

Lek. med. Sylwia Frątczak-Żarnecka

# Analiza przydatności zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych w hypotrofii płodu

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: dr hab. n. med. Dariusz Samulak

Poznań 2013

*Składam serdeczne podziękowania  
Panu dr hab. n. med. Dariuszowi Samulakowi za opiekę  
i wszechstronną pomoc oraz cierpliwość i wyrozumiałość  
podczas realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej.*

## Spis treści

### Wykaz stosowanych skrótów

1. Wstęp.....	6
1.1 Wprowadzenie.....	6
1.2 Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu.....	8
1.2.1 Definicja.....	8
1.2.2 Epidemiologia.....	11
1.2.3 Etiologia.....	12
1.2.3.1 Czynniki matczyne.....	15
1.2.3.2 Czynniki łożyskowe.....	16
1.2.3.2.1 Funkcja łożyska.....	16
1.2.3.2.2 Zmiany w obrębie łożyska w przebiegu IUGR.....	19
1.2.3.3 Czynniki płodowe.....	20
1.2.4 Klasyfikacja kliniczna IUGR.....	20
1.2.4.1 Typ symetryczny.....	21
1.2.4.2 Typ asymetryczny.....	22
1.2.5 Diagnostyka i postępowanie.....	22
1.2.6 Leczenie IUGR.....	32
1.3 Heparyny drobnocząsteczkowe.....	32
1.3.1 Budowa i mechanizm działania.....	32
1.3.2 Zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w położnictwie.....	35
2. Cel pracy.....	37
3. Materiał.....	38
3.1 Charakterystyka grupy badanej.....	38
3.2 Grupa kontrolna.....	39
3.3 Grupa badana.....	39
4. Metodyka.....	41
4.1 Analiza dokumentacji medycznej.....	41
4.2 Analiza badań laboratoryjnych.....	41
4.3 Ocena przyrostu masy ciała płodu w badaniu ultrasonograficznym.....	42
4.4 Ocena przepływów naczyniowych w badaniu USG z zastosowaniem technik dopplerowskich.....	46

4.5 Ocena stanu pourodzeniowego noworodka.....	51
4.6 Metody statystyczne.....	52
5. Wyniki.....	54
6. Dyskusja.....	82
7. Wnioski.....	92
Streszczenie.....	93
Summary.....	99
Piśmiennictwo.....	105

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- LBW** (*Low Birth Weight*) - noworodki o niskiej masie urodzeniowej
- SGA** (*Small for Gestational Age*) - małe dla wieku ciążowego
- IUGR** (*Intrauterine Growth Restriction*) - wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania
- AGA** (*Appropriate for Gestational Age*) - odpowiednie do wieku ciążowego
- PI** (*Ponderal Index*) - wskaźnik wagowy
- TCD** (*Transcerebral Diameter*) - wymiar poprzeczny mózdzku
- HC** (*Head Circumference*) - obwód głowy
- AC** (*Abdominal Circumference*) - obwód brzucha
- FL** (*Femur Length*) - długość kości udowej
- UMA** (*Umbilical Artery*) - tętnica pępowinowa
- UMV** (*Umbilical Vein*) - żyła pępowinowa
- MCA** (*Middle Cerebral Artery*) - tętnica środkowa mózgu
- DV** (*Ductus Venosus*) - przewód żylny
- BPP** (*Biophysical Profile*) - profil biofizyczny płodu
- HNF** - heparyny niefrakcjonowane
- HDCz** - heparyny drobnocząsteczkowe
- EFW** (*Estimated Fetal Weight*) - szacunkowa masa płodu
- AFI** (*Amniotic Fluid Indeks*) - indeks płynu owodniowego
- PLT** - płytki krwi
- PT** - czas protrombinowy
- INR** - znormalizowany współczynnik międzynarodowy
- APTT** - czas kaolinowo-kefalinowy
- AT III** - antytrombina III
- WHO** (*World Health Organization*) - Światowa Organizacja Zdrowia

## 1. Wstęp

### 1.1 Wprowadzenie

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu (IUGR) jest jednym z głównych wyzwań opieki położniczej. Związane jest to m. in. z brakiem skutecznych metod leczenia oraz niejasną definicją wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu przez co zaburzenia wzrostu często nie są wykrywane przed urodzeniem. W praktyce klinicznej uważa się, że u trzech czwartych noworodków nie rozpoznaje się okołoporodowo hypotrofii płodu. W ciążach niskiego ryzyka wykrywalność jest jeszcze niższa i wynosi około 15% [1]. Profilaktyka występowania hypotrofii płodu stanowi ważny priorytet w zakresie zdrowia publicznego w krajach rozwijających się. Szacuje się, że wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu występuje tutaj u około 30 mln noworodków każdego roku [2]. Głównie problem ten dotyczy Azji, gdzie hypotrofia płodu rozpoznawana jest u około 75% wszystkich dzieci. W Afryce i Ameryce Łacińskiej IUGR występuje odpowiednio w 20% i 5% przypadków wszystkich ciąż [3]. Ze względu jednak na to, że w krajach tych większość porodów odbywa się w domu, a noworodki nie są ważone po porodzie, nie do końca możemy ocenić prawdziwy zasięg i skalę problemu. W Azji Południowej około 74% noworodków nie było ważonych po urodzeniu, w Pakistanie liczba ta sięga nawet do 91% [4]. W krajach rozwiniętych natomiast jak np. Stany Zjednoczone częstość występowania noworodków o małej masie dla wieku ciążowego (SGA) wynosi około 10% z czego około jedna trzecia to noworodki z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania [5]. Z uwagi na złożoną, heterochoiczną i często niewyjaśnioną etiologię, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu stanowi nadal trudne wyzwanie kliniczne we współczesnej medycynie perinatalnej. Jednoczesna ocena anatomii płodu, ilości płynu owodniowego, przepływów w naczyniach pępowinowych oraz tętnicy środkowej mózgu z zastosowaniem technik dopplerowskich jest najskuteczniejszym sposobem monitorowania płodów z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu. Istotą postępowania w ciąży powikłanej IUGR jest diagnostyka przyczynowa, intensywny nadzór nad płodem oraz wybór optymalnego terminu zakończenia ciąży.

Noworodki z hypotrofią obarczone są dużym ryzykiem powikłań zarówno okołoporodowych (poród przedwczesny, niedotlenienie okołoporodowe, porażenie mózgowo-rdzeniowe, zespół aspiracji smółki) jak i dużym ryzykiem powikłań w wieku dorosłym (insulinooporność, cukrzyca typu II, nadciśnienie tętnicze, zahamowanie

rozwoju fizycznego i opóźnienie rozwoju umysłowego) dlatego tak ważne jest oprócz intensywnego nadzoru nad płodem z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu, wprowadzenie odpowiedniego leczenia, które mogłoby zapobiec wystąpieniu zarówno wczesnych jak i późnych powikłań włącznie ze śmiercią okołoporodową. Brak jednak skutecznych metod leczenia hypotrofii płodu zmotywował mnie do podjęcia tego tematu rozprawy doktorskiej.

## 1.2 Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu

### 1.2.1 Definicja

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR) jest istotnym klinicznie powikłaniem ciąży. Według niektórych autorów wiąże się z niemal trzykrotnie do dziesięciokrotnie większą umieralnością okołoporodową noworodków[6]. Rozpoznanie IUGR w życiu płodowym może mieć wpływ na dalszy rozwój zarówno w okresie dzieciństwa jak i życia dorosłego. U dzieci urodzonych z hypotrofią zaobserwowano nieprawidłowy rozwój psychofizyczny, częstsze występowanie otyłości, a w życiu dorosłym nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu drugiego, chorób układu sercowo-naczyniowego czy osteoporozy[7]. Dlatego tak ważne jest wczesne postawienie rozpoznania, a następnie systematyczna obserwacja płodów wykazujących cechy wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu. W piśmiennictwie znaleźć można wiele terminów odnoszących się do zaburzeń wzrastania płodu. Jednym z określeń jest „noworodek przedwcześnie urodzony” i dotyczy sytuacji w której dziecko rodzi się przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży. Inne określenia to LBW (*low birth weight* – noworodki o niskiej masie urodzeniowej), SGA (*small for gestational age* - małe dla wieku ciążowego) oraz IUGR (*intrauterine growth restriction* – wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania)[8]. Na początku dwudziestego wieku wszystkie noworodki, których masa urodzeniowa nie przekraczała 2500 g klasyfikowane były jako urodzone przedwcześnie niezależnie od czasu trwania ciąży[9]. W roku 1961 Ekspertki Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) uznali, że nie wszystkie noworodki z niską masą urodzeniową są urodzone przedwcześnie, dlatego wprowadzono pojęcie „noworodki o niskiej masie urodzeniowej” dotyczące dzieci o masie poniżej 2500 g, niezależnie od czasu trwania ciąży[10]. W tym samym roku Lubchenco, Battaglia i wsp. zaproponowali podział noworodków o niskiej masie urodzeniowej na trzy grupy:

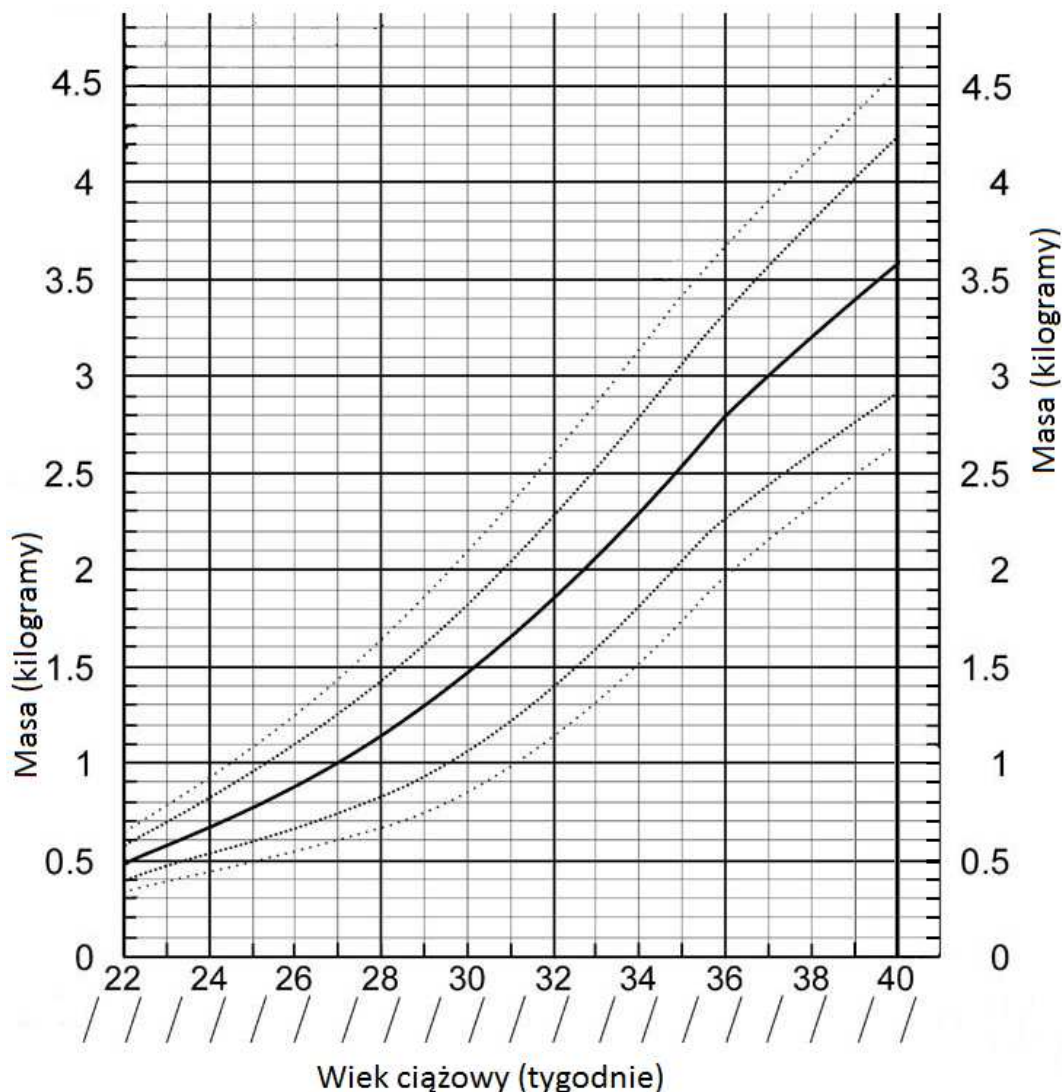
1. Noworodki urodzone przedwcześnie - termin ten dotyczy noworodków urodzonych przed 37 tygodniem ciąży, których masa urodzeniowa jest odpowiednia dla wieku ciążowego. Uważa się, że ponad 80% noworodków hipotroficznym rodzi się przedwcześnie, pozostałe to noworodki urodzone po 37 tygodniu ciąży z cechami niedoboru masy ciała.
2. Noworodki przedwcześnie urodzone z ograniczeniem wzrostu - dotyczy noworodków powyżej 37 tygodnia ciąży, ale o małej masie urodzeniowej dla danego wieku ciążowego.



3. Noworodki donoszone z ograniczeniem wzrostu - to noworodki urodzone o czasie ale o małej masie urodzeniowej dla danego wieku ciążowego[11].

W 1961 roku Warkany i wsp. po raz pierwszy zastosowali odniesienie do norm (masy ciała, obwodu głowy płodu w poszczególnych tygodniach ciąży) w ocenie wzrastania płodu. Wprowadzili oni również jako pierwsi pojęcie wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu[12,13]. W roku 1967 Amerykańska Akademia Pediatrii wprowadziła stosowane współcześnie standardy w ocenie dynamiki wzrostu płodu oparte na wieku ciążowym i masie ciała, przedstawione w postaci siatki centylowej[5]. Na ich podstawie możemy wyróżnić noworodki o masie odpowiedniej dla wieku ciążowego (AGA - *appropriate for gestational age*), których masa mieści się na siatce centylowej w przedziale między 10 i 90 percentylem oraz noworodki określane jako „małe dla wieku ciążowego” (SGA - *small for gestational age*) o masie poniżej 10 percentyla[14]. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu odnosi się do sytuacji, w której płód nie zdołał osiągnąć pożądanej masy dla danego wieku ciążowego. Nie wykorzystał w pełni swojego genetycznego potencjału wzrastania z powodu nieprawidłowości, które wystąpiły w okresie życia płodowego. IUGR rozpoznajemy gdy podczas wykonywanych co najmniej dwukrotnie pomiarach masy ciała płodu, w odstępach dwutygodniowych, stwierdza się zbyt wolne tempo jego wzrastania oraz (nie jest to warunek konieczny do rozpoznania IUGR) gdy masa ciała płodu i/lub urodzeniowa długość ciała noworodka wynosi poniżej 10 percentyla dla danego wieku ciążowego[15]. Największy problem stanowi zróżnicowanie płodów określanych jako IUGR oraz SGA. Nie u każdego płodu o masie poniżej 10 percentyla rozpoznaje się wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu. Wśród noworodków o cechach SGA znajdują się zarówno te, u których faktycznie doszło do ograniczenia potencjału wzrostowego oraz te predysponowane do małej masy z przyczyn genetycznych lub uwarunkowań rasowych.

Ocenia się, że 30 do 70% płodów, których masa ciała jest szacowana poniżej 10 percentyla dla wieku płodowego, jest uwarunkowana konstytucjonalnie[16]. Można także stwierdzić ograniczone możliwości prawidłowego wzrostu płodu przy prawidłowych masach ciała płodu mieszczących się w granicy centylowej (pomiędzy 10 a 90 percentylem)[17].



**Rycina 1. Przyrost masy ciała płodu w kilogramach w kolejnych tygodniach ciąży. Przez siatkę biegnie kilka krzywych - najwyżej biegnie linia 97. percentyla - oznacza ona, że u 97% dzieci oceniany parametr ma niższą wartość. Następne linie oznaczają 90., 50. (mediana), 10. i 3. percentyl. Źródło: Fenton T.R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. BMC Pediatric 2003, Dec 16; 3(1):1**

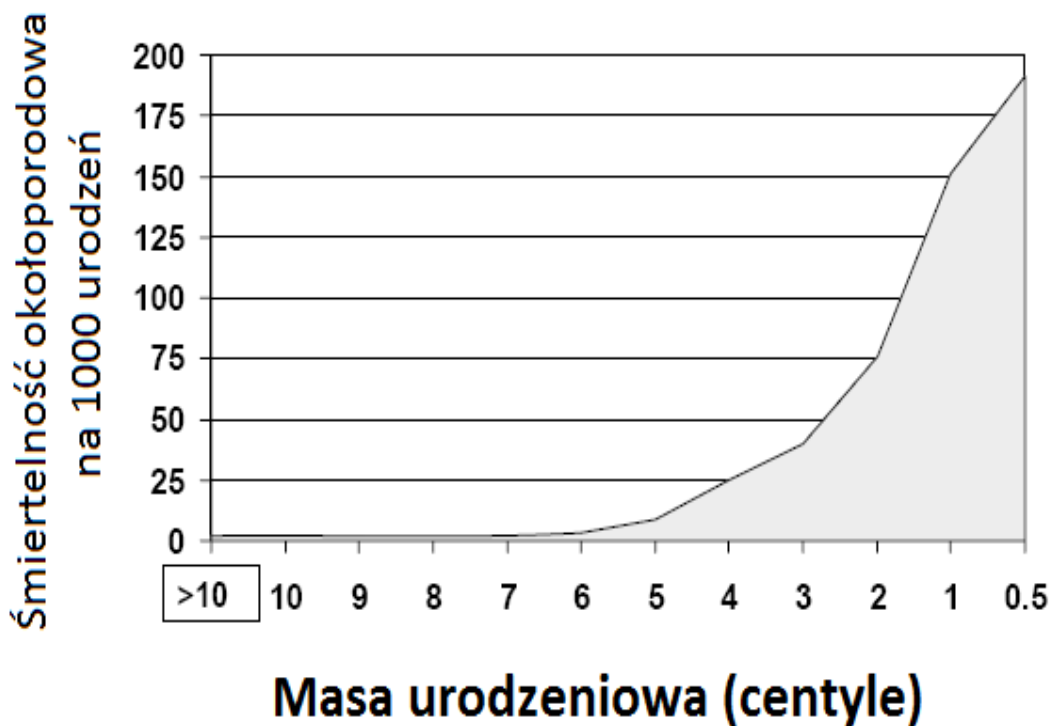
### 1.2.2 Epidemiologia

Częstość występowania hypotrofii płodu zależy przede wszystkim od populacji, która została poddana badaniu, położenia geograficznego oraz od percentyla na siatkach centylowych, który został wybrany jako wartość graniczna w celu wskazania nieprawidłowego wzrostu. Uważa się, że u około 25% do 33% noworodków, których

masa urodzeniowa wynosiła mniej niż 2500g, rozpoznaje się wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu[11]. W krajach rozwijających się od ok. 6 do 30% ciąż powikłanych jest wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu[3,18]. W krajach rozwiniętych problem hypotrofii płodu dotyczy od 3% do 10% wszystkich ciąż. Wynika to z definicji hypotrofii. IUGR rozpoznajemy gdy urodzeniowa masa ciała noworodka wynosi poniżej 10 percentyla (niektórzy przyjmują wartość graniczną 3 percentyl)[17]. W przypadku gdy za wartość graniczną przyjmujemy 10 percentyl to do noworodków z faktyczną hypotrofią zaliczymy również małe, zdrowe noworodki. Przyjmując natomiast za wartość graniczną 3 percentyl moglibyśmy wykluczyć noworodki z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu.

Wykazano, że zaburzenia wzrastania płodu występują u nawet 50% wszystkich żywych urodzeń, a IUGR odpowiada za około 10% wszystkich zgonów okołoporodowych[19]. Hypotrofia płodu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności i umieralności zarówno płodów jak i noworodków. Zanotowano trzydziestokrotnie większą śmiertelność okołoporodową płodów i noworodków, których masa wynosiła poniżej 10 percentyla (lub pomiędzy 1500g a 2500 g) w porównaniu do noworodków, których masa mieściła się pomiędzy 10 i 90 percentylem na siatkach centylowych. W przypadku noworodków ważących mniej niż 1500 g śmiertelność okołoporodowa była siedemdziesięciokrotnie większa[18].

# Śmiertelność okołoporodowa i masa urodzeniowa



Rycina 2. Zależność między niską masą urodzeniową (poniżej 10 percentyla), a śmiertelnością okołoporodową noworodków. Źródło: Galan H.L. Assessment of the IUGR Fetus. When to continue...When to Deliver. 39th Annual Vail Obstetrics and Gynecology Conference 2013, February 17-22.

## 1.2.3 Etiologia

Etiologia wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu jest wieloczynnikowa. Czynniki wpływające na wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu mogą być pochodzenia matczynego, łożyskowego lub płodowego. Czynniki matczyne to niski wzrost, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, nadczynność tarczycy, choroby układu krążenia, choroby nerek, astma, terapia lekami przede wszystkim beta blokerami, lekami przeciwdrgawkowymi, sterydami, ale także nieprawidłowa budowa macicy oraz wiek pacjentki < 16 i > 35 roku życia. Do ważnych czynników matczynych zaliczamy również niski status socjoekonomiczny, nieprawidłowe odżywianie matki (niskie BMI)

oraz jej uzależnienia głównie od alkoholu, papierosów. Czynniki łożyskowe to przede wszystkim nieprawidłowa budowa łożyska (pojedyncza tętnica pępowinowa, nieprawidłowa lokalizacja pępowiny) oraz niewydolność łożyska (oddzielenie łożyska). Ważne czynniki płodowe to czynniki genetyczne, infekcje, wrodzone bloki metaboliczne, ciąża mnoga[15].

**Tabela 1. Czynniki ryzyka wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu.**  
**Źródło: Jasińska E. A., Wasiluk A. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania**  
**płodu (IUGR) jako problem kliniczny. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia**  
**2010; 3(4): 255-261**

Czynniki płodowe	– Czynniki genetyczne:
	• zaburzenia chromosomalne
	• płeć żeńska
	• wady wrodzone
	– Infekcje wrodzone
– Wrodzone bloki metaboliczne	
– Ciąża mnoga	
Czynniki matczyne	– Czynniki genetyczne:
	• niski wzrost
	– Choroby matki:
	• cukrzyca
	• nadczynność tarczycy
	• choroby układu krążenia
	• choroby nerek
	• astma
• toczeń układowy	
• zespół antyfosfolipidowy	
– Terapia lekowa:	
• beta blokery	
• leki przeciwdrgawkowe	
• steroidy	
• cyklosporyna	
– Nieprawidłowa budowa macicy	
– Wiek matki <16 lub >35 r.ż.	
Czynniki łożyskowe	– Nieprawidłowa budowa i niewydolność łożyska
	• oddzielenie łożyska
• pojedyncza tętnica pępowinowa	
• nieprawidłowe usytuowanie pępowiny	
• zawał łożyska	
• zakrzepica żyły pępowinowej	
Czynniki środowiskowe	– Niski status socjoekonomiczny matki
	– Nieprawidłowe odżywianie matki (niskie BMI)
	– Uzależnienia
	• nikotynizm
• alkoholizm	
• opiaty	
• kokaina	
• amfetamina	

### 1.2.3.1 Czynniki matczyne

Jedną z najczęstszych przyczyn hypotrofii płodu jest nadciśnienie tętnicze o charakterze pierwotnym (nadciśnienie przewlekłe) lub wtórnym (nadciśnienie w przebiegu chorób nerek, nadciśnienie indukowane ciążą). W przebiegu nadciśnienia tętniczego dochodzi do powstania nieodwracalnych zmian w budowie ścian naczyń w macicy oraz łożysku. Warstwa wewnętrzna ścian naczyń ulega pogrubieniu, czego konsekwencją jest zwężenie ich światła. Tętnice spiralne ulegają stwardnieniu o charakterze hiperplastycznym, a w naczyniach łożyska dochodzi do powstawania zawałów. Wszystkie te zmiany prowadzą do zmniejszenia dopływu krwi do rozwijającego się płodu. Sato i wsp. w swoich badaniach stwierdzili dwukrotny wzrost ryzyka wystąpienia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu u kobiet z nadciśnieniem tętniczym[20]. W przypadku wystąpienia stanu przedrzucawkowego ryzyko to wzrastało nawet ośmiokrotnie[17]. Jednym z mechanizmów, który w znacznym stopniu odpowiada za ograniczenie wzrostu płodu jest upośledzenie transportu tlenu oraz składników odżywczych do rozwijającego się płodu wskutek chorób matki. W związku z tym większość patologii układu oddechowego takich jak astma oskrzelowa, gruźlica, sarkoidoza oraz patologie układu sercowo-naczyniowego są odpowiedzialne za zahamowanie wzrostu płodu[21]. Duże znaczenie mają także patologie układu pokarmowego u matki przebiegające z zaburzeniami wchłaniania i trawienia. Należą do nich m.in. przewlekłe zapalenie trzustki, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego- Crohna, zespół złego wchłaniania[21]. W mechanizmie powstawania hypotrofii płodu mają znaczenie wszystkie nieprawidłowości w zakresie odżywiania dotyczące zarówno ilości jak i jakości przyjmowanych pokarmów. Ograniczenie składników odżywczych może być spowodowane czynnikami socjoekonomicznymi (ubóstwo) jak i celowym wprowadzeniem diety. W Holandii przeprowadzono badanie, w którym kobiety ciężarne będące w trzecim trymestrze ciąży, prawidłowo odżywiające się, podzielono na dwie grupy. Wśród kobiet zakwalifikowanych do pierwszej grupy wprowadzono limit dziennego przyjmowania pokarmów do 1500 kcal. Druga grupa stanowiła grupę kontrolną. Stwierdzono piętnastoprocentowy spadek masy łożyska oraz dziesięcioprocentowy spadek masy urodzeniowej noworodków matek, u których wprowadzono ograniczenie kalorii w stosunku do grupy kontrolnej[22]. Choroby nerek matki są kolejnym istotnym czynnikiem etiologicznym hypotrofii płodu. Uważa się, że w przebiegu chorób nerek dochodzi do znacznej utraty białka z organizmu przede wszystkim o niskim ciężarze cząsteczkowym, które odgrywa dużą

role w odżywianiu płodu. Znaczenie mają szczególnie przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek lub rozlane stwardnienie kłębuszków nerkowych doprowadzające do IUGR w nawet 25% przypadków[23]. Cukrzyca może również przyczynić się do wystąpienia IUGR. Hypotrofia płodu występuje szczególnie u kobiet, obciążonych powikłaniami naczyniowymi, takimi jak nefropatia i retinopatia, które powstają w wyniku długotrwałej cukrzycy. W przebiegu cukrzycy oprócz zmian naczyniowych dochodzi również do zaburzeń w metabolizmie glukozy, insuliny oraz ludzkiego laktogenu łożyskowego[13,24]. Noworodki z ciąż powikłanych cukrzycą, u których jednocześnie rozpoznano ograniczenie wzrostu płodu wymagają intensywnego nadzoru w okresie okołoporodowym, ponieważ może u nich wystąpić ostre niedotlenienie, hipoglikemia, hipokalcemia i policytomia[23,24]. Stwierdzono, że palenie papierosów w ciąży wpływa na zmniejszenie masy urodzeniowej noworodka o około 135- 300g[25,26]. Jednocześnie udowodniono, że zaprzestanie palenia papierosów w trzecim trymestrze ciąży może zmniejszyć szkodliwy wpływ nikotyny na płód[26]. Nadużywanie alkoholu w ciąży wiąże się z występowaniem symetrycznego typu IUGR. Wynika to ze zmniejszonego transportu łożyskowego aminokwasów, witaminy K, B, glukozy, żelaza, cynku, zaburzeń syntezy białek, zmniejszenia stężenie insuliny oraz hormonów tarczycy, jak i spadku zapasów glikogenu w wątrobie płodowej. Alkohol w wyniku zaburzeń w metabolizmie tromboksanu i prostaglandyn doprowadza również do obkurczania się naczyń krwionośnych w łożysku[27]. Wpływ na wystąpienie hypotrofii płodu mają wady macicy, m.in. macica dwurożna lub obecność przegród w jamie macicy. Opisany jest również wzrost częstości występowania hypotrofii płodu w ciążach wielopłodowych[21]. Uważa się, iż ryzyko wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu w ciąży bliźniaczej wynosi od 15 do 25%[28]. Udowodniono częstsze występowanie IUGR u kobiet, u których ciąży występowały kolejno w odstępie krótszym niż dwa lata[13].

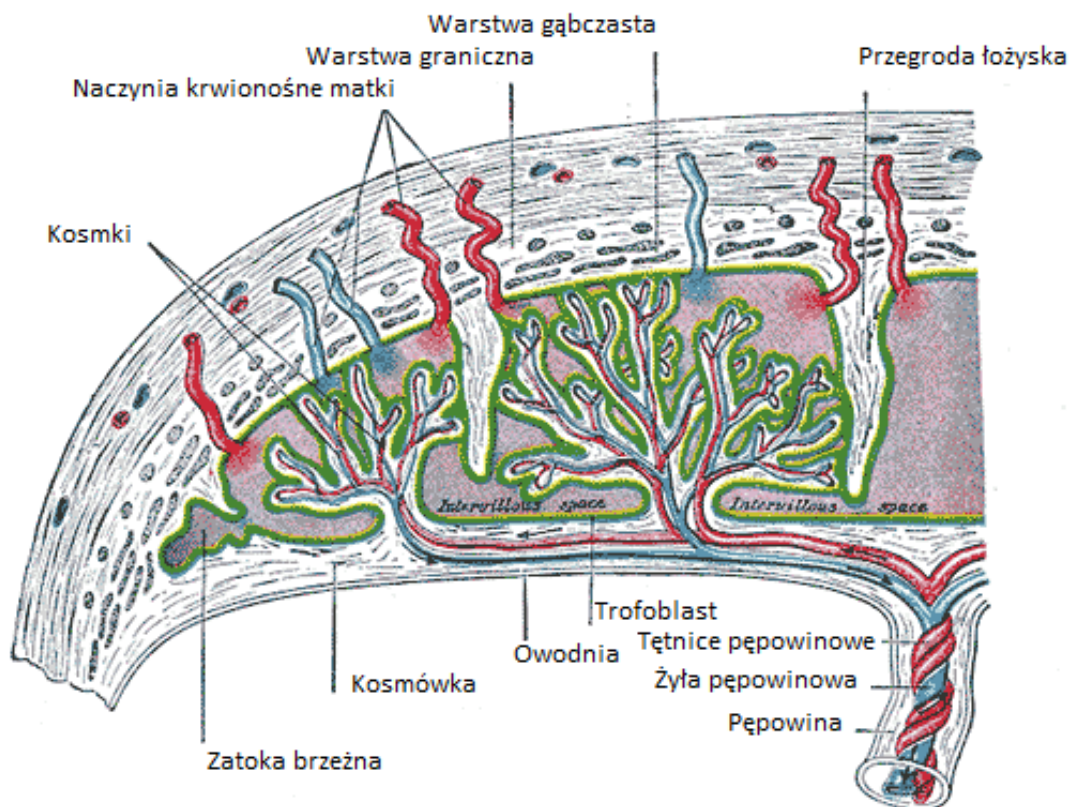
### 1.2.3.2 Czynniki łożyskowe

#### 1.2.3.2.1 Budowa i funkcja łożyska

Prawidłowe łożysko jest owalne, średnicy około 16-20 cm i masie do około 600 g co powinno stanowić jedną szóstą masy donoszonego noworodka. Zbudowane jest z powierzchni matczynej łożyska, płyty podstawnej, powierzchni płodowej łożyska i płyty kosmkowej. Powierzchnia matczyzna łożyska jest ściśle połączona ze ścianą macicy. Składa się z doczesnej podstawnej, naczyń krwionośnych, a w części bocznej z



doczesnej gąbczastej. Bruzdy, w przedłużeniu których występują przegrody łożyskowe dzielą łożysko na zraziki. Ich liczba jest stała i wynosi około 15- 20. Powierzchnia maczyna kształtuje zewnętrzną część płyty podstawnej. Powierzchnia płodowa łożyska przez cały okres trwania ciąży graniczy z płynem owodniowym. Bezpośrednio na niej znajduje się przyczep pępowiny. Płyta kosmkowa utworzona jest przez owodnię, warstwę tkanki łącznej, naczynia krwionośne, fibrynoid oraz liczne kosmki, które są podstawowymi elementami czynnościowymi łożyska. Kosmki łożyskowe pełnią rolę w odżywianiu, prawidłowym utlenowaniu oraz biorą udział w produkcji hormonów. Od przestrzeni międzykosmkowej oddzielone są trofoblastem. Przestrzeń międzykosmkowa to obszar między kosmkami, czyli pomiędzy wewnętrzną powierzchnią płyty kosmkowej i płyty podstawnej, a zewnętrznymi granicami kosmków i przegród łożyskowych. Objętość przestrzeni międzykosmkowej wynosi 250 ml co stanowi około 30% objętości łożyska[29- 32].



