odwrócony przepływ końcoworozkurczowy
RI	(resistance index) – indeks oporu
SGA	(small for gestational age) płody zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego
UA	(umbilical artery) – tętnica pępowinowa
UtR	(uterine artery right) – prawa tętnica maciczna
UtL	(uterine artery left) – lewa tętnica maciczna

1. Wstęp

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu oraz nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą stanowią jedne z częstszych przyczyn okołoporodowej umieralności noworodków i rodzących [1]. W przypadku obu schorzeń, ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, jest wyższe niż w fizjologicznej ciąży [2]. Nadciśnienie tętnicze indukowane w ciąży wikła ok. 6-10% ciąż. Podobnie, ograniczenie wzrastania płodu występuje w ok. 3-10% ciąż. Często można je zaobserwować, jako współistniejące patologie ciąży, gdyż PIH może zwiększać ryzyko wystąpienia ograniczenia wzrastania płodu [3] [4].

Ok. 10% zgonów okołoporodowych noworodków jest związane z występowaniem FGR [5] [6].

Pomimo coraz doskonalszych metod diagnostycznych, ciężko zoptymalizować sposób monitorowania płodu, jak i termin rozwiązania ciąży powikłanej, zarówno wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania jak i nadciśnieniem tętniczym. Podjęto wiele prób, żeby ustalić jednoznaczne parametry badań diagnostycznych, które bez wątpliwości odpowiedzą na pytanie o dobrostan płodu oraz czy jego równowaga hemodynamiczna jest zachowana. Możliwe, że skorelowanie kilku z nich pozwoli na odpowiednią ocenę wyżej wymienionych patologii.

1.1 Ograniczenie wzrastania płodu (FGR)

1.1.1 Ograniczenie wzrastania płodu definicja

Najczęściej obowiązująca definicja kwalifikuje płody poniżej 10 centyla masy jako za małe w stosunku do wieku ciążowego [7].

Grupę tę należy podzielić na dwie podgrupy. Płody zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA), u których nie obserwuje się powikłań, jak w drugiej podgrupie – płodów z ograniczeniem wzrastania płodu. Grupa płodów SGA, to zdrowe noworodki z uwarunkowaniami genetycznymi do mniejszego wzrastania, u których nie obserwuje się zaburzeń hemodynamicznych, które można zaobserwować w trakcie badania przepływów w tętnicy pępowinowej, tętnicy środkowej mózgu czy w przewodzie żylnym płodu. Stanowią ok. 70% wszystkich mniejszych płodów. Natomiast 18-22% z nich ostatecznie urodzi się z wzrostem w granicach normy [8].

Pozostałe 30% mniejszych płodów stanowią płody z FGR. W tej grupie, pomimo potencjału genetycznego, płody nie wzrastają tak jak powinny oraz obserwuje się u nich większą umieralność wewnątrzmaciczną, jak i okołoporodową spowodowaną między innymi zaburzeniami hemodynamicznymi [9].

Kluczową kwestią jest podział hipotrofii oparty na okresie ciąży, w którym zostanie ona wykryta. Jeśli diagnozuje się go przed 32 tygodniem ciąży, nazywany jest wczesnym (20-30% przypadków), natomiast jeśli pierwszorazowo obserwowany jest po 32 tygodniu ciąży skategoryzowany jako późny FGR (70-80% przypadków) [10]. Z podziałem tym związana jest jego niżej opisana patogeneza.

Ważnym aspektem w diagnozowaniu FGR są **kryteria delfijskie**, które zostały opracowane w 2016r. przez międzynarodową grupę specjalistów, rozróżniające FGR od SGA. W porównaniu do innych definicji jest to ujednoczony sposób ułatwiający zakwalifikowanie danego płodu do odpowiedniej grupy.

W typie wczesnym FGR kryteria te to EFW lub AC < 3 centyla lub występowanie AEDV w UA albo, gdy EFW lub AC < 10 centyla i dodatkowo PI w UA lub Ut > 95 centyla.

Po 32 tygodniu ciąży, w typie późnym FGR, rozpoznajemy wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu jeśli szacowana masa (EFW) lub obwód brzucha płodu (AC) jest poniżej 3 centyla albo, gdy występują 2 z 3 kryteriów – EFW lub AC poniżej 10 centyla; spadek EFW lub AC o 2 kwartyle na siatce centylowej; CPR <5 centyla lub UA PI > 95 centyla [11].

Zanim wysunięte zostanie podejrzenie zahamowania wzrastania płodu, należy niezwykle uważnie zebrać wywiad dotyczący terminu ostatniej miesiączki, długości cyklu i szacowanego terminu porodu według badań USG wykonywanych na wczesnym etapie ciąży oraz w USG pierwszego trymestru. W przeszłości niezwykle ważnym elementem badania ginekologicznego, szczególnie w podejrzeniu FGR, była ocena wysokości dna macicy. W jednym z badań wykazano, że w ten sposób można zidentyfikować tylko 20% płodów SGA [10] [12].

Obecnie przy możliwościach badania USG, w którym możemy zmierzyć dokładnie każdy element płodu, parametr ten uznawany jest za zbyt mało czuły i stracił na wartości diagnostycznej. Badanie ultrasonograficzne płodu uznawane jest za kluczowe i referencyjne w diagnostyce FGR. Dzięki badaniu USG wykrywalność SGA w badaniu 3. trymestru wzrasta do 52-57% [12] [13].

Ważnym aspektem w trakcie diagnozowania FGR jest diagnostyka różnicowa przyczyn zahamowania wzrastania tj. czynniki infekcyjne, wady genetyczne lub anatomiczne u płodu [14].

1.1.2 Ograniczenie wzrastania płodu etiologia

Do niedawna istniał podział hipotrofii płodu na asymetryczną i symetryczną. Asymetryczna, czyli taka, w której tylko niektóre części płodu są mniejsze i symetryczna, gdzie cały płód, w każdym pomiarze znacznie odbiega od swojej normy wzrostu. Przyczyną hipotrofii symetrycznej były czynniki infekcyjne i genetyczne. Natomiast za przyczynę hipotrofii asymetrycznej uważano niewydolność łożyska i zaburzenia hemodynamiczne u płodu z tym związane. Okazało się, że podział ten jest nieprecyzyjny i w obu przypadkach etiologia może być inna niż założono. Ważniejszym aspektem, niż symetria wzrostu płodu, jest moment rozpoznania FGR, z uwagi na to, że wiąże się z nim schemat postępowania i monitorowania ciąży z takim rozpoznaniem [15].

Patogeneza ograniczenia wzrastania płodu nie jest jeszcze dokładnie poznana. Wg wyżej wspomnianego podziału hipotrofii patogeneza we wczesnym FGR, zazwyczaj jest związana z nieprawidłowym kariotypem płodu lub innymi wadami genetycznymi – 10-20%, w zależności od cytowanego autora [16] albo czynnikami infekcyjnymi (10%), gdzie umieralność okołoporodowa w obu przypadkach jest bardzo duża. Drugim rodzajem jest FGR późny, który kojarzy się głównie z niewydolnością łożyska narastającą wraz z trwaniem ciąży. To powoduje ograniczenie wzrastania płodu, jednak umieralność okołoporodowa jest tutaj znacznie mniejsza. Z uwagi na to, że badanie USG trzeciego trymestru nie jest wykonywane u każdej ciężarnej, późny FGR bywa nierozpoznany [10] [14] [15].

Znane są czynniki ryzyka, które można podzielić na matczyne, płodowe, środowiskowe oraz genetyczne. Wśród nich najczęściej wymieniane, to nadciśnienie tętnicze (30% pacjentek z

nadciśnieniem tętniczym towarzyszy ograniczenie wzrastania płodu) , stan przedrzucawkowy, obfite krwawienie w pierwszym trymestrze, powikłana cukrzyca, upośledzona funkcja nerek, zespół antyfosfolipidowy, nikotynizm, uzależnienie od narkotyków m.in. od kokainy, niska masa urodzeniowa rodziców, otyłość, niedowaga, obciążony zgonem wewnątrzmacicznym wywiad położniczy, wiek matki powyżej 40 roku życia i inne [9] [10].

W przypadku występowania takich czynników, można spodziewać się, że w naczyniach krwionośnych krążenia macicznego będzie występował przewlekły stan zapalny, co spowoduje nieprawidłowy rozwój naczyń spiralnych we wczesnej ciąży oraz nieprawidłową inwazję trofoblastu do nich. Proces ten określa się jako zaburzenia placentacji, które w konsekwencji stają się przyczyną FGR [15].

1.1.3 Ograniczenie wzrastania płodu objawy i powikłania

Z uwagi na postępującą niewydolność łożyska, dochodzi do stopniowej centralizacji krążenia płodu, przez co ograniczone staje się jego wzrastanie. Obserwuje się również zmniejszoną ilość ruchów płodu. Jednym z pierwszych objawów obserwowanych w badaniu USG płodu, jest wzrost oporu w tętnicy pępowinowej i obniżenie oporu w tętnicy mózgowej z następującymi w dalszym postępowaniu patologii, nieprawidłowymi przepływami w przewodzie żylnym. Przy rosnącym narastającym niedokrwieniu nerek płodu, obserwuje się zmniejszoną ilość wód płodowych aż do bezwrodzia. W zapisie KTG obserwuje się początkowo okresowe zawężenie oscylacji, zmniejszoną ilość i częstość akceleracji, a w ostateczności deceleracje, jako objaw nasilonego niedotlenienia płodu i zagrażającej wewnątrzmacicznej zamartwicy [15].

Konsekwencją ograniczenia wzrastania płodu jest tym większy wzrost częstości powikłań u noworodka, im mniejsza jego masa urodzeniowa [17]. Noworodki z niską masą urodzeniową częściej doświadczają kwasicy poporodowej, mają niższą punktację w skali APGAR i częściej trafiają na Oddział Intensywnej Terapii Noworodkowej [18].

Warto również wspomnieć teorii Barkera, inaczej nazywaną wywodzeniem się z życia płodowego chorób u ludzi dorosłych („Fetal Origins of Adult Disease”) [19].

Hipoteza ta mówi, że zdarzenia, które zaistniały w trakcie życia płodowego wyznaczają wzorzec procesów fizjologicznych w rozwijających się komórkach, tkankach i układach [19] [20]. W związku z tą teorią, w wyniku rozwoju FGR można spodziewać się również długofalowych powikłań. Zaliczamy do nich m.in. choroby metaboliczne oraz choroby układu krążenia z uwagi na tzw. programming w trakcie życia płodowego [21] [22]. Dodatkowo, zważywszy na gorszy stan pourodzeniowy, dzieci, które miały FGR częściej borykają się z problemami neurologicznymi [23] [24] [25] [26] [27] [28], a także doświadczają zaburzeń poznawczych i trudności w uczeniu się (20-40% dzieci po FGR badanych w wieku szkolnym) [29].

1.1.4 Ograniczenie wzrastania płodu postępowanie

Z uwagi na złożoną etiologię, nie ma celowanego leczenia ograniczenia wzrastania płodu.

W przypadku wykrycia zwiększonego ryzyka FGR w badaniu pierwszego trymestru zasadnym jest włączenie do leczenia aspiryny [14].

Przede wszystkim należy rozróżnić i wykluczyć z grupy ryzyka płody SGA. Nie obserwuje się u nich patologicznych przepływów, powikłań, ale wolniejsze wzrastanie płodu. W związku z czym płody z SGA można uznać jako wariant fizjologicznej ciąży. Po odpowiednim zdiagnozowaniu, jedynym możliwym postępowaniem jest ściśle monitorowanie płodu, decyzja o hospitalizacji w razie dodatkowych objawów pojawiających się w badaniach diagnostycznych. W razie wystąpienia wykładników mogących świadczyć o pogorszeniu się

jego dobrostanu - decyzja o wcześniejszym zakończeniu ciąży biorąc na szalę powikłania u noworodka wynikające z wcześniactwa jeśli konieczne będzie jej zakończenie przed 34 tygodniem ciąży.

W ciążach niedonoszonych z podejrzeniem FGR, w zależności od sytuacji klinicznej, zalecane jest podanie wcześniej sterydów celem przyspieszenia dojrzewania płuc płodu oraz zapobieganiu innym powikłaniom wcześniactwa [14].

W przypadku prawidłowego rozwoju ciąży przy potwierdzonym FGR, ale bez współistniejących patologii stanowiących jego powikłania, zalecane jest rozwiązanie ciąży w 38. Tygodniu ciąży [6] [30].

1.2 Nadciśnienie tętnicze w ciąży (PIH)

1.2.1 Nadciśnienie tętnicze w ciąży definicja

Wartością graniczną dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego w ciąży jest ciśnienie tętnicze powyżej lub równe wartości 140/90. Pacjentki z nadciśnieniem tętniczym możemy podzielić na dwie grupy: z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym, u których chorobę tę rozpoznano przed 20 tygodniem ciąży i które utrzymuje się ponad 6 tygodni po porodzie oraz nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą rozpoznany po 20 tygodniu ciąży i nie trwającym dłużej niż 6 tygodni po zakończeniu ciąży. Dodatkowo nadciśnienie tętnicze po 20 tygodniu wiążące się z białkomoczem, jest podstawą rozpoznania stanu przedzucawkowego (PE), który może być nałożony na nadciśnienie tętnicze przewlekłe lub może towarzyszyć nadciśnieniu wiktajacemu ciążę. Odpowiednie sklasyfikowanie nadciśnienia wymaga wnikliwego wywiadu z pacjentką.

Warto również wspomnieć o występowaniu nadciśnienia białego fartucha, w którym pomiary domowe są w normie natomiast te w gabinecie przekraczają normę. Należy pamiętać, że pojawianie się takiego nadciśnienia tętniczego jest również czynnikiem ryzyka rozwoju w ciąży stanu przedzucawkowego [31] [32].

1.2.2 Nadciśnienie tętnicze w ciąży etiopatogeneza

Dokładna etiopatogeneza rozwoju nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą i stanu przedzucawkowego nie jest znana. Podejrzewa się czynniki genetyczne, środowiskowe, a nawet dietetyczne, które wpływają na zaburzenia implantacji łożyska, nieprawidłowy rozwój naczyń spiralnych powodujących wysokooporowy – patologiczny, przepływ przez łożysko, a w efekcie nieprawidłowe krążenie maciczno-łożyskowe wymuszające na organizmie matki zwiększanie ciśnienia tętniczego, tak aby pozwolić na dalszy rozwój płodu [32] [33].

Dodatkowo w wielu pracach szeroko poruszany jest temat występowania markerów stresu oksydacyjnego, które można znaleźć u ciężarnych z ciążami powikłanymi m.in. nadciśnieniem tętniczym, preeklampsją czy FGR [34].

Podstawą do dalszych badań, było stwierdzenie, że w ciążach powikłanych preeklampsją stwierdzono, że naczynia spiralne zaopatrujące rozwijający się trofoblast w krew mają o połowę mniejszą średnicę i jest ich mniej niż w ciąży fizjologicznej [35]. Spowodowane jest to prawdopodobnie brakiem równowagi między łożyskowymi czynnikami proangiogennymi i antyangiogennymi. Pierwsze prace na ten rozpoczęto już 2003 roku [36]. Do czynników proangiogennych należy VEGF – vascular endothelial growth factor, PlGF – placental growth factor oraz TGF β – transforming factor β , których produkcja w stanie przedzucawkowym jest zmniejszona. Do czynników antyangiogennych zaliczamy sFlt-1 i sEng, które przeważają w przypadku występowania stanu przedzucawkowego. Zauważono również, że stężenie czynników proangiogennych oraz białka PAPP-A, jest zmniejszona u kobiet z preeklampsją występującą przed 34 tygodniem ciąży. Dzięki temu, ich obniżony

poziom można próbować wykorzystywać we wczesnej diagnostyce, jako markery predykcyjne wystąpienia tej patologii w późniejszej ciąży [37].

W opublikowanym artykule z kwietnia 2021 magazynu American Journal of Obstetrics and Gynecology dowiadujemy się o wykorzystaniu wyżej wymienionych markerów w przewidywaniu negatywnych skutków PE związanych z niewydolnością łożyska. W badaniu wykorzystano wskaźnik sFlt-1 podzielony przez PIGF, który korelował z nasileniem zmian w łożysku. Wykazano również, że wraz ze wzrostem wskaźnika sFlt-1/PIGF skracał się czas do porodu. Jest to niezwykle ważne odkrycie, gdyż poziomy tych markerów zmieniają się zanim dojdzie do klinicznej manifestacji PE [38].

Inny kierunek poszukiwań obrał chiński zespół badaczy, który poszukiwał przyczyn PIH poprzez analizę wytwarzania przeciwciał przez limfocyty B. Badanie pokazało, że limfocyty B u kobiet z PIH mogą być upośledzone funkcjonalnie, co może odpowiadać za komponentę zapalną w patogenezie PIH i tworzenie markerów stresu oksydacyjnego [39].

1.2.3 Nadciśnienie tętnicze w ciąży powikłania

Nadciśnienie tętnicze stanowi przyczynę 20-25% umieralności okołoporodowej ciężarnych m.in. dlatego, że jest przyczyną wielu nagłych sytuacji położniczych tj. odklejenie się łożyska skutkujące krwotokiem i zagrożeniem utraty życia przez ciężarną jak i płód. Do poważnych, matczyńskich, ostrych powikłań należy krwawienie śródczaszkowe, obrzęk płuc, ostra niewydolność nerek, encefalopatia czy retinopatia nadciśnieniowa. Największym ryzykiem wystąpienia powikłań obarczone są pacjentki, u których nadciśnienie tętnicze występuje dłużej niż 5 lat i z współistniejącymi chorobami takimi jak cukrzyca, otyłość, czy z obciążonym wywiadem położniczym [15]. Należy również wspomnieć o tym, że pacjentki, które przeszły PIH w trakcie ciąży, mają dużo większą szansę na rozwinięcie nadciśnienia tętniczego przewlekłego w późniejszym wieku – ryzyko względne 2,3 do 11, a także prawie dwukrotnie większe ryzyko tego, że zachorują w przyszłości cukrzycę typu 2. Dodatkowo pacjentki po przebytych stanach przedrzucawkowych mają dwukrotnie większe ryzyko udaru, arytmii serca oraz chorób nerek [40].

Jeśli chodzi o powikłania ze strony płodu, z uwagi na zagrażający stan przedrzucawkowy może wystąpić konieczność przedwczesnego zakończenia ciąży, co może skutkować powikłaniami wcześniactwa. Nawet jeśli poród odbędzie się w terminie porodu to nadciśnienie tętnicze stanowi ryzyko wystąpienia małej masy urodzeniowej oraz konieczności hospitalizacji w noworodkowym oddziale intensywnej terapii (NICU) [32].

Ciąża u kobiet z PIH częściej kończy się cięciem cesarskim (wg jednego z autorów 78.2% vs 40.9%, $p < 0.001$). W wielowymiarowych modelach regresji jednej z prac PIH był związany z ryzykiem wystąpienia FGR (OR 8.402; 95% CI 4.350–16.227) [3].

1.2.4 Nadciśnienie tętnicze w ciąży postępowanie

W przypadku stwierdzenia wysokiego ryzyka PE w badaniu USG pierwszego trymestru należy włączyć do leczenia aspirynę w dawce 75-160mg [14] [41]. W celu minimalizacji ryzyka PE aspiryna powinna zostać włączona przed 16 tygodniem ciąży, optymalnie w 12 tygodniu ciąży i kontynuowana do 35-37 tygodnia ciąży – różne zalecenia w zależności od źródła [41] [42]. Dodatkowo, jako prewencję PE, zaleca się przyjmowanie wapnia w dawce 600-1000 mg/dzień [43].

Po potwierdzeniu nadciśnienia tętniczego, również na podstawie pomiarów wykonywanych przez pacjentkę w domu, pierwszym krokiem jest modyfikacja stylu życia. Przewlekłe nadciśnienie tętnicze jest chorobą metaboliczną. Odpowiednia dieta, umiarkowana aktywność fizyczna dążąca do ścisłej kontroli wagi u pacjentek otyłych. Niezwykle istotne jest prawidłowe mierzenie ciśnienia tętniczego przez pacjentkę w domu. Jedną z zasad prawidłowego mierzenia ciśnienia tętniczego jest mierzenie ciśnienia w spoczynku, który wg

większości wytycznych powinien trwać ok. 10 minut. Kolejną zasadą jest mierzenie ciśnienia tętniczego na obu ramionach i branie pod uwagę wyniku, który jest wyższy oraz odpowiednie dobranie rozmiaru rękawa do pacjentki [41].

