

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Współczesne metody monitorowania dobrostanu płodu w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu (IUGR)

Modern methods of monitoring fetuses with intrauterine growth restriction

Waldemar Krzeszowski¹, Katarzyna Janiak¹, Jarosław Kalinka², Mariusz Grzesiak³, Przemysław Oszukowski³, Tomasz Szaflik⁴, Justyna Wojtera¹, Krzysztof Szaflik¹

¹ Klinika Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu Instytutu Centrum Zdrowia „Matki Polki”, Łódź, Polska

² Klinika Perinatologii, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

³ Klinika Perinatologii i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska

⁴ Klinika Ginekologii Operacyjnej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska

Streszczenie

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostania płodu (IUGR) to jeden z najbardziej istotnych problemów współczesnej perinatologii. W ciążach obarczonych tą patologią znacząco częściej dochodzi do wewnątrzmacicznego niedotlenienia płodów, porodów przedwczesnych i operacyjnych oraz zgonów wewnątrzmacicznych i okołoporodowych. W grupie noworodków istotnie wzrasta liczba powikłań związanych z wcześniejszym zakończeniem ciąży hipotroficznej. Właściwe monitorowanie i ocena dobrostanu płodu są zatem kluczowe dla wyboru najbardziej optymalnego czasu i sposobu zakończenia takiej ciąży.

Słowa kluczowe: **ciąża powikłana / wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR) / hipotrofia / monitorowanie dobrostanu płodu /**

Abstract

Intrauterine growth restriction (IUGR) constitutes one of the most important problems in current perinatology. Complication rates, including intrauterine fetal hypoxia, preterm and operative labors, intrauterine demises, and neonatal death, are significantly higher among pregnant women with IUGR. Proper monitoring and assessment of fetal well-being are crucial to make the right decision about the optimal time and mode of the delivery.

Key words: **high-risk pregnancy / fetal monitoring / intrauterine growth restriction /**

Adres do korespondencji:

Waldemar Krzeszowski
Klinika Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu Instytutu Centrum Zdrowia „Matki Polki”,
93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289, Polska
Tel. 0048506217062
e-mail: waldemar.krzeszowski@gmail.com

Otrzymano: 12.07.2015
Zaakceptowano do druku: 05.08.2015

Waldemar Krzeszowski et al. Współczesne metody monitorowania dobrostanu płodu w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania.

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR) to jeden z najbardziej znaczących problemów współczesnej perinatologii. Określenie to jest używane wobec płodu, który nie wykorzystuje w sposób wystarczający swojego genetycznego potencjału do wzrostu wewnątrzmacicznego. Definiowane jest jako szacunkowa masa płodu poniżej 10 percentyla w odniesieniu do danego wieku ciążowego [1].

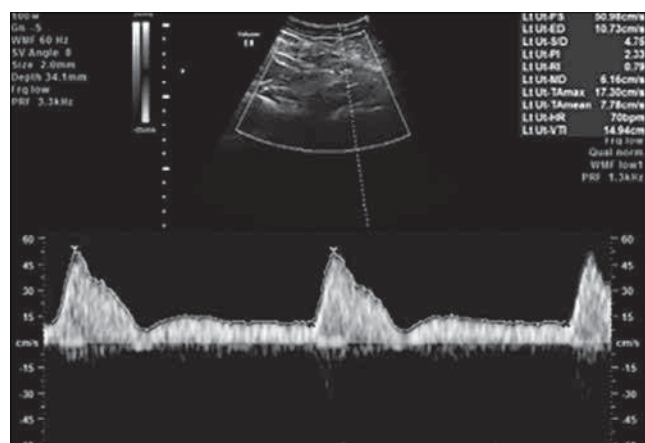
W przypadkach ciąży obarczonych tym powikłaniem znacznie częściej dochodzi do przypadków wewnątrzmacicznego niedotlenienia, zespołu aspiracji smółki, cięć cesarskich ze wskazań nagłych czy zgonów wewnątrzmacicznych. U około 30% hipotroficznym noworodków występuje istotna kwasica metaboliczna i hipoksemia, wzrasta również liczba dzieci urodzonych z niskimi wartościami punktacji w skali Apgar. Należy podkreślić, że częstość powikłań noworodkowych rośnie wraz ze zmniejszaniem się percentyla masy urodzeniowej [2].

Rozszerzone monitorowanie dobrostanu płodu, wykorzystujące najnowsze osiągnięcia ultrasonografii i kardiokografii, jest w przypadku ciąży hipotroficznym szczególnie istotne. Zabezpiecza płód przed potencjalnymi biochemicznymi urazami *in utero*, pozwala na wybór optymalnego czasu oraz sposobu zakończenia ciąży i prowadzi do zminimalizowania następstw wcześniactwa [3].

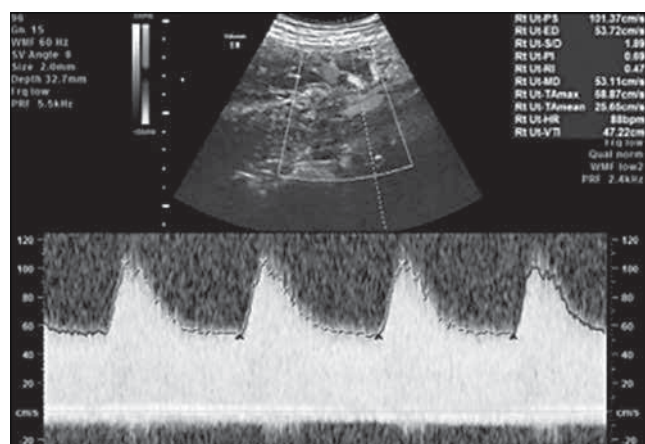
Badania przesiewowe w kierunku hipotrofii płodu – przepływ w tętnicach macicznych

Z analizy aktualnego piśmiennictwa wynika, że dopplerowska ocena przepływu krwi w tętnicach macicznych znajduje zastosowanie przede wszystkim w skriningowych badaniach obejmujących kobiety ciężarne obciążone drugorzędowymi czynnikami ryzyka takimi jak: nadciśnienie tętnicze, choroby nerek, cukrzyca, alkