

**Uniwersytet Medyczny w Poznaniu**

**Wydział Lekarski II**

Przemysław Spychała

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Porównanie przydatności monitorowania wzrastania płodu,  
indeksu płynu owodniowego  
i badań dopplerowskich w ocenie stanu płodu**

Promotor:

dr hab. n. med. Zbyszko Malewski

Klinika Perinatologii i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik Katedry Perinatologii i Ginekologii:

prof. dr hab. n. med. Grzegorz H. Bręborowicz

Kierownik Kliniki Perinatologii i Chorób Kobietych:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

Poznań 2019

## Spis treści

<b>1. Wykaz stosowanych skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Wstęp .....</b>	<b>7</b>
2.1. Zaburzenia wzrastania płodu .....	9
2.1.1. Ewolucja podstawowej klasyfikacji i mianownictwa zaburzeń wzrastania płodu .....	9
2.1.2. Mały płód w stosunku do wieku ciążowego (hipotrofia, SGA).....	14
2.1.3. Wewnątrzmaciczne zahamowanie (ograniczenie) wzrastania płodu (FGR, IUGR) .....	15
2.1.3.1. Etiologia .....	16
2.1.3.2. Klasyfikacja .....	19
2.1.3.2.1. Wczesna postać hipotrofii płodu (wczesny IUGR, ang. <i>early-onset FGR, early IUGR</i> ).....	21
2.1.3.2.2. Późna postać hipotrofii płodu (późny IUGR, ang. <i>late-onset FGR, late IUGR</i> ).....	22
2.2. Badania przesiewowe w pierwszym i drugim trymestrze ciąży .....	24
2.2.1. Markery biochemiczne .....	24
2.2.2. Przepływy dopplerowskie w tętnicach macicznych.....	25
2.2.3. Pomiar wysokości dna macicy (FH) .....	26
2.2.4. Hiperechogeniczne jelito.....	27
2.3. Rozpoznawanie ograniczenia wzrastania płodu .....	28
2.3.1. Pomiar szacowanej masy płodu (EFW) z odniesieniem do populacyjnych lub zindywidualizowanych norm rozwojowych .....	28
2.3.2. Ocena dynamiki wzrastania płodu .....	29
2.3.3. Ilościowy pomiar płynu owodniowego .....	30
2.3.4. Jakościowa ultrasonografia dopplerowska.....	31
2.3.4.1. Przepływy dopplerowskie w tętnicy pępowinowej .....	32
2.3.4.2. Przepływy dopplerowskie w tętnicy środkowej mózgu (MCA) .....	34
2.3.4.3. Pomiar i ocena wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR).....	35
<b>3. Cel pracy.....</b>	<b>36</b>

<b>4. Materiał i metody.....</b>	<b>36</b>
4.1. Badania w grupie pacjentek o monitorowanej szybkości wzrastania płodu.....	36
4.1.1. Ocena szybkości wzrastania.....	38
4.2. Analiza statystyczna wyników.....	39
4.3. Charakterystyka analizowanych grup badanych kobiet.....	40
<b>5. Prezentacja wyników.....</b>	<b>41</b>
5.1. Przydatność oceny szybkości wzrastania płodu Z(vFAA) odnoszonej do wieku ciążowego.....	42
5.1.1. Zmienna diagnostyczna Z(vFAA) w grupie ogólnej (n = 148).....	42
5.1.2. Zmienna diagnostyczna Z(vFAA) w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, n = 66).....	44
5.1.3. Zmienna diagnostyczna Z(vFAA) w grupie $Z \geq 0$ (wzrastanie powyżej średniej, n = 82).....	45
5.1.4. Wartość AROC dla Z(vFAA) a dni pomiarowe.....	47
5.2. Wartość prognostyczna AROC dla UA PI w grupie ogólnej (n = 148).....	47
5.2.1. Porównanie wartości średnich dla pomiarów UA PI w czasie pierwszego (I) i ostatniego badania (II).....	49
5.3. Wartość prognostyczna AROC dla MCA PI w grupie ogólnej (n = 148).....	51
5.3.1. Porównanie wartości średnich dla pomiarów MCA PI w czasie pierwszego (I) i ostatniego badania (II).....	53
5.4. Wartość prognostyczna AROC dla CPR w grupie ogólnej (n = 148).....	55
5.4.1. Porównanie wartości średnich dla pomiarów CPR w czasie pierwszego (I) i ostatniego badania (II).....	56
5.5. Wartość prognostyczna AROC dla indeksu płynu owodniowego AFI w grupie ogólnej (n = 148).....	59
5.6. Porównanie wybranych metod oceny płodu.....	60
5.6.1. Porównanie wartości prognostycznej (AROC) szybkości wzrastania Z(vFAA) i przepływów w tętnicy pępowinowej UA PI w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, n = 66).....	60
5.6.2. Porównanie wartości AROC między Z(vFAA) i UA PI a czas pomiędzy ostatnim badaniem a porodem ( $\pm 14$ dni) w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, n = 66).....	62
5.6.3. Porównanie wartości AROC między Z(vFAA) i MCA PI w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, n = 66).....	64

5.6.4. Porównanie wartości prognostycznej (AROC) szybkości wzrastania Z(vFAA) i wskaźnika mózgowo-pępowinowego CPR w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, n = 66) .....	65
5.6.5. Porównanie wartości AROC między Z(vFAA) i CPR a czas pomiędzy ostatnim badaniem a porodem ( $\pm 14$ dni) w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, n = 66) .....	67
5.6.6. Porównanie wartości prognostycznej (AROC) szybkości wzrastania Z(vFAA) i indeksu płynu owodniowego AFI w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, n = 66) .....	69
5.6.7. Porównanie wartości AROC między CPR i UA PI .....	71
5.6.8. Porównanie wartości AROC między CPR a AFI .....	72
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>74</b>
6.1. Omówienie przyjętej metodologii.....	74
6.2. Omówienie wyników .....	78
<b>7. Wnioski.....</b>	<b>85</b>
<b>8. Streszczenie .....</b>	<b>86</b>
<b>8. Streszczenie w języku angielskim.....</b>	<b>89</b>
<b>9. Bibliografia.....</b>	<b>92</b>
<b>10. Spis tabel i wykresów .....</b>	<b>99</b>
<b>11. Załączniki .....</b>	<b>102</b>
11.1. Zgoda Komisji Bioetycznej .....	102

## 1. Wykaz stosowanych skrótów

<b>AC</b>	obwód brzucha płodu (ang. <i>abdominal circumference</i> )
<b>ACOG</b>	Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (American College of Obstetricians and Gynecologists)
<b>AEDF</b>	brak przepływu późnorozkurczowego (ang. <i>absent end-diastolic flow</i> )
<b>AFI</b>	indeks płynu owodniowego (ang. <i>amniotic fluid index</i> )
<b>AFP</b>	alfa-fetoproteiny
<b>AGA</b>	prawidłowy w stosunku do wieku ciążowego (ang. <i>appropriate for gestational age</i> )
<b>AROC, AUC</b>	pole powierzchni pod krzywą ROC (ang. <i>area under ROC</i> )
<b>beta hCG</b>	ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> )
<b>BPD</b>	wymiar dwuciemieniowy (ang. <i>biparietal diameter</i> )
<b>CPR</b>	współczynnik mózgowo-pępowinowy (łożyskowy) (ang. <i>cerebroplacental ratio</i> )
<b>CRL</b>	długość ciemieniowo-siedzeniowa (ang. <i>crown rump length</i> )
<b>CUN</b>	centralny układ nerwowy
<b>DV</b>	przewód żylny (łac. <i>ductus venosus</i> )
<b>EFW</b>	szacunkowa masa płodu (ang. <i>estimated fetal weight</i> )
<b>FAA</b>	pole powierzchni przekroju brzucha płodu (ang. <i>fetal abdominal area</i> )
<b>FGR</b>	ograniczenie wzrastania płodu (ang. <i>fetal growth restriction</i> )
<b>FL</b>	długość kości udowej (ang. <i>femur length</i> )
<b>HC</b>	obwód głowy (ang. <i>head circumference</i> )
<b>HC/AC ratio</b>	wskaźnik obwodu głowy do obwodu brzucha płodu
<b>IUGR</b>	wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania (ang. <i>intrauterine growth restriction</i> )
<b>krzywa ROC</b>	wykres zależności czułości i swoistości testu diagnostycznego dla różnych wartości granicznych normy (ang. <i>receiver operating characteristic</i> )
<b>KTG</b>	kardiotokografia
<b>LGA</b>	za duży w stosunku do wieku ciążowego (ang. <i>large for gestational age</i> )
<b>MCA</b>	tętnica środkowa mózgu (ang. <i>middle cerebral artery</i> )
<b>notch</b>	wcięcie późnorozkurczowe w przepływie dopplerowskim w tętnicy macicznej
<b>NT</b>	przezierność karkowa płodu (ang. <i>nuchal translucency, NT</i> )

<b>OR</b>	iloraz szans (szansa wystąpienia zdarzenia niekorzystnego, np. przed badaniem, tzn. w populacji ogólnej) (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PAPP-A</b>	ciężowe białko osoczowe A (ang. <i>pregnancy-associated plasma protein A</i> )
<b>PI</b>	indeks pulsacji (ang. <i>pulsatility index</i> )
<b>PIGF</b>	łożyskowy czynnik wzrostu (ang. <i>placental growth factor</i> )
<b>PP13</b>	13. białko łożyskowe (ang. <i>placental protein 13</i> )
<b>PTG</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
<b>PTGiP</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
<b>RCOG</b>	Królewskie Kolegium Położników i Ginekologów (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)
<b>REDV</b>	odwrócenie przepływu późnorozkurczowego (ang. <i>reverse end-diastolic flow</i> )
<b>RI</b>	indeks oporu (ang. <i>resistance index</i> )
<b>S/D</b>	wskaźnik skurczowo-rozkurczowy (ang. <i>systolic velocity/ diastolic velocity ratio</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SGA</b>	za mały w stosunku do wieku ciążowego (ang. <i>small for gestational age</i> )
<b>UA</b>	tętnica pępowinowa (ang. <i>umbilical artery</i> )
<b>USG</b>	badanie ultrasonograficzne
<b>UtA</b>	tętnica maciczna (ang. <i>uterine artery</i> )
<b>vFAA</b>	szybkość wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu w cm <sup>2</sup> /dobę (ang. <i>velocity fetal abdominal area</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>Z(vFAA)</b>	wskaźnik odchylenia standardowego szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu

## 2. Wstęp

Od dziesięcioleci na świecie prowadzone są badania i działania mające zmniejszyć zachorowalność oraz umieralność płodów i noworodków. Wiadomo od lat, że najistotniejszą przyczyną są porody przedwczesne, prowadzące do zachorowań i zgonów noworodków. W tym zakresie w ciągu kilku ostatnich dekad nastąpił duży postęp i zmniejszenie umieralności. Umieralność okołoporodowa obejmuje dwie składowe: umieralność noworodków w pierwszych 28 dniach życia oraz martwe urodzenia (umieralność płodów, śmierć wewnątrzmaciczna). Z danych statystycznych wynika, że w Polsce w latach 1995–2015 zanotowano ponad trzykrotny spadek umieralności okołoporodowej. Główną składową tego malejącego trendu stanowi jednak ponad czterokrotny spadek umieralności noworodków. W tym samym czasie nastąpił tylko dwukrotny spadek liczby martwych urodzeń (Szamotulska, Mierzejewska, 2017).

Tabela 1. Umieralność niemowląt, noworodków i okołoporodowa w latach 1995–2015

Rok	Urodzenia				Zgony niemowląt										Zgony okołoporodowe	
	ogółem		martwe		ogółem		0-27 dni		0-6 dni		7-27 dni		>27 dni			
	n	n	n	wsp. <sup>1</sup>	n	wsp. <sup>2</sup>	n	wsp. <sup>2</sup>	n	wsp. <sup>2</sup>	n	wsp. <sup>2</sup>	n	wsp. <sup>2</sup>	n	wsp. <sup>1</sup>
1995	437001	433795	3206	7,3	5891	13,6	4361	10,1	3486	8,0	875	2,0	1530	3,5	6692	15,3
2000	380476	378348	2128	5,6	3067	8,1	2116	5,6	1563	4,1	553	1,5	951	2,5	3691	9,7
2005	366095	364383	1712	4,7	2340	6,4	1633	4,5	1233	3,4	400	1,1	707	1,9	2945	8,0
2010	415030	413300	1730	4,2	2057	5,0	1454	3,5	1087	2,6	367	0,9	603	1,5	2817	6,8
2014	376501	375160	1341	3,6	1583	4,2	1084	2,9	781	2,1	303	0,8	499	1,3	2122	5,6
2015*	370383	369308	1075	2,9	1476	4,0	1067	2,9	782	2,1	305	0,8	409	1,1	1837	5,0

n – liczba bezwzględna, wsp.<sup>1</sup> – współczynnik na 1000 urodzeń ogółem, wsp.<sup>2</sup> – współczynnik na 1000 urodzeń żywych, \* – szacunkowe dane o martwych urodzeniach

Źródło: Szamotulska K, Mierzejewska E. (2017). Zgony niemowląt i noworodków w latach 1995–2015 w Polsce. *Developmental Period Medicine*, 21, 104–110.

Kategoria martwych urodzeń obejmuje śródporodowe i przedporodowe zgony płodów. Zgony śródporodowe płodów zostały niemal całkowicie wyeliminowane dzięki rozwojowi położnictwa oraz opieki szpitalnej i zdarzają się w sytuacjach skrajnych i jednostkowych. Rejestrowana liczba martwych urodzeń dotyczy głównie zgonów przedporodowych. Niestety w zakresie obniżania umieralności przedporodowej płodów obserwowany postęp jest najmniejszy lub nawet statystyki okresowo nie zmieniają się.

W dużym badaniu, w którym wzięto pod uwagę 48 krajów o wysokim dochodzie narodowym (ang. *high-income countries*), wykazano, że w 2015 roku średni wskaźnik obumarć wewnątrzmacicznych wynosił 3,5 na 1000 urodzeń, a kształtował się pomiędzy 1,3

(Islandia) a 8,8 (Ukraina) (Flenady et al., 2016). Polska w tym rankingu pojawiła się na ósmym miejscu ze wskaźnikiem o wartości 2,3/1000 urodzeń. Rozpiętość tych danych świadczy o tym, że istnieje możliwość poprawy wykrywalności zagrożenia płodu i w przypadku jego odpowiedniej dojrzałości – zapobieżenia śmierci płodu lub noworodka.

Od dawna wiadomo, że istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko śmierci płodu jest jego nieprawidłowo mała masa, która oczywiście musi być oceniana w odniesieniu do wieku ciążowego. Tradycyjną metodą takiej oceny są tabele lub siatki (wykresy) centylowe. Wieloletnie obserwacje wykazały, że ryzyko zaburzeń zwiększa się w przypadku masy płodu poniżej 10. centyla dla wieku ciążowego.

Przedporodowe wykrycie małego płodu lub zahamowania jego wzrastania jest w nowoczesnej perinatologii kluczowe w opiece nad kobietą ciężarną. W przeprowadzonych kontrolnych audytach opieki nad kobietami ciężarnymi w 10 europejskich krajach – większość możliwych do uniknięcia przypadków obumarcia wewnątrzmacicznego wiązała się z niepowodzeniem w wykrywaniu małego płodu (Richardus et al., 2003). Lindqvist i Molin (2005) przeprowadzili na dużej grupie pacjentek z jednego ośrodka badanie retrospektywne, w którym stwierdzili, że wykrycie małych płodów w stosunku do wieku ciążowego wiązało się ze znaczną poprawą wyników w ciąży.

Włączenie pojęcia ograniczonego wzrastania płodu do osobnej kategorii klasyfikacji wewnątrzmacicznych obumarć spowodowało zmniejszenie odsetka niewyjaśnionych zgonów *in utero* z 70% do 15% (Crispi et al., 2010), a wyniki te potwierdzili inni autorzy niezależnego badania (Verkauskiene et al., 2008).

Obecnie jedyną akceptowaną w badaniach naukowych metodą pomiaru masy płodu jest pośrednie wyznaczenie masy z wykorzystaniem biometrii ultrasonograficznej, czyli określenie szacunkowej masy płodu (ang. *estimated fetal weight*, EFW), nazywanej także przewidywaną masą płodu. Określenie „przewidywana” nie dotyczy przyszłości, lecz chwili pomiaru.

Ponad 72% płodów, których szacunkowa masa (EFW) znajduje się poniżej 10. percentyla w stosunku do wieku płodowego, nie jest zagrożonych. Oznacza to niską swoistość (poniżej 30%) tego kryterium. Jedną z przyczyn są trudności z uwzględnieniem czynników konstytucjonalnych, np. przynależności rasowej czy płci, w siatkach centylowych (Manning FA, 1995).

Wiadomo również, że w ocenie stopnia zagrożenia płodu należy dążyć do oceny wymiany matczyno-płodowej oraz badać funkcje życiowe płodu.



Tak więc najważniejszym wyzwaniem współczesnej perinatologii jest właściwe i możliwie szybkie wyselekcjonowanie grupy wysokiego ryzyka. Zaleca się, aby te metody były nie tylko skuteczne, ale i powszechnie dostępne i możliwie niedrogie.

## **2.1. Zaburzenia wzrastania płodu**

Ostatnie dwadzieścia lat badań dostatecznie udowodniło silną korelację pomiędzy niekorzystnym środowiskiem wewnątrzmacicznym, prowadzącym do ograniczonego wzrastania płodu, a spadkiem jakości życia i zdrowia ujawniającym się w wieku dojrzałym.

Wielkość płodu w danym wieku ciążowym zależy od wielu czynników, m.in. genetycznie uwarunkowanego potencjału prędkości wzrastania płodu oraz funkcji łożyska w przebiegu dotychczasowej ciąży, która z kolei może być uwarunkowana fenotypem kobiety, jej rasą, rodnością czy nawet miejscem zamieszkania.

### **2.1.1. Ewolucja podstawowej klasyfikacji i mianownictwa zaburzeń wzrastania płodu**

Mimo licznych prób nie udało się do tej pory ostatecznie ustanowić powszechnie akceptowanej definicji ograniczenia wzrastania płodu.

W 1961 roku WHO zaleciło używanie określenia „mała masa urodzeniowa” w stosunku do noworodków o masie poniżej 2500 g (Lin, Evans, 1984).

W tym samym czasie Warkany i wsp. (1961) wprowadzili pojęcie „wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrastania” (ang. *intrauterine growth retardation*, IUGR), które w późniejszych latach przyjęło się jako „wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania” (ang. *intrauterine growth restriction*, IUGR) lub obecnie coraz częściej spotykane „ograniczenie wzrastania płodu” (ang. *fetal growth restriction*, FGR).

Amerykańska Akademia Pediatrii w 1967 roku wprowadziła definicję noworodka „małego w stosunku do wieku ciążowego” (ang. *small for gestational age*, SGA) w przypadku masy urodzeniowej poniżej 10. percentyla dla wieku ciążowego. Dzieci o prawidłowej masie w zakresie 10–90. centyla określano skrótem AGA (ang. *appropriate for gestational age*), a dzieci powyżej 90. centyla jako LGA (ang. *large for gestational age*). Oryginalnie określenia SGA używano w odniesieniu do noworodków, co oznaczało, że zaburzenia wzrastania wewnątrzmacicznego rozpoznawano retrospektywnie. Korzyścią mógł być wyłącznie większy nadzór nad stanem noworodka.

Określenie pierwotnie dotyczące noworodków zaczęło być stosowane przez położników w odniesieniu do płodów, zwłaszcza w miarę zwiększania dokładności pomiaru

masy płodu w badaniu ultrasonograficznym. Jednak do dzisiaj pozostały pewne rozbieżności pomiędzy oficjalnymi definicjami w poszczególnych krajach.

Klasyczna definicja hipotrofii opiera się na masie, ale masa płodu jest obliczana na podstawie poszczególnych pomiarów płodu. Wiadomo, że parametrem biometrycznym płodu najsilniej korelującym z jego masą jest pomiar przekroju poprzecznego brzucha płodu. Najczęściej mierzy się obwód brzucha (ang. *abdominal circumference*, AC), stąd w wielu krajach zaakceptowano rozpoznanie SGA tylko na podstawie pomiaru AC poniżej 10. centyla dla wieku. Decyzja ta była uzasadniona również obserwacją, że zaburzenia wzrastania związane z zagrożeniem płodu w największym stopniu dotyczą wymiarów przekroju poprzecznego brzucha.

W krajach romańskich, o silnej tradycji mianownictwa łacińskiego, odpowiednikiem nazwy SGA stała się nazwa „hipotrofia”, stosowana zarówno w odniesieniu do noworodka, jak i płodu. Taką również nazwę przyjęto w Polsce. W polskiej pediatrii popularne było określenie „dystrofia”. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) na przełomie lat 60. i 70. przyjęło do polskiego mianownictwa nazwy „hipotrofia”, „eutrofia” i „hipertrofia” jako odpowiedniki SGA, AGA i LGA, opartych na masie ciała i stosowanych zarówno do płodu, jak i noworodka. W niniejszej dysertacji słowo „hipotrofia” używane jest w takim właśnie znaczeniu.

Definicja kategorii „mały płód lub noworodek w odniesieniu do wieku ciążowego” wydaje się dość prosta. Powyższe informacje wskazują jednak na międzynarodowe rozbieżności w zakresie stosowania tego kryterium.

Wskazano powyżej, że kryterium hipotrofii (SGA) cechuje się niską swoistością w przewidywaniu zagrożenia płodu. Może to powodować niepotrzebne interwencje medyczne. Jednoznacznie zdefiniowana częstość hipotrofii w populacji ogólnej (10%) wskazuje, że hipotrofia to raczej tzw. kryterium przesiewowe (skrining) niż definicja choroby. Od lat prowadzone są działania nakierowane na wyodrębnienie wśród płodów hipotroficznycy grupy rzeczywiście zagrożonej, czyli na rozpoznanie stanu chorobowego. W wieloletniej praktyce przyjęto za określenie stanu patologicznego nazwę wprowadzoną w 1961 roku: „wewnątrzmaciczne opóźnienie (lub ograniczenie) wzrastania” (IUGR) lub „ograniczenie wzrastania płodu” (FGR).

Mimo wielu lat badań i poznania wielu mechanizmów prowadzących do ograniczania wzrastania płodu do dnia dzisiejszego nie udało się jednoznacznie określić definicji tej patologii ciąży.

W 2018 roku Beune i współpracownicy opisali, jak definicja hipotrofii płodu ulegała zmianom w literaturze medycznej na przestrzeni ostatnich 20 lat (Beune et al., 2019). Obliczono, że w 1994 roku użyto 30 różnych definicji określających ograniczenie wzrastania płodu, w 2004 roku ponad 31, a w 2014 roku ujawniono aż 44 różne definicje hipotrofii. Cytowani autorzy odkryli, że jeszcze w latach 90. znaczna liczba definicji opierała się na określeniu noworodków poniżej 10. percentyla, co oznaczało, że rozpoznanie postawiono po porodzie. W praktyce klinicznej przekładało się to na postawienie diagnozy „po fakcie”. W kolejnych latach zaobserwowano wzrost odsetka definicji opartych również – lub tylko – na wskaźnikach przedporodowych, które obejmowały ultrasonograficzną ocenę szacowanej masy płodu (EFW) z wykorzystaniem lub bez wykorzystania dopplerowskiej oceny przepływów naczyniowych. Wynosił on odpowiednio w 1994 roku – 34%, w 2004 roku – 31% i w 2014 roku już 47%.

W zależności od ośrodka medycznego, kraju, stowarzyszenia, kontynentu lub wbudowanych fabrycznie w aparaty ultrasonograficznie norm diagnozuje się FGR w zakresie poniżej 10., 5. lub 3. percentyla w stosunku do wieku ciążowego.

W Polsce potwierdzeniem wieloletniej tradycji polskiego mianownictwa jest definicja przedstawiona w załączniku do rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 roku (poz. 2007). W dokumencie tym, mającym moc ustawy, zdefiniowano hipotrofię płodu jako szacowaną w badaniu ultrasonograficznym masę płodu poniżej 10. percentyla dla danego wieku ciążowego, potwierdzonego na podstawie badania ultrasonograficznego wykonanego w pierwszym trymestrze ciąży. Natomiast IUGR określono jako „wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu rozpoznawane na podstawie badania ultrasonograficznego, gdy szacowana masa płodu jest poniżej 10. percentyla dla danego wieku ciążowego i jednocześnie stwierdzono nieprawidłowe spektrum przepływów w tętnicy pępowinowej lub tętnicy środkowej mózgu płodu”. Niestety rozporządzenie to wygasło 31 grudnia 2018 roku i obecnie nie ma innych polskich uzgodnień w tym zakresie.

Jak wspomniano, nie uzgodniono dotąd międzynarodowej definicji FGR. Królewskie Kolegium Położników i Ginekologów (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) rekomenduje rozpoznanie FGR w przypadku szacunkowej masy płodu (EFW) poniżej 10. percentyla lub obwodu brzucha (AC) poniżej 5. percentyla. Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) proponuje natomiast diagnostykę opartą tylko na EFW poniżej 10. percentyla (Blue et al., 2018). Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) rozpoznaje FGR, gdy szacunkowa masa płodu znajduje się poniżej 3. percentyla (Kiserud et al., 2017).

Tabela 2. Definicja oraz badania przesiewowe w kierunku hipotrofii – rekomendacje w wybranych krajach

	<b>Anglia</b>	<b>Nowa Zelandia</b>	<b>Kanada</b>	<b>Irlandia</b>	<b>USA</b>	<b>Francja</b>	<b>Polska</b>
Organizacja	RCOG	NZMFMN	SOGC	Institute of Obstetricians and Gynaecologists  Royal College of Physicians of Ireland  Health Service Executive	ACOG, SMFM	CNGOF	Minister Zdrowia (rozporządzenie)
Rok	2013, aktualizacja w 2014	2013, aktualizacja w 2014	2013	2014, aktualizacja w 2017	2012 SMFM 2013 ACOG	2015	2015
Definicja hipotrofii	EFW < 10. perc. na zindywidualizowanych siatkach centylowych lub AC < 10. perc. na populacyjnych siatkach centylowych	EFW < 10. perc. na zindywidualizowanych siatkach centylowych lub AC < 5. perc. na populacyjnych siatkach centylowych	EFW < 10. perc. na populacyjnych siatkach centylowych	EFW < 10. perc. na zindywidualizowanych siatkach centylowych	EFW < 10 perc. na populacyjnych siatkach centylowych	Nieokreślona	EFW < 10. perc. na populacyjnych siatkach centylowych

	<b>Anglia</b>	<b>Nowa Zelandia</b>	<b>Kanada</b>	<b>Irlandia</b>	<b>USA</b>	<b>Francja</b>	<b>Polska</b>
Definicja IUGR	EFW < 3. perc.	EFW < 3. perc. oraz nieprawidłowe spektrum przepływów w UA, MCA, UtA lub CPR	Nieokreślona	EFW < 3. perc. oraz nieprawidłowe spektrum przepływów w UA, małowodzie	Nieokreślona	Redukcja lub zahamowanie wzrastania z nieprawidłowym lub bez nieprawidłowego spektrum przepływów w UA lub CPR, małowodzie	EFW < 10. perc. oraz nieprawidłowe spektrum przepływów w UA lub MCA
Ocena ryzyka	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Markery biochemiczne w I trymestrze	Tak – w ciąży wysokiego ryzyka	Tak – w ciąży wysokiego ryzyka	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie
Pomiar wysokości dna macicy	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
Przepływy w tętnicach macicznych	Tak – w 20. t.c. w ciąży wysokiego ryzyka	Tak – w 20–24 t.c. w ciąży wysokiego ryzyka	Tak – w 19–23 t.c. w ciąży wysokiego ryzyka	Nie	Nie	Nie	Nie

ACOG – American Congress of Obstetricians and Gynecologists; CNGOF – French College of Gynecologists and Obstetricians; NZMFMN – New Zealand Maternal Fetal Medicine Network; RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; SMFM – Society for Maternal-Fetal Medicine; SOGC – Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada.

AC – obwód brzucha płodu, ang. *fetal abdominal circumference*, CPR – współczynnik mózgowo-pępowinowy, ang. *cerebroplacental ratio*, EFW – szacunkowa masa płodu, ang. *estimated fetal weight*, UA – tętnica pępowinowa, ang. *umbilical artery*, UtA – tętnica maciczna, ang. *uterine artery*, t.c. – tydzień ciąży

Źródło: McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. (2018). Evidence-based national guidelines for management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*, 218(2S), S855–S868.

W 2004 roku pionierski podział na wczesną i późną postać hipotrofii zaproponowali Thornton i wsp., zwracając uwagę na ewidentne kliniczne różnice zarówno w etiologii, przebiegu, strategii postępowania, jak i rokowaniu obu typów zaburzeń wzrastania (Thornton et al., 2004). W następnych latach pozostali badacze wykazali patofizjologiczną różnicę między płodami z hipotrofią przed i po 32. lub 34. t.c. (Baschat, 2011; Figueras, Gratacós, 2014a).

Ostatecznie w 2016 roku grupa ekspertów na podstawie przeprowadzonej metodologicznej procedury Delphi wypracowała konsensus dotyczący ujednoczenia klasyfikacji i diagnostyki wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania, ustalając 32. tydzień ciąży jako punkt odcięcia definiujący wczesną i późną postać hipotrofii płodu (Gordijn et al., 2016). Co istotne, wykluczono z definicji wady wrodzone oraz podzielono parametry biometryczne i funkcjonalne na pojedyncze oraz współistniejące.

Rozróżnienie tych dwóch patogenetycznych postaci hipotrofii pozwala lepiej zrozumieć w praktyce klinicznej różnice w diagnostyce i postępowaniu oraz stwarza nowe możliwości wykonywania porównywalnych badań klinicznych.

### **2.1.2. Mały płód w stosunku do wieku ciążowego (hipotrofia, SGA)**

Kliniczne dowody sugerują obecnie, że możemy wyodrębnić co najmniej dwie grupy hipotroficznych płodów: tych z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania (FGR) oraz konstytucjonalnie małych w stosunku do wieku ciążowego. Wydzielenie tych dwóch grup płodów jest bardzo istotne, szczególnie z klinicznego punktu widzenia, ze względu na różne wyniki okołoporodowe i długoterminowe.

Według literatury za „mały płód w stosunku do wieku ciążowego” uważana jest ta subpopulacja małych dzieci, której szacunkowa masa płodu (EFW) lub obwód brzucha (AC) znajdują się poniżej 10. percentyla w stosunku do wieku ciążowego, ale płód nie wykazuje cech adaptacji do niekorzystnego środowiska wewnątrzmacicznego, a wyniki okołoporodowe i dalszy rozwój są porównywalne do dzieci o prawidłowej masie ciała (Gardosi et al, 2013).

Jakkolwiek rozpowszechnienie zastosowania pomiarów biometrycznych w ultrasonografii zwiększyło częstotliwość wykrywania hipotrofii płodu, to niestety nie przełożyło się to na poprawę identyfikacji zagrożonej grupy.

Tak więc podstawę rozróżnienia SGA od płodów z ograniczeniem wzrastania stanowią: ocena masy lub szybkości wzrastania oraz badania przepływów dopplerowskich,

które odzwierciedlają ocenę adaptacji mechanizmów płodu do zwiększonych oporów naczyniowych w obrębie łożyska. A zatem stosowanie w dotychczasowej praktyce klinicznej i naukowej wymiennie terminów hipotrofia (SGA) i IUGR (FGR) nie jest zalecane.

Badania wykazały, że gdy stosowano definicje SGA/hipotrofii do diagnozowania wewnątrzmacicznego ograniczania wzrastania, to ponad 72% tych płodów miało dobry wynik okołoporodowy (Unterscheider et al., 2013).

Przegląd systematyczny z 2012 roku pokazał jednak, że donoszone noworodki z niską masą urodzeniową miały gorsze wskaźniki neurologiczne i rozwojowe niż noworodki urodzone z prawidłową masą (Arcangeli et al., 2012).

W związku z tym nadal wyjaśnienia wymaga ustalenie, czy podgrupa hipotroficzných płodów bez widocznych cech adaptacyjnych jest wynikiem pojedynczego czynnika etiologicznego, tzw. prawdziwego konstytucjonalnego płodu, czy nie jest wykładnikiem dodatkowych innych czynników, takich jak: czynniki matczyne (np. stosowanie używek), umiarkowana niewydolności łożyska, czynniki genetyczne, nietypowe hormonalne szlaki metaboliczne czy alternatywne szlaki regulacji wzrastania płodu.

W 2015 roku przeprowadzono przegląd i ocenę 38 badań oceniających dzieci między pierwszym a dwunastym miesiącem życia pod kątem neurologicznym, poznawczym i rozwojowym, i wykazano, że płody o małej masie urodzeniowej SGA, w tym również z FGR, miały wysokie ryzyko zaburzeń neurologicznych w okresie wczesnego dzieciństwa (Murray et al., 2015).