Ważna jest regularna kontrola pacjentek z nadciśnieniem tętniczym i zlecenie odpowiednich badań. Kluczowym jest badanie ogólne moczu, celem wykrycia ewentualnego białkomoczu oraz ocena enzymów wątrobowych, funkcji wątroby i funkcji nerek. Konieczna może okazać się konsultacja z kardiologiem lub hipertensjologiem, szczególnie w przypadku nadciśnienia tętniczego przewlekłego w ciąży oraz dodatkowe badania diagnostyczne takie jak - całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego, EKG lub echokardiografia serca. W przypadku nadciśnienia tętniczego wywołanego chorobą nerek, konieczna będzie również opieka nefrologa, a w przypadku pacjentek, którym towarzyszy cukrzyca w ciąży, opieka diabetologa. Zatem leczeniem takiej pacjentki powinien zajmować się cały zespół lekarzy, a ginekolog prowadzący ciążę powinien koordynować opiekę nad ciężarną [32].

Oprócz opieki specjalistów, ważne jest zaangażowanie w leczenie i monitorowanie swojego stanu zdrowia przez samą pacjentkę poprzez obserwowanie odczuwanych ruchów płodu, gdyż mniejsza aktywność ruchowa może świadczyć o niedotlenieniu płodu [44].

1.2.5 Nadciśnienie tętnicze w ciąży leczenie

Najskuteczniejszym leczeniem nadciśnienia tętniczego i stanu przedrzucawkowego jest działanie przyczynowe, czyli zakończenie ciąży. Biorąc pod uwagę jednak, że naszym pacjentem jest nie tylko matka, ale również płód trzeba w każdej sytuacji rozważyć plusy i minusy przedwczesnego zakończenia ciąży.

Leczeniem pierwszego rzutu nadciśnienia tętniczego jest leczenie hipotensyjne np. metyldopą, beta-adrenolitykiem (labetalol, metoprolol) czy antagonistą wapnia (nifedypina). Przeciwwskazane u kobiet w ciąży są inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonista receptora angiotensyny II i antagonisty receptora mineralokortykoidowego. Natomiast u kobiet w okresie prokreacyjnym, planujących ciążę, zasadnym jest zmodyfikować farmakoterapię przed zajściem w ciążę. Należy pamiętać o stopniowym obniżaniu ciśnienia tętniczego w przypadku jego wysokich wartości z uwagi na ryzyko gorszego przepływu przez łożysko, a w efekcie pogorszenie stanu płodu [32].

W razie stwierdzenia stanu przedrzucawkowego z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym lekami, ciąża nie powinna być zakończona później niż w 39 tygodniu. W przypadku wystąpienia ciężkiego stanu przedrzucawkowego z pogarszającymi się wartościami ciśnienia tętniczego lub zespołu HELLP przed 34 tygodniem ciąży, należy rozważyć kurs sterydoterapii - celem przyspieszenia dojrzewania płuc płodu i zapobiegania innym powikłaniom wcześniactwa - przed zakończeniem ciąży. Jeśli natomiast wystąpi rzucawka, która jest bezpośrednim zagrożeniem życia matki, konieczne jest natychmiastowe zakończenie ciąży niezależnie od jej zaawansowania [32].

1.3 Badania diagnostyczne i wybrane parametry

Biorąc pod uwagę zalecany sposób monitorowania płodów z ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym i ograniczeniem wzrastania płodu, a także przesłanki z piśmiennictwa, co do istotności statystycznej poszczególnych badań diagnostycznych do pracy wybrano kilka z nich, opisywanych poniżej.

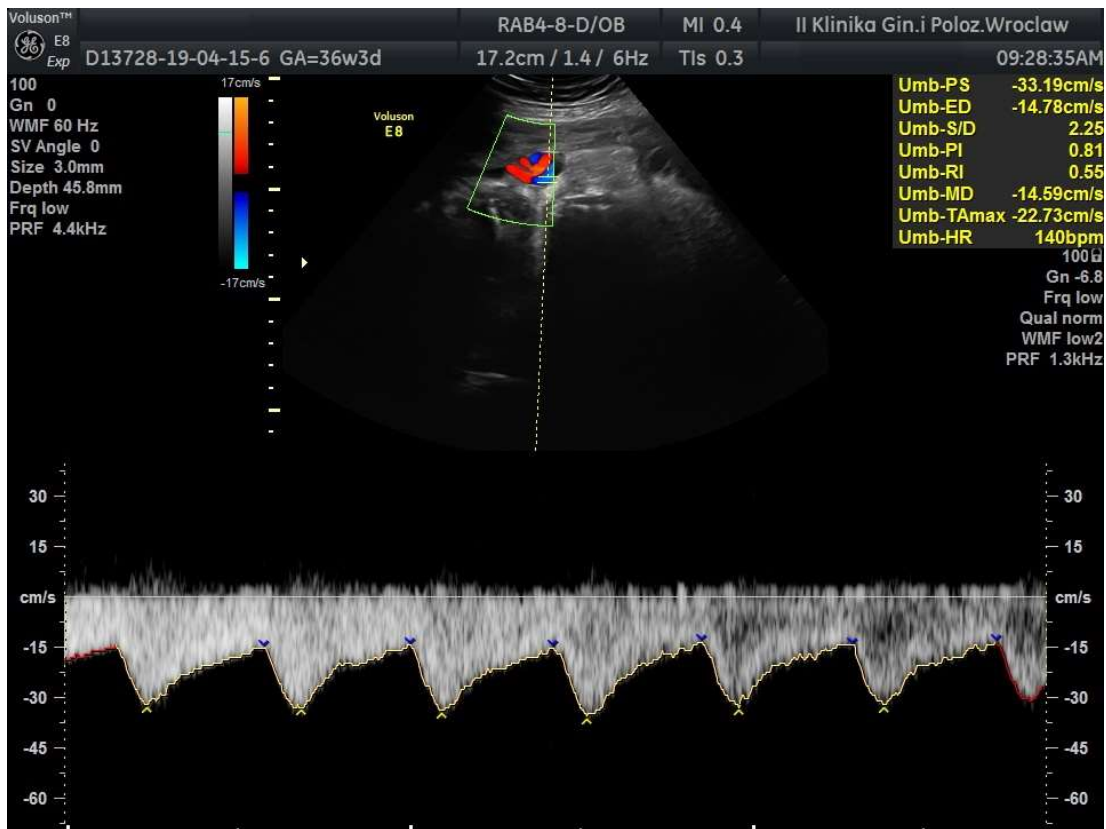
1.3.1 Przepływ w tętnicy pępowinowej

Jedną z prawdopodobnych przyczyn ograniczenia wzrastania płodu i nadciśnienia tętniczego wikłającego ciążę są zaburzenia w implantacji łożyska i wiążące się z tym później zaburzenia w krążeniu maciczo-łożyskowym. Zmiany w przepływie w tętnicy pępowinowej są objawem spadku wydolności tego krążenia. Dlatego właśnie jest to podstawowy pomiar dający już sam w sobie wstępny obraz o dobrostanie płodu [45].

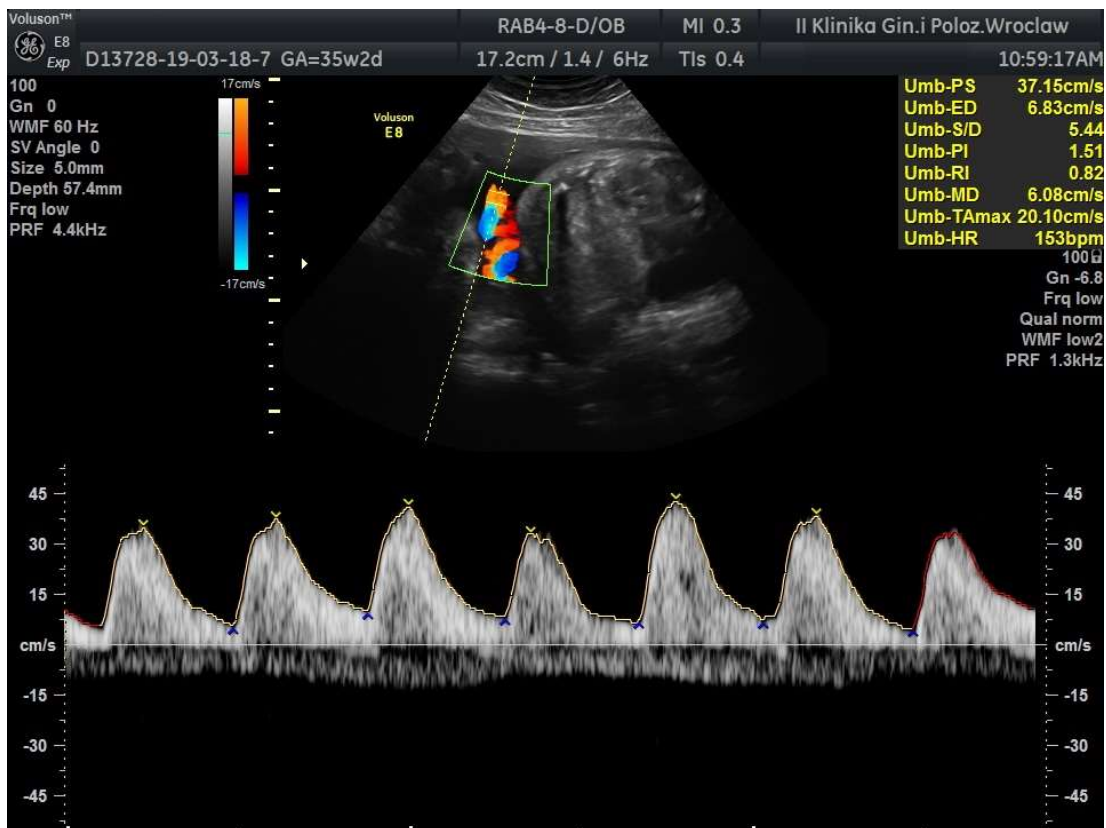
Pogarszający się przepływ w tętnicy pępowinowej ma swoją naturalną historię świadcząca o pogarszającym się stanie płodu. Pierwszym objawem nieprawidłowości przepływów, a w efekcie objawem zagrożenia płodu, jest podwyższony parametr oporu naczyniowego – indeks pulsacji (PI). Normy wartości PI wahają się zależnie od wieku ciążowego w związku rozwojem łożyska. Wg Gudmundssona i Marsala nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej definiowany jest jako PI większy niż dwa odchylenia standardowe od mediany [46].

Jego nieprawidłowa wartość może świadczyć o rosnącym przewlekłym niedotlenieniu płodu. W wyniku rosnącego oporu następnie można zaobserwować zanik fali rozkurczowej w echu dopplera UA, który nazywany jest AEDV (Absent End-Diastolic Velocity), a nawet odwrócenie prędkości końcoworozkurczowej, które nazywamy REDV (Reverse End-Diastolic Velocity) [47] [48].

Rysunek 1 Prawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej płodu u pacjentki z grupy kontrolnej.



Rysunek 2 Nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej płodu- wzrost PI - u pacjentki z grupy badanej.

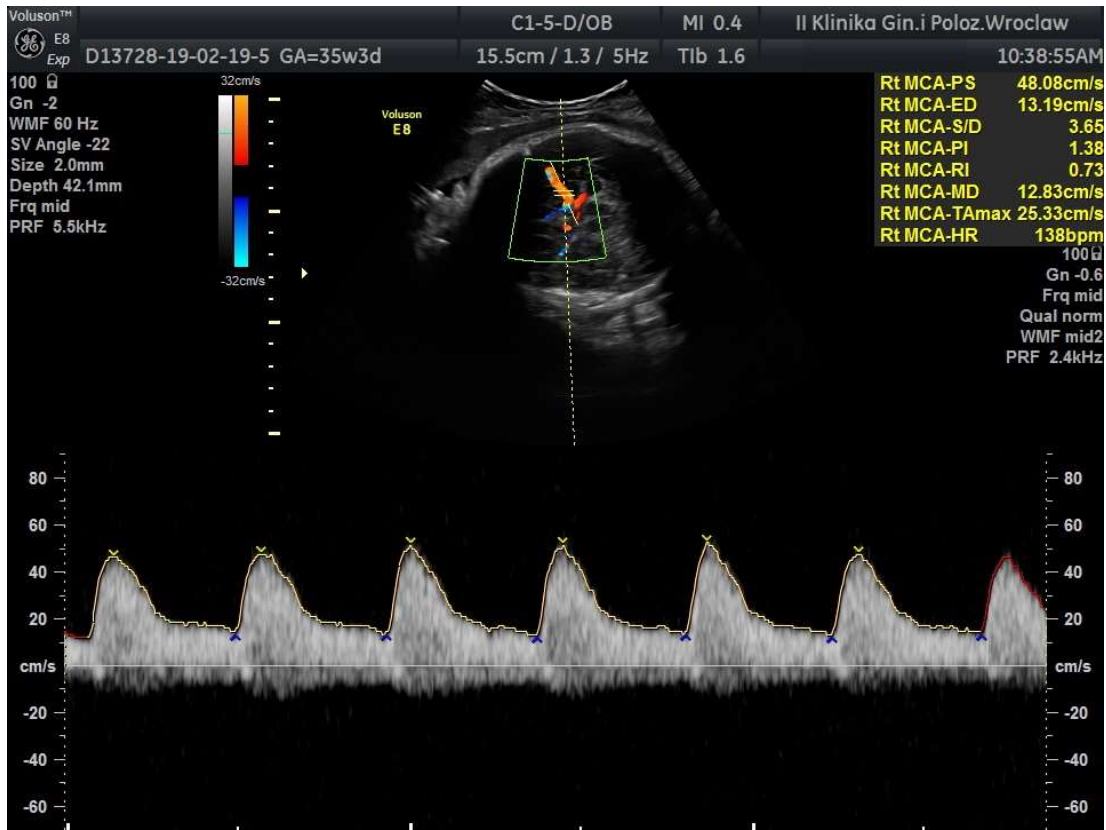


1.3.2 Przepływ w tętnicy środkowej mózgu

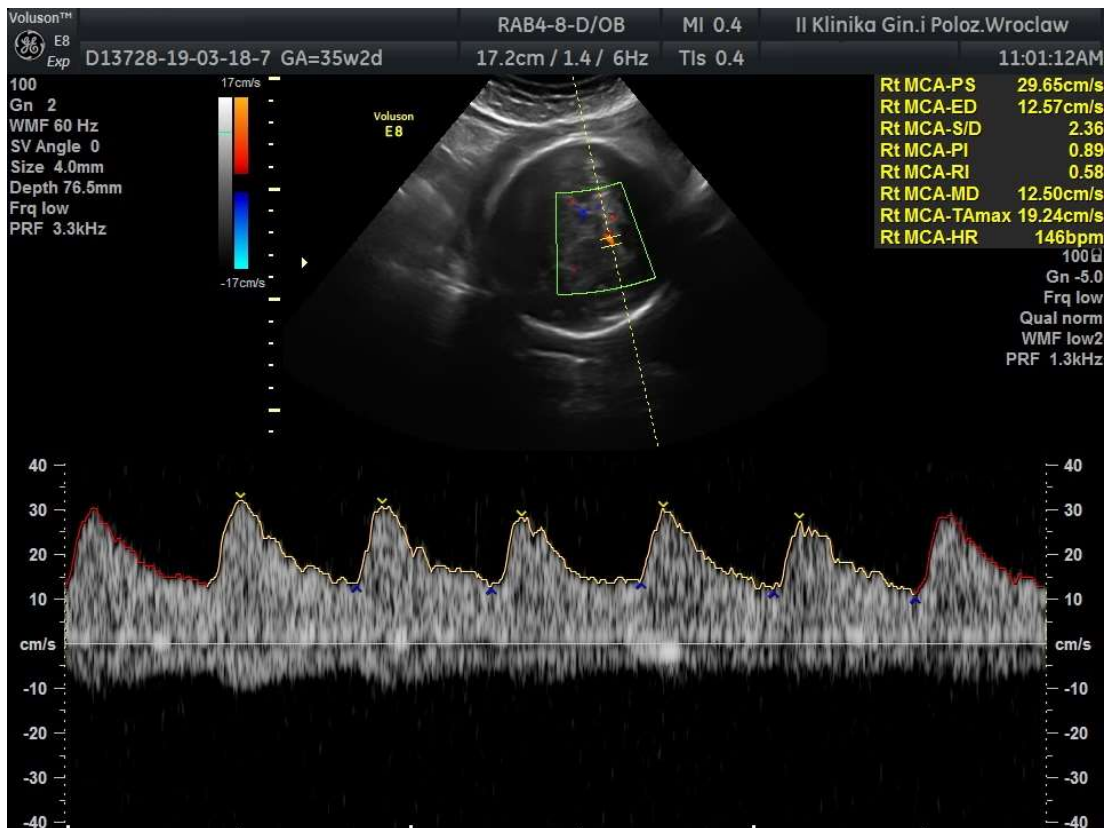
Istotnym elementem wchodzącym w skład oceny dobrostanu płodu jest pomiar przepływu w MCA. Kształt krzywej echa fali dopplera w MCA charakteryzuje się wysokimi wartościami fali skurczowej i niskimi rozkurczowej, określane jako kształt skalistego szczytu górskiego [47].

Przez tętnicę środkową mózgu, która stanowi przedłużenie tętnicy szyjnej wewnętrznej przepływa 80% krwi do każdej półkuli mózgu dzięki czemu pomiar dokonywany w jej zakresie stanowi wartość referencyjną do oceny krążenia mózgowego [49]. Tak samo jak w tętnicy pępowinowej, w krążeniu mózgowym indeks pulsacji ma najbardziej istotne znaczenie spośród mierzonych parametrów [47]. W przypadkach przewlekłego niedotlenienia płodu, które na przykład obserwujemy u płodów z ograniczeniem wzrastania lub z cięż powikłanych nadciśnieniem tętniczym, dochodzi do centralizacji krążenia. Prawidłowo ukrwione muszą być przede wszystkim mózg, serce i nadnercza płodu. Aby tak się stało w naczyniach tych narządów spada opór, rozszerzają się. To adaptacyjne zjawisko nazwano „brain-sparing effect”. Spadek PI, parametru odpowiadającemu oporowi naczyniowemu, powoduje zmianę kształtu echa fali dopplera powodując obniżenie fali skurczowej z podwyższeniem rozkurczowej, dzięki czemu możemy rozpoznać rosnące dla płodu zagrożenie [47]. Tak samo, jak w przypadku tętnicy pępowinowej normy w tętnicy środkowej mózgu różnią się zależnie od wieku ciążowego.

Rysunek 3 Prawidłowy przepływ w tętnicy środkowej mózgu płodu u pacjentki z grupy kontrolnej.



Rysunek 4 Nieprawidłowy przepływ w tętnicy środkowej mózgu płodu u pacjentki z grupy badanej.



1.3.3 Ocena wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR – Cerebral-Placental Ratio)

Dzięki połączeniu wartości z dwóch opisanych wyżej przepływów UA i MCA możemy otrzymać dużo dokładniejszy obraz dobrostanu płodu. Wykorzystując opisywane wartości PI otrzymujemy wskaźnik CPR (dzieląc PI z MCA przez PI z UA), który ma potencjalnie dużo większą wartość predykcijną pogorszenia stanu płodu w momencie spadku wskaźnika poniżej 1,0-1,07 [50] [51].