**Rycina 3. Obraz morfologicznej budowy łożyska. Źródło: Scheme of placental circulation 2004, March 27; 19: 33 . <http://pl.wikipedia.org>**

Łożysko pełni dwie podstawowe funkcje. Jest miejscem produkcji i przemian metabolicznych hormonów i enzymów niezbędnych dla rozwijającej się ciąży oraz pośredniczy w wymianie substancji między matką, a płodem. Zaburzenia w przebiegu tych procesów są podstawą wielu patologii w czasie ciąży i porodu. Wyróżniamy różne mechanizmy transportu przez łożysko. Najważniejsze z nich to: dyfuzja bierna, dyfuzja ułatwiona, transport aktywny oraz pinocytoza. Dyfuzja bierna jest najprostszym mechanizmem transportu przez łożysko. Polega na przechodzeniu cząsteczek ze środowiska o wysokim stężeniu do środowiska o niższym stężeniu. W ten sposób transportowany jest tlen i dwutlenek węgla. W roku 1855 Fick opisał jako pierwszy zjawisko transportu tlenu i dwutlenku węgla na zasadzie dyfuzji biernej[33]. Dyfuzja

ułatwiona polega na wymianie cząsteczek przez błonę komórkową przy pomocy nośnika w tym przypadku zlokalizowanego w trofoblaście bez zużycia energii. W ten sposób transportowana jest m.in. glukoza. Cordeo i Rice zaobserwowali, że wzrost stężenia glukozy we krwi matki powodował równoczesny wzrost jej stężenia u płodu, aż do osiągnięcia wartości granicznej stężenia glukozy we krwi matki po przekroczeniu której stężenie glukozy u płodu nie zwiększało się. Zjawisko to tłumaczyli nasyceniem nośników glukozy co spowodowało całkowite zahamowanie jej transportu[34]. Transport aktywny, kolejna forma wymiany, wymaga zużycia energii, ponieważ odbywa się wbrew różnicy stężeń. Na tej zasadzie transportowane są aminokwasy. Białka, immunoglobuliny, lipoproteiny, fosfolipidy oraz inne cząsteczki, których duże rozmiary uniemożliwiają transport w inny sposób transportowane są na zasadzie pinocytozy[35].

#### 1.2.3.2.2 Zmiany w obrębie łożyska w przebiegu IUGR

Wszystkie zmiany jakie zachodzą w łożysku w przebiegu IUGR prowadzą do ograniczenia jego powierzchni wymiany, zaburzają transport łożyskowy oraz przepływ krwi zarówno w krążeniu maczycznym jak i płodowym. W literaturze znaleźć można liczne prace opisujące nieprawidłowości w obrębie łożyska u płodów, u których rozpoznano ograniczenie wzrostu. Luz i wsp. wykazali istotną zależność pomiędzy masą urodzeniową noworodka, a masą łożyska. Udowodnili, że różnica w masie łożyska o jeden gram korelowała z większą o prawie 2 gramy masą urodzeniową noworodka[30]. W badaniach przeprowadzonych przez Biswas i wsp., którzy poddali ocenie histopatologicznej łożyska 35 kobiet, u których rozpoznano hypotrofię płodu i łożyska 25 kobiet z grupy kontrolnej, stwierdzono znaczny wzrost zmian degeneracyjnych w błonie podstawnej syncytiotrofoblastu w łożyskach pochodzących od matek z IUGR. Ponadto zaobserwowano w tej grupie badanej niewielki wzrost ilości wewnątrzkosmkowej i okołokosmkowej fibryny, kosmki pozbawione naczyń oraz duże ogniska zawałów[36]. Chen i wsp. oceniając łożyska matek, u których rozpoznano hypotrofię płodu stwierdzili istotne zmniejszenie gęstości siatki naczyń w łożyskach z ciąż powikłanych IUGR[37]. Na podstawie innych badań stwierdzono znaczne ograniczenie powierzchni wymiany, objętości oraz liczby kosmków końcowych oraz naczyń włosowatych w łożysku z cechami IUGR[38]. Obserwowano również mniejszą w porównaniu do grupy kontrolnej masę łożyska z ciąż powikłanych IUGR oraz istotnie większą ilość wewnątrznaczyniowych skrzepów. Ponadto

stwierdzono w grupie pacjentek z hypotrofią pogrubienie błony podstawnej łożyska oraz hiperplazję cytotrofoblastu[39]. Przewlekłe zapalenie kosmków łożyska jest kolejnym ważnym odkryciem w patogenezie IUGR. Dochodzi tutaj do znacznego ograniczenia wymiany łożyskowej ze względu na toczący się proces zapalny na powierzchni kosmków. Występuje z częstością od 6% do 26%. Etiologia przewlekłego zapalenia kosmków jest nieznana. Uważa się, że w 3% do 8 % może być spowodowane infekcją wirusową (cytomegalovirus, toxoplasmoza, różyczka)[40].

### 1.2.3.3 Czynniki płodowe

Czynniki płodowe odpowiadają za około 10% przypadków wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu[16]. Są to przede wszystkim czynniki genetyczne oraz aberracje chromosomowe. Do najważniejszych aberracji chromosomowych zaliczamy trisomie chromosomów 13, 18 oraz 21, triploidie, delecje, zespół Turnera, a także takie choroby jak achondroplazja, hipochondroplazja, chondrodystrofia, osteogenesis imperfecta, zespół Russella-Silvera, niedokrwistość Fanconiego, wady układu nerwowego oraz wady serca[41-43]. Obok wad genetycznych za ograniczenie wzrostu odpowiadają również infekcje. Wśród zakażeń za najczęstszą przyczynę hypotrofii płodu uważa się zakażenie cytomegalovirusem. Toxoplazmoza, różyczka, HSV typu 1 i 2, także wirusowe zapalenie wątroby typu A i B, parvovirus B19, HIV również odpowiadają za zahamowanie dynamiki wzrostu płodu[44].

### 1.2.4 Klasyfikacja kliniczna IUGR

Wyróżniamy dwa typy hypotrofii płodu: typ symetryczny i asymetryczny. Podział na symetryczny i asymetryczny typ wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu opiera się na trzech fazach wzrostu komórek płodu po raz pierwszy opisanych przez Winnick'a i wsp. w 1973 roku[45]. W fazie pierwszej, czyli w ciągu pierwszych szesnastu tygodni ciąży rozwój zarodka, a następnie płodu odbywa się dzięki intensywnemu wzrostowi liczby komórek. Jest to faza hiperplazji komórkowej. W kolejnych szesnastu tygodniach ciąży (tj. pomiędzy 16 a 32 tygodniem ciąży) poza wzrostem liczby komórek dochodzi do jednoczesnego powiększania się ich objętości (hipertrofii komórkowej). Po 32 tygodniu ciąży ilość podziałów komórkowych ulega znacznemu zmniejszeniu, a za wzrost płodu aż do momentu urodzenia odpowiada szybki wzrost wielkości komórek. Działanie czynnika szkodliwego we wczesnej fazie rozwoju płodu odpowiada za proporcjonalne zmniejszenie zarówno liczby jak i

rozmiarów komórek, czego konsekwencją jest symetryczne zmniejszenie się wszystkich wymiarów ciała płodu (obwodu brzucha, głowy, długości kości udowej) wraz ze zmniejszeniem masy narządów wewnętrznych[15]. Działanie czynnika teratogennego w drugim lub trzecim trymestrze ciąży skutkuje nieprawidłowo niską masą urodzeniową noworodka wynikającą ze zmniejszenia wielkości narządów, przy prawidłowych wymiarach płodu (obwód głowy i długość kości udowej). Do oceny rodzaju hypotrofii stosowany jest wskaźnik PI (*Ponderal Index*), który obliczany jest według wzoru:

$$PI = \frac{\text{ciężar urodzeniowy (g)} \times 100}{\text{długość potylicowo-piętowa (cm)}}$$

#### 1.2.4.1 Typ symetryczny

Wewnątrzmaciczne ograniczenia wzrastania płodu o typie symetrycznym (proporcjonalnym) stanowi około 20% wszystkich przypadków hypotrofii. Powstaje w wyniku działania czynnika szkodliwego na płód we wczesnej fazie jego rozwoju. Ten typ ograniczenia wzrostu płodu rozpoznajemy głównie przed 32 tygodniem ciąży[21] i związany jest z symetrycznym zmniejszeniem wszystkich wymiarów ciała płodu (obwód głowy, obwód brzucha, długość kości udowej) oraz zmniejszeniem objętości narządów wewnętrznych. Taki rodzaj hypotrofii charakteryzuje się prawidłowym wskaźnikiem HC/AC (obwód głowy /obwód brzucha). Wskaźnik wagowy PI również pozostaje w normie (wartość PI znajduje się pomiędzy 10 a 90 percentylem na siatkach centylowych opracowanych w 1963 roku przez Lubchenco wraz z zespołem)[46]. Za najczęstsze przyczyny powstawania tego typu ograniczenia wzrostu płodu uważa się wady wrodzone płodu (głównie wady serca i nerek) oraz aberracje chromosomowe. Choroby naczyniowe ciężarnej oraz infekcje płodu takie jak cytomegalowirus, różyczka, toksoplazmoza również odpowiadają za powstawanie zaburzeń typu symetrycznego. U noworodków z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu o typie symetrycznym ze względu na trwałe ograniczenie potencjału wzrostowego nie obserwujemy pourodzeniowego nadganiania wzrostu (*catch up*)[15].

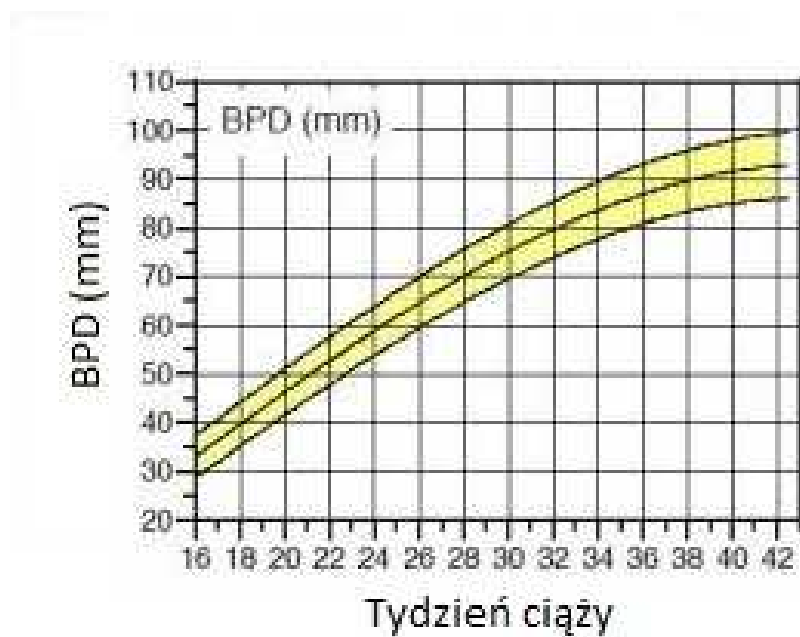
#### 1.2.4.2 Typ asymetryczny

Typ asymetryczny (nieproporcjonalny) najczęściej rozpoznawany jest po 32 tygodniu ciąży[21]. Występuje w 70 do 80 % przypadków hypotrofii. Za główną przyczynę ograniczenia wzrostu płodu typu asymetrycznego uważa się przewlekłą niewydolność maciczo – łożyskową, która rozwija się wtórnie do chorób ciężarnej kobiety. Zmiany w łożysku powodujące jego niewydolność powstają na skutek nadciśnienia tętniczego, przewlekłego alkoholizmu, palenia papierosów, ale także ciężkiego niedożywienia[47]. Hypotrofia typu późnego (asymetrycznego) jest wynikiem uruchomienia mechanizmów kompensujących, których celem jest ochrona ważnych dla życia płodu organów takich jak mózg, serce i nadnercza kosztem rozwoju narządów wewnętrznych, mięśni, tkanki podskórnej. Charakteryzuje się znacznym zmniejszeniem obwodu brzucha płodu, oraz długości kości udowej przy prawidłowym obwodzie głowy. Stwierdza się również zwiększenie stosunku HC/FL (obwód głowy/ długość kości udowej) oraz HC/AC (obwód głowy/ obwód brzucha). Wartości wskaźnika wagowego PI są obniżone (poniżej 10 percentyla na siatkach centylowych opracowanych przez Lubchenco i wsp.) Noworodek z asymetrycznym ograniczeniem wzrostu płodu charakteryzuje się zapadniętym brzuchem (głównie z powodu zmniejszenia objętości wątroby), chudymi kończynami dolnymi, co związane jest ze znacznym zmniejszeniem masy mięśniowej oraz brakiem tanki podskórnej[15].

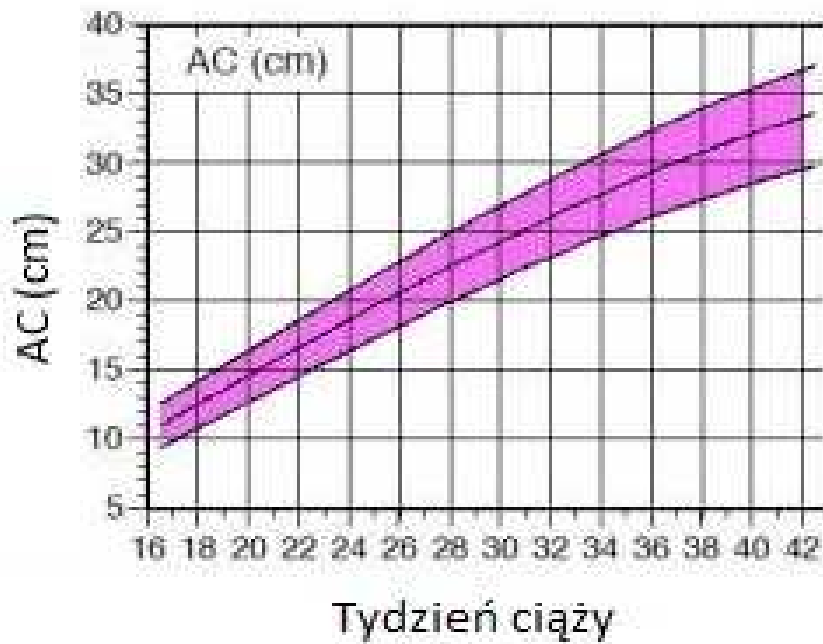
#### 1.2.5 Diagnostyka i postępowanie

W diagnostyce wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu ważną rolę odgrywa ustalenie czynników ryzyka rozwoju hypotrofii płodu. Nadciśnienie tętnicze, leki przyjmowane przez pacjentkę, które mają wpływ na rozwój płodu oraz wady genetyczne mogą być rozpoznane już we wczesnym etapie ciąży. Dokonuje się analizy tych czynników, ocenia się ich wpływ na stan płodu oraz matki, a następnie wdraża odpowiednie postępowanie. W większości przypadków nie udaje się jednak wyodrębnić konkretnej przyczyny ograniczonego wzrostu płodu. Badanie położnicze z oceną wysokości dna macicy w kolejnych tygodniach ciąży, jak udowodniono w większości badań klinicznych, jest niewystarczające w diagnostyce IUGR. Stwierdzono, że badanie położnicze wykonywane jako jedyna forma diagnostyki hypotrofii płodu było skuteczne w 50% przypadków[48,49]. Obecnie preferowaną metodą w diagnostyce wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu jest badanie ultrasonograficzne. W badaniu ultrasonograficznym w pierwszym etapie określamy wiek ciążowy na

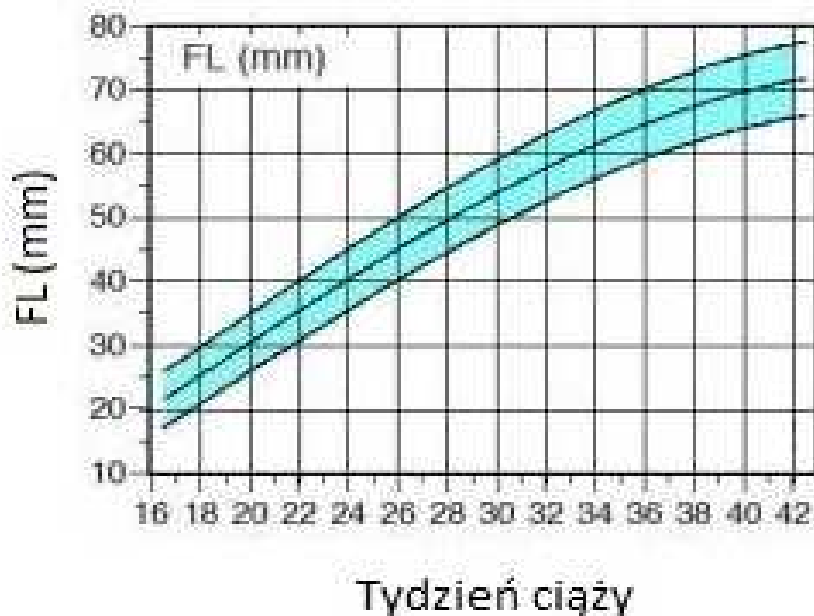
podstawie wymiaru ciemieniowo- siedzeniowego ocenionego w pierwszym trymestrze ciąży lub na podstawie długości kości udowej (FL) oraz wymiaru poprzecznego mózdzku (TCD). W kolejnych etapach dokonujemy pomiaru wielkości płodu oraz dynamiki wzrostu płodu. Pomiar obwodu głowy (HC), wymiar dwuciemieniowy (BPD), pomiar obwodu brzucha (AC) oraz długości kości udowej (FL) mają podstawowe zastosowanie w ocenie masy płodu i różnicowaniu płodów o symetrycznym i asymetrycznym typie ograniczenia wzrostu. Uważa się, że pomiar obwodu brzucha (AC) stanowi najlepszy pojedynczy pomiar wskazujący na osłabienie wzrastania płodu, ze względu na jego korelację z szacowaną masą[50]. Ocenę dynamiki wzrostu płodu dokonujemy na podstawie seryjnie wykonywanych pomiarów masy ciała płodu w kolejnych tygodniach ciąży z odniesieniem wyników do norm przyjętych dla danego wieku ciążowego i populacji.



**Rycina 4. Przyrost wymiaru dwuciemieniowego (BPD) w mm w kolejnych tygodniach ciąży. Źródło: <http://40tygodni.pl>**



Rycina 5. Przyrost obwodu brzucha (AC) w cm w kolejnych tygodniach ciąży.  
 Źródło: <http://40tygodni.pl>



Rycina 6. Przyrost długości kości udowej (FL) w mm w kolejnych tygodniach ciąży. Źródło: <http://40tygodni.pl>



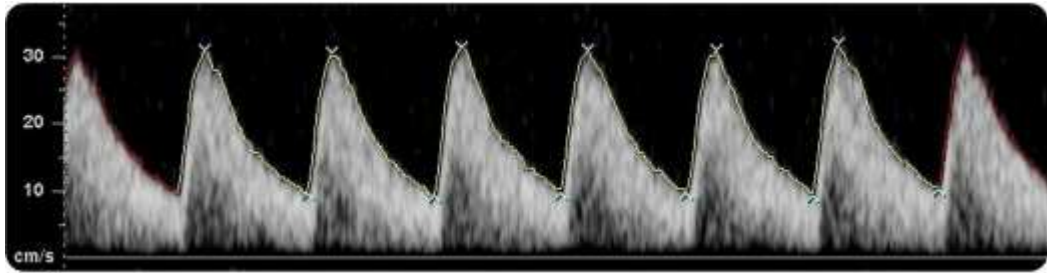
W przypadku potwierdzenia ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu ważne jest poza oceną czynników ryzyka oraz masy płodu i dynamiki wzrastania stałe monitorowanie stanu płodu w celu analizy zaburzeń obserwowanych w przebiegu IUGR, ustalenia optymalnego terminu porodu oraz wyboru najlepszego sposobu rozwiązania ciąży. W monitorowaniu dobrostanu płodu największe znaczenie mają ocena przepływów krwi w wybranych naczyniach w badaniu USG Doppler, analiza czynności serca płodu w kardiologii, a także ocena profilu biofizycznego płodu i płynu owodniowego w badaniu ultrasonograficznym.

### **Badanie USG Doppler**

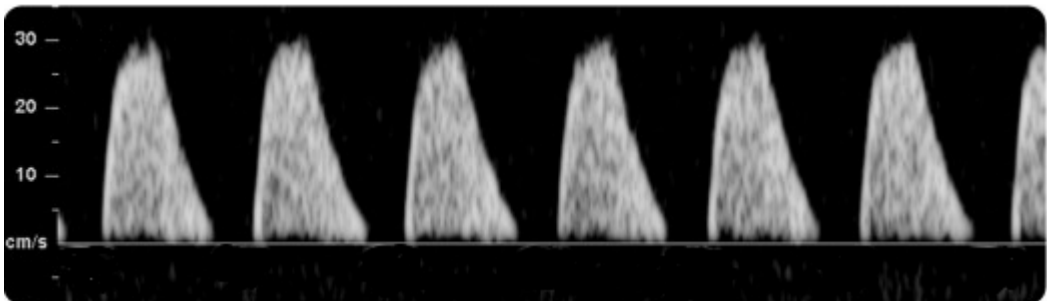
Neilson i wsp. w badaniach wykazali, że monitorowanie stanu płodu z zastosowaniem technik dopplerowskich wpłynęło na zmniejszenie w około 35% przypadków śmiertelności okołoporodowej płodów z ciąż wysokiego ryzyka[51]. W badaniu USG Doppler ocenia się przede wszystkim przepływy w tętnicy pępowinowej (UMA), żyły pępowinowej (UMV), tętnicy środkowej mózgu (MCA) oraz przewodzie żylnym (DV). Nieprawidłowości stwierdzone w badaniu USG Doppler dotyczą:

#### **UMA**

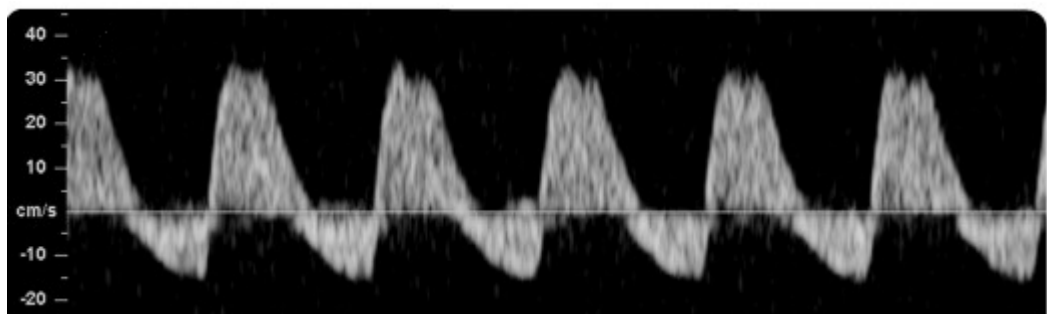
W tętnicy pępowinowej płodów z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu stwierdza się wzrost oporu naczyniowego spowodowanego obliteracją tętnic w kosmkach łożyskowych. Początkowo skutkuje to powolnym spadkiem przepływu końcowo-rozkurczowego w tętnicy pępowinowej, aż do jego zaniku. W zaawansowanej niewydolności łożyska, przy zwężeniu powyżej 70 % tętnic kosmków III rzędowych dochodzi do odwrócenia przepływu końcowo-rozkurczowego[52]. Pojawienie się odwróconego przepływu końcowo-rozkurczowego wiąże się z ponad pięćdziesięciokrotnym wzrostem zgonów okołoporodowych płodów oraz niskimi wartościami Apgar po porodzie[53]. Roy i wsp. wykazali silny związek pomiędzy umieralnością okołoporodową płodów, a nieprawidłowymi przepływami w badaniu USG Doppler. Udowodnili jak duże znaczenie ma to badanie we wczesnym wykrywaniu zmian w przepływach naczyniowych u płodów z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu[54].



**Rycina 7. Prawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej. Źródło: Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of IUGR fetuses. American Journal of Obst. 2009; 200(6): 613.**



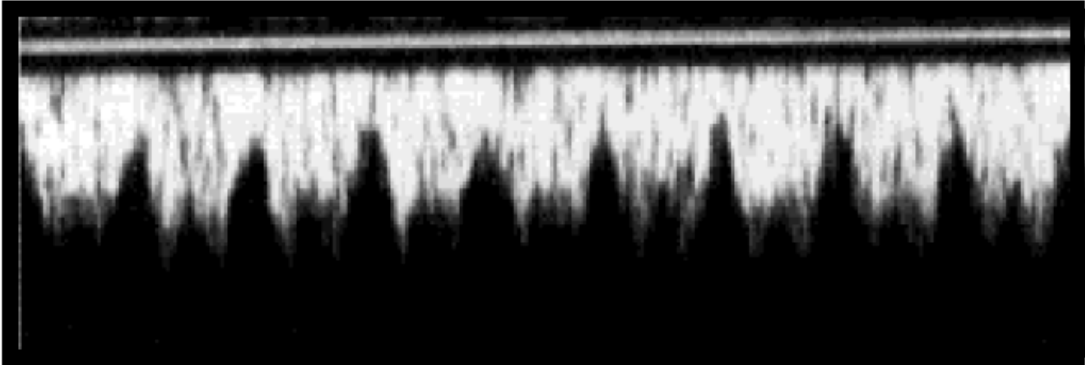
**Rycina 8. Nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej. Brak fali rozkurczowej AEDF (Absent End Diastolic Flow). Źródło: Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of IUGR fetuses. American Journal of Obst. 2009; 200(6): 613.**



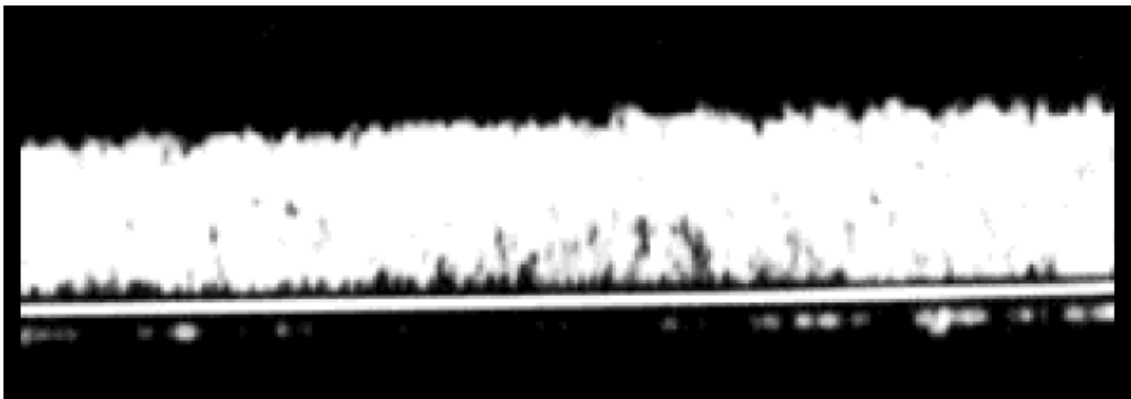
**Rycina 9. Nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej. Przepływ zwrotny – REDF (Reverse End Diastolic Flow). Źródło: Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of IUGR fetuses. American Journal of Obst. 2009; 200(6): 613.**

### UMV

Nieprawidłowy przepływ w żyłę pępowinowej jest objawem uszkodzenia mięśnia sercowego i występuje w momencie wyczerpania możliwości kompensacyjnych płodu. Obserwuje się późno-rozkurczowy cykliczny spadek objętości krwi płynącej w żyłę pępowinowej tzw. pulsację. Za pulsację jest prawdopodobnie odpowiedzialny przepływ zwrotny w żyłę główną dolną w czasie skurczu przedsionków (objaw uszkodzenia mięśnia sercowego)[55].



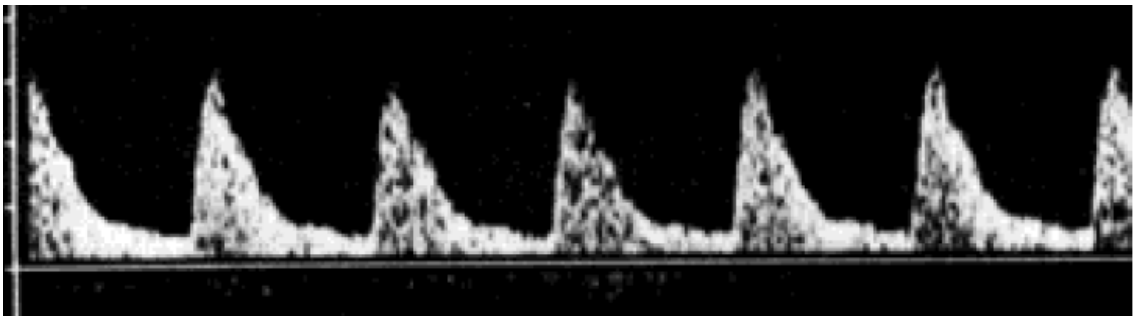
**Rycina 10. Nieprawidłowy przepływ w żyłę pępowinowej. Źródło: Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of IUGR fetuses. American Journal of Obst. 2009; 200(6): 613.**



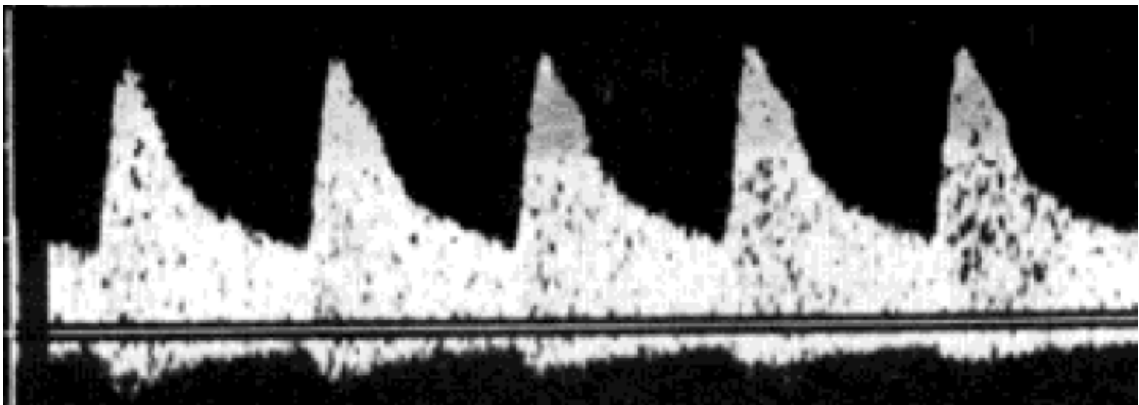
**Rycina 11. Prawidłowy przepływ w żyłę pępowinowej. Źródło: Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of IUGR fetuses. American Journal of Obst. 2009; 200(6): 613.**

### MCA

W ciąży fizjologicznej tętnica środkowa mózgu charakteryzuje się wysokim oporem naczyniowym. W odpowiedzi na niedotlenienie dochodzi do spadku oporu naczyniowego i do zwiększenia przepływu rozkurczowego. Według Gramellini wzrost przepływu rozkurczowego w MCA jest objawem rozpoczynającej się centralizacji krążenia spowodowanej zwiększeniem przepływu krwi przez mózg jako kompensacją obniżonej perfuzji łożyskowej[56].