Wydaje się zatem, że wczesna identyfikacja płodów SGA przynosi korzyści zdrowotne również dla płodów konstytucjonalnie małych, łącznie z możliwością redukcji ryzyka zaburzeń neurologicznych w okresie wczesnego dzieciństwa i prawdopodobnie okresu dorosłości (Nardoza et al., 2017).

### **2.1.3. Wewnątrzmaciczne zahamowanie (ograniczenie) wzrastania płodu (FGR, IUGR)**

Obecnie coraz częściej używanym i – wydaje się – bardzo trafnym określeniem jest „ograniczenie wzrastania płodu” (FGR), które z definicji ma obejmować tę grupę „małych” płodów, u których występuje wysokie ryzyko śmiertelności i zachorowalności okołoporodowej, co z założenia ma wyraźnie odróżniać je od SGA.

Ta patologia ciąży występuje z częstotliwością 5–10% w krajach o wysokim dochodzie narodowym (Froen et al., 2004). Natomiast w krajach rozwijających się jej

częstotliwość wynosi 15–20% (Radoń-Pokracka et al., 2015) i odpowiedzialna jest za 30–50% śmierci wewnątrzmacicznych płodu (Froen et al., 2004).

### **2.1.3.1. Etiologia**

Przyczyna wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania jest wieloczynnikowa. Tradycyjnie wyodrębniono (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2013) czynniki maciczne, płodowe i maciczno-łożyskowe, które związane są z naczyniowymi defektami oraz zaburzeniami inwazji trofoblastu. Podział ten nie jest pozbawiony wad. Kategoria „czynniki maciczno-łożyskowe” bez przypisania do czynników macicznych i płodowych może obejmować sytuacje, w których potwierdzono zaburzoną wymianę maczyno-płodową o nieznanym mechanizmie. Jeżeli np. występuje ograniczenie wymiany łożyskowej w przebiegu nadciśnienia przewlekłego, to zaliczymy tę sytuację do kategorii zaburzeń macicznych. W przypadku nadciśnienia ciążowego (rozpoczętego w drugiej połowie ciąży) zagadnienie jest już trudniejsze, ponieważ nie znamy dotąd etiologii tego zaburzenia, a udział czynników płodowych jest brany pod uwagę.

Do najczęstszych macicznych czynników ryzyka zalicza się choroby matki, w tym przede wszystkim wszelkie formy nadciśnienia przewlekłego i indukowanego ciążą, cukrzycę insulinozależną z angiopatią naczyniową, choroby serca, choroby obturacyjne płuc, niewydolność nerek, choroby autoimmunologiczne, trombofilię, ciężkie postacie niedokrwistości (Infante-Rivard et al., 2002).

Do kategorii czynników macicznych możliwych do uniknięcia, a silnie powiązanych z ograniczeniem wzrastania płodu należy palenie papierosów. Udowodniono silną korelację ograniczenia wzrastania płodu z liczbą papierosów wypalanych przez matkę. To samo dotyczy biernego palenia, stosowania narkotyków i alkoholu (Lieberman et al., 1994).

Niedożywienie matki w ciąży powiązane jest w 40% z urodzeniem dzieci hipotroficznym oraz z ponad 4-krotnym wzrostem śmiertelności dzieci w pierwszym roku życia (Nathanielsz, 1999).

Królewskie Kolegium Położników i Ginekologów (RCOG) podzieliło czynniki etiologiczne na dwie kategorie: główne, w których iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) jest powyżej 2, oraz drugorzędowe, w których OR jest poniżej 2 (tabela 3).



Tabela 3. Porównanie czynników ryzyka urodzenia dziecka o małej masie w stosunku do wieku ciążowego z uwzględnieniem ilorazu szans OR (ang. *odds ratio*) jako parametru oceny (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2013)

<b>Główne czynniki ryzyka OR &gt; 2</b>	<b>Drugorzędowe czynniki ryzyka OR &lt; 2</b>
Wiek matki powyżej 40. roku życia	Wiek matki między 35. a 40. rokiem życia
Uprzednio urodzone dziecko z SGA	Odstęp między ciążami >30 mc
Przewlekłe nadciśnienie tętnicze	Odstęp między ciążami <6 mc
Stan przedrzucawkowy	Stan przedrzucawkowy w poprzedniej ciąży
Upośledzenie czynności nerek	BMI > 25
Przyjmowanie kokainy	Małe spożycie owoców przed ciążą
Palenie papierów >11 dziennie	Palenie papierosów <10 dziennie
Zespół antyfosfolipidowy	Nieródka
Matka urodzona jako SGA	Ojciec dziecka urodzony jako SGA
Cukrzyca z angiopatią	
Jelito hyperechogeniczne	
Stężenie PAPP-A < 0,4 MoM	
Niska masa ciała matki	
Ciężkie nadciśnienie ciążowe	

Do płodowych przyczyn ograniczania wzrastania zalicza się zwykle czynniki genetyczne takie jak: aberracje chromosomowe, odpowiedzialne za około 5–20% wczesnej postaci FGR (Lin, Santolaya-Forgas, 1998), mutacje genetyczne, w tym szczególnie dobrze udowodniony wpływ mutacji genu insulinopodobnego czynnika wzrostu [27] (Abuzzahab et al., 2003), infekcje wewnątrzmaciczne: wirusowe i pierwotniakowe [28] (Neerhof, 1995), ciążę bliźniacze, szczególnie jednokosmówkowe. Udowodniono, że 15–20% ciąż bliźniaczych po 30. tygodniu ciąży odznacza się spadkiem wzrastania wewnątrzmacicznego (Blickstein, 2004).

Od kilkunastu lat dla ograniczenia wzrastania płodu (FGR) proponuje się ogólną definicję wskazującą na „brak realizacji potencjału wzrastania płodu” (Gardosi et al., 1992). Logicznym wnioskiem jest wyłączenie płodowych zaburzeń genetycznych z tego zespołu chorobowego. Postulat ten został uwzględniony dopiero w propozycji klasyfikacji wg algorytmu Delphi (Gordijn et al., 2016).

Zaliczanie zakażeń płodu do przyczyn płodowych również może być kwestią dyskusji. Zakażenia są czynnikiem pochodzącym z zewnątrz. Praktycznym argumentem za taką

klasyfikacją może być fakt, że często zakażenie utrzymuje się i rozwija tylko u płodu, podczas gdy w organizmie matki zostaje powstrzymane.

Uważa się, że czynnik maciczno-łożyskowy odpowiedzialny jest za ponad 30% wszystkich przypadków IUGR (Nardozza et al., 2017).

Łożysko jest narządem unikalnym w biologii życia na Ziemi. Ssaki łożyskowe uzyskały olbrzymią przewagę nad pozostałymi organizmami. Dowodem jest dominacja łożyskowców na wszystkich kontynentach z wyjątkiem Australii, która oddzieliła się od reszty lądów przed powstaniem ssaków łożyskowych. Obecnie ssaki australijskie są zagrożone wymarciem z powodu konkurencji ze strony łożyskowców wprowadzonych do środowiska przez człowieka. Łożysko jest skomplikowanym narządem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania jednostki płodowo-łożyskowej, o krótkim okresie funkcjonowania, złożonym z dwóch różnych genetycznie elementów. Jego podstawowe funkcje to transport substancji odżywczych, eliminacja produktów metabolizmu płodu i wymiana gazowa, ponadto stanowi ono barierę przeciwko toksynom, patogenom. Łożysko pełni funkcje gruczołu endokrynnego syntetyzującego oraz wydzielającego hormony, cytokiny i czynniki wzrostu (Regnault et al. 2002).

Kluczem do prawidłowego funkcjonowania łożyska jest adekwatna inwazja trofoblastu występująca w pierwszym i w początku drugiego trymestru ciąży. Obecnie panuje paradygmat opisujący ten proces adaptacji nazywany teorią „dwóch fal migracji trofoblastu” (Fleisher et al., 1986). Pierwszy etap odbywa się pomiędzy 6. a 12. tygodniem ciąży, kiedy dochodzi do wnikania komórek syncycjotrofoblastu w naczynia spiralne. Druga fala migracji odbywa się pomiędzy 16. a 18. tygodniem ciąży, kiedy dochodzi do wewnątrznaczyniowej przemiany polegającej na pozbawieniu tętnic spiralnych warstwy mięśniowej i zastąpieniu jej tkanką fibrynową. Proces ten doprowadza do wytworzenia niskooporowego przepływu w obrębie łożyska, a ponadto zmniejsza wrażliwość tych naczyń na czynniki wazodylatacyjne (Robertson et al., 1984).

Tak więc uznano, że niewydolne łożysko to takie, w którym niedostatecznie dochodzi do naczyniowej inwazji trofoblastu w strukturę mięśniową naczyń spiralnych, w wyniku czego powstaje wysokooporowy przepływ naczyniowy. Ta nieprawidłowa implantacja łożyskowa prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi matczynej i ilości substancji odżywczych w obrębie przestrzeni międzykosmkowej oraz do zwiększenia wrażliwości naczyniowej na czynniki wazodylatacyjne.

### 2.1.3.2. Klasyfikacja

U podstaw klasyfikacji wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu leży poznanie naturalnych faz wzrostu komórek zarodka i płodu opisanych przez Winicką (1971). Do 16. tygodnia ciąży występuje faza hiperplazji komórkowej, która odbywa się głównie dzięki wzrostowi liczby komórek zarodka, a następnie płodu. Między 16. a 32. tygodniem ciąży dochodzi do wzrostu, poprzez hiperplazje i hipertrofię komórek płodu. Od 32. tygodnia ciąży o przyroście masy płodu decyduje głównie intensywny wzrost poszczególnych komórek ciała (faza hipertrofii). Zgodnie z podobnym mechanizmem biologicznym przebiega rozwój łożyska. Zaburzenia każdej z faz wzrastania płodu powodują zmniejszenie masy urodzeniowej noworodka, natomiast pozostałe następstwa mogą być wywołane poprzez czas oddziaływania – destrukcyjnych dla rozwijającego się organizmu – efektów niedożywienia i zaburzeń metabolicznych.

Winick w 1971 roku po raz pierwszy opisał tzw. symetryczną hipotrofię u noworodków z wadami rozwojowymi o prawidłowej wielkości łożyska (Winick, 1971). Wprowadzenie w latach osiemdziesiątych XX wieku ultrasonografii do położnictwa pozwoliło na kliniczne wyodrębnienie trzech typów hipotrofii płodu jeszcze przed porodem. Campbell (1998), stosując biometryczne, ultrasonograficzne pomiary wskaźnika obwodu głowy do obwodu brzucha płodu (ang. *HC/AC ratio*), wprowadził trzy typy klasyfikacji wewnątrzmacicznego wzrastania płodu.

Pierwszy typ, tzw. symetryczna hipotrofia, powstaje na skutek zaburzeń wzrastania w fazie hiperplazji komórkowej, a zatem zaczyna się na wczesnym etapie embriogenezy. Charakterystyczne dla tego typu zjawiska jest proporcjonalne zmniejszenie wszystkich wymiarów ciała (długości, obwodów) oraz wielkości narządów płodu i noworodka. Powyższe zjawisko występuje najczęściej na skutek zmniejszonego potencjału wzrostu komórek w przebiegu wad genetycznych, w tym najczęściej aberracji chromosomowych. Czynniki wielogenowe (konstytucjonalne) uzależnione od rasy lub płci mogą być przyczyną rozwoju symetrycznych, ale całkowicie zdrowych małych płodów i noworodków (SGA).

Określenie „hipotrofia symetryczna” przyjęło się na świecie, jednak należy podkreślić, że nie jest ono właściwe. Zaburzenie nie dotyczy symetrii płodu (lewo–pravo), lecz proporcjonalności części ciała i narządów.

Sytuację, w której rozpoznawano hipotrofię symetryczną związaną z chorobą genetyczną płodu (np. aberracje chromosomowe), przez dziesięciolecia zaliczano do kategorii „IUGR z przyczyn płodowych”. Od czasu szerokiego zaakceptowania ogólnej wytycznej, że „ograniczenie wzrastania płodu (FGR lub IUGR) jest sytuacją braku realizacji przez płód jego

potencjału wzrastania”, taka klasyfikacja stała się nielogiczna. Zostało to jednak uwzględnione dopiero w propozycji klasyfikacji określonej jako „konsensus metodą Delphi” z roku 2016 (Gordijn et al., 2016). Powyższe uwagi wskazują na duży problem z międzynarodowym uzgodnieniem spójnego mianownictwa.

Typ drugi hipotrofii, tzw. asymetryczny, bierze swój etiologiczny początek w późnym wieku ciążowym, pomiędzy 30. a 32. tygodniem ciąży, w fazie hipertrofii komórkowej. W badaniach prenatalnych stwierdza się prawidłowy obwód głowy płodu (ang. *head circumference*, HC) i długości kości udowej (ang. *femur length*, FL) w stosunku do wieku płodowego, natomiast istotnym diagnostycznie elementem badania jest znacznie zmniejszony obwód brzucha płodu (AC), co u noworodków objawia się charakterystycznie dużą głową, zapadniętym brzuchem i brakiem tkanki tłuszczowej. Ten typ hipotrofii wywołany jest najczęściej niewydolnością maciczo-łożyskową. Charakterystyczna budowa płodu i noworodka jest wynikiem adaptacji do zmniejszonej wymiany matczyno-płodowej, powiązanej z naturalnymi u ssaków mechanizmami obronnymi organizmu przed niedotlenieniem i niedożywieniem mózgu, czyli tzw. centralizacją krążenia.

Klasycznym przykładem hipotrofii asymetrycznej jest ciąża wielopłodowa (Blickstein, 2002). Do najczęstszych pozostałych przyczyn należą choroby układu krążenia u kobiet ciężarnych (25–30% przypadków) (Resnik, 2002) oraz nieprawidłowe odżywianie w ciąży (Lin, Evans, 1984). Ocenia się, że ten typ zaburzeń wzrastania dotyczy 70–80% wszystkich hipotrofii (Resnik, 2002).

Typ trzeci hipotrofii, tzw. mieszany, w którym występują obydwie formy zaburzeń wzrastania komórkowego, ujawnia się najczęściej w drugim trymestrze ciąży. Występuje wówczas częściowo symetryczne wzrastanie płodu z towarzyszącą hipertrofią komórkową. Ten typ zaburzeń wzrastania powiązany jest z czynnikami infekcyjnymi, takimi jak zakażenia wirusem różyczki, cytomegalowirusem (CMV) czy w przebiegu toksoplazmozy. Do pozostałych czynników etiologicznych tego typu patologii należą również toksyny takie jak: narkotyki, dym tytoniowy, alkohol, a także ciężkie choroby układowe ciężarnej, przewlekłe nadciśnienie tętnicze czy niektóre farmaceutyki (Nardoza et al., 2017).

Wczesna i późna forma hipotrofii powiązana jest z niekorzystnym wynikiem okołoporodowym i długofalowymi zaburzeniami w rozwoju neurologicznym lub chorobami sercowo-naczyniowymi, lub zaburzeniami metabolicznymi [Chan et al. 2010; van Vliet et al., 2012]. Skutki ograniczenia wzrastania płodu są również znaczącym problemem społecznym. Wiąże się ono nie tylko z niekorzystnym wynikiem okołoporodowym, ale również niesie ze sobą długoterminowe zaburzenia stanu ogólnego zdrowia w okresie dziecięcym i dorosłym pod postacią chorób sercowo-naczyniowych (Crispi et al., 2010), neurologicznych (Larroque

et al., 2001), endokrynologicznych (Verkauskiene et al., 2008) oraz metabolicznych (Chan et al., 2010).

Stwierdzono, że w obu typach hipotrofii czynnikiem etiologicznym są nieprawidłowości w funkcjonowaniu łożyska, ale do końca nie wiadomo, czy dotyczą tej samej patologii tego narządu. W dodatku różny stopień dojrzałości płodu określa różne formy mechanizmów adaptacyjnych, co determinuje objawy oraz różne formy diagnostyki i monitorowania.

#### **2.1.3.2.1. Wczesna postać hipotrofii płodu (wczesny IUGR, ang. *early-onset FGR, early IUGR*)**

Wczesna postać wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania występuje z częstotliwością 1–2% ciąży oraz 20–30% wszystkich hipotrofii związanych z niewydolnością łożyska (Crovetto et al., 2014) i ujawnia się najczęściej w drugim trymestrze ciąży. W ponad 50% przypadków związana jest z nadciśnieniem tętniczym i stanem przedzucawkowym (Crovetto et al., 2014).

Obecnie uważa się, że patologia łożyska w tym typie hipotrofii związana jest ze wczesną nieprawidłową implantacją. Ta ciężka postać niewydolności łożyska ujawnia się w dużym procencie przypadków w postaci nieprawidłowych przepływów dopplerowskich w obrębie tętnicy pępowinowej (Turan et al., 2008). Taka sytuacja kliniczna występuje w przebiegu ograniczenia funkcji łożyska w zakresie około 50% (Visser, 2014), co w konsekwencji prowadzi do skrajnego niedożywienia płodu. W drugim trymestrze ciąży płód jest w stanie zaadaptować się do tak dużej funkcjonalnej utraty łożyska poprzez sercowo-naczyniową adaptację systemową, która nierozpoznana prowadzi jednak do progresji niedotlenienia i kwasicy, co objawia się wzrostem ciśnienia przedsercowego, ujawniającego się nieprawidłowym przepływem w przewodzie żylnym (łac. *ductus venosus*, DV). Ta płodowa adaptacja do niekorzystnego środowiska wewnątrzmacicznego w indywidualnych przypadkach może się różnić, ale najczęściej trwa tygodniami i objawia się pewnym wzorcem w przepływach dopplerowskich, których progresje można monitorować i wykorzystać do ustalenia optymalnego czasu rozwiązania.

W 2016 roku panel ekspertów (Gordijn et al., 2016) ustalił jako pojedynczy parametr definiujący wczesną postać IUGR – szacunkową masę płodu (EFW) lub obwód brzucha płodu (AC) poniżej trzeciego percentyla albo nieprawidłowe przepływy dopplerowskie pod postacią braku lub odwrócenia fali późnorozkurczowej. Ponadto ustalono, że tę postać hipotrofii można również klasyfikować i diagnozować, jeżeli występują dwa z trzech parametrów

współistniejących: (1) EFW lub/i AC poniżej dziesiątego percentyla, (2) indeks pulsacji (ang. *pulsatility index*, PI) fali przepływu w tętnicy pępowinowej powyżej 95. percentyla, (3) indeks pulsacji (PI) fali przepływu w tętnicy macicznej powyżej 95. percentyla.

Wczesna postać IUGR w wielu przypadkach jest silnie powiązana z ciężkimi powikłaniami neurologicznymi, wcześniactwem i obumarciem wewnątrzmacicznym (Baschat et al., 2007).

#### **2.1.3.2.2. Późna postać hipotrofii płodu (późny IUGR, ang. *late-onset FGR, late IUGR*)**

Późna postać wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania występuje w 70–80% hipotrofii związanych z niewydolnością łożyska (Crovetto et al., 2014) oraz współistnieje w 10% z nadciśnieniem w ciąży (Nathanielsz, 1999). Stopień niewydolności łożyska ma najczęściej charakter dość łagodny, w związku z tym przepływy w tętnicy pępowinowej prawie zawsze są prawidłowe (często w górnych granicach normy), a patomechanizm tych zaburzeń związany jest zarówno z niedotlenieniem, jak i niedożywieniem płodu.

Pomimo prawidłowych wartości przepływów w tętnicy pępowinowej obserwuje się bardzo często nieprawidłowe wartości wskaźnika mózgowo-łożyskowego (ang. *cerebroplacental ratio*, CPR) (Oros et al., 2011) jako wykładnika obu indeksów pulsacji (PI) w tętnicy środkowej mózgu i tętnicy pępowinowej, wykazujących niepokojące przemodelowanie krążenia płodowego już w ramach skrajnych stanów normy w tych obu naczyniach.

Centralizacja krążenia, która jest podstawowym mechanizmem obronnym u wszystkich naczelnych, w tym także u człowieka, ma ogromne znaczenie w ochronie tak wrażliwego na niedotlenienie narządu, jakim jest mózg, w przebiegu umiarkowanej dysfunkcji łożyska.

Zaawansowane oznaki pogorszenia się środowiska wewnątrzmacicznego, takie jak nieprawidłowe przepływy w obrębie przewodu żylnego (DV), nigdy nie występują (Richardus et al., 2003). Brak uprzednio opisywanej we wczesnej postaci IUGR naturalnej sekwencji gwałtownego pogorszenia się wymiany w obrębie jednostki płodowo-łożyskowej utrudnia diagnostykę i odpowiada za większość zgonów wewnątrzmacicznych po 37. tygodniu ciąży (Kady, Gardosi, 2004). To może wyjaśniać niską tolerancję płodu na niedotlenianie w okresie ciąży donoszonej, ujawniającą się szczególnie podczas pojawienia się skurczów macicy w okresie okołoporodowym czy podczas wystąpienia nagłego załamania funkcji łożyska w czasie porodu. Wciąż niski wskaźnik wykrywalności wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu w trzecim trymestrze ciąży niesie za sobą stale wysoki wskaźnik obumarć przedporodowych.

W 2016 roku podjęto próbę określenia jednoznacznej definicji późnego IUGR (Gordijn et al., 2016), w której ustalono samodzielny parametr wystarczający do określenia tej patologii płodu: przewidywana masa płodu (EFW) lub obwód brzucha (AC) poniżej trzeciego percentyla. Ponadto późny typ IUGR definiuje wykrycie dwóch z trzech następujących parametrów współistniejących: (1) EFW lub/i AC poniżej 10. percentyla, (2) stwierdzenie spadku wzrastania płodu poniżej dwóch odchyłeń standardowych podczas monitorowania płodu, (3) wskaźnik mózgowo-łożyskowy CPR poniżej piątego percentyla.

Porównanie tych dwóch typów hipotrofii przedstawia tabela 4.

Tabela 4. Główne różnice między wczesnym i późnym zahamowaniem wzrastania płodu

Kryteria	Wczesny typ IUGR (<32 t.c.)	Późny typ IUGR (>32 t.c.)
Parametry diagnostyczne	Pojedyncze (1 parametr)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Biometryczne: EFW/AC &lt; 3. centyla</li> <li>● Doppler: UA AEDF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Biometryczne: EFW/AC &lt; 3. centyla</li> </ul>
	Współistniejące (2 z 3 parametrów)	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biometryczne: EFW/AC &lt; 10. centyla</li> <li>2. Doppler: UA PI &gt; 95. centyla</li> <li>3. Doppler: UtA PI &gt; 95. centyla</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biometryczne: EFW/AC &lt; 3. centyla</li> <li>2. Trend wzrastania EFW/AC &gt; 2SD*</li> <li>3. Doppler: UAPI &gt; 95. centyla lub CPR &lt; 5. centyla</li> </ol>
Częstość występowania (ogólnie/IUGR)	1–2% / 20–30%	3–5% / 70–80%
Współistnienie z PE	50%	10%
Niewydolność łożyska	Ciężka	Umiarkowana
Typ adaptacji krążenia	Sercowo-naczyniowa adaptacja krążenia Wysoka tolerancja na hipoksje	Centralizacja krążenia Niska tolerancja na hipoksje
Zaburzenia przepływu w DV	Obecne	Brak
Rokowanie	Wcześnieństwo Wysoka śmiertelność okołoporodowa	Zwiększone ryzyko obumarcia wewnątrzmacicznego po 37 t.c. Zaburzenia rytmu serca w okresie okołoporodowym Kwasica
Trudności	Nadzór	Rozpoznanie
Wspólny problem	Niekorzystny wynik okołoporodowy Zwiększone ryzyko długotrwałych zaburzeń neurologicznych	

(\*) Trend wzrastania na niezindywidualizowanych siatkach centylowych. AC – obwód brzucha płodu, ang. *fetal abdominal circumference*, CPR – współczynnik mózgowo-pępowinowy, ang. *cerebroplacental ratio*, EFW – szacunkowa masa płodu, ang. *estimated fetal weight*, AEDF – brak przepływu późnorozkurczowego, ang. *absent end-diastolic flow*, PI – indeks pulsacji, ang. *pulsatility index*, UA – tętnica pępowinowa, ang. *umbilical artery*, UtA – tętnica maciczna, ang. *uterine artery*, SD – odchylenie standardowe, ang. *standard deviation*, t.c. – tydzień ciąży.

## 2.2. Badania przesiewowe w pierwszym i drugim trymestrze ciąży

Mimo że zjawisko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu jest jednym z najczęstszych i ważniejszych patologii ciąży, nadal współczynnik predykcji jest bardzo niski i kształtuje się pomiędzy 12% a 47% przy wskaźniku wyników fałszywie dodatnich wynoszącym 10% (Crovetto et al., 2017).

### 2.2.1. Markery biochemiczne

Łożysko jest organem spełniającym liczne funkcje, w tym również wydzielania wewnętrznego. Od wielu lat przeprowadzane są liczne badania poszukujące możliwości oceny markerów biochemicznych (hormonów, cytokin czy czynników wzrostu) odzwierciedlających funkcje łożyska.

Już pod koniec lat 90. podczas badań nad markerami biochemicznymi aberracji chromosomowych (ciążowe białko osoczowe A, ang. *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A), i beta hCG) w pierwszym trymestrze ciąży grupa badaczy pod kierownictwem profesora Nicolaidesa zauważyła pewną korelację niskich wartości tych wskaźników u płodów genetycznie prawidłowych ze wzrostem niekorzystnych wyników położniczych związanych z niewydolnością łożyska, takich jak nadciśnienie tętnicze, w tym stany przedrzucawkowe, obumarcia wewnątrzmaciczne czy hipotrofia płodu (Ong et al., 2000; Lalor et al., 2008). Testy te nie okazały się samodzielnymi wykładnikami diagnostycznymi i cechowały się niskimi wartościami predykcyjnymi. Dopiero łączna ocena tych badań z matematyczną analizą matczynych czynników ryzyka zwiększyła współczynnik wykrywalności z 16% (tylko PAPP-A) (Spencer et al., 2008), przez 37% (PAPP-A, hCG, wywiad, ciśnienie krwi, UtA PI) (Foidart et al., 2010) do 73% (Karagiannis et al., 2011). W tych ostatnich badaniach taki wynik uzyskano po włączeniu czynników angiogennych do algorytmu predykcji hipotrofii. Ten model badania został oparty na matczynych wskaźnikach takich jak: ciśnienie tętnicze, przezierność karkowa płodu (ang. *nuchal translucency*, NT), beta hCG, PAPP-A, łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *placental growth factor*, PIGF), 13. białko łożyskowe (ang. *placental protein 13*, PP13), metalloproteaza i dysentygryna 12 (ADAMI12) wraz z oceną indeksu pulsacji (PI) w tętnicy macicznej. Taki wysoki wskaźnik wykrywalności przy 10-procentowym wskaźniku wyników fałszywie pozytywnych dla płodów przed 37. tygodniem ciąży może kwalifikować te badanie do skriningu pierwszego trymestru.



Potwierdza się również teza, że zależność pomiędzy wartościami stężenia markerów biochemicznych a występowaniem powikłań jest silniejsza szczególnie w predykcji wcześniej rozwijającego się stanu przedrzucawkowego i hipotrofii płodu (Shenhav et al., 2002).

Zauważono również, że niewyjaśnione zwiększenie alfa-fetoproteiny (AFP), hCG czy inhibiny A w drugim trymestrze wiąże się z większym ryzykiem wyżej wymienionych powikłań (Kirkegaard et al., 2011). Dane i wsp. wykazali, że łączna ocena markerów biochemicznych i przepływów dopplerowskich w tętnicach macicznych w drugim trymestrze ciąży pozwala ze zwiększonym prawdopodobieństwem przewidzieć podwyższone ryzyko IUGR w porównaniu z ich wykonaniem w pierwszym trymestrze (Severi et al., 2002).

Jednak mimo że związki te zostały dokładnie opisane i zbadane, wydaje się, że wiarygodność wspomnianych wyżej oznaczeń, ich wartość diagnostyczna oraz ocena wskaźników czułość/specyficzność przy dużej rozbieżności wyników, które ograniczają metodologię i formułowanie wniosków z poszczególnych badań, nie potwierdzają klinicznych wskazań do ich wykonywania (Figueras, Gardosi, 2011).

Ponadto zbadano, że zastosowanie ścisłego nadzoru położniczego czy działań profilaktycznych po uzyskaniu nieprawidłowych wyników oznaczeń biomarkerów nie przyniosło wyraźnych korzyści klinicznych (Wenstrom et al., 1995). Może to wynikać z biologicznego opóźnienia pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów dysfunkcji łożyska a ich biometrycznym i funkcjonalnym efektem na jednostkę płodowo-maciczną. Poza tym, aby badanie spełniało warunki skriningu, musi obejmować ponad 80% populacji i być relatywnie tanie i proste.

### **2.2.2. Przepływy dopplerowskie w tętnicach macicznych**

W pierwszym trymestrze ciąży przepływy w tętnicach macicznych cechują się niskim przepływem późnorozkurczowym z obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego (notch). Opisana uprzednio nieprawidłowa implantacja kosmówki, a później łożyska powoduje utrzymywanie się wcięcia notch i wysokooporowych przepływów w tętnicach macicznych powyżej 24. tygodnia ciąży (Morris et al., 2008).

Jednym z pierwszych ultrasonograficznych markerów hipotrofii płodu była właśnie ocena przepływów dopplerowskich w obrębie tętnic macicznych. Badanie to wykonane w drugim i trzecim trymestrze ciąży pozwala wykryć płody z zahamowaniem wzrastania odpowiednio w 75% i 25% przypadków przy fałszywie pozytywnych wynikach wynoszących

5–10%, co statystycznie kwalifikuje je do badań przesiewowych w drugim trymestrze ciąży (Martin et al., 2001; Papageorghiou et al., 2001).

Wskaźniki te są czulsze w przypadku wykrywania stanów przedrzucawkowych niż hipotrofii płodu. Na możliwość wystąpienia powyższych powikłań najlepiej wskazywały wykrywane w drugim trymestrze ciąży indeksy pulsacji (PI) powyżej 95. percentyla wraz z obecnością notch (Vergani et al., 2010).

W populacji ciężarnych niskiego ryzyka ocena przepływów dopplerowskich w tętnicach macicznych ma ograniczoną wartość rokowniczą. Otrzymane dane nie dowodzą jednak uzyskania jakichkolwiek korzyści z działań profilaktycznych w wyżej wymienionych przypadkach. Z drugiej strony – dodatkowa ocena czynników ryzyka, kwalifikująca do tych badań, może być pomocna w określeniu standardów nadzoru nad ciążą podwyższonego ryzyka.

Takie postępowanie jest zgodne z zaleceniami Królewskiego Kolegium Położników i Ginekologów (RCOG), które w swoich rekomendacjach (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2013) nie zaleca rutynowej oceny przepływów w drugim trymestrze ciąży u kobiet z grupy niskiego ryzyka. Natomiast w populacji dużego ryzyka ( $OR > 2$ ), jeżeli między 20. a 24. tygodniem ciąży pojawiają się nieprawidłowe przepływy dopplerowskie ( $UtAPI > 95.$  percentyla lub/i notch), RCOG rekomenduje wykonanie seryjnych ultrasonograficznych badań biometrycznych płodu od 28. tygodnia ciąży z uwzględnieniem oceny przepływów w tętnicy pępowinowej.

### **2.2.3. Pomiar wysokości dna macicy (FH)**

Badanie to polega na pojedynczej lub seryjnej ocenie odległości od spojenia łonowego do dna macicy i odniesieniu do populacyjnych lub zindywidualizowanych siatek centylowych. Wynik pierwszego pomiaru wyznacza wartość wyjściową oraz punkt odniesienia dla kolejnych pomiarów, które kolejno analizuje się pod kątem nachylenia krzywej na wykresie.

Duża rozbieżność wyników badań otrzymywanych różnymi metodami pomiarów spowodowała, że w 2008 roku dokonano próby standaryzacji metody w celu jej uwiarygodnienia i zwiększenia przydatności (Morse et al., 2009). Zoptymalizowano właściwy kierunek pomiaru, który określono jako odległość od „punktu zmiennego” – dna macicy do „punktu stałego” – górnego brzegu spojenia łonowego. Pomiaru zalecono dokonywać nieelastyczną taśmą mierniczą wzdłuż długiej osi ciała. O konieczności skierowania na

badania diagnostyczne, w tym ultrasonograficzne, świadczy uzyskanie pojedynczego wyniku poniżej 10. percentyla w odniesieniu do spodziewanego wieku ciążowego lub wyników kilkukrotnych pomiarów w odniesieniu do wartości centylowych wskazujących na wolniejsze od spodziewanego tempo wzrastania (Morse et al., 2009).