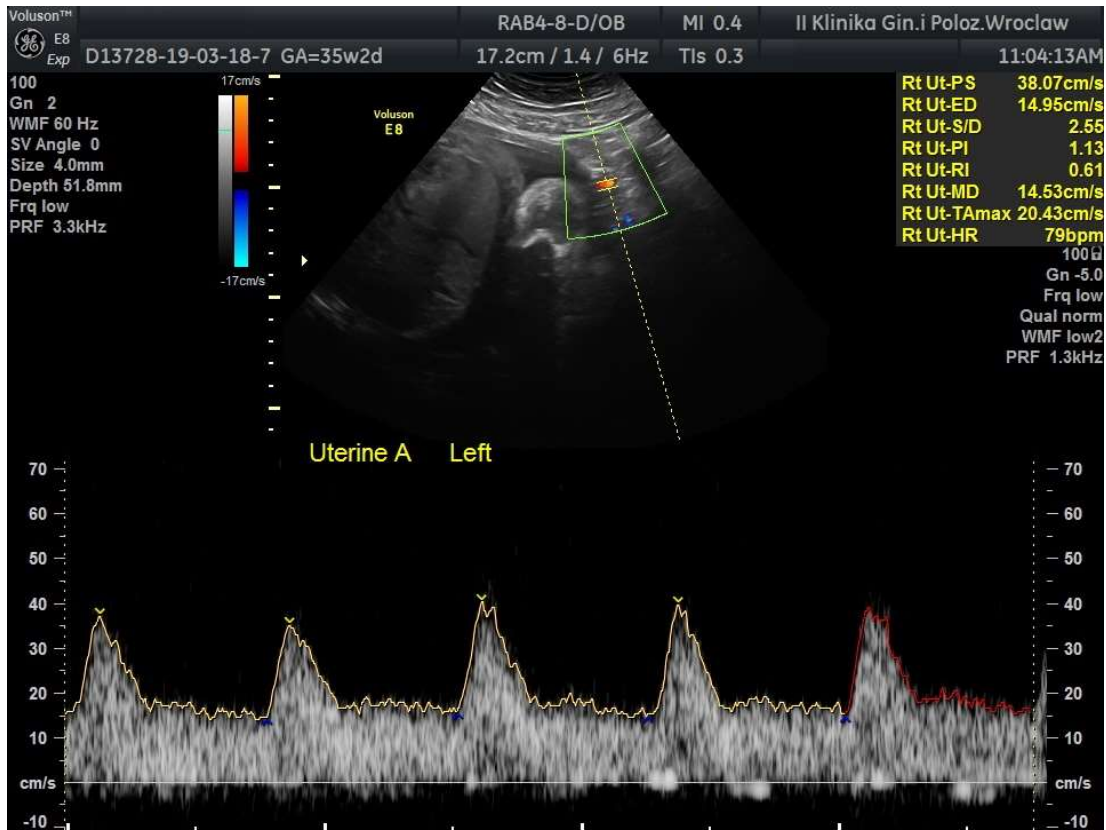
1.3.4 Przepływ w tętnicach macicznych

Z oceną przepływu w tętnicach macicznych w spotykamy się głównie w trakcie badania oceny ryzyka stanu przedrzucawkowego i FGR w I trymestrze [52].

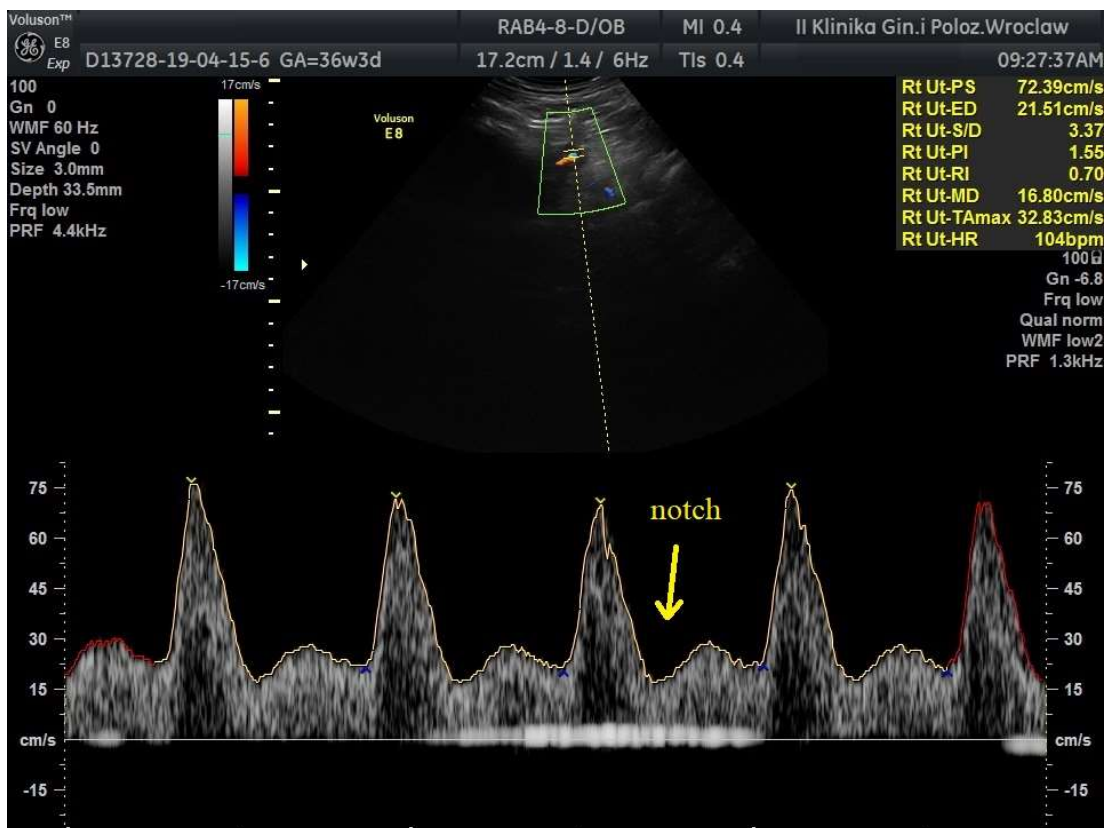
Najważniejszymi parametrami, które są mierzone w trakcie badania wydaje się być indeks pulsacji (PI), którego patologiczny wzrost świadczy o nieprawidłowym oporze w naczyniach docierających do łożyska, co może skutkować zmniejszonym dopływem krwi do płodu skutkując zahamowaniem wzrastania płodu [47]. Mierząc indeks pulsacji w tętnicach macicznych między 11+0 a 13+6 tygodniem ciąży oraz biorąc pod uwagę czynniki matczyne jesteśmy w stanie ocenić ryzyko wystąpienia preeklampsji, szczególnie ciężkiej PE o wczesnym początku [53].

Często ocenianym kryterium jest również występowanie wcięcia wczesnorozkurczowego tzw. „notch”, który fizjologicznie występuje do ok. 20-26 tygodnia ciąży, a w późniejszym terminie traktowany jest jako nieprawidłowy objaw. Rzadziej spotykana jest ocena przepływów w tętnicach macicznych w III trymestrze ciąży, która może być szczególnie cenna w przypadku ciąż powikłanych PIH [47].

Rysunek 5 Prawidłowy przepływ w tętnicy macicznej lewej u pacjentki z grupy kontrolnej.



Rysunek 6 Nieprawidłowy przepływ w tętnicy macicznej prawej z widocznym wcięciem wczesnorozkurczowym "notch" u pacjentki z grupy badanej.



1.3.5 Ocena zapisu KTG

Jedną z podstawowych metod oceny dobrostanu płodu jest wykonanie i analiza zapisu KTG płodu. Inaczej zapis KTG zwany jest testem niestresowym, czyli takim w trakcie którego nie występują skurcze macicy. Podstawowa wartość akcji serca płodu powinna mieścić się w granicach 110-160/min. Za fizjologię uznaje się, gdy w zapisie występują 2 akceleracje na 10 minut, nie występują deceleracje a zmienność, czyli liczba uderzeń na minutę, wynosi 5-25.

Na czynność serca płodu mają wpływ układ współczulny i przywspółczulny. Układ przywspółczulny, poprzez nerw błędny, powoduje zwolnienie akcji serca płodu, natomiast pobudzenie układu współczulnego powoduje jego przyspieszenie. Fizjologicznie u płodu dominuje układ przywspółczulny, stabilizując częstość akcji serca płodu na poziomie 110-160 uderzeń/minutę.

Podstawowa wartość uderzeń serca płodu na minutę jest kontrolowana przez chemoreceptory znajdujące się w obrębie łuku aorty i w tętnicach szyjnych, stymulowane zmianami stężenia tlenu we krwi płodu. Nagły spadek stężenia tlenu pobudza układ przywspółczulny, prowadząc do spadku akcji serca płodu interpretowanej i definiowanej w zapisie KTG jako deceleracja. Zatem deceleracja w zapisie KTG może być objawem niedotlenienia płodu. Przedłużające się zmniejszenie utlenowania krwi w aorcie prowadzi do aktywności układu współczulny, przyspieszając podstawową czynność serca. Stąd przedłużająca się tachykardia w zapisie KTG może oznaczać przewlekłe niedotlenienie płodu.

Baroreceptory znajdują się w łuku aorty, jak również w tętnicy szyjnej wspólnej oraz zatoce tętnicy szyjnej. W przypadku sytuacji stresowej dla płodu, jakim jest niedotlenienie, pobudzony układ adrenergiczny prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi płodu, co powoduje stymulację nerwu błędnego. W ten sposób aktywują układ przywspółczulny i dodatkowo hamują układ współczulny co w fizjologicznej sytuacji prowadzi do stabilizacji akcji serca, lecz w sytuacji nadmiernego stresu prowadzi do spadku ASP, czyli do deceleracji w zapisie KTG.

W wyniku działania układu nerwowego płodu na czynność jego serca opisaną powyżej w zapisie KTG możemy obserwować zmniejszoną zmienność, co będzie dawało zapis z oscylacją milczącą i zawężoną mogącą sugerować np. niedojrzałość płodu, sen płodu lub depresyjne działanie leków przyjmowanych przez matkę.

W przypadku przedłużającej się sytuacji, w której oscylacja jest zawężona może być objawem niedotlenienia płodu. Kolejną patologią jest również występowanie oscylacji skaczącej, w której zmienność wynosi powyżej 25 uderzeń na minutę i która może również oznaczać stan zagrożenia płodu. Zmienność można podzielić na krótkoterminową – STV (short term variability), czyli różnicą między trwaniem następujących po sobie cykli pracy serca i długoterminową – LTV (long term variability), gdzie różnica dotyczy czasem trwania kilkunastu cykli pracy serca płodu. Jednym z najbardziej przydatnych parametrów w analizie jakościowej KTG jest właśnie zmienność krótkoterminowa. Wiele prac naukowych wykazało korelację spadku tego parametru poniżej 3 ms z wewnątrzmacicznym niedotlenieniem płodu i z gorszym stanem noworodka po urodzeniu [54] [55] [56] [57] [58].

Pacjentka:		ZAPIS:	
Nr Ident.:	PESEL:	Data urodz.:	
ANALIZA ŚREDNIA z całego zapisu			
<u>Sygnal FHR</u>		<u>Zjawiska</u> <u>Liczba : częstość</u>	
Strata sygnału:	3,2 %	Akceleracje:	0 : 0,0 /godz
Podstawowa wartość:	163,4 bpm	Deceleracje	0 : 0,0 /godz
Średnia linia podstawowa:	163,3 bpm	Skurcze:	0 : 0,0 /godz
Falowanie linii podstawowej:	16,4 bpm	<u>Ruchy płodu</u>	
<u>Tachykardia</u> (liczba : łączny czas trwania)		sygnalizowane:	0 : 0,0 /godz
umiarkowana (>160 bpm):	1 : 21,0 min	wykrywane FMP :	31 : 88,6 /godz
ciężka (>180 bpm):	0 : 0,0 min	udział FMP :	13,2 %
<u>Bradykardia</u> (liczba : łączny czas trwania)		<u>Akceleracje</u>	
umiarkowana (< 110 bpm):	0 : 0,0 min	typ A (>10 bpm, >15 sek):	0
ciężka (< 100 bpm):	0 : 0,0 min	typ B (>15 bpm, >30 sek):	0
<u>Okresy zmienności</u> (średnia : łączny czas trwania)		typ C* (>15 bpm, >20 sek):	0
wysoka (> 32 ms):	ms : 0 min	* - skojarzone z ruchem	
niska (< 30 ms):	10,7 ms : 20 min	<u>Deceleracje</u>	
<u>Oscylacje</u>		typ A (>15 bpm, >15 sek):	0
wartość średnia:	5,4 bpm	typ B (>20 bpm, >30 sek):	0
0 - milcząca (< 5 bpm):	57,1 %	typ C* (>15 bpm, >15 sek):	0
I - zawężona (5 - 10 bpm):	33,3 %	* - skojarzone ze skurczem	
II - falująca (10 - 25 bpm):	9,5 %	<u>Skurcze</u>	
III - skacząca (> 25 bpm):	0,0 %	typ A (>20 j, >15 sek):	0
<u>Zmienność FHR</u>		typ B (>30 j, >30 sek):	0
		<u>wg De Haan'a</u>	<u>wg Yeh'a</u>
Długoterminowa	LTV: 12,1 ms	LTI: 4,6	II: 0,0019
Krótkoterminowa	STV: 2,3 ms	STI: 0,005	DI: 4,2
II Katedra i Klinika Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii AM we Wrocławiu, ul. BOROWSKA 213, 50-556 Wrocław			MONAKO

1.4 Ocena dobrostanu noworodka – jakie parametry i dlaczego

W trakcie porodu płód, którym zajmuje się lekarz ginekolog pośrednio poprzez badanie pacjentki, staje się noworodkiem, czyli pacjentem neonatologa. Szacuje się, że ok. 10% noworodków wymaga dodatkowego wsparcia po porodzie, a 1% wymaga resuscytacji [59].

Aby prawidłowo ocenić sens wykonywanych badań prenatalnie opisywanych powyżej należało zastanowić się, które z parametrów pourodzeniowych powiedzą najwięcej o stanie ogólnym noworodka. Oczywiście skalą oceniającą dobrostan rodzącego się noworodka jest powszechnie używana skala APGAR, którą ocenia się w 1., 3., 5. i 10. minucie życia. Ocena skali w 5. minucie jest szczególnie istotna jeśli chodzi o rokowanie dla rozwoju neurologicznego dziecka w pierwszym roku życia [60].

Oprócz standardowo używanej skali APGAR, wiarygodną metodą oceny stanu pourodzeniowego noworodka jest gazometria krwi pobieranej z tętnicy pępowinowej w trakcie porodu. Dzięki gazometrii jesteśmy w stanie szybko ocenić równowagę kwasowo-zasadową, czy u noworodka stwierdza się kwasicę metaboliczną czy hipoksję po porodzie co będzie wpływało na jego rokowania w przyszłości [61].

Najważniejszym parametrem w gazometrii jest pH, dzięki któremu możemy określić stopień kwasicy u potencjalnie niedotlenionego noworodka. Wg różnych prac, jego norma oscyluje powyżej wartości 7,26 w tętnicy pępowinowej i 7,35 w żyły pępowinowej.

Poza tym, uważany za istotny jest niedobór zasad, którego norma wynosi ok. 3-5. Jednak normy te w większości badań odnoszą się do noworodków donoszonych z ciąż pojedynczych [62].

Wartość niedoboru zasad uznawana jest za dokładniejszy wskaźnik występowania kwasicy metabolicznej niż samo pH i zależy również od poziomu P_{CO_2} [63]. Co ciekawe w jednej z prac wykazano, że niedobór zasad pobierany z krwi ze skalpu noworodka, w korelacji nieprawidłowości z zapisu KTG, oceny APGAR z 5 minuty jest dobrym predyktorem okołoporodowej zamartwicy [64].

Niezależnym kryterium oceny stanu noworodka uwzględnionym w autorskim badaniu było to, ile dni noworodek był hospitalizowany po urodzeniu – w przypadku porodu fizjologicznego bądź cięcia cesarskiego jest to w tutejszej Klinice ok. 2-3 dni. Hospitalizacja pacjentki była wydłużona, jeśli wymagane było leczenie jej noworodka w Neonatologicznym Oddziale Intensywnej Terapii. Fakt ten odnotowywano jednak osobno, jako kryterium dobrostanu noworodka po porodzie.

2. Cele

1. Porównanie wartości badań diagnostycznych prenatalnych (m.in. w USG płodu wskaźnik mózgowo-pępowinowy i przepływy w tętnicach macicznych matki oraz STV) ze stanem pourodzeniowym noworodka.
2. Ocena użyteczności praktycznej badań diagnostycznych prenatalnych w podejmowaniu decyzji o potrzebie hospitalizacji i optymalnym terminie rozwiązania ciąży u pacjentek z opisywanymi w pracy patologiami ciąży.
3. Ocena przydatności wzbogacenia wskaźnika mózgowo-pępowinowego o przepływy w tętnicach macicznych, w ocenie wewnątrzmacicznego dobrostanu płodu, w podejmowaniu decyzji dotyczącej zakończenia ciąży.

3. Materiał

Analiza retrospektywna i prospektywna pacjentek hospitalizowanych na oddziale patologii ciąży w II Klinice Ginekologii i Położnictwa Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Analizowane dane pochodzą od ciężarnych pacjentek w ciąży pojedynczej, które urodziły pomiędzy 28 a 42 tygodniem ciąży w latach 2014-2019.

Zostały one podzielone na 3 grupy:

Grupa kontrolna - I - Ciąże o prawidłowym przebiegu (49 pacjentek)

Grupa badana - II - ciężarne hospitalizowane z uwagi na obserwację w kierunku FGR, ale u których nie stwierdzono aberracji chromosomowych, wad wrodzonych lub potwierdzonych zakażeń, które mogłyby stanowić bezpośrednią przyczynę zatrzymania wzrastania płodu. W grupie badanej pozostawiono pacjentki z podejrzeniem FGR z uwagi na niewydolność łożyska.

Grupa badana - III - PIH i/lub nadciśnieniem tętniczym przewlekłym i/lub stanem przedrzucawkowym.

Pacjentki z grupy II i III zostały uwzględnione, jako jedna grupa badana (81 pacjentek), z uwagi na podobną etiologię i patofizjologię obu opisywanych schorzeń oraz pojawianie się ich w grupie badanej, jako choroby współistniejące.

4. Metodologia

4.1 Kryteria włączenia do badania

Do grupy badanej były włączane ciężarne pacjentki między 28 a 40 tygodniem ciąży, u których wysunięto podejrzenie FGR na podstawie badania USG i/lub były leczone z uwagi na PIH lub preeklampsję, po uzyskaniu od nich pisemnej zgody na udział w badaniu oraz zgody na przetwarzanie danych osobowych RODO. U pacjentek, które do Kliniki trafiły dopiero po 39. tygodniu ciąży, biorąc pod uwagę prawidłowy stan matki i płodu, indukcja porodu następowała później niż w zalecany okresie. W efekcie w grupie badanej, znajdują się pacjentki, które urodziły nawet po ukończonym 40. tygodniu ciąży.

Kryterium wyłączającym z grupy badanej było stwierdzenie w przebiegu ciąży w dotychczas wykonanych badaniach wady chromosomalnej płodu, podejrzenia infekcji wewnątrzmacicznej płodu lub innych wad wrodzonych. Z badania wykluczono również pacjentki, u których nie udało się zebrać wystarczającej ilości danych, aby włączyć je do analizy statystycznej.

Do grupy kontrolnej włączane były pacjentki o fizjologicznym przebiegu ciąży pojedynczej po uzyskaniu wyżej wymienionych zgód. W trakcie wywiadu weryfikowany był wiek ciążowy pacjentki zgodnie z obowiązującymi zasadami – u pacjentek miesiączkujących regularnie, pewnych daty ostatniej miesiączki, termin porodu wg daty ostatniej miesiączki. U pozostałych przyjmowany był termin porodu obliczany na podstawie badania USG z pierwszego trymestru również wtedy, kiedy daty te różniły się o 7 dni lub więcej.

4.2 Zbieranie danych do analizy

W pierwszej kolejności projekt polegał na wyselekcjonowaniu odpowiednich parametrów, które miały być analizowane w dalszej pracy. W wyborze kierowano się doniesieniami z literatury światowej, co do istotności wybranego parametru w przewidywaniu dobrostanu płodu i stanu pourodzeniowego noworodka.