**Rycina 12. Prawidłowy przepływ w tętnicy środkowej mózgu. Źródło: Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of IUGR fetuses. American Journal of Obst. 2009; 200(6):613.**



**Rycina 13. Nieprawidłowy przepływ w tętnicy środkowej mózgu. Źródło: Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of IUGR fetuses. American Journal of Obst. 2009; 200(6):613.**

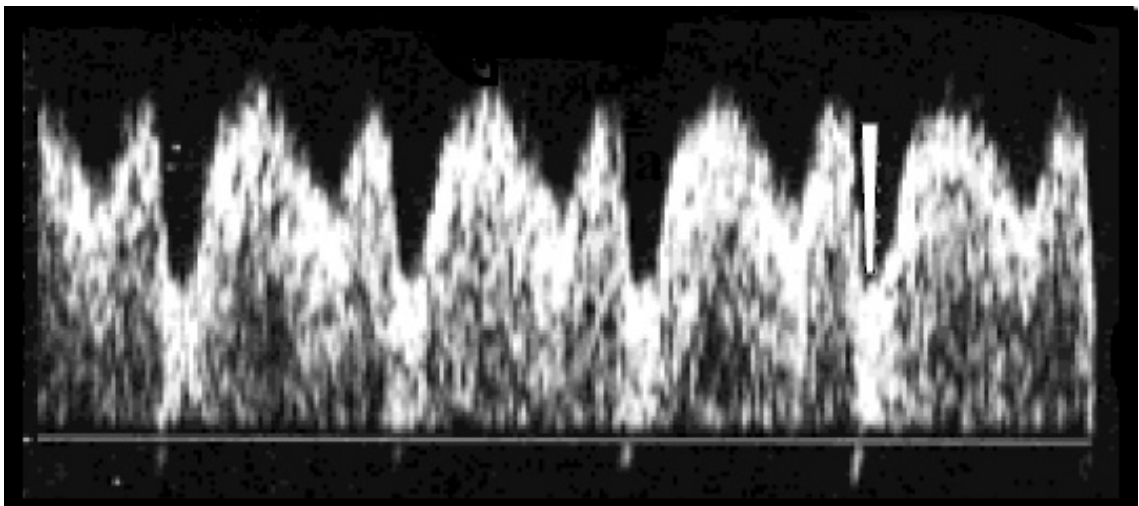
Najczęściej używanym wskaźnikiem do oceny i monitorowania centralizacji krążenia jest wskaźnik mózgowo- pępowinowy oparty na indeksach pulsacji w tętnicy środkowej mózgu i tętnicy pępowinowej.

$$\text{CPR} = \text{PI MCA} / \text{PI UMA}$$

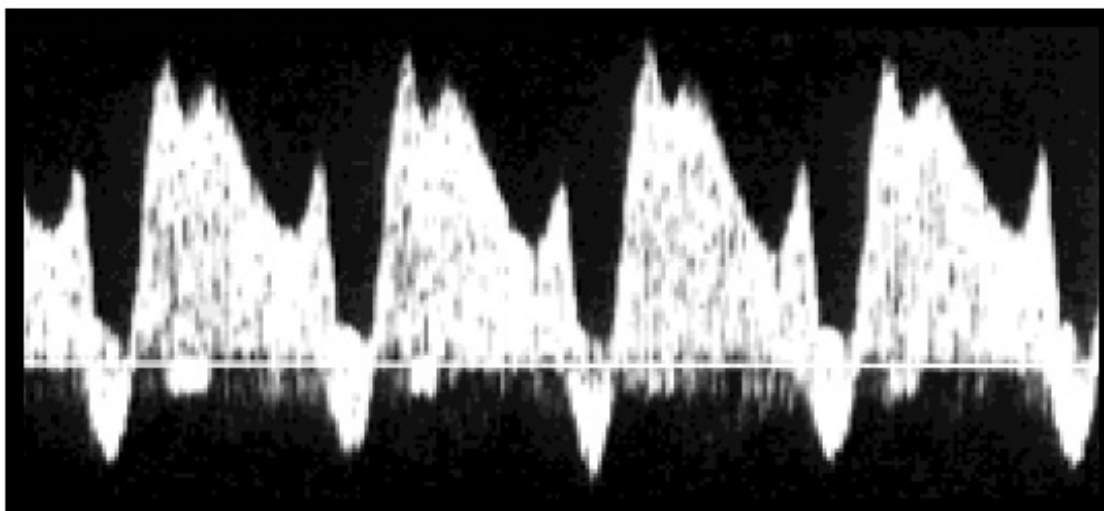
Baschata i wsp. wykazali, że wartość wskaźnika mózgowo- pępowinowego zmienia się podczas trwania ciąży osiągając wartość od 1,37 +/- 0,4 w 20 tygodniu ciąży do 2,34 +/- 0,55 w 30 tygodniu i około 1,80 +/- 0,44 w ciąży donoszonej[57].

### DV

W przypadku niedotlenienia płodu dochodzi do wzrost oporu naczyniowego w przewodzie żylnym czego konsekwencją jest pojawienie się fali wstecznej w czasie skurczu przedsionków. Hecher i wsp. stwierdzili zależność pomiędzy nieprawidłowym przepływem krwi w DV, a potwierdzoną kwasicą u płodu[58]. Pojawienie się fali wstecznej w przewodzie żylnym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności okołoporodowej u płodów z IUGR nawet o ponad 60%[59].



**Rycina 14. Prawidłowy przepływ w przewodzie żylnym. Źródło: Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of IUGR fetuses. American Journal of Obst. 2009; 200(6): 613.**



**Rycina 15. Nieprawidłowy przepływ w przewodzie żylnym. Fala wsteczna (REDF – Reverse End Diastolic Flow). Źródło: Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of IUGR fetuses. American Journal of Obst. 2009; 200(6): 613.**

### **Kardiotokografia**

Kardiotokografia stosowana jest do ciągłego nadzoru płodu przed porodem i w czasie porodu. Dzięki monitorowaniu kardiotokograficznemu możliwe jest rozpoznanie niedotlenienia płodu i tym samym uniknięcie wystąpienia powikłań u dziecka. Uważa się jednak, że jego izolowana wartość predykcyjna wynosi jedynie 57%[60]. Zastosowanie kardiotokografii łącznie z oceną profilu biofizycznego i oceną przepływów w badaniu usg Doppler jest najlepszym sposobem rozpoznawania niedotleniania płodu o czułości sięgającej nawet 90%[61].

### **Profil biofizyczny płodu**

Test Manninga (profil biofizyczny płodu, BPP) polega na ocenie stanu płodu na podstawie pięciu parametrów: napięcie mięśniowe, ruchy płodu, ruchy oddechowe, płyn owodniowy (oceniane podczas badania ultrasonograficznego) oraz czynność serca płodu.

**Tabela 2. Profil biofizyczny płodu wg. Manninga. Źródło Manning F.A., Baskett T.F, Morrison I. Fetal biofiscal profil scoring in 1,184 high- risk patients. American Jurnal of Obstetric and Gynecology 1981; 140(3): 289-294**

<b>Parametr</b>	<b>Prawidłowy (2 pkt)</b>	<b>Nieprawidłowy (0 pkt)</b>
<b>FHR</b>	Co najmniej dwie akceleracje w ciągu 30 minut	Mniej niż dwie akceleracje spełniające kryterium w ciągu 30 minut
<b>Ruchy oddechowe</b>	Co najmniej jeden epizod >30 s w ciągu 30 minut	Brak lub krótsze niż 30 s
<b>Ruchy płodu</b>	Co najmniej trzy ruchy tułowia lub kończyn	Mniej niż trzy ruchy
<b>Napięcie mięśniowe</b>	Co najmniej dwa epizody aktywnego wyprostowania i zgięcia kończyny lub tułowia	Brak ruchów lub ruchy powolne i niepełne
<b>Płyn owodniowy</b>	Co najmniej jeden zbiornik > 2 cm lub więcej w osi pionowej	Brak płynu lub wymiar mniejszy niż 2 cm

FHR – (*Fetal Heart Rate*) – tętno płodu

Profil biofizyczny płodu pozwala na wykrycie niedotlenienia płodu, ponieważ badane parametry są czułymi wskaźnikami funkcji układu nerwowego płodu, najbardziej wrażliwego na hipoksję[62]. Według Fetal Medicine Foundation istnieje zależność pomiędzy wzrostem umieralności okołoporodowej płodów, a nieprawidłowym wynikiem testu biofizycznego[21].

### **Ocena płynu owodniowego**

W ciążach powikłanych wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu obserwuje się zmniejszenie objętości płynu owodniowego (małowodzie). Prawidłowa ilość płynu owodniowego nie wyklucza jednak rozpoznania hypotrofii płodu[63].

Ocena powyższych parametrów ma istotne znaczenie w opracowaniu schematów postępowania w ciąży powikłanej IUGR[64].

### 1.2.6 Leczenie IUGR

Obecnie nie ma skutecznych metod leczenia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu. Poprawę perfuzji łożyskowej obserwujemy po zastosowanie reżimu łożkowego[65]. Korzystne również wydaje się zastosowanie diety wysokoenergetycznej, suplementacji witaminowej i tlenoterapii co wykazali w swoich badaniach Battaglia i wsp.[66-68]. Przeprowadzono także liczne badania oceniające skuteczność zastosowania kwasu acetylosalicylowego w leczeniu hypotrofii. Bujold i wsp. udowodnili, że zastosowanie 75 miligramów kwasu acetylosalicylowego we wczesnych okresach ciąży (do 16 tygodnia ciąży) są skuteczną metodą znacznie zmniejszającą ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego oraz IUGR[69]. Najnowsze dane nie potwierdzają jednak skuteczności kwasu acetylosalicylowego. Badania wykonane przez Karowicz- Bilińska i wsp. wykazały, że zastosowanie terapii małymi dawkami ( 75 miligramów) kwasu acetylosalicylowego nie wpłynęło w istotny sposób na częstość występowania hypotrofii w badanych grupach[70]. W leczeniu IUGR stwierdzono również pozytywny wpływ L- argininy. W badaniach przeprowadzonych przez Ropacką i wsp. w 2007 roku stwierdzono, że u pacjentek z rozpoznaną hypotrofią płodu, u których zastosowano L- argininę masa urodzeniowa noworodków była istotnie większa w porównaniu do masy urodzeniowej noworodków pacjentek z grupy kontrolnej[71]. Pozytywny wpływ terapii aminokwasami potwierdzili również Lampariello i Tchirikov [72, 73]. W literaturze znajdują się również nieliczne prace na temat stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w ciążach powikłanych IUGR. Shen i wsp. wykazali większy przyrost masy ciała płodów, a także większą masę urodzeniową noworodków matek, u których zastosowano heparynę w porównaniu do przyrostu masy ciała płodów i masy urodzeniowej noworodków matek z grupy kontrolnej[74]. Obecnie duże nadzieje pokłada się w zastosowaniu hormonu wzrostu (GH) oraz insulinopodobnego czynnika wzrost (IGF-1) w leczeniu IUGR[75].

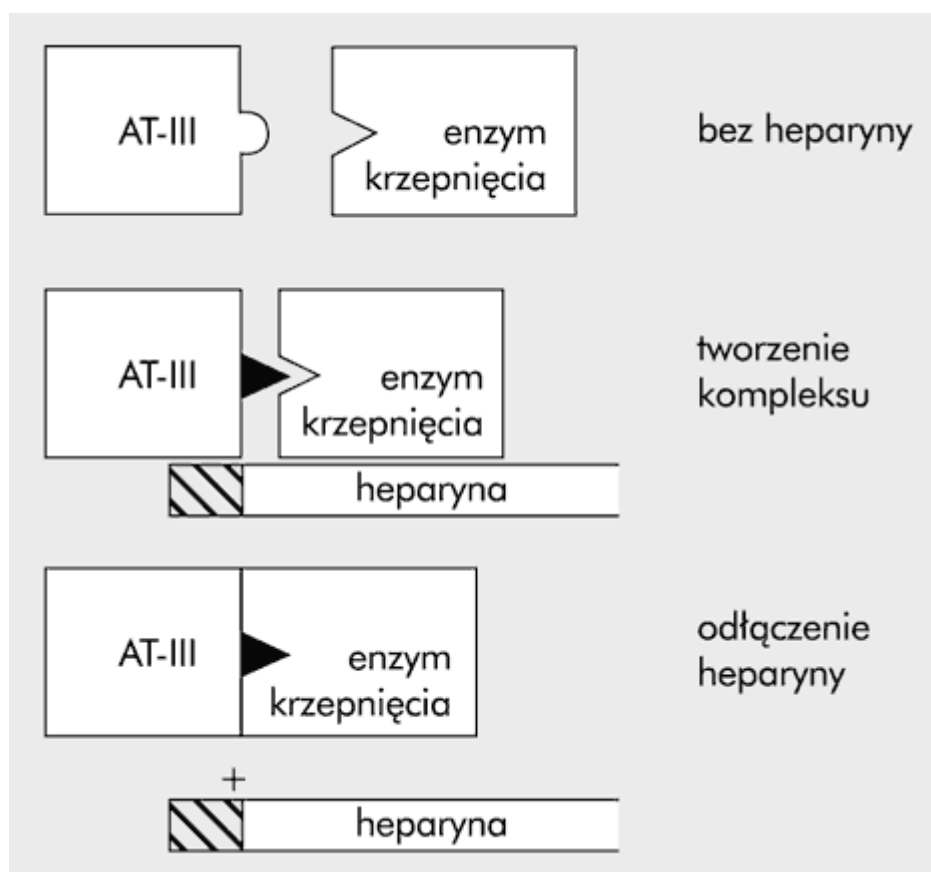
## 1.3 Heparyny drobnocząsteczkowe

### 1.3.1 Budowa i mechanizm działania

Heparynę odkryli niezależnie od siebie: Doyon w 1911 i Mc Lean w 1916 roku[76]. Heparyny należą do glikozaminoglikanów. Każda cząsteczka zbudowana jest z podjednostek dwusacharydowych. Wyróżnia się dwa rodzaje heparyn powszechnie stosowanych w terapii przeciwzakrzepowej: heparyny niefrakcjonowane (HNF) oraz



heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz). Heparyny niefrakcjonowane są związkami o średniej masie cząsteczkowej ok. 12 do 15 tys. daltonów syntetyzowane z komórek tucznych i otrzymywane z jelit świńskich. Heparyny drobnocząsteczkowe powstają w procesie depolimeryzacji heparyn niefrakcjonowanych w wyniku czego powstają łańcuchy monosacharydowe o masie cząsteczkowej od 3 do 7 tys. daltonów. Mechanizm działania przeciwzakrzepowego heparyny związany jest z jej wiązaniem się w kompleks antytrombina + heparyna[77].



**Rycina 16. Mechanizm działania heparyny. Źródło: Rosenberg R.D., Bauer K.A. The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia, 1994:1373–1392**

Antytrombina III (AT III) przy braku heparyny jest wolno działającym inhibitorem. W momencie związania AT III z heparyną dochodzi do przemiany wolno działającej antytrombiny w bardzo szybki inhibitor, który łączy się z czynnikami krzepnięcia głównie IIa, Xa oraz IXa, XIa, XIIa hamując ich działanie. Heparyny

drobnocząsteczkowe mają mniejszą zdolność unieczynniania trombiny, ponieważ aby zahamować działanie trombiny, heparyna musi się wiązać zarówno z enzymem (trombiną), jak i antytrombiną III. Cząsteczki heparyny zawierające mniej niż 18 jednostek dwucukrowych (tylko 25% cząsteczek heparyny drobnocząsteczkowej składa się z 18 i więcej jednostek dwucukrowych, pozostałe 75% to cząsteczki o mniejszej liczbie łańcuchów dwucukrowych) nie są w stanie wiązać się jednocześnie z trombiną i AT, dlatego nie mogą katalizować hamowania trombiny. W porównaniu do heparyn niefrakcjonowanych heparyny drobnocząsteczkowe wykazują silniejsze działanie na czynnik Xa. Do unieczynnienia czynnika Xa nie jest konieczne jego związanie się z kompleksem heparyna + antytrombina III dlatego nawet małe cząsteczki mogą zahamować działanie czynnika Xa[77]. Ponadto heparyny drobnocząsteczkowe charakteryzują się nawet czterokrotnie dłuższym okresem półtrwania oraz ze względu na mniejszy stopień wiązania się z białkami, większą o 60% w porównaniu do heparyn niefrakcjonowanych dostępnością biologiczną[78]. Heparyny niefrakcjonowane można podawać dożylnie lub podskórnym. Ze względu na bardzo niską biodostępność po podaniu podskórnym (ok. 30%) nie jest to zalecane. Heparynę drogą dożylną podajemy jedynie w warunkach szpitalnych pod kontrolą czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT). Prawidłowe dawkowanie heparyny niefrakcjonowanej wydłuża czas APTT od 1,5 do 2,5 raza w stosunku do wartości wyjściowej. Heparyny drobnocząsteczkowe natomiast nie wymagają kontroli laboratoryjnej parametrów krzepnięcia ze względu na bardziej przewidywany profil działania przeciwzakrzepowego i można podawać je drogą podskórną co 12 do 24 godzin[79]. Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia heparynami to przede wszystkim krwawienia zarówno miejscowe jak i z układu pokarmowego. Kolejnym powikłaniem jest małopłytkowość immunologiczna. To reakcja niepożądana na heparynę zależna od przeciwciał klasy IgG. Skutkiem jest wzmożona agregacja płytek wewnątrz naczyń krwionośnych. Zawierające znaczne ilości trombocytów skrzepy, są usuwane z krążenia, co prowadzi do małopłytkowości i może być przyczyną zakrzepicy żyłnej lub tętniczej. Poza tym heparyny zwiększają przepuszczalność ściany naczyń krwionośnych oraz hamują tworzenie osteoblastów jednocześnie pobudzając osteoklasty co prowadzi do utraty masy kostnej. Częstość występowania powikłań jest większa w przypadku terapii heparynami niefrakcjonowanymi[80].

### 1.3.2 Zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w położnictwie

W ciąży wzrasta prawie dziesięciokrotnie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych głównie z mobilizacją układu krzepnięcia[81]. Do czynników ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży należą: zaawansowany wiek kobiety ciężarnej otyłość, żylaki kończyn dolnych, unieruchomienie ponad 12 godzin, stan przedzucawkowy, przedłużający się poród (ponad 12 godzin), operacja cięcia cesarskiego (głównie ze wskazań nagłych) oraz uogólnione zakażenie, odwodnienie i trombofilie. Kobiety ciężarne możemy zakwalifikować do trzech grup ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. Do grupy niskiego ryzyka należą kobiety poniżej 35 roku życia bez dodatkowych czynników ryzyka, u których jedyną zalecaną profilaktyką powikłań zakrzepowo-zatorowych jest wczesne uruchomienie oraz prawidłowa podaż płynów. Kobiety powyżej 35 roku życia i/lub otyłe i/ lub po operacji cięcia cesarskiego stanowią grupę o umiarkowanym ryzyku, a ciężarne po przebytych incydencie zapalenia żył głębokich i zatorowości płucnej zakwalifikowane są do grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych[81]. Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego zaleca stosowanie dawek profilaktycznych heparyny drobnocząsteczkowej w ciąży w przypadku kobiet z potwierdzoną trombofilią lub po przebytych jednym incydencie choroby zakrzepowo-zatorowej, a także u kobiet z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym oraz utratą wczesnych ciąż (łącznie z kwasem acetylosalicylowym) i kontynuację leczenia dawkami profilaktycznymi aż do końca porodu. Zalecane jest również włączenie dawek profilaktycznych heparyny, u kobiet ciężarnych po przebytych co najmniej dwóch incydentach żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej oraz u ciężarnych, u których stwierdzono przebytą idiopatyczną postać żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, związaną z ciążą lub z przyjmowaniem hormonów sterydowych. U tych pacjentek zalecana jest kontynuacja leczenia w porodu dawkami terapeutycznymi. U ciężarnych leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi po przebytych incydencie żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej lub z powodu trombofilii, a także u ciężarnych z rozpoznaną podczas ciąży żylną chorobą zakrzepowo-zatorową zaleca się podawanie leczniczych dawek heparyny drobnocząsteczkowej do zakończenia ciąży oraz 6 tygodni po porodzie. Według Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2011 roku zalecane jest zastosowanie profilaktycznych dawek heparyny drobnocząsteczkowej po porodzie siłami natury u pacjentek z co najmniej dwoma czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, a także po cięciu cesarskim głównie ze wskazań nagłych

również przy współistnieniu dodatkowych czynników ryzyka, do czasu powrotu do pełnej aktywności fizycznej[81].

## 2. Cel pracy

Celem pracy jest analiza przydatności zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych w hypotrofii płodu.

### 3. Materiał

#### 3.1 Charakterystyka grup badanych

Materiał stanowiło 100 pacjentek hospitalizowanych w Oddziale Patologii Ciąży Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kaliszu w latach 2008 – 2013. U pacjentek rozpoznano wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, na podstawie pomiarów ultrasonograficznych, przeprowadzonych co najmniej dwukrotnie w odstępie jednego tygodnia, i u których przewidywana masa ciała płodu wynosiła poniżej 10 percentyla dla danego tygodnia ciąży. Pacjentki zakwalifikowano do dwóch grup. Do pierwszej grupy zakwalifikowano n=34 pacjentki, u których rutynowo wykonane były badanie położnicze, badanie ultrasonograficzne (w tym głównie ocena przyrostu masy ciała płodu w kolejnych tygodniach ciąży), badanie przepływów naczyniowych z zastosowaniem technik dopplerowskich (naczyń pępowinowych oraz tętnicy środkowej mózgu płodu) oraz badania laboratoryjne (w tym poziom płytek krwi, czas kaolinowo-kefalinowy oraz czas protrombinowy). Ta część badań miała charakter badań retrospektywnych, a pacjentki zaliczone do tej grupy stanowiły grupę kontrolną. Do drugiej grupy (grupy badanej) zakwalifikowano n=66 pacjentek. W tej grupie oprócz rutynowo wykonywanych badań diagnostycznych włączono enoksaparynę podawaną podskórną w dawce 0,4 ml raz dziennie oraz/lub kwas acetylosalicylowy podawany doustnie w dawce 75 mg raz dziennie. Pacjentki z grupy badanej podzielono na trzy podgrupy. Do pierwszej podgrupy (n=22) zaliczono pacjentki, które otrzymywały przez cały okres obserwacji wyłącznie kwas acetylosalicylowy. Drugą podgrupę (n=30) stanowiły pacjentki, u których łącznie z kwasem acetylosalicylowym podawano enoksaparynę. W trzeciej podgrupie (n=14) u pacjentek zastosowano jedynie enoksaparynę. Leczenie zastosowano u pacjentek po rozpoznaniu wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu. U pacjentek zarówno z pierwszej, drugiej jak i trzeciej podgrupy, kwas acetylosalicylowy oraz/lub enoksaparynę włączono w chwili przyjęcia do Oddziału Patologii Ciąży i kontynuowano podawanie do momentu rozwiązania ciąży. Pacjentki, u których zastosowano enoksaparynę oraz kwas acetylosalicylowy zostały poinformowane o celu i zakresie przeprowadzanych badań i wyraziły na nie zgodę.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 153/12.

### 3.2 Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiły 34 kobiety, u których w chwili przyjęcia rozpoznano wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu. Wśród pacjentek z grupy kontrolnej n=23 to pierwiastki, a n=11 wieloródki. U jednej pacjentki stwierdzono współistnienie wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu z żylakami kończyn dolnych. U n=10 pacjentek w czasie ciąży podano Celeston 12 mg 2 razy w odstępie 24 godzin w celu stymulacji dojrzewania płuc u płodu w sytuacji zagrożenia porodem przedwczesnym.

### 3.3 Grupa badana

Grupę badaną stanowiło łącznie 66 kobiet ciężarnych, u których również rozpoznano wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu w chwili przyjęcia. Do podgrupy I zaliczono 22 pacjentki, w podgrupie II było 30 pacjentek, a w podgrupie III 14 pacjentek. Wśród pacjentek z grupy badanej n=25 to pierwiastki (podgrupa I – 10; podgrupa II -11; podgrupa III - 4), a n=40 wieloródki (podgrupa I – 11, podgrupa II – 19, podgrupa III – 10). U 4 pacjentek stwierdzono współistnienie wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu z żylakami kończyn dolnych (podgrupa I – 0, podgrupa II – 3, podgrupa III – 1). Celeston 12 mg dwa razy w odstępie 24 godzin w celu stymulacji dojrzewania płuc u płodu w sytuacji zagrożenia porodem przedwczesnym otrzymało n=4 pacjentki z podgrupy I, n=9 pacjentek z podgrupy II oraz n=4 pacjentki z podgrupy III.

#### **Kryteria zakwalifikowania pacjentek do grupy kontrolnej i do grupy badanej:**

1. Cięża pojedyncza
2. Wiek ciążowy > 20 tygodnia ciąży
3. Rozpoznanie wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu
4. Co najmniej dwutygodniowy okres obserwacji w Oddziale Patologii Ciąży
5. Prawidłowy stan odżywienia pacjentki
6. Warunki socjoekonomiczne określane jako dobre
7. Przynależność do rasy kaukaskiej, narodowość polska

#### **Kryteria zdyskwalifikowania pacjentek z grupy kontrolnej i grupy badanej:**

1. Wiek ciążowy < 20 tygodnia ciąży
2. Obecność wad genetycznych i anatomicznych płodu
3. Choroby u ciężarnej:

- Nadciśnienie tętnicze/ stan przedrzucawkowy
  - Cukrzyca
  - Obecność infekcji uogólnionej
4. Wady macicy
  5. Stosowanie używek ( papierosy, alkohol, narkotyki) w czasie trwania ciąży.



## 4. Metodyka

### 4.1 Analiza dokumentacji medycznej

U wszystkich pacjentek poddano analizie dokumentację medyczną. Analizowano przede wszystkim:

1. Wiek pacjentki
2. Przeszłość położniczą: pierwiastki, wieloródki
3. Dane demograficzne: rodzaj wykonywanej pracy (praca fizyczna, praca umysłowa, bezrobotna); miejsce zamieszkania (miasto, wieś)
4. Wartość ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego) podczas całego okresu obserwacji. Pomiar dokonywano metodą rutynową za pomocą sfigomanometru, codziennie rano po nocnym odpoczynku. Badanie to wykonywano w celu identyfikacji pacjentek z nadciśnieniem tętniczym/ stanem przedrzucawkowym.
5. Masa ciała pacjentki wyrażona w kilogramach w chwili przyjęcia do szpitala.
6. Stan odżywienia pacjentki na podstawie karty obserwacji stanu odżywienia stanowiącej element historii choroby i wypełnianej przez lekarza przyjmującego daną pacjentkę na podstawie przeprowadzonego z nią wywiadu.
7. Badania biochemiczne: morfologia, (w celu identyfikacji pacjentek z niedokrwistością oraz wykładnikami zakażenia), badania w kierunku toksoplazmozy, cytomegalii, wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz HIV.
8. Wiek ciążowy, który ustalono na podstawie daty ostatniej miesiączki oraz oceny regularności cykli miesięczkowych. Dodatkowo wiek ciążowy weryfikowano na podstawie analizy badania ultrasonograficznego w I trymestrze ciąży.

### 4.2 Analiza badań laboratoryjnych

W celu wykonania podstawowych badań laboratoryjnych pobrana została od pacjentek krew żylna do dwóch probówek. Do oznaczenia morfologii krwi zastosowano probówki z EDTA z solą wersenianu potasowego K3. Do oznaczenia parametrów koagulologii użyto probówki zawierającej buforowany roztwór cytrynianu sodowego o stężeniu 3,2%. Krew żylną od pacjentek pobierano dwukrotnie. Pierwszy raz w chwili przyjęcia do Oddziału Patologii Ciąży, a następnie w Oddziale Położniczym po zakończeniu obserwacji, bezpośrednio przed porodem.

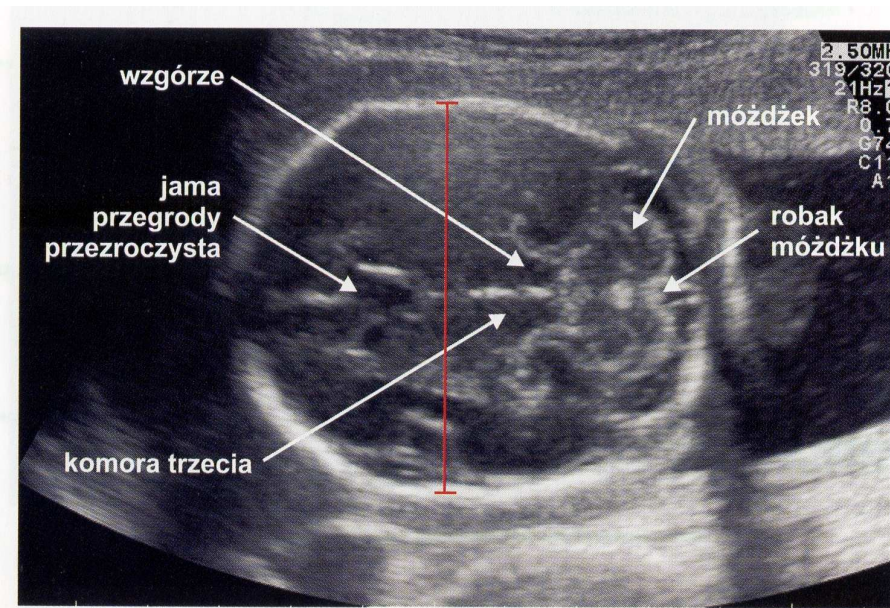
Analizie poddano: poziom płytek krwi (PLT), czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), czas protrombinowy (PT), międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), poziom antytrombiny III (AT III), poziom D-dimerów oraz fibrynogenu. Płytki krwi oznaczono w Analizatorze hematologicznym Cell-Dyn Ruby firmy Abbott, stosując metodę cytometrii przepływowej. Pozostałe parametry oznaczono w Analizatorze ACL ELITE PRO. Do oznaczenia czasu kaolinowo-kefalinowego oraz czasu protrombinowego zastosowano metodę krzepnięciaową. Poziom antytrombiny III oznaczono metodą chromogenną, kinetyczną, D-dimery metodą immunoturbidymetryczną z cząstkami lateksu polistyrenowego, a poziom fibrynogenu metodą koagulometryczną.

#### 4.3 Ocena przyrostu masy ciała płodu w badaniu ultrasonograficznym

Ocenę poszczególnych parametrów biometrycznych płodu wykonano za pomocą ultrasonografu diagnostycznego Aloka ProSound alfa 7 przy użyciu sondy przezbrzuszej o częstotliwości 3,5 MHz. W skład ultrasonograficznej oceny wzrastania płodu wchodziły pomiary następujących parametrów płodowych: wymiar dwuciemienny (BPD), obwód brzucha (AC), długość kości udowej (FL). W badaniu tym oceniono również ilość płynu owodniowego (AFI).