Część badaczy uważa, że pochodzące z tych pomiarów wyniki są dobrym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia hipotrofii płodu (Westin, 1977; Belizan et al., 1978; Cnattingius et al., 1984; Grover et al., 1991), inni natomiast nie widzą korzyści ze stosowania tej metody przesiewowej (Beazley, Underhill, 1970; Rosenberg et al., 1982; Rogers, Needham, 1985; Persson et al., 1986; Lindhard et al., 1990).

Pomiar dna macicy ma również istotne ograniczenia dotyczące kobiet z otyłością czy z mięśniakami macicy, u których nie powinien być wykonywany. Występują również inne czynniki mogące obniżać czułość tego badania, takie jak: stopień wypełnienia pęcherza moczowego, ilość płynu owodniowego, rasa czy rodność.

Mimo tego, że metoda budzi kontrowersje jako badanie przesiewowe w kierunku hipotrofii płodu, to jednak wydaje się, że może być stosowana w krajach, w których badanie ultrasonograficzne w podstawowej opiece nad kobietą ciężarną jest niedostępne.

#### **2.2.4. Hiperechogeniczne jelito**

Zdiagnozowanie hiperechogenicznego jelita podczas badania ultrasonograficznego w pierwszym, jak i w drugim trymestrze ciąży wiąże się z podwyższonym ryzykiem wad genetycznych płodu (szczególnie trisomii 21. pary chromosomów) oraz w sposób niezależny ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipotrofii płodu oraz zgonu wewnątrzmacicznego (Mailath-Pokorny et al., 2012).

Zaobserwowano również związek tego zjawiska z infekcją cytomegalowirusem (Al-Kouatly et al., 2001).

Hiperechogeniczne jelito występuje z częstotliwością 0,2–1,8% płodów w drugim trymestrze ciąży. Mechanizm powstawania tego obrazu nie jest do końca poznany. Najbardziej prawdopodobna teoria mówi o zmniejszeniu zawartości wody w jelicie dającym w ultrasonografii obraz wzmożonej echogeniczności jelit (Al-Kouatly et al., 2001).

Mimo narastających dowodów na związek pomiędzy hiperechogenicznym jelitem a zahamowaniem wzrastania płodu w trzecim trymestrze ciąży – pozostaje nadal wiele pytań bez odpowiedzi w tej dziedzinie medycyny perinatalnej, co wymaga dalszych badań klinicznych i naukowych (Chung, Thayalan, 2018).

### **2.3. Rozpoznawanie ograniczenia wzrastania płodu**

Podstawową metodą diagnostyki zaburzeń wzrastania płodu pozostaje nadal badanie ultrasonograficzne.

Wiarygodnym punktem odniesienia podczas diagnostyki nieprawidłowego wzrastania płodu jest określenie rzeczywistego wieku ciążowego. Powszechnie przyjętym kryterium wieku ciążowego jest pomiar długości ciemieniowo-siedzeniowej (ang. *crown rump length*, CRL) w przedziale między 11. a 14. tygodniem ciąży, bowiem błąd pomiarowy metody w tym okresie wynosi 4–7 dni.

Ultrasonografia płodu w drugim i trzecim trymestrze ciąży umożliwia pomiar szacunkowej masy płodu (EFW) oraz tempa wzrastania płodu w korelacji do wieku ciążowego.

#### **2.3.1. Pomiar szacowanej masy płodu (EFW) z odniesieniem do populacyjnych lub zindywidualizowanych norm rozwojowych**

Pomiar masy ciała dokonywany jest na podstawie biometrii płodu: wymiaru dwuciemieniowego (ang. *biparietal diameter*, BPD), obwodu głowy (HC), obwodu brzucha (AC) i długości kości udowej (FL). Wbudowany w aparat ultrasonograficzny program oblicza EFW według ustalonych algorytmów.

Najbardziej rozpowszechnionymi wzorami obliczania szacunkowej masy płodu są wzory według Sheparda i Hadlocka (Shepard et al., 1982; Hadlock et al., 1985). Wzór Hadlocka daje lepsze wyniki szacowania masy płodu, zmniejszając błąd obliczeń o 15–25% w porównaniu z metodami opartymi na pomiarze dwóch parametrów (Reece et al., 1994). Mimo doskonalenia technik pomiarowych szacuje się, że w 90% przypadków błąd EFW przekracza 20% (Hadlock et al., 1981).

Szacunkową masę płodu standardowo zestawia się z populacyjną lub zindywidualizowaną siatką centylową. Pierwszą próbę tworzenia tego typu krzywych przeprowadził Rossavik (1984). Opracował on metodę opartą na tezie, że ocena masy płodu przed 28. tygodniem ciąży umożliwia przewidywanie zaburzeń wzrastania w późniejszym wieku ciążowym – wtedy płód sam dla siebie miał stanowić próbę kontrolną. Wykonywał co najmniej dwa pomiary oddzielone pięcioletnią przerwą, które wyznaczały tzw. krzywą wzrastania, charakterystyczną dla danego płodu. W 1992 roku Gardosi i wsp. opisali tworzenie indywidualnych wykresów wzrostu skorygowanych według cechy dziecka i matki (wzrost, masa, płeć, rasa, liczba przeżytych porodów itp.) (Gardosi et al., 1992).

Obecnie w praktyce udostępnia się specjalistyczne oprogramowanie wyliczające indywidualnie dobrany zakres referencyjny, np. 10. i 90. percentyl.

Ze względu na nie do końca udowodnione uzyskanie lepszych wyników perinatalnych i korzystnych wskaźników opłacalności – zastosowanie zindywidualizowanych siatek centylowych nie zostało rozpowszechnione. Odpowiedzią na te ograniczenia były opublikowane w 2014 roku przez WHO wyniki wielośrodkowego i międzynarodowego badania INTERGROWTH-21st, którego efektem było stworzenie uniwersalnych siatek centylowych (Papageorghiou et al., 2014). Ich praktyczne zastosowanie jest aktualnie tematem licznych badań porównawczych.

Strategie postępowania różnią się w poszczególnych ośrodkach i krajach (rozdział 2.1.1).

### **2.3.2. Ocena dynamiki wzrastania płodu**

Przyjmując, że wzrost płodu ma charakter ciągły, a nie skokowy, istotna i ważna w diagnostyce IUGR jest ocena dynamiki wzrastania.

Najczęściej stosowaną metodą jest seryjny pomiar szacunkowej masy płodu lub obwodu brzucha w odpowiednich interwałach czasowych z następowym odniesieniem i porównaniem z siatkami centyloowymi relacji masy i wieku ciążowego. Ocena dynamiki wzrastania płodu określana jest na podstawie przekraczania „kanału centylowego” (ang. *cross centile*).

Metoda ta, aczkolwiek powszechnie stosowana, metodologicznie jest błędna. Stąd tego typu pomiary mogą nie wykryć płodów z zahamowaniem wzrastania powyżej 10. percentyla (czyli u eutroficznych płodów, AGA) i odwrotnie – wzbudzić niepokój u prawidłowo wzrastających płodów poniżej 10. percentyla.

W licznych pracach udowodniano, że ocena obwodu lub pola powierzchni brzucha płodu najlepiej koreluje z masą płodu (Chang et al, 1993; Chitty et al., 1994; Kurmanavicius et al., 1999) i sprawdza się szczególnie w diagnostyce tzw. hipotrofii asymetrycznej (związanej z niewydolnością łożyska).

Próby ilościowego określenia dynamiki wzrastania podjęli Owen i wsp. (Owen, Khan, 1998; Owen, Ogston, 1998; Owen et al., 2001). W opublikowanych pracach określili wartości średnie oraz odchylenia standardowe szybkości wzrastania pola powierzchni brzucha płodu w zależności od wieku ciążowego – vFAA. Badacze wykonywali pomiary w interwałach nie krótszych niż dwa tygodnie u 274 płodów o prawidłowym przebiegu ciąży. Następnie wyznaczyli tzw. wskaźnik odchylenia standardowego („Z-score”, stosowany powszechnie

np. w densytometrii) szybkości wzrastania pola powierzchni brzucha płodu – Z(vFAA), co umożliwiło ilościową ocenę dynamiki wzrastania.

Metoda ta, klinicznie bardzo prosta, wymaga w praktyce użycia do obliczeń specjalnie przygotowanego algorytmu. W dzisiejszych czasach obliczenie tego wskaźnika jest możliwe w komputerze, tablecie, aparacie ultrasonograficznym, a nawet w smartfonie.

W warunkach polskich udowodniono przydatność pomiaru szybkości wzrastania płodu, w tym szczególnie szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu. Wykazano większą wartość tego wskaźnika niż kryterium szacunkowej masy płodu (EFW) odnoszonej do wieku ciążowego (kryterium hipotrofii) (Malewski, 2003).

W nielicznych późniejszych pracach próbowano jeszcze zastosować inne metody obiektywizacji oceny wzrastania płodu (Mondry et al., 2005; Sovio et al., 2015), co w konsekwencji zaowocowało propozycjami wprowadzenia do definicji IUGR oceny dynamiki wzrastania. Postulat ten został uwzględniony dopiero w propozycji klasyfikacji wg algorytmu Delphi (Gordijn et al., 2016).

### **2.3.3. Ilościowy pomiar płynu owodniowego**

Pomiar półilościowy płynu owodniowego, zwany indeksem płynu owodniowego (AFI wg Phelana i wsp. (1987), ang. *amniotic fluid index*), może stanowić samodzielną, pośrednią metodę oceny stanu płodu.

Metoda ta wykorzystuje podział macicy na cztery kwadranty oparte na anatomicznych wyznacznikach takich jak pępek i kresa środkowa ciała. Pomiar wykonuje się w największej kieszonce płynowej danego kwadrantu w jej największym wymiarze pionowym. Sumę wartości pomiarów ocenia się jako AFI. W oryginalnym opisie Phelana nie ma informacji, czy w kieszeni mogą znajdować się pętle pępowiny lub kończyny płodu. Rutheford i wsp. (1987) uznali, że ww. elementy mogą krzyżować się z mierzoną kieszenią. Obecnie większość ultrasonografistów uznaje metodę zaproponowaną przez Hilla i bierze pod uwagę jedynie wolne kieszenie od pępowiny i części drobnych płodu (Hill, 1997).

W przeprowadzonej metaanalizie 18 badań z randomizacją wykazano, że indeks płynu owodniowego poniżej 5 cm koreluje z nieprawidłowym wynikiem oceny stanu noworodka w 5. minucie po porodzie (Chauhan et al., 1999). Jednakże nie udało się wykazać zależności w odniesieniu do przewidywania niedotlenienia i kwasicy noworodka (Suzuki et al., 1999; Casey et al., 2000; Magann et al., 2000).

Spośród wszystkich komponentów biofizycznego profilu płodu tylko objętość płynu owodniowego jest wykładnikiem zaburzeń przewlekłych. Zmniejszenie ilości płynu

owodniowego następuje systematycznie od 33–34 tygodnia ciąży prawidłowo przebiegającej (Phelan et al., 1987). Nasilenie tego zjawiska pod koniec ciąży oraz w przebiegu zahamowania wzrastania koreluje ze zjawiskiem zmniejszenia diurezy płodu będącej wynikiem redystrybucji pojemności minutowej serca związanej z centralizacją krążenia, która z samej natury jest przewlekłym mechanizmem obronnym płodu przed niedotlenieniem. Stwierdzono, że na tydzień przed znacznym pogorszeniem się stanu płodu zmniejszona wartość AFI pojawia się tylko w 20–30% przypadków (Hecher et al., 2001).

Dolne wartości indeksu płynu owodniowego w zakresie 5–8 cm nie wykazały żadnej korelacji z niską masą urodzeniową, natomiast zaobserwowano znaczną korelację pomiędzy wartościami AFI a masą płodu w górnym zakresie norm (Myles, Nguyen, 2001).

#### **2.3.4. Jakościowa ultrasonografia dopplerowska**

Ocena przepływów dopplerowskich jest nieinwazyjną metodą oceny niewydolności łożyska i idących za tym zaburzeń hemodynamicznych w jednostce maczyno-płodowej. Badanie to opiera się na wykorzystaniu zjawiska odkrytego w 1853 roku przez Christiana Dopplera, opisującego przesunięcie częstotliwości fali, której źródło znajduje się w ruchu względem odbiornika.

Odkrycie to najwcześniej wykorzystano w astronomii, następnie w technice, a w II połowie XX w. w medycynie. Początek zastosowania zjawiska Dopplera sięga 1961 roku, kiedy to ogromny postęp elektroniki umożliwił Strandessowi pierwsze pomiary przepływu krwi w diagnostyce niedrożności tętnic obwodowych (Sosnowska, 1993).

Dopiero na przełomie lat 70. i 80. ukazały się pierwsze prace sygnalizujące praktyczne wykorzystanie przepływów dopplerowskich. Pourcelot (1974) zaproponował obliczanie indeksu oporu RI (ang. *resistance index*), Gosling i King (1975) wprowadzili pojęcie indeksu pulsacji (PI), a Stuart i wsp. (1980) zaproponowali użycie wskaźnika skurczowo-rozkurczowego S/D (ang. *systolic velocity/ diastolic velocity ratio*), stanowiących obecnie trzy najczęściej obliczane jakościowe wskaźniki przepływu naczyniowego. Pod koniec lat 80. Arbeille i wsp. (1987) przeprowadzili badanie dopplerowskie w tętnicach pępowinowych i mózgowych w ciążach powikłanych zahamowanym wzrostem wewnątrzmacicznym i opracowali tzw. wskaźnik mózgowo-łożyskowy (CPR).

W 1977 r. Fitzgerald i Drumm (1977) dokonali udanych rejestracji falowego wykresu prędkości przepływu krwi w tętnicy pępowinowej płodu ludzkiego przy zastosowaniu fali ciągłej, następnie fali pulsacyjnej. W 1980 roku przeprowadzono pierwsze pomiary ilościowe przepływu krwi przez aortę płodu. Początkowo wielu badaczy próbowało zmierzyć ilościowy

przepływ krwi w żyłę pępowinową oraz w aorcie płodu wyrażany w ml/min/kg. Ze względu na brak powtarzalności i porównywalności ilościowego badania dopplerowskiego pod koniec lat 80. XX w. nastąpił odwrót od tego pomiaru i zastąpiono go analizą jakościową opartą na wykorzystaniu umownych wskaźników opisujących ten przepływ.

Pierwsze doniesienia o możliwości badania krążenia maciczno-łożyskowego pochodzą z 1983 roku, gdy po raz pierwszy dokonano pomiaru przepływu krwi w tętnicach macicznych i ich odgałęzieniach w tętnicach łukowatych. W tym samym okresie zaczęto wykonywać pomiary przepływu krwi również w tętnicy środkowej mózgu płodu. W 1980 roku zostały po raz pierwszy opublikowane badania płodowego przepływu żylnego w USG.

Prawdziwy rozkwit techniki dopplerowskiej nastąpił w 1986 roku, kiedy to powstały pierwsze aparaty dopplerowskie wykorzystujące technikę kodowania kolorem kierunku przepływu krwi w naczyniach (Arduini et al., 1990). Ponadto wprowadzono również przetwarzanie odbitej fali ultradźwiękowej na słyszalne dla ucha częstotliwości. Każde bowiem naczynie ma swój kształt fali przepływu oraz charakterystyczny sygnał dźwiękowy. Postęp ten w znacznym stopniu skrócił czas badania, a co za tym idzie – dawkę ultradźwięków, jakie pochłania płód. Zastosowanie techniki kolorowego Dopplera zlikwidowało problem wizualizacji badanego naczynia i wyszukiwania sygnału pochodzącego z pojedynczego rozgałęzienia. Wprowadzenie pod koniec lat 80. głowicy dopochwowej umożliwiło dokładny pomiar przepływów krwi w tętnicach macicznych już we wczesnej ciąży (Sosnowska, 1993).

Aktualnie w badaniach dopplerowskich oceniane są naczynia tętnicze i żyłne: tętnice maciczne (ocena krążenia macicznego), tętnica pępowinowa (ocena krążenia maczyno-płodowego) i pozostałe naczynia, takie jak tętnica środkowa mózgu (ocena centralizacji krążenia), przewód żylny oraz cieśń aorty.

Przydatność badania dopplerowskiego w nowoczesnej medycynie perinatalnej jest oczywista. Literatura naukowa ukazuje, że odpowiednie zastosowanie diagnostyki ultrasonograficznej z wykorzystaniem technologii kolorowego Dopplera zmniejsza śmiertelność i zachorowalność płodów, szczególnie w ciążach wysokiego ryzyka (Alfirevic et al., 2010).

#### **2.3.4.1. Przepływy dopplerowskie w tętnicy pępowinowej**

Od ponad 30 lat ocena przepływów dopplerowskich w tętnicy pępowinowej (ang. *umbilical artery*, UA) stanowi element diagnostyki płodów z zahamowaniem wzrastania. Już w latach 90. ubiegłego wieku liczne badania wykazywały, że nieprawidłowe cechy tego



przepływu wiązały się z niekorzystnymi wynikami okołoporodowymi, szczególnie u małych płodów.

Liczne metaanalizy wykazały, że ocena przepływów dopplerowskich w UA wśród cięż wysokiego ryzyka (większość związanych z IUGR) może w znaczący sposób poprawić wyniki okołoporodowe, w tym zmniejszyć śmiertelność wewnątrzmaciczną o 29% (2–48%) (Alfirevic et al., 2010).

Obecnie nie ma wątpliwości, że przepływ krwi w tętnicach pępowinowych odzwierciedla łożyskowy opór naczyniowy, który bezpośrednio koreluje z wydolnością funkcjonalną łożyska i jego waskularyzacją.

Od 14. tygodnia ciąży w tętnicy pępowinowej pojawia się nieobecny do tej pory przepływ późnorozkurczowy, co jest konsekwencją spadku oporów naczyniowych w łożysku. Płodowe lub matczyne czynniki powodujące obliterację tętniczek w kosmkach łożyskowych powodują stopniowy spadek przepływu późnorozkurczowego aż do jego całkowitego zaniku (AEDF), a następnie w skrajnych przypadkach jego odwrócenia (REDV). Te patologiczne wzorce przepływów dopplerowskich są obserwowane średnio tydzień przed pogorszeniem się stanu płodu (Ferrazzi et al., 2002).

Szczególnie ujawnienie się w przepływach w tętnicy pępowinowej odwrócenia się przepływu późnorozkurczowego (REDV) wiąże się z niekorzystnym wynikiem okołoporodowym (z czułością i specyficznością dochodzącą do 60%) (Cosmi et al., 2005). Tego typu zmiany występują, gdy wyłączeniu ulega 2/3 funkcji łożyska, co odzwierciedla obliterację ponad 70% naczyń trzeciorzędowych kosmków, a 50% w przypadku obserwowania braku przepływu późnorozkurczowego (AEDF). Tak więc okres tzw. ciszy diagnostycznej może obejmować istotną niewydolność łożyska z normalną płodową hemodynamiką i brakiem cech wzrostu oporów naczyniowych w przepływach w tętnicy pępowinowej.

Powyzsze odkrycia wskazują, że pojawienie się nieprawidłowych przepływów dopplerowskich w tętnicach pępowinowych identyfikuje tylko ciężkie postaci niewydolności łożyska i niestety nie sprawdza się w ocenie umiarkowanej niewydolności łożyskowej, która jest najczęstszą przyczyną późnej postaci IUGR (Oros et al., 2011). To zjawisko tłumaczy, dlaczego wykonywanie pojedynczego badania dopplerowskiego w tętnicy pępowinowej może nie być w stanie wykryć większości płodów z późną postacią IUGR.

Liczne badania ostatniej dekady wykazały, że płody hipotroficzne (SGA) z prawidłowymi przepływami w tętnicy pępowinowej miały niekorzystny wynik okołoporodowy w porównaniu z płodami o prawidłowej wielkości w stosunku do wieku

ciążowego. A zatem izolowana, sporadyczna ocena przepływów dopplerowskich w tętnicy pępowinowej celem diagnostyki późnego IUGR przez niektórych badaczy nie jest zalecana (Figueras, Gratacós, 2014a).

#### **2.3.4.2. Przepływy dopplerowskie w tętnicy środkowej mózgu (MCA)**

Tętnica środkowa mózgu (ang. *middle cerebral artery*, MCA) stanowi największą odnogę koła tętniczego Willisa i prowadzi ponad 80% całego krążenia mózgowego. Tak więc od ponad 20 lat jest jednym z podstawowych naczyń tętniczych ocenianych w ramach przepływów dopplerowskich u płodów z IUGR.

W warunkach fizjologicznych przepływy krwi w obrębie centralnego układu nerwowego (CUN) są wysokooporowe w przebiegu całego cyklu serca. Przepływy w MCA niosą ze sobą informacje o grze naczyniowej w obrębie CUN. W przypadku wystąpienia zwiększonych oporów naczyniowych w łożysku – dochodzi do odruchowej redystrybucji przepływu naczyniowego w obrębie mózgu płodu w ramach mechanizmu zwanego centralizacją krążenia (ang. *brain sparing*)

Zauważono, że istnieje powiązanie pomiędzy niskooporowymi przepływami w tętnicy środkowej mózgu (MCA PI < 5 perc) a niekorzystnymi wynikami okołoporodowymi oraz powikłaniami neurologicznymi u tych noworodków, niezależnie od tego, czy występują zaburzenia przepływu w tętnicy pępowinowej (Hershkovitz et al., 2000; Severi et al., 2002). W badaniach Ropackiej-Lesiak i wsp. (2011) wykazano wyższą wartość predykcyjną wartości indeksu pulsacji poniżej 5. percentyla w prognozowaniu nieprawidłowego stanu noworodka i predykcji zaburzeń serca płodu w czasie porodu.

Pojawienie się niskich wartości PI w przepływach dopplerowskich w tętnicy środkowej mózgu – poniżej piątego percentyla, sugerujące pojawienie się niskooporowego przepływu w mózgu płodu, występuje w około 25% późnego IUGR (Oros et al., 2011).

Płody z późnym typem IUGR i nieprawidłowymi przepływami w MCA mają gorszy rozwój neurobehawioralny po porodzie oraz w drugim roku życia (Eixarch et al., 2008; Oros et al., 2010).

Aktualnie przepływy w tętnicy środkowej mózgu są uważane za raczej późny wykładnik hipoksji płodu z akceptowalną specyficznością, ale niską czułością, która wzrasta w przypadku zastosowania ich do obliczenia wskaźnika mózgowo-pępowinowego CPR.

### 2.3.4.3. Pomiar i ocena wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR)

Ostatnie badania wykazały, że płody z ograniczeniem wzrastania nawet z prawidłowymi przepływami dopplerowskimi w tętnicy pępowinowej mogą mieć niekorzystny wynik okołoporodowy (Figueras, Gratacós, 2014b). Zaczęto więc poszukiwać nowych narzędzi do diagnozowania wczesnych postaci adaptacji płodu do niekorzystnego środowiska wewnątrzmacicznego.

Pierwszym sygnałem zaburzeń łożyskowych jest zmniejszenie przepływu łożyskowego poprzez wzrost oporów naczyniowych. Drugim następowym mechanizmem adaptacyjno-obronnym płodu jest centralizacja krążenia, czyli zwiększenie przepływu krwi w narządach kluczowych, takich jak mózg, serce i nadnercza, celem ich odpowiedniego dotlenienia. Jest to typowy mechanizm obronny przed niedotlenieniem i może potrwać wiele tygodni. Po wyczerpaniu tego mechanizmu dochodzi do dekompensacji krążenia, objawiającej się irracjonalnym polepszeniem hemodynamiki w obrębie mózgu i tętnic pępowinowych. Te zjawisko poprzedza bezpośrednio śmierć płodu i jest związane z uszkodzeniem wielonarządowym oraz obrzękiem mózgu na skutek gromadzenia się kwasu mlekowego w przebiegu długotrwałego metabolizmu ubogotlenowego.

Zaobserwowano, że mechanizm redystrybucji krążenia z efektem oszczędzania mózgu, szczególnie w początkowym etapie, może przebiegać w obrębie skrajnych stanów normy przepływów dopplerowskich w UA i MCA (Salihagić-Kadić et al., 2006). Dlatego niektórzy autorzy proponują oznaczenia wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR) jako ilorazu indeksów PI tętnicy środkowej mózgu i tętnicy pępowinowej. Stwierdzono, że współczynnik ten ma większą czułość i specyficzność w wykrywaniu zmian w hemodynamice krążenia w jednostce maciczno-płodowej niż indeksy PI określane osobno w tych naczyniach (Baschat, Gembruch, 2003).

Dowodzono, że wartość CPR zazwyczaj spada poniżej 1,0, kiedy jego poszczególne składowe wykazują nieznaczne zmiany, ale ciągle są w zakresie norm (Gramellini et al., 1992).

Wieloośrodkowe badanie PORTO pokazało, że centralizacja krążenia ma znaczące powiązanie z niekorzystnym wynikiem okołoporodowym, a włączenie CPR do metod nadzoru płodów hipotroficzych może przynieść kliniczne korzyści (specyficzność 87%, czułość 61%) (Unterscheider et al., 2013).

### **3. Cel pracy**

Celem pracy jest porównanie przydatności oceny szybkości wzrastania płodu z przydatnością badania przepływów dopplerowskich w tętnicy pępowinowej oraz środkowej mózgu płodu z uwzględnieniem wskaźnika mózgowo-pępowinowego oraz indeksu płynu owodniowego w trzecim trymestrze ciąży.

Wyniki powyższych badań stanu płodu zostały zestawione z wystąpieniem ostrych objawów zagrożenia płodu lub noworodka.

Kolejnym celem badania jest określenie optymalnego czasu wykonywania pomiarów szybkości wzrastania płodu.

### **4. Materiał i metody**

#### **4.1. Badania w grupie pacjentek o monitorowanej szybkości wzrastania płodu**

Badania zostały przeprowadzone w latach 2010–2013 (zgoda Komisji Bioetycznej, uchwała nr 883/10). Dobór grupy był losowy i stanowiła ona grupę niskiego ryzyka położniczego. Do badanej grupy włączono ciężarne z potwierdzonym wiekiem ciążowym – poprzez ocenę wymiaru ciemieniowo-siedzeniowego płodu (CRL) mierzonego w sposób typowy między 11. a 14. tygodniem ciąży.

Ocenę szacowanej masy płodu, szybkości wzrastania płodu, przepływów dopplerowskich oraz indeksu płynu owodniowego wykonywano w czasie rutynowych wizyt kontrolnych w trzecim trymestrze ciąży między 30. a 41. tygodniem ciąży. Badania przeprowadzano na aparacie ultrasonograficznym ALOKA SSD Alpha 5 z głowicą sektorową o częstotliwości 3,5 MHz pracującą w czasie rzeczywistym z falą pulsacyjną oraz kodowaniem kolorem.

Badania biometryczne płodu oraz określenie szacunkowej masy płodu (EFW) wykonano na podstawie następujących parametrów biometrycznych: wymiaru dwuciemieniowego główki płodu (BPD), obwodu głowy płodu (HC), obwodu brzucha płodu (AC), pola powierzchni przekroju brzucha (FAA) oraz długości kości udowej (FL).

Płaszczyznę pomiaru HC określono poprzez wizualizacje przekroju poprzecznego głowy płodu na wysokości wzgórz i trzeciej komory mózgu, po uwidocznieniu symetrycznym półkul mózgowych. Jama przegrody przezroczystej uwidoczniła się w przedniej części przekroju mózgu, natomiast namiot mózdzku w jej tylnej części. Wygenerowaną komputerowo elipsę wstawiano na zewnętrznych obrysach głowy płodu.

Przy pomiarze BPD płaszczyznę pomiaru określono analogicznie do HC. Znaczniki ustawiano od zewnętrznego do wewnętrznego obrysu czaszki płodu.

W celu pomiarów obwodu brzucha płodu określano oś długą poprzez uwidocznienie kręgosłupa lub aorty. Następnie obracano głowicę pod kątem 90 stopni do osi długiej i uwidacziano przekrój brzucha na wysokości, na której żyła wrotna lewa i prawa są ze sobą połączone (obraz „kija hokejowego”). Pomiaru dokonywano za pomocą elipsy, obrysowując zewnętrzną powierzchnię brzucha płodu.

Pomiar długości kości udowej wykonywano w jej najdłuższej osi, w przekroju podłużnym trzonu i części przynasadowej, nie uwzględniając krzywizny. Znaczniki ustawiano w najdalszych krańcach części kostnej.

Badania dopplerowskie przeprowadzano równoległe do badań biometrycznych płodu u ciężarnej w pozycji leżącej. Pomiaru dokonywano podczas bezruchu płodu i nieobecności jego ruchów oddechowych.

Przepływy dopplerowskie wykonywano w wolnej pętli tętnicy pępowinowej oraz tętnicy środkowej mózgu. Uzyskany kształt fali przepływu analizowano w oparciu o indeks pulsacji PI oraz obliczano wskaźnik mózgowo-pępowinowy CPR jako iloraz indeksu pulsacji tętnicy środkowej mózgu i tętnicy pępowinowej.

Ocenę indeksu płynu owodniowego AFI wykonywano, mierząc wolne od pępowiny i kończyn płodu kieszonki płynowe w czterech kwadrantach jamy macicy.

Ciężarne objęte badaniami odbyły porody na Oddziale Porodowym SZOZ nad Matką i Dzieckiem, ul. Jarochońskiego 18 w Poznaniu. Podstawową metodą monitorowania śródporodowego była kardiokografia (KTG) oraz w uzasadnionych przypadkach ocena śródporodowa krwi włośniczkowej ze skalpu płodu.

Stan kliniczny noworodka oceniany był przez neonatologa w pierwszej, piątej oraz dziesiątej minucie po porodzie w skali punktowej V. Apgar. Wykonywano również ocenę gazometryczną próbek krwi z tętnicy i żyły pępowinowej pobranych bezpośrednio po porodzie. Badanie przeprowadzono na analizatorze firmy Siemens RAPIDLab 348EX.

Do analizy włączono dane 148 płodów: żywych, pojedynczych, o wiarygodnym wieku ciążowym potwierdzonym badaniem w pierwszym trymestrze ciąży, bez rozpoznanych wad i zaburzeń rozwojowych (przed, jak i po porodzie).

Oceniono wiek ciążowy, w którym odbył się poród, sposób ukończenia porodu, ze szczególnym uwzględnieniem operacji położniczych ze wskazań objawów zagrożenia życia płodu, oraz masę noworodka.

#### 4.1.1. Ocena szybkości wzrastania

Celem obliczenia szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu  $Z(vFAA)$  wykonywano przynajmniej dwa pomiary w trzecim trymestrze ciąży. Zakwalifikowano do analizy wyniki badań otrzymane w odstępie nie dłuższym niż 30 dni. Pomiar pola powierzchni brzucha płodu FAA wykonywano na przekroju analogicznym do uwzględnianego w ocenie obwodu AC.

W pierwszym etapie określono dobowe wzrastanie pola powierzchni przekroju brzucha płodu (ang. *velocity fetal abdominal area*,  $vFAA$ ) w  $cm^2/dobę$  według wzoru:

$$vFAA [cm^2/dobę] = (FAAm [cm^2] - FAAn [cm^2]) / (m - n [doby]) \quad (1)$$

gdzie:

FAAn – pole powierzchni w dniu n;

n, m – numery dni odpowiednio pierwszego i drugiego pomiaru.

Po określeniu wartości  $vFAA$ , dla każdego płodu, obliczono wskaźnik  $Z$  odchylenia standardowego szybkości wzrastania  $vFAA$ :

$$Z(vFAA)_x = \{vFAA_x - \text{śred.}(vFAA_t)\} / SD(vFAA_t) \quad (2)$$

gdzie:

$vFAA_x$  – szybkość wzrastania powierzchni przekroju brzucha płodu x;

śred.( $vFAA_t$ ) – średnia arytmetyczna ww. szybkości dla wieku ciążowego t;

$SD(vFAA_t)$  – odchylenie standardowe ww. szybkości dla wieku ciążowego t;

t – wiek ciążowy w czasie drugiego badania biometrycznego.

Na podstawie opublikowanych przez Owena i wsp. (1996) wyników prospektywnych, powtarzanych badań biometrycznych u 274 płodów w prawidłowym przebiegu ciąży (tzw. ang. *longitudinal study*) obliczono wartości średniej oraz odchylenia standardowego szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu. Obliczono krzywe regresji drugiego stopnia wymienionych parametrów. Krzywe regresji mają postać:

$$vFAA [cm^2/dobę] = -2,06568 + 0,153135 TC - 0,0022 TC^2 \quad (3)$$

$$SD(vFAA) [cm^2/dobę] = -0,120679 + 0,009883 TC - 0,000062 TC^2 \quad (4)$$

gdzie:

TC – wiek ciążowy w skończonych tygodniach.

Wartości wskaźnika Z odchylenia standardowego szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu obliczano na podstawie tych krzywych regresji.