Następnie przeprowadzano minimum 30 minutowy zapis kardiokograficzny wykonywany aparatem firmy Philips podłączony do systemu MONAKO - Wielostanowiskowego Systemu Nadzoru Położniczego firmy ITAM-SYSTEM Zabrze. Badanie kardiokograficzne wykonywane jest u pacjentek w ciąży fizjologicznej raz dziennie natomiast w ciąży patologicznej minimum dwa razy dziennie. Do bazy danych brano było pod uwagę badanie wykonane do 24 godzin przed porodem. Wykluczono zapisy, które były wykonywane już w trakcie rozpoczynającej się akcji porodowej oraz te, które były przerwane lub utrata sygnału wynosiła powyżej 10% uznając wyżej wymienione kryteria kwalifikujące zapis KTG jako niediagnostyczny. Dane pochodziły z systemowej analizy całego zapisu. Brano pod uwagę parametry takie jak: podstawowa wartość akcji serca płodu (FHR), falowanie linii podstawowej, obecność tachykardii, bradykardii, deceleracji, procent ruchów płodu, procent w jakim oscylacja była milcząca, zawężona, falująca czy skacząca, a także zmienność krótkoterminową i długoterminową.

Kolejnym etapem było wykonanie u pacjentek badania USG płodu z oceną przepływów w tętnicy pępowinowej (UA), środkowej mózgu (MCA) oraz w prawej i lewej tętnicy macicznej pacjentki (Ut) w zależności od położenia łożyska. Rejestrowano przypadki, w których w tętnicy pępowinowej dochodziło do braku lub odwrotnego przepływu rozkurczowego (AEDV lub REDV). Aby wyniki miały jak największą wartość predykcijną jeśli chodzi o stan pourodzeniowy noworodka, brano pod uwagę badanie wykonane do 3 dni przed porodem. Wszystkie badania wykonywane były przez tę samą osobę.

Wszystkie przepływy oceniane były na aparacie GE Voluson E8 EXPERT oraz wykonywane głowicą typu convex 1-5 MHz. Przepływy w tętnicy pępowinowej były mierzone w wolnej pętli pępowiny, kąt insonacji w trakcie pomiaru nie przekraczał 30 stopni [47]. Przepływ w tętnicy środkowej mózgu był mierzony ok. 1cm od koła tętniczego mózgu Willisa unikając nadmiernego ucisku na główkę płodu. Kąt insonacji nie przekraczał 30 stopni [47].

By ocenić przepływ w tętnicy macicznej przyłożona została głowica do prawego i lewego dołu biodrowego, otrzymana fala doppler oceniana była ok. 1cm od skrzyżowania tętnicy macicznej z tętnicą biodrową zewnętrzną. Kąt insonacji nie przekraczał 30 stopni [47].

Następnie po porodzie spisywano oceniane przez lekarzy neonatologów parametry stanu pourodzeniowego noworodka. Były to punkty w skali APGAR w 1., 3., 5. i 10. minucie życia noworodka, wyniki gazometrii pobranej w trakcie porodu z tętnicy pępowinowej– pCO₂, pO₂, pH, anion gap. Odnotowywano również masę urodzeniową, sposób rozwiązania ciąży (cięcie cesarskie czy poród siłami natury), ilości dni od urodzenia do wypisu oraz fakt czy pojawiła się konieczność hospitalizacji noworodka w Neonatologicznym Oddziale Intensywnej Terapii.

4.3 Analiza statystyczna

Zmienne o charakterze jakościowym opisano podając liczbę wskazań na wyłonione kategorie (n) oraz odpowiadający im odsetek (%). Dla zmiennych na skalach ilościowych wyliczono średnią arytmetyczną (M), medianę (Me), odchylenie standardowe (SD) oraz podano wartości minimalną (Min) i maksymalną (Max). Zgodność z rozkładem normalnym badano testem Shapiro-Wilka. Z uwagi na fakt, iż nie zostały spełnione wymagania dotyczące stosowania metod parametrycznych weryfikacje hipotez statystycznych przeprowadzono metodami nieparametrycznymi. Użyto: testu U Manna-Whitneya, testu niezależności chi-kwadrat (przy niewielkich liczebnościach oczekiwanych stosowano poprawkę Yatesa) oraz współczynnika korelacji rangowej R Spearmana. Założono poziom istotności $\alpha=0,05$, za istotne statystycznie uznawano wyniki, gdy wyliczone prawdopodobieństwo testowe p spełniało warunek $p \leq 0,05$. Obliczenia wykonano w pakiecie Statistica 10.0 (Statsoft; 2011).

5. Wyniki

5.1 Charakterystyka ogólna grupy badanej i kontrolnej

Badanie objęło 81 pacjentek.

59 z nich było obserwowanych w kierunku FGR.

17 pacjentek obserwowano z uwagi na PIH lub ze stwierdzonym stanem przedzucawkowym.

U 5 pacjentek stwierdzano współistnienie tych chorób.

Grupa kontrolna składała się z 49 pacjentek.

Analiza przeprowadzona przy wykorzystaniu testu U Manna-Whitneya, **nie wykazała istnienia istotnych statystycznie różnic w wieku pomiędzy kobietami z grupy badanej (M=31,96) i kontrolnej (M=30,53) (p=0,074)**. Warto jednak zauważyć, iż wartość wyliczonego prawdopodobieństwa testowego jest bliska założonemu poziomowi istotności (tendencja statystyczna). Grupa kontrolna charakteryzowała się nieco wyższymi wartościami średnich arytmetycznych oraz median zaprezentowanymi w poniższej tabeli.

Tabela 1 Wiek pacjentek w grupie badanej i kontrolnej.

Wiek pacjentek	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Badana	81	30,53	30	20	38	4,58	-1,79	0,074
Kontrolna	49	31,96	32	21	40	4,74		

Nie było statystycznie istotnych różnic między sposobami zakończenia ciąży porównując obie grupy (p=0,350).

Tabela 2 Sposób rozwiązania ciąży w grupie badanej i kontrolnej.

Sposób rozwiązania ciąży	Grupa badana		Grupa kontrolna	
	N	%	N	%
PSN	13	16,05%	5	10,20%
CC	68	83,95%	44	89,80%
Ogółem	81	100,00%	49	100,00%
Wynik testu chi-kw.	$\chi^2=0,87$; $df=1$; $p=0,350$			

5.2 Grupa badana i kontrolna w USG

W przypadku przepływów w tętnicy pępowinowej, analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami jeśli chodzi o S/D ($p=0,730$).

Natomiast zarówno w UA PI jak i UA RI różnica pomiędzy grupą badaną i kontrolną była istotna statystycznie ($p<0,001$).

Tabela 3 Przepływy w tętnicy pępowinowej płodu w grupie badanej i kontrolnej.

UA S/D	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	73	2,85	2,62	1,48	7,56	1,01	0,34	0,73
Kontrolna	49	2,59	2,66	1,9	3,2	0,36		
UA PI	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	73	0,99	0,98	0,32	1,77	0,27	4,06	<0,001
Kontrolna	49	0,84	0,84	0,65	0,99	0,09		
UA RI	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	73	0,63	0,62	0,33	1,79	0,17	4,96	<0,001
Kontrolna	49	0,54	0,53	0,45	0,65	0,05		

Jeśli chodzi o występowanie zjawisk AEDV jak i REDV trzeba zauważyć, że występują one jedynie w grupie badanej, jednak niewielka liczebność przypadków nie pozwala na przeprowadzenie analizy statystycznej.

Porównując przepływy w MCA istotne statystycznie różnice otrzymano w MCA S/D oraz w MCA PI ($p<0,001$), ale już nie w MCA RI ($p=0,370$).

Tabela 4 Przepływy w tętnicy środkowej mózgu płodu w grupie badanej i kontrolnej.

MCA S/D	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	73	3,96	3,56	2,19	9,19	1,44	-3,60	<0,001
Kontrolna	49	4,87	4,66	2,82	8,98	1,55		
MCA PI	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	73	1,40	1,37	0,82	2,27	0,33	-3,36	0,001
Kontrolna	49	1,62	1,76	1,06	2,20	0,34		
MCA RI	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	73	0,73	0,72	0,54	0,97	0,08	0,90	0,370
Kontrolna	49	0,73	0,69	0,64	0,84	0,09		

Jednym z najważniejszych otrzymanych wyników pracy autorskiej jest wykazanie istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną a kontrolną, w zakresie wskaźnika mózgowo-pepowinowego, czyli wartość MCA PI podzielony przez wartość UA PI (p<0,001).

Minimalną wartość jaką osiągnął było 0,25 a maksymalną 3,53. Mediana wyniku w grupie badanej wynosiła 0,75, a w kontrolnej 1,96. Średnia arytmetyczna dla grupy badanej wyniosła M=0,93, a odchylenie standardowe SD=0,53. Wartości wyliczone dla grupy kontrolnej wyniosły odpowiednio: M=1,95 oraz SD=0,42.

Tabela 5 Wskaźnik mózgowo-pepowinowy (CPR - cerebro-placental ratio) w grupie badanej i kontrolnej.

MCA PI/UA PI	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Badana	67	0,93	0,75	0,25	3,53	0,53	-7,96	<0,001
Kontrolna	49	1,95	1,96	1,13	2,82	0,42		

W przypadku przepływów w tętnicach macicznych istotnie statystycznie różnice wykazano jedynie w Ut S/D prawej oraz w Ut PI lewej mierzonej w zależności od lokalizacji łożyska. Dodatkowo, prawdopodobnie z uwagi na te właśnie dane, otrzymano **statystycznie istotną różnicę licząc wskaźnik mózgowo-maciczny biorąc pod uwagę PI MCA podzielone przez PI Ut lewej (p<0,001).**

Tabela 6 Wybrane parametry przepływów w tętnicach macicznych pacjentek w grupie badanej i kontrolnej.

Ut S/D prawa	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	23	2,73	2,29	1,59	6,48	1,22	-4,01	<0,001
Kontrolna	49	4,58	4,55	1,78	7,99	1,93		
Ut PI lewa	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	22	1,07	0,99	0,44	2,46	0,56	3,04	0,002
Kontrolna	49	0,67	0,65	0,33	0,99	0,2		
Wskaźnik mózgowo-maciczny Ut lewa	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	18	1,38	1,12	0,52	3,21	0,8	-4,29	<0,001
Kontrolna	49	2,73	2,38	1,09	5,67	1,17		

5.3 Grupa badana i kontrolna w KTG

Analiza nie wykazała różnic w podstawowej wartości akcji serca płodu ($p=0,086$), której średnia arytmetyczna w grupie kontrolnej wyniosła 135,41, a w badanej 137,70. Podobna sytuacja zaistniała w przypadku średniej linii podstawowej ($p=0,314$), a średnie arytmetyczne wynoszą odpowiednio 134,92 w grupie kontrolnej i 136,1 w badanej.

Tabela 7 Podstawowa wartość i średnia linia podstawowa w grupie badanej i kontrolnej.

Podstawowa wartość	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Badana	81	137,80	137,70	114,00	163,00	9,20	1,72	0,086
Kontrolna	49	135,41	135,00	121,00	156,00	8,24		
Średnia linia podstawowa	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Badana	81	136,15	136,10	35,20	219,40	17,38	1,01	0,314
Kontrolna	49	134,92	135,00	122,00	160,00	8,14		

Pomimo tego większość parametrów z KTG, istotnie statystycznie różniła się w grupie badanej i kontrolnej.

Wartość falowania linii podstawowej była istotnie statystycznie niższa niż w grupie badanej ($p=0,003$).

Tabela 8 Falowanie linii podstawowej w grupie badanej i kontrolnej.

Falowanie linii podstawowej	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Badana	81	11,07	11,00	5,00	32,40	3,59	-3,00	0,003
Kontrolna	49	13,49	12,00	4,00	21,00	4,61		

W każdym z rodzajów oscylacji znaleziono istotne statystycznie różnice. Grupa badana charakteryzowała się statystycznie częstszym występowaniem oscylacji milczącej (p=0,034) i zawężonej (p=0,018). Natomiast w grupie kontrolnej przeważała oscylacja falująca (p=0,009).

Tabela 9 Rozkład procentowy oscylacji milczącej, zawężonej, falującej i skaczącej w grupie badanej i kontrolnej.

Oscylacja milcząca [%]	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	81	9,88	3,60	0,00	72,50	14,51	2,12	0,034
Kontrolna	49	4,35	1,00	0,00	28,00	6,47		
Oscylacja zawężona [%]	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	81	27,32	25,90	0,00	62,50	14,94	2,37	0,018
Kontrolna	49	20,02	22,00	0,00	40,00	15,25		
Oscylacja falująca [%]	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	81	43,43	45,50	0,00	85,20	16,85	-2,60	0,009
Kontrolna	49	51,53	53,00	25,00	78,00	13,15		
Oscylacja skacząca [%]	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	81	7,90	5,60	0,00	50,00	8,64	-3,73	<0,001
Kontrolna	49	15,29	14,00	0,00	40,00	11,14		

Związek znaleziono również pomiędzy przynależnością do grupy, a liczbą akceleracji (p<0,001).

W grupie badanej było ich mniej (M = 10,26; Me= 6,0; SD=14,33), niż w grupie kontrolnej (M=13,61; Me= 14,0; SD=4,80).

Tą samą zależność zaobserwowano w częstości akceleracji (p<0,001), gdzie w grupie badanej wartości wynosiły odpowiednio M=9,28 i Me=7,50 SD = 7,38, a w grupie kontrolnej M=18,06 i Me=17, SD=6,52.

Analiza przeprowadzona przy wykorzystaniu testu niezależności chi-kwadrat **wykazala istotny statystycznie związek pomiędzy przynależnością do grupy a występowaniem deceleracji ($p < 0,001$).** Zaobserwowano, iż cecha ta istotnie statystycznie częściej pojawia się w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wśród kobiet z grupy badanej wystąpiła $n=32$ razy (39,51% ogółu przypadków) podczas gdy w gronie kobiet z grupy kontrolnej pojawiła się tylko $n=1$ raz (2,04% ogółu przypadków).

Tabela 10 Częstość występowania deceleracji w grupie badanej i kontrolnej.

Deceleracje	Grupa badana		Grupa kontrolna	
	N	%	N	%
Nie występują	49	60,49%	48	97,96%
Występują	32	39,51%	1	2,04%
Ogółem	81	100,00%	49	100,00%
Wynik testu chi-kw.	$\chi^2=22,63$; $df=1$; $p < 0,001$			

Zaobserwowano, że zmienność krótkoterminowa w KTG kobiet z grupy badanej, jest istotnie statystycznie niższa od tej w KTG kobiet z grupy kontrolnej ($p=0,027$).

Średnia arytmetyczna dla grupy badanej wyniosła $M=7,30$, mediana $Me=6,7$ a odchylenie standardowe $SD=3,19$. Wartości wyliczone dla grupy kontrolnej wyniosły odpowiednio: $M=8,26$, $Me=8,1$ oraz $SD=2,60$. Tę samą zależność stwierdzono jeśli chodzi o LTV ($p < 0,001$). Wartości w grupie badanej wynosiły $M=24,81$, $Me=22,50$, $SD=12,0$, a w kontrolnej $M=28,20$, $Me=28,0$, $SD=4,42$.

5.4 Grupa badana i kontrolna w gazometrii

W grupie badanej stwierdzono statystycznie większe ryzyko nieprawidłowych parametrów w gazometrii krwi pobranej w trakcie porodu z tętnicy pępowinowej.

Wartość pH w grupie badanej mieściła się pomiędzy 7,14 a 7,51 przy średniej arytmetycznej 7,34, $SD = 0,06$. W grupie kontrolnej natomiast wartości te wynosiły między 7,28 a 7,42 przy średniej arytmetycznej 7,36, $SD=0,04$ ($p=0,007$).

Ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi (pCO_2) osiągnęło w grupie badanej maksymalną wartość 79,40 mmHg przy pozostałych parametrach $M=45,83$, $Me=45,90$, $SD=9,70$. Natomiast we krwi w grupie kontrolnej maksymalna wartość osiągnęła jedynie 47,90 mmHg, przy $M=40,44$, $Me=40,1$, $SD=3,58$.

Tabela 11 Parametry gazometrii krwi z tętnicy pępowinowej noworodka.

pCO_2	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Badana	73	45,83	45,90	17,20	79,40	9,70	4,29	<0,001
Kontrolna	49	40,44	40,10	33,40	47,90	3,58		
pO_2	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	69	23,90	21,90	10,20	51,00	8,12	-7,98	<0,001
Kontrolna	49	36,36	36,00	31,50	43,00	2,62		
pH	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	73	7,34	7,34	7,14	7,51	0,06	-2,70	0,007
Kontrolna	49	7,36	7,37	7,28	7,42	0,04		

5.5 Grupa badana i kontrolna ocena noworodka

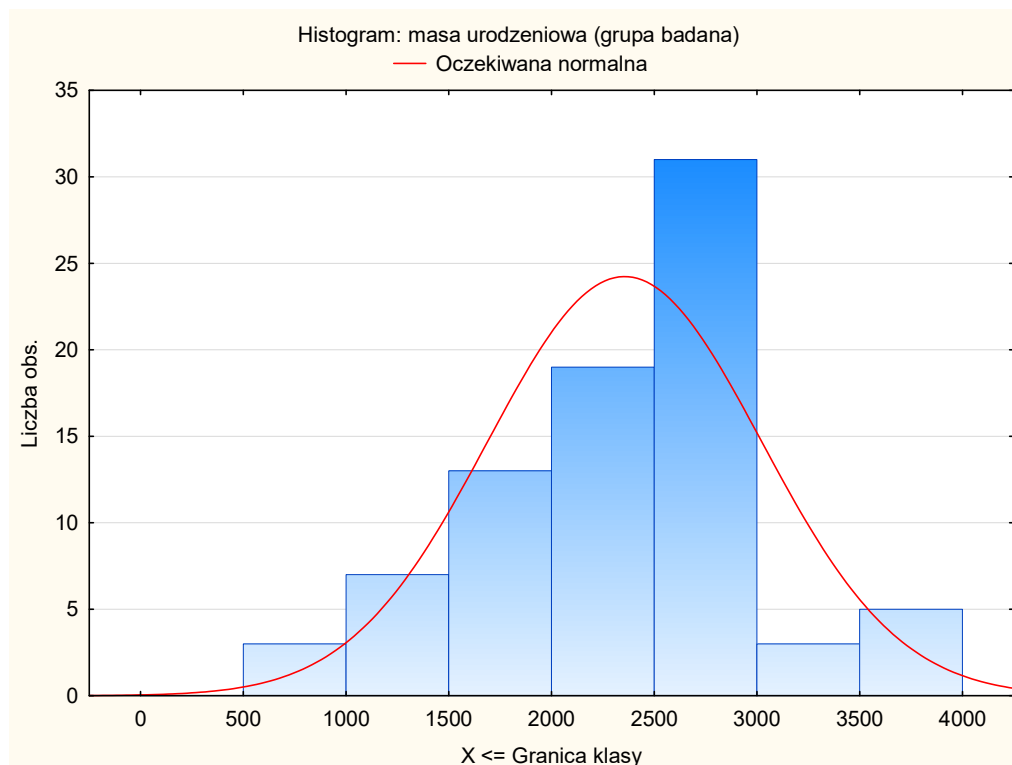
Stwierdzono, że masa urodzeniowa noworodka u kobiet z grupy badanej, jest istotnie statystycznie niższa od masy urodzeniowej u kobiet z grupy kontrolnej ($p < 0,001$). W grupie badanej wartości mieściły się między 800g a 3820g, natomiast w grupie kontrolnej między 2570g a 4200g.

Średnia arytmetyczna dla grupy badanej wyniosła $M=2355,90$, mediana $Me=2480g$ a odchylenie standardowe $SD=666,69$. Wartości wyliczone dla grupy kontrolnej wyniosły odpowiednio: $M=3317,76g$, $Me=3320g$ oraz $SD=391,88$. Nie wszystkie noworodki w grupie badanej mają niską masę urodzeniową, z uwagi na to, że oprócz noworodków z cięż powikłanych FGR znajdują się w niej także noworodki z cięż powikłanych nadciśnieniem tętniczym, w których masa urodzeniowa była wyższa.

Tabela 12 Masa noworodków w grupie badanej i kontrolnej.

Masa [g]	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Badana	81	2355,90	2480,00	800,00	3820,00	666,69	-7,73	<0,001
Kontrolna	49	3317,76	3320,00	2570,00	4200,00	391,88		

Wykres 1 Rozkład masy urodzeniowej noworodka w grupie badanej.



Zaobserwowano związek z przynależnością do grupy badanej, a ilością otrzymanych punktów APGAR przez noworodki w 1. 3. 5. i 10. minucie życia.