##### Wymiar dwuciemienny (BPD).

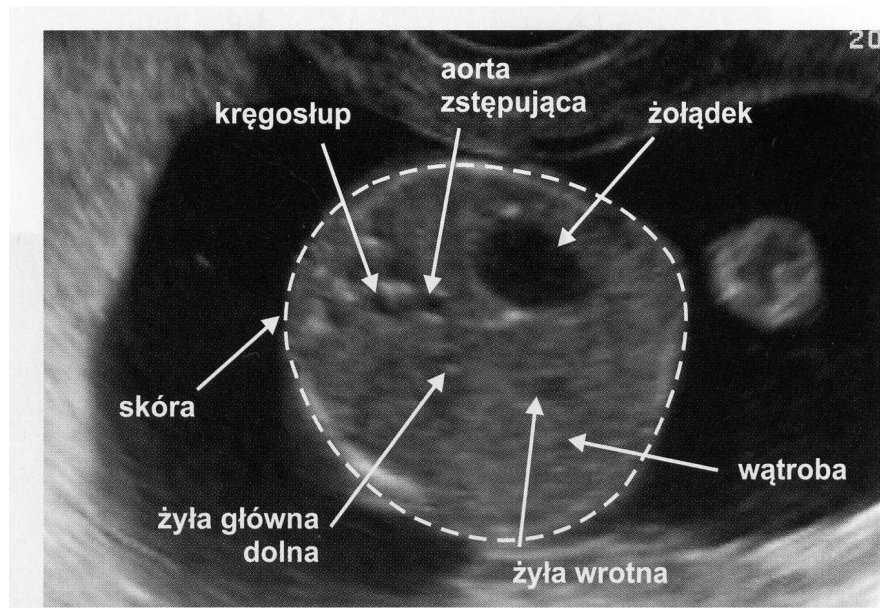
BPD mierzono w przekroju poprzecznym na wysokości komory trzeciej i wzgórza jednocześnie uwidaczniając mózdzek i jamę przegrody przeźroczystej. Uwidocznione w tym przekroju sklepienie czaszki było gładkie i obustronnie symetryczne. Znaczniki ustawiono od zewnętrznej krawędzi bliskiej ściany sklepienia czaszki do wewnętrznej krawędzi dalekiej ściany sklepienia czaszki lub od środka bliskiej ściany sklepienia czaszki do środka dalekiej ściany sklepienia czaszki.



**Rycina 17. Prawidłowy pomiar wymiaru dwuciemieniowego (BPD). Źródło: Pietryga M., Brązert J. Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Wyd. Exemplum, Poznań 2012**

#### Obwód brzucha (AC)

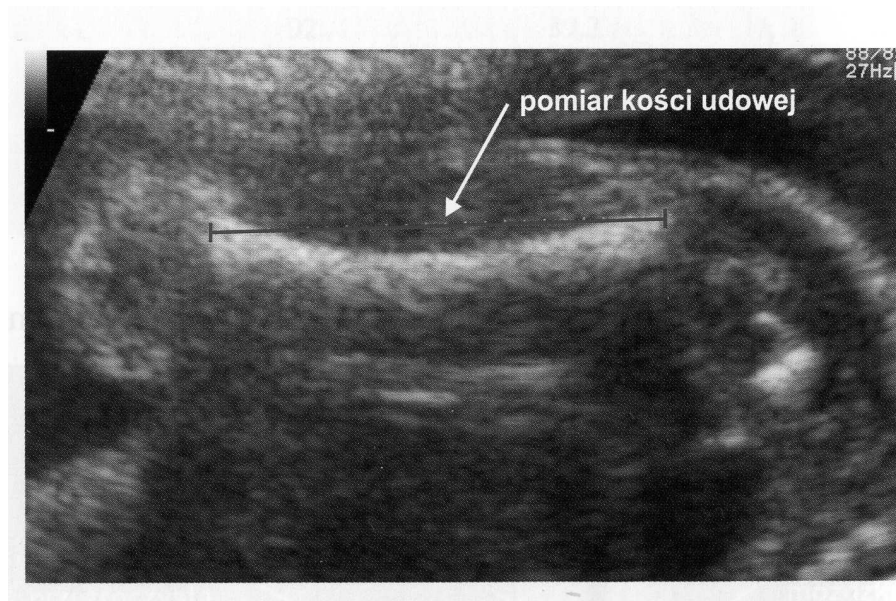
Pomiar ultrasonograficzny obwodu brzucha wykonywano w przekroju, w którym wątroba ma największy wymiar (miejsce połączenia prawej i lewej żyły wątrobowej) zgodnie z obowiązującymi zasadami ultrasonografii płodowej. Na przekroju poprzecznym obwodu brzucha zobrazowano echo żyły wątrobowej lewej, symetrie ech żeber oraz echo żołądka. Po unieruchomieniu uzyskanego obrazu elipsę dopasowano do brzegu skóry, wykonując pomiar łącznie z tkanką tłuszczową.



**Rycina 18. Prawidłowy pomiar obwodu brzucha (AC). Źródło: Pietryga M., Brązert J. Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Wyd. Exemplum, Poznań 2012**

#### Długość kości udowej

Pomiar kości udowej wykonano przykładając głowicę do długiej osi trzonu kości udowej, mierząc jedynie części kostne bez części chrzęstnych przykładając znaczniki na połączeniu kości z chrząstką.



**Rycina 19. Prawidłowy pomiar długości kości udowej (FL). Źródło: Pietryga M., Brązert J. Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Wyd. Exemplum, Poznań 2012**

Po dokonaniu poszczególnych pomiarów biometrycznych oszacowano masę płodu. Ultrasonograf Aloka ProSound alfa 7 automatycznie wylicza szacunkową masę płodu (EFW – *estimated fetal weight*) na podstawie jednego z powszechnie używanych wzorów. W tym przypadku wzorem, który został wykorzystany do oceny masy płodu jest wzór Hadlock 3.

$$\text{Log}_{10} \text{ EFW} = 1,335 - 0,0034 \text{ AC} \times \text{FL} + 0,0316 \text{ BPD} + 0,0457 \text{ AC} + 0,1623 \text{ FL}$$

Oszacowaną na podstawie wzoru Hadlock 3 masę płodu zestawiono z ustaloną przekrojową populacyjną krzywą wzrostu. Do grup badanych zakwalifikowano pacjentki, u których szacunkowa masa płodu wynosiła poniżej 10 percentyla dla danego wieku ciążowego. Pomiary biometrii płodu oraz szacowanie masy płodu wykonywano cotygodniowo przez cały okres obserwacji pacjentek zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej. Otrzymane dane, po weryfikacji z faktyczną masą urodzeniową noworodka, poddano analizie statystycznej.

### Ilość płynu owodniowego

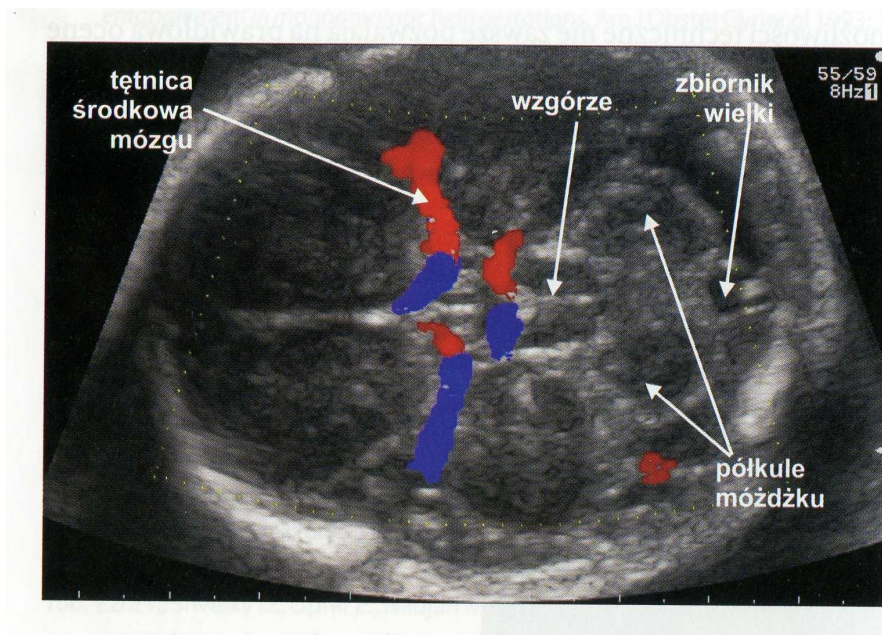
Ilość płynu owodniowego oceniono poprzez pomiar wielkości kieszonki płynowej bez elementów płodu i pępowiny w czterech kwadrantach macicy. Suma uzyskanych wyników wyrażona w centymetrach stanowiła wartość indeksu płynu owodniowego (*AFI- Amniotic fluid indeks*). AFI poniżej 5 uznano za małowodzie.

#### 4.4 Ocena przepływów naczyniowych w badaniu USG z zastosowaniem technik dopplerowskich

Ocena przepływów naczyniowych przy użyciu technik dopplerowskich obecnie stosowana jest w monitorowaniu stanu płodu, a także w identyfikacji płodów zagrożonych niedotlenieniem. W przeprowadzonych badaniach oceniono przepływ krwi w tętnicy środkowej mózgu, tętnicy pępowinowej oraz żyły pępowinowej. Obliczono wskaźnik mózgowo- pępowinowy. Ocenione parametry odniesiono do określonych norm referencyjnych dla danego wieku ciążowego w ciąży fizjologicznej. Otrzymane wyniki rozpatrywano w dwóch kategoriach: prawidłowy wynik przepływów naczyniowych w badaniu USG Doppler oraz wynik nieprawidłowy.

### Tętnica środkowa mózgu

Po uwidocznieniu koła tętniczego Willisa oraz zlokalizowaniu tętnicy środkowej mózgu ustawiono bramkę dopplerowską około 2 mm od odejścia tętnicy środkowej mózgu od koła tętniczego Willisa. Kat pomiędzy wiązką ultradźwięków, a płynącą krwią wynosił 30 stopni. Analiza przepływów krwi w tętnicy środkowej mózgu dotyczyła oceny wskaźnika pulsacji (PI), oporu (RI), oraz indeksu skurczowo- rozkurczowego (S/D). Otrzymane wartości zestawiono z krzywymi referencyjnymi dla odpowiednio wskaźnika pulsacji, wskaźnika oporu i indeksu skurczowo- rozkurczowego. Wartości nie mieszczące się w granicach wyznaczonych przez krzywe referencyjne uznano za wynik nieprawidłowy. Pozostałe wyniki uznano za prawidłowe.

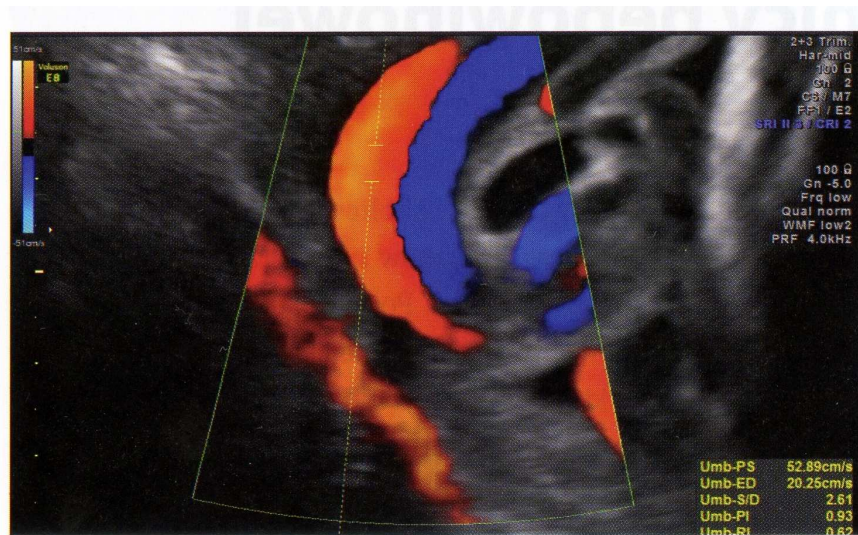


**Rycina 20. Pomiar przepływów w tętnicy środkowej mózgu. Źródło: Pietryga M., Brązert J. Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Wyd. Exemplum, Poznań 2012**

### Tętnica pępowinowa

Pomiar przepływu krwi w tętnicy pępowinowej wykonano w wolnej pętli pępowiny, przy kącie pomiaru nie przekraczającym 30 stopni, w czasie nieobecności ruchów oddechowych oraz ruchów płodu.

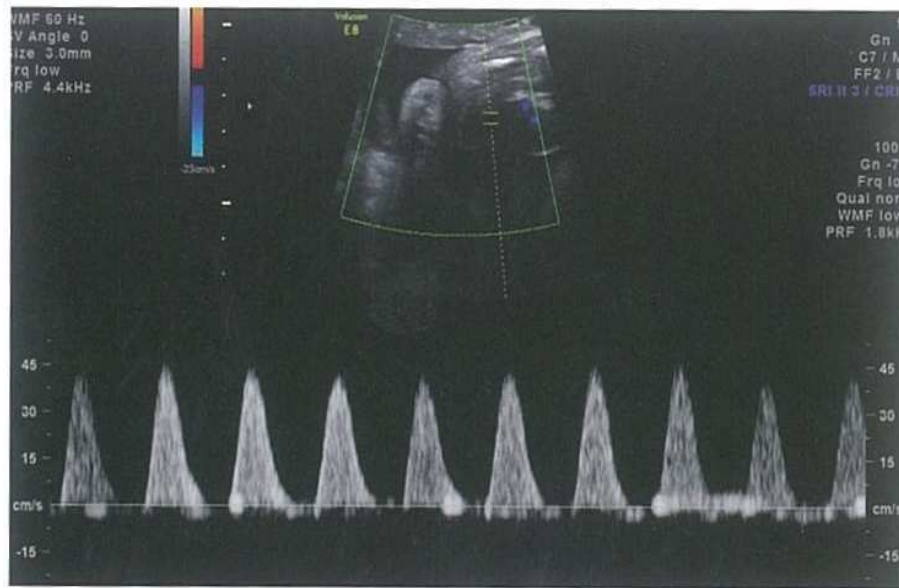




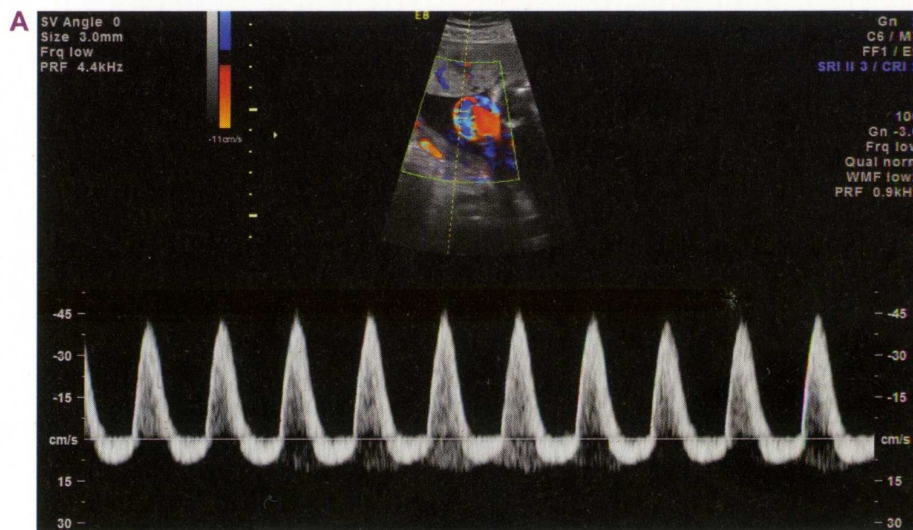
**Rycina 21. Pomiar przepływów w tętnicy pępowinowej. Źródło: Pietryga M., Brązert J Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Wyd. Exemplum, Poznań 2012**

Oceniono kształt fali przepływu oraz poddano analizie wskaźnik pulsacji (PI), oporu (RI) oraz wskaźnik skurczowo- rozkurczowy (S/D). Podobnie jak w przypadku tętnicy środkowej mózgu otrzymane wartości zestawiono z krzywymi referencyjnymi dla wskaźnika pulsacji, oporu i indeksu skurczowo- rozkurczowego. Za nieprawidłowy wynik uznano podwyższenie wartości wskaźników przepływu krwi (PI, RI, S/D) wykraczające poza granice wyznaczone przez krzywe referencyjne. Ponadto za nieprawidłowy wynik uznano brak lub odwrócenie przepływu końcowo-rozkurczowego.





**Rycina 22. Nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej. Brak fali rozkurczowej AEDF (Absent End Diastolic Flow). Źródło: Pietryga M., Brązert J. Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Wyd. Exemplum, Poznań 2012**



**Rycina 23. Nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej. Przepływ zwrotny REDF (Reverse End Diastolic Flow). Źródło: Pietryga M., Brązert J. Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Wyd. Exemplum, Poznań 2012**

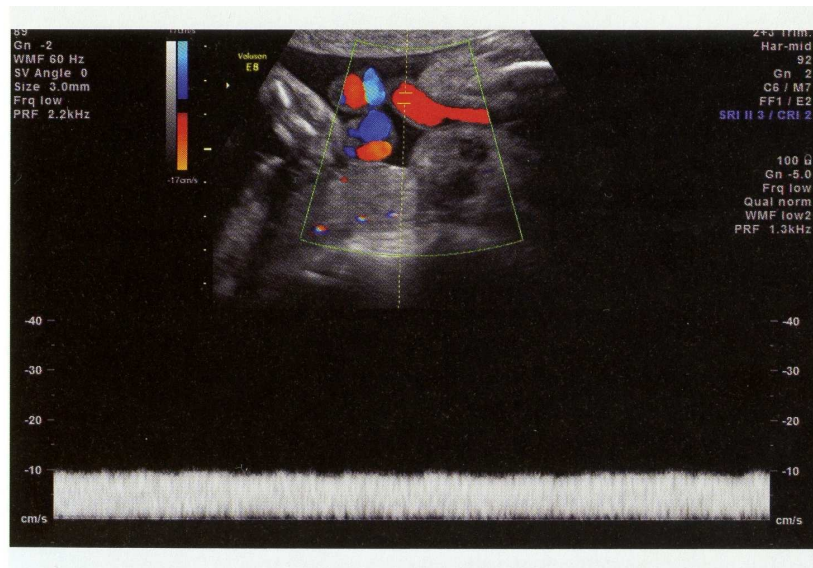
W każdym przypadku obliczono wskaźnik mózgowo- pępowinowy (CPR) według wzoru:

$$\text{CPR} = \text{wartość PI t. środkowej mózgu} / \text{wartość PI t. pępowinowej}$$

Za nieprawidłową wartość uznano wartość poniżej 1. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej.

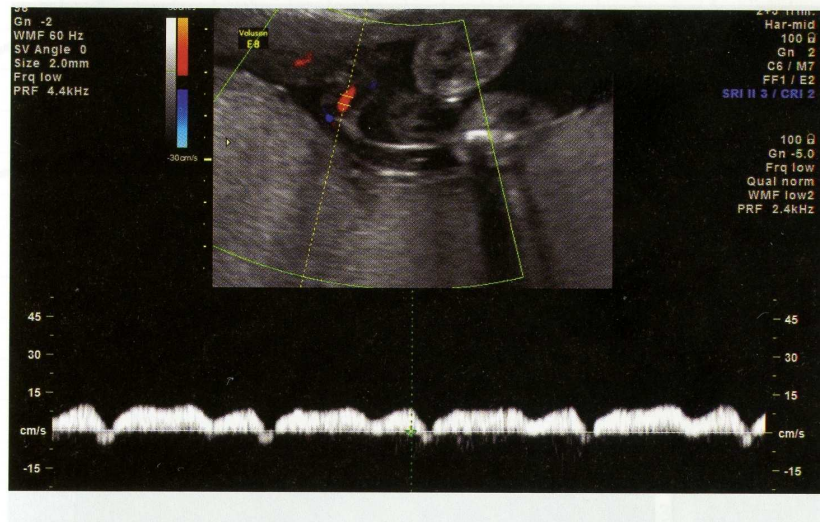
### Żyła pępowinowa

Przepływ krwi w żyłę pępowinową wykonano w wolnej pętli pępowiny.



**Rycina 24. Pomiar przepływów w żyłę pępowinową. Prawidłowy przepływ w żyłę pępowinową. Źródło: Pietryga M., Brązert J. Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Wyd. Exemplum, Poznań 2012**

Prawidłowy przepływ w żyłę pępowinową charakteryzował się stałą prędkością, która zmieniała się jedynie w zależności od fazy oddechowej. Za nieprawidłowy przepływ w żyłę pępowinową uznano pojawienie się pulsacyjnego kształtu fali.



**Rycina 25. Pulsacja w żyłę pępowinowej. Źródło: Pietryga M., Brązert J. Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Wyd. Exemplum, Poznań 2012**

#### 4.5 Ocena stanu pourodzeniowego noworodka

Ocena stanu pourodzeniowego noworodka opierała się na pomiarze masy urodzeniowej noworodka, punktacji w skali Apgar oraz wynikach badania gazometrycznego krwi z tętnicy pępowinowej. Brano również pod uwagę sposób rozwiązania ciąży. Masę urodzeniową noworodka oceniono bezpośrednio po odpięciu i odśluzowaniu na wadze elektronicznej RADWAG. W pierwszej, a następnie w piątej minucie po porodzie oceniono stan pourodzeniowy noworodka stosując skalę Apgar. W skali tej poddano analizie 5 cech. Minimalnie za każdą cechę przyznawano 0 punktów maksymalnie 2 punkty.

**Tabela 3. Punktacja w/g skali Apgar. Źródło: Apgar V. A proposal for new method of evaluation of the newborn infant. Current researches in anasthesia and analgesia 1953; 32: 260-267**

	<b>Cecha</b>	<b>0 punktów</b>	<b>1 punkt</b>	<b>2 punkty</b>
A	Appearance (Skin color) kolor skóry	sinica całego ciała	tułów różowy, sinica części dystalnych kończyn	całe ciało różowe
P	Pulse puls/na min.	niewyczuwalny	<100	>100
G	Grimace (Reflex irritability) reakcja na bodźce (np. wprowadzenie cewnika do nosa)	Brak	grymas twarzy	kaszel lub kichanie
A	Activity (Muscle tone) napięcie mięśni	brak napięcia, wiotkość ogólna	napięcie obniżone, zgięte kończyny	napięcie prawidłowe, samodzielne ruchy
R	Respiration Oddychanie	brak oddechu	wolny i nieregularny	głośny płacz

Bezpośrednio po porodzie, po obustronnym zaciśnięciu 20–30 centymetrowego odcinka pępownicy, do heparynizowanych rurek włosowatych pobierano krew z tętnicy pępownicy. Gazometrię krwi pępownicy oznaczano aparatem GEM Premier 3000. Oceniano wartości: pH, BE (deficyt zasad). Na podstawie zebranych danych dokonano analizy statystycznej.

#### 4.6 Metody statystyczne

Otrzymane wyniki poddane zostały analizie statystycznej przy użyciu programu CSS – STATISTICA v.10. Analiza statystyczna obejmowała cechy ilościowe (przyrost masy ciała płodu, czas protrombinowy, czas kaolinowo-kefalinowy, poziom płytek krwi, antytrombiny III, D - dimerów, fibrynogenu, wiek i tydzień ciąży w chwili przyjęcia do szpitala oraz czas hospitalizacji w oddziale). Zebrane dane opisano za pomocą miar takich jak średnia, odchylenie standardowe, mediana, wartość minimalna i maksymalna. Zebrane dane jakościowe (poród przedwczesny, miasto, płeć, praca, przepływy naczyniowe, ilość cięć cesarskich) opisano za pomocą tabel liczebności i odpowiednich

wartości procentowych dla kategorii cech. Dalsza analiza miała na celu badanie różnic między cechami w podgrupach podzielonych według zastosowanego leczenia. Przed zastosowaniem testów badających istotność różnic między grupami, zbadano zgodność rozkładu badanych cech ilościowych z rozkładem normalnym stosując test Shapiro-Wilka. Zdecydowana większość cech nie miała takiej zgodności, dlatego do badania różnic użyto test Kruskala Wallisa z testem Dunna dla wielokrotnych porównań. Gdy cechy spełniały odpowiednie kryteria użyto analizę wariancji. Dla cech ilościowych zastosowano test Fishera-Freemana-Haltona. Analiza statystyczna została przeprowadzona w Katedrze i Zakładzie Informatyki i Statystyki UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Hipotezy weryfikowano na poziomie istotności  $p < 0,05$ .

## 5. Wyniki

### **Charakterystyka grupy badanej**

Spośród 100 pacjentek, u których rozpoznano wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu 51 pochodziło z miasta, a 47 z obszarów wiejskich.

**Tabela 4. Podział ilościowy pacjentek mieszkających w mieście (m) oraz na wsi (w) w grupie kontrolnej - 0, podgrupie I; podgrupie II; podgrupie III.**

Grupa	Miasto / wieś		
	m	w	suma końcowa
0	16	18	34
I	12	10	22
II	15	14	30
III	8	5	14
suma końcowa	51	47	100

Nie występuje istotna statystycznie zależność pomiędzy badanymi grupami, a miejscem zamieszkania ( $p=0,8488$ ).

Wśród badanych kobiet 39 pacjentek wykonywało pracę fizyczną, 33 pracę umysłową, a 28 pacjentek było bezrobotnych.

**Tabela 5. Podział ilościowy pacjentek bezrobotnych (0), wykonujących pracę fizyczną (F) oraz pracę umysłową (U) w grupie kontrolnej – 0; podgrupie I; podgrupie II; podgrupie III.**

Grupa	0	F	U	suma końcowa
0	11	12	10	34
I	6	9	7	22
II	7	13	10	30
III	3	5	6	14
Suma końcowa	28	39	33	100

Również w tym przypadku nie występowała istotna statystycznie zależność między badanymi grupami, a pracą ( $p=0,9812$ ).

W grupie kontrolnej średni wiek pacjentki wynosił 27 lat (  $\pm$  5 lat). Pacjentki z tej grupy przyjęte zastały do Oddziału Patologii Ciąży pomiędzy 27 a 37 tygodniem ciąży (Średnia 33  $\pm$  3) oraz hospitalizowane były w Oddziale przez średnio 4 tygodnie ( $\pm$  2).

**Tabela 6. Dane statystyczne dotyczące wieku pacjentek, tygodnia ciąży w chwili przyjęcia do szpitala oraz długości hospitalizacji (w tygodniach) w grupie kontrolnej - 0.**

	Grupa kontrolna 0								
	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl Rozstęp	Odchylenie standardowe
wiek pacjentki	34	27,324	27,500	17,000	39,000	25,000	30,000	5,000	5,1682
tydzień ciąży w chwili przyjęcia	34	33,353	33,500	27,000	37,000	32,000	35,000	3,000	2,3853
hospitalizowana w tygodniach	34	4,412	3,000	2,000	12,000	2,000	7,000	5,000	2,8297

W podgrupie I ( $n= 22$ ) pacjentki w wieku od 18 do 39 roku życia (Średnia 28,4  $\pm$  6,6), u których zastosowano jedynie kwas acetylosalicylowy, przyjęte do szpitala pomiędzy 30 a 37 tygodniem ciąży (Średnia 34,4  $\pm$  1,8), hospitalizowane były w oddziale średnio przez 4  $\pm$  3 tygodnie.

**Tabela 7. Dane statystyczne dotyczące wieku pacjentek, tygodnia ciąży w chwili przyjęcia do szpitala oraz długości hospitalizacji (w tygodniach) w podgrupie I.**

	Podgrupa I								
	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl Rozstęp	Odchylenie standardowe
wiek pacjentki	22	28,455	28,000	18,000	39,000	25,000	34,000	9,000	6,6169
tydzień ciąży w chwili przyjęcia	22	34,409	35,000	30,000	37,000	33,000	36,000	3,000	1,8429
hospitalizowana w tygodniach	22	4,455	4,000	2,000	9,000	3,000	6,000	3,000	1,9695

W grupie (n=30) pacjentek, u których łącznie z kwasem acetylosalicylowym zastosowano enoksaparynę średni wiek pacjentki wynosił 28 (+/- 4 lata) przyjęte zastały do obserwacji pomiędzy 24 a 37 tygodniem ciąży (Średnia 33,1 +/- 2,7) i pozostawały w oddziale przez okres od 2 do 10 tygodni (Średnia 4,9 +/- 2).

**Tabela 8. Dane statystyczne dotyczące wieku pacjentek, tygodnia ciąży w chwili przyjęcia do szpitala oraz długości hospitalizacji (w tygodniach) w podgrupie II.**

	Podgrupa II								
	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl Rozstęp	Odchylenie standardowe
wiek pacjentki	30	28,067	28,000	20,000	37,000	26,000	31,000	5,000	4,3066
tydzień ciąży w chwili przyjęcia	30	33,100	34,000	24,000	37,000	32,000	35,000	3,000	2,7587
hospitalizowana w tygodniach	30	4,900	5,000	2,000	10,000	3,000	6,000	3,000	2,0902



Pacjentki otrzymujące wyłącznie enoksaparynę (n=14) przyjęte do Oddziału Patologii Ciąży pomiędzy 29 a 33 tygodniem ciąży (Średnia 32,9 +/- 1,9), hospitalizowane były przez okres od 3 do 8 tygodni (Średnia 5,6 +/- 1,4). W chwili przyjęcia średni wiek pacjentek z tej grupy wynosił 27 lat (+/- 3 lata).

**Tabela 9. Dane statystyczne dotyczące wieku pacjentek, tygodnia ciąży w chwili przyjęcia do szpitala oraz długości hospitalizacji (w tygodniach) w podgrupie III.**

	Podgrupa III								
	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl Rozstęp	Odchylenie standardow e
wiek pacjentki	14	26,929	27,000	20,000	32,000	25,000	29,000	4,000	3,149
tydzień ciąży w chwili przyjęcia	14	32,929	33,000	29,000	36,000	32,000	34,000	2,000	1,940
Hospitalizowana w tygodniach	14	5,643	6,000	3,000	8,000	4,000	7,000	3,000	1,499

Po analizie statystycznej zebranych danych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w długości hospitalizacji pacjentek w Oddziale Patologii Ciąży pomiędzy badanymi grupami (p=0,0761).

Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy poszczególnymi grupami w tygodniach ciąży, w których pacjentki przyjmowane były do Oddziału Patologii Ciąży (p=0,1252).

Różnica w wieku pacjentek pomiędzy grupą kontrolną, grupą pacjentek otrzymujących enoksaparynę, enoksaparynę łącznie z kwasem acetylosalicylowym, wyłącznie kwas acetylosalicylowy okazała się nieistotna statystycznie (p=0,7728).

### **Analiza badań laboratoryjnych**

Analizie statystycznej poddano poziom płytek krwi (PLT), czas protrombinowy (PT), międzynarodowy współczynnik znormlizowany (INR), czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), antytrombinę III (AT III), D-dimery, oraz fibrynogen. Badania wykonywane były dwukrotnie w chwili przyjęcia pacjentek do szpitala (1) oraz po zakończonym okresie obserwacji w Oddziale Patologii Ciąży, bezpośrednio przed porodem (2). Średnia wartość płytek krwi wśród pacjentek z grupy kontrolnej w chwili przyjęcia wynosiła 237 +/- 71 tys./ul; w podgrupie I (pacjentki otrzymujące kwas acetylosalicylowy) 241 +/- 53 tys./ul; podgrupie II (pacjentki otrzymujące kwas acetylosalicylowy oraz enoksaparynę) 231 +/- 49 tys./ul; podgrupie III (pacjentki otrzymujące wyłącznie enoksaparynę) 227 +/- 51 tys./ul. W drugim, wykonywanym po zakończeniu hospitalizacji pacjentek, pomiarze średnia wartość płytek krwi wynosiła w grupie kontrolnej 210 +/- 57 tys./ul; podgrupie I 238 +/- 47 tys./ul ; podgrupie II 226 +/- 46 tys./ul; podgrupie III 219 +/- 68 tys./ul.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w wartości płytek krwi zarówno w chwili przyjęcia pacjentek do szpitala ( $p=0,8934$ ) jak i po zakończeniu obserwacji ( $p=0,8765$ ) pomiędzy badanymi grupami.