Podane wyżej obliczenie wykonano z wykorzystaniem oprogramowania STATISTICA 10 PL firmy Statsoft.

#### **4.2. Analiza statystyczna wyników**

**Za wartość istotną statystycznie przyjęto  $p < 0,05$ .**

1. Bazę danych oparto na oprogramowaniu Excel pakietu Microsoft Office.
2. Statystykę opisową wykonano z wykorzystaniem programu STATISTICA 10 PL firmy Statsoft.
3. Wskaźnik Z odchylenia standardowego obliczono przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA 10 PL firmy Statsoft.
4. Wyznaczono tzw. krzywe operacyjno-charakterystyczne ROC (ang. *receiver operating characteristic*). Krzywa ROC określa, czy dany typ badania diagnostycznego daje użyteczną informację i może być użyty do porównania dwóch niezależnych testów diagnostycznych oraz do wyznaczenia optymalnego punktu odcięcia. Jest to wykres, na którym na osi X oznacza się 1 – swoistość, a na osi Y – czułość. Każdy punkt na wykresie oznacza kombinację tych dwóch parametrów. Krzywa ROC pozwala na ocenę wartości predykcyjnej testu w całym zakresie jego wyników. Ponadto możemy określić optymalną wartość odcięcia poprzez wyznaczenie związanej z nią czułości, swoistości i wartości predykcyjnej. Pole pod krzywą AROC (AUC) odpowiada prawdopodobieństwu wybrania chorego pacjenta ze statystycznej pary: losowo wybrany pacjent chory – zdrowy przy zastosowaniu badanej metody (Hanley, MacNeil, 1982). Dzięki tej metodzie statystycznej można porównać dwa lub więcej testów diagnostycznych dla tej samej choroby poprzez ocenę pola pod każdą krzywą. Wartość AROC wynosząca 1,0 wyznacza absolutnie doskonałą zdolność testu do podziału danej populacji na zdrową i chorą. Wartość 0,5 oznacza brak wartości testu diagnostycznego, a wartości istotnie poniżej 0,5 oznaczają tzw. inwersję, czyli sytuację, w której czynnik uznawany za nieprawidłowy zmniejsza ryzyko wystąpienia badanego skutku.

Obliczenia krzywych ROC, ich wartości AROC (pole pod krzywą) oraz ich błędów standardowych wykonano przy użyciu statystyki C z wykorzystaniem oprogramowania STATISTICA 10 PL firmy Statsoft.

### 4.3. Charakterystyka analizowanych grup badanych kobiet

Tabela 5. Charakterystyka grupy badanych kobiet

		Grupa o monitorowanym wzrastaniu (n = 148)
<b>Wiek rodzących (średnia ± SD) [lata]</b>		30,1 ± 4,4
<b>Wiek ciążowy w czasie porodu (średnia ± SD) [tyg.]</b>		39,4 ± 1,6
<b>Masa noworodków (średnia ± SD) [gramy]</b>	<b>dziewczynki (n = 76)</b>	3330,8 ± 539,8
	<b>chłopcy (n = 72)</b>	3524,9 ± 525,9
	<b>ogółem (n = 148)</b>	3425,2 ± 540,1
<b>pH krwi pępowinowej (średnia ± SD)</b>		7,23 ± 0,07
<b>Ocena w skali Apgar (średnia ± SD)</b>	<b>w 1 minucie</b>	9,47 ± 1,23
	<b>w 5 minucie</b>	9,79 ± 0,70
	<b>w 10 minucie</b>	9,93 ± 0,31
<b>Rodzaj porodu n (%)</b>	<b>poród siłami natury (psn)</b>	113 (76,4%)
	<b>cięcie cesarskie (c.c.)</b>	28 (18,9%)
	<b>w tym z powodu zagrożenia życia</b>	11 (7,4%)
	<b>kleszcze</b>	5 (3,4%)
	<b>próżnościąg</b>	2 (1,4%)



## 5. Prezentacja wyników

Krzywa ROC dla zmiennej Z(vFAA) ma nietypowy kształt (wykres 1).

Część krzywej leży nad linią odniesienia (linia czerwona), część pod tą linią. Dlatego też zmienną diagnostyczną należy rozpatrywać w trzech grupach pomiarowych:

1. gdzie Z(vFAA) w grupie ogólnej (n = 148);
2. gdzie Z(vFAA) w grupie  $Z < 0$  (wzrastanie poniżej średniej, n = 66);
3. gdzie Z(vFAA) w grupie  $Z \geq 0$  (wzrastanie powyżej średniej, n = 82).

Liczebność ciężarnych w poszczególnych grupach przedstawia tabela 6.

Tabela 6. Tabela liczebności badanych kobiet w poszczególnych grupach

Liczebność grupy	Z(vFAA) < 0 (n)	Z(vFAA) ≥ 0 (n)	Ogółem (n)
	66	82	148

Do analizy statystycznej przyjęto następujące zmienne diagnostyczne, które wykorzystano w przewidywaniu zmiennych stanu końcowego:

1. wskaźnik Z odchylenia standardowego szybkości wzrastania pola powierzchni brzucha płodu Z(vFAA);
2. wartość indeksu pulsacji przepływu w tętnicy pępowinowej UA PI;
3. wartość indeksu pulsacji przepływu w tętnicy środkowej mózgu MCA PI;
4. wskaźnik mózgowo-pępowinowy CPR;
5. indeks płynu owodniowego AFI.

Zmienne stanu końcowego:

A wystąpienie zagrożenia życia płodu

0 poród siłami natury lub operacja położnicza z powodu innego niż zagrożenie płodu

1 poród operacyjny (wyciągaczem próżniowym lub operacja kleszczowa, lub cięcie cesarskie) z powodu zagrożenia życia płodu

B wystąpienie zagrożenia życia płodu lub nieprawidłowego stanu noworodka (wartość odcięcia pH tęt. < 7,10)

0 brak operacji położniczej z powodu zagrożenia życia płodu oraz ocena w skali Apgar w 1. minucie >7 oraz pH tęt. ≥ 7,10

1 pozostałe

- C wystąpienie zagrożenia życia płodu lub nieprawidłowego stanu noworodka (wartość odcięcia pH tęt. < 7,15)
- 0 brak operacji położniczej z powodu zagrożenia życia płodu oraz ocena w skali Apgar w 1. minucie >7 oraz pH tęt.  $\geq 7,15$
- 1 pozostałe
- D wystąpienie zagrożenia życia płodu lub nieprawidłowego stanu noworodka (wartość odcięcia pH tęt. < 7,20)
- 0 brak operacji położniczej z powodu zagrożenia życia płodu oraz ocena w skali Apgar w 1. minucie >7 oraz pH tęt.  $\geq 7,20$
- 1 pozostałe
- E wystąpienie zagrożenia życia płodu lub nieprawidłowego stanu noworodka (wartość odcięcia pH tęt. < 7,25)
- 0 brak operacji położniczej z powodu zagrożenia życia płodu oraz ocena w skali Apgar w 1. minucie >7 oraz pH tęt.  $\geq 7,25$
- 1 pozostałe

## 5.1. Przydatność oceny szybkości wzrastania płodu Z(vFAA) odnoszonej do wieku ciążowego

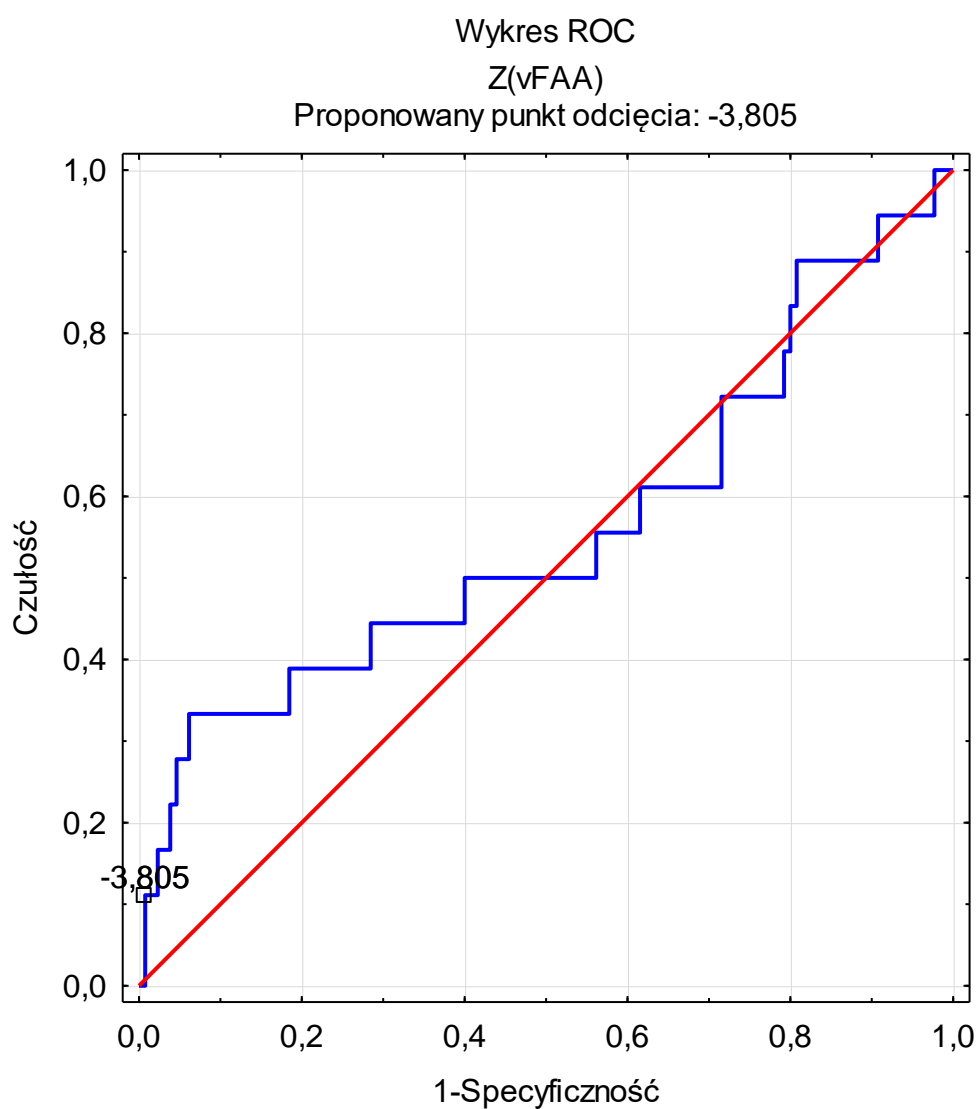
### 5.1.1. Zmienna diagnostyczna Z(vFAA) w grupie ogólnej (n = 148)

Tabela 7 i wykres 1 przedstawiają krzywe empiryczne ROC dotyczące predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka na podstawie oceny szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu Z(vFAA) odnoszonej do wieku ciążowego dla wszystkich badanych kobiet (n = 148).

Tabela 7. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej Z(vFAA) dla różnych zmiennych stanu (n = 148)

Z(vFAA)	Zmienna stanu	AROC	SE	Ufność -95%	Ufność +95%
destymulanta	A. Zagrożenie płodu	0,559	0,085	0,392	0,725
destymulanta	B. (pH < 7,10)	0,524	0,076	0,375	0,673
destymulanta	C. (pH < 7,15)	0,518	0,065	0,390	0,647
destymulanta	D. (pH < 7,20)	0,556	0,056	0,446	0,666
stymulanta	E. (pH < 7,25)	0,521	0,047	0,428	0,614

Najwyższa wartość AROC ( $0,559 \pm 0,085$ ) występuje dla zmiennej wyniku końcowego A. „Zagrożenie płodu” – tabela 7. Optymalny punkt odcięcia wskaźnika Z dla tych zmiennych wynosi  $-3,8$ .



Wykres 1. Krzywa ROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA) w grupie ogólnej (n = 148) w przewidywaniu zagrożenia płodu

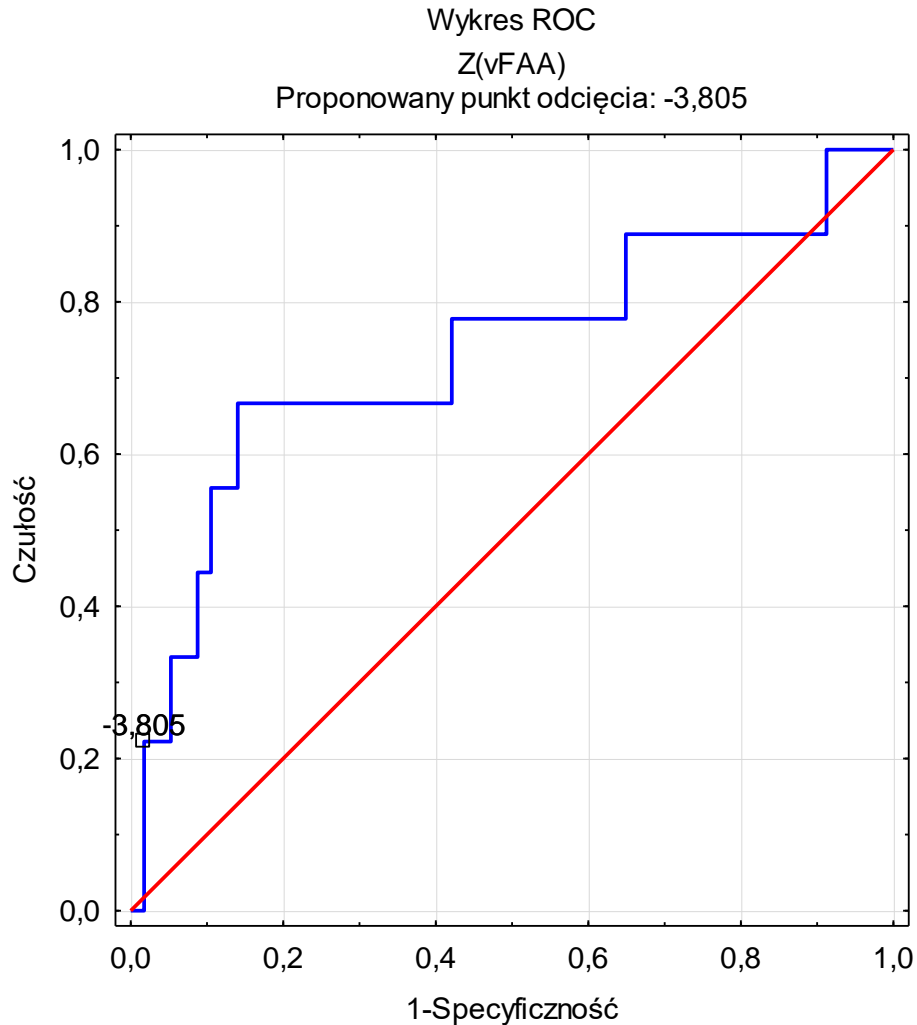
### 5.1.2. Zmienna diagnostyczna Z(vFAA) w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, $n = 66$ )

Tabela 8 i wykres 2 przedstawiają krzywe empiryczne ROC dotyczące predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka na podstawie oceny szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu odnoszonej do wieku ciążowego dla płodów, których Z(vFAA) przyjmował wartość poniżej zera ( $Z < 0$ ),  $n = 66$ .

Tabela 8. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej Z(vFAA) w grupie  $Z < 0$  dla różnych zmiennych stanu ( $n = 66$ )

Z(vFAA)	Zmienna stanu	AROC	SE	Ufność -95%	Ufność +95%
destymulanta	A. Zagrożenie płodu	0,733	0,105	0,526	0,939
destymulanta	B. (pH < 7,10)	0,669	0,099	0,476	0,863
destymulanta	C. (pH < 7,15)	0,640	0,091	0,462	0,818
destymulanta	D. (pH < 7,20)	0,607	0,074	0,461	0,753
destymulanta	E. (pH < 7,25)	0,573	0,071	0,435	0,712

Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA) jest najwyższe dla zmiennej wyniku końcowego A. „Zagrożenie płodu” (AROC =  $0,733 \pm 0,105$ ). Wartość AROC jest istotna statystycznie i dowodzi przydatności metody w ocenie ryzyka dla grupy ciąż o zmniejszonej szybkości wzrastania płodu. Zmienna diagnostyczna Z(vFAA) jest destymulantą, co oznacza, że mała wartość Z (niższa szybkość wzrastania) wiąże się ze wzrostem częstości zagrożenia płodu.



Wykres 2. Krzywa ROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA) w grupie o wzrastaniu poniżej średniej, ( $Z < 0$ ;  $n = 66$ ) odnoszonej do przewidywania zagrożenia płodu (zmienna A stanu końcowego)

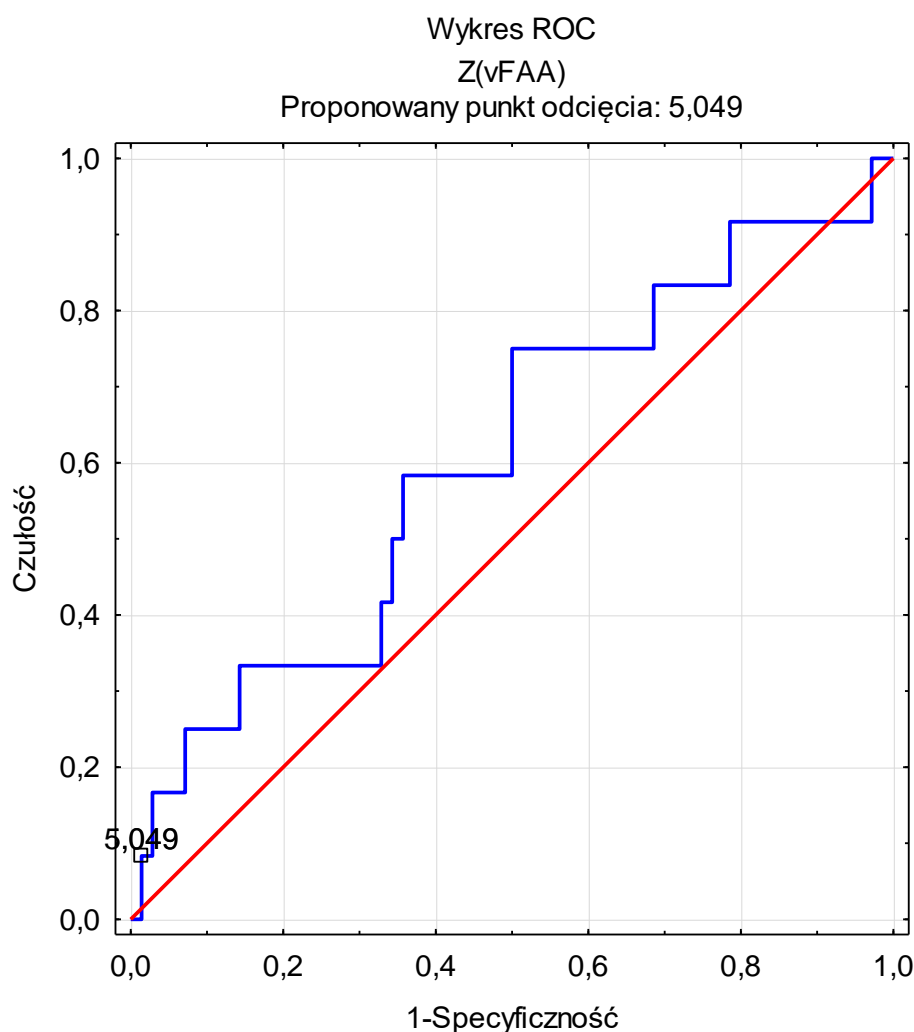
### 5.1.3. Zmienna diagnostyczna Z(vFAA) w grupie $Z \geq 0$ (wzrastanie powyżej średniej, $n = 82$ )

Tabela 9 i wykres 3 przedstawiają krzywe empiryczne ROC dotyczące predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka na podstawie oceny szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu odnoszonej do wieku ciążowego dla płodów, których Z(vFAA) przyjmował wartości równe zero i powyżej zera ( $Z \geq 0$ ),  $n = 82$ .

Tabela 9. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej Z(vFAA) w grupie  $Z \geq 0$  dla różnych zmiennych stanu (n = 82)

Z(vFAA)	Zmienna stanu	AROC	SE	Ufność -95%	Ufność +95%
stymulanta	A. Zagrożenie płodu	0,583	0,085	0,417	0,749
stymulanta	B. (pH < 7,10)	0,606	0,092	0,426	0,786
stymulanta	C. (pH < 7,15)	0,579	0,079	0,424	0,734
stymulanta	D. (pH < 7,20)	0,577	0,075	0,430	0,723
stymulanta	E. (pH < 7,25)	0,595	0,063	0,471	0,718

Dla wszystkich badanych zmiennych stanu końcowego nastąpiła tzw. inwersja wartości predykcyjnej – zmienna diagnostyczna Z(vFAA) stała się stymulantą. Oznacza to, że czynnikiem ryzyka stała się wysoka szybkość wzrastania. Uzyskane wartości AROC nie są istotne statystycznie.



Wykres 3. Krzywa ROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA) w grupie  $Z \geq 0$  (wzrastanie powyżej średniej, n = 82) odnoszonej do przewidywania zagrożenia płodu (zmienna stanu „B. pH < 7,10”)

#### 5.1.4. Wartość AROC dla Z(vFAA) a dni pomiarowe

Oceniono wpływ czasu oceny szybkości wzrastania Z(vFAA) płodu w zakresie wcześniej udowodnionej wysokiej przydatności (przewidywanie zagrożenia płodu w grupie o niskiej szybkości wzrastania; n = 66).

Tabela 10 przedstawia ocenę predykcji zagrożenia płodu na podstawie pomiaru szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu Z(vFAA) dla  $Z < 0$ , w zależności od czasu pomiaru wzrastania (n = 66). Liczba dni oznacza czas pomiędzy pomiarami pola powierzchni brzucha płodu wykorzystanymi do oceny szybkości.

Tabela 10. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej Z(vFAA) w grupie  $Z < 0$ , n = 66 i zmiennej stanu Zagrożenie w różnych grupach dni pomiarowych

Grupa $Z < 0$	n	AROC	SE	Ufność -95%	Ufność +95%
do 20 dni	31	0,750	0,119	0,517	0,983
21–28 dni	35	0,882	0,055	0,774	0,991
Ogółem	66	0,733	0,105	0,526	0,939

Wartość prognostyczna szybkości wzrastania była najwyższa, gdy pomiar tej szybkości dokonywany był w czasie 21–28 dni (AROC = 0,882 ± 0,055).

#### 5.2. Wartość prognostyczna AROC dla UA PI w grupie ogólnej (n = 148)

Tabela 11 i wykres 4 przedstawiają krzywe ROC dotyczące predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka na podstawie oceny indeksu pulsacji (PI) przepływów w tętnicy pępowinowej (UA) dla wszystkich badanych kobiet (n = 148).

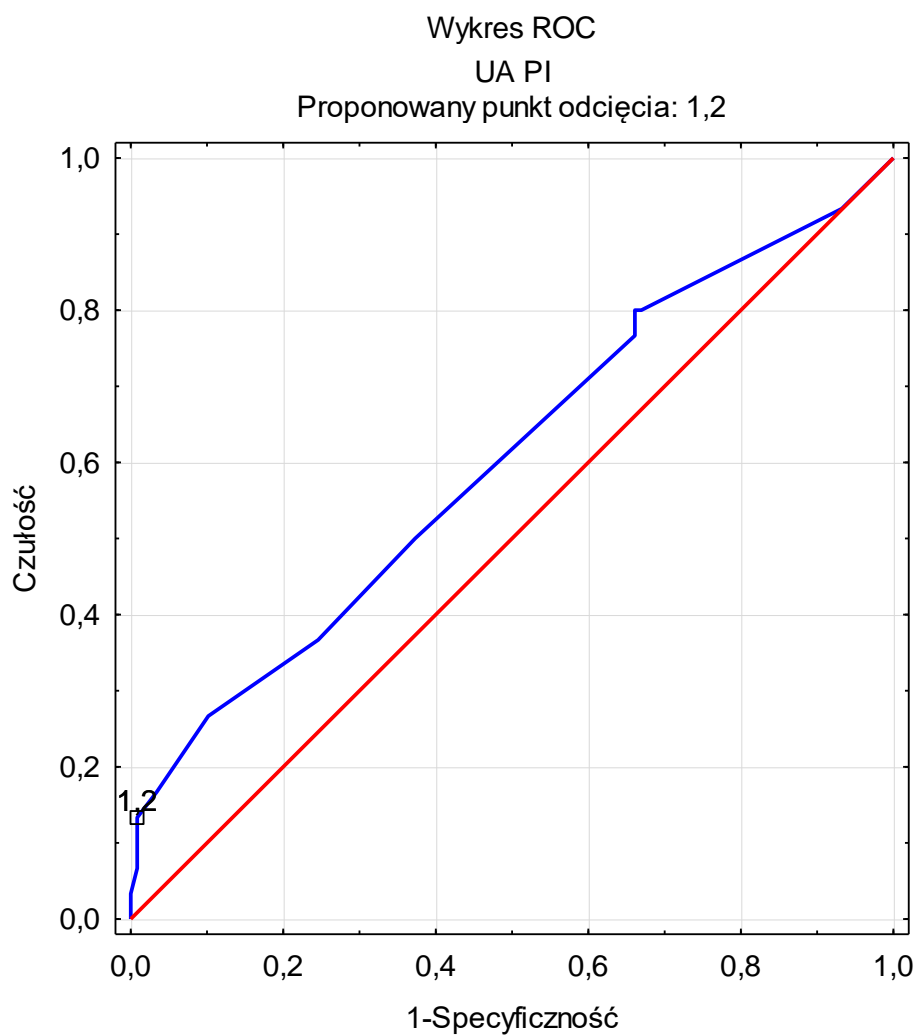
Tabela 11. Pole powierzchni AROC, błąd standardowy (SE) i 95-procentowy przedział ufności dla zmiennej diagnostycznej UA PI dla różnych zmiennych stanu

UA PI	Zmienna stanu	AROC	SE	Ufność -95%	Ufność +95%
stymulanta	A. Zagrożenie płodu	0,581	0,083	0,418	0,744
stymulanta	B. (pH < 7,10)	0,577	0,072	0,437	0,718
stymulanta	C. (pH < 7,15)	0,602	0,061	0,483	0,722
stymulanta	D. (pH < 7,20)	0,584	0,055	0,476	0,692
stymulanta	E (pH < 7,25)	0,554	0,048	0,460	0,647

Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej UA PI **jest małe**.

Najwyższa wartość AROC występuje dla zmiennej stanu „C. (pH < 7,15)”  
(AROC = 0,602 ± 0,061).

Punkt odcięcia: 1,2 wartości wskaźnika UA PI.



Wykres 4. Krzywa ROC zmiennej UA PI dla zmiennej stanu „C. pH < 7,15”



### 5.2.1. Porównanie wartości średnich dla pomiarów UA PI w czasie pierwszego (I) i ostatniego badania (II)

Porównanie średnich przeprowadzono metodą analizy wariancji.

Zmienna „Zagrożenie płodu”

nie – poród siłami natury lub operacja położnicza z powodu innego niż zagrożenie płodu (n = 130)

tak – poród operacyjny (wyciągaczem próżniowym lub operacja kleszczowa, lub cięcie cesarskie) z powodu zagrożenia życia płodu (n = 18)

Tabela 12. Wyniki analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej (UA PI)

Efekt	SS	df	MS	F	p
Wyraz wolny	80,83	1	80,83	1873,5	0,0000*
Zagrożenie	0,11	1	0,11	2,6	0,1059
Błąd	6,30	146	0,04		
Pomiar	0,00	1	0,00002	0,001	0,9740
Pomiar*Zagrożenie płodu	0,08	1	0,08	4,8	0,0296*
Błąd	2,53	146	0,02		

\* – istotny statystycznie,  $p < 0,05$ ; SS – sumy kwadratów odchyłeń; df – liczba stopni swobody; MS – średnie kwadraty odchyłeń; F – test Fishera-Snedecora; p – poziom prawdopodobieństwa

Efekt interakcji (Pomiar\*Zagrożenie płodu) okazał się istotny statystycznie ( $p = 0,0296$ ).

Tabela 13. Wartości zmiennej UA PI w zależności od kolejności badania

Pomiar	n	UA PI			
		Średnie	Błąd std.	-95% PU	+95% PU
I	148	0,80	0,02	0,76	0,84
II	148	0,80	0,02	0,75	0,85

-/+95% PU – 95-procentowy przedział ufności średniej

Tabela 14. Wartości zmiennej UA PI względem zmiennej Zagrożenie płodu

Zagrożenie płodu	n	UA PI			
		Średnie	Błąd std.	-95% PU	+95% PU
nie	130	0,77	0,01	0,74	0,79
tak	18	0,83	0,03	0,76	0,90

-/+95% PU – 95-procentowy przedział ufności średniej

Tabela 15. Wartości zmiennej UA PI w zależności od kolejności pomiarów i wystąpienia zagrożenia płodu (zmienna stanu „A. Zagrożenie płodu”)

Pomiar	Zagrożenie płodu	n	UA PI			
			Średnie	Błąd std.	-95% PU	+95% PU
I	nie	130	0,79	0,01	0,77	0,82
I	tak	18	0,80	0,04	0,73	0,88
II	nie	130	0,74	0,02	0,71	0,78
II	tak	18	0,86	0,04	0,77	0,94

-/+95% PU – 95-procentowy przedział ufności średniej

Tabela 16. Poziom p wyniku testu NIR (test typu post-hoc) dla zmiennej UA PI

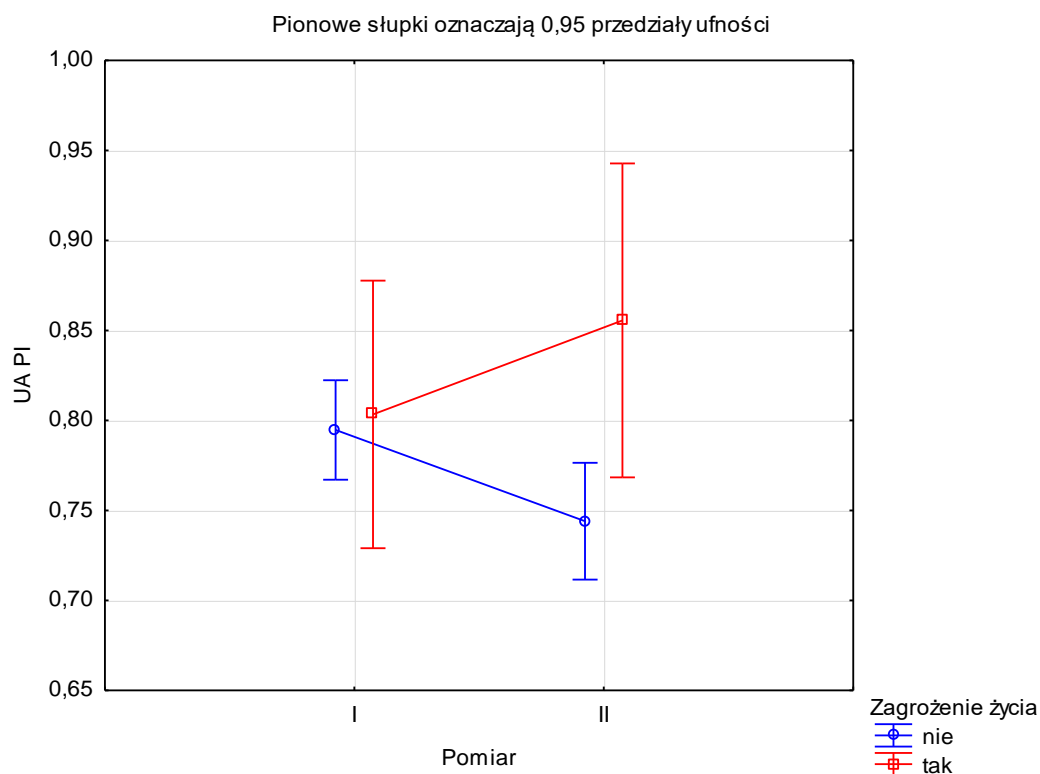
Grupa	Pomiar	Zagrożenie płodu	{1}	{2}	{3}	{4}
{1}	I	nie		0,8436	0,0023*	0,1653
{2}	I	tak	0,8436		0,1762	0,2362
{3}	II	nie	0,0023*	0,1762		0,0114*
{4}	II	tak	0,1653	0,2362	0,0114*	

\* – istotny statystycznie,  $p < 0,05$ ; NIR – test najmniejszych istotnych różnic

#### Istotne różnice wystąpiły między:

(-) pomiarem I a pomiarem II dla ciężarnych, u których do zakończenia porodu nie stwierdzono zagrożenia płodu, ( $n = 130$ ) – wyższe średnie wartości UA PI wystąpiły dla pomiaru I ( $p = 0,0023$ ),

(-) ostatnimi pomiarami u ciężarnych (II), u których wystąpiło zagrożenie płodu (zmienna stanu końcowego A;  $n = 18$ ), w porównaniu z ciężarnymi, u których do zakończenia porodu nie stwierdzono zagrożenia płodu ( $n = 130$ ,  $p = 0,0114$ ). Średnie wartości UA PI były wyższe w grupie z zagrożeniem płodu.