Tabela 13 Punktacja stanu pourodzeniowego noworodków w skali APGAR oceniana w pierwszej, trzeciej, piątej i dziesiątej minucie życia.

APGAR w 1. minucie	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	81	8,88	10,00	1,00	10,00	1,72	-3,42	0,001
Kontrolna	49	9,90	10,00	8,00	10,00	0,37		
APGAR w 3. minucie	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Badana	81	9,15	10,00	5,00	10,00	1,34	-3,27	0,001
Kontrolna	49	9,98	10,00	9,00	10,00	0,14		
APGAR w 5. minucie	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Badana	81	9,25	10,00	3,00	10,00	1,30	-3,29	0,001
Kontrolna	49	10,00	10,00	10,00	10,00	0,00		
APGAR w 10. minucie	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Badana	81	9,42	10,00	6,00	10,00	0,97	-3,06	0,002
Kontrolna	49	10,00	10,00	10,00	10,00	0,00		

Hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki neonatologicznej wykazała związek z przynależnością do grupy ($p<0,001$) - wymagana była u 38,27% ogółu ($n=31$) noworodków z grupy badanej i u żadnego z grupy kontrolnej.

Tabela 14 Częstość występowania konieczności hospitalizacji noworodka na Neonatologicznym Oddziale Intensywnej Terapii w grupie badanej i kontrolnej.

NICU	Grupa badana		Grupa kontrolna	
	N	%	N	%
Nie występuje	50	61,73%	49	100,00%
Występuje	31	38,27%	0	0,00%
Ogółem	81	100,00%	49	100,00%
Wynik testu chi-kw.	$\chi^2=24,63$; $df=1$; $p<0,001$			

Wydluzona hospitalizacja była charakterystyczna dla grupy badanej (p<0,001).

Maksymalnie wynosiła ona w grupie badanej 49 dni, a średnio noworodki po porodzie przybywały w szpitalu jeszcze przez 10,36 dób. W grupie kontrolnej maksymalna długość hospitalizacji wyniosła 6 dni, a średnia 3,71 dób od urodzenia.

Tabela 15 Ilość dni hospitalizacji - od dnia urodzenia do wypisu, w grupie badanej oraz kontrolnej.

Wypis [dni]	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	P
Badana	80	10,36	6,00	2,00	49,00	10,76	5,33	<0,001
Kontrolna	49	3,71	4,00	2,00	6,00	0,84		

5.6 Analiza korelacji pomiędzy zmiennymi

Wykorzystując współczynnik korelacji rangowej R Spearmana uzyskano informację o istnieniu korelacji ze znakiem dodatnim w grupie badanej między **zmniejszonym STV a obniżoną punktacją w skali APGAR**. w 1. minucie $R=0,41$, $p<0,001$; w 3. Minucie $R=0,34$, $p=0,002$; w 5. Minucie $R=0,3$, $p=0,006$; w 10. Minucie $R=0,27$, $p=0,015$. W grupie kontrolnej nie wykazano takiej korelacji. **Tę samą korelację w grupie badanej zauważono pomiędzy zmniejszonym STV, a zmniejszoną wartością pH**, gdzie $R=0,28$, $p=0,019$.

Zaobserwowano istnienie korelacji pomiędzy zmniejszoną wartością STV a zwiększoną wartością procentową występowania oscylacji milczącej i zawężonej. Wyniki testów okazały się być istotne statystycznie wyłącznie dla grupy badanej (R dla oscylacji milczącej= $-0,75$; R dla oscylacji zawężonej= $-0,76$, dla oby $p<0,001$). Związek o ujemnym znaku.

Im niższe STV - tym więcej dni hospitalizacji noworodka, co potwierdza ujemna wartość korelacji w grupie badanej $R=-0,29$, $p=0,01$.

Dodatkowo niższe STV było związane z niższą masą urodzeniową, co potwierdza dodatnia wartość korelacji w grupie badanej $R=0,41$, $p<0,001$.

Tabela 16 Korelacja wartości STV z parametrami powrodzeniowymi noworodka tj. APGAR, pH, anion gap, masa urodzeniowa, długość hospitalizacji po porodzie oraz z parametrami w KTG w grupie badanej i kontrolnej.

Para zmiennych	Grupa badana			Grupa kontrolna		
	N	R Spearmana	p	N	R Spearmana	P
zmienność STV & APGAR W 1'	81	0,41	0,000	49	-0,11	0,460
zmienność STV & APGAR W 3'	81	0,34	0,002	49	-0,11	0,442
zmienność STV & AGAR W 5'	81	0,30	0,006	49	0,00	1,000
zmienność STV & APGAR W 10'	81	0,27	0,015	49	0,00	1,000
zmienność STV & pH	73	0,28	0,019	49	0,03	0,863
zmienność STV & masa urodzeniowa	81	0,41	0,000	49	-0,21	0,150
zmienność STV & WYPIS	80	-0,29	0,010	49	-0,09	0,520
zmienność STV & anion gap	56	-0,06	0,660	49	0,07	0,609
zmienność STV & Oscylacja milcząca [%]	81	-0,76	0,000	49	0,00	0,979
zmienność STV & O. zawężona [%]	81	-0,75	0,000	49	0,00	0,983
zmienność STV & O. skacząca [%]	81	0,54	0,000	49	-0,03	0,851
zmienność STV & Falowanie lini podstawowej	81	-0,45	0,000	49	0,02	0,873
zmienność STV & ruchy płodu [%]	81	-0,05	0,666	49	-0,07	0,655

Analiza przeprowadzona przy wykorzystaniu współczynnika korelacji rangowej R Spearmana, wykazała **istnienie korelacji pomiędzy niską masą noworodka a większą ilością dni do wypisu**. Wyniki testów okazały się być istotne statystycznie jedynie dla grupy badanej ($R=-0,62$; $p<0,001$).

Słabą korelację w grupie badanej dostrzeżono pomiędzy niskim pH a niskim wiekiem ciążowym w momencie zakończenia ciąży, gdzie $R=0,26$, $p=0,030$. Przeciętną korelację zanotowano w przypadku niższych wartości APGAR a niskim wiekiem ciążowym w grupie badanej, gdzie R wynosi $0,31-0,39$, a p od $0,000$ do $0,006$ w zależności od minuty, w której oceniany był APGAR. Analiza wykazała także korelację pomiędzy niższym STV a niższym wiekiem ciążowym rozwiązania. Wyniki testów istotne statystycznie były tylko w grupie badanej ($R=0,30$, $p=0,001$).

Tabela 17 Korelacja wieku ciążowego z parametrami pourodzeniowymi noworodka tj. APGAR, pH, pCO_2 , anion gap oraz z STV i LTV w grupie badanej i kontrolnej.

Para zmiennych	Grupa badana			Grupa kontrolna		
	N	R Spearmana	p	N	R Spearmana	p
wiek ciążowy & APGAR W 1. minucie	79	0,39	0,000	49	-0,09	0,517
wiek ciążowy & APGAR W 3. minucie	79	0,33	0,003	49	0,00	1,000
wiek ciążowy & AGAR W 5. minucie	79	0,31	0,006	49	0,00	1,000
wiek ciążowy & APGAR W 10. minucie	79	0,32	0,004	49	0,00	1,000
wiek ciążowy & masa ur.	79	0,57	0,000	49	-0,04	0,775
wiek ciążowy & pH	71	0,26	0,030	49	0,33	0,023
wiek ciążowy & anion gap	54	0,10	0,460	49	-0,12	0,428
wiek ciążowy & pCO_2	71	-0,37	0,001	49	-0,22	0,120
wiek ciążowy & zmienność STV	79	0,36	0,001	49	-0,12	0,423
wiek ciążowy & zmienność LTV	79	0,30	0,006	49	-0,28	0,056

Nie wykazano żadnych korelacji pomiędzy wskaźnikiem mózgowo-pępowinowym, a różnymi parametrami z badań diagnostycznych przeprowadzanych u pacjentek w ciąży. CPR nie korelowało również z parametrami stanu pourodzeniowego noworodka.

Wykazano korelację między anion gap a CPR.

Wyniki testów okazały się być tutaj istotne statystycznie zarówno dla grupy badanej ($R=-0,37$; $p=0,013$), jak i kontrolnej ($R=-0,29$; $p=0,041$). W przypadku obu grup uzyskano związki o ujemnym znaku, przy czym nieco większa siła efektu odnotowano w grupie badanej.

Tabela 18 Korelacja wskaźnika mózgowo-pępowinowego z parametrami pourodzeniowymi noworodka tj. APGAR, pH, anion gap, masa urodzeniowa, długość hospitalizacji po porodzie, z parametrami w KTG, z przepływami w tętnicach macicznych w grupie badanej i kontrolnej.

Para zmiennych	Grupa badana			Grupa kontrolna		
	N	R Spearmana	p	N	R Spearmana	p
wskaźnik mózgowo-pępow. & APGAR W 1'	67	0,09	0,454	49	-0,09	0,546
wskaźnik mózgowo-pępow. & APGAR W 3'	67	0,11	0,386	49	-0,14	0,345
wskaźnik mózgowo-pępow. & APGAR W 5'	67	0,12	0,318	49	0	1
wskaźnik mózgowo-pępow. & APGAR W 10'	67	0,08	0,508	49	0	1
wskaźnik mózgowo-pępow. & pH	62	-0,07	0,598	49	0,12	0,415
wskaźnik mózgowo-pępow. & masa urodzeniowa	67	0,02	0,884	49	-0,07	0,611
wskaźnik mózgowo-pępow. & WYPIS (ILE DÓB)	66	-0,13	0,300	49	-0,38	0,007
wskaźnik mózgowo-pępow. & zmienność LTV	67	-0,02	0,876	49	0,18	0,222
wskaźnik mózgowo-pępow. & zmienność STV	67	0,00	0,993	49	0,03	0,840
wskaźnik mózgowo-pępow. & anion gap	45	-0,37	0,013	49	-0,29	0,041
wskaźnik mózgowo-pępow. & Oscylacja milcząca [%]	67	0,05	0,693	49	-0,43	0,002
wskaźnik mózgowo-pępow. & O. zawężona [%]	67	-0,04	0,737	49	-0,46	0,001
wskaźnik mózgowo-pępow. & O. skacząca [%]	67	-0,06	0,651	49	0,42	0,003
wskaźnik mózgowo-pępow. & wskaźnik mózgowo-mac. Ut prawa	19	0,15	0,535	49	0,03	0,860
wskaźnik mózgowo-pępow. & wskaźnik mózgowo-mac. Ut lewa	18	0,24	0,347	49	0,56	<0,001
wskaźnik mózgowo-pępow. & Falowanie lini podstawowej	67	-0,12	0,328	49	0,42	0,003

Zarówno w tętnicy macicznej prawej jak i lewej wskaźnik mózgowo-maciczny korelował z długością hospitalizacji po urodzeniu jednak jedynie w grupie kontrolnej ($p < 0,001$).

Tabela 19 Korelacja wskaźnika mózgowo-macicznego tętnicy macicznej prawej i lewej z ilością dni hospitalizacji noworodka po porodzie w grupie badanej i kontrolnej.

Para zmiennych	Grupa badana			Grupa kontrolna		
	N	R Spearmana	p	N	R Spearmana	p
wskaźnik mózg-mac. Ut prawa & WYPIS (ILE DÓB)	18	0,01	0,964	49	0,48	0,000
wskaźnik mózg-mac. Ut lewa & WYPIS (ILE DÓB)	17	0,10	0,706	49	-0,58	0,000

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitneya wykazała, iż występowanie konieczności hospitalizacji na NICU, jest czynnikiem różnicującym wiek ciążowy grupy badanej. Wyliczone wartości średnich arytmetycznych i median wskazują, iż **noworodki, które były hospitalizowane na NICU są istotnie statystycznie młodsze od noworodków, które nie musiały być hospitalizowane na NICU ($p < 0,001$).**

Tabela 20 Konieczność hospitalizacji na NICU w zależności od wieku ciążowego.

NICU	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Nie występuje	49	37,55	38,00	29,00	40,00	1,76	4,45	<0,001
Występuje	30	34,87	36,00	29,00	39,00	2,92		

Taką samą zależność wykazano przy niższej masie urodzeniowej ($p < 0,001$).

Pomiędzy żadnymi z parametrów badań diagnostycznych nie odnaleziono korelacji z hospitalizacją na NICU.

Tabela 21 Konieczność hospitalizacji na NICU w zależności od masy urodzeniowej noworodka.

NICU	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Nie występuje	50,00	2616,36	2600	1050	3820	459,53	4,68	<0,001
Występuje	31,00	1935,81	1840	800	3780	738,20		

Dodatkowo przeprowadzając dalszą analizę, zaobserwowano związek między występowaniem deceleracji, a niższym wskaźnikiem mózgowo-macicznym dla tętnicy macicznej prawej ($p = 0,032$).

Tabela 22 Występowanie deceleracji a wartość przepływów w tętnicy macicznej prawej.

Deceleracje	N	M	Me	Min	Max	SD	Z	p
Nie występują	13	1,58	1,40	0,62	2,89	0,71	2,15	0,032
Występują	6	0,95	0,71	0,39	2,50	0,78		

6. Dyskusja

Z uwagi na coraz późniejsze macierzyństwo w życiu polskich kobiet, częściej towarzyszą im patologie ciąży. Z wiekiem rośnie częstość zapadania na choroby cywilizacyjne, do których zaliczane jest nadciśnienie tętnicze. Wg danych Głównego Urzędu Statystycznego obecnie Polki rodzą pierwsze dziecko w wieku 30 lat, czyli ok. 4 lata później niż w 1990 roku. To powoduje, że starsze pacjentki zachodząc w ciążę, są już obciążone chorobami przewlekłymi, a w efekcie są obciążone większą ilością czynników ryzyka wystąpienia danej patologii ciąży. Z drugiej strony metody diagnostyczne, którymi posługujemy się obecnie w porównaniu do lat 90-tych celem oceny dobrostanu płodu są zdecydowanie dokładniejsze. Dzięki czemu możemy zdiagnozować daną patologię ciąży wcześniej, lepiej, dokładniej, a w efekcie zapewnić pacjentkom lepszą opiekę perinatalną.

Jednym z celów pracy doktorskiej było określenie parametrów diagnostycznych, na podstawie których należy podejmować decyzje sposobie dalszego postępowania w przypadku PIH i ograniczenia wzrastania płodu. Kiedy przychodzi moment, że pacjentka nie może być dalej obserwowana w warunkach ambulatoryjnych, a potrzebna jest hospitalizacja? Na pewno można zgodzić się z tezą, że każdy przypadek kliniczny będzie wymagał indywidualnego podejścia. Jednak wciąż poszukuje się uniwersalnych wytycznych, które pozwolą zakwalifikować daną pacjentkę do odpowiedniego leczenia. Jednym z pozytywnych skutków wyznaczenia takich zasad jest to, że lekarze, którzy nie mają na co dzień klinicznego doświadczenia z takimi patologiami ciąży, będą w stanie lepiej monitorować swoje pacjentki ambulatoryjnie.

Próbie stworzenia takich wytycznych, mających za zadanie pomóc w codziennej praktyce klinicznej podjęło Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników. Wg rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w FGR, bardzo ważne jest jego prawidłowe rozpoznanie, które polega na weryfikacji wieku ciążowego, określenia ryzyka wystąpienia aberracji chromosomowych, ryzyka infekcji poprzez wykonanie badań z grupy TORCH, a także dokładnej ocenie anatomii płodu [10].

Po postawieniu odpowiedniej diagnozy powinniśmy oceniać pacjentkę wykonując USG płodu raz w tygodniu określając prawidłowość przepływów i ilość wód płodowych, raz na 2-3 tygodnie, oceniając masę porównując ją do poprzednich pomiarów, a po ukończonym 34 tygodniu ciąży dodatkowo zalecać pacjentkom raz w tygodniu KTG. Należy skierować pacjentkę na oddział patologii ciąży celem dalszej, dokładniejszej obserwacji w przypadku, kiedy oprócz zahamowania wzrastania pojawi się patologia mu towarzysząca, mogąca świadczyć o pogorszeniu stanu płodu. Takimi niepokojącymi objawami będą małowodzie, słabsze odczuwanie ruchów płodu, nieprawidłowy profil biofizyczny płodu, pojawienie się nieprawidłowości w zapisie KTG pod postacią zawężenia oscylacji i spadku STV <3,0 lub pojawienie się zaburzeń w przepływie w tętnicy pępowinowej pod postacią AEDV [10] [14].

Rekomendacje dotyczące nadciśnienia tętniczego w ciąży nie różnią się tak bardzo od tych w FGR, jeśli chodzi o monitorowanie płodu. Opierają się na tych samych objawach świadczących o zaburzonej hemostazie płodu i pogarszających się parametrach świadczących o nasilającym się stresie oksydacyjnym. Tak samo następuje tutaj intensyfikacja leczenia w razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o pogorszeniu stanu płodu. Bardzo duży nacisk w wytycznych, kładzie się na monitorowanie stanu matki, gdzie oprócz kontroli ciśnienia tętniczego kluczowym jest monitorowanie białkomoczu, ilości płytek krwi i enzymów wątrobowych.

Oprócz wyników badań laboratoryjnych pacjentki, uwagę lekarza prowadzącego zawsze powinny zwrócić objawy zgłaszane przez pacjentkę tj. bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia widzenia. Pacjentka powinna zostać skierowana do szpitala na obserwację, jeśli ciśnienie przekracza wartość 160/100, dobowy białkomocz przekracza 1g, lub inne nieprawidłowości w wyżej wymienionych badaniach laboratoryjnych oraz gdy pojawiają się dodatkowo zaburzenia wzrastania płodu. Zaleca się by rozwiązanie ciąży powikłanej PIH nastąpiło między 37 a 39 tygodniem, w zależności od stanu ogólnego ciężarnej, jej wartości ciśnienia tętniczego, ocenianego dobrostanu płodu [32].

Oprócz oceny tempa wzrastania płodu w obu opisywanych patologiach ciąży, oceniamy przepływ w tętnicy pępowinowej, gdzie zaburzony kształt fali doppler poprzez wzrost PI wskazuje na upośledzony przepływ przez naczynia łożyska aż w 60-90% [65].

W odpowiedzi na wzrost PI w tętnicy pępowinowej, obserwujemy jego spadek w tętnicy środkowej mózgu – spadek oporu w naczyniach mózgu spowoduje w nich większy przepływ krwi, a w efekcie lepsze dotlenienie centralnego systemu nerwowego płodu [66].

Z literatury światowej można dowiedzieć się, że w przypadku wystąpienia objawu AEDV w tętnicy pępowinowej płodu z postacią wczesnego FGR ocenia się, że ryzyko obumarcia wewnątrzmacicznego wzrasta niemal czterokrotnie (OR 3,59) [67]. Istnieją również dowody mówiące o tym, że w przypadku wystąpienia objawu REDV ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia jest 7 krotnie większe, co jest wskazaniem do ukończenia ciąży cięciem cesarskim z ewentualnym zastosowaniem sterydoterapii przed rozwiązaniem [67].

Już w 2002 roku opublikowano pracę, w której retrospektywnie zaobserwowano, że występowanie AEDV lub REDV predysponowało do występowania niskiej masy urodzeniowej (< 10 centyla), małowodzia i konieczności pobytu na oddziale intensywnej opieki noworodków [68].

Natomiast Thornton w 2004 roku podkreślano, że nawet jeśli zaobserwuje się wystąpienie REDV w tętnicy pępowinowej u płodu z FGR lepiej jest zastosować sterydoterapię celem zapobiegania powikłaniom wcześniactwa i odroczyć zakończenie ciąży, niż decydować o natychmiastowym cięciu cesarskim po wystąpieniu REDV [69].

Niestety w prezentowanej pracy nie udało się zbadać wpływu występowania AEDV i REDV na stan pourodzeniowy noworodka - z uwagi na niewielką ilość przypadków, gdzie stwierdzono te skrajnie nieprawidłowe objawy w przepływach tętnicy pępowinowej. Myślę, że wyniki te byłyby bardzo istotne. Jedyną zależność, jaką udało się zaobserwować w tej kwestii, było występowanie ich jedynie w grupie pacjentek z ograniczeniem wzrastania płodu lub nadciśnieniem tętniczym wikłającym ciążę, lecz nie w grupie kontrolnej.