**Tabela 10. Analiza statystyczna wartości płytek krwi (PLT) w tys./ul oznaczonych w dwóch pomiarach: 1- w chwili przyjęcia pacjentek do Oddziału Patologii Cięży; 2- po zakończeniu obserwacji (przed porodem) w grupie kontrolnej- 0; podgrupie I; podgrupie II; podgrupie III.**

Grupa	PLT	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl Rozstęp	Odchylenie standardowe
0	1	34	237,176	226,5	125	467	175	282	107	71,8190
	2	34	210,324	201,0	115	326	167	242	75	57,6866
I	1	22	241,091	233,5	151	346	199	283	84	53,8162
	2	22	238,500	228,5	172	354	202	268	66	47,4901
II	1	30	231,167	233,0	136	361	212	252	40	49,6721
	2	30	226,767	235,0	145	326	186	259	73	46,8848
III	1	14	227,786	218,0	143	324	189	270	81	51,1740
	2	14	219,429	221,5	89	324	172	251	79	68,3990

Czas protrombinowy w pierwszym pomiarze wykonanym w grupie kontrolnej wynosił średnio 10,7 +/- 0,6 sek.; podgrupie I 10,2 +/- 0,8 sek.; podgrupie II 9,7 +/- 1,7 sek.; podgrupie III 10,2 +/- 0,9, natomiast średnia wartość czasu protrombinowego oznaczonego w drugim pomiarze wynosiła 10,9 +/- 0,6 sek.; podgrupie I 10,3 +/- 1,0 sek.; podgrupie II 9,7 +/- 1,8 sek.; podgrupie III 10,3 +/- 0,9 sek.

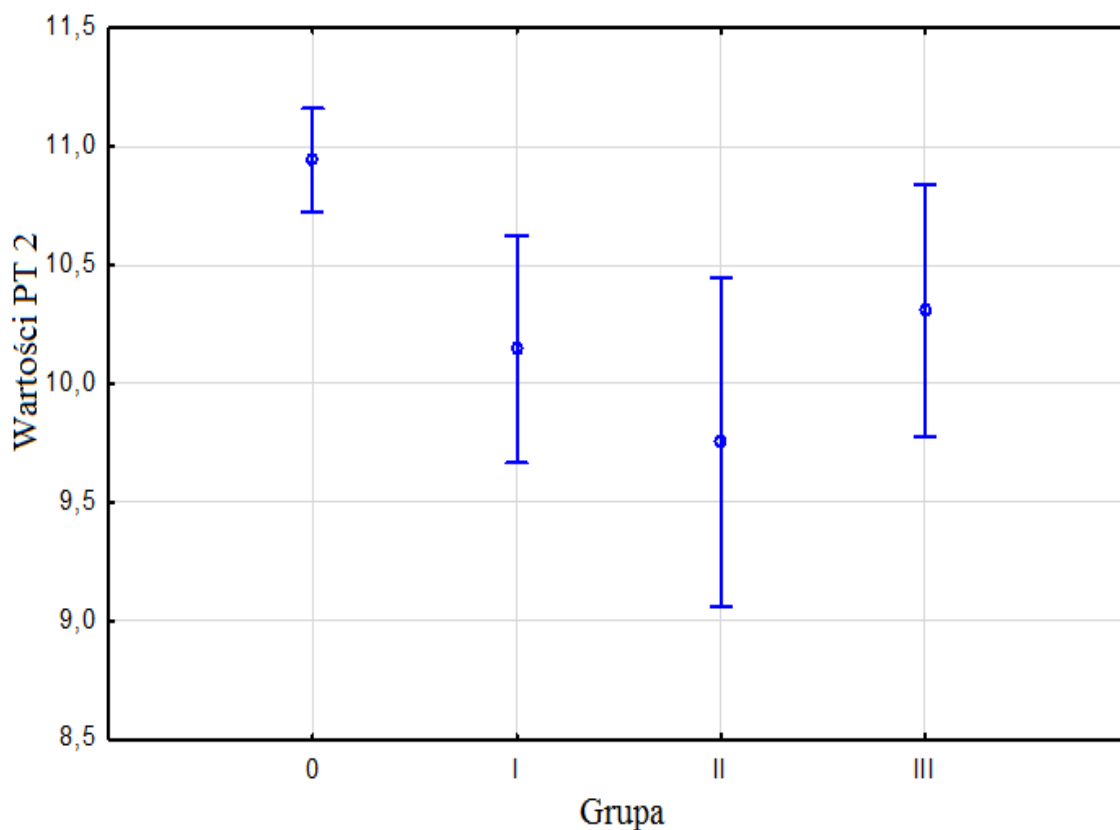
Nie występuje istotna statystycznie różnica pomiędzy badanymi grupami w wartości czasu protrombinowego oznaczonego w chwili przyjęcia pacjentek do Oddziału Patologii Ciąży (p=0,0603).

Występuje istotne statystycznie zróżnicowanie między grupami (p=0,0028) w wartości czasu protrombinowego oznaczonego po zakończeniu hospitalizacji pacjentek, w szczególności między grupą kontrolną, a podgrupą II (p=0,0034) oraz grupą kontrolną i podgrupą I (p=0,0493). Nie występuje statystycznie istotna różnica w wartości czasu protrombinowego pomiędzy grupą kontrolną, a podgrupą III.

**Tabela 11. Analiza statystyczna wartości czasu protrombinowego (PT) mierzonego w sekundach w grupie kontrolnej – 0; podgrupie I; podgrupie II; podgrupie III, oznaczonego w chwili przyjęcia pacjentek do Oddziału Patologii Ciąży - 1.**

Grupa	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl Rozstęp	Odchylenie standardowe
0	34	10,756	10,80	9,80	12,00	10,30	11,30	1,00	0,6061
I	22	10,295	10,40	8,60	11,80	9,90	11,00	1,10	0,8888
II	30	9,760	10,50	7,40	14,40	7,90	11,00	3,10	1,7569
III	14	10,279	10,20	8,00	11,80	9,80	10,80	1,00	0,9410

Wykres średnich i przedz. ufności (95,00 %)



Rycina 26. Zależność pomiędzy grupą kontrolną - 0, podgrupą I, podgrupą II, podgrupą III, a wartością czasu protrombinowego (PT) mierzonego w sekundach, oznaczanego po zakończeniu obserwacji (przed porodem) - 2.

Międzynarodowy współczynnik znormalizowany INR w chwili przyjęcia pacjentki wynosił w grupie kontrolnej średnio 1,01 +/- 0,07; podgrupie I 0,98 +/- 0,07; podgrupie II 0,96 +/- 0,11; podgrupie III 0,97 +/- 0,08, natomiast wartość INR oznaczona po zakończeniu obserwacji pacjentki wynosiła średnio 1,01 +/- 0,09; podgrupie I 0,98 +/- 0,07; podgrupie II 0,96 +/- 0,12; podgrupie III 0,96 +/- 0,06.

Nie występuje istotna statystycznie różnica pomiędzy poszczególnymi grupami w wartości INR oznaczonego zarówno w pierwszym (p=0,1799) jak i drugim badaniu (p=0,1082).

**Tabela 12. Analiza statystyczna wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) oznaczonego w dwóch pomiarach: 1- w chwili przyjęcia pacjentek do Oddziału Patologii Cięży; 2- po zakończeniu obserwacji (przed porodem) w grupie kontrolnej – 0; podgrupie I; podgrupie II; podgrupie III.**

Grupa	INR	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl Rozstęp	Odchylenie standardowe
0	1	34	1,010	0,990	0,910	1,360	0,980	1,030	0,050	0,0706
	2	34	1,011	1,005	0,890	1,440	0,980	1,020	0,040	0,0906
I	1	22	0,987	0,990	0,870	1,240	0,940	1,010	0,070	0,0759
	2	22	0,982	0,975	0,830	1,230	0,950	1,010	0,060	0,0794
II	1	30	0,960	0,980	0,810	1,350	0,850	1,020	0,170	0,1160
	2	30	0,964	0,975	0,800	1,430	0,840	1,030	0,190	0,1250
III	1	14	0,978	0,970	0,870	1,200	0,920	1,010	0,090	0,0850
	2	14	0,967	0,965	0,890	1,090	0,910	1,010	0,100	0,0650

Czas kaolinowo- kefalinowy oceniony przy przyjęciu pacjentki wynosił w grupie kontrolnej 24,8 – 33,1 sekund (Średnia 28,9 +/- 2,2); podgrupie I 24,2 - 31,9 sek. (Średnia 27,8 +/- 2,0); podgrupie II 23,7 - 34,8 sek. (Średnia 28,1 +/- 2,5); podgrupie III 23 – 33,8 sek. (Średnia 27,4 +/- 2,8), natomiast czas kaolinowo- kefalinowy oznaczany po raz drugi po zakończeniu obserwacji w Oddziale Patologii Cięży wynosił 23,7 – 33 sek. (Średnia 29,1 +/- 2,5); podgrupie I 23 - 31,9 sek. (Średnia 27,3 +/- 2,4); podgrupie II 23,6 - 33,9 sek. (Średnia 27,6 +/- 2,5), podgrupie III 23 - 33,8 sek. (Średnia 27,9 +/- 2,4).

Nie istnieje statystycznie istotna różnica w wartości czasu kaolinowo- kefalinowego ocenionego przy przyjęciu pacjentek w badanych grupach ( $p= 0,0536$ ).

Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy w wartości czasu kaolinowo- kefalinowego po zakończeniu obserwacji w oddziale w badanych grupach ( $p= 0,1704$ ).

**Tabela 13. Analiza statystyczna wartości czasu kaolinowo- kefalinowego (APTT) mierzonego w sekundach oznaczonego w dwóch pomiarach: 1- w chwili przyjęcia pacjentek do Oddziału Patologii ciąży; 2- po zakończeniu obserwacji (przed porodem) w grupie kontrolnej – 0; podgrupie I; podgrupie II; podgrupie III.**

Grupa	APTT	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl Rozstęp	Odchylenie standardowe
0	1	34	28,965	28,950	24,800	33,100	27,300	30,000	2,700	2,2604
	2	34	29,103	29,500	23,700	33,000	26,900	31,200	4,300	2,5024
I	1	22	27,850	27,500	24,200	31,900	26,400	29,400	3,000	2,0142
	2	22	27,305	27,650	23,000	31,900	25,800	28,900	3,100	2,4155
II	1	30	28,193	28,400	23,700	34,800	26,500	29,400	2,900	2,5545
	2	30	27,683	27,150	23,600	33,900	25,800	29,700	3,900	2,5681
III	1	14	27,471	27,250	21,900	33,600	25,500	29,400	3,900	2,874
	2	14	27,929	27,800	23,000	33,800	27,600	28,700	1,100	2,457

Poziom antytrombiny III wśród badanych kobiet wynosił w grupie kontrolnej 64 - 114% (Średnia 87 +/- 13); podgrupie I 73,8 - 117% (Średnia 92,0 +/- 2,0); podgrupie II 64 - 119,2 % (Średnia 86,9 +/- 16,0), podgrupie III 78,3 - 101,4 % (Średnia 90,7 +/- 9). Po zakończeniu hospitalizacji wartości te wynosiły w grupie kontrolnej 67 - 112% (Średnia 90,7 +/- 9,0); podgrupie I 69 - 115% (Średnia 92,3 +/- 2,4); podgrupie II 64,3- 118,1% (Średnia 87,7 +/- 15,9); podgrupie III 68- 102% (Średnia 90,4 +/- 10,9).

Nie istnieje statystycznie istotna różnica w poziomie antytrombiny III między grupami zarówno w pierwszym (p=0,3163) jak i drugim badaniu (p=0,3716).

**Tabela 14. Analiza statystyczna wartości antytrombiny III (AT III) w procentach, oznaczonej w dwóch pomiarach: 1- w chwili przyjęcia pacjentek do Oddziału Patologii Ciąży; 2- po zakończeniu obserwacji (przed porodem) w grupie kontrolnej – 0; podgrupie I; podgrupie II; podgrupie III.**

Grupa	AT III	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl Rozstęp	Odchylenie standardowe
0	1	34	87,835	87,350	64,000	114,000	75,800	99,300	23,500	13,8496
	2	34	86,644	83,700	67,000	112,600	75,000	98,700	23,700	13,2296
I	1	22	92,032	95,400	73,800	117,000	81,200	99,400	18,200	12,4262
	2	22	92,382	96,750	69,000	115,000	82,300	99,000	16,700	13,4904
II	1	30	86,960	88,250	64,000	119,200	73,700	97,600	23,900	16,0961
	2	30	87,780	86,700	64,300	118,100	73,200	98,300	25,100	15,9856
III	1	14	90,793	89,900	78,300	101,400	81,900	100,400	18,500	9,0670
	2	14	90,471	93,300	68,000	102,000	83,000	100,000	17,000	10,9420

W chwili przyjęcia wartość D- dimerów wynosiła w grupie kontrolnej średnio 1002 +/- 285 ng/ml; podgrupie I 1186 +/- 757 ng/ml; podgrupie II 1286 +/- 761 ng/ml, podgrupie III 1271 +/- 1631 ng/ml, a średnia wartość fibrynogenu w grupie kontrolnej wynosiła 486 +/- 58 mg/dl; podgrupie I 479 +/- 63 mg/dl; podgrupie II 494 +/- 86 mg/dl; podgrupie III 482 +/- 69 mg/dl. W chwili zakończenia obserwacji pacjentek średnie wartości D- dimerów wynosiły w grupie kontrolnej 1037 +/- 288 ng/ml; podgrupie I 1193 +/- 691 ng/ml; podgrupie II 1286 +/- 679 ng/ml; podgrupie III 1299 +/- 1563 ng/ml, a średnie wartości fibrynogenu wynosiły odpowiednio w grupie kontrolnej 489 +/- 49 mg/dl; podgrupie I 504 +/- 65 mg/dl; podgrupie II 488 +/- 73 mg/dl. podgrupie III 479 +/- 88 mg/dl.



Poziom D –dimerów w chwili przyjęcia do szpitala nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami ( $p=0,2687$ ) Nie występowała również istotna statystycznie różnica w wartości D- dimerów po zakończeniu obserwacji pacjentek ( $p=0,3747$ ).

Nie występuje istotna statystycznie różnica w poziomie fibrynogenu zarówno przed rozpoczęciem obserwacji ( $p=0,9130$ ) jak i po jej zakończeniu ( $p=0,5358$ ).

**Tabela 15. Analiza statystyczna wartości D- dimerów w ng/ml oznaczonych w dwóch pomiarach: 1- w chwili przyjęcia pacjentek do Oddziału Patologii ciąży; 2- po zakończeniu obserwacji (przed porodem) w grupie kontrolnej – 0; podgrupie I; podgrupie II; podgrupie III.**

Grupa	D dimery	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl Rozstęp	Odchylenie standardowe
0	1	34	1002,676	978,000	544,000	1905,000	873,000	1058,000	185,000	285,2540
	2	34	1037,588	987,500	620,000	1870,000	896,000	1090,000	194,000	288,7113
I	1	22	1186,409	953,500	560,000	3790,000	760,000	1190,000	430,000	757,8079
	2	22	1193,636	980,000	645,000	3589,000	870,000	1120,000	250,000	691,6986
II	1	30	1286,167	1080,000	586,000	4120,000	735,000	1419,000	684,000	761,7373
	2	30	1286,500	1084,500	619,000	3670,000	789,000	1490,000	701,000	679,5830
III	1	14	1271,571	808,500	549,000	6903,000	700,000	1019,000	319,000	1631,591
	2	14	1299,071	856,500	648,000	6700,000	770,000	1030,000	260,000	1563,462

**Tabela 16. Analiza statystyczna wartości fibrynogenu w mg/dl oznaczonych w dwóch pomiarach: 1- w chwili przyjęcia pacjentek do Oddziału Patologii Ciąży; 2- po zakończeniu obserwacji (przed porodem) w grupie kontrolnej – 0; podgrupie I; podgrupie II; podgrupie III.**

Grupa	Fibryno gen	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Kwartyl Rozstęp	Odchylenie standardowe
0	1	34	486,118	467,000	345,000	607,000	453,000	517,000	64,000	58,6746
	2	34	489,529	488,000	390,000	590,000	450,000	520,000	70,000	49,5863
I	1	22	479,318	467,000	354,000	670,000	450,000	490,000	40,000	63,7976
	2	22	504,864	512,500	370,000	620,000	450,000	560,000	110,000	65,9526
II	1	30	494,800	483,000	372,000	714,000	430,000	522,000	92,000	86,1276
	2	30	488,667	497,500	292,000	623,000	432,000	550,000	118,000	73,7738
III	1	14	481,714	477,000	412,000	678,000	430,000	499,000	69,000	69,9930
	2	14	479,214	484,000	320,000	688,000	423,000	513,000	90,000	88,2670

**Ocena średniego przyrostu masy ciała płodu w badaniu ultrasonograficznym w poszczególnych grupach**

Średni przyrost masy ciała płodu w grupie kontrolnej obliczony ze średnich przyrostu masy ciała płodu w poszczególnych tygodniach ciąży wynosi 128 gram.

**Tabela 17. Średni przyrost masy ciała płodu wyrażony w gramach w poszczególnych tygodniach ciąży w grupie kontrolnej - 0.**

Przyrost masy ciała płodu w poszczególnych tygodniach obserwacji (od – do)	Grupa kontrolna 0			
	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum
0-1	34	120,5882	-90	577
1-2	22	157,6818	20	724
2-3	16	161,25	-21	340
3-4	12	159,5833	24	320
4-5	10	165,8	10	330
5-6	8	140,625	47	310
6-7	5	86	20	150
7-8	4	145	60	220
8-9	3	93,3333	30	170
9-10	1	60	60	60
10-11	1	100	100	100
11-12	1	100	100	100
średni przyrost masy	34	<b>128,0013</b>	<b>-90</b>	<b>577</b>

Średni przyrost masy ciała płodu obliczony ze średnich przyrostu masy ciała płodu w poszczególnych tygodniach wynosił w podgrupie I 184,88g; podgrupie II 193,06g; podgrupie III 245,53g.

**Tabela 18. Średni przyrost masy ciała płodu wyrażony w gramach w poszczególnych tygodniach ciąży w podgrupie I.**

Przyrost masy ciała płodu w poszczególnych tygodniach obserwacji (od – do)	Podgrupa I			
	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum
0-1	22	193,0455	-60	595
1-2	18	235,3889	20	800
2-3	14	168,5714	-17	567
4-5	9	94	-197	250
5-6	8	166,625	-10	380
6-7	4	45,25	20	80
7-8	1	-4	-4	-4
8-9	1	20	20	20
9-10	0			
10-11	0			
11-12	0			
Średni przyrost masy	22	<b>184,8826</b>	<b>-60</b>	<b>595</b>

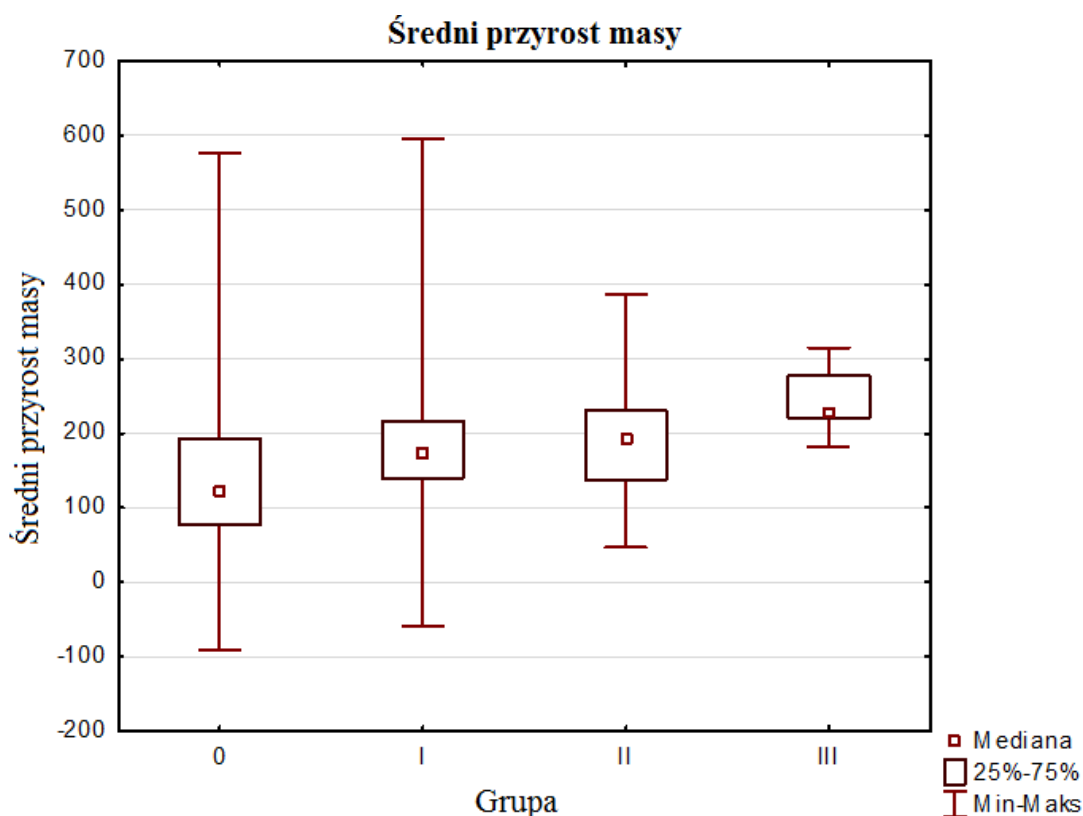
**Tabela 19. Średni przyrost masy ciała płodu wyrażony w gramach w poszczególnych tygodniach ciąży w podgrupie II.**

Przyrost masy ciała płodu w poszczególnych tygodniach obserwacji (od – do)	Podgrupa II			
	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum
0-1	30	206,8	-100	581
1-2	26	170,3077	-20	570
2-3	22	208,7727	10	459
3-4	18	160,6111	-70	420
4-5	10	158,9	80	275
5-6	6	285	20	490
6-7	3	270	160	350
7-8	2	213	156	270
8-9	2	307	254	360
9-10	0			
10-11	0			
11-12	0			
Średni przyrost masy	30	<b>193,0675</b>	<b>46,667</b>	<b>386</b>

**Tabela 20. Średni przyrost masy ciała płodu wyrażony w gramach w poszczególnych tygodniach ciąży w podgrupie III.**

Przyrost masy ciała płodu w poszczególnych tygodniach obserwacji (od – do)	Podgrupa III			
	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum
0-1	14	274,3571	76	510
1-2	14	257,7857	120	400
2-3	14	188,0714	40	370
3-4	10	310,8	130	566
4-5	6	211,6667	150	290
5-6	3	-20	-200	130
6-7	2	455	250	660
7-8	1	110	110	110
8-9	0			
9-10	0			
10-11	0			
11-12	0			
Średni przyrost masy	14	<b>245,5382</b>	<b>181,875</b>	<b>315</b>

Stwierdzono istotny statystycznie większy średni przyrost masy ciała płodu pomiędzy grupą kontrolną, a podgrupą II ( $p=0,006$ ) oraz pomiędzy grupą kontrolną, a podgrupą III ( $p<0,001$ ). Nie stwierdzono istotnego statystycznie zróżnicowania w średnim przyroście masy ciała płodu pomiędzy grupą kontrolną, a podgrupą I.



**Rycina 27. Porównanie średniego przyrostu masy ciała płodu wyrażonego w gramach pomiędzy grupą kontrolną-0; podgrupą I; podgrupą II; podgrupą III.**

### **Ocena ilości płynu owodniowego**

W żadnej z grup (grupie kontrolnej, grupach badanych) nie stwierdzono nieprawidłowej objętości płynu owodniowego. Indeks płynu owodniowego w grupach wynosił powyżej 5. Nie brano tego parametru pod uwagę w analizie statystycznej.

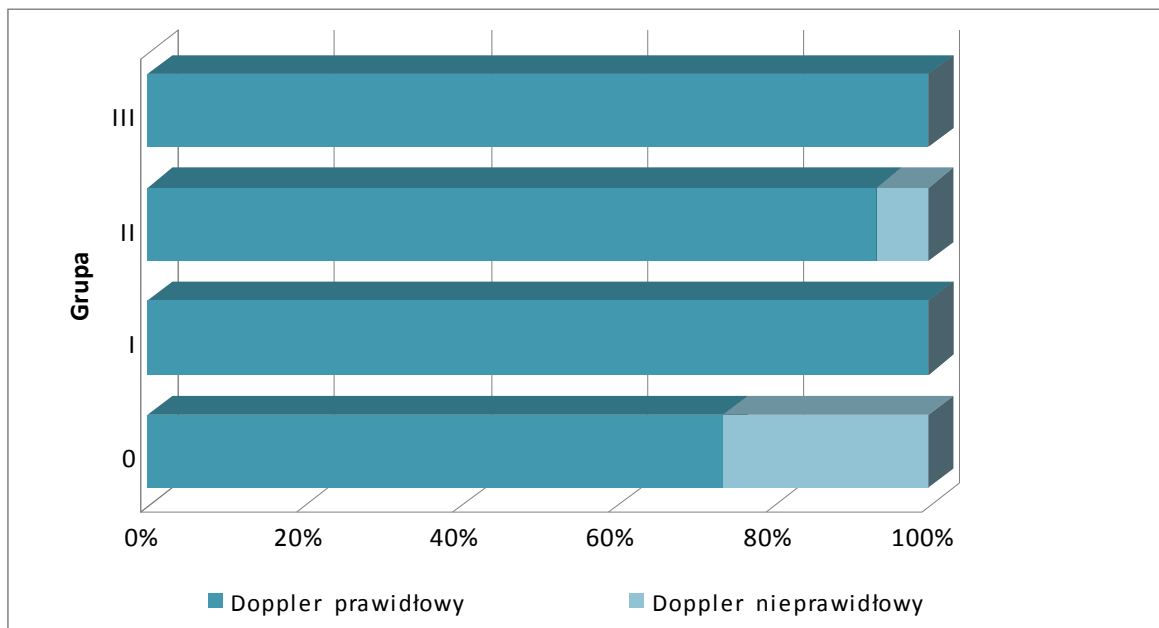
### **Analiza przepływów naczyniowych ocenianych z zastosowaniem technik dopplerowskich w grupie kontrolnej i grupach badanych**

Wśród 34 pacjentek z grupy kontrolnej u 9 (26,47%) stwierdzono nieprawidłowe przepływy w badaniu USG Doppler, natomiast u 25 (73,53%) pacjentek z tej grupy przepływy oceniono jako prawidłowe.

W podgrupie II na 30 badanych kobiet u 28 (93,33%) przepływy naczyniowe były prawidłowe, a u 2 (6,67%) pacjentek stwierdzono objawy centralizacji krążenia.

U wszystkich pacjentek z podgrupy I (n= 22) oraz podgrupy III (n=14) przepływ w tętnicy środkowej mózgu, tętnicy pępowinowej oraz żyły pępowinowej oceniono jako prawidłowe.

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w przepływach naczyniowych ocenianych w USG technikami dopplerowskimi pomiędzy grupami (p=0,0051)

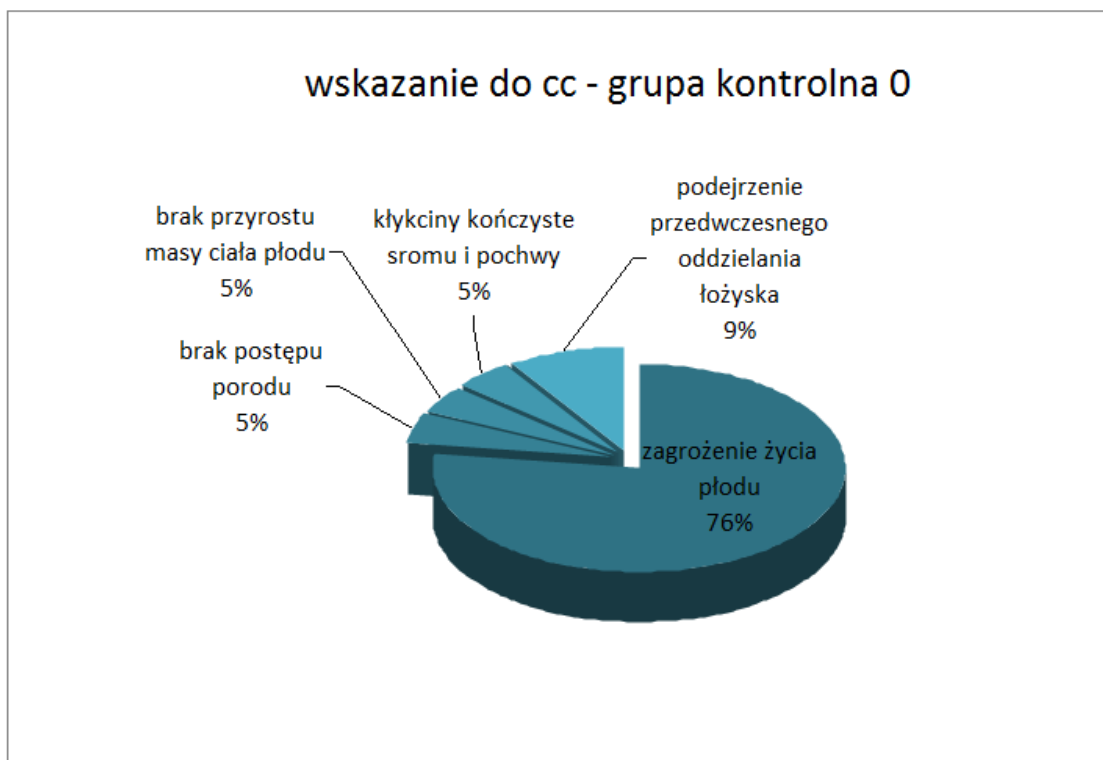


**Rycina 28. Odsetek prawidłowych i nieprawidłowych przepływów w badaniu USG Doppler w grupie kontrolnej- 0; podgrupie I; podgrupie II; podgrupie III.**



### **Analiza sposobu ukończenia ciąży w grupie kontrolnej i grupach badanych**

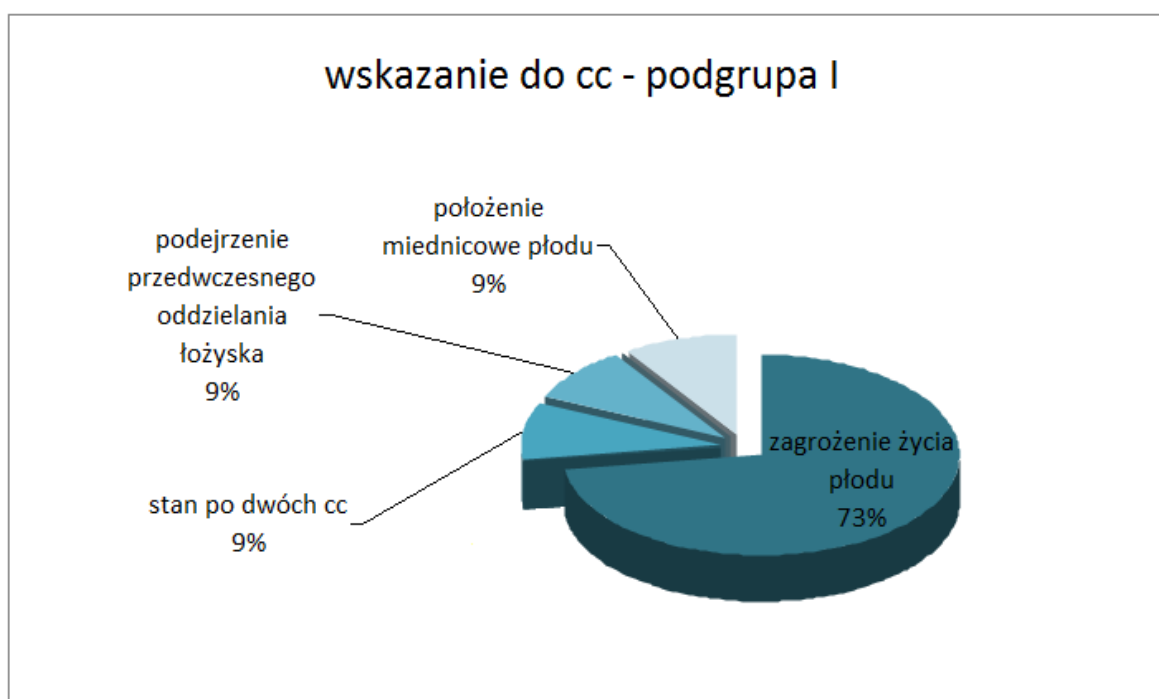
W grupie kontrolnej u 12 pacjentek (35,29%) poród ukończył się siłami natury, a u 22 pacjentek (64,71%) poród ukończono cięciem cesarskim. Wskazaniem do cięcia cesarskiego u 17 pacjentek były objawy zagrożenia życia płodu, objawy przedwczesnie oddzielającego się łożyska u 2 pacjentek, brak postępu porodu u 1 pacjentki, kłkociny kończyste sromu i pochwy u 1 pacjentki, brak przyrostu masy ciała płodu u 1 pacjentki. U 25 pacjentek (73,53%) w tej grupie poród odbył się o czasie (> 37 tygodnia ciąży), a u 9 pacjentek (26,47%) przedwześnie (<37 tygodnia ciąży).