Wykres 5. Średnie wartości UA PI w czasie pierwszego i ostatniego pomiaru oddzielnie dla sytuacji, w których wystąpiło zagrożenie płodu („tak”), oraz bez rozpoznanego zagrożenia („nie”)

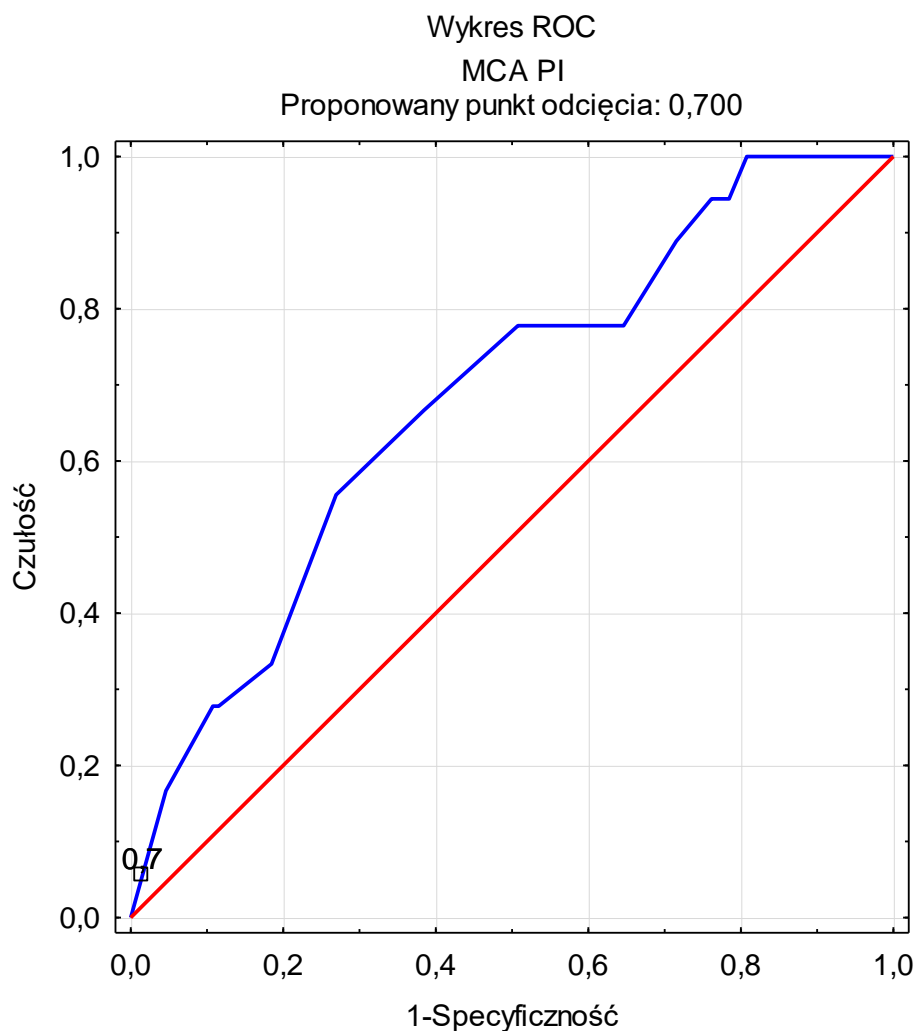
### 5.3. Wartość prognostyczna AROC dla MCA PI w grupie ogólnej (n = 148)

Tabela 17 i wykres 6 przedstawiają krzywe ROC dotyczące predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka na podstawie oceny indeksu pulsacji (PI) przepływów dopplerowskich w tętnicy środkowej mózgu (MCA) dla wszystkich badanych kobiet (n = 148).

Tabela 17. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej MCA PI dla różnych zmiennych stanu

MCA PI	Zmienna stanu	AROC	SE	Ufność -95%	Ufność +95%
destymulanta	A. Zagrożenie płodu	0,682	0,065	0,556	0,809
destymulanta	B. (pH < 7,10)	0,670	0,056	0,560	0,780
destymulanta	C. (pH < 7,15)	0,612	0,055	0,504	0,721
destymulanta	D. (pH < 7,20)	0,597	0,052	0,494	0,699
stymulanta	E. (pH < 7,25)	0,515	0,048	0,421	0,609

Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej MCA PI jest najwyższe dla przewidywania stanu zagrożenia płodu ( $AROC = 0,682 \pm 0,065$ ). Punkt odcięcia wskaźnika MCA PI wynosi 0,7.



Wykres 6. Krzywa ROC zmiennej MCA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu”

### 5.3.1. Porównanie wartości średnich dla pomiarów MCA PI w czasie pierwszego (I) i ostatniego badania (II)

Porównanie średnich przeprowadzono metodą analizy wariancji.

Zmienna „Zagrożenie płodu”

nie – poród siłami natury lub operacja położnicza z powodu innego niż zagrożenie płodu (n = 130)

tak – poród operacyjny (wyciągaczem próżniowym lub operacja kleszczowa, lub cięcie cesarskie) z powodu zagrożenia życia płodu (n = 18)

Tabela 18. Wyniki analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów pulsacji w tętnicy środkowej mózgu (MCA PI)

Efekt	SS	df	MS	F	p
Wyraz wolny	249,91	1	249,91	1266,6	0,0000*
Zagrożenie	1,09	1	1,09	5,5	0,0201*
Błąd	28,81	146	0,20		
Pomiar	1,96	1	1,96	17,0	0,0001*
Pomiar*Zagrożenie płodu	0,09	1	0,09	0,8	0,3724
Błąd	16,90	146	0,12		

\* – istotny statystycznie,  $p < 0,05$ ; SS – sumy kwadratów odchyłeń; df – liczba stopni swobody; MS – średnie kwadraty odchyłeń; F – test Fishera-Snedecora; p – poziom prawdopodobieństwa

Wszystkie główne efekty, to jest Zagrożenie płodu oraz Pomiar, okazały się istotne statystycznie (odpowiednio  $p = 0,0201$  i  $p = 0,0001$ ).

Jedynie efekt interakcji („Pomiar\*Zagrożenie płodu”) okazał się nieistotny ( $p > 0,05$ ).

Tabela 19. Wartości zmiennej MCA PI względem zmiennej Pomiar

Pomiar	n	MCA PI			
		Średnie	Błąd std.	-95% PU	+95% PU
I	148	1,53	0,05	1,43	1,63
II	148	1,28	0,05	1,19	1,37

-/+95% PU – 95-procentowy przedział ufności średniej

Tabela 20. Wartości zmiennej MCA PI względem zmiennej Zagrożenie płodu

Zagrożenie płodu	n	MCA PI			
		Średnie	Błąd std.	-95% PU	+95% PU
Nie	130	1,50	0,03	1,44	1,55
Tak	18	1,31	0,07	1,17	1,46

-/+95% PU – 95-procentowy przedział ufności średniej

Tabela 21. Wartości zmiennej MCA PI w zależności od kolejności pomiarów i wystąpienia zagrożenia płodu (zmienna stanu Zagrożenie płodu)

Pomiar	Zagrożenie płodu	n	MCA PI			
			Średnie	Błąd std.	-95% PU	+95% PU
I	nie	130	1,60	0,04	1,52	1,67
I	tak	18	1,46	0,10	1,27	1,66
II	nie	130	1,40	0,03	1,34	1,47
II	tak	18	1,16	0,09	0,99	1,34

-/+95% PU – 95-procentowy przedział ufności średniej

Tabela 22. Poziom p wyniku testu NIR (test typu post-hoc) dla zmiennej MCA PI

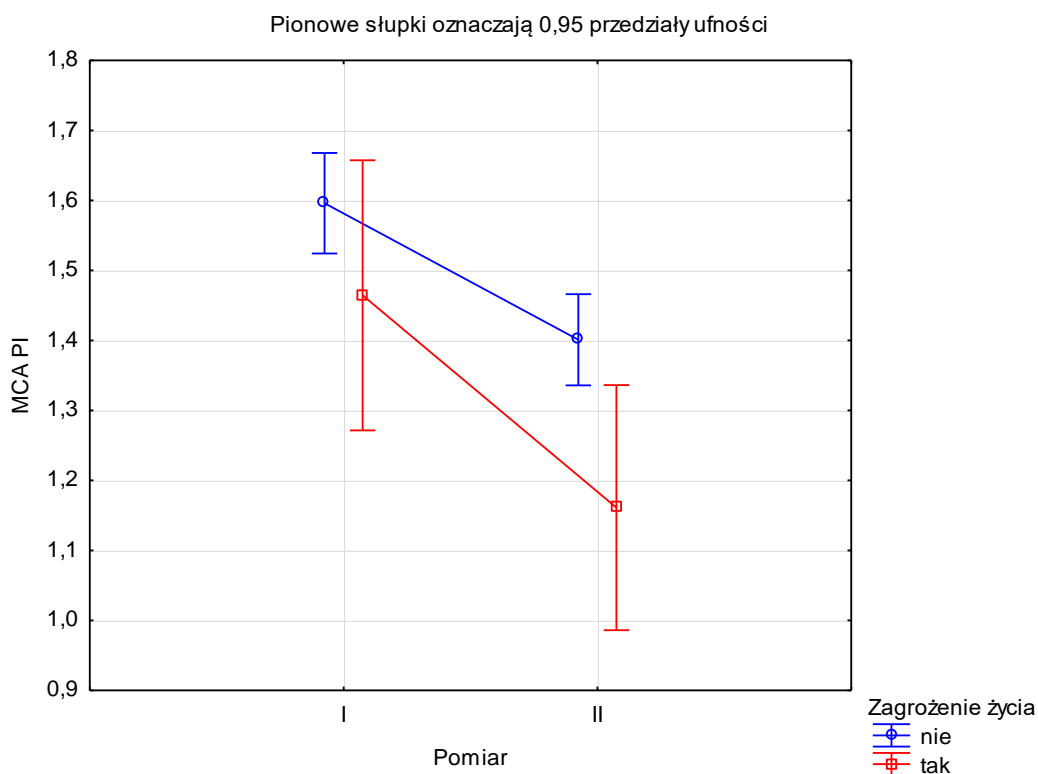
Grupa	Pomiar	Zagrożenie płodu	{1}	{2}	{3}	{4}
{1}	I	nie		0,1872	0,0000*	0,0000*
{2}	I	tak	0,1872		0,5237	0,0083*
{3}	II	nie	0,0000*	0,5237		0,0166*
{4}	II	tak	0,0000*	0,0083*	0,0166*	

\* – istotny statystycznie,  $p < 0,05$ ; NIR – test najmniejszych istotnych różnic

#### Istotne różnice wystąpiły między:

(-) pomiarem I a pomiarem II dla ciężarnych, u których do zakończenia porodu nie stwierdzono zagrożenia płodu, ( $n = 130$ ) – wyższe średnie wartości MCA PI wystąpiły dla pomiaru I ( $p < 0,0001$ ),

(-) ostatnimi pomiarami u ciężarnych (II), u których wystąpiło zagrożenie płodu (zmienna stanu końcowego A;  $n = 18$ ), w porównaniu z ciężarnymi, u których do zakończenia porodu nie stwierdzono zagrożenia płodu ( $n = 130$ ,  $p = 0,0166$ ). Średnie wartości MCA PI były niższe w grupie z zagrożeniem płodu.



Wykres 7. Średnie wartości MCA PI w czasie pierwszego i ostatniego pomiaru (bliżej porodu), oddzielnie dla sytuacji, w których wystąpiło zagrożenie płodu („tak”) oraz bez rozpoznanego zagrożenia („nie”)

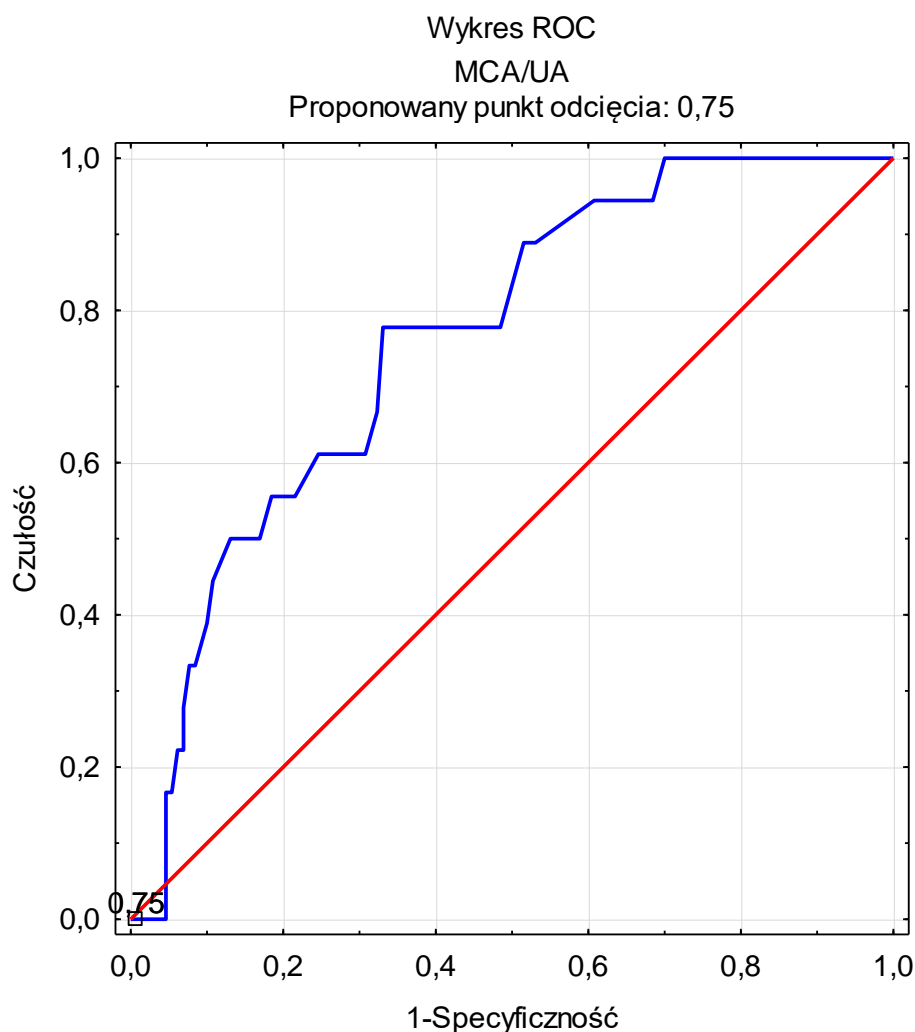
#### 5.4. Wartość prognostyczna AROC dla CPR w grupie ogólnej (n = 148)

Tabela 23 i wykres 8 przedstawiają krzywe ROC dotyczące predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka na podstawie oceny wskaźnika mózgowo-pępowinowego CPR dla wszystkich badanych kobiet (n = 148).

Tabela 23. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej CPR dla różnych zmiennych stanu

CPR	Zmienna stanu	AROC	SE	Ufność -95%	Ufność +95%
destymulanta	A. Zagrożenie płodu	<b>0,762</b>	0,053	0,657	0,866
destymulanta	B. (pH < 7,10)	0,739	0,047	0,646	0,832
destymulanta	C. (pH < 7,15)	0,686	0,052	0,584	0,787
destymulanta	D. (pH < 7,20)	0,668	0,050	0,570	0,765
destymulanta	E. (pH < 7,25)	0,568	0,047	0,475	0,661

Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej CPR jest najwyższe dla przewidywania stanu zagrożenia płodu ( $AROC = 0,762 \pm 0,053$ ). Punkt odcięcia wskaźnika CPR wynosi 0,75.



Wykres 8. Krzywa ROC zmiennej CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu”

#### 5.4.1. Porównanie wartości średnich dla pomiarów CPR w czasie pierwszego (I) i ostatniego badania (II)

Porównanie średnich przeprowadzono metodą analizy wariancji.

Zmienna „Zagrożenie płodu”

nie – poród siłami natury lub operacja położnicza z powodu innego niż zagrożenie płodu ( $n = 130$ )

tak – poród operacyjny (wyciągaczem próżniowym lub operacja kleszczowa, lub cięcie cesarskie) z powodu zagrożenia życia płodu ( $n = 18$ )



Tabela 24. Wyniki analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR)

Efekt	SS	df	MS	F	p
Wyraz wolny	429,88	1	429,88	884,4	0,0000*
Zagrożenie	3,59	1	3,59	7,4	0,0074*
Błąd	70,97	146	0,49		
Pomiar	2,79	1	2,79	10,2	0,0017*
Pomiar*Zagrożenie płodu	1,04	1	1,04	3,8	0,0530
Błąd	39,96	146	0,27		

\* - istotny statystycznie,  $p < 0,05$ ; SS – sumy kwadratów odchyłeń; df – liczba stopni swobody; MS – średnie kwadraty odchyłeń; F – test Fishera-Snedecora; p – poziom prawdopodobieństwa

Wszystkie główne efekty, to jest Zagrożenie płodu oraz Pomiar, okazały się istotne statystycznie (odpowiednio  $p = 0,0074$  i  $p = 0,0017$ ).

Jedynie efekt interakcji (Pomiar\*Zagrożenie płodu) okazał się nieistotny ( $p > 0,05$ ), jednak wyznaczony poziom  $p$  jest bliski granicy istotności ( $p = 0,0530$ ).

Tabela 25. Wartości zmiennej CPR względem zmiennej Pomiar

Pomiar	n	CPR			
		Średnie	Błąd std.	-95% PU	+95% PU
I	148	1,99	0,08	1,84	2,15
II	148	1,70	0,08	1,55	1,84

-/+95% PU – 95-procentowy przedział ufności średniej

Tabela 26. Wartości zmiennej CPR względem zmiennej Zagrożenie płodu

Zagrożenie płodu	n	CPR			
		Średnie	Błąd std.	-95% PU	+95% PU
nie	130	2,01	0,04	1,93	2,10
tak	18	1,68	0,12	1,45	1,90

-/+95% PU – 95-procentowy przedział ufności średniej

Tabela 27. Wartości zmiennej CPR względem zmiennych Pomiar i Zagrożenie płodu

Pomiar	Zagrożenie płodu	n	CPR			
			Średnie	Błąd std.	-95% PU	+95% PU
I	nie	130	2,07	0,06	1,96	2,18
I	tak	18	1,91	0,15	1,62	2,21
II	nie	130	1,95	0,05	1,85	2,06
II	tak	18	1,44	0,14	1,16	1,72

-/+95% PU – 95-procentowy przedział ufności średniej

Tabela 28. Poziom p wyniku testu NIR (test typu post-hoc) dla zmiennej CPR

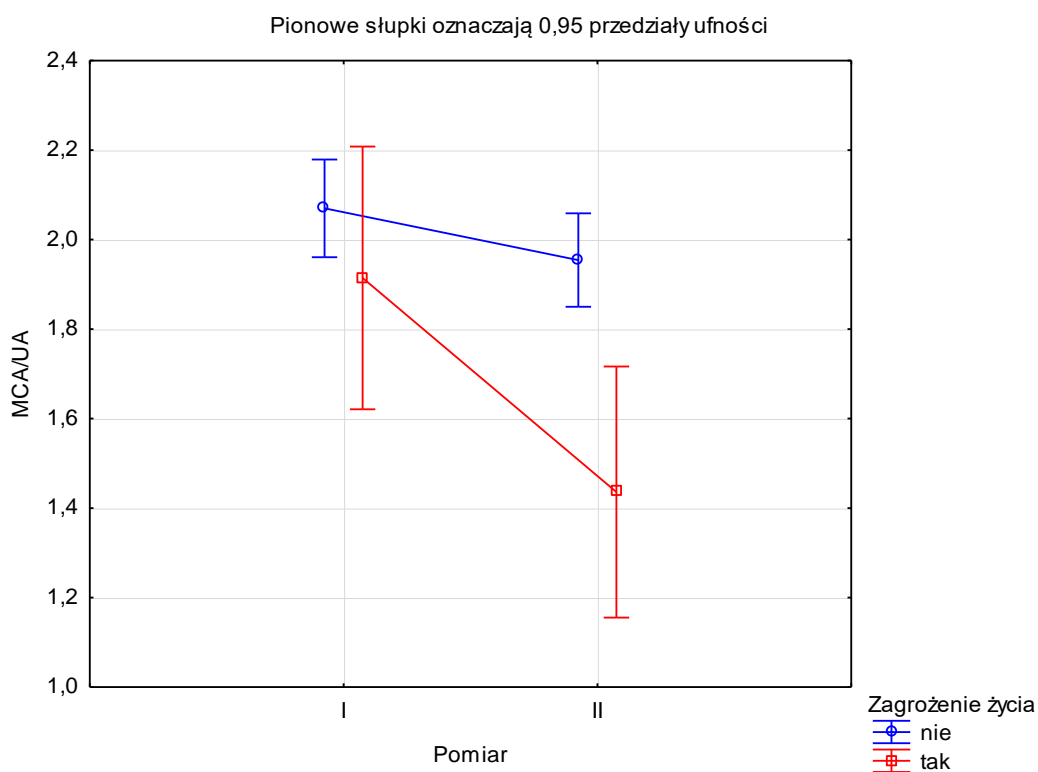
Grupa	Pomiar	Zagrożenie płodu	{1}	{2}	{3}	{4}
{1}	I	nie		0,3166	0,0769	
{2}	I	tak	0,3166		0,7970	0,0068*
{3}	II	nie	0,0769	0,7970		0,0009*
{4}	II	tak	0,0001*	0,0068*	0,0009*	

\* – istotny statystycznie,  $p < 0,05$ ; NIR – test najmniejszych istotnych różnic

Istotne różnice wystąpiły między:

(-) pomiarem I a pomiarem II dla ciężarnych, u których do zakończenia porodu nie stwierdzono zagrożenia płodu, ( $n = 130$ ) – wyższe średnie wartości CPR wystąpiły dla pomiaru I ( $p = 0,0068$ ),

(-) ostatnimi pomiarami u ciężarnych (II), u których wystąpiło zagrożenie płodu (zmienna stanu końcowego A;  $n = 18$ ,  $p = 0,001$ ), w porównaniu z ciężarnymi, u których do zakończenia porodu nie stwierdzono zagrożenia płodu ( $n = 130$ ,  $p = 0,0009$ ). Średnie wartości CPR były niższe w grupie z zagrożeniem płodu.



Wykres 9. Średnie wartości CPR w czasie pierwszego i ostatniego pomiaru oddzielnie dla sytuacji, w których wystąpiło zagrożenie płodu („tak”), oraz bez rozpoznanego zagrożenia („nie”)

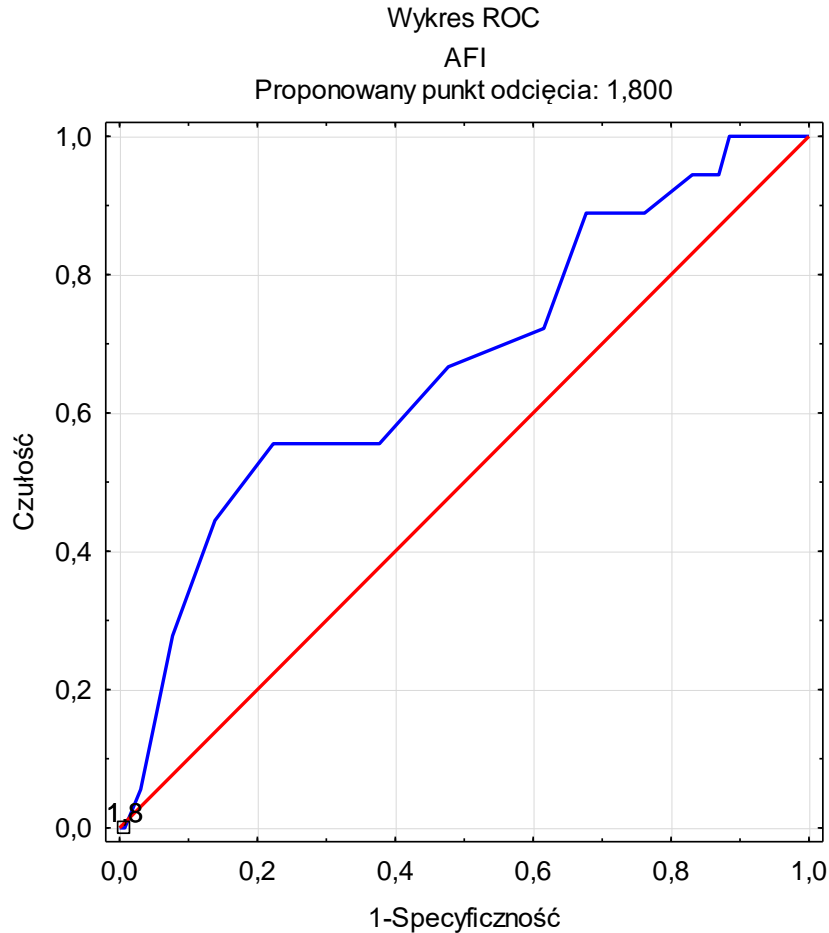
### 5.5. Wartość prognostyczna AROC dla indeksu płynu owodniowego AFI w grupie ogólnej (n = 148)

Tabela 29 i wykres 10 przedstawiają krzywe ROC dotyczące predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka na podstawie oceny indeksu płynu owodniowego AFI dla wszystkich badanych kobiet (n = 148).

Tabela 29. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej AFI dla różnych zmiennych stanu

AFI	Zmienna stanu	AROC	SE	Ufność -95%	Ufność +95%
destymulanta	A. Zagrożenie płodu	0,671	0,071	0,531	0,810
destymulanta	B. (pH < 7,10)	0,569	0,072	0,429	0,710
destymulanta	C. (pH < 7,15)	0,554	0,064	0,429	0,680
destymulanta	D. (pH < 7,20)	0,588	0,054	0,483	0,693
destymulanta	E. (pH < 7,25)	0,521	0,049	0,426	0,617

Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej AFI jest najwyższe dla przewidywania stanu zagrożenia płodu (AROC = 0,671 ± 0,071). Punkt odcięcia wynosi <2 cm.



Wykres 10. Krzywa ROC zmiennej AFI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu”

## 5.6. Porównanie wybranych metod oceny płodu

W związku z tym, że prawie wszędzie największe pola powierzchni pod krzywą ROC uzyskano dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu”, poniższe analizy są wykonywane tylko dla tej zmiennej stanu. Ocena szybkości wzrastania płodu Z(vFAA) porównywana była z innymi metodami tylko w grupie o wzrastaniu poniżej średniej ( $Z < 0$ ;  $n = 66$ ).

### 5.6.1. Porównanie wartości prognostycznej (AROC) szybkości wzrastania Z(vFAA) i przepływów w tętnicy pępowinowej UA PI w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, $n = 66$ )

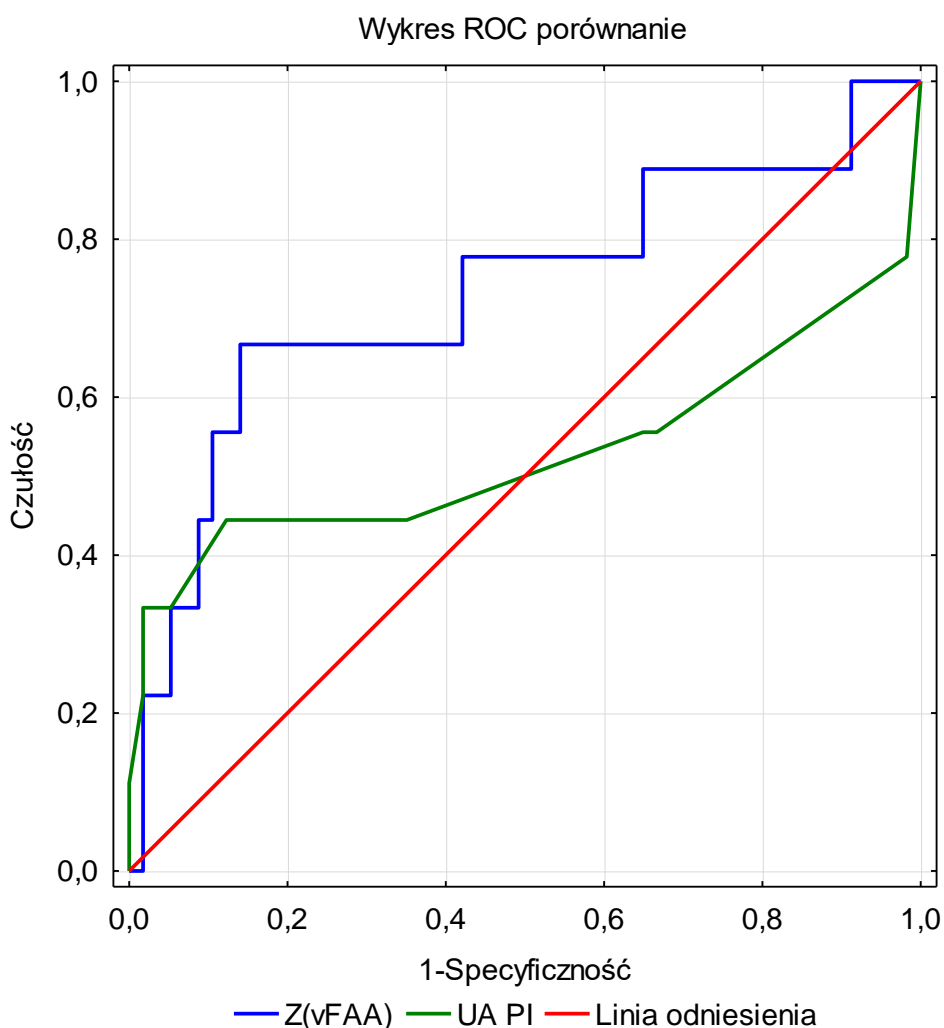
Tabela 30 i wykres 11 przedstawiają porównanie krzywych ROC dotyczących predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka (zmienna „A. Zagrożenie płodu”) na podstawie oceny szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu Z(vFAA) odnoszonej do wieku ciążowego oraz na podstawie oceny indeksu pulsacji (PI) przepływów

w tętnicy pępowinowej (UA) tylko dla kobiet, u których parametr Z(vFAA) przyjmował wartość poniżej zera ( $Z < 0$ ;  $n = 66$ ).

Tabela 30. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SE) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i UA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wynik testu istotności różnicy

Zmienna stanu	AROC Z(vFAA)	AROC UA PI	SD Z(vFAA)	SD UA PI	Różnica pól	SD różnicy pól	Z	Poziom p
A. Zagrożenie płodu	0,733	0,528	0,111	0,149	-0,205	0,198	-1,04	0,3002

Pole powierzchni AROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA) jest większe od AROC dla zmiennej diagnostycznej UA PI. Różnica ta jednak nie jest istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ).



Wykres 11. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz UA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu”

### 5.6.2. Porównanie wartości AROC między Z(vFAA) i UA PI a czas pomiędzy ostatnim badaniem a porodem ( $\pm 14$ dni) w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, $n = 66$ )

Dokonano oceny wartości badań zależnie od czasu między ostatnim badaniem a porodem. Poniżej porównano przydatność oceny szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu Z(vFAA) oraz oceny pulsacji przepływu w tętnicy pępowinowej UA PI.

Badane kobiety podzielono na dwie grupy: z badaniem wykonanym do 14 dni i ponad 14 dni przed porodem. W tabeli 31 przedstawiono liczebność badanych kobiet w poszczególnych grupach z uwzględnieniem zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu”.

Tabela 31. Tabela liczebności badanych kobiet w poszczególnych grupach dni do porodu z uwzględnieniem zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu”

Grupa		n	A. Zagrożenie płodu			
			0	1	0	1
			n		%	
Z < 0	0–14 dni	51	44	7	86,3%	13,7%
	powyżej 14 dni	15	13	2	86,7%	13,3%

Zmienna „A. Zagrożenie płodu”:

0 – poród siłami natury lub operacja położnicza z powodu innego niż zagrożenie płodu

1 – poród operacyjny (wyciągaczem próżniowym lub operacja kleszczowa, lub cięcie cesarskie) z powodu zagrożenia życia płodu

Tabela 32 oraz wykres 12 przedstawiają krzywe empiryczne ROC oraz porównanie predykcji przebiegu porodu na podstawie oceny szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu Z(vFAA) oraz przepływów dopplerowskich w tętnicy pępowinowej UA PI odnoszonej do czasu między ostatnim badaniem a porodem, dla których parametr  $Z < 0$ ,  $n = 66$ .