Zdecydowanie mniej dostępnych jest badań prowadzonych konkretnie u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym lub preeklampsją, u których występowało AEDV i REDV niż w przypadku ciąż powikłanych ograniczeniem wzrastania płodu.

W wyniku kooperacji zespołów z Glasgow i Memphis opublikowano artykuł w 1991 roku, który opisywał badanie 43 pacjentek, z których 32 miały stwierdzony stan przedrzucawkowy. Stwierdzono, że śmiertelność okołoporodowa u płodów i noworodków z ciąż powikłanych PIH lub stanem przedrzucawkowym wynosiła 44% w przypadku stwierdzenia objawu AEDV i 54% w przypadku stwierdzenia objawu REDV [70].

Analizując dalsze parametry badań diagnostycznych, przechodzimy do wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR). Należy zatem zadać sobie pytanie, jak najlepiej diagnozować nieprawidłowy wzrost płodów w 3. trymestrze ciąży. Na podstawie pomiarów w USG jesteśmy w stanie stwierdzić tylko, że płód jest mniejszy niż wskazuje na to siatka centylowa

dla danej populacji, więc równie dobrze może być płodem z SGA. Wśród głównych przyczyn etiologii FGR podejrzewamy niewydolność łożyska a parametrem, który najlepiej ją ocenia - jest wskaźnik mózgowo-pępowinowy. W momencie ograniczonego dopływu tlenu do płodu poprzez łożysko naturalnym mechanizmem jest spadek oporu w tętnicy środkowej mózgu mający za zadanie spowodować zwiększenie przepływu w krążeniu mózgowym płodu. Spadek oporu w MCA i tym samym zmiana wartości CPR świadczy o pogłębiającym się niedotlenieniu mózgu i jest objawem świadczącym o adaptacji płodu do niedotlenienia.

Już w 2000 roku zespół badaczy z Wrocławia opublikował pracę, w której sprawdzano przydatność użycia CPR u płodów z FGR między 28 a 40 tygodniem ciąży w przewidywaniu wystąpienia złych rezultatów położniczych. Jako linię odcięcia przyjęto CPR równy 1,08. Płody z CPR <1,08 statystycznie częściej rodziły się w gorszym stanie (czułość 85%, specyficzność 84%) [71].

Natomiast w przypadku pomiaru tego parametru w ciążach donoszonych w pracy Bligh z 2017 roku, znaleziono korelację z niską masą urodzeniową [72] [73].

Dodatkowo w badaniu Prior z 2013 roku wykazano, że parametr ten może okazać się przydatny okolooporodowo w przewidywaniu zagrożenia dla płodu, niezależnie od jego masy urodzeniowej [74].

Podobne wyniki, z nieco bardziej precyzyjnymi parametrami otrzymał Grunter. W swojej pracy z 2019 roku przeprowadzonej na grupie ciężarnych pacjentek w ciąży donoszonej, i pojedynczej, szukano związku z CPR <1 (uznanego jako patologiczny) z gorszym stanem noworodków. Zaobserwowano u nich statystycznie niższą punktację w skali APGAR ($p < 0,001$). W przypadku CPR >1 stwierdzano wyższe pH ($p = 0,035$) [75].

Już Gramellini w 1992 roku opublikował pracę, w której zaobserwował, że APGAR w 5. Minucie <7 można zaobserwować statystycznie częściej u noworodków, które miały nieprawidłowe CPR na 24 godziny przed porodem (16.6% vs. 2.7%; $p < 0.001$) [76].

Tak jak w badaniu z 2015 roku, gdzie niższe CPR było skorelowane z niższym pH (tętnicze pH, $r_2 = 0.008$, $P < 0.0001$ i żylny pH, $r_2 = 0.01$, $P < 0.0001$) [77].

Natomiast w innej pracy opublikowanej również w 2015 roku, gdzie grupę badaną stanowiło aż 30780 ciężarnych między 30 a 34 tygodniem ciąży CPR pomógł w wykrywaniu niekorzystnych rezultatów położniczych, tylko jeśli ciąża zakończyła się do 2 tygodni od badania, poza tym nie miał takiego znaczenia (wzrost wartości predykcyjnej o 20-50%) [78].

Dodatkowo w 2017 roku pojawił się przegląd systematyczny prac na temat CPR, który zawiera niektóre z powyżej przytoczonych. Wśród wyciągniętych przez autorów wniosków najważniejszym był ten, że CPR ma silny związek ze stanem pourodzeniowym noworodka bardziej w przypadku ciąż analizowanych w terminie. Niższy CPR w analizowanej literaturze wiązał się z kwasicią u noworodków, częstszym stwierdzaniem zielonych wód płodowych i niższymi wartościami punktacji w skali APGAR. CPR mierzone po 37 tygodniu ciąży, miało wyższą wartość predykcyjną niż to mierzone przed terminem [79].

Żadnej z powyższych zależności z CRP nie obserwowano w grupie badanej w powyższej pracy doktorskiej, pomimo licznych dowodów z literatury światowej o jego cennej wartości predykcyjnej. Może to być spowodowane za małą ilością analizowanych przypadków lub nieodpowiednim dobrem grupy badanej. Izolowaną zależność zauważono pomiędzy CPR a anion gap jako jedyny parametr, który różnił się w gazometrii ($R = -0,37$, $p = 0,013$).

Nie znaleziono takiej korelacji w literaturze światowej. Zazwyczaj w dostępnych badaniach brano pod uwagę pH, jako pojedynczy parametr z gazometrii.

Do diagnostyki różnicowej przydatne są przepływy w tętnicach macicznych matki. Wykonywane rutynowo w pierwszym trymestrze do oceny ryzyka wystąpienia PIH, preeklampsji [80], FGR przed 34 tygodniem [52], o udowodnionej w licznych pracach wartości prognostycznej w tym aspekcie - dopiero szukają swojego miejsca w diagnostyce i ocenie dobrostanu płodu w 3. trymestrze.

Wykonywanie przepływów przez tętnice maciczne jest szeroko praktykowane, szczególnie w ciążach powikłanych FGR, nadciśnieniem tętniczym, preeklampsją. Oceniane są parametry przepływu takie jak PI, RI, S/D tętnicy macicznej oraz często również występowanie wcześniej wspomnianego we wstępie „notch” – wcięcia wczesnorozkurczowego w fali dopplerowskiej tętnicy macicznej [47].

W literaturze można odnaleźć prace, w których porównywano przepływ w tętnicy macicznej u matek płodów z prawidłowym przyrostem masy ciała i u tych z zahamowaniem wzrastania w trzecim trymestrze ciąży. Zaobserwowano znacząco mniejszą objętość dostarczonej do łożyska krwi, poprzez tętnice maciczne u matek płodów z FGR [81] [82].

W badaniu Rialcrestelo z 2018 roku próbowano połączyć dwa powyższe - CPR wzbogacić o przepływy w tętnicy macicznej. Mierzono je w trakcie rutynowego badania 3. trymestru, by rozróżnić SGA od FGR, jednak nie uzyskano statystycznie istotnej różnicy we wskaźniku wykrywalności (38% vs. 34% dla 10% fałszywie dodatnich) [83].

Niezwykle ciekawa praca na ten temat została opublikowana w 2019 roku. Na grupie aż 347 pacjentek w 36 tygodniu ciąży wykonywano przepływy w UA, MCA i Ut tworząc zupełnie nowy parametr mający odzwierciedlać niewydolność łożyska - cerebral-placental-uterine ratio (CPUR), czyli CPR podzielone przez PI tętnicy macicznej. Celem pracy było przewidywanie na podstawie CPUR, które płody urodzą się z niską masą urodzeniową. Porównywano nowy parametr CPUR do użycia standardowego CPR lub Ut-PI w przewidywaniu niskiej masy urodzeniowej. Na podstawie wyników wysunięto wnioski, że CPUR lepiej diagnozował niewydolność łożyska i niską urodzeniową masę niż używanie innych wskaźników, tj. biometria płodu (CPUR MoM < 0.71, czułość 89% i pozytywna wartość predykcyjna 16% i porównywalna swoistość). Dodatkowo autorzy podają, że parametr CPUR w odróżnieniu od samej biometrii płodu pozwalał na odróżnienie płodów FGR od SGA, czyli konstytucjonalnie mniejszych [84].

Oprócz wykorzystania w diagnostyce, próbuje się określić rolę przepływów w tętnicach macicznych w przewidywaniu niekorzystnych rezultatów położniczych. W jednej z opublikowanych prac, porównuje się wykorzystanie z przepływów w tętnicy macicznej wartości PI vs. występowanie „notch” w preasumpcji gorszego stanu pourodzeniowego noworodka. W wynikach autorzy uzyskali informację o większej istotności predykcyjnej w przypadku używania PI i RI tętnicy macicznej [85].

Badanie A Eser z 2011 roku wykazało, że nieprawidłowy wskaźnik mózgowo-maciczny był predyktorem wcześniejszego porodu, a w efekcie większej śmiertelności i zachorowalności noworodków u pacjentek z preeklampsją. W tej samej pracy wykazano również, że w przypadku prawidłowego wskaźnika mózgowo-macicznego, możemy spodziewać się wyższej punktacji w skali APGAR [86].

Natomiast w badaniu Adiga z 2015 roku, w którym obserwowano pacjentki z nadciśnieniem i stanem przedrzucawkowym, porównywano wskaźnik mózgowo-maciczny do wskaźnika mózgowo-pępowinowego w przewidywaniu niekorzystnych efektów położniczych. Z analizowanych danych wynikało, że największą wartość predykcyjną miało połączenie obu parametrów [87].

Niezwykle interesujące jest odkrycie opisane w pracy Gunenc, gdzie w populacji pacjentek ze stanem przedrzucawkowym, badano wpływ przyjmowania metyldopy na przepływy w tętnicy macicznej. Udowodniono, że popularnie stosowana metyldopa implikuje spadek oporu w tętnicach macicznych ciężarnej, która przyjmuje ten lek. Nie wykazano za to wpływu na opór w tętnicy pępowinowej czy środkowej mózgu płodu [88].

W dwóch innych badaniach również nie wykazano wpływu metyldopy na opór w tętnicy pępowinowej [89] [90].

Wiele badanych na co dzień pacjentek z PIH przyjmuje metyldopę, zatem na podstawie wyników z tego badania można by wnioskować, iż może ona wpływać na wyniki badań w różnych pracach i należałoby wziąć pod uwagę, które z pacjentek ją przyjmują.

W mojej pracy próbowałam również wykorzystać przepływy w tętnicach macicznych do lepszej oceny dobrostanu płodu. Stworzyłam wskaźnik mózgowo-maciczny na wzór badań przytoczonych powyżej. Otrzymane wyniki w większości nie okazały się istotne poza zależnością między wskaźnikiem mózgowo-macicznym obu tętnic macicznych pacjentek z grupy kontrolnej a długością hospitalizacji noworodków po porodzie. Porównując jednak ten wynik do pozostałych wydaje się, że jest on przypadkowy. Być może wytłumaczeniem dlaczego zależność tą zaobserwowano jedynie w grupie kontrolnej - jest właśnie wpływ metyldopy na zmniejszenie przepływu w tętnicach macicznych, gdyż lek ten był przyjmowany przez pacjentki z grupy badanej.

Za to w badaniu przeprowadzonym przez zespół dr Poliny Shwarzman, analizując falę dopplera w tętnicy macicznej pacjentek z FGR i/lub stanem przedrzucawkowym, można było przewidzieć gorszy stan noworodka pod postacią kwasicy, częściej przyznawanej punktacji APGAR <7 punktów w 5. minucie życia. W przypadku nieprawidłowych przepływów przez tętnice maciczne do porodu dochodziło wcześniej niż, gdy fala dopplera w tętnicy była prawidłowa [91].

Jednym z najbardziej dokładnie zbadanych parametrów w zapisie KTG jest zmienność krótkoterminowa, która odzwierciedla działanie układu nerwowego płodu – równowagę między układem sympatycznym i parasympatycznym. Pierwszy raz powiązano niższe STV z niekorzystnymi rezultatami położniczymi w 1991 roku [92].

Spadek tego parametru, może wiązać się z niedotlenieniem płodu, a w efekcie gorszym stanem pourodzeniowym noworodka, jednak część autorów podkreśla konieczność analizy tego parametru równocześnie z przepływami w USG.

W pracy Esposito z 2019 roku, gdzie badano płody z wczesnym i późnym FGR zaobserwowano fakt, że STV jest dobrym parametrem do monitorowania płodów w przewlekłej hipoksemii [93].

Takie same wyniki otrzymano w pracy autorskiej, gdzie niższe STV predysponowało do niekorzystnych rezultatów położniczych – niższej punktacji APGAR, niższych wartości pH u noworodka i dłuższej hospitalizacji noworodka po urodzeniu.

Pels za to podkreśla w swoim przeglądzie systematycznym 885 prac, że STV niekoniecznie wykazywał lepszą wartość predykcyjną w przewidywaniu niekorzystnych rezultatów położniczych w porównaniu do standardowej wizualnej oceny KTG [94].

Ogólnie przyjętą granicą w parametrze STV jest 3,0 ms, poniżej którego uznawany jest on za nieprawidłowy, jednak należy pamiętać, że granica ta zależy od wieku ciążowego [54].

Istnieją wcześniejsze doniesienia o niższej granicy. W pracy z 1995 roku STV < 2,5 ms było związane z pourodzeniową kwasicą i większym ryzykiem wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Kwasica w przypadku wspomnianej pracy występowała u 72% noworodków, które miały STV < 2,5 ms [95].

Wiele autorów próbowało ustalić opisaną powyżej granicę odcięcia STV jako jedynego parametru mówiącego nam o większym ryzyku niedotlenienia płodu, a w efekcie kwasicy. Anchesi w 2003 roku zbadał 195 pacjentek w ciążach pojedynczych między 26 a 42 tygodniem ciąży, które zakończyły się cięciem cesarskim. W przypadkach < 34 tygodnia ciąży wartości poniżej 4,9 były skorelowane z pH w tętnicy pępowinowej < 7.0 i pCO₂ > 60mmHg [96].

W 2008 roku opublikowano pracę, w której połączono wystąpienie STV < 3 ms, badane u płodów z hipotrofią, z koniecznością wcześniejszego zakończenia ciąży, a w konsekwencji niższą masą urodzeniową. Dodatkowo STV < 3 ms pozwalało przewidzieć kwasicę u noworodka w 81,3% (czułość - 52,5%, swoistość - 91,4%) [7].

Niezwykle istotną rolę w rozwoju nauki o zahamowaniu wzrastania płodu odegrała grupa naukowców, która wspólnie opracowała badanie TRUFFLE. W jednym z pierwszych artykułów z 2017 roku, opublikowanych przez to grono, analizowano, na jakiej podstawie decydować o zakończeniu ciąży u płodów z postacią wczesną FGR. Badano wpływ nieprawidłowości w KTG - wartości STV oraz występowanie deceleracji, a także PI w przewodzie żylnym na stan dziecka po porodzie - obserwację prowadzono przez 2 lata po porodzie sprawdzając czy występują zaburzenia neurologiczne. Tak długa obserwacja dzieci po porodzie wydaje się być niezwykle cenna i niespotykana często wśród badań.

Żadna z badanych metod - decyzja w oparciu o przepływ w przewodzie żylnym vs. decyzja oparta na obniżeniu STV w KTG - nie miała przewagi w wynikach. Głównym wnioskiem w pracy było to, że opóźnienie decyzji o zakończeniu ciąży przed 32 tygodniem ciąży - aż do momentu pojawienia się zaburzeń KTG lub przepływach w przewodzie żylnym - dawało najlepszy efekt długoterminowy dla prawidłowego rozwoju dziecka [97] [98].

Planowane przez 5 lat badanie TRUFFLE 2 skupia się na późnej postaci FGR rozpoznawanej między 32 a 36 tygodniem ciąży. Tym samym zwraca uwagę na konieczność wykonywania USG 3. trymestru. Niestety na wnioski tej grupy naukowców trzeba jeszcze trochę poczekać.

Międzynarodowe, wielośrodkowe badanie rozpoczęło się oficjalnie w grudniu 2019 roku i obecnie wciąż trwa rekrutacja i obserwacja pacjentek z późną postacią FGR, która ma zakończyć się prawdopodobnie w czerwcu 2022. Kolejny etap będzie obejmował dwuletnią obserwację noworodków [99].

Podobne wyniki jak w badaniu TRUFFLE 1 zaobserwowano we wcześniejszych pracach. Tu również analizowano pacjentki w ciążach powikłanych FGR, przed 32 tygodniem ciąży. Zaobserwowano związek między spadającym parametrem STV poniżej 5 centyla a gorszym stanem pourodzeniowym noworodka [66] [100] [101] [102] [103].

W niedawno opublikowanych pracach, w których analizowano późny FGR nie odnaleziono związku pomiędzy STV, a parametrami z przepływów w tętnicy pępowinowej, środkowej mózgu, wskaźnikiem mózgowo-pępowinowym, tętnicy macicznej i stanem pourodzeniowym noworodka pod postacią APGAR i innych. Natomiast w części z nich, wyniki dość zaskakująco odkryły korelację w grupie kontrolnej pomiędzy spadkiem STV a gorszą punktacją w skali APGAR [104].

Zupełnie inne wyniki otrzymano w badaniu z 2015 roku. W grupie pacjentek z preeklampsją nie wykazano, by wartość STV z KTG przeprowadzanego na kilka godzin przed porodem, korelowała z wystąpieniem kwasicy u noworodka [105].

W badaniu z 2008 roku, w grupie pacjentek z nadciśnieniem po 27 tygodniu ciąży próbowano określić jakie STV będzie predysponowało do kwasicy po porodzie biorąc pod uwagę tylko ten parametr diagnostyczny. Tutaj okazało się, że przy STV <5,25 można było spodziewać się kwasicy u noworodka pH <7,2 (S = 57.1%; E = 85.2%; PPV = 66.6%; NPV = 79.3%; P < 0.05) [106].

Ciekawą kwestią jest też ta, poruszana w pracy z 2010 roku. Sprawdzano w niej czy użycie leków hipotensyjnych (konkretnie klonidyny) wpłynie na podstawową linię akcji serca płodu i jej falowanie, a w związku z tym STV. W badaniach nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy, w przeciwieństwie do wcześniej cytowanej pracy wpływu metyldopy, na spadek oporu w tętnicy macicznej [107].

W niedalekiej przyszłości można przewidywać, że badania nad zahamowaniem wzrastania płodu oraz nad nadciśnieniem tętniczym w ciąży będą bardziej skupiały się na etiopatogenezie schorzeń i badaniu wykładników biochemicznych niewydolności łożyska i przewidywaniu w ten sposób wystąpienia tych patologii ciąży, a może również przewidywaniu stanu pourodzeniowego noworodka.

Początkowo, w grupie płodów za małych do swojego wieku ciążowego, połączono obniżony wskaźnik sFlt-1/PIGF z niższą masą urodzeniową noworodków [108]. Natomiast w jednym z niedawno opublikowanych artykułów opisano jako wysoce czułe i specyficzne wykorzystanie wskaźnika sFlt-1/PIGF w diagnozowaniu stanu przedrzucawkowego, zespołu HELLP i innych stanów związanych z niewydolnością łożyska [109].

Należy jednak pamiętać, że żadna metoda w medycynie nie da nam stuprocentowej gwarancji, co do tego w jakim stanie urodzi się dziecko. Czy nasza decyzja będzie dla obu żyć, którymi się zajmujemy najlepsza w danej sytuacji. Powyższa dyskusja pokazuje, jak ważne powinno być śledzenie doniesień z literatury w tej kwestii, dzięki temu ostateczna decyzja „co dalej?” będzie trafniejsza. Zalecana jest korelacja parametrów badań diagnostycznych, co maksymalnie zwiększyć szanse na to, że mamy pełny obraz kliniczny [110].