cc – cięcie cesarskie

**Rycina 29. Procentowe zróżnicowanie wskazań do cięcia cesarskiego w grupie kontrolnej - 0.**

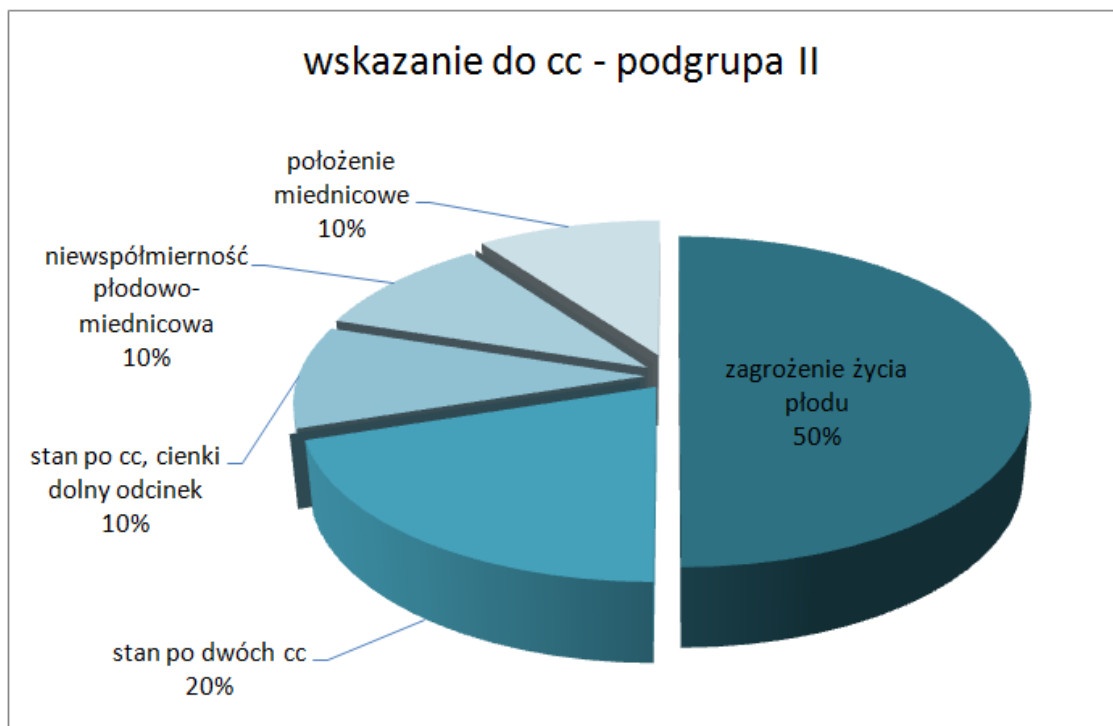
Wśród 22 pacjentek w podgrupie I u 50 % poród odbył się siłami natury, u 50% wykonano cięcie cesarskie. W tej podgrupie głównym wskazaniem do rozwiązania porodu cięciem cesarskim było zagrożenie życia płodu (w 8 przypadkach), stan po dwóch cięciach cesarskich (1 przypadek), podejrzenie przedwczesnego oddzielania łożyska (1 przypadek) oraz położenie miednicowe płodu (1 przypadek). Poród o czasie (>37 tygodnia ciąży) odbył się u wszystkich pacjentek z tej grupy.



cc – cięcie cesarskie

**Rycina 30. Procentowe zróżnicowanie wskazań do cięcia cesarskiego w podgrupie I.**

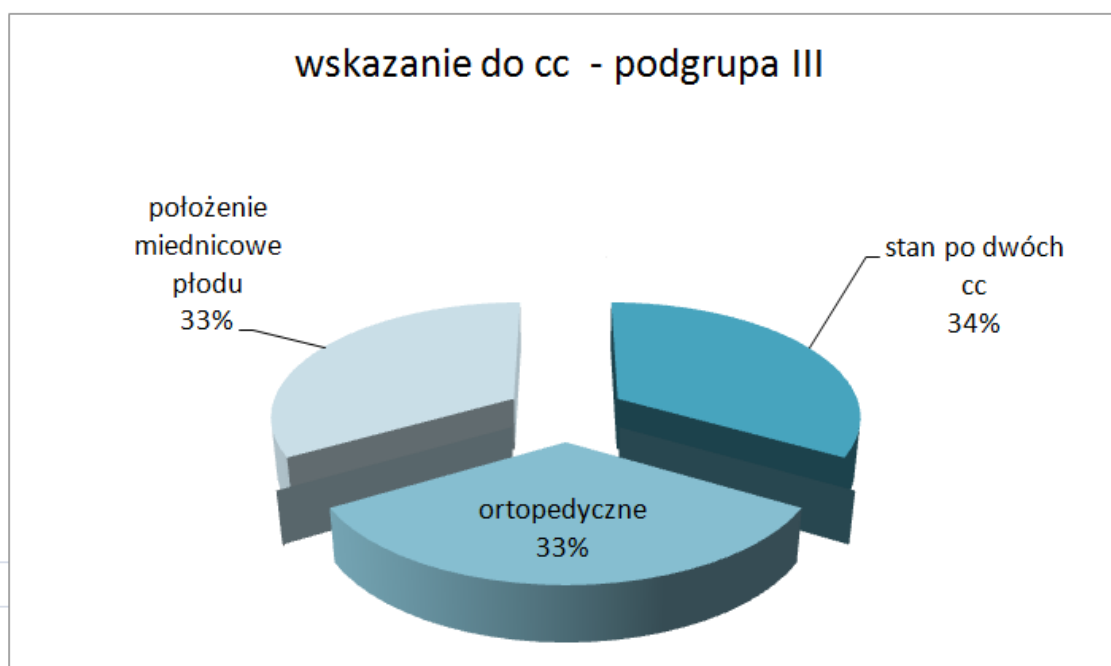
W podgrupie II na 30 badanych pacjentek poród siłami natury odbył się u 20 z nich (66,67%), a cięcie cesarskie u 10 pacjentek (33,33%). Objawy zagrożenia życia płodu były najczęstszym wskazaniem do ukończenia porodu cięciem cesarskim (5 pacjentek). Inne wskazania to: stan po dwóch cięciach cesarskich (2 pacjentki), stan po cięciu cesarskim i cienki dolny odcinek (1 pacjentka) oraz niewspółmierność płodowo-miednicowa (1 pacjentka) i położenie miednicowe płodu (1 pacjentka). Wśród pacjentek z tej podgrupy poród o czasie (>37 tygodnia ciąży) dotyczył 24 kobiet (80%), natomiast poród przedwczesny (< 37 tygodnia ciąży) dotyczył 6 kobiet (20 %).



cc – cięcie cesarskie

**Rycina 31. Procentowe zróżnicowanie wskazań do cięcia cesarskiego w podgrupie II.**

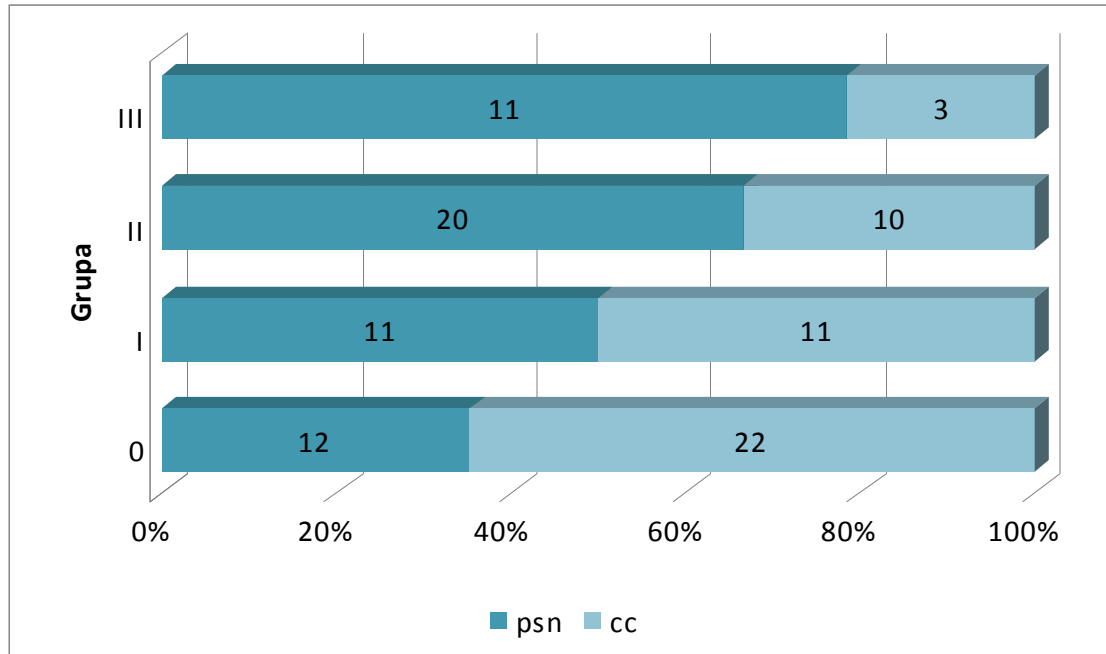
Wśród 14 badanych pacjentek w podgrupie III 78,57% (11 pacjentek) urodziło siłami natury, a tylko u 21, 43% (3 pacjentki) stwierdzono wskazania do rozwiązania porodu cięciem cesarskim. Głównymi wskazaniami do cięcia cesarskiego w tej grupie badanej było: stan po dwóch cięciach cesarskich (1 przypadek), wskazania ortopedyczne (1 przypadek), oraz położenie miednicowe płodu (1 przypadek). U wszystkich pacjentek z tej podgrupy poród odbył się o czasie (>37 tygodnia ciąży).



cc – cięcie cesarskie

**Rycina 32. Procentowe zróżnicowanie wskazań do cięcia cesarskiego w podgrupie III.**

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w ilości porodów ukończonych cięciem cesarskim pomiędzy grupami ( $p=0,0169$ )

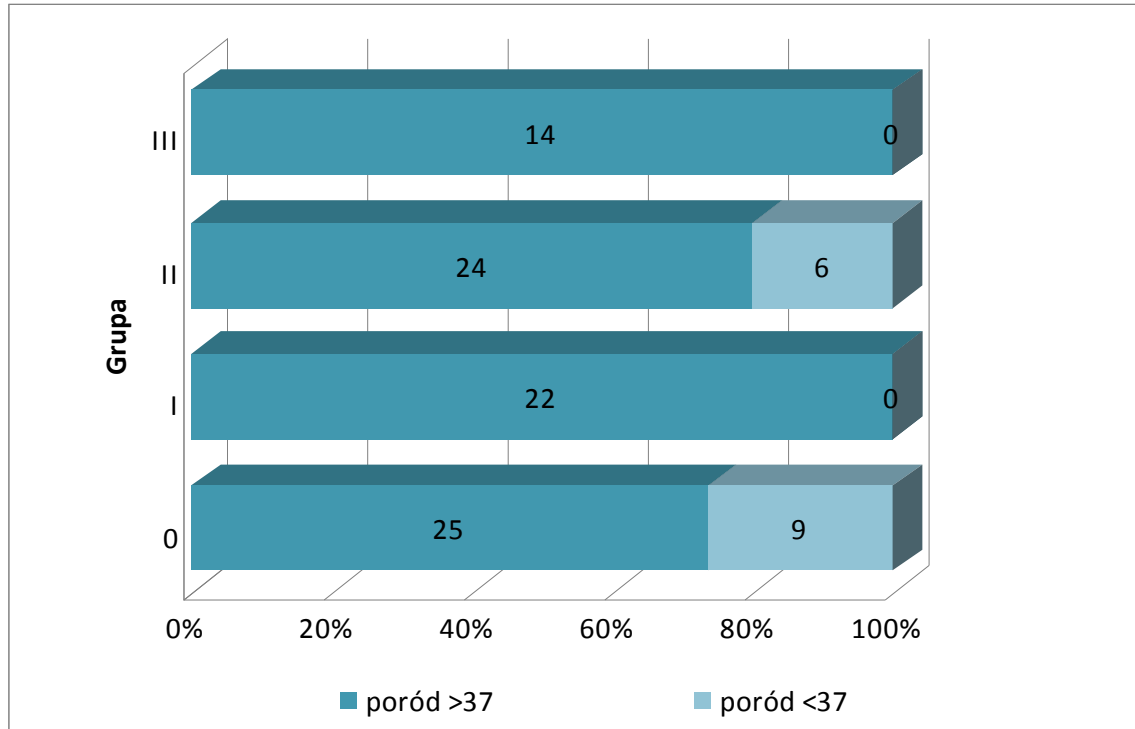


psn – poród siłami natury

cc – cięcie cesarskie

**Rycina 33. Porównanie ilości porodów siłami natury oraz ukończonych cięciem cesarskim pomiędzy grupą kontrolną- 0; podgrupą I; podgrupą II; podgrupą III.**

Występuje istotna statystycznie różnica w częstości występowanie porodów przedwczesnych (<37 tygodnia ciąży) między grupami ( $p=0,0089$ ).



**Rycina 34. Porównanie częstości występowania porodów przedwczesnych (< 37 tygodnia ciąży) i o czasie (>37 tygodnia ciąży) pomiędzy grupą kontrolną- 0; podgrupą I; podgrupą II; podgrupą III).**

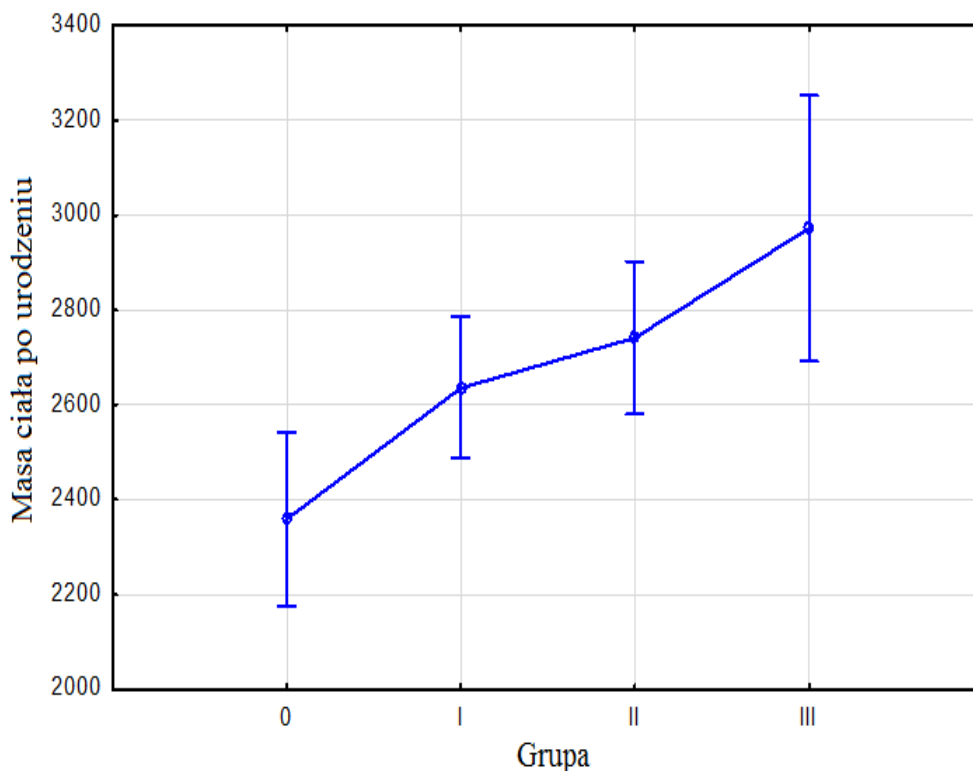
## Analiza stanu pourodzeniowego noworodka

### Masa ciała po urodzeniu

Średnia masa ciała noworodka po urodzeniu w grupie kontrolnej wynosiła 2358,67g +/- 525g (Mediana 2280g); podgrupie I 2635,45g +/- 336 (Mediana 2670g); podgrupie II 2741,63g +/- 428 (Mediana 2815g); podgrupie III 2972,857g +/- 486 (Mediana 2915g).

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w masie urodzeniowej noworodka pomiędzy grupą kontrolną, a grupami badanymi, w szczególności między grupą kontrolną, a podgrupą II ( $p=0,0167$ ), grupą kontrolną, a podgrupą I ( $p=0,454$ ) oraz między grupą kontrolną i podgrupą III ( $p=0,0002$ ).

Wykres średnich i przed. ufności (95,00 %)



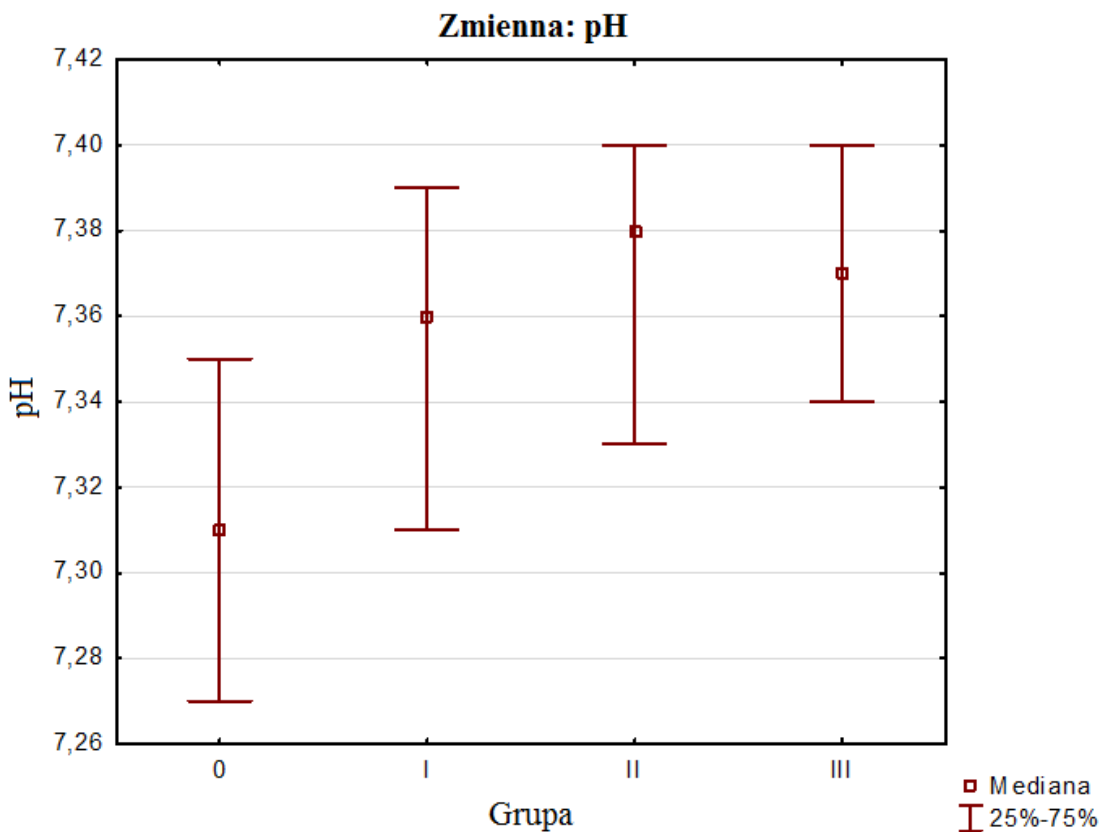
Rycina 35. Porównanie mas urodzeniowych noworodków pomiędzy grupą kontrolną- 0; podgrupą I; podgrupą II; podgrupą III.

### Gazometria krwi pępowinowej (wartości pH i BE )

Średnia wartość pH w grupie kontrolnej wynosiła 7,29 +/- 0,11 (Minimum 6,80, Maximum 7,42, Mediana 7,31); podgrupie I 7,27 +/- 1,3 (Minimum 7,06, Maximum 7,46, Mediana 7,36); podgrupie II 7,36 +/- 0,05 (Minimum 7,22, Maximum 7,47, Mediana 7,38); podgrupie III 7,36 +/- 0,05 (Minimum 7,27, Maximum 7,47, Mediana 7,37), podczas gdy średnia wartość niedoboru zasad w grupie kontrolnej wynosiła -2,5 +/- 4,1 (Mediana -0,6); podgrupie I -2,5 +/- 3,3 (Mediana -1,5) ; podgrupie II -1,1 +/- 1,9 (Mediana -0,9); podgrupie III -2,1 +/- 2,6 (Mediana - 2,0)

Nie ma istotnie statystycznego zróżnicowania w wartości niedoboru zasad między grupami ( $p=0,6293$ )

Istnieje istotne statystycznie zróżnicowanie w wartości pH między grupami ( $p=0,0025$ ), w szczególności pomiędzy grupą kontrolną, a podgrupą II ( $p=0,0025$ ).



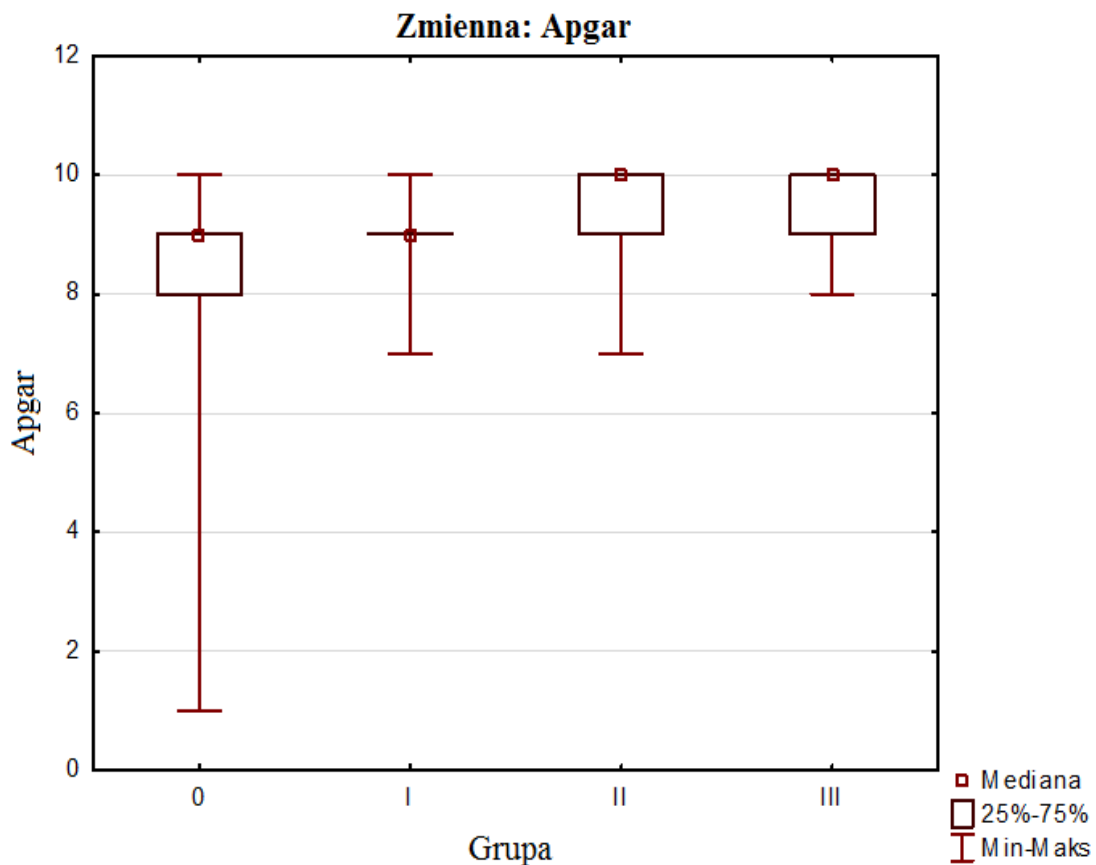
**Rycina 36. Porównanie wartości pH krwi pępowinowej pomiędzy grupą kontrolną-0; podgrupa I; podgrupa II; podgrupa III.**



## Apgar

W grupie kontrolnej minimalna ilość punktów jaką przyznano noworodkowi w skali Apgar w pierwszej i piątej minucie po porodzie wynosiła 1, maksymalna 10. W podgrupie I i II przyznawano noworodkom od 7 do 10 punktów. W podgrupie III natomiast od 8 do 10 punktów.

Występuje istotne statystycznie zróżnicowanie w ilości punktów w skali Apgar przyznawanych noworodkowi w pierwszej i piątej minucie po porodzie między grupami ( $p=0,001$ ), w szczególności między grupą kontrolną, a podgrupą II ( $p=0,001$ ) oraz grupą kontrolną, a podgrupą III ( $p=0,0042$ ). Nie występuje statystycznie istotna różnica w punktacji w skali Apgar pomiędzy grupą kontrolną, a podgrupą I.



**Rycina 37. Porównanie punktacji w skali Apgar pomiędzy grupą kontrolna – 0; podgrupa I; podgrupa II; podgrupa III.**

## 6. Dyskusja

Noworodki, u których rozpoznano wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu ze względu na prawie dziesięciokrotnie większą umieralność okołoporodową, liczne powikłania okołoporodowe oraz problemy zdrowotne w późniejszym wieku, są szczególnym przedmiotem zainteresowania położników. Noworodki o niskiej masie urodzeniowej charakteryzują się większym ryzykiem wystąpienia niedotlenienia okołoporodowego i związanej z nim kwasicy oddechowej oraz metabolicznej, zaburzeń metabolicznych takich jak obniżona sekrecja insuliny, hipoglikemia, hipoproteinemia, hiperglikemia, hipokalcemia. Mogą pojawić się również objawy hypotermii spowodowanej zanikiem tkanki tłuszczowej, a także niewydolność układu immunologicznego. Noworodki z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu obarczone są większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń hematologicznych m.in. leukopenii, trombocytopenii, policytemii oraz powikłań związanych z wcześniactwem. Najczęstszym powikłaniem jest dysplazja oskrzelowo płucna oraz infekcje oddechowe, które poza niedojrzałością układu oddechowego mogą być spowodowane koniecznością zastosowania długotrwałej respiratorapii. Ponadto częstym powikłaniem jest martwicze zapalenie jelit prowadzące do perforacji przewodu pokarmowego, a w związku z zaburzeniem funkcji przewodu pokarmowego oraz przedłużonym żywieniem parenteralnym pojawiają się problemy żywieniowe[75,82-84]. Dzieci, u których w życiu płodowym rozpoznano wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu narażone są na większe ryzyko wystąpienia zaburzeń rozwoju psychofizycznego. Powikłania neurologiczne w tym porażenie mózgowo-rdzeniowe spowodowane niedotlenieniem okołoporodowym jest kolejnym istotnym powikłaniem. Niedotlenienie okołoporodowe częściej powoduje zaburzenia neurologiczne u noworodków z hypotrofią w porównaniu do noworodków eutroficznych[85,86]. Przetrwwały niski wzrost, według niektórych autorów, dotyczy nawet dziesięciu procent dzieci z IUGR[87]. Wpływ IUGR na masę mózgu oraz rozwój intelektualny nie jest do końca poznany. W literaturze znaleźć można różne doniesienia na ten temat. Większość autorów uważa jednak, że dzieci z rozpoznanym wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu wykazują słabszą koordynację ruchową i wzrokową, mają duże problemy z wystawianiem się oraz koncentracją, ponadto charakteryzują się niższym poziomem inteligencji, przez co osiągają słabsze wyniki w nauce[88-92]. Badania wskazują na związek pomiędzy

wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia w wieku dojrzałym otyłości typu brzusznej, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu II[93,94]. Stwierdzono również większe ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca oraz udarów mózgu[95-99]. Niekorzystnym następstwem, zarówno wczesnym jak i późnym, wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu, można byłoby zapobiec opracowując skuteczne metody leczenia tego powikłania ciąży. Brak skutecznych sposobów leczenia IUGR stanowiło główną motywację przy wyborze tematu rozprawy doktorskiej. W badaniach wykazano, że u trzydziestu procent martwo urodzonych płodów stwierdza się wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu, u 50 procent płodów z hypotrofią dochodzi do okołoporodowego niedotlenienia[24]. Dane te wskazują jak istotnym klinicznie problemem jest IUGR. Wczesne rozpoznanie wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu jest niezwykle ważne, ze względu na konieczność intensywnego nadzoru nad ciężarną kobietą i ustalenie optymalnego terminu porodu. Opisywane są liczne przypadki zgonów płodów z IUGR po 36 tygodniu ciąży. Planowe rozwiązanie ciąży w tym czasie dawałoby szansę na ich przeżycie. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, należy rozważyć indukcję porodu lub jeśli istnieją przeciwwskazania do porodu drogami natury należy wykonać cięcie cesarskie. Decyzje o rozwiązaniu ciąży niedonoszonej są trudne. Z jednej strony występuje duże ryzyko wystąpienia powikłań związanych z wcześniactwem, z drugiej natomiast duże ryzyko powikłań związanych z IUGR. Nadzór nad płodem z hypotrofią obejmuje analizę przepływów krwi w wybranych naczyniach krwionośnych płodu z zastosowaniem technik dopplerowskich, ocenę tętna płodu, ocenę profilu biofizycznego oraz objętości płynu owodniowego. Chauhan i wsp. wykazali, że seryjnie wykonywane pomiary ilości płynu owodniowego są niewystarczające w ocenie ryzyka zgonu okołoporodowego płodu. U 90% kobiet z hypotrofią płodu stwierdzono prawidłowy indeks płynu owodniowego (AFI powyżej 5)[100]. W Bułgarii w roku 2011 przeprowadzono badania, których celem była analiza przydatności zastosowania kardiokografii w ciążach powikłanych IUGR. Wykazano 60% czułość oraz 87% swoistość kardiokografii w identyfikacji stanów zagrożenia życia płodu. Udowodniono ponadto, że nieprawidłowy zapis KTG obserwuje się dopiero w późnym stadium niedotlenienia płodu[101]. Prowadzono również badania analizujące zależność pomiędzy wynikami testu biofizycznego, a wartością pH i wartością niedoboru zasad z krwi pępowinowej u płodów, u których rozpoznano wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu. Stwierdzono, że profil biofizyczny płodu

wykonywany jako samodzielne badanie nie jest skuteczną metodą monitorowania płodów z hypotrofią, ze względu na dużą ilość wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych[102]. Gonzalez wraz z zespołem w badaniach dokonali porównania skuteczności zastosowania kardiokografii, profilu biofizycznego oraz badania USG Doppler w ocenie ryzyka umieralności okołoporodowej płodów. Udowodniono, że w przypadku wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu badanie USG Doppler stanowi najlepszą metodę w ocenie ryzyka umieralności okołoporodowej[103]. Badanie dopplerowskie krążenia płodowego nie tylko odgrywa ważną rolę w monitorowaniu rozwoju płodów z ograniczeniem wzrastania, ale również jest przydatną metodą we wczesnej identyfikacji zaburzeń u płodów z hypotrofią. Roy wraz z zespołem w 2012 roku analizowali zależność pomiędzy wynikami badania USG Doppler a stanem pourodzeniowym noworodka z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu. Wykazano większą śmiertelność okołoporodową oraz gorszy stan pourodzeniowy noworodków, u których stwierdzono nieprawidłowe przepływy w badaniu dopplerowskim w porównaniu do śmiertelności okołoporodowej i stanu pourodzeniowego noworodków, u których nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu USG Doppler[104]. Dann i wsp. porównali wartość indeksu pulsacji oraz indeksu oporu tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicy pępowinowej 121 płodów. U 71 z nich stwierdzono wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu, a u 50 nie wykazano żadnych nieprawidłowości. Wartość predykcyjna indeksu oporu oraz pulsacji tętnicy środkowej mózgu w identyfikacji zaburzeń u płodu wynosiła 94% w porównaniu do 83% wartości predykcyjnej dla tętnicy pępowinowej. Czułość RI oraz PI dla tętnicy środkowej mózgu wynosiła 71% w porównaniu do 44% dla tętnicy pępowinowej. Udowodniono, że indeks oporu i pulsacji tętnicy środkowej mózgu oceniane z zastosowaniem technik dopplerowskich stanowiły lepszy wskaźnik identyfikacji zaburzeń u płodów z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu w porównaniu do indeksu oporu i pulsacji dla tętnicy pępowinowej pod względem wartości predykcyjnej oraz czułości[105]. W innych badaniach analizowano przydatność oceny indeksu pulsacji tętnicy pępowinowej i tętnicy środkowej mózgu, a także wskaźnika mózgowo – pępowinowego w monitorowaniu płodów z hypotrofią oraz zastosowanie tych parametrów w ocenie ryzyka okołoporodowego. Wyniki wskazują, że współczynnik mózgowo – pępowinowy jest bardziej przydatnym parametrem stosowanym w monitorowaniu płodów z IUGR oraz stosowanym w ocenie ryzyka okołoporodowego w porównaniu do wartości indeksu pulsacji tętnicy pępowinowej lub tętnicy środkowej mózgu ocenianych osobno.