Tabela 32. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SD) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i UA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” w grupie 0-14 dni i ponad 14 dni do porodu oraz wynik testu istotności różnicy

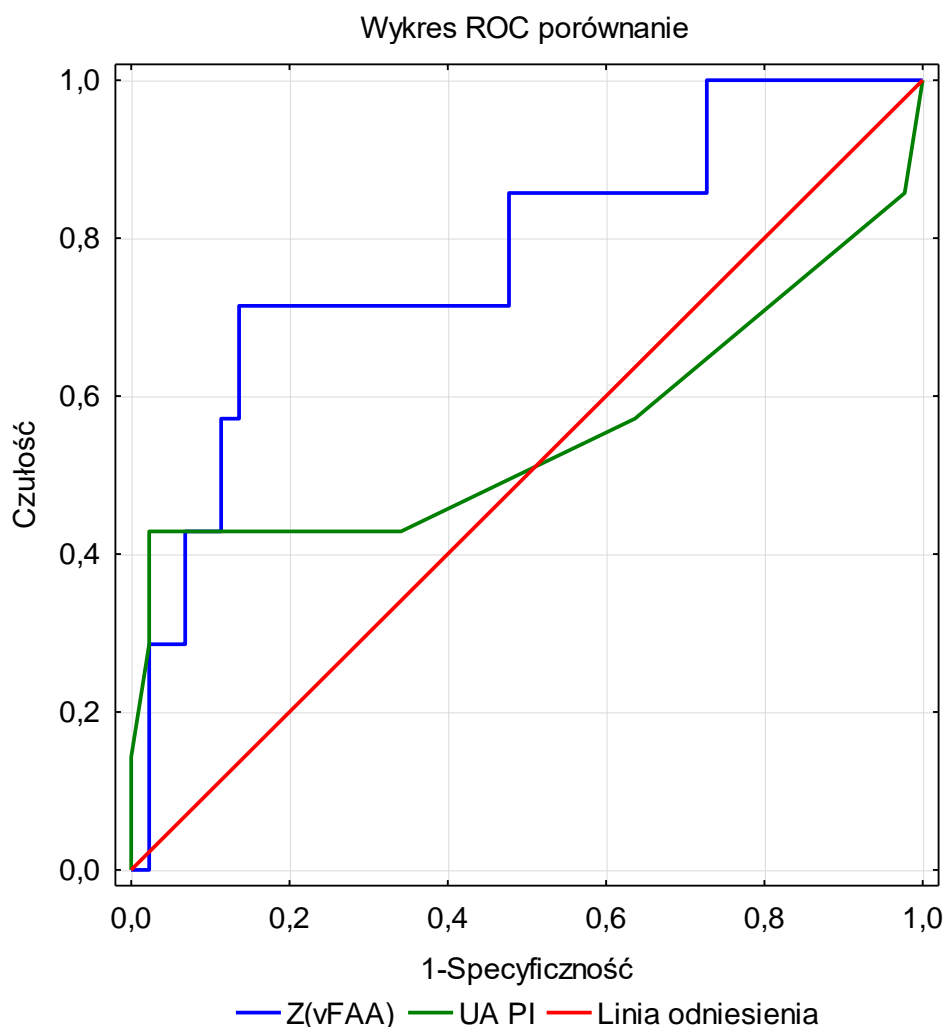
Czas od zakończenia badania do porodu	AROC Z(vFAA)	AROC UA PI	SD Z(vFAA)	SD UA PI	Różnica pól	SD różnicy pól	Z	Poziom p
0–14 dni	0,776	0,554	0,108	0,165	-0,222	0,177	-1,26	0,2085

>14 dni	0,538	0,577	0,463	0,426	0,038	0,079	0,49	0,6242
Pion p	p = 0,4909	p = 0,9457						

Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej Z(vFAA) jest większe w grupie kobiet 0-14 dni do porodu ( $AROC = 0,776 \pm 0,102$ ).

Pola powierzchni pod krzywą AROC dla zmiennej UA PI są na podobnym poziomie.

Pole powierzchni AROC w grupie 0–14 dni dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA) jest większe od pola powierzchni pod krzywą AROC dla zmiennej diagnostycznej UA PI. Jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ).



Wykres 12. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz UA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” w grupie 0–14 dni do porodu

### 5.6.3. Porównanie wartości AROC między Z(vFAA) i MCA PI w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, $n = 66$ )

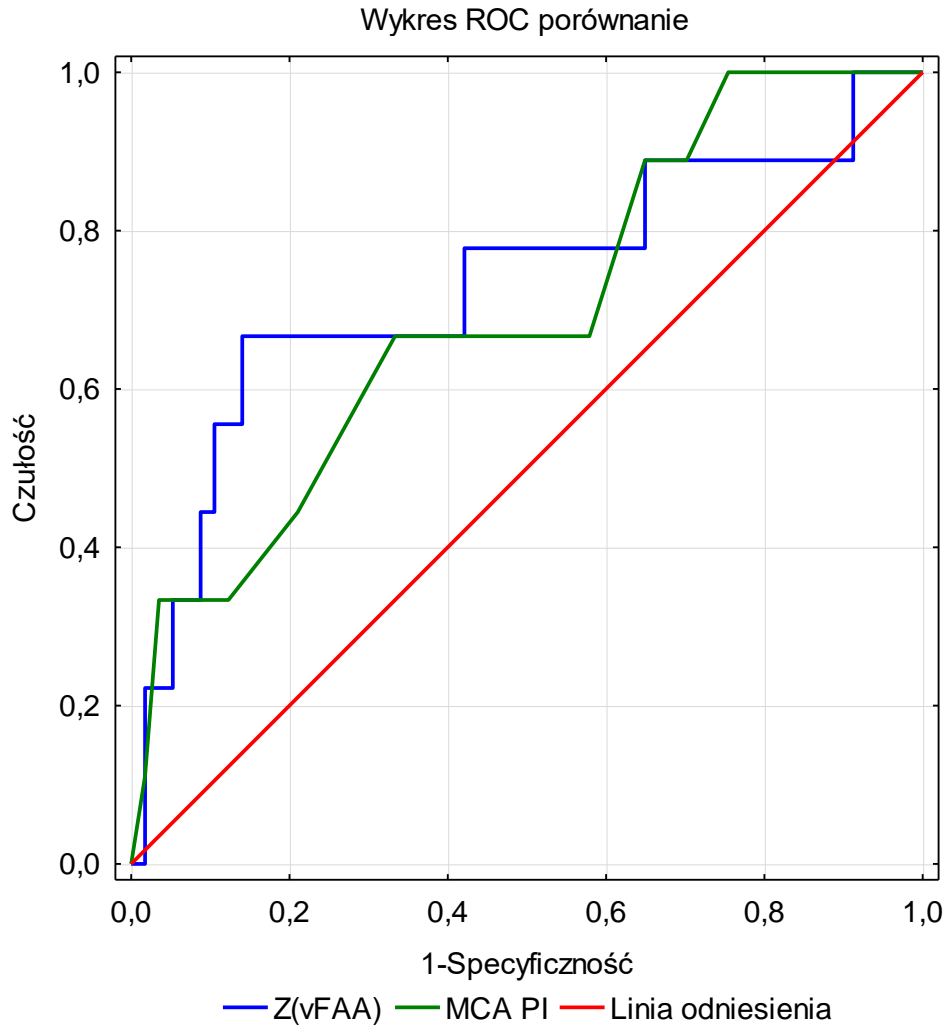
Tabela 33 oraz wykres 13 przedstawiają porównanie krzywych ROC dotyczących predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka (zmienna „A. Zagrożenie płodu”) na podstawie oceny szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu Z(vFAA) odnoszonej do wieku ciążowego oraz na podstawie oceny indeksu pulsacji (PI) przepływów w tętnicy środkowej mózgu (MCA) tylko dla kobiet, u których parametr Z(vFAA) przyjmował wartość poniżej zera ( $Z < 0$ ;  $n = 66$ ).

Tabela 33. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SD) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i MCA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wyniki testu istotności różnicy ( $Z < 0$ )

Zmienna stanu	AROC Z(vFAA)	AROC MCA PI	SD Z(vFAA)	SD MCA PI	Różnica pól	SD różnicy pól	Z	Poziom p
A. Zagrożenie płodu	0,733	0,697	0,111	0,100	-0,036	0,145	-0,25	0,8041

Pole powierzchni AROC dla zmiennej diagnostycznej MCA PI jest mniejsze od pola powierzchni pod krzywą AROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA). Różnica ta jednak nie jest istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ).

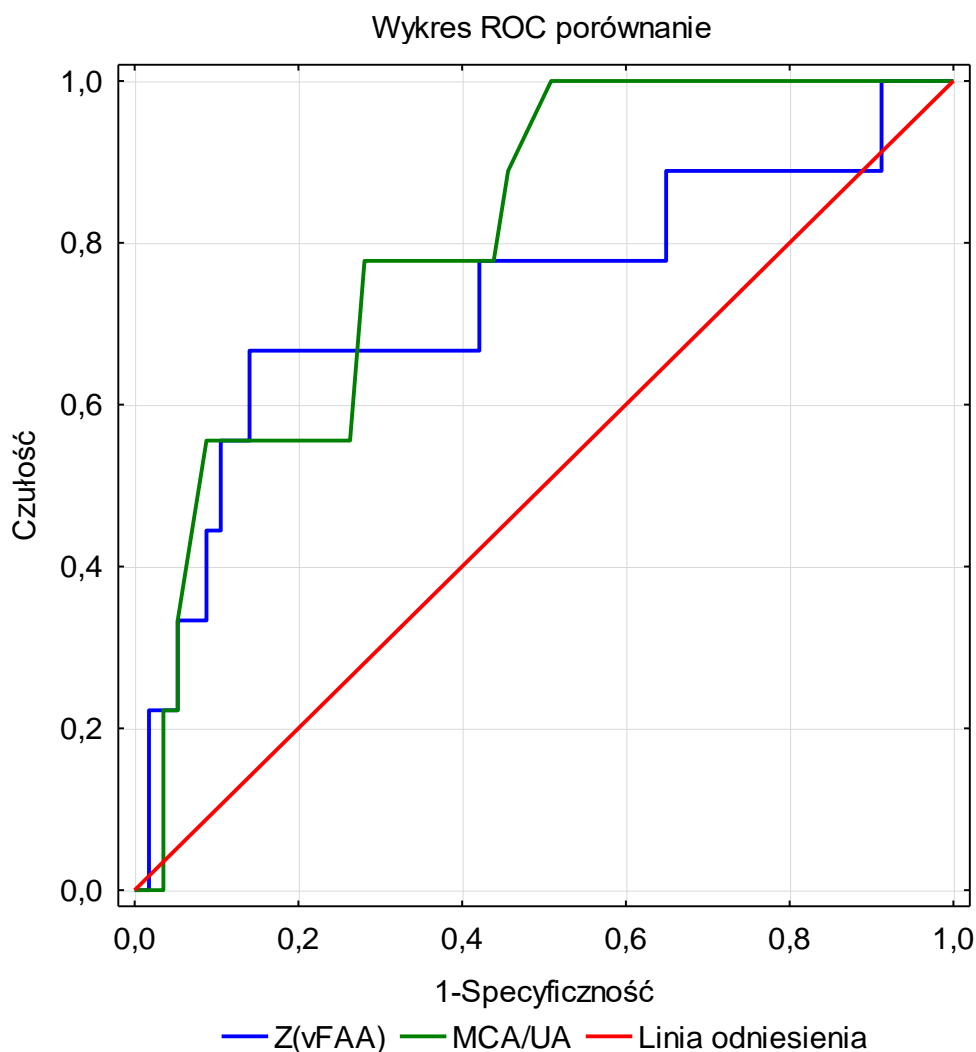




Wykres 13. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz MCA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” ( $Z < 0$ )

**5.6.4. Porównanie wartości prognostycznej (AROC) szybkości wzrastania Z(vFAA) i wskaźnika mózgowo-pępowinowego CPR w grupie  $Z < 0$  (wzrostanie poniżej średniej,  $n = 66$ )**

Tabela 34 i wykres 14 przedstawiają porównanie krzywych ROC dotyczących predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka na podstawie oceny szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu Z(vFAA) odnoszonej do wieku ciążowego oraz wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR) dla kobiet, dla których parametr  $Z < 0$  ( $n = 66$ ).



Wykres 14. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” ( $Z < 0$ )

Tabela 34. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SE) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wyniki testu istotności różnicy ( $Z < 0$ ,  $n = 66$ )

Zmienna stanu	AROC Z(vFAA)	AROC CPR	SD Z(vFAA)	SD CPR	Różnica pól	SD różnicy pól	Z	Poziom p
A. Zagrożenie płodu	0,733	0,807	0,111	0,069	0,074	0,126	0,59	0,5574

\* – istotny statystycznie,  $p < 0,05$

Pole powierzchni AROC jest większe dla zmiennej diagnostycznej CPR niż dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA). Różnice pól nie są istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ).

### 5.6.5. Porównanie wartości AROC między Z(vFAA) i CPR a czas pomiędzy ostatnim badaniem a porodem ( $\pm 14$ dni) w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, $n = 66$ )

Poniższa analiza statystyczna dotyczy porównania predykcji przebiegu porodu na podstawie oceny szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu Z(vFAA) oraz zmiennej diagnostycznej CPR odnoszonej do czasu między ostatnim badaniem a porodem.

Badane kobiety podzielono na dwie grupy: do 14 dni i ponad 14 dni do porodu. W tabeli 31 przedstawiono liczebność badanych kobiet w poszczególnych grupach z uwzględnieniem zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu”.

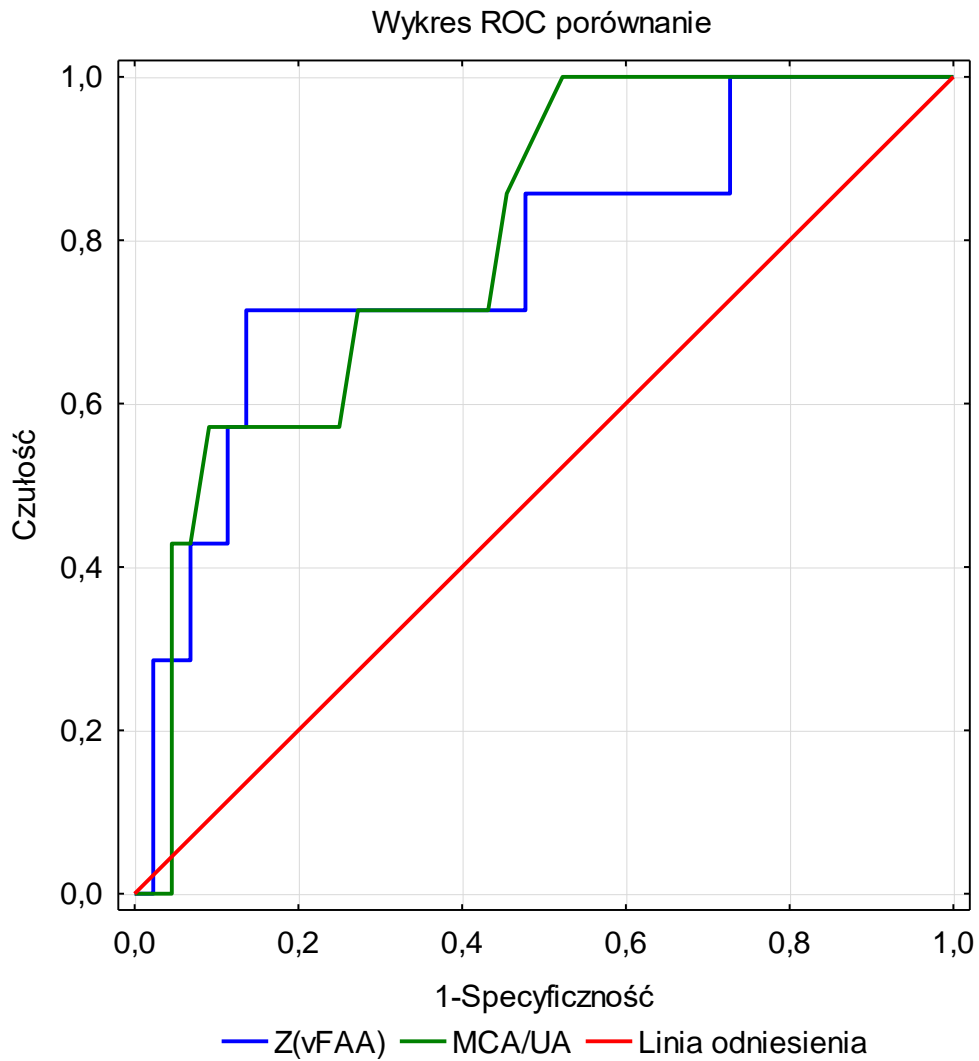
Tabela 35 oraz wykresy 15 i 16 przedstawiają krzywe empiryczne ROC oraz porównanie predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka na podstawie oceny szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu Z(vFAA) oraz wskaźnika mózgowo-pępowinowego CPR odnoszonej do czasu między ostatnim badaniem a porodem (odpowiednio: do 14 dni i ponad 14 dni), dla których parametr  $Z < 0$ ,  $n = 66$ .

Pole powierzchni AROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA) jest nieznacznie mniejsze od pola powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej CPR dla grupy, u której ostatnie badanie odbyło się ponad 14 dni przed porodem. Jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ).

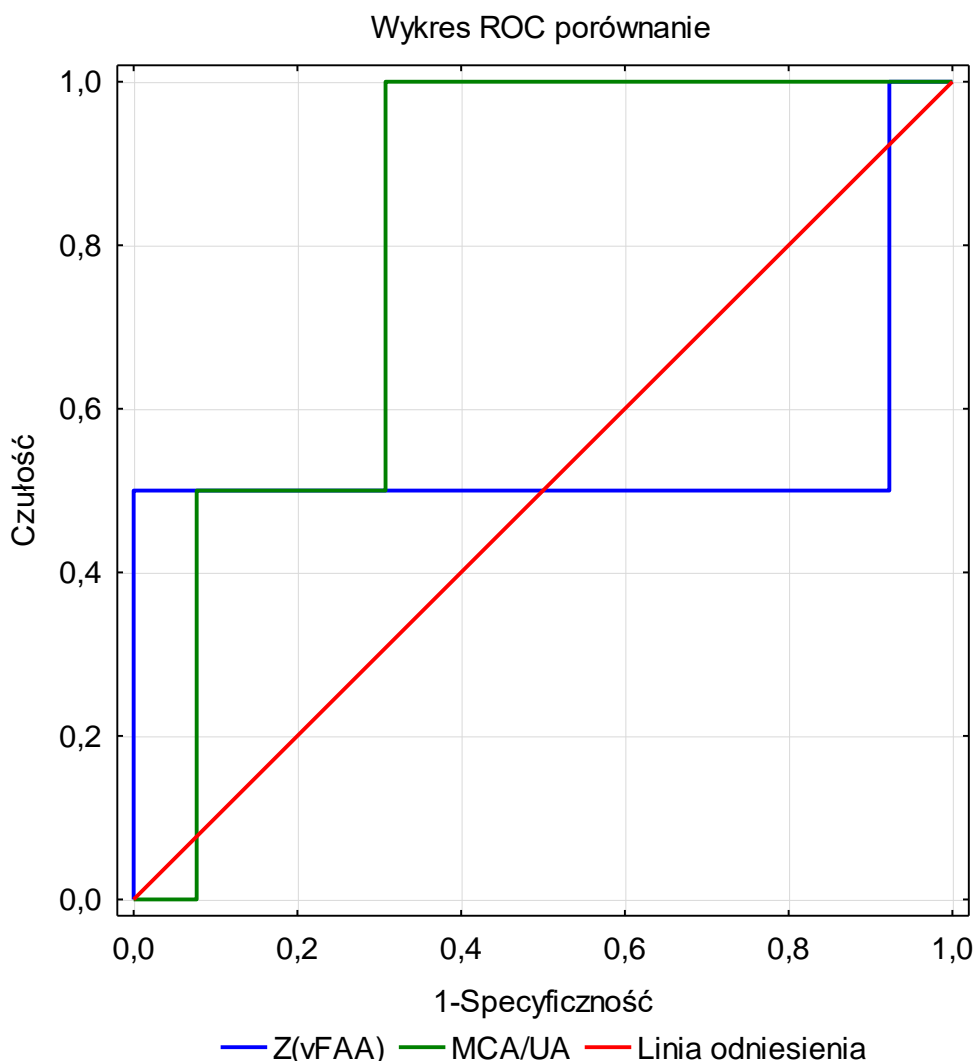
Pole powierzchni AROC dla zmiennej diagnostycznej CPR jest znacząco większe od pola powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA) dla grupy, u której ostatnie badanie odbyło się ponad 14 dni przed porodem. Jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ).

Tabela 35. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SE) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i CPR dla zmiennej stanu Zagrożenie w grupie 0–14 dni oraz ponad 14 dni do porodu oraz wynik testu istotności różnicy

Zmienna stanu A. Zagrożenie płodu	AROC Z(vFAA)	AROC CPR	SD Z(vFAA)	SD CPR	Różnica pól	SD różnicy pól	Z	Poziom p
0–14 dni	0,776	0,799	0,108	0,084	0,023	0,105	0,22	0,8288
>14 dni	0,538	<b>0,808</b>	0,463	0,146	0,269	0,584	0,46	0,645
Pion p	$p = 0,4909$	<b>n.s.</b>						



Wykres 15. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” w grupie 0–14 dni przed porodem



Wykres 16. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” w grupie ponad 14 dni do porodu

#### 5.6.6. Porównanie wartości prognostycznej (AROC) szybkości wzrastania Z(vFAA) i indeksu płynu owodniowego AFI w grupie $Z < 0$ (wzrastanie poniżej średniej, $n = 66$ )

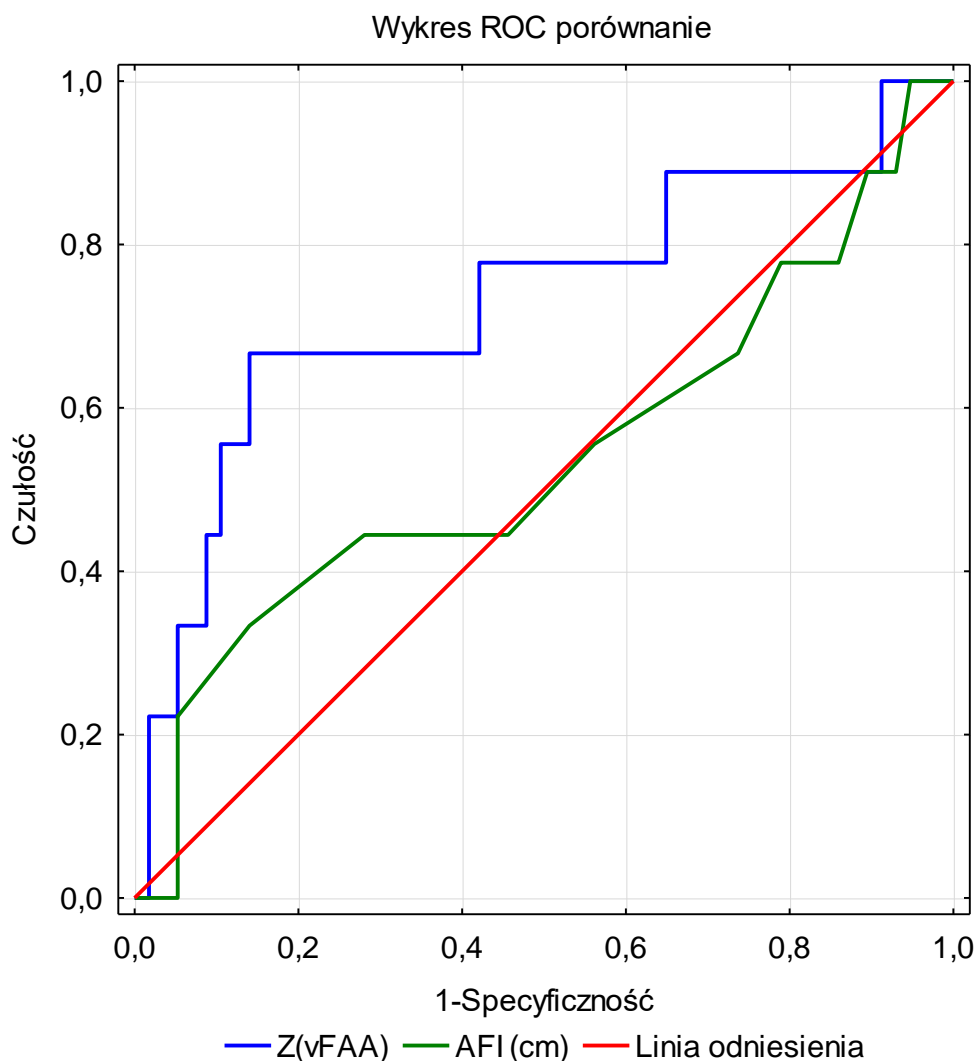
Tabela 36 i wykres 17 przedstawiają porównanie krzywych ROC dotyczących predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka na podstawie oceny szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu Z(vFAA) odnoszonej do wieku ciążowego oraz indeksu płynu owodniowego AFI dla kobiet, dla których parametr  $Z < 0$  ( $n = 66$ ).

Tabela 36. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SD) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i AFI (cm) dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wyniki testu istotności różnicy ( $Z < 0$ )

Zmienna stanu	AROC Z(vFAA)	AROC AFI (cm)	SD Z(vFAA)	SD AFI (cm)	Różnica pól	SD różnicy pól	Z	Poziom p
A. Zagrożenie płodu	0,733	0,539	0,111	0,125	-0,194	0,188	-1,03	0,3033

\* – istotny statystycznie,  $p < 0,05$

Pole powierzchni AROC dla zmiennej diagnostycznej AFI (cm) jest mniejsze od pola powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA). Różnica ta jednak nie jest istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ).



Wykres 17. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz AFI (cm) dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” ( $Z < 0$ )

### 5.6.7. Porównanie wartości AROC między CPR i UA PI

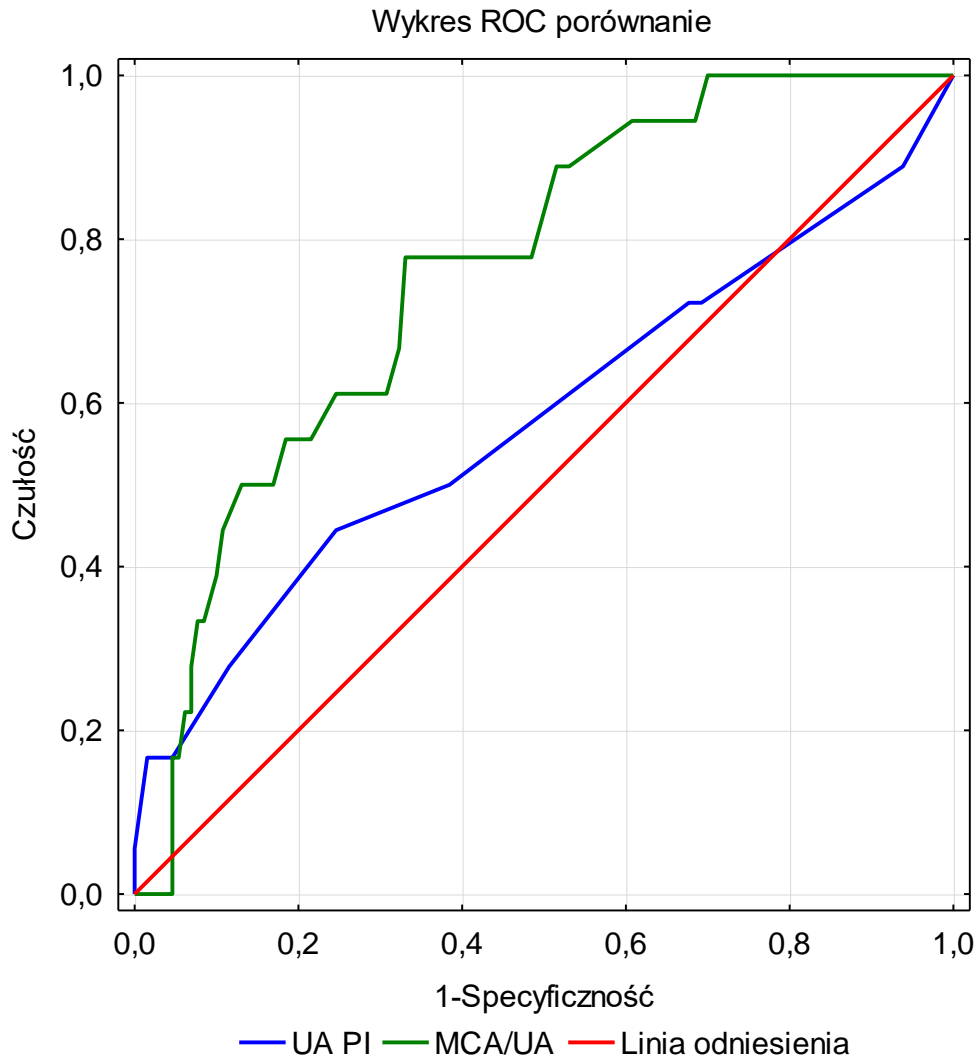
Tabela 37 i wykres 18 przedstawiają porównanie krzywych ROC dotyczących predykcji przebiegu porodu i stanu noworodka na podstawie oceny zmiennej diagnostycznej UA PI oraz wskaźnika mózgowo-pępowinowego CPR odnoszonej do wieku ciążowego dla wszystkich badanych kobiet (n = 148).

Tabela 37. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SE) dla zmiennych diagnostycznych UA PI i CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wyniki testu istotności różnicy

Zmienna stanu	AROC UA PI	AROC CPR	SD UA PI	SD CPR	Różnica pól	SD różnicy pól	Z	Poziom p
A. Zagrożenie płodu	0,581	0,762	0,084	0,054	0,181	0,062	2,91	<b>0,0036*</b>

\* – istotny statystycznie,  $p < 0,05$

Pole powierzchni AROC dla zmiennej diagnostycznej CPR jest większe od pola powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej UA PI dla każdego układu zmiennych stanu. Istotne statystycznie różnice wystąpiły dla zmiennej stanu Zagrożenie (**p = 0,0036**).



Wykres 18. Porównanie krzywych ROC zmiennej UA PI oraz CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu”

#### 5.6.8. Porównanie wartości AROC między CPR a AFI

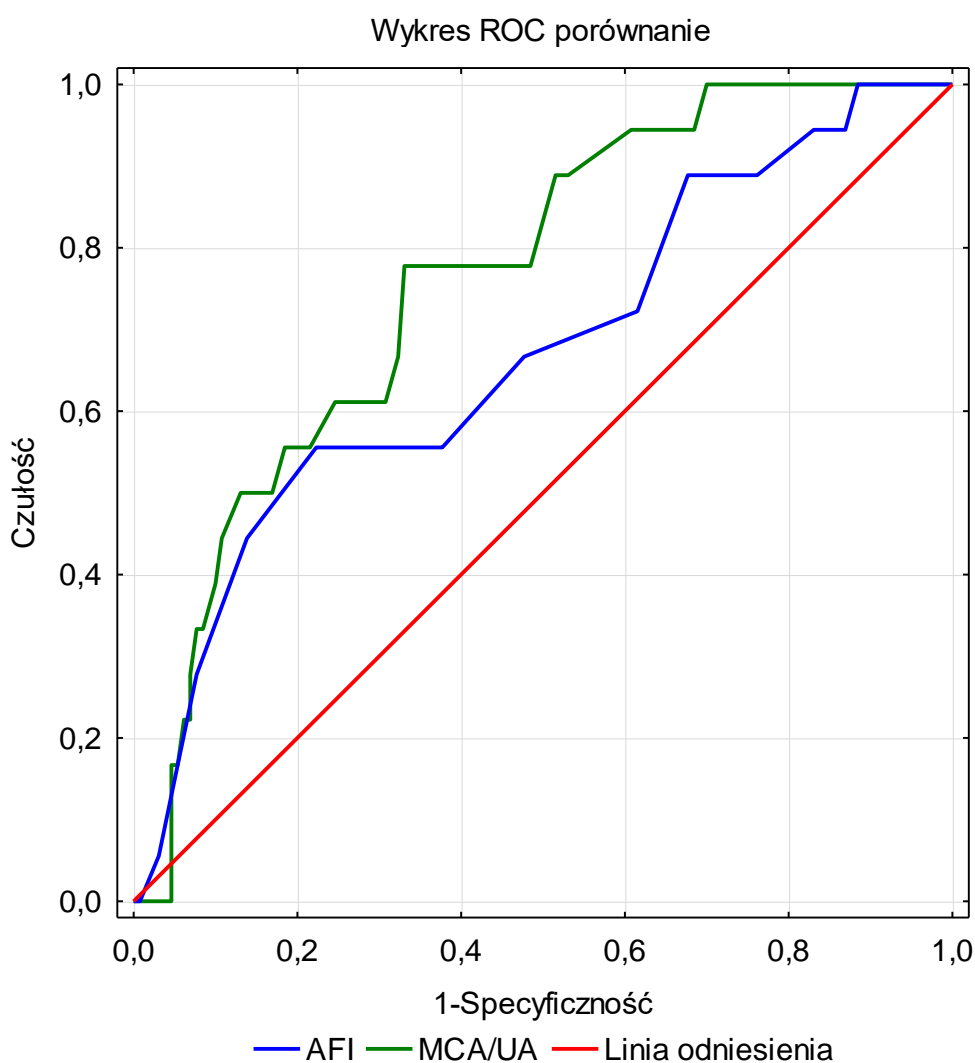
Tabela 38 i wykres 19 przedstawiają porównanie krzywych ROC dotyczących predykcji przebiegu porodu (zmienna „A. Zagrożenie płodu”) na podstawie oceny wskaźnika mózgowo-łożyskowego (CPR) oraz indeksu płynu owodniowego odnoszonej do wieku ciążowego dla wszystkich badanych kobiet,  $n = 148$ .