7. Wnioski

7.1 Wnioski – ogólnie

Badanie pokazuje, że u kobiet z nadciśnieniem tętniczym lub wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania, było sporo różnic w zakresie badań diagnostycznych przed porodem:

- Znacząco gorsze były przepływy w tętnicy pępowinowej i środkowej mózgu, co dało gorszy wynik wskaźnika mózgowo-pępowinowego. W zakresie przepływów w tętnicy macicznej, a także wskaźnika mózgowo-macicznego, stworzonego na potrzeby badania na wzór badań z literatury światowej [86], znaleziono tylko nieznaczące różnice w obu grupach. M.in. wykazano zależność między wskaźnikiem mózgowo-macicznym obu tętnic macicznych pacjentek z grupy kontrolnej a długością hospitalizacji noworodków po porodzie. Zależność ta wydaje się być przypadkowa w świetle analizy pozostałych danych. Nie wykazano takiej zależności w grupie badanej. Takie wnioski mogą wynikać przede wszystkim ze zbyt małej ilości danych do analizy z grupy badanej, jeśli chodzi o przepływy w tętnicy macicznej.
- W analizie zapisu KTG pacjentek z PIH lub FGR zauważono mniejsze falowanie linii podstawowej, co odzwierciedla większą wartość procentowa oscylacji milczącej i zawężonej, jak i mniejszą ilość i częstość akceleracji. Związane z tym jest również obniżenie parametrów, obserwowane w zakresie zmienności krótkoterminowej i długoterminowej. U pacjentek z PIH lub FGR częściej obserwowano występowanie deceleracji w zapisie, natomiast pojawienie się tachykardii lub bradykardii nie miało znaczenia. Być może dlatego, że wśród badanych pacjentek podstawowa wartość, jak i średnia linia podstawowa akcji serca płodu w KTG, nie różniła się istotnie statystycznie od grupy kontrolnej.
- Noworodki urodzone w grupie badanej miały gorsze parametry, świadczące o ich dobrostanie, oceniane w gazometrii krwi pochodzącej z tętnicy pępowinowej takie jak pH, pCO₂ i pO₂ niż noworodki w grupie kontrolnej. Noworodki matek z nadciśnieniem tętniczym, stanem przedrzucawkowym lub ograniczeniem wzrastania płodu w trakcie ciąży uzyskiwały także niższą punktację w skali APGAR ocenianej w 1., 3., 5. i 10 minucie życia. Można więc wyciągnąć wniosek, że generalnie noworodki matek obciążonych badanymi patologiami ciąży, rodzą się w gorszym stanie.
- Z przeprowadzonego badania można przypuszczać, że występowanie FGR lub PIH predysponuje do przedwczesnego rozwiązania ciąży, a w konsekwencji tego do niższej masy urodzeniowej, jak również potrzeby hospitalizacji na NICU oraz zdecydowanie dłuższej hospitalizacji po urodzeniu.

7.2 Realizacja celu 1 – porównanie wartości z badań diagnostycznych prenatalnych ze stanem pourodzeniowym noworodka

Jednym z celów pracy było porównanie wartości z badań diagnostycznych prenatalnych, ze stanem pourodzeniowym noworodka. Czyli określenie, gdy zaobserwujemy deteriorację danego parametru badania oznacza to, że noworodek urodzi się w gorszym stanie?

Pomimo wyżej opisanych różnic w grupach, jeśli chodzi o przepływy w tętnicy pępowinowej, środkowej mózgu, a w związku z tym również wskaźnik mózgowo-pępowinowy, nie wykazano, by gorsze parametry miały wpływ na stan pourodzeniowy noworodka określony poprzez niższą punktację w skali APGAR, gorsze wartości z gazometrii (pH, pCO₂, pO₂), a także potrzebę hospitalizacji na NICU. Wyjątkiem jest tutaj korelacja pomiędzy wskaźnikiem mózgowo-pępowinowym a anion gap w gazometrii krwi noworodka.

Zatem, podsumowując, przepływy badane w USG, nie są dobrym parametrem predykcyjnym co do stanu pourodzeniowego noworodka. Być może inny wynik otrzymano by tutaj, jeśli wzięto by pod uwagę występowanie AEDV i REDV. Niestety liczba przypadków do analizy nie była wystarczająca, aby potwierdzić tą zależność i uzyskać istotność statystyczną wyniku.

W badaniu nie wykazano, aby przepływy w tętnicach macicznych lub parametry liczone na ich podstawie, np. wskaźnik mózgowo-maciczny, miały wpływ na stan pourodzeniowy noworodka.

Inne wyniki otrzymano, jeśli chodzi o zapis KTG. Okazuje się, że parametrem, który wydaje się dobrze przewidywać stan pourodzeniowy wśród noworodków matek z badanymi patologiami ciąży jest STV. Z otrzymanych wyników można wnioskować, że niższe STV jest skorelowane z gorszą punktacją w skali APGAR i kwasicią po urodzeniu.

Noworodki z niższym STV rodziły się również wcześniej, z niższą masą i były hospitalizowane dłużej po urodzeniu, ale nie koniecznie na NICU.

W kontekście badania KTG, z otrzymanych wyników można wnioskować, że występowanie deceleracji nie wpływało na przedwczesne zakończenie ciąży i wiążące się z tym powikłania.

7.3 Realizacja celu 2 – Ocena użyteczności badań diagnostycznych prenatalnych w podejmowaniu decyzji o potrzebie hospitalizacji i optymalnym terminie rozwiązania ciąży u pacjentek z ograniczeniem wzrastania płodu i nadciśnieniem tętniczym wikłającym ciążę

Biorąc pod uwagę powyższe i odpowiadając na pytanie, które z parametrów wykazują najlepszą wartość predykcyjną w przewidywaniu gorszego stanu pourodzeniowego noworodka można podsumować, że przepływy zarówno z tętnicy pępowinowej, środkowej mózgu i macicznych badanych w USG nie mają takiego znaczenia co obniżona zmienność krótkoterminowa w KTG.

Wobec tego, na podstawie przeprowadzonych badań, można również wysunąć wniosek, że decyzję o konieczności hospitalizacji pacjentki, a także o optymalnym terminie zakończenia ciąży lepiej podejmować na podstawie pogorszenia parametru STV niż przepływów w USG. Należy tutaj pamiętać o ograniczeniach badania pod postacią niewielkiej ilości przypadków ze skrajnie nieprawidłowymi przepływami, które mogłyby zmienić wynik badania.

7.4 Realizacja celu 3 - Ocena przydatności wzbogacenia wskaźnika mózgowo-pępowinowego o przepływy w tętnicach macicznych

W pracy autorskiej wzbogacenie CPR o przepływy maciczne, nie spowodowało jego lepszej wartości predykcyjnej w ocenie dobrostanu płodu i lepszej ocenie co do zakończenia ciąży.

8. Piśmiennictwo

- [1] Nardozza LM et al.,
Fetal growth restriction: current knowledge.
Arch Gynecol Obstet. 2017 May;295(5):1061-1077.
- [2] Kintiraki E et al.,
Pregnancy-Induced hypertension,
Hormones (Athens). 2015 Apr-Jun;14(2):211-23.
- [3] Lu, C.-Q., Lin, J., Yuan, L., Zhou, J.-G., Liang, K., Zhong, Q.-H., Chen, C.
Pregnancy induced hypertension and outcomes in early and moderate preterm infants.
Pregnancy Hypertension, 2018, 14, 68–71.
- [4] Backes C H, Markham, K, Moorehead, P, Cordero, L, Nankervis, C A, & Giannone, P J,
Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes.
Journal of Pregnancy, 2011, 1–7.
- [5] Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, et al.,
Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study.
BMC Pregnancy Childbirth 2014;14:63.
- [6] Bomba-Opoń D, Drews K ,Huras H ,Laudański P, Paszkowski T, Wielgoś M
Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące indukcji porodu
Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2017 tom 2, nr 2, strony 58–71.
- [7] Platz E, Newman R,
Diagnosis of IUGR: traditional biometry.
Semin Perinatol 2008;32:140–7.
- [8] McCowan LM, Figueras F, Anderson NH.
Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth
restriction:comparison, consensus, and controversy.
Am J Obstet Gynecol 2018;218:S855–68.
- [9] Huras H, Rakoń-Pokracka M,
Intrauterine growth restriction — diagnosis and treatment,
Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2016, tom 1, nr 3, strony 107–114
- [10] Kwiatkowski S, Torbé A, Borowski D, Bręborowicz G, Czajkowski K, Huras H, Kajdy
A, Kalinka J, Kosińska-Kaczyńska K, Leszczyńska-Gorzela B, Rokita W, Ropacka-Lesiak
M, Sieroszewski P, Wielgoś M, Zimmer M
Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and
management of fetal growth restriction
Ginekol Pol. 2020;91(10):634-643
- [11] Gordijn, S. J., Beune, I. M., Thilaganathan, B., Papageorgiou, A., Baschat, A. A.,
Baker, P. N.,Ganzevoort,
Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure.

Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2016, 48(3), 333–339.

[12] Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GC,
Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study.

Lancet 2015; 386: 2089–2097.

[13] Miranda J, Rodriguez-Lopez M, Triunfo S, Sairanen M, Kouru H, Parra-Saavedra M, Crovetto F, Figueras F, Crispi F, Gratacos E,
Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight versus a combined screening model at 32–36 weeks of gestation.

Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 603–611.

[14] Roberge, S, Nicolaides, K, Demers, S, Hyett, J, Chaillet, N, & Bujold, E,
The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis.

American Journal of Obstetrics and Gynecology, 216(2), 110–120.e6.

[15] Bręborowicz G.,

Położnictwo i Ginekologia tom 1, Wyd. 2,

Warszawa, PZWL, 2016, ISBN 978-83-200-4998-5.

[16] Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A.

Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network.

Am J Obstet Gynecol 2000;182:198–206.

[17] Steer P, et al.

The management of large and small for gestational age fetuses.

Semin Perinatol. 2004, 28, 59-66.

[18] Pallotto EK, Kilbride HW,

Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction.

Clin Obstet Gynecol 2006;49:257–69.

[19] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ.

Weight in infancy and death from ischaemic heart disease.

Lancet. 1989;2:577–80.

[20] A Seremak-Mrozikiewicz, M Barlik, K Drews,

Fetal programming as a cause of chronic diseases in adult life.

Ginekol. Pol., 2014, 85,43–48

[21] Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijnsens B, Gratacos E,
Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity.

Am J Obstet Gynecol, 2012;207:121.e1–9.

[22] Crispi F, Miranda J, Gratacos E,

Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease.
Am J Obstet Gynecol 2018;218:S869–79.

[23] Egana-Ugrinovic G, Sanz-Cortes M, Couve-Perez C, Figueras F, Gratacos E, Corpus callosum differences assessed by fetal MRI in lateonset intrauterine growth restriction and its association with neurobehavior.
Prenat Diagn 2014;34:843–9.

[24] Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, et al., 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial.
Lancet, 2015;385:2162–72.

[25] Sanz-Cortes M, Egana-Ugrinovic G, Zupan R, Figueras F, Gratacos E, Brainstem and cerebellar differences and their association with neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses assessed by fetal MRI.
Am J Obstet Gynecol 2014;210:452.e1–8.

[26] Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Padilla N, Amat-Roldan I, Gratacos E, Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler.
Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, Aug;36(2):159-65.

[27] Story L, Damodaram MS, Allsop JM, et al., Brain metabolism in fetal intrauterine growth restriction: a proton magnetic resonance spectroscopy study.
Am J Obstet Gynecol, 2011;205:483.e1–8.

[28] Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, et al., Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction.
Pediatr Res 2004;56:132–8.

[29] Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10- year prospective study.
J Child Neurol, 2007;22:580–7.

[30] Boers, K. E., Vijgen, S. M. C., Bijlenga, D., van der Post, J. A. M., Bekedam, D. J., Kwee, A. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT).
BMJ, 2010, 341(dec21 1), c7087–c7087.

[31] Strona wydawnictwa medycyna praktyczna „Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży”
<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.20.4>. na dzień 09.10.2019

[32] Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P et al., Management of hypertension in pregnancy - prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. A position statement based on expert consensus of the Polish Society of

Hypertension, Polish Cardiac Society and Polish Society of Gynecologists and Obstetricians, Arterial Hypertension. 2019; 3(23).

[33] Lain KY, Roberts JM,
Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia.
JAMA. 2002; 287(24):3183–3186.

[34] Surico D, Bordino V, Cantaluppi V, Mary D, Gentili S, Oldani, A, Grossini E
Preeclampsia and intrauterine growth restriction: Role of human umbilical cord mesenchymal stem cells-trophoblast cross-talk.
PLOS ONE, 2019, 14(6).

[35] Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al.,
A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies.
Br J Obstet Gynaecol. 1994; 101(8): 669–674.

[36] Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., et al.
Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia.
N Engl J Med. 2004; 350: 672-683.

[37] Yliniemi A, Makikallio K, Korpimäki T, et al.,
Combination of PAPP_A, fhCG β , AFP, PlGF, sTNFR1, and maternal characteristics in prediction of early-onset preeclampsia.
Clin Med Insights Reprod Health. 2015; 9: 13–20.

[38] Dathan-Stumpf A, et al.,
Real-world data on the clinical use of angiogenic factors in pregnancies with placental dysfunction
Am J Obstet Gynecol 2020

[39] Zhonghua Fu, Chan Ke Za Zhi
The study on in vitro antibody secretion of B lymphocyte in patient with pregnancy induced hypertension.
1998, Dec;33(12):717-9.

[40] Alvarez-Alvarez, B, Martell-Claros, N, Abad-Cardiel, M, & García-Donaire, J A,
Trastornos hipertensivos en el embarazo: repercusión a largo plazo en la salud cardiovascular de la mujer.
Hipertensión y Riesgo Vascular, 2017, 34(2), 85–92.

[41] Scott, Georgia et al.
GUIDELINES - SIMILARITIES/DISSIMILARITIES. A SYSTEMATIC REVIEW OF INTERNATIONAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR PREGNANCY HYPERTENSION.
American journal of obstetrics and gynecology 2020.

[42] Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., et al.
Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia.
N Engl J Med. 2017; 377: 613-622.

- [43] World Health Organization
WHO recommendation: calcium supplementation during pregnancy for prevention of pre-eclampsia and its complications.
World Health Organization 2018.
- [44] Bocking AD,
Assessment of fetal heart rate and fetal movements
in detecting oxygen deprivation in-utero.
Eur J Obstet Gynecol
Reprod Biol. 2003; 110 Suppl 1: S108–S112.
- [45] Neilson JP, Alfirevic Z,
Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies.
Cochrane Database Syst Rev. 2000, (2):CD000073.
- [46] Marsal K.
Obstetric management of intrauterine growth restriction.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23:857–70.
- [47] Marek Pietryga, Jacek Brażert.
Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii”
Exemplum, 2012
- [48] Mone F. et al.,
Fetal umbilical artery doppler pulsatility index as a predictor of cardiovascular risk factors in children – a long-term follow up study.
J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2014, 27(16):1633-6
- [49] Veille JC, Hanson R, Tatum K.
Longitudinal quantitation of middle cerebral artery blood flow in normal human fetuses.
Am J Obstet Gynecol. 1993, 169, 1393-8. Level II-3.
- [50] Maged A.M. et al.,
Fetal middle cerebral end umbilical artery Doppler after 40 weeks gestational age.
J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2014, 27(18):1880-5
- [51] Akolekar R. et al.,
Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35-37 weeks’ gestation prediction of adverse perinatal outcome.
Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015, 46(1):82-92.
- [52] Melchiorre K,
First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction.
Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, May;33(5):524-9.
- [53] Plasencia W, Maiz N, Bonino C, Kaihura C, Nicolaides K H,
Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia
Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Oct;30(5):742-9.

- [54] Lausman A., Kingdom J. Maternal F. i wsp. Medicine Committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2013; 35 (8): 741–757.
- [55] Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CW
Short-term variation in abnormal antenatal fetal rate records.
Am J Obstet Gynecol, 1991, 165:515–523
- [56] Guzman ER, Vintzileos AM, Martins M, Benito C, Houlihan C, Hanley M
The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting acidemia at birth in growth-restricted fetuses.
Obstet Gynecol, 1996, 87:969–974
- [57] Strachan BK, Sahota DS, van Wijngaarden WJ, James DK, Chang AM
Computerized analysis of the fetal heart rate and relation to acidemia at delivery.
BJOG, 2001, 108:848–852
- [58] Oszukowski P, Karowicz-Bilińska A, Nowak-Markwitz E, Opala T, Sikora J, Sadowski K, Spaczyński M, Wielgoś M,
Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie zastosowania kardiografii w położnictwie
Ginekol Pol. 9/2014, 85, 713-716
- [59] Swanson, J R, & Sinkin, R A.,
Transition from Fetus to Newborn.
Pediatric Clinics of North America, 2015, 62(2), 329–343.
- [60] Borkowski WM,
Opieka pielęgniarska nad noworodkiem, „Postępowanie z noworodkiem i ocena jego stanu na sali porodowej”
Medycyna Praktyczna, Kraków 2007
- [61] Thorp, Dildy, Yeomans, Meyer, & Parisi,
Umbilical cord blood gas analysis at delivery.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1996, 175(3), 517–522.
- [62] Armstrong, L, & Stenson, B J,
Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn.
Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition, 2007, 92(6), F430–F434.
- [63] Ross MG, Gala R,
Use of umbilical artery base excess: algorithm for the timing of hypoxic injury.
Am J Obstet Gynecol. 2002 Jul; 187(1):1-9.
- [64] Portman RJ, Carter BS, Gaylord MS, Murphy MG, Thieme RE, Merenstein GB
Predicting neonatal morbidity after perinatal asphyxia: a scoring system.
Am J Obstet Gynecol. 1990 Jan; 162(1):174-82.

- [65] Thompson RS, Trudinger BJ.,
Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model.
Ultrasound Med Biol. 1990; 16(5): 449–458.
- [66] Hecher K, Bilardo CM, tStigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH,
Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study.
Ultrasound Obstet Gynecol, 2001, 18(6):564–570.
- [67] Caradeux, J, Martinez-Portilla, R J, Basuki, T R, Kiserud, T, & Figueras, F,
Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 218(2), S774–S782.e21.
- [68] Seyam Y, Al-Mahmeid M, Al-Tamimi, H,
Umbilical artery Doppler flow velocimetry in intrauterine growth restriction and its relation to perinatal outcome.
International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2002, 77(2), 131–137.
- [69] Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al..
Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial.
Lancet. 2004, 364 (9433), 513–520.
- [70] Fairlie F., Moretti M., Walker J. ., & Sibai B.
eterminants of perinatal outcome in pregnancy-induced hypertension with absence of umbilical artery end-diastolic frequencies.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1991, 164(4), 1084–1089.
- [71] Fuchs T, Zalewski J, Zimmer M, Florjanski J, Pańczak K,
Useful of cerebral placental ratio in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation and it correlation with perinatal outcome.
Ginekologia Polska 2000, 71; 304-310.
- [72] Bligh LN, Alsolai AA, Greer RM, et al.
Pre-labour screening for intrapartum fetal compromise in low risk pregnancies at term: cerebroplacental ratio and placental growth factor.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Dec 11.
- [73] Bligh LN, Alsolai A, Greer RM, et al.,
Screening for adverse perinatal outcomes: uterine artery Doppler, cerebroplacental ratio and estimated fetal weight in low-risk women at term.
J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Oct 3:1-7.
- [74] Prior T, Mullins E, Bennett P, et al.
Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study.
Am J Obstet Gynecol. 2013 Feb;208(2):124 e1-6.

[75] GRÜTTNER B, Ratiu J, Ratiu, D, Gottshalk I, Morgenstern B, Abel J S, Thangarajah F, Correlation of Cerebroplacental Ratio (CPR) With Adverse Perinatal Outcome in Singleton Pregnancies.

In Vivo, 2019, 33(5), 1703–1706.

[76] Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E and Merialdi A, Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome.

Obstet Gynecol, 1992, 79: 416-420, 1992.

[77] Morales-Rosello J, Khalil A, Morlando M, Bhide A, Papageorghiou A and Thilaganathan B,

Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio.

Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45: 156-161.

[78] Bakalis S, Akolekar R, Gallo D M, Poon, L C, Nicolaidis, K H,

Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome.

Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2015, 45(4), 409–420.

[79] Dunn L, Sherrell H, Kumar S,

Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome.

Placenta, 2017, 54, 68–75.

[80] Salem, M A A, & Ammar, I M M,

First-Trimester Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Serum PAPP-A and PIGF in Prediction of Preeclampsia in Primigravida.

The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, 2017, 68(3), 192–196.

[81] Ferrazzi E, Rigano S, Padoan A, Boito S, Pennati G, Galan HL,

Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns.