Ponadto wykazano, że sama wartość indeksu pulsacji tętnicy środkowej mózgu nie jest wiarygodnym wskaźnikiem w przewidywaniu stanów zagrożenia życia płodu[106]. W zależności od nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach dopplerowskich, profilu biofizycznym oraz objętości płynu owodniowego Baschat i wsp. opracowali schemat postępowania w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu. Według tego algorytmu w ciążach powikłanych wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu, w przypadku stwierdzenia prawidłowej objętości płynu owodniowego, prawidłowego profilu biofizycznego płodu oraz przy wzroście oporu naczyniowego w tętnicy pępowinowej, oraz nieprawidłowej wartości współczynnika mózgowo-pępowinowego i prawidłowym przepływie w tętnicy środkowej mózgu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zagrożenia życia płodu podczas porodu zalecana jest ocena profilu biofizycznego co siedem dni oraz badanie dopplerowskie co około 2 tygodnie. Brak lub wsteczny przepływ końcowo – rozkurczowy w tętnicy pępowinowej oraz zwiększenie przepływu przez tętnicę środkową mózgu w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedotlenienia wewnątrzmacicznego oraz zagrożeniem życia płodu podczas porodu profil biofizyczny płodu wykonuje się trzy razy w tygodniu, a badanie dopplerowskie raz w tygodniu. U płodów z hypotrofią, które otrzymały 6 punktów podczas oceny profilu biofizycznego, u których stwierdza się zmniejszoną ilość płynu owodniowego, zwiększony przepływ przez tętnicę środkową mózgu oraz prawidłowe przepływy w przewodzie żylnym, ze względu na początkowe stadium niedotlenienia płodu zalecane jest zakończenie ciąży (w przypadku płodów powyżej 32 tygodnia ciąży) lub stymulację dojrzewania płuc u płodu i powtórne badania po 24 godzinach (u płodów poniżej 32 tygodnia ciąży). Stwierdzenie nieprawidłowego przepływu w przewodzie żylnym oraz prawidłowych lub pulsacyjnych przepływów w żyłę pępowinowej, w ciążach powyżej 32 tygodnia, ze względu na duże ryzyko niedotlenienia okołoporodowego, zwiększone ryzyko śmiertelności okołoporodowej zalecane jest ukończenie ciąży. W przypadku ciąż poniżej 32 tygodnia wymagane jest ciągłe monitorowanie kardiokograficzne czynności serca płodu, stymulacja dojrzewania płuc u płodu oraz wykonywanie badań dopplerowskich trzy razy na dobę. W zależności od progresji zaburzeń podejmuje się decyzję o ukończeniu ciąży[107]. *Fetal Medicine Foundation* (FMF) opisała zmiany poprzedzające wewnątrzmaciczne obumarcie płodu oraz zaproponowała wytyczne dotyczące ustalenia optymalnego terminu porodu. Według tych wytycznych po 34 tygodniu ciąży wskazaniem do zakończenia ciąży jest stwierdzenie wysokiego wskaźnika pulsacji w tętnicach

pępowinowych lub wysokiego indeksu pulsacji w przewodzie żylnym lub niskiego indeksu pulsacji w tętnicy środkowej mózgu lub indeksu płynu owodniowego poniżej piątego percentyla. Brak przepływu końcowo- rozkurczowego w tętnicy pępowinowej lub brak fali wstecznej w przewodzie żylnym lub największa kieszonka płynu owodniowego poniżej 2 centymetrów oraz brak ruchów płodu pomiędzy 31 a 33 tygodniem według FMF jest wskazaniem do ukończenia ciąży. Pomiędzy 28 a 30 tygodniem zakończenie ciąży rozważyć należy w przypadku stwierdzenia wstecznego przepływu w przewodzie żylnym lub odwrócenia przepływu końcowo- rozkurczowego w tętnicy pępowinowej z jednoczesnym stwierdzeniem największej kieszonki płynu owodniowego poniżej 2 centymetrów i brakiem ruchów płodu. Stwierdzenie wstecznego przepływu w przewodzie żylnym wraz z odwróceniem przepływu końcowo- rozkurczowego w tętnicy pępowinowej z jednoczesnym stwierdzeniem największej kieszonki płynu owodniowego poniżej 2 centymetrów i brakiem ruchów płodu zgodnie z wytycznymi Fetal Medicine Foundation jest wskazaniem do ukończenia ciąży przed 28 tygodniem[108]. W przypadku rozpoznania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu ważne jest ustalenie etiologii. Rokowanie oraz dalsze postępowanie zależy od przyczyn, która prowadzi do zahamowania wzrastania. Niepomyślne rokowanie wiąże się przede wszystkim ze współistnieniem zakażeń, wad genetycznych, aberracji chromosomowych. Nie opracowano dotychczas skutecznych metod leczenia hypotrofii płodu. W piśmiennictwie znaleźć można prace na temat zastosowania „reżimu łóżkowego” (bed rest) w leczeniu hypotrofii. Uważa się, że w pozycji leżącej zwiększa się przepływ krwi przez macicę, a tym samym zwiększa się transport składników odżywczych oraz tlenu do płodu. Brak jednak jednoznacznych dowodów na skuteczność tej metody w leczeniu IUGR przy stwierdzonym zwiększonym ryzyku choroby zakrzepowo – zatorowej. Gulmezoglu i Hofmeyr ocenili skuteczność zastosowania „reżimu łóżkowego” w hypotrofii płodu. Stwierdzono różnicę w szacunkowej masie płodów (EFW) oraz masie urodzeniowej noworodków pomiędzy pacjentkami hospitalizowanymi w szpitalu, a pacjentkami monitorowanymi ambulatoryjnie. Różnica jednak okazała się nieistotna statystycznie[109]. Prawidłowe odżywianie się matki również ma wpływ na rozwój płodu. Ramakrishna i wsp. przeprowadzili randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą. W badaniach tych oceniano efekt suplementacji kwasu dokozaheksaenowego w czasie ciąży na masę urodzeniową noworodka. Stwierdzono wyższą masę urodzeniową noworodków kobiet, u których zastosowano suplementację kwasem

dokozaheksaenowym[110]. Przedmiotem licznych badań było zastosowanie L – argininy w hypotrofii płodu. Zastosowanie L- argininy poprawia przepływ maciczno – łożyskowy poprzez wzrost stężenia tlenu azotu we krwi. Tlenek azotu działając bezpośrednio na mięśniówkę naczyń krwionośnych powoduje ich rozszerzenie. W badaniach randomizowanych z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych przez Neri i wsp. oceniono wpływ zastosowania L – argininy (ARG) jako donora tlenu azotu na krążenie maciczno- łożyskowe w trzecim trymestrze ciąży. Wykazali oni istotne statystycznie zmniejszenie oporu maciczno- łożyskowego po zastosowaniu L- argininy[111]. Rytlewski i wsp. badali wpływ doustnej suplementacji L – argininy na profil biofizyczny płodu, krążenie maciczno- łożyskowe oraz stan pourodzeniowy noworodka. Stwierdzono większy przyrost masy ciała płodu, lepsze wyniki profilu biofizycznego, a także zmniejszenie indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej oraz lepszy stan pourodzeniowy noworodka wśród pacjentek otrzymujących 3 gramy L – argininy w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo[112]. W terapii hypotrofii płodu próbowano również stosować kwas acetylosalicylowy. Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce i leczeniu nadciśnienia indukowanego ciążą oraz wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu stało się przedmiotem licznych badań. W wieloośrodkowych badaniach FLASP (FOGSI Low Dose Aspirin Study) wykazano zmniejszoną częstość występowania IUGR oraz stanu przedrzucawkowego, u pacjentek, u których zastosowano profilaktyczne dawki kwasu acetylosalicylowego (75 mg) przed 16 tygodniem ciąży. Leitich wraz z zespołem, po zastosowaniu u kobiet ciężarnych profilaktycznych dawek kwasu acetylosalicylowego (75mg) stwierdzili istotny statystycznie spadek częstości występowania hypotrofii płodu. Nie wykazano jednak istotnego statystycznie zmniejszenia umieralność okołoporodowej płodów po zastosowaniu profilaktycznych dawek kwasu acetylosalicylowego u tych kobiet[113]. Obecnie duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem sildenafilu (inhibitor fosfodiesterazy), leku rozszerzającego światło naczyń krwionośnych. Von Dadelszen i wsp. w badaniach zastosowali 25 miligramów sildenafilu trzy razy dziennie aż do momentu porodu, u kobiet z rozpoznaniem wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu. Do badań zakwalifikowano płody o obwodzie brzucha poniżej 5 percentyla oraz o szacunkowej masie poniżej 600 gram (lub płody poniżej 25 tygodnia ciąży). U pacjentek, u których zastosowano sildenafil wykazano istotny statystycznie zwiększenie obwodu brzucha u płodu[114]. Brak opracowania skutecznych metod leczenia wiąże się prawdopodobnie z różnorodną etiologią wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu

płodu. Uważa się jednak, że za 30 % przypadków hypotrofii płodu odpowiada niewydolność łożyska. Widoczne w badaniu histopatologicznym ogniska niedokrwienne, zawały czy też skrzepy w naczyniach krwionośnych popłodu po stronie matki znacznie ograniczają przepływ krwi między matką a płodem[115]. Zmiany w łożysku, które powodują niewydolność krążenia maczyno-płodowego mogą w konsekwencji prowadzić do wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu. Zastosowanie preparatów zapobiegających krzepnięciu krwi w naczyniach krwionośnych w takich przypadkach byłoby uzasadnione. Antykoagulantem stosowanym w sytuacji, gdy trzeba uzyskać efekt przeciwkrzepliwy w ciąży są heparyny drobnocząsteczkowe. Przy wyborze tematu rozprawy doktorskiej kierowałam się koniecznością przeprowadzenia dalszych badań w poszukiwaniu skutecznych metod leczenia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu. Biorąc pod uwagę fakt, że za główną przyczynę hypotrofii płodu uważa się niewydolność łożyska spowodowaną m.in. skrzeplinami w naczyniach łożyska postanowiłam ocenić skuteczność zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych u pacjentek obciążonych tym powikłaniem.

W niniejszej pracy porównano nie tylko średni przyrost masy ciała płodu pomiędzy grupami badanymi, a grupą kontrolną, ale również oceniono zależność pomiędzy zastosowaniem enoksaparyny, kwasu acetylosalicylowego łącznie z enoksaparyną oraz samego kwasu acetylosalicylowego, a wynikami badania USG Doppler, częstością występowania porodów przedwczesnych oraz ilością porodów ukończonych cięciem cesarskim, w tym głównie ze wskazań zagrożenie życia płodu. Oceniono ponadto wpływ zastosowanych preparatów na wyniki badań laboratoryjnych oraz zależność pomiędzy stanem pourodzeniowym noworodka, a rodzajem zastosowanego leczenia. Na otrzymane wyniki nie miał wpływu wiek pacjentek, tydzień ciąży w którym zostały przyjęte do Oddziału Patologii Ciąży oraz czas hospitalizacji i monitorowania pacjentek w oddziale. Na podstawie otrzymanej analizy statystycznej stwierdzono, że średni przyrost masy ciała płodu był istotnie statystycznie większy wśród pacjentek otrzymujących enoksaparynę oraz enoksaparynę i kwas acetylosalicylowy, w porównaniu do średniego przyrostu masy ciała płodu u pacjentek z grupy kontrolnej. Większy średni przyrost masy ciała płodu stwierdzono u pacjentek otrzymujących wyłącznie enoksaparynę. Ponadto nie stwierdzono istotnego statystycznie większego średniego przyrostu masy ciała płodu, u pacjentek otrzymujących wyłącznie kwas



acetylosalicylowy. Yu wraz z zespołem w badaniach przeprowadzonych w 2004 roku w Chinach otrzymali podobne wyniki. Dokonali porównania przyrostu masy ciała płodu u pacjentek otrzymujących heparyny drobnocząsteczkowe oraz u pacjentek z grupy kontrolnej (które nie otrzymywały żadnych leków). Poza znamienne większym przyrostem masy ciała płodu w grupie pacjentek otrzymujących heparyny drobnocząsteczkowe stwierdzili również większą masę urodzeniową noworodków, wydłużenie czasu trwania ciąży, zmniejszenie wartości współczynnika S/D, indeksu pulsacji oraz indeksu oporu w przepływach tętnicy pępowinowej, a także większy odsetek noworodków ocenionych na 8 i więcej punktów w skali Apgar z tej grupy badanej[116]. Ta sama grupa badaczy w roku 2010 potwierdziła dotychczas otrzymane wyniki. Wykazali większy przyrost masy ciała płodów, których matki poddane były terapii heparyną drobnocząsteczkową w porównaniu do grupy kontrolnej[74].

W pracy przedstawiono wyniki, które przemawiają za brakiem istotnego statystycznie wpływu zastosowanych preparatów (enoksaparyna, kwas acetylosalicylowy) na poziom płytek krwi, czas kaolinowo-kefalinowy, poziom antytrombiny III, wartość INR, oraz poziom D-dimerów i fibrynogenu. Stwierdzono natomiast skrócenie czasu protrombinowego wśród pacjentek otrzymujących kwas acetylosalicylowy oraz kwas acetylosalicylowy łącznie z enoksaparyną w stosunku do pacjentek z grupy kontrolnej. Najistotniejsze skrócenie czasu protrombinowego zanotowano w grupie pacjentek otrzymujących kwas acetylosalicylowy łącznie z enoksaparyną. Nie stwierdzono istotnego statystycznie skrócenia czasu protrombinowego u pacjentek, u których zastosowano enoksaparynę w porównaniu do pacjentek z grupy kontrolnej. W badaniach przeprowadzonych przez Yu i wsp. również nie stwierdzono istotnego wpływu terapii heparyną drobnocząsteczkową na poziom płytek krwi, czas protrombinowy, czy też czas kaolinowo-kefalinowy[116].

Zaburzenia przepływów naczyniowych ocenianych w badaniu ultrasonograficznym technikami dopplerowskimi stwierdzono wyłącznie w grupie kontrolnej oraz w grupie pacjentek otrzymujących enoksaparynę łącznie z kwasem acetylosalicylowym. Odsetek nieprawidłowych przepływów był znacząco większy w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu USG Doppler w grupie pacjentek otrzymujących tylko enoksaparynę oraz grupie pacjentek otrzymujących tylko kwas acetylosalicylowy. Badania nad wpływem heparyny drobnocząsteczkowej na poprawę przepływów naczyniowych w USG Doppler prowadzili również Yu i wsp. Stwierdzili oni zmniejszenie wartości współczynnika S/D, indeksu pulsacji oraz indeksu oporu w

tętnicy pępowinowej wraz z wiekiem ciążowym u pacjentek, u których stosowano heparyny drobnocząsteczkowe[117].

Wyniki przedstawione w pracy wskazują na większy odsetek wykonywanych cięć cesarskich u pacjentek z grupy kontrolnej w porównaniu do pacjentek z grup badanych. Najniższy odsetek cięć cesarskich stwierdzono w grupie pacjentek otrzymujących wyłącznie enoksaparynę. Żadnym ze wskazań do cięcia cesarskiego w tej grupie pacjentek nie był stan zagrożenia życia płodu. Ponadto stwierdzono mniejszą ilość cięć cesarskich w grupie pacjentek otrzymujących enoksaparynę i kwas acetylosalicylowy w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących wyłącznie kwas acetylosalicylowy. W obydwu grupach głównym wskazaniem do cięcia cesarskiego był stan zagrożenia życia płodu. W literaturze światowej nie udało się znaleźć prac poruszających to zagadnienie. W niniejszej pracy udowodniono również wpływ zastosowania enoksaparyny na częstość występowania porodów przedwczesnych. U wszystkich pacjentek, u których zastosowano enoksaparynę, a także u pacjentek, u których zastosowano wyłącznie kwas acetylosalicylowy porody odbyły się powyżej 37 tygodnia ciąży. Stwierdzono częstsze występowanie porodów przedwczesnych (< 37 tygodnia ciąży) wśród pacjentek z grupy kontrolnej w porównaniu do pacjentek, które otrzymywały enoksaparynę z kwasem acetylosalicylowym.

Analizie poddano również stan pourodzeniowy noworodka. Wykazano, że w grupie kontrolnej znamienne gorszy był stan pourodzeniowy noworodków w porównaniu do grup badanych. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości pH krwi pępowinowej wśród pacjentek otrzymujących enoksaparynę łącznie z kwasem acetylosalicylowym przy braku wpływu enoksaparyny i kwasu acetylosalicylowego na wartości deficytu zasad. Nie stwierdzono istotnych statystycznie wyższych wartości pH krwi pępowinowej pomiędzy pacjentkami z grupy kontrolnej, a pacjentkami otrzymującymi enoksaparynę lub wyłącznie kwas acetylosalicylowy. Zaobserwowano niższą punktację w skali Apgar w pierwszej i piątej minucie po porodzie wśród noworodków pacjentek z grupy kontrolnej w porównaniu do pacjentek otrzymujących wyłącznie enoksaparynę oraz łącznie z kwasem acetylosalicylowym. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w punktacji w skali Apgar pomiędzy grupą kontrolną, a grupą, u której zastosowano wyłącznie kwas acetylosalicylowy. Wykazano ponadto wyższą masę urodzeniową noworodków w grupach badanych w porównaniu do masy urodzeniowej noworodków z grupy kontrolnej. Najwyższą masę urodzeniową zanotowano w grupie pacjentek otrzymujących wyłącznie enoksaparynę. Ponadto

stwierdzono wyższą masę urodzeniową noworodków z grupy pacjentek otrzymujących enoksaparynę łącznie z kwasem acetylosalicylowym w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących wyłącznie kwas acetylosalicylowy.

Wyniki przedstawione w tej pracy są w większości zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy. Nowością jest porównanie skuteczności zastosowania kwasu acetylosalicylowego i enoksaparyny w ciążach powikłanych hypotrofią płodu. Ponadto dokonano porównania skuteczności jednoczesnego podawania zarówno kwasu acetylosalicylowego oraz enoksaparyny. Otrzymane wyniki z dużym prawdopodobieństwem wskazują, że zastosowanie enoksaparyny w ciążach powikłanych wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu wpływa w znaczący sposób, w porównaniu do działania kwasu acetylosalicylowego lub kwasu acetylosalicylowego łącznie z enoksaparyną, na zwiększenie przyrostu masy ciała płodu w kolejnych tygodniach ciąży. Potwierdzono znacząco mniejszą ilość cięć cesarskich oraz lepszy stan pourodzeniowy noworodków wśród pacjentek, które otrzymywały enoksaparynę. Udowodniono również korzystny wpływ enoksaparyny na zmniejszenie częstości występowania nieprawidłowych przepływów naczyniowych w USG Doppler oraz częstości występowania porodów przedwczesnych. W tym przypadku nie wykazano jednak wyższości zastosowania enoksaparyny nad skutecznością działania kwasu acetylosalicylowego. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na ich dużą przydatność w poszukiwaniu nowych metod terapeutycznych wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu.

## 7. Wnioski

1. Zastosowanie leczenia w postaci enoksaparyny oraz enoksaparyny z kwasem acetylosalicylowym w sposób istotny statystycznie zwiększa przyrost masy ciała płodu w ciążach powikłanych IUGR.
2. Największy przyrost masy ciała płodu obserwuje się w przypadku stosowania monoterapii w postaci enoksaparyny.
3. Przyrost masy ciała płodu w przypadku stosowania tylko kwasu acetylosalicylowego nie jest istotny statystycznie.
4. Zastosowanie enoksaparyny w sposób istotny statystycznie zmniejsza częstość występowania nieprawidłowych przepływów w badaniu USG Doppler oraz zmniejsza ilość porodów przedwczesnych.
5. Terapia w postaci enoksaparyny podawanej podskórnie może stać się skuteczną formą leczenia w przypadku IUGR.

## Streszczenie

### **Wstęp**

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu odnosi się do sytuacji w której płód nie zdołał osiągnąć pożądanej masy dla danego wieku ciążowego. Nie wykorzystał w pełni swojego genetycznego potencjału wzrastania z powodu nieprawidłowości, które wystąpiły w okresie życia płodowego. IUGR rozpoznajemy gdy podczas wykonywanych co najmniej dwukrotnie pomiarach masy ciała płodu, w odstępach dwutygodniowych, stwierdza się zbyt wolne tempo jego wzrastania oraz (nie jest to warunek konieczny do rozpoznania IUGR) gdy masa ciała płodu i/lub urodzeniowa długość ciała noworodka wynosi poniżej 10 centyla dla danego wieku ciążowego[15]. Częstość występowania hypotrofii płodu zależy przede wszystkim od populacji, która została poddana badaniu, położenia geograficznego oraz od percentyla na siatkach centylowych, który został wybrany jako wartość graniczna w celu wskazania nieprawidłowego wzrostu. Uważa się, że u około 25% do 33% noworodków, których masa urodzeniowa wynosiła mniej niż 2500g, rozpoznaje się wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu[11]. W krajach rozwijających się od ok. 6 do 30% ciąż powikłanych jest wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu[3,18]. W krajach rozwiniętych problem hypotrofii płodu dotyczy od 3% do 10% wszystkich ciąż. Etiologia wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu jest wieloczynnikowa. Czynniki wpływające na powstawanie hypotrofii płodu mogą być pochodzenia matczynego, łożyskowego lub płodowego. Czynniki matczne to niski wzrost, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, nadczynność tarczycy, choroby układu krążenia, choroby nerek, astma, terapia lekami przede wszystkim beta blokerami, lekami przeciwdrgawkowymi, sterydami, ale także nieprawidłowa budowa macicy oraz wiek pacjentki < 16 i > 35 roku życia. Do ważnych czynników matczynych zaliczamy również niski status socjoekonomiczny, nieprawidłowe odżywianie matki (niskie BMI) oraz jej uzależnienia głównie od alkoholu, papierosów. Czynniki łożyskowe to przede wszystkim nieprawidłowa budowa i niewydolność łożyska. Ważne czynniki płodowe to czynniki genetyczne, infekcje, wrodzone bloki metaboliczne, ciąża mnoga[15]. Wyróżniamy dwa typy hypotrofii płodu: typ symetryczny i asymetryczny. Wewnątrzmaciczne ograniczenia wzrastania płodu o typie symetrycznym (proporcjonalnym) stanowi około 20% wszystkich przypadków hypotrofii. Powstaje w wyniku w działania czynnika szkodliwego na płód we wczesnej fazie jego rozwoju. Ten

typ ograniczenia wzrostu płodu rozpoznajemy głównie przed 32 tygodniem ciąży[21] i związany jest z symetrycznym zmniejszeniem wszystkich wymiarów ciała płodu (obwód głowy, obwód brzucha, długość kości udowej) oraz zmniejszeniem objętości narządów wewnętrznych. Typ asymetryczny (nieproporcjonalny) najczęściej rozpoznawany jest po 32 tygodniu ciąży[21]. Występuje w 70 do 80% przypadków hypotrofii. Charakteryzuje się znacznym zmniejszeniem obwodu brzucha płodu, oraz długości kości udowej przy prawidłowym obwodzie głowy.

Obecnie nie ma skutecznych metod leczenia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu. Poprawę perfuzji łożyskowej obserwujemy po zastosowanie reżimu łożkowego[65]. Korzystne również wydaje się zastosowanie diety wysokoenergetycznej, suplementacji witaminowej i tlenoterapii co wykazali w swoich badaniach Battaglia i wsp.[68]. Przeprowadzono także liczne badania oceniające skuteczność zastosowania kwasu acetylosalicylowego oraz L- argininy w leczeniu hypotrofii[68-73]. W literaturze znaleźć możemy również nieliczne prace na temat stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w ciążyach powikłanych IUGR. Shen i wsp. wykazali większy przyrost masy ciała płodów, a także większą masę urodzeniową noworodków matek, u których zastosowano heparynę w porównaniu do przyrostu masy ciała płodów i masy urodzeniowej noworodków matek z grupy kontrolnej[74]. Obecnie duże nadzieje pokłada się w zastosowaniu hormonu wzrostu (GH) oraz insulinopodobnego czynnika wzrost (IGF-1) w leczeniu IUGR[75].

### **Cel pracy**

Celem pracy jest analiza przydatności zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych w hypotrofii płodu.

### **Materiał i Metodyka**

Materiał stanowiło 100 pacjentek hospitalizowanych w Oddziale Patologii Ciąży Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kaliszu w latach 2008 – 2013. U pacjentek rozpoznano wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, na podstawie pomiarów ultrasonograficznych, przeprowadzonych co najmniej dwukrotnie w odstępie jednego tygodnia, i u których przewidywana masa ciała płodu wynosiła poniżej 10 percentyla dla danego tygodnia ciąży. Pacjentki zakwalifikowano do dwóch grup. Do pierwszej grup zakwalifikowano n=34 pacjentki, u których rutynowo wykonane były badanie położnicze, badanie ultrasonograficzne (w tym głównie ocena przyrostu masy ciała

płodu w kolejnych tygodniach ciąży), badanie przepływów naczyniowych z zastosowaniem technik dopplerowskich (naczyń pępowinowych oraz tętnicy środkowej mózgu płodu), badania laboratoryjne (w tym poziom płytek krwi, czas kaolinowo-kefalinowy, czas protrombinowy) oraz poddano ocenie stan pourodzeniowy noworodka. Ta część badań miała charakter badań retrospektywnych, a pacjentki zaliczone do tej grupy stanowiły grupę kontrolną. Do drugiej grupy (grupy badanej) zakwalifikowano n=66 pacjentek. W tej grupie oprócz rutynowo wykonywanych badań diagnostycznych zastosowano enoksaparynę podawaną podskórnie w dawce 0,4 ml raz dziennie oraz/lub kwas acetylosalicylowy podawany doustnie w dawce 75 mg raz dziennie. Pacjentki z grupy badanej podzielono na trzy podgrupy. Do pierwszej podgrupy (n=22) zaliczono pacjentki, które otrzymywały przez cały okres obserwacji wyłącznie kwas acetylosalicylowy. Drugą podgrupę (n=30) stanowiły pacjentki, u których łącznie z kwasem acetylosalicylowym podawano enoksaparynę. W trzeciej podgrupie (n=14) u pacjentek zastosowano jedynie enoksaparynę. U pacjentek zarówno z pierwszej, drugiej jak i trzeciej podgrupy, kwas acetylosalicylowy oraz/lub enoksaparynę włączono w chwili przyjęcia do Oddziału Patologii Ciąży i kontynuowano podawanie do momentu rozwiązania ciąży. Analizie poddano badanie położnicze, wyniki badań laboratoryjnych (PLT, INR, APTT, PT, AT III, D-dimery, fibrynogen), badanie ultrasonograficzne (ocena przyrostu masy ciała płodu w kolejnych tygodniach ciąży), przepływy naczyniowe w USG Doppler (tętnica środkowa mózgu, tętnica pępowinowa, żyła pępowinowa), stan pourodzeniowy noworodka (Agar w 1 i 5 minucie po porodzie, wartości pH i BE, masa urodzeniowa noworodka).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr. 153/12.

Otrzymane wyniki poddane zostały analizie statystycznej przy użyciu programu CSS – STATISTICA v.10, zastosowano test Shapiro-Wilka oraz test Kruskala Wallisa z testem Dunna dla wielokrotnych porównań.

## **Wyniki**

Analizie statystycznej poddano poziom płytek krwi (PLT), czas protrombinowy (PT), międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), czas kaolinowo-kefalinowy (ApTT), antytrombinę III (AT III), D-dimery, oraz fibrynogen. Badania wykonywane były dwukrotnie w chwili przyjęcia pacjentek do szpitala (1), oraz po zakończonym okresie obserwacji w Oddziale Patologii Ciąży, bezpośrednio przed porodem (2). Nie

stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w wartości płytek krwi, INR, APTT, AT III, D- dimerów, fibrynogenu oraz PT (oznaczonego w chwili przyjęcia pacjentek do Oddziału Patologii Ciąży). Występuje istotne statystycznie zróżnicowanie między grupami ( $p=0,0028$ ) w wartości czasu protrombinowego oznaczonego po zakończeniu hospitalizacji pacjentek, w szczególności między grupą kontrolną, a podgrupą II ( $p=0,0034$ ) oraz grupą kontrolną i podgrupą I ( $p=0,0493$ ).

Średni przyrost masy ciała płodu na tydzień w grupie kontrolnej wynosił 128 g; w podgrupie I 184,88g; podgrupie II 193,06g; podgrupie III 245,53g. Stwierdzono istotny statystycznie większy średni przyrost masy ciała płodu pomiędzy grupą kontrolną, a podgrupą II ( $p=0,006$ ) oraz pomiędzy grupą kontrolną, a podgrupą III ( $p<0,001$ ). Nie stwierdzono istotnego statystycznie zróżnicowania w średnim przyroście masy ciała płodu pomiędzy grupą kontrolną, a podgrupą I.

Wśród 34 pacjentek z grupy kontrolnej u 9 (26,47 %) stwierdzono nieprawidłowe przepływy w badaniu USG Doppler, natomiast u 25 (73,53%) pacjentek z tej grupy przepływy oceniono jako prawidłowe. W podgrupie II na 30 badanych kobiet u 28 (93,33%) przepływy naczyniowe były prawidłowe, a u 2 (6,67%) pacjentek stwierdzono objawy centralizacji krążenia. U wszystkich pacjentek z podgrupy I ( $n= 22$ ) oraz podgrupy III ( $n=14$ ) przepływ w tętnicy środkowej mózgu, tętnicy pępowinowej oraz żyły pępowinowej oceniono jako prawidłowe. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w przepływach naczyniowych ocenianych w USG technikami dopplerowskimi pomiędzy badanymi grupami ( $p=0,0051$ ).

W grupie kontrolnej u 12 pacjentek (35,29%) poród ukończył się siłami natury, a u 22 pacjentek (64,71%) poród ukończono cięciem cesarskim. U 25 (73,53%) pacjentek w tej grupie poród odbył się > 37 tygodnia ciąży, a u 9 pacjentek (26,47%) <37 tygodnia ciąży. Wśród 22 pacjentek w podgrupie I 50 % urodziło siłami natury, 50 % poprzez cięcie cesarskie. Poród >37 tygodnia ciąży odbył się u wszystkich pacjentek z tej grupy. W podgrupie II na 30 badanych pacjentek poród siłami natury odbył się u 20 z nich (66,67%), a cięcie cesarskie u 10 (33,33%). Wśród pacjentek z tej podgrupy poród >37 tygodnia ciąży dotyczył 24 kobiet (80 %), natomiast poród < 37 tygodnia ciąży dotyczył 6 kobiet (20 %). Wśród 14 badanych pacjentek w podgrupie III 78,57 % (11 pacjentek) urodziło siłami natury, a tylko u 3, 43% (3 pacjentki) stwierdzono wskazania do rozwiązania porodu cięciem cesarskim. U wszystkich pacjentek z tej podgrupy poród



odbył się >37 tygodnia ciąży. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w ilości porodów ukończonych cięciem cesarskim pomiędzy badanymi grupami ( $p=0,0169$ ). Występuje istotna statystycznie różnica w częstości występowanie porodów <37 tygodnia ciąży między badanymi grupami ( $p=0,0089$ ).