Tabela 38. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SE) dla zmiennych diagnostycznych AFI i CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wynik testu istotności różnicy

Zmienna stanu	AROC AFI	AROC CPR	SD AFI	SD CPR	Różnica pól	SD różnicy pól	Z	Poziom p
A. Zagrożenie płodu	0,671	<b>0,762</b>	0,073	0,054	0,091	0,097	0,94	0,3479

Pole powierzchni AROC dla zmiennej diagnostycznej CPR jest większe od pola powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej AFI. Jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ).



Wykres 19. Porównanie krzywych ROC zmiennej AFI oraz CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu”

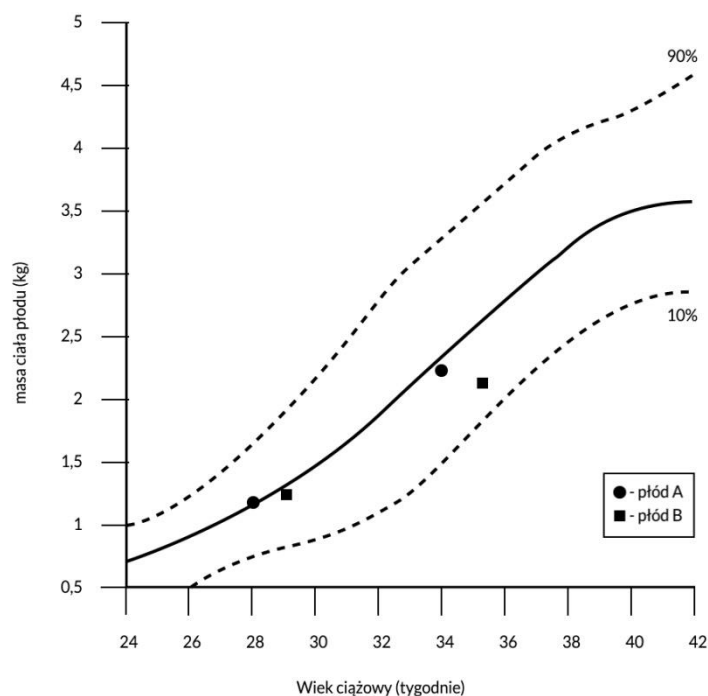
## 6. Dyskusja

### 6.1. Omówienie przyjętej metodologii

Przedmiotem niniejszej dysertacji jest porównanie przydatności badania szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu oraz przepływów dopplerowskich i ilości płynu owodniowego w ocenie stanu płodu i w przewidywaniu zagrożenia płodu w populacji niskiego ryzyka.

Obecnie powszechnie stosowaną i akceptowaną metodą oceny dynamiki wzrastania płodu jest przeprowadzanie następujących po sobie badań biometrycznych i odniesienie ich do siatek centylowych (Grobman, Parilla, 1999; Brodzki, Marsal, 2000; Resnik, 2002). Używanie natomiast dokładnych tabel centylowych w codziennej praktyce położniczej mimo zaleceń jest niewygodne i rzadko stosowane.

Korzystanie z przeniesionej z pediatrii, tradycyjnej metody opartej na ocenie tzw. kanałów wzrastania siatki centylowej stanowi ułatwienie, ale niesie ze sobą subiektywizację oceny, a pomiar ilościowy oraz próba określenia normy jest trudna (wykres 20).



Wykres 20. Ocena masy dwóch eutroficznych płodów (AGA) o różnych szybkościach wzrastania na tle klasycznej, populacyjnej siatki centylowej masy ciała płodu i wieku ciążowego

W podanym przykładzie płód B ma niższy potencjał wzrastania w stosunku do płodu A, ale ocena ilościowa tej różnicy jest nieprecyzyjna i może prowadzić do nadinterpretacji.

Klasyczne siatki centylowe z zasady opierają się na wielu pojedynczych pomiarach jednorazowych dla każdego płodu lub noworodka w danej populacji. Jest to tzw. badanie typu *cross-sectional study*. Powtarzane pomiary pojedynczych płodów oceniają ich indywidualne wzrastanie, a zebrane w ten sposób dane tworzą tzw. badanie typu *longitudinal study*.

Ocena dynamiki wzrastania płodu na podstawie tzw. kanałów wzrastania siatki centylowej nie jest poprawna metodologicznie z dwóch powodów.

Po pierwsze, klasyczne siatki centylowe tworzone były na podstawie masy ciała noworodków (Malewski et al., 1995). Lubchenco i wsp. (1963) po raz pierwszy opracowali „krzywą wzrastania” na podstawie masy urodzeniowej żywych noworodków urodzonych przez Latynoski i kobiety rasy białej w Denver między 4. a 40. tygodniem ciąży. Badanie to powtórzyli Brenner i wsp. (1976), opracowując siatki centylowe na podstawie masy noworodków rasy białej i czarnej oraz poronionych płodów z Karoliny Północnej. Znaczne różnice między tymi populacjami próbowali przezwyciężyć w 1991 roku Alexander i wsp. (1996) w dużym, populacyjnym badaniu obejmującym trzy miliony żywych urodzeń w Stanach Zjednoczonych między 24. a 44. tygodniem ciąży. Niemniej jednak wszystkie te krzywe oparte są na masie noworodków, a nie na szacowanej masie płodów. Zakładano fałszywie, że czas trwania ciąży nie ma związku z szybkością wzrastania płodu. Rozpoznanie IUGR często współlistnieje z porodem przedwczesnym z wyboru (wczesniactwo jatrogenne). Ocena naturalnego występowania takiego zjawiska jest trudna, ale byłoby to biologicznie uzasadnione. Nie ma jednak wątpliwości co do nadreprezentacji noworodków z ograniczonym wzrastaniem we wcześniejszych tygodniach ciąży. Oznacza to, że krzywe utworzone na podstawie mas noworodków nie są prawdziwym odzwierciedleniem rzeczywistego wzrastania płodów.

Wprowadzenie siatek centylowych opracowanych na podstawie ultrasonograficznych pomiarów biometrycznych płodów zmniejszyło wyżej opisywany wpływ zróżnicowanego czasu zakończenia ciąży, ale nadal jednak nie umożliwia ilościowej oceny szybkości wzrastania indywidualnego płodu. Eliminacja wymienionego wyżej błędu metodologicznego odbyła się kosztem wprowadzenia dodatkowej, sztucznej zmienności masy płodów wynikającej z mniejszej dokładności pojedynczych pomiarów. Mimo tych ograniczeń użycie

siatek centylowych stało się powszechne w praktyce klinicznej szczególnie ze względu na brak aktualnie nadrzędnej metody ustalania przyrostu masy płodu.

Po drugie, badania seryjne płodu typu *longitudinal study* (np. monitorowanie dalszego wzrastania płodu po rozpoznaniu hipotrofii) odnoszone do klasycznych siatek centylowych nie pozwalają na obiektywną ocenę stopnia zaburzenia indywidualnego wzrastania. Intuicja podpowiada, że zmiana „kanału wzrastania” z 40% na 25% a zmiana z 20% na 5% mają różne znaczenie kliniczne, ale ilościowa ocena tej różnicy nie jest możliwa. Brak poprawności nie musi oznaczać braku korzyści ze stosowanej powszechnie metody, jednak jej dokładność może być niższa.

Przyjęta w niniejszej dysertacji metodologia oparta na pomiarach szybkości wzrastania płodów pozwoliła zróżnicować i ocenić szybkość wzrastania każdego płodu niezależnie od wieku ciążowego, w którym wykonano badanie.

Oparcie się na ocenie wskaźnika Z odchylenia standardowego umożliwia dokładne określenie stopnia odchylenia danego parametru od średniej w populacji. Przyjęte normy powstały w wyniku badania typu *longitudinal study*. Pozwala ono na uszeregowanie, zróżnicowanie i niezależną od wieku ciążowego ocenę szybkości wzrastania płodu. Wiedza teoretyczna i obserwacje kliniczne wskazują, że wydolność łożyska i wymiany matczyno-płodowej wpływają zarówno na wzrastanie, jak i na ryzyko niedotlenienia płodu. Ze względu na mniejsze wymagania sprzętowe jest to dobre narzędzie do oceny predykcji zagrożenia płodu w grupie niskiego ryzyka.

Wybór pojedynczego bezpośredniego parametru oceny, w tym przypadku pola powierzchni brzucha płodu, skraca i upraszcza badanie oraz zmniejsza ryzyko błędów. Ponadto biometria brzucha jest głównym sposobem różnicowania asymetrycznego zahamowania wzrastania płodu, związanego z niewydolnością łożyska.

Założenia niniejszej pracy spowodowały, że w badanej grupie ciężarnych odnotowano stosunkowo małą liczbę noworodków z nasilonymi zaburzeniami stanu ogólnego oraz porodów operacyjnych ze wskazań zagrożenia życia płodu. Przyjęta metodologia, prospektywny charakter badań, konieczność powtarzania pomiarów, dokładna znajomość wieku ciążowego oraz eliminacja wcześniactwa i płodów z wadami sprawiły, że badano grupę niskiego ryzyka położniczego. Spowodowało to również eliminację ciężkich przypadków hipotrofii płodu, które często zagrożone są porodem przedwczesnym.

Przeprowadzenie badań w grupie niskiego ryzyka umożliwia jednak ustalenie rzeczywistej wartości metody i określenie jej przydatności w badaniach przesiewowych.

Płód jako taki jest mało dostępnym pacjentem i aktualnie nie ma jednoznacznie uznanej pojedynczej metody oceny jego dobrostanu. Powolne narastanie względnej niewydolności łożyskowej w przebiegu ciąży – nie musi oznaczać ewidentnego pogorszenia stanu płodu, co znacznie utrudnia diagnostykę we wczesnym etapie tej dysfunkcji, szczególnie w populacji niskiego ryzyka.

Ponadto istnieje wiele przesłanek wskazujących na występowanie ograniczenia wzrastania płodu w końcowym okresie ciąży nawet u płodów eutroficznym (Lubchenco et al., 1963; Malewski et al., 1995). Obiektywnym faktem jest to, że po 41. tygodniu ciąży wzrastanie może osiągnąć wartość zerową, a być może nawet ujemną (zmniejszenie masy płodu) (Brenner et al., 1976).

Obserwacje te stały się podstawą do sformułowania hipotezy „matczynek ograniczeń” (Amoa et al., 1998). Koncepcja ta opiera się na stwierdzeniu, że rozwój osobniczy i wzrastanie płodu ma charakter dwuetapowy: w pierwszej połowie ciąży zależy od genetycznie „zaprogramowanego” potencjału, by w drugiej połowie zależeć od ograniczającego go środowiska wewnątrzmacicznego (wydolności maciczno-łożyskowej). Według tej koncepcji nawet płody eutroficzne (o prawidłowym wzrastaniu) nie realizują swojego potencjału wzrastania z powodu ograniczenia środowiska, a położnicy mówią o „ograniczeniu wzrastania” w skrajnych sytuacjach połączonych ze stanem zagrożenia życia płodu. Gdyby ta hipoteza okazała się prawdą, to pomiar szybkości wzrastania również u dzieci eutroficznym powinien być miarą wydolności łożyska. Szybkie wzrastanie w końcowym okresie ciąży powinno wskazywać na niskie ryzyko zagrożenia płodu w czasie porodu, ponieważ łożysko miałoby wystarczającą wydolność dla podstawowego metabolizmu płodu nawet przy wymianie zmniejszonej przez skurcze macicy (spadek przepływu matczynek w czasie wzrostu ciśnienia wewnątrzmacicznego).

Wartość kliniczną proponowanej metody można ocenić poprzez porównanie jej z innymi równocześnie przeprowadzonymi, powszechnie uznanymi za dokładne badaniami diagnostycznymi. Metodą proponowaną i sprawdzaną jest pomiar szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu (vFAA) i ocena tej szybkości na podstawie wskaźnika Z odchylenia standardowego (Z(vFAA)). Ważne jest, że szybkość średnia wzrastania w określonym wieku ciążowym oraz zmienność tej szybkości (odchylenie standardowe SD) w ciążach o prawidłowym przebiegu i zakończeniu zostały zmierzone na podstawie indywidualnych pomiarów wzrastania płodów (ang. *longitudinal study*). Istnieje więc zgodność pomiędzy metodą wyznaczenia wartości referencyjnych a badaniem

diagnostycznym. Nie ma takiej zgodności w przypadku oceny dynamiki wzrastania płodu na podstawie siatek centylogowych masy ciała lub poszczególnych wymiarów płodu.

W niniejszej dysertacji porównano wartość diagnostyczną pomiarów szybkości wzrastania brzucha płodu  $Z(vFAA)$ , pulsacji przepływów w tętnicy pępowinowej (UA) i tętnicy środkowej mózgu (MCA) oraz indeksu płynu owodniowego (AFI) w przewidywaniu zagrożenia śródporodowego płodu i stanu noworodka.

Odniesienie predykcji do stanu zagrożenia śródporodowego oraz stanu noworodka bezpośrednio po porodzie jest świadomym wyborem. Poród jest naturalnym testem wydolności łożyska prowadzącym do zróżnicowania stanu płodów i noworodków. Nie dysponujemy również jedną, absolutnie dokładną metodą oceny i przewidywania stanu płodu, która byłaby punktem odniesienia dla porównywanych metod (metodą referencyjną, tzw. punktem końcowym, standardem złota).

## 6.2. Omówienie wyników

Wyznaczono krzywe ROC, które odzwierciedlają wartość predycyjną pomiaru szybkości wzrastania pola powierzchni brzucha płodu w przewidywaniu zagrożenia płodu, zaburzonego stanu noworodka lub kwasicy. W tabeli 7 przedstawiono dane dotyczące pola powierzchni pod krzywą ROC (AROC). Uzyskane wartości nie są istotnie różne od losowej wartości 0,5 i wskazują na niewielką wartość rokowniczą badania.

Jednak wykres 1 zawiera przebieg krzywej ROC wskazujący na to, że ocena metody nie powinna być przeprowadzana w całej grupie, ponieważ wykres ma przebieg dwufazowy po obu stronach krzywej losowej z  $AROC = 0,5$ . Przebieg taki oznacza, że wartość rokownicza szybkości wzrastania płodu jest odmienna w różnych zakresach wartości.

Przeprowadzono więc analizę za pomocą krzywych ROC oddzielnie w podgrupie o prędkości wzrastania poniżej wartości przeciętnej ( $Z < 0$ ) oraz w grupie o szybkości wzrastania powyżej średniej ( $Z \geq 0$ ).

Okazało się, że interpretacja wyniku pomiaru szybkości wzrastania w tych dwóch grupach jest odwrotna. W grupie o niskiej szybkości „wskaźnik  $Z$ ” był destymulantą występowania zagrożenia płodu, co oznacza, że w miarę zmniejszania się wartości wskaźnika  $Z$  zwiększała się częstość zagrożenia płodu i zaburzeń noworodka.

W grupie o szybkości wzrastania powyżej średniej ( $Z \geq 0$ ) nastąpiła inwersja i szybkość wzrastania płodu była stymulantą zagrożenia płodu, czyli zwiększone wartości wskaźnika  $Z$  korelowały ze zwiększoną częstością zagrożenia.

Po podzieleniu grupy ogólnej na dwie podgrupy stwierdzono, że w grupie o niższej szybkości wzrastania ( $Z < 0$ ) zmniejszenie wzrastania w sposób istotny statystycznie wskazywało na zwiększoną częstość zagrożenia płodu, ponieważ wartość AROC wynosząca 0,73 oznacza przydatność metody diagnostycznej. Wartość ta była istotna statystycznie, co stanowi dowód użyteczności pomiaru szybkości wzrastania według stosowanej metodologii.

Zaobserwowane zjawisko „inwersji”, czyli różna interpretacja większej lub mniejszej prędkości w zależności od zakresu, wymaga omówienia i interpretacji biologicznej.

Odwrócenie wartości predykcyjnej szybkości wzrastania płodu w grupie o zwiększonej prędkości nie może być tłumaczone mniejszą lub większą wydolnością łożyska, lecz zupełnie innymi mechanizmami. Można oczekiwać, że najbardziej prawdopodobne wyjaśnienie tego zjawiska jest związane ze zwiększoną szybkością wzrastania płodu w przebiegu makrosomii, która z kolei może sprzyjać wystąpieniu zagrożenia w czasie porodu i związanego z tym zaburzenia stanu noworodka. Oczywiście w tym zakresie badanie szybkości wzrastania płodu nie jest metodą, która może być przydatna.

Pomiar szybkości wzrastania płodu może przynosić korzyści tylko w grupie o zmniejszonej szybkości wzrastania.

Analiza wartości predykcyjnej pomiaru szybkości wzrastania w zależności od czasu obserwacji, czyli odstępów pomiędzy pierwszym a ostatnim pomiarem płodu, wskazuje, że korzystny jest okres trzech do czterech tygodni. Jest to zgodne z oczekiwaniami, że w takiej sytuacji ryzyko błędu związanego z każdym z pomiarów jest mniejsze. Dłuższy czas obserwacji oznacza dokładniejszy pomiar szybkości wzrastania. Z drugiej strony, krótszy czas obserwacji może być przydatny w ocenie momentu ujawnienia się względnej niewydolności łożyska, wskazującego na wzrastające zapotrzebowanie płodu na wymianę matczyno-płodową.

Można oczekiwać, że w miarę wzrostu dokładności pomiarów biometrycznych możliwe będzie skrócenie tego czasu pomiaru w celu dokładniejszej oceny bieżącej wydolności łożyska.

W przypadku materiału badawczego związanego z niniejszą pracą oceniono, że największa wartość predykcyjna pomiaru szybkości wzrastania płodu wystąpiła przy odstępach

3–4 tygodni. Odstęp dwutygodniowy również jest wystarczający do uzyskania korzyści klinicznych z pomiaru szybkości wzrastania płodu.

Wykresy ROC dla pomiaru pulsacji przepływu krwi w tętnicy pępowinowej w przewidywaniu stanu płodu wskazały, że jest to metoda korzystna (AROC = 0,602), jednak nie udało się wykazać w badanej grupie ogólnej istotności statystycznej. Może to być związane z małą liczebnością nasilonych zaburzeń w badanej grupie.

Jest to częściowo zgodne z doniesieniami, że badania dopplerowskie przepływu w tętnicy pępowinowej w grupie niskiego ryzyka przynoszą ograniczone korzyści (McCowan et al., 2000; Doctor et al., 2001; Severi et al., 2002).

Korzyści tej nie udowodniono za pomocą analizy krzywych ROC, natomiast za pomocą analizy wariancji udało się w sposób istotny statystycznie potwierdzić, że średnie wartości indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej były wyższe w grupie z zagrożeniem płodu w porównaniu z grupą bez tego zagrożenia.

Wykres 5 zawiera bardzo interesujące dane, chociaż w pewnym zakresie nie są istotne statystycznie. Można wyraźnie zaobserwować różny trend w zakresie zmian pulsacji w tętnicy pępowinowej w grupie bez zagrożenia płodu oraz w grupie, w której wystąpiło zagrożenie.

Ocena tego trendu jest w praktyce klinicznej dość trudna, ponieważ nie zostały dotychczas opracowane normy w zakresie indywidualnej, ilościowej oceny dynamiki zmian w tętnicy pępowinowej. Istnieje tutaj analogia pomiędzy tradycyjnymi siatkami centylowymi, które powstały na podstawie badań przekrojowych (*cross sectional study*), a są wykorzystywane przy ocenie szybkości wzrastania. Jak już wskazywano, takie postępowanie jest powszechne, ale nie jest poprawne metodologicznie.

W przedstawionej w niniejszej dysertacji metodzie oceny szybkości wzrastania płodu posługiwano się normami, które powstały w wyniku badań longitudinalnych (ang. *longitudinal study*, brak powszechnie uznanego polskiego nazewnictwa) – badania oparte na zindywidualizowanej ocenie dynamiki szybkości, które są znacznie bardziej poprawne metodologicznie. Można oczekiwać, że opracowanie takiej indywidualnej dynamiki zmian w zakresie indeksu pulsacji przepływu w tętnicy pępowinowej mogłoby zwiększyć dokładność rozpoznawania zagrożenia płodu. Wskazówką w tym zakresie może być wykres 5.

Ponadto ze względu na niewystępowanie w zebranych materiale badawczym patologicznych przepływów w tętnicy pępowinowej pod postacią braku lub odwrócenia fali późnorozkurczowej można oczekiwać, że szybkie wzrastanie indeksu pulsacji przepływu



w tętnicy pępowinowej może istotnie poprzedzać pojawienie się wyżej wymienionej późnej patologii.

Tabela 17 i wykres 6 przedstawiają analizę krzywych ROC wartości predykcyjnej badania pulsacji przepływu w tętnicy środkowej mózgu u płodu (AROC = 0,682). Badanie to okazało się bardziej przydatne w przewidywaniu stanu płodu niż ocena pulsacji w tętnicy pępowinowej. Mimo badania w populacji niskiego ryzyka udało się wykazać w sposób istotny statystycznie korzyści z wykonywania tego badania.

Wykres 7 wskazuje natomiast, że prawdopodobnie badanie trendu w zakresie zmian w pulsacji przepływu w tętnicy środkowej mózgu może przynieść mniej korzyści niż analogiczne badanie trendu przepływu w tętnicy pępowinowej. W zakresie tętnicy środkowej mózgu większe były różnice pomiędzy wartościami średnimi w grupach o różnym wyniku końcowym. Zmiany w czasie (trendy) w grupach z występowaniem i bez występowania zagrożenia płodu były niewielkie.

Od dawna wiadomo, że trend zmian i interpretacja pulsacji w tętnicy pępowinowej oraz tętnicy środkowej mózgu są przeciwstawne. Dzięki temu iloraz indeksów pulsacji w tych naczyniach, nazywany wskaźnikiem mózgowo-pępowinowym (CPR), stanowi bardzo przydatny wskaźnik funkcji łożyska oraz reakcji płodu na jego ewentualną niewydolność. W badanej populacji wykazano w sposób istotny statystycznie, że ocena CPR przynosi korzyści kliniczne w zakresie przewidywania zagrożenie płodu (AROC = 0,762). Zostało to udowodnione w badanej grupie niskiego ryzyka.

Jak wspomniano wcześniej, w przeszłości istniały wątpliwości, czy badanie dopplerowskie w populacji niskiego ryzyka może przynosić korzyści kliniczne. Pierwszym badanym naczyniem w ocenie przepływów dopplerowskich u płodu była tętnica pępowinowa. Dołożenie w badaniach pomiaru przepływu w tętnicy środkowej mózgu znacznie zwiększa dokładność przewidywania stanu płodu, co potwierdziło się również w moich badaniach.

Największa korzyść z badania CPR dotyczy określania bezwzględnych wartości tego wskaźnika. Ocena trendu indywidualnych zmian w badaniu powtarzanym u tego samego płodu prawdopodobnie może nie dać tak dużych korzyści jak w odniesieniu do analizy pulsacji w pępowinie, ponieważ różnica trendu jest mniejsza. Wynika to z omawianej małej różnicy trendu w pulsacji przepływu w tętnicy środkowej mózgu.

Analiza krzywej ROC dla indeksu płynu owodniowego w przewidywaniu stanu płodu i noworodka wskazuje na ograniczoną wartość tej metody w badanej populacji niskiego ryzyka.

Nie uzyskano istotności statystycznej. Wartości AROC są na tyle niewysokie, że wskazują na brak konieczności wykonywania tego badania w przewidywaniu stanu płodu. Oczywiście w praktyce klinicznej ocena ilości płynu owodniowego jest zawsze przeprowadzana przez lekarza wykonującego badanie ultrasonograficzne, natomiast nie wykazano, aby bardziej czasochłonne wyliczenie indeksu płynu owodniowego przynosiło większe korzyści od subiektywnej oceny.

Jak wspomniano wcześniej, badanie szybkości wzrastania płodu może przynieść korzyści w grupie o niskim tempie wzrastania. W praktyce klinicznej proponowana metoda oceny dynamiki wzrastania powinna być zatem stosowana u płodów z już rozpoznaną hipotrofią. Porównanie tej metody z innymi uznanymi metodami oceny stanu płodu powinno być zatem wykonywane w grupie o niskiej szybkości wzrastania. Z jednej strony stanowi to pewne ograniczenie metody pomiaru prędkości wzrastania płodu w stosunku do badań dopplerowskich, jednak właśnie grupa o małym wzroście wymaga szczególnego nadzoru i dodatkowa wiedza uzyskana z pomiaru szybkości wzrastania może stanowić cenne uzupełnienie badań dopplerowskich.

W tabeli 30 przedstawiono porównanie przydatności pomiaru szybkości wzrastania płodu i pomiaru pulsacji w tętnicy pępowinowej. Badanie dopplerowskie przeprowadzane w tym naczyniu u płodu jest metodą uznaną od lat i niezwykle cenioną w położnictwie. Wymaga jednak zaawansowanego sprzętu i doświadczonego ultrasonografisty. Warto zauważyć, że w grupie o małej szybkości wzrastania wartość prognostyczna pomiaru szybkości wzrastania u płodu, czyli metoda proponowana, okazała się bardziej dokładna niż metoda pomiaru indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej. Należy dodać, że pomiar szybkości wzrastania wymaga wprawdzie wykonania co najmniej dwóch następujących po sobie badań, ale za to nie wymaga tak zaawansowanych umiejętności czy drogiego aparatu ultrasonograficznego.

W tabeli 32 oraz na wykresie 12 przeprowadzono analizę wartości pomiaru szybkości wzrastania płodu oraz pulsacji przepływu w tętnicy pępowinowej w zależności od czasu zakończenia badania przed wystąpieniem porodu. W zakresie badania dopplerowskiego różnica była niewielka, a badania wykonane zarówno w ciągu dwóch tygodni, jak i powyżej dwóch tygodni przed porodem wykazywały podobną wartość predykcyjną.

Jeżeli chodzi o pomiar szybkości wzrastania płodu, wykazano, że zakończenie pomiaru w ciągu dwóch tygodni przed porodem ma związek z większą dokładnością przewidywania stanu płodu. Obserwacja ta jest zgodna z oczekiwaniami, że monitorowanie szybkości wzrastania płodu warto kontynuować aż do zakończenia ciąży.

Tabela 33 i wykres 13 przedstawiają porównanie przydatności pomiaru szybkości wzrastania płodu z przydatnością pomiaru pulsacji przepływu w tętnicy środkowej mózgu. Okazało się, że w grupie o niskiej szybkości wzrastania pomiar Z(vFAA) dokładniej przewiduje zagrożenie płodu i stanu noworodka niż badanie pulsacji w MCA. Różnica ta jednak nie była istotna statystycznie.

W tabeli 34 porównano przydatność pomiaru szybkości wzrastania płodu z przydatnością pomiaru CPR. Złożone badanie dopplerowskie okazało się metodą dokładniejszą również w grupie płodów o niskiej prędkości wzrastania, jednak nie powinno to być zaskoczeniem. Wiadomo, że współczynnik ten ma większą czułość i specyficzność w wykrywaniu zmian w hemodynamice krążenia w jednostce maciczno-płodowej niż indeksy PI określane osobno w tych naczyniach (Baschat, Gembruch, 2003) nawet w obrębie skrajnych stanów normy przepływów dopplerowskich w UA i MCA (Salihagić-Kadić et al., 2006).

Różnice te nie są jednak duże, tak więc taki wynik może być argumentem za używaniem metody oceny dynamiki indywidualnych zmian wartości wskaźnika mózgowo-pępowinowego porównywalnej do stosowanej przy pomiarze szybkości wzrastania według metodologii zaproponowanej przez Owena (Owen, Khan, 1998; Owen, Ogston, 1998).

Podobnie jak to zaobserwowano wcześniej, w tabeli 28 widzimy, że badanie dopplerowskie już na około dwa tygodnie przed porodem wykazuje podobną wartość predykcijną jak wykonane krótko przed porodem. Natomiast wartość predykcyjna pomiaru szybkości wzrastania płodu rośnie w miarę zbliżania się końca tego badania na krótko przed porodem. Potwierdza to wcześniej proponowany wniosek, że rozpoczęte monitorowanie szybkości wzrastania należy kontynuować aż do zakończenia ciąży.

Wobec niskiej wartości predykcyjnej pomiaru indeksu płynu owodniowego w badanej grupie – w tabeli 36 widać wyraźną przewagę przydatności monitorowania szybkości wzrastania płodu nad pomiarem ilości płynu owodniowego. Zagadnienie to zostało już wcześniej omówione.

Udoskonalenie metod skriningowych w opiece położniczej może przynieść poprawę wyników perinatalnych. Opracowanie i promowanie prostych oraz stosunkowo tanich metod badania przesiewowego w populacji ciężarnych, które praktycznie w całości w Polsce są objęte opieką położniczą, umożliwi wyselekcjonowanie grupy wysokiego ryzyka, która mogłaby zostać objęta wysokospecjalistycznymi i drogimi badaniami dodatkowymi.

Proponowana metoda oceny szybkości wzrastania płodu może spełniać wyżej wymienione kryteria badania skriningowego. Umożliwia ponadto wykrywanie powolnego wzrastania u płodów eutroficznym, czyli wymykających się klasycznej definicji hipotrofii.

Uzasadnione wydaje się rozważenie wprowadzenia omawianej metodologii oceny dynamiki wzrastania do definicji wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.

## 7. Wnioski

1. Ultrasonograficzna ocena szybkości wzrastania pola powierzchni przekroju brzucha płodu Z(vFAA) odnoszonej do wieku ciążowego jest przydatną metodą oceny stanu płodu i przewidywania zagrożenia śródporodowego w populacji niskiego ryzyka o szybkości wzrastania poniżej średniej. W grupie o zwiększonej szybkości wzrastania metoda nie wykazuje przydatności.
2. Pomiar szybkości wzrastania brzucha płodu Z(vFAA) powinien być wykonany na podstawie badań w interwałach nie krótszych niż 14 dni. Wskazane jest kontynuowanie pomiarów szybkości wzrastania do zakończenia ciąży. Wydłużenie czasu pomiaru do 3–4 tygodni zwiększa wartość kliniczną pomiaru szybkości wzrastania.
3. Potwierdzono przydatność pomiaru wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR) w trzecim trymestrze ciąży niskiego ryzyka w ocenie dobrostanu płodu i przewidywaniu zagrożenia śródporodowego.
4. Spośród porównywanych metod przewidywania stanu płodu i noworodka w badanej populacji niskiego ryzyka, najniższa była przydatność pomiaru indeksu płynu owodniowego.

## 8. Streszczenie

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu jest jednym z najczęstszych i ważniejszych patologii ciąży, mogących prowadzić do ciężkich powikłań u płodu i noworodka. Skutki ograniczenia wzrastania płodu są również znaczącym problemem społecznym. Wiążą się nie tylko z niekorzystnym wynikiem okołoporodowym, ale również niosą ze sobą długoterminowe zaburzenia stanu ogólnego zdrowia w okresie dziecięcym i dorosłym pod postacią chorób sercowo-naczyniowych, neurologicznych, endokrynologicznych i zaburzeń metabolicznych.

Obliczono, że w 1994 roku użyto 30 różnych definicji określających ograniczenie wzrastania płodu, w 2004 roku ponad 31, a w 2014 roku aż 44 różne definicje hipotrofii.

W pracy przedstawiono istotne definicje, ich zalety, ograniczenia i wzajemne relacje, badania przesiewowe oraz strategie postępowania różniące się w poszczególnych ośrodkach i krajach (tabela 2).

Podstawową metodą diagnostyki zaburzeń wzrastania płodu pozostaje nadal badanie ultrasonograficzne. Ocena dynamiki wzrastania płodu na podstawie tzw. kanałów wzrastania siatki klasycznej centylowej masy ciała i wieku ciążowego nie jest poprawna. Błędem metodologicznym jest stosowanie danych z badania przekrojowego (*cross sectional study*) do oceny indywidualnego wzrastania w czasie (*longitudinal observation*).

Pomiary indywidualnej dynamiki wzrastania w dużej populacji (*longitudinal study*) przeprowadzili Owen i wsp. W opublikowanych pracach określili wartości średnie oraz odchylenia standardowe szybkości wzrastania pola powierzchni brzucha płodu w zależności od wieku ciążowego – vFAA. Udowodniono przydatność tej metody w warunkach polskich.

W pracy porównano przydatność oceny szybkości wzrastania płodu (metoda stosowana), badania przepływów dopplerowskich w tętnicy pępowinowej oraz środkowej mózgu płodu z uwzględnieniem wskaźnika mózgowo-pępowinowego oraz indeksu płynu owodniowego (metody uznane i stosowane).

Badaniami objęto 148 kobiet w trzecim trymestrze ciąży. Dobór grupy był losowy i stanowiła ona grupę niskiego ryzyka położniczego. Jako badania diagnostyczne wykonywano powtarzane pomiary pola powierzchni przekroju brzucha płodu, masy płodu oraz indeksów pulsacji przepływów w tętnicy pępowinowej, tętnicy środkowej mózgu z obliczeniem wskaźnika mózgowo-pępowinowego oraz indeksu płynu owodniowego. Interwał pomiędzy badaniami nie był krótszy niż 7 dni i nie dłuższy niż 28 dni.

Końcowymi kryteriami oceny (tzw. punkty końcowe) były śródporodowe objawy zagrożenia płodu (operacje położnicze, kwasica noworodka) oraz stan kliniczny noworodka (skala Apgar).

Po zakończeniu ciąży obliczono wartość  $Z$  wskaźnika odchylenia standardowego szybkości wzrastania pola powierzchni brzucha płodu  $Z(vFAA)$  odnoszonej do wieku ciążowego.

Wyznaczono tzw. krzywe operacyjno-charakterystyczne ROC, które odzwierciedlały wartość predykcyjną (przydatność) stosowanych metod diagnostycznych w przewidywaniu punktów końcowych.

Ze względu na to, że wykres ROC dla pomiaru szybkości wzrastania pola powierzchni brzucha płodu miał przebieg dwufazowy po obu stronach krzywej losowej 0,5, przeprowadzono analizę za pomocą krzywych ROC oddzielnie w podgrupie o prędkości wzrastania poniżej wartości przeciętnej ( $Z < 0$ ) oraz w grupie o szybkości wzrastania powyżej średniej ( $Z \geq 0$ ).

W sposób istotny statystycznie stwierdzono, że w grupie o niskiej szybkości wzrastania ( $Z < 0$ ) zmniejszenie wzrastania wskazywało na zwiększoną częstość zagrożenia płodu.

Pomiar szybkości wzrastania brzucha płodu  $Z(vFAA)$  powinien być wykonany na podstawie badań w interwałach nie krótszych niż 14 dni, a dokładność predykcji wzrasta po ocenie 21-dniowej szybkości. Wykazano, że wskazane jest kontynuowanie pomiarów szybkości wzrastania do zakończenia ciąży.

Statystycznie potwierdzono przydatność pomiaru wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR) w III trymestrze ciąży niskiego ryzyka w ocenie dobrostanu płodu i przewidywaniu zagrożenia śródporodowego.

W badanej populacji wykazano w sposób istotny statystycznie, że ocena CPR przynosi korzyści kliniczne w zakresie przewidywania zagrożenie płodu. Zostało to wykazane w badanej grupie niskiego ryzyka. Wskaźnik mózgowo-pępowinowy stanowi bardzo przydatne narzędzie do oceny funkcji łożyska oraz reakcji płodu na jego ewentualną niewydolność. Uzyskane wyniki wskazują na potencjalną przydatność przygotowania metodologii badania dynamiki zmian wartości CPR na wzór pomiaru dynamiki wzrastania.

W grupie o szybkości wzrastania brzucha płodu  $Z(vFAA) < 0$  (połowa populacji obejmująca płody z ograniczeniem wzrastania – IUGR) przydatność tego pomiaru nie różniła się istotnie statystycznie (była wyższa) od przydatności pomiarów pulsacji w tętnicy

pępowinowej. Druga metoda jest już powszechnie zaakceptowana i uznana za bardzo przydatną.

Udoskonalenie metod skriningowych w opiece położniczej może przynieść poprawę wyników okołoporodowych. Proponowana metoda oceny szybkości wzrastania płodu jest przydatna w predykcji objawów zagrożenia płodu i złego stanu noworodka. Uzyskane wartości predykcyjne i niskie koszty stosowanej metody mogą spełniać kryteria badania przesiewowego w ciążach niskiego ryzyka.

W przypadku zaobserwowania zwolnionego wzrastania płodu i po zakwalifikowaniu ciężarnej do grupy podwyższonego ryzyka kontynuowanie pomiaru szybkości wzrastania według proponowanej, poprawnej metodologii powinno zwiększyć dokładność oceny zagrożenia płodu.



## 8. Streszczenie w języku angielskim

Intrauterine growth restriction is one of the most common and the most important pregnancy pathologies which may lead to severe complications in fetuses and newborns. The effects of intrauterine growth restriction constitute a significant social problem too. Not only do they entail adverse perinatal outcomes but they also result in long-term health problems and medical conditions affecting both children and adults such as cardiovascular and endocrine diseases or neurological and metabolic disorders.

When it comes to the universal definition of intrauterine growth restriction, there is no consensus. In 1994 a total of 30 different definitions describing this condition were used, in 2004 – over 31 and in 2014 – as many as 44.

The dissertation outlines relevant definitions, their advantages, limitations and interrelations, screening tests as well as various recommended management strategies depending on the health center and the country (table 2).

Ultrasonography still remains the basic method of diagnosing fetal growth disorders. Basing assessments of the fetal growth velocity on so-called trajectories in the standard growth charts and gestational age appears to be incorrect. Using data obtained from cross sectional studies to assess the individual growth velocity through longitudinal observation is also classified as a methodological mistake.

The assessment of individual growth velocity was carried out on a large population (longitudinal study) by Owen et al. who specified the mean and the standard deviation score for the fetal abdominal area growth velocity depending on the gestational age (vFAA). This method proved to be useful in Poland too.

The dissertation compares the usefulness of the mathematical model of the assessment of fetal growth velocity (widely used method), the assessment of the umbilical artery Doppler and middle cerebral artery Doppler including cerebroplacental ratio and amniotic fluid index (acknowledged and used methods).

The study included 148 pregnant women in the third trimester. The group was randomly selected and it was comprised of low-risk pregnancies only. For the diagnostic purposes, the serial assessment of fetal abdominal area, fetal estimated weight, the umbilical artery Doppler and middle cerebral artery Doppler pulsatility indices including cerebroplacental ratio and amniotic fluid index were performed. The interval between the medical examinations was not shorter than 7 days and not longer than 28 days.

As far as the clinical endpoints are concerned, intrapartum fetal distress (obstetric surgeries, acidosis at birth) as well as the clinical status of the newborn (Apgar score) were used as such.

After birth, the fetal abdominal area growth velocity standard deviation scores (Z scores)  $Z(vFAA)$  in relation to the gestational age were calculated.

Next, receiver operating characteristic curves were created. ROC curves reflected the predictive value (usefulness) of the chosen diagnostic methods for predicting the endpoints.

Due to the fact that the ROC curve for the assessment of the fetal abdominal area growth velocity was two-phase both under and over 0.5 mean curve, a separate analysis using the ROC curves was performed in the two subgroups – the one with the growth velocity below the mean ( $Z < 0$ ) and the one with the growth velocity above the mean ( $Z \geq 0$ ).

The study shows that in the group with the decreased growth velocity ( $Z < 0$ ) there is a statistically significant correlation between the lower growth velocity and the increased frequency of fetal distress.

The assessment of the growth velocity of the fetal abdominal area  $Z(vFAA)$  should be carried out on the basis of examinations performed at minimum 14-day intervals. The precision of the prediction increases after 21-day interval. The results indicated that the continuation of assessing the growth velocity until birth is advisable.

The findings statistically confirmed the usefulness of calculating the cerebroplacental ratio (CPR) in the third trimester of low risk pregnancies for the assessment of fetal well-being and the prediction of intrapartum risk.

The research conducted on the study population led to the statistically significant results – the assessment of CPR has clinical benefits as far as the prediction of the fetal risk is concerned. It was demonstrated in the low risk study group. The cerebroplacental ratio is a very useful tool when it comes to assessing the placental functions and the fetal response to the potential placental insufficiency. These findings indicate that preparing the methodology of assessing the dynamics of the CPR value changes modeled on the assessment of the growth velocity dynamics may prove useful.

In the group with the growth velocity of the fetal abdominal area  $Z(vFAA) < 0$  (a half of the population including the fetuses with intrauterine growth restriction - IUGR) the difference between the usefulness of this assessment and the usefulness of measuring the umbilical artery Doppler pulsatility index was not statistically significant (the usefulness of the former method was slightly higher, though). The latter method is already widely accepted and perceived as very useful.

Perfecting the screening methods in obstetric care may result in improved perinatal outcomes. The suggested method of assessing fetal growth velocity is useful for predicting the fetal distress and the poor condition of the newborn. Due to the obtained predictive values and low costs of the method used, it can be recognized as a screening test in low risk pregnancies.

It is expected that a continuous assessment of the fetal growth velocity carried out in accordance with the proposed correct methodology will improve the precision of the fetal risk assessment when the the lower fetal growth velocity is observed and when the pregnancy is classified as high risk.

## 9. Bibliografia

- Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F et al. (2003). IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med*, 349, 2211–2222.
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. (1996). A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*, 87, 163–168.
- Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. (2010). Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*, (1), CD007529.
- Al-Kouatly HB, Chasen ST, Karam AK. (2001) Factors associated with fetal demise in fetal echogenic bowel. *Am J Obstet Gynecol*, 185, 1039–1043.
- Amoa AB, Klufio CA, Moro M, Kariwiga G, Mola G. (1998). A case-control study of stillbirths at the Port Moresby General Hospital. *P N G Med J*, 41, 126–136.
- Arbeille Ph. i wsp. (1987). *Ultrasound in Medicine*. 13, 329.
- Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper T, Khan K, Bhide A. (2012). Neurodevelopmental delay in small babies in term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40, 267–275.
- Arduini D, Rizzo G, Boccolini MR, Romanini C, Mancuso S. (1990). Functional assessment of uteroplacental and fetal circulations by means of color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 9, 249–253.
- Baschat A. (2011). Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 501–514.
- Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H et al. (2007). Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*, 109, 253–261.
- Baschat AA, Gembruch U. (2003). The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21, 124–127.
- Beazley JM, Underhill RA. (1970). Fallacy of the fundal height. *Br Med J*, 4, 404–406.
- Belizan JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, De Vicurna LS. (1978). Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height. *Am J Obstet Gynecol*, 131, 643–646.
- Beune IM, Pels A, Gordijn SJ, Ganzevoort W. (2019). Definitions of fetal growth restriction in existing literature over time. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Accepted Author Manuscript. DOI: 10.1002/uog.19189.
- Blickstein I. (2002). Are multiple growth restricted? *Hot Topics in Perinatal Medicine*. Tuczno/Poznań.
- Blickstein I. (2004). Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18, 613–623.
- Blue NR, Beddow ME, Savabi M, Katukuri VR et al. (2018). RCOG versus ACOG: Whose method is better for diagnosing fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol*, 218, 269.
- Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. (1976). A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol*, 126, 555–564.
- Brodzki J, Marsal K. (2000). Management of pregnancies with suspected intrauterine growth retardation in Sweden. Results of a questionnaire. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79, 723–728.
- Campbell BA. (1998). Utilizing sonography to follow fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 25, 597–607.

- Casey BM, McIntire DD, Bloom SL, Lucas MJ et al. (2000). Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 182, 909–912.
- Chan PY, Morris JM, Leslie GI, Kelly PJ, Gallery ED. (2010). The long term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal and metabolic function. *Int J Pediatr*, 2010, 280402.
- Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. (1993). Identification of fetal growth retardation: comparison of Doppler waveform indices and serial ultrasound measurements of abdominal circumference and fetal weight. *Obstet Gynecol*, 82, 230–236.
- Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. (1999). Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 181, 1473–1478.
- Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. (1994). Charts of fetal size: 3. Abdominal measurements. *Br J Obstet Gynaecol*, 101, 125–131.
- Chung K, Thayalan K. (2018). Echogenic bowel in the second trimester – Where to from here? *Australas J Ultrasound Med*, 21, 49–54.
- Cnattingius S, Axelsson O, Lindmark G. (1984). Symphysis-fundus measurements and intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 63, 335–340.
- Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. (2005). Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol*, 106, 1240–1245.
- Crispi F, Bijnens B, Figueras F, Bartrons J et al. (2010). Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*, 121, 2427–2436.
- Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I et al. (2014). First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43, 34–40.
- Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V et al. (2017). Differential performance of first trimester screening in predicting small for gestational age neonates or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49, 349–356.
- Doctor BA, O'Riordan MA, Kirchner HL, Shah D, Hack M. (2001). Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 185, 652–659.
- Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M et al. (2008). Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were smallfor- gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32, 894–899.
- Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M et al. (2002). Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19, 140–146.
- Figueras F, Gardosi J. (2011). Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 204, 288–300.
- Figueras F, Gratacós E. (2014a). Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn*, 34, 655–659.
- Figueras F, Gratacós E. (2014b). Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*, 36, 86–98.
- Fitzgerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J* 1977; 2: 1450-1451.

- Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L et al. (1986). Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 154, 806–813.
- Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Elwood D et al. (2016). Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet*, 387, 691–702.
- Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. (2010). Maternal plasma soluble endoglin at 11–13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35, 680–687.
- Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. (2004). Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 83, 801–807.
- Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. (1992). Customized antenatal growth charts. *Lancet*, 339, 283–287.
- Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A., Francis A. (2013). Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population base study. *BMJ*, 346, f108.
- Gordijn S, Beune I, Thilaganathan B, Papageorghiou A et al. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48, 333–339.
- Gosling RG, King DH. (1975). *Ultrasonic angiography*. W: A.W. Harcus, L. Adamson (eds.), Arteries and Veins (s. 61–98). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. (1992). Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*, 79, 416–420.
- Grobman WA, Parilla BV. (1999). Positive predictive value of suspected growth aberration in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 181, 1139–1141.
- Grover V, Usha R, Kalra S, Sachdeva S. (1991). Altered fetal growth: antenatal diagnosis by symphysis-fundal height in India and comparison with Western charts. *Int J Gynaecol Obstet*, 35, 231–234.
- Hadlock FP, Deter RL, Carpenter RJ, Park SK. (1981). Estimating fetal age: effect of head shape on BPD. *Am J Roentgenol*, 137, 83–85.
- Hadlock FP, Harrist RB, Fearnleyhough TC, Deter RL et al. (1985). Use of femur length/abdominal circumference ratio in detecting the macrosomic fetus. *Radiology*, 154, 503–505.
- Hanley JA, MacNeil BJ. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143, 29–39.
- Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y et al. (2001). Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, 564–570.
- Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. (2000). Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15, 209–212.
- Hill LM. (1997). Oligohydramnios: sonographic diagnosis and clinical implications. *Clin Obstet Gynecol*, 40, 314–327.
- Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E et al. (2002). Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*, 347, 19–25.
- Kady SM, Gardosi J. (2004). Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18, 397–410.
- Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. (2011). Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Fetal Diagn Ther*, 29, 148–154.

- Kirkegaard I, Henriksen TB, Ulbjerg N. (2011). Early fetal growth, PAPP-A and free  $\beta$ -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 341–347.
- Kiserud T, Benachi A, Hecher K, Perez RG et al. (2017). The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, an application. *Am J Obstet Gynecol*, 218, S619–S629.
- Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Zimmermann R et al. (1999). Fetal ultrasound biometry: 2. Abdomen and femur length reference values. *Br J Obstet Gynaecol*, 106, 136–143.
- Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. (2008). Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*, (1), CD007529.
- Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. (2001). School difficulties in 20-years-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics*, 108, 111–115.
- Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. (1994). Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health*, 84, 1127–1131.
- Lin C-C, Evans MI. (1984). Intrauterine growth retardation: pathophysiology and clinical management. McGraw-Hill Book Co.
- Lin CC, Santolaya-Forgas J. (1998). Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol*, 92, 1044–1055.
- Lindhard A, Nielsen PV, Mouritsen LA, Zachariassen A et al. (1990). The implications of introducing the symphysealfundal height-measurement. A prospective randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*, 97, 675–680.
- Lindqvist PG, Molin J. (2005). Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25, 258–264.
- Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. (1963). Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24–42 weeks of gestation. *Pediatrics*, 32, 793–800.
- Magann EF, Isler CM, Chauhan SP, Martin JN Jr. (2000). Amniotic fluid volume estimation and the biophysical profile: a confusion of criteria. *Obstet Gynecol*, 96, 640–642.
- Mailath-Pokorny M, Klein K, Klebermass-Schrehof K, Hachemian N., Bettelheim D. (2012). Are fetuses with isolated echogenic bowel at higher risk for an adverse pregnancy outcome? Experiences from a tertiary referral center. *Prenat Diagn*, 32, 1295–1299.
- Malewski Z. (2003). Badanie dynamiki wzrastania płodu jako metoda oceny jego stanu. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.
- Malewski Z, Słomko Z, Klejewski A. (1995). Relacja wieku ciążowego i masy urodzeniowej noworodków z regionu Wielkopolski. *Klin Perinat Ginekol*, supl. XII(2), 734–741.
- Manning FA. (1995). Intrauterine growth retardation. W: Manning FA (ed.), *Fetal medicine. principal and practice*. Norwalk: Appleton & Lange.
- Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaidis KH. (2001). Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, 583–586.
- McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. (2000). Umbilical artery Doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *BJOG*, 107, 916–925.
- Mondry A, Pengbo L, Loh M, Mongelli M. (2005). Z-velocity in screening for intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26, 634–638.
- Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS et al. (2008). Systematic review of middle cerebral artery Doppler to predict fetal growth restriction/compromise of fetal wellbeing. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 93 (Suppl. 1), 31–36.

- Morse K, Williams A, Gardosi J. (2009). Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 23, 809–818.
- Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH et al. (2015). Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG*, 122, 1062–1072.
- Myles TD, Nguyen TM. (2001). Relationship between normal amniotic fluid index and birth weight in term patients presenting for labor. *J Reprod Med*, 46, 685–690.
- Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB et al. (2017). Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*, 295, 1061–1077.
- Nathanielsz PW. (1999). *Life in the womb: the origin of health and disease*. Ithaca: Promethean Press.
- Neerhof MG. (1995). Causes of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol*, 22, 375–385.
- Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH et al. (2000). First trimester maternal serum free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG*, 107, 1265–1270.
- Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E et al. (2011). Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 191–195.
- Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N et al. (2010). Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35, 456–461.
- Owen P, Donnet ML, Ogston SA, Christie AD et al. (1996). Standards for ultrasound fetal growth velocity. *Br J Obstet Gynaecol*, 103, 60–69.
- Owen P, Khan KS. (1998). Fetal growth velocity in the prediction of intrauterine growth retardation in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol*, 105, 536–540.
- Owen P, Maharaj S, Khan KS, Howie PW. (2001). Interval between fetal measurements in predicting growth restriction. *Obstet Gynecol*, 97, 499–504.
- Owen P, Ogston S. (1998). Conditional centiles for the quantification of fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 11, 110–117.
- Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T et al. (2014). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*, 384, 869–879.
- Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. (2001). Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, 441–449.
- Persson B, Stangenberg M, Lunell NO, Brodin U et al. (1986). Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis fundus height. *Br J Obstet Gynaecol*, 93, 206–211.
- Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. (1987). Amniotic fluid index measurement during pregnancy. *J. Reprod. Med.*, 32, 601–604.
- Pourcelot L. (1974). In: *Valocimetric Ultrasonor Doppler INSERM*, Paris, 213.
- Radoń-Pokracka M, Huras H, Jach R. (2015). Intrauterine growth restriction – diagnosis and treatment. *Przegl Lek*, 72, 376–382.
- Reece EA, Goldstein I, Hobbins JC. (1994). *Fundamentals of Obstetric and Gynecologic Ultrasound*. Stamford, CT: Appleton and Lange.
- Regnault TR, Galan HL, Parker TA, Anthony RV. (2002). Placental development in normal and compromised pregnancies – a review. *Placenta*, 23 Suppl A, S119–S129.
- Resnik R. (2002). Intrauterine Growth Restriction. *Obstet Gynecol*, 99, 490–496.



- Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP (2003). Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG*, 110, 97–105.
- Robertson WB, Brosens I, Pijnenborg R, De Wolf F. (1984). The making of placental bed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 18, 255–266.
- Rogers MS, Needham PG. (1985). Evaluation of fundal height measurement in antenatal care. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 25, 87–90.
- Ropacka-Lesiak M, Korbelak T, Bręborowicz G. (2011). Ocena przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu w ciąży niepowikłanej. *Ginekol Pol*, 82, 185–190.
- Rosenberg K, Grant JM, Tweedie I, Aitchison T, Gallagher F. (1982). Measurement of fundal height as a screening test for fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*, 89, 447–450.
- Rossavik IK, Deter RL. (1984). Mathematical modeling of fetal growth: I. Basic principles. *J Clin Ultrasound*, 12, 529–533.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2013). The investigation and management of the small for gestational age fetus. Green-top Guideline No. 31. London (United Kingdom): RCOG.
- Rutherford SE, Smith CV, Phelan JP, Kawakami K, Ahn MO. (1987). Four-quadrant assessment of amniotic fluid volume. Interobserver and intraobserver variation. *J Reprod Med*, 32, 587–589.
- Salihagić-Kadić A, Medić M, Jugović D, Kos M et al. (2006). Fetal cerebrovascular response to chronic hypoxia – implications for the prevention of brain damage. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19, 387–396.
- Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P et al. (2002). Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19, 225–228.
- Shenhav S, Gemer O, Sassoon E, Volodarsky M et al. (2002). Mid-trimester triple test levels in early and late onset severe preeclampsia. *Prenat. Diagn.*, 22, 579–582.
- Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. (1982). An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*, 142, 47–54.
- Sosnowska M. (1993). Zastosowanie techniki Kolorowego Dopplera w ocenie przepływu krwi w tętnicach macicznych i łukowatych w ciąży fizjologicznej i patologicznej. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, A.M. Poznań.
- Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. (2015). Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet*, 386, 2089–2097.
- Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. (2008). First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31, 15–19.
- Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. (1980). Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 87, 780–785.
- Suzuki S, Otsubo Y, Sawa R, Yoneyama Y, Araki T. (1999). Prediction of oligohydramnios in prolonged pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*, 48, 85–88.
- Szamotulska K, Mierzejewska E. (2017). Zgony niemowląt i noworodków w latach 1995-2015 w Polsce. *Developmental Period Medicine*, 21, 104–110.
- Thornton J, Hornbuckle G, Vail A, Spiegelhalter D, Levene M. (2004). Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet*, 364, 513–520.

- Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C et al. (2008). Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32, 160–167.
- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM et al. (2013). Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*, 208, 290.e1-6.
- Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, Crippier I et al. (2010). Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36, 166–170.
- Verkauskiene R, Figueras F, Deghmoun S, Chevenne D et al. (2008). Birth weight and long-term metabolic outcomes: does the definition of smallness matter? *Horm Res*, 70, 309–315.
- Visser GHA. (2014). Differences between the early and late IUGR. XXIV European Congress – Perinatal Medicine. Florence, Italy.
- van Vliet EO, de Kieviet JF, van der Voorn JP, Been JV et al. (2012). Placental pathology and long-term neurodevelopment of very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*, 206, 489.e1–7.
- Warkany J, Monroe BB, Sutherland BS. (1961). Intrauterine growth retardation. *Am J Dis Child*, 102, 249–279.
- Wenstrom KD, Hauth JC, Goldenberg RL, DuBard MB, Lea C et al. (1995). The effect of low-dose aspirin on pregnancies complicated by elevated human chorionic gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol*, 173, 1292–1296.
- Westin B. (1977). Gravidogram and fetal growth. Comparison with biochemical supervision. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 56, 273–282.
- Winick M. (1971). Cellular changes during placental and fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*, 109, 166–176.

## 10. Spis tabel i wykresów

Tabela 1. Umieralność niemowląt, noworodków i okołoporodowa w latach 1995–2015 .....	7
Tabela 2. Definicja oraz badania przesiewowe w kierunku hipotrofii – rekomendacje w wybranych krajach .....	12
Tabela 3. Porównanie czynników ryzyka urodzenia dziecka o małej masie w stosunku do wieku ciążowego z uwzględnieniem ilorazu szans OR (ang. <i>odds ratio</i> ) jako parametru oceny (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2013).....	17
Tabela 4. Główne różnice między wczesnym i późnym zahamowaniem wzrastania płodu.....	23
Tabela 5. Charakterystyka grupy badanych kobiet .....	40
Tabela 6. Tabela liczebności badanych kobiet w poszczególnych grupach.....	41
Tabela 7. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej Z(vFAA) dla różnych zmiennych stanu (n = 148).....	42
Tabela 8. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej Z(vFAA) w grupie $Z < 0$ dla różnych zmiennych stanu (n = 66) .....	44
Tabela 9. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej Z(vFAA) w grupie $Z \geq 0$ dla różnych zmiennych stanu (n = 82) .....	46
Tabela 10. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej Z(vFAA) w grupie $Z < 0$ , n = 66 i zmiennej stanu Zagrożenie w różnych grupach dni pomiarowych.....	47
Tabela 11. Pole powierzchni AROC, błąd standardowy (SE) i 95-procentowy przedział ufności dla zmiennej diagnostycznej UA PI dla różnych zmiennych stanu .....	47
Tabela 12. Wyniki analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej (UA PI) .....	49
Tabela 13. Wartości zmiennej UA PI w zależności od kolejności badania .....	49
Tabela 14. Wartości zmiennej UA PI względem zmiennej Zagrożenie płodu.....	49
Tabela 15. Wartości zmiennej UA PI w zależności od kolejności pomiarów i wystąpienia zagrożenia płodu (zmienna stanu „A. Zagrożenie płodu”).....	50
Tabela 16. Poziom p wyniku testu NIR (test typu post-hoc) dla zmiennej UA PI.....	50
Tabela 17. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej MCA PI dla różnych zmiennych stanu .....	51
Tabela 18. Wyniki analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów pulsacji w tętnicy środkowej mózgu (MCA PI).....	53
Tabela 19. Wartości zmiennej MCA PI względem zmiennej Pomiar.....	53
Tabela 20. Wartości zmiennej MCA PI względem zmiennej Zagrożenie płodu .....	53
Tabela 21. Wartości zmiennej MCA PI w zależności od kolejności pomiarów i wystąpienia zagrożenia płodu (zmienna stanu Zagrożenie płodu) .....	54
Tabela 22. Poziom p wyniku testu NIR (test typu post-hoc) dla zmiennej MCA PI .....	54
Tabela 23. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej CPR dla różnych zmiennych stanu .....	55
Tabela 24. Wyniki analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CPR) .....	57
Tabela 25. Wartości zmiennej CPR względem zmiennej Pomiar.....	57
Tabela 26. Wartości zmiennej CPR względem zmiennej Zagrożenie płodu .....	57
Tabela 27. Wartości zmiennej CPR względem zmiennych Pomiar i Zagrożenie płodu.....	57
Tabela 28. Poziom p wyniku testu NIR (test typu post-hoc) dla zmiennej CPR .....	58

Tabela 29. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem (SE) i 95-procentowym przedziałem ufności dla zmiennej AFI dla różnych zmiennych stanu .....	59
Tabela 30. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SE) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i UA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wynik testu istotności różnicy .....	61
Tabela 31. Tabela liczebności badanych kobiet w poszczególnych grupach dni do porodu z uwzględnieniem zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” .....	62
Tabela 32. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SD) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i UA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” w grupie 0-14 dni i ponad 14 dni do porodu oraz wynik testu istotności różnicy .....	62
Tabela 33. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SD) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i MCA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wyniki testu istotności różnicy ( $Z < 0$ ).....	64
Tabela 34. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SE) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wyniki testu istotności różnicy ( $Z < 0$ , $n = 66$ ) .....	66
Tabela 35. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SE) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i CPR dla zmiennej stanu Zagrożenie w grupie 0–14 dni oraz ponad 14 dni do porodu oraz wynik testu istotności różnicy .....	67
Tabela 36. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SD) dla zmiennych diagnostycznych Z(vFAA) i AFI (cm) dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wyniki testu istotności różnicy ( $Z < 0$ ).....	70
Tabela 37. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SE) dla zmiennych diagnostycznych UA PI i CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wyniki testu istotności różnicy .....	71
Tabela 38. Pole powierzchni AROC wraz z odchyleniem standardowym (SE) dla zmiennych diagnostycznych AFI i CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” oraz wynik testu istotności różnicy .....	73
Wykres 1. Krzywa ROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA) w grupie ogólnej ( $n = 148$ ) w przewidywaniu zagrożenia płodu .....	43
Wykres 2. Krzywa ROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA) w grupie o wzrastaniu poniżej średniej, ( $Z < 0$ ; $n = 66$ ) odnoszonej do przewidywania zagrożenia płodu (zmienna A stanu końcowego) .....	45
Wykres 3. Krzywa ROC dla zmiennej diagnostycznej Z(vFAA) w grupie $Z \geq 0$ (wzrastanie powyżej średniej, $n = 82$ ) odnoszonej do przewidywania zagrożenia płodu (zmienna stanu „B. $pH < 7,10$ ”) .....	46
Wykres 4. Krzywa ROC zmiennej UA PI dla zmiennej stanu „C. $pH < 7,15$ ” .....	48
Wykres 5. Średnie wartości UA PI w czasie pierwszego i ostatniego pomiaru oddzielnie dla sytuacji, w których wystąpiło zagrożenie płodu („tak”), oraz bez rozpoznanego zagrożenia („nie”) ....	51
Wykres 6. Krzywa ROC zmiennej MCA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” .....	52
Wykres 7. Średnie wartości MCA PI w czasie pierwszego i ostatniego pomiaru (bliżej porodu), oddzielnie dla sytuacji, w których wystąpiło zagrożenie płodu („tak”) oraz bez rozpoznanego zagrożenia („nie”).....	55
Wykres 8. Krzywa ROC zmiennej CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” .....	56

Wykres 9. Średnie wartości CPR w czasie pierwszego i ostatniego pomiaru oddzielnie dla sytuacji, w których wystąpiło zagrożenie płodu („tak”), oraz bez rozpoznanego zagrożenia („nie”).....	58
Wykres 10. Krzywa ROC zmiennej AFI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” .....	60
Wykres 11. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz UA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” .....	61
Wykres 12. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz UA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” w grupie 0–14 dni do porodu .....	63
Wykres 13. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz MCA PI dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” ( $Z < 0$ ) .....	65
Wykres 14. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” ( $Z < 0$ ) .....	66
Wykres 15. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” w grupie 0–14 dni przed porodem .....	68
Wykres 16. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” w grupie ponad 14 dni do porodu .....	69
Wykres 17. Porównanie krzywych ROC zmiennej Z(vFAA) oraz AFI (cm) dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” ( $Z < 0$ ) .....	70
Wykres 18. Porównanie krzywych ROC zmiennej UA PI oraz CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” .....	72
Wykres 19. Porównanie krzywych ROC zmiennej AFI oraz CPR dla zmiennej stanu „A. Zagrożenie płodu” .....	73
Wykres 20. Ocena masy dwóch eutroficznych płodów (AGA) o różnych szybkościach wzrastania na tle klasycznej, populacyjnej siatki centylowej masy ciała płodu i wieku ciążowego .....	74

## 11. Załączniki

### 11.1. Zgoda Komisji Bioetycznej



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius  
ul. Fredry 10  
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60  
fax. (+48 61) 854 61 07  
www.bioetyka.ump.edu.pl

#### Uchwała nr 883/10

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz. U. 1997, Nr 28, poz. 152); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2005, Nr 57, poz. 509); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 ze zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małych dzieci (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2008r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. Nr 201, poz. 1247), kierując się Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych – GCP – opracowanymi w oparciu o Deklarację Helsińską.

**Komisja, na posiedzeniu w dniu: 04 listopada 2010 r.**

**rozpatrzyła wniosek, który przedstawił Pan:**

**dr hab. n. med. Zbyszko Małewski**

**w sprawie prowadzenia badań w**

**SZOZ nad Matką i Dzieckiem, Oddziale Ginekologiczno-Położniczym, ul. Jarochońskiego 18 w Poznaniu**

**Główny badacz: lek. med. Przemysław Spychała**

**Członkowie zespołu**

**badawczego: dr hab. n. med. Zbyszko Małewski**

**Temat badań: "Porównanie przydatności monitorowania wzrastania płodu, indeksu płynu owodniowego i badań dopplerowskich w ocenie stanu płodu".**

**Komisja wyraża zgodę na prowadzenie badań**

*Przewodniczący Komisji*

**Prof. zw. dr hab./med. Zygmunt Przybylski**