Placenta 2011; 32:487–492.

[82] Rigano S, Ferrazzi E, Boito S, Pennati G, Padoan A, Galan H.

Blood flow volume of uterine arteries in human pregnancies determined using 3D and bidimensional imaging, angio-Doppler, and fluid-dynamic modeling.

Placenta 2010 Jan;31(1):37e43.

[83] Rial-Crestelo M, Martinez-Portilla R, Cancemi A, Caradeux J, Fernandez L, Peguero A, Gratacos E, Figueras F,

Added value of cerebro-placental ratio and uterine artery Doppler at routine third trimester screening as a predictor of SGA and FGR in nonselected pregnancies.

The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2018.

- [84] MacDonald, T. M., Hui, L., Robinson, A. J., Dane, K. M., Middleton, A. L., Tong, S., & Walker, S. P.
The cerebral-placental-uterine ratio as a novel predictor of late fetal growth restriction: a prospective cohort study.
Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2018
- [85] Ghosh G, Breborowicz A, Brazert M, et al.
Evaluation of third trimester uterine artery flow velocity indices in relationship to perinatal complications.
J Matern Fetal Neonatal Med 2006; 19:551–555.
- [86] Eser A , Zulfikaroglu E, Eserdag S, Kilic S, Danisman N,
Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery
pulsatility index ratio in preeclampsia,
Archives of Gynecology and Obstetrics, vol. 284, no. 2, pp. 307–311, 2011.
- [87] Adiga, P, Kantharaja, I, Hebbar, S, Rai, L, Guruvare, S, Mundkur, A,
Predictive Value of Middle Cerebral Artery to Uterine Artery Pulsatility Index Ratio in
Hypertensive Disorders of Pregnancy.
International Journal of Reproductive Medicine, 2015, 1–5.
- [88] Gunenc O, Gorkemli H, Celik C, Acar A, Akyurek C,
The effect of methyl dopa treatment on uterine, umbilical and fetal middle cerebral artery blood
flows in preeclamptic patients.
Archives of Gynecology and Obstetrics, 2002, vol. 266, no. 3, pp. 141–144.
- [89] Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E,
Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyl dopa on uterine artery Doppler in
pregnancies with hypertensive disorders.
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2010, vol. 35, no.6, pp. 688–694.
- [90] Muracevic B, Hodzic J, Badir J, Muhamedagic L,
Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyl dopa on umbilical artery Doppler in
pregnancies with hypertensive disorders.
Medicinski Glasnik, 2013, vol. 10, no. 2, pp. 278–282.
- [91] Shwarzman P, et al.
Third-trimester abnormal uterine artery Doppler findings are associated with adverse
pregnancy outcomes
J Ultrasound Med 2013 Dec;32(12):2107-13.
- [92] Dawes GS, Moulden M, Redman CWG.
System 8000: computerized antenatal FHR analysis.
J Perinat Med. 1991, ;19, 47-51
- [93] Esposito, F G, Tagliaferri, S, Giudicepietro, A, Giuliano N, Maruotti G M, Saccone, G,
Zullo F,
Fetal heart rate monitoring and neonatal outcome in a population of early- and late-onset
intrauterine growth restriction.
Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2019.

- [94] A Pels, et al.,
The prognostic accuracy of short term variation of fetal heart rate in early-onset fetal growth restriction: A systematic review.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019.
- [95] Dawes GS, Redman CW,
Sonicaid System 8002: Objective CTG analysis system user guide.
Oxford Instruments Medical System Division, 1995.
- [96] Anceschi, M M, Piazzze, J J, Ruozi-Berretta, A, Cosmi, E, Cerekja, A, Maranghi, L, & Cosmi, E V,
Validity of short term variation (STV) in detection of fetal acidemia.
Journal of Perinatal Medicine, 2003, 31(3).
- [97] Visser GH, Sadovsky G, Nicolaides KH
Antepartum heart rate patterns in small-for-gestational-age third-trimester fetuses: correlations with blood gas values obtained at cordocentesis.
Am J Obstet Gynecol, 1990, 162:698–703.
- [98] Ganzevoort W, Mensing N, Charante V, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin B, Bilardo M, Brezinka C, Derks J, Diemert A, Duvekot J, Ferrazzi E, Frusca T, Hecher K, Marlow N, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou A, Schlembach D, Schneider K, Todros T, Valcamonico A, Visser G, Van Wassenaer-Leemhuis A, Lees C, Wolf H, TRUFFLE Group
How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study
Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jun;49(6):769-777.
- [99] Strona internetowa <https://www.truffle-study.org/> na dzień 1.06.2021r.
- [100] Bekedam DJ, Visser GH, Mulder EJ, Poelmann-Weesjes G,
Heart rate variation and movement incidence in growthretarded fetuses: the significance of antenatal late heart rate decelerations.
Am J Obstet Gynecol, 1987, 157:126–133.
- [101] Dawes GS, Moulden M, Redman CW
Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor.
Obstet Gynecol, 1992, 80:673–678
- [102] Ribbert LS, Snijders RJ, Nicolaides KH, Visser GH
Relation of fetal blood gases and data from computer-assisted analysis of fetal heart rate patterns in small for gestation fetuses.
Br J Obstet Gynaecol, 1991, 98:820–823
- [103] Snijders RJ, Ribbert LS, Visser GH, Mulder EJ (1992) Numeric analysis of heart rate variation in intrauterine growth-retarded fetuses: a longitudinal study. Am J Obstet Gynecol 166:22–27

- [104] Graupner O, Ortiz J, Haller B, Wacker-Gussmann A, Oberhoffer R, Kuschel B, Lobmaier S,
Performance of computerized cardiotocography-based short-term variation in late-onset small-for-gestational-age fetuses and reference ranges for the late third trimester. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2018.
- [105] Aernout, E M, Devos, P, Deruelle, P, Houfflin-Debarge, V, Subtil, D,
Short-Term Variation of the Fetal Heart Rate for Predicting Neonatal Acidosis in Preeclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2015, 38(3), 179–185.
- [106] Garcia G S, Mariani Neto, C, Araujo Júnior, E, Garcia, R L, Nardoza, L M M, Moron, A F,
Fetal acidemia prediction through short-term variation assessed by antepartum computerized cardiotocography in pregnant women with hypertension syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2008, 278(2), 125–128.
- [107] Thornton, C E, Makris, A, Tooher, J M, Ogle, R F, Hennesy A,
Does the anti-hypertensive drug clonidine affect the short-term variation in CTG recordings? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2010, 50(5), 456–459.
- [108] Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, Rzepka R, Chudecka-Głaz A, Dołęgowska B, Torbè A. sFlt-1/PLGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Oct;14:79-85.
- [109] Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Kwiatkowska E, Cymbaluk-Płoska A, Torbè A. Diagnosis of placental insufficiency independently of clinical presentations using sFlt-1/PLGF ratio, including SGA patients. *Pregnancy Hypertens.* 2021 Aug;25:244-248.
- [110] Martins, J G, Biggio, J R, & Abuhamad, A,
Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #52: Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020.

9. Spis tabel

Tabela 1	Wiek pacjentek w grupie badanej i kontrolnej.	25
Tabela 2	Sposób rozwiązania ciąży w grupie badanej i kontrolnej.	25
Tabela 3	Przepływy w tętnicy pępowinowej płodu w grupie badanej i kontrolnej.	26
Tabela 4	Przepływy w tętnicy środkowej mózgu płodu w grupie badanej i kontrolnej.	26
Tabela 5	Wskaźnik mózgowo-pępowinowy (CPR - cerebro-placental ratio) w grupie badanej i kontrolnej.	27
Tabela 6	Wybrane parametry przepływów w tętnicach macicznych pacjentek w grupie badanej i kontrolnej.	27
Tabela 7	Podstawowa wartość i średnia linia podstawowa w grupie badanej i kontrolnej.	28
Tabela 8	Falowanie linii podstawowej w grupie badanej i kontrolnej.	28
Tabela 9	Rozkład procentowy oscylacji milczącej, zawężonej, falującej i skaczącej w grupie badanej i kontrolnej.	29
Tabela 10	Częstość występowania deceleracji w grupie badanej i kontrolnej.	30
Tabela 11	Parametry gazometrii krwi z tętnicy pępowinowej noworodka.	30
Tabela 12	Masa noworodków w grupie badanej i kontrolnej.	31
Tabela 13	Punktacja stanu pourodzeniowego noworodków w skali APGAR oceniana w pierwszej, trzeciej, piątej i dziesiątej minucie życia.	32
Tabela 14	Częstość występowania konieczności hospitalizacji noworodka na Neonatologicznym Oddziale Intensywnej Terapii w grupie badanej i kontrolnej.	32
Tabela 15	Ilość dni hospitalizacji - od dnia urodzenia do wypisu, w grupie badanej oraz kontrolnej.	33
Tabela 16	Korelacja wartości STV z parametrami pourodzeniowymi noworodka tj. APGAR, pH, anion gap, masa urodzeniowa, długość hospitalizacji po porodzie oraz z parametrami w KTG w grupie badanej i kontrolnej.	34
Tabela 17	Korelacja wieku ciążowego z parametrami pourodzeniowymi noworodka tj. APGAR, pH, pCO ₂ , anion gap oraz z STV i LTV w grupie badanej i kontrolnej.	35
Tabela 18	Korelacja wskaźnika mózgowo-pępowinowego z parametrami pourodzeniowymi noworodka tj. APGAR, pH, anion gap, masa urodzeniowa, długość hospitalizacji po porodzie, z parametrami w KTG, z przepływami w tętnicach macicznych w grupie badanej i kontrolnej.	36
Tabela 19	Korelacja wskaźnika mózgowo-macicznego tętnicy macicznej prawej i lewej z ilością dni hospitalizacji noworodka po porodzie w grupie badanej i kontrolnej.	37
Tabela 20	Konieczność hospitalizacji na NICU w zależności od wieku ciążowego.	37
Tabela 21	Konieczność hospitalizacji na NICU w zależności od masy urodzeniowej noworodka.	37
Tabela 22	Występowanie deceleracji a wartość przepływów w tętnicy macicznej prawej.	37

10. Spis wykresów

Wykres 1	Rozkład masy urodzeniowej noworodka w grupie badanej.	31
----------	---	----

11. Spis rysunków

Rysunek 1 Prawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej płodu u pacjentki z grupy kontrolnej.	13
Rysunek 2 Nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej płodu- wzrost PI - u pacjentki z grupy badanej.	13
Rysunek 3 Prawidłowy przepływ w tętnicy środkowej mózgu płodu u pacjentki z grupy kontrolnej.	15
Rysunek 4 Nieprawidłowy przepływ w tętnicy środkowej mózgu płodu u pacjentki z grupy badanej.	15
Rysunek 5 Prawidłowy przepływ w tętnicy macicznej lewej u pacjentki z grupy kontrolnej.	17
Rysunek 6 Nieprawidłowy przepływ w tętnicy macicznej prawej z widocznym wcięciem wczesnorozkurczowym "notch" u pacjentki z grupy badanej.	17
Rysunek 7 Analiza zapisu KTG pacjentki z grupy badanej wygenerowana z systemu monitorowania MONAKO.	19

12. Streszczenie

Wstęp:

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu oraz nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą stanowią jedne z częstszych przyczyn okołoporodowej umieralności noworodków i rodzących. Pomimo coraz doskonalszych metod diagnostycznych, trudno zoptymalizować sposób kontrolowania, jak i termin rozwiązania ciąży. Dotyczy to zarówno przypadków z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania jak i nadciśnieniem tętniczym indukowanym w ciąży. Podjęto wiele prób, aby ustalić jednoznaczne parametry badań diagnostycznych, które bez wątpliwości odpowiedzą na pytanie o dobrostan płodu oraz zachowanie jego równowagi hemodynamicznej. Możliwe, że skorelowanie kilku z nich pozwoli na odpowiednią ocenę wyżej wymienionych patologii.

Cel:

Celem projektu była wieloparametrowa analiza dobrostanu płodu na podstawie wartości uzyskanych w trakcie badań diagnostycznych płodu (tj. kardiokografia oraz ultrasonografia płodu). Po skorelowaniu powyższych danych ze stanem pourodzeniowym noworodka została oceniona przydatność powyższych parametrów w decyzji dotyczącej zakończenia ciąży.

Materiał i metody:

Analiza retrospektywna i prospektywna pacjentek hospitalizowanych na oddziale patologii ciąży w II Klinice Ginekologii i Położnictwa Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Analizowane dane pochodzą od ciężarnych pacjentek w ciąży pojedynczej, które urodziły pomiędzy 28 a 42 tygodniem ciąży w latach 2014-2019. Zostały one podzielone na 3 grupy: kontrolna - I - Ciąże o prawidłowym przebiegu (49 pacjentek); badana - II i III - ciężarne hospitalizowane z uwagi na obserwację w kierunku FGR, PIH i/lub nadciśnieniem tętniczym przewlekłym i/lub stanem przedrzucawkowym (81 pacjentek). U każdej z nich był wykonany 30 minutowy zapis KTG do 24 godzin przed porodem. Następnie wykonywano USG płodu z oceną przepływów w tętnicy pępowinowej (UA), środkowej mózgu (MCA) oraz w prawej i lewej tętnicy macicznej (Ut).

Po porodzie zostały odnotowane parametry z gazometrii noworodka, skala APGAR w 1., 3., 5. i 10. minucie życia, masa urodzeniowa dziecka, dane dotyczące ewentualnej konieczności pobytu na Noworodkowym Oddziale Intensywnej Terapii (Neonatal Intensive Care Unit - NICU), a także ilość dni od urodzenia do wypisu ze szpitala.

Wyniki:

Badanie pokazuje, że populacja kobiet z nadciśnieniem tętniczym lub wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania różniła się znacząco w zakresie badań diagnostycznych przed porodem. W grupie badanej gorsze były parametry przepływów w tętnicy pępowinowej (UA PI i UA RI $p < 0,001$) i środkowej mózgu (MCA S/D i MCA PI $p < 0,001$), co dało gorszy wynik wskaźnika mózgowo-pępowinowego (MCA PI/UA PI $p < 0,001$).

Pomimo wyżej opisanych różnic w grupach jeśli chodzi o przepływy w tętnicy pępowinowej, środkowej mózgu, a konsekwencji również wskaźnik mózgowo-pępowinowy, nie wykazano, by nieprawidłowe parametry miały wpływ na stan pourodzeniowy noworodka określony poprzez niższą punktację w skali APGAR, niepoprawne wartości z gazometrii (pH, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$), a także potrzebę hospitalizacji na NICU.

W badaniu nie wykazano, aby przepływy w tętnicach macicznych lub parametry liczone na ich podstawie, np. wskaźnik mózgowo-maciczy, miały wpływ na stan pourodzeniowy noworodka.

Inne wyniki otrzymano jeśli chodzi o zapis KTG. Okazuje się, że parametrem, który wydaje się dobrze przewidywać stan pourodzeniowy wśród noworodków matek z badanymi patologiami ciąży jest STV. Z otrzymanych wyników można wnioskować, że niższe STV jest skorelowane z gorszą punktacją w skali APGAR i kwasicią po urodzeniu. W 1. minucie $R=0,41$, $p<0,001$; w 3. Minucie $R=0,34$, $p=0,002$; w 5. Minucie $R=0,3$, $p=0,006$; w 10. Minucie $R=0,27$, $p=0,015$. Tę samą korelację w grupie badanej zauważono pomiędzy zmniejszonym STV a zmniejszoną wartością pH, gdzie $R=0,28$, $p=0,019$. Im niższe STV tym niższa masa urodzeniowa ($R=-0,41$, $p<0,001$) oraz więcej dni hospitalizacji noworodka ($R=-0,29$, $p=0,01$).

Wnioski:

Na podstawie przeprowadzonych badań można wysunąć wniosek, że STV jest najważniejszym parametrem diagnostycznym, przepływy u płodu zarówno z tętnicy pępowinowej, środkowej mózgu i macicznych matki badanych w USG nie mają takiego znaczenia, jak zmniejszona zmienność krótkoterminowa w KTG.

Wobec tego decyzję o konieczności hospitalizacji pacjentki, a także o optymalnym terminie zakończenia ciąży lepiej podejmować na podstawie pogorszenia parametru STV niż przepływów w USG.

Dalsze badania są potrzebne, aby potwierdzić, które badania diagnostyczne dają najlepszy obraz oceny dobrostanu płodu, a w efekcie mają największy wpływ prognostyczny na stan pourodzeniowy noworodka.

13. Abstract:

Introduction:

Intrauterine growth restriction and pregnancy induced hypertension are one of the most common causes of perinatal death of newborns and mothers. Despite increasingly better diagnostic methods, it is hard to optimize the way of controlling as well as the time of delivery of pregnancy in the above conditions. Many efforts have been undertaken to establish which parameters of diagnostic tests will answer the question about the health condition of the fetus and if its hemodynamic equilibrium is preserved. Correlating a few of the parameters may allow an easier evaluation of these pathological pregnancies.

Aim:

The aim of the study was a multiparameter evaluation of the health condition of the fetus based on the parameters obtained during diagnostic tests (such as cardiotocography and ultrasonography of the fetus). After having correlated this data with postnatal condition of the newborn, the usefulness of the above parameters in the decision on termination of pregnancy was assessed.

Materials and methods:

Retro and prospective analysis was carried out on the patients hospitalized in the pathology of pregnancy ward in II Clinic of Gynecology and Obstetrics of University Teaching Hospital in Wrocław. The analyzed data come from pregnant patients, in single pregnancy, who gave birth between the 28th and 42nd week of pregnancy between 2014 and 2019. They were divided into three groups: control group – I – physiological pregnancies (49 patients); study group – II and III – pathological pregnancies observed because of intrauterine growth restriction, pregnancy induced hypertension, severe hypertension in pregnancy or preeclampsia (81 patients). Each patient had a 30-minutes CTG record, up to 24 hours before the labour. Then, the USG of the fetus was performed to assess blood flows in umbilical artery, medium cerebral artery of the fetus and both right and left uterine arteries of the mother. After the labour we obtained the parameters of the newborn's gasometry, points from APGAR scale from the first, third, fifth and tenth minute of life, birth weight, the need for hospitalization at Neonatal Intensive Care Unit and also days to discharge.

Results:

The study shows that the population of pregnant women with hypertension or with fetal growth restriction differs significantly in parameters of diagnostic tests before the labour compared to physiological pregnancies. The flow parameters of umbilical artery in the study group were worse (UA PI and UA RI $p < 0,001$), likewise in medium cerebral artery (MCA S/D, MCA PI $p < 0,001$) which resulted in worse result of cerebroplacental ratio (MCA PI/UA PI $p < 0,001$).

Despite the above differences in blood flows in umbilical artery, medium cerebral artery and cerebroplacental ratio, there is no evidence that worse parameters had an influence on postnatal condition of the newborn defined by a lower score on APGAR scale, incorrect gasometry values (pH, pCO₂, pO₂), or the need for hospitalization at NICU.

What is more, the study showed that blood flows in uterine arteries and other parameters based on them, like cerebrouterine ratio, did not affect newborns' condition.

Other results were obtained from CTG. The parameter which seems to predict well the poor neonatal outcome of the pathological pregnancies was short-term variability (STV). The

received results lead to the conclusion that lower STV is correlated with fewer points on APGAR scale and acidosis in newborn's gasometry, In the first minute $R=0,41$, $p<0,001$; in the third $R=0,34$, $p=0,002$; in the fifth $R=0,3$, $p=0,006$ and in the tenth $R=0,27$, $p=0,015$. The same correlation in the study group was observed between lower STV and lower pH ($R=0,28$, $p=0,019$). The lower STV, the lower birth weight ($R=-,41$, $p<0,001$) and more days to discharge a newborn from hospital ($R=-0,29$, $p=0,01$).

Conclusions:

The conclusion based on the carried out study is that STV is the most important parameter, blood flows in ultrasound in fetuses umbilical artery, medium cerebral artery and uterine artery of the mother are not as important as short-term variation in CTG. Therefore the decision about the necessity of hospitalization and also the optimal time for delivery should be made on the basis of deterioration of STV parameter rather than blood flows in ultrasound. Further studies should be undertaken to confirm which diagnostic tests give the best picture of the health condition of the fetus and consequently which have the greatest prognostic effect on the postnatal condition of the newborn.