Średnia masa ciała noworodka po urodzeniu w grupie kontrolnej wynosiła 2358,67g +- 525g; podgrupie I 2635,45g +- 336g; podgrupie II 2741,63g +- 428g; podgrupie III 2972,85g +- 486g. Istnieje statystycznie istotna różnica w masie urodzeniowej noworodka pomiędzy badanymi grupami ( $p=0,0002$ ), w szczególności między grupą kontrolną, a podgrupą II ( $p=0,0167$ ), grupą kontrolną, a podgrupą I ( $p=0,454$ ) oraz między grupą kontrolną i podgrupą III ( $p=0,0002$ ).

Średnia wartość pH krwi pępowinowej w grupie kontrolnej wynosiła 7,29 +- 0,11; podgrupie I 7,06 +- 1,3; podgrupie II 7,36 +- 0,05; podgrupie III 7,36 +- 0,05, podczas gdy średnia wartość deficytu zasad w grupie kontrolnej wynosiła -2,5 +- 4,1; podgrupie I -2,5 +- 3,3; podgrupie II -1,1 +- 1,9; podgrupie III -2,1 +- 2,6. Nie ma istotnie statystycznego zróżnicowania w wartości deficytu zasad między badanymi grupami ( $p=0,6293$ ). Istnieje istotne statystycznie zróżnicowanie w wartości pH między grupami ( $p=0,0025$ ), w szczególności pomiędzy grupą kontrolną, a podgrupą II ( $p=0,0025$ ).

W grupie kontrolnej minimalna ilość punktów jaką przyznano noworodkowi w skali Apgar w pierwszej i piątej minucie po porodzie wynosiła 1, maksymalna 10. W podgrupie I i II przyznawano noworodkom od 7 do 10 punktów. W podgrupie III natomiast od 8 do 10 punktów. Występuje istotne statystycznie zróżnicowanie między grupami w punktacji w skali Apgar ( $p=0,001$ ), w szczególności między grupą kontrolną, a podgrupą II ( $p=0,001$ ) oraz grupą kontrolną, a podgrupą III ( $p=0,0042$ ).

## **Wnioski**

1. Zastosowanie leczenia w postaci enoksaparyny oraz enoksaparyny z kwasem acetylosalicylowym w sposób istotny statystycznie zwiększa przyrost masy ciała płodu w ciążach powikłanych IUGR.
2. Największy przyrost masy ciała płodu obserwuje się w przypadku stosowania monoterapii w postaci enoksaparyny.

3. Przyrost masy ciała płodu w przypadku stosowania tylko kwasu acetylosalicylowego nie jest istotny statystycznie.
4. Zastosowanie enoksaparyny w sposób istotny statystycznie zmniejsza częstość występowania nieprawidłowych przepływów w badaniu USG Doppler oraz zmniejsz ilość porodów przedwczesnych.
5. Terapia w postaci enoksaparyny podawanej podskórnie może stać się skuteczną formą leczenia w przypadku IUGR.

## Summary

### **Introduction**

Intrauterine growth restriction (retardation) refers to the situation in which fetus was unable to achieve required growth (specifically weight) expected in respective gestational age. It didn't make the most of his genetic growth potential due to anomalies occurred during fetal life. IUGR may be suspected and recognized based on fetus weight measurements performed at least twice in 2 weeks intervals, where significantly much too slow growth rate has been stated and (it is however not sufficient IUGR recognition condition) where fetus weight and/or body length of newborn infant is measured to be below 10 percentile for respective gestational age[15]. Frequency of occurrence of fetal hypotrophy depends first of all on population examined, on geographical location and finally on percentile line selected on growth charts as a border line between normal and abnormal growth. It is generally considered, that c.a. 25% to 33% infants, whose birthweight was below 2500g have been diagnosed with intrauterine growth restriction[11]. Frequency of occurrence of fetal intrauterine growth restriction in developing countries is in the range of c.a. 6% to 30%[3,18]. In developed countries fetal hypotrophy problem concerns c.a. 3% to 10% of all pregnancies. Etiology of intrauterine growth restriction is multifactorial. Factors influencing intrauterine growth restriction (IUGR) may be of maternal, placental or fetal origin. Maternal factors are low growth, diabetes, hypertension, hyperthyroidism, cardiovascular disease, kidney disease, asthma, drug therapy (in first range with  $\beta$ -blockers, anticonvulsant drugs and steroids) but as well malformed uterus and patients aged <16 and >35 years. Important maternal factors include low socioeconomic status of mother, her poor or bad nutrition (low BMI) as well as her addictions mainly to alcohol and cigarettes. Factors of placental origin are in first range malformed and insufficient placenta. Important fetal factors are genetic factors, infections, congenital metabolic blocks, multiple pregnancy[15]. Two basic types of fetal hypotrophy are distinguished, symmetric and asymmetric one. Symmetric (proportional) intrauterine growth restrictions determine c.a. 20% of all hypotrophy cases. They occur as a result of activity of detrimental factor on fetus in its early stage of development. This type of intrauterine growth restriction is recognized mostly before 32<sup>nd</sup> week of pregnancy[21] and is bound to symmetric (proportional) overall fetal dimensions (head circumference, abdominal circumference and body length) as well as diminution of internal organs

volume. Asymmetric (disproportionate) type is mostly recognized after 32<sup>nd</sup> week of pregnancy[21]. It occurs in 70% to 80% of all hypotrophy cases and is characterized by significant reduction of abdominal circumference and length of the femur at normal head circumference. There are presently no successful treatment methods of intrauterine fetal growth restriction. Improvement of placental perfusion we may observe after prescription of “bed rest”[65]. It seems to be advantageous application of high energy diet, vitamin supplementation and oxygen therapy, which have been proved in research work of Battaglia and partners[68]. Numerous research works have been performed as well assessing application efficacy of acetylsalicylic acid and L-Arginine in hypotrophy treatment. Furthermore we may find in bibliography few research works on the subject of application of low molecular weight heparins in complicated pregnancies IUGR[68-73]. Shen and partners demonstrated increased fetal weight gain and greater infant birthweight of mothers, who have been treated with heparin in comparison with fetal weight gain and infant birthweight of mothers in control group[74]. High hopes are presently held of growth hormone (GH) application and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in IUGR treatment[75].

### **Purpose of the study**

Purpose of the study is suitability analysis of low molecular weight heparins in fetal hypotrophy.

### **Material and Methods.**

Research material participants were 100 woman patients hospitalized in Department of Pregnancy Pathology in Regional Polyclinic Hospital in Kalisz between 2008 – 2013. Intrauterine growth retardation has been diagnosed in patients by ultrasound examination performed at least twice at 1-week intervals in which expected fetal weight was below the 10<sup>th</sup> percentile for a given gestational age. Patients have been classified into two groups. N=34 patients have been classified into first group on which routine obstetric examinations have been conducted and following further examinations performed: ultrasound examination (mainly estimation of fetal weight growth in consecutive weeks), vascular blood flow examination with application of vascular Doppler techniques (performed on umbilical vessels and fetal middle cerebral artery), laboratory tests (inclusive platelet levels, Kaolin Cephalin time, prothrombin time (PT), assessment of postnatal condition of the newborn infant. Above part of study was

retrospective nature and patients classified constituted control group. N=66 patients have been classified into second group (study group). Despite of routine diagnostic tests subcutaneously administered enoxaparin has been applied in dose 0,4ml once-daily and/or acetylsalicylic acid administered orally in dose of 75mg once-daily. Patients in study group have been subdivided into three subgroups. N=22 patients who have been administered exclusively acetylsalicylic acid during the whole observation period were classified into first subgroup. N=30 patients who have been administered acetylsalicylic acid combined together with enoxaparin were classified into second subgroup. N=14 patients who have been administered exclusively enoxaparin were classified into third subgroup. Patients in the first, second as well as in the third subgroup acetylsalicylic acid and/or enoxaparin, were included at the moment of reception at the Department of Pregnancy Pathology and continued until the moment of pregnancy outcome. Analysis were undergone as follows: obstetrician examinations, laboratory tests results (PLT, INR, APTT, PT, AT III, D-dimers, fibrinogen), ultrasound examination (estimation of fetal weight growth in consecutive weeks), vascular blood flow examination with application of ultrasound Doppler techniques (fetal middle cerebral artery, umbilical artery, umbilical vein), postnatal condition of newborn infant (Apgar in 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minute after birth, pH and BE values, birthweight of newborn infant).

Bioethics Committee at University of Medical Sciences in Poznan has granted its permission No.153/12 to perform examinations.

Results achieved were undergone statistic analysis by use of CSS-STATISTICA v.10 software. Shapiro-Wilk test as well as Kruskal-Walis test (incl. multiple comparisons Dunn's test) have been performed.

## **Results**

International Normalized Ratio (INR), Kaolin Cephalin Clotting Time (APTT-Activated Partial Thromboplastin Time), Antithrombin III (ATIII), D-dimers, and Fibrinogen. Examinations and tests have been performed twice. First time at hospital's reception (1) second time after observation period at the Department of Pregnancy Pathology was over immediately before parturition (2). No statistical significance in the difference of Platelet Count (PLT), INR, APPTT, AT III, D-dimers, Fibrinogen as well as PT (determined at hospital's receptions at the Department of Pregnancy Pathology) among study groups could be found. Statistically significant difference ( $p=0,0028$ ) occurs

among groups in Prothrombin Time value determined during post-hospitalization period, especially between control group and subgroup II ( $p=0,0034$ ) as well as between control group and subgroup I ( $p=0,0493$ ).

Average weekly fetal weight gain in control group was 128g; in subgroup I 184,88g; in subgroup II 193,06g; in subgroup III 245,53g. Statistical significance in greater average fetal weight gain between control group and subgroup II ( $p=0,006$ ) as well as between control group and subgroup III ( $p<0,001$ ) have been found. No statistically significant difference in average fetal weight gain between control group and subgroup I have been found.

In 9 patients (26,47 %) among 34 in control group abnormal Doppler flows have been examined in ultrasonography tests whereas in 25 patients (73,53%) of this group Doppler flows have been rated as normal. In 28 patients (93,33%) among 30 examined women in subgroup II, Doppler flows have been rated as normal whereas in 2 patients (6,67%) symptoms of centralization of blood circulation were examined. In all patients of subgroup I ( $n=22$ ) and subgroup III ( $n=14$ ) flows in fetal middle cerebral artery, umbilical artery and umbilical vein have been rated as normal. Statistically significant difference has been determined ( $p=0,0051$ ) in vascular flows estimated among study groups by means of vascular Doppler ultrasound techniques.

In 12 patients (35,29%) of control group deliveries resulted in spontaneous births whereas in 22 patients (64,71%) deliveries resulted in cesarean sections. In 25 patients (73,53%) of this group delivery took place  $>37^{\text{th}}$  week of gestation and in 9 patients (26,47%)  $<37^{\text{th}}$  week of gestation. Among 22 patients of subgroup I 50% deliveries resulted in spontaneous births and 50% deliveries resulted in cesarean sections. All patients of this group delivered  $>37^{\text{th}}$  week of gestation. Among 30 examined patients of subgroup II 66,67% deliveries (20patients) resulted in spontaneous births and 33,33% deliveries (10patients) resulted in cesarean sections. Among all patients of this subgroup delivery  $>37^{\text{th}}$  week of gestation concerned 24 women (80%) whereas delivery  $<37^{\text{th}}$  week of gestation concerned 6 women (20%). Among 14 examined patients of subgroup III 78,57% deliveries (11patients) resulted in spontaneous births and only in 21,43% deliveries (3patients) medical indications for cesarean sections have been found. Among all patients in this subgroup deliveries resulted  $>37^{\text{th}}$  week of gestation. Statistically significant difference ( $p=0,016$ ) among examined groups in quantity of deliveries which ended in a C-section has been found. Statistically significant difference among

examined groups ( $p=0,0089$ ) in preterm deliveries incidence  $<37^{\text{th}}$  week of gestation has been found.

Average weight of neonates in control group was 2358,67g +/- 525g; in subgroup I 2635,45g +/- 336g; in subgroup II 2741,63g +/- 428g; in subgroup III 2972,85g +/- 486g. Statistically significant difference ( $p=0,0002$ ) in birthweight of neonates exists among studied groups, especially between control group and subgroup I ( $p=0,454$ ) and between control group and subgroup III ( $p=0,0002$ ).

Average pH value in control group was 7,29 +/-0,11; in subgroup I 7,06 +/- 1,3; in subgroup II 7,36 +/- 0,05; in subgroup III 7,36 +/- 0,05, whereas average value of alkaline deficit in control group was -2,5 +/- 4,1; in subgroup I was -2,5 +/- 3,3; in subgroup II was -1,1 +/- 1,9; in subgroup III was -2,1 +/- 2,6. No statistically significant difference ( $p=0,6293$ ) in value of alkaline deficit among study groups exists. Statistically significant difference ( $p=0,0025$ ) in pH value exists especially between control group and subgroup II.

Minimum Apgar score given to newborn infant in 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minute after birth in control group was 1 and maximum Apgar score was 10. Apgar scores given to neonates in subgroup I and II were between 7 and 10. Apgar scores given to neonates in subgroup III were between 8 and 10. Statistically significant difference among groups ( $p=0,001$ ) exists especially between control group and subgroup II ( $p=0,001$ ) as well as between control group and subgroup III ( $p=0,0042$ ).

## **Conclusions**

1. Administering of enoxaparin in treatment as well as administering of enoxaparin combined with acetylsalicylic acid increases with statistical significance fetal weight gain in pathological pregnancies with intrauterine fetal growth restriction IUGR.
2. Highest fetal weight gain is observed in monotherapy with enoxaparin.
3. Fetal weight gain in exclusive application of acetylsalicylic acid in treatment of IUGR is not statistically significant.

4. Application of enoxaparin in treatment decreases with statistical significance abnormal vascular flow incidence rate in ultrasound Doppler and reduces incidence of premature births.
5. Subcutaneously administered enoxaparin may become an efficacious method of IUGR treatment.



1. Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011, April; 204(4): 288-300
2. De Onis M., Blossner M., Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998; 52: 83-93
3. Saleem T., Sajjad N., Fatima S., Habib N., Ali S.R., Qadir M. Intrauterine growth retardation - small events, big consequences. *Ital. J. Pediatr.* 2011; 37: 41
4. UNICEF and WHO: Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates 2004. <http://www.unicef.org>
5. Vandenberg R.C., Kirchner J.T. Intrauterine growth retardation. *Am. Fam. Physician* 1998; 58: 1384-90
6. Brar H., Rutheford S. Classification of intruterine growth retardation. *Semin. Perinatol.* 1998; 2: 2
7. Chan P.Y.L., Morris J.M., Leslie G.I., Kelly P.J., Gallery D.M. The Long-Term Effects of Prematurity and Intrauterine Growth Restriction on Cardiovascular, Renal, and Metabolic Function. *Int. J. Pediatr.* 2010; 2010: 280-402
8. Das U. G., Sysyn G. D. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatr. Clin. North Am.* 2004; 51(3): 639-54
9. Bręborowicz G. Ciąża wysokiego ryzyka. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2000
10. WHO Tech. Rep. Serv. Public Health Aspects of low birth weight. Third report of the Expert Committee on Maternal and Child Health. 1961; 217: 3
11. Creasy H.R.K., Resnik R., Iams J., Lochwood C., Moore T. R. Creasy & Resnik Maternal Fetal Medicine. Principles and Practice. Wydanie szóste. Elsevier, Pennsylvania 2009
12. Warkany J., Monroe B. B., Sutherland B. S. Intrauterine growth retardation. *Amer. J. Dis. Child.* 1961; 102: 249-79
13. Kamiński K., Fiegler-Rudol P., Węgrzyn P. Nieprawidłowe wzrastanie płodu (hipotrofia i hipertrofia). *Położnictwo i Ginekologia*. Red. Bręborowicz G., Wyd. PZWL, Warszawa 2005

14. Thomas P., Peabody J., Turnier V., Clark R. H. A New Look at Intrauterine Growth and Gender. *Pediatrics* 2000; 106(21)
15. Jasińska E.A., Wasiluk A.. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR) jako problem kliniczny. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2010; 3(4): 255-261
16. Kornacka M.K., Bakiniec R. Noworodek z małą masą urodzeniową ciała. *Podstawy neonatologii*. Red. Szczapa J., Wyd. PZWL, Warszawa 2008
17. Bręborowicz G. Ciąża wysokiego ryzyka. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2000
18. Barut F., Barut A., Gun B. D. i wsp. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagn. Pathol.* 2010; 22: 24
19. Mandruzzato G., Antsaklis A., Botet F. i wsp. Intrauterine restriction (IUGR). *J. Perinat. Med.* 2008; 36: 277-281
20. Sato Y., Benirschke K., Marutsuka K., Yano Y., Hatakeyama K., Iwakiri T., Yamada N., Kodama Y., Sameshima H., Ikenoue T., Asada Y. Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 25 Japanese cases. *Histol Histopathol.* 2013 Jan; 28(1): 127-32
21. Bręborowicz G. *Medycyna matczyno- płodowa*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012
22. Abrams B., Newman V. Small-for-gestational-age birth: Maternal predictors and comparison with risk factors of spontaneous preterm delivery in the same cohort. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 785
23. Cypryk K., Jędrzejewska E., Sobczak M., Wilczyński J. Ciąża powikłana cukrzycą. *Wyzwanie XXI wieku. Służba Zdrowia* 2001; 38–41(3033–3036): 39– 41
24. Szymankiewicz M., Sobczak E., Uchman J., Gadzinowski J., Wender-Ożegowska E. Noworodek matki chorej na cukrzycę. Stan ogólny i śmiertelność noworodków w ostatnich 10 latach na bazie doświadczeń Szpitala Klinicznego w Poznaniu. *Diabetologia Polska* 2001; 8: 253–256
25. Wen S. W., Goldenberg R. L., Cutter G. R., et al. Smoking, maternal age, fetal growth and gestational age at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:53
26. Cliver S. P., Goldenberg R.L., Cutter G.R., et al. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 625

27. Mills J. L., Graubard B. I., Harley E. E., Rhoads G. G., Berendes H. W. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA* 1984; 252: 1875-9
28. Fox N. S., Rebarber A., Klauser C. K., Roman A. S., Saltzman D. H. Intrauterine growth restriction in twin pregnancies: incidence and associated risk factors. *Am. J. Perinatol.* 2011 Apr; 28(4): 267-72
29. Borton, C. Placenta and Placental problems. *Patient Plus* 2006; 20: 159.
30. Luz, H. S., López, S. R., Olivares, E. T., Terrazas, M. C., Silva, M. A. R. and Carrillo M. L. Relation between Birth Weight and Placenta Weight. *Neonatology, Biology of the Neonate* 2001; 80: 113-117
31. Singh V., Khanum S., Singh M. The placenta, Placenta disk and shape. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2003; 127(7): 850-853
32. Benirschke K., Burton G., Baergen R. N. *Pathology of the Human Placenta.* Wydanie szóste. Springer, Berlin 2012
33. Narasimhan T. N. Fick's Insights on Liquid Diffusion 2004, Nov 23; 85(47)
34. Hytten F.E. Placental Handling of glucose. *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn* 1978; 76-85
35. Carlton B. M. *Human Embryology and Developmental Biology.* Wydanie trzecie. Mosby, 2004
36. Biswas R., Sawhney H., Dass R., Saran R. K. Histopathological study of placental bed biopsy in placenta previa. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1999; 78(3): 173-179
37. Chen C. P., Bajoria R., Aplin J. D. Decreased vascularization and cell proliferations in placentas of intrauterine growth restricted fetuses with abnormal umbilical artery flowvelocity waveforms. *Am. J. Obstet. Gynecol* 2002; 187: 764-769
38. Lyall F. i wsp. Placental ekspresja of vascular endothelial growth factor in placentae from pregnancies complicated by preeclampsia intrauterine growth restriction does not support placental hypoxia and delivery. *Placenta* 2002; 18: 269-276
39. Mardi K. Histopathological evaluation of placentas in IUGR pregnancies. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2003 Oct; 46(4): 551-4
40. Oliveira L. H., Xavier C. C, Lana A. M. A. Changes in placental morphology of small for gestational age newborns. *Jornal de Pediatria* 2002; 78: 397

41. Falkert A., Dittmann K., Seelbach-Göbel B. Silver-Russell syndrome as a cause for early intrauterine growth restriction. *Prenatal Diagnosis* 2005; 25(6): 497-501
42. Berghella V., Suhag A. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Current Obstetrics and Gynecology Reports* 2013; 2(2):102-111
43. Lyons P. Intrauterine Growth Restriction *Obstetrics in Family Medicine. Current Clinical Practice* 2006; 45-53
44. Klein J.O., Remington J. S. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia, WB Saunders* 1995
45. Winick M., Brasel J., Valesco E. Effects of prenatal nutrition upon pregnancy risk. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1973; 16: 184
46. Lubchenco L.O., Hansman C., Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793
47. Bomba-Opoń D.A. Zaburzenia wzrostu płodu. *Nowa Medycyna-Ginekologia* 2000; 8: 104
48. Neilson J.P. Symphysis fundal height measurement in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000
49. Mongelli M., Gardosi J. Symphysis fundus height and pregnancy characteristics in ultrasound dated pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 1999; 94: 591-594
50. Smith G. C., McNay M. B., Fleming J. E. The relation between fetal abdominal circumference and birthweight: findings in 3512 pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104: 186-90
51. Alfirevic Z., Neilson J. P. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 1379–87
52. Kingdom J. C., Burrell S. J., Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997; 9: 271-86
53. Copel J. A., Reed K. L. Doppler ultrasound in obstetrics and gynecology. New York, Raven Press 1995: 187–98
54. Roy A., Mukherjee S., Bhattacharyya S.K., Banerjee P., Das B., Patra K. K. Perinatal outcome in pregnancies with intra-uterine growth restriction by using

- umbilical and middle cerebral artery colour Doppler. *J. Indian Med. Assoc.* 2012 Mar; 110(3): 154-7
55. Tulzer G., Gudmundsson S., Rotondo K. M. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am. J. Ob. Gyn.* 1994; 171: 1265-70
56. Shahinaj R., Manoku N., Kroj E., Tasha I. The value of the middle cerebral to umbilical artery Doppler ratio in the prediction of neonatal outcome in patient with preeclampsia and gestational hypertension. *J. Prenat. Med.* 2010 Apr-Jun; 4(2): 17–21
57. Baschat A. A., Gembruch U., Harman C. R. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2001, Dec.; 18(6): 571–577
58. Hecher K., Snijders R., Campbell S. et al. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 173(1): 10–15
59. Baschat A. A., Gembruch U., Weiner C. P. et al. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003; 22(3): 240–245
60. Low J. A., Victory R., Derrick E. J. Predictive value of electronic fetal monitoring for intrapartum fetal asphyxia with metabolic acidosis. *Obstet. Gynecol.* 1999; 2(93): 285
61. Turan S., Turan O. M., Berg C. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in prediction of acid base status of growth restricted fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30: 750-756
62. Manning F. A., Bondaji N., Harman C. R., Casiro O., Menticoglou S., Morrison I., et al. Fetal assessment by fetal biophysical profile score. The incidence of cerebral palsy among tested and non-tested perinates. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178: 696–706
63. Dähnert W. *Radiology Review Manual*. Wydanie siódme. Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania 2011
64. Merz E. *Diagnostyka ultrasonograficzna w ginekologii i położnictwie*. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2004: 137-176

65. Bigelow C., Joanne Stone J. Bed Rest in Pregnancy. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine* 2011; 78(2): 291-302
66. Battaglia C., Artini P. G., d'Ambrogio G., et al. Maternal hyperoxygenation in the treatment of intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 430
67. Gulmezoglu A. M., Hofmeyer G. J. Maternal oxygen administration for suspected and impaired fetal growth. *Cochran Database Syst. Rev.* 2000
68. Rumbold A. R., Crowther C. A., Haslam R. R., et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1796
69. Bujold E. et al. Acetylosalicylic Acid for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with abnormal uterine artery doppler; A systematic review and meta-analysis. *JOGC* 2009
70. Karowicz –Bilińska A. et al. Indices of oxidative stress in pregnancy with fetal growth restriction. *Free Radical Research* 2007; 41(8): 870-873
71. Ropacka M. i wsp. The effect of L-arginine on fetal outcome in IUGR fetuses. *Archives of Perinatal Medicine* 2007; 13(3): 30-34
72. Lampariello I., deBlasio A., Merenda A. i wsp. Use of arginine in intrauterine growth retardation (IUGR). Authors' experience. *Minerva Ginecol.* 1997; 49: 577-581
73. Tchirikov M. Treatment of IUGR human fetuses with chronic infusions of amino acid and glucose supplementation through a chronic Fetal Intravascular Perinatal Port System. *European Surgical Research* 2010; 45(1)
74. Yu YH, Shen LY i wsp. Heparin for patients with growth restricted fetus: a prospective randomized controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 23(9): 980-7
75. Jaworski M., Dobrowolska-Wiciak B., Lebda-Wyborny T. i wsp. Niskorosłość u dzieci z grupy wewnątrzmacicznego opóźnionego wzrastania. Nowe spojrzenie na diagnostykę i leczenie. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2002; 2: 111-114
76. Owen C. A. Jr. A history of blood coagulation. *Mayo Found. Med. Educ. Res. Rochester Minnesota* 2001; 250- 256

77. Rosenberg R. D., Bauer K. A. The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. *Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia 1994; 1373–1392
78. Frydman A. M. Low molecular weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans. *Haemostasis* 1996; 26
79. Weitz J. I. Low-molecular weight heparins. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337
80. Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T. W. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost* 2008; 99: 807–818
81. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej – nadroparyny wapniowej (Fraxiparine) w położnictwie i ginekologii. *Ginekol Pol.* 2011; 82: 230-233
82. Chatelain P. Children born with intrauterine growthretardation (iugr) or small for gestational age: long term growth and metabolic consequences. *Endoc. Regul.* 2000; 34: 33-36
83. Gortner L., Wauer R. R., Stock G. J. i wsp. IUGR – postnatal mortality and morbidity. 9th World Congress of Perinatal Medicine, Berlin 2009
84. Gortner L. Intrauterine growth restriction and risk for arterial hypertension a causal relationship. *J. Perinat. Med.* 2007; 35: 361-365
85. Mervis C. A, Decoufle P. Low birth weight and the risk for mental retardation later in childhood. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 1995; 9: 455
86. Bukowski R., Burgett A. D., Gei A. Impairment of fetal growth potential and neonatal encephalopathy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 1011
87. Starzyk J. Dziecko urodzone za małe w stosunku do wieku płodowego – postępowanie do czasu osiągnięcia dorosłości. Uzgodnione stanowisko International Societies of Pediatric Endocrinology oraz Growth Hormone Research Society. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2009; 1: 35-48
88. Strauss R. S., Dietz W. H. Growth and development of term children born with low birth weight: Effects of genetic and environmental factors. *The Journal of Pediatrics* 1998, July; 133(1): 67-72
89. Weisglas-Kuperus N., Hille E. T. M., Duivenvoorden H. J., at al. Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94: 196-200

90. Pyhälä R., Lahti J., Heinonen K., Pesonen A. K., Strang-Karlsson S., et al. Neurocognitive abilities in young adults with very low birth weight. *Neurology* 2011 December; 77(3): 2052-2060
91. Claas M. J., Bruinse H. W., Koopman C., Haastert C., Peelen M., Vries S.. Two-year neurodevelopmental outcome of preterm born children  $\leq 750$  g at birth *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96(3): 169-177
92. Wendorff J. Neurologia dziecięca – postępy w pediatrii w roku 2002. *Medycyna Praktyczna Pediatría* 2003; 2: 167-171
93. Rebecca A. Simmons, Lori J. Templeton, Shira J. Gertz Intrauterine Growth Retardation Leads to the Development of Type 2 Diabetes in the Rat *Diabetes* 2001, Oct.; 50(10): 2279-2286
94. Jaquet D., Czernichow P. Born Small for Gestational Age: Increased Risk of Type 2 Diabetes, Hypertension and Hyperlipidaemia in Adulthood. *Horm. Res.* 2003; 59(1): 131–137
95. Varvarigou A. A. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010; 23: 215-224
96. Osmond, E. Kajantie, T. J. Forsén, J. G. Eriksson, and D. J. P. Barker, “Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki birth cohort study,” *Stroke* 2007; 38(2): 264–270
97. Baum M., Ortiz L., Quan A. Fetal origins of cardiovascular disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 2003; 15: 166
98. Cianfarani S. Foetal origins of adult diseases: just a matter of stem cell number? *Med Hypotheses* 2003; 61: 401
99. Sallout B., Walker M. The fetal origin of adult diseases. *J. Obstet. Gynaecol.* 2003; 23: 555
100. Chauhan S.P., Taylor M., Shields D., Parker D., Scardo J.A., Magann E.F. Intrauterine growth restriction and oligohydramnios among high-risk patients. *Am J Perinatol.* 2007 Apr; 24(4): 215-21
101. Ivanov B., Malinova M. Comparative study of pathological Doppler and non-stress test in IUGR. *Akush Ginekol.* 2011; 50(7): 12-6
102. Kaur S., Picconi J.L., Chadha R., Kruger M., Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh  $< 1000$  g. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep; 199(3): 264



103. Gonzalez J.M., Stamilio D.M., Ural S., Macones G.A., Odibo A.O. Relationship between abnormal fetal testing and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 May; 196(5): 48-51
104. Roy A., Mukherjee S., Bhattacharyya S.K., Banerjee P., Das B., Patra K.K. Perinatal outcome in pregnancies with intra-uterine growth restriction by using umbilical and middle cerebral artery colour Doppler. *J Indian Med Assoc.* 2012 Mar;110(3):154-7
105. Dhand H., Kumar K.H., Dave A. Middle cerebral artery Doppler indices better predictor for fetal outcome in IUGR. *J. Obstet. Gynecol. India.* 2011; 61: 166–171
106. Bano S., Chaudhary V., Pande S., Mehta V.L., Sharma A.K. Color doppler evaluation of cerebral-umbilical pulsatility ratio and its usefulness in the diagnosis of intrauterine growth retardation and prediction of adverse perinatal outcome. *Indian J Radiol Imaging.* 2010 February; 20(1): 20–25
107. Baschat A.A. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum. Dev.*, 2005, 81: 877-887
108. [www.fetalmedicinefoundation.com](http://www.fetalmedicinefoundation.com)
109. Gülmezoglu A.M., Hofmeyr G.J. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2
110. Ramakrishnan U., Stein A.D., Parra-Cabrera S., Wang M., Imhoff-Kunsch B., Juárez-Márquez S., Rivera J., Martorell R. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food Nutr. Bull.* 2010; 31(2): 108–116
111. Neri I., Mazza V., Galassi M.C., et al. Effects of l-arginine on utero-placental circulation in growth related fetuses. *Acta Obstet. et Gynecol. Scand.* 1996; 75: 208–212
112. Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R., et al. Effects of oral l-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in pre-eclampsia: a preliminary report. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006; 99(2): 146–152
113. Leitich H., Egarter C., Husslein P., et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104(4): 450–459

114. Dadelszen P., Dwinnell S., Magee L.A., et al. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2011; 118(5): 624–628
115. Mardi K. Histopathological evaluation of placentas in IUGR pregnancies. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2003 Oct; 46(4): 551-4
116. Yu Y.H., Shen L.Y., Zhong M., Zhang Y., Su G.D., Gao Y.F., Quan S., Zeng L. Effect of heparin on fetal growth restriction. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2004 Dec; 39(12): 793-6
117. Yu Y.H., Shen L.Y., Wang Z.J., Zhang Y., Su G.D. Effect of heparin on umbilical blood flow in patients with fetal growth retardation. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2004 Apr; 24(4): 423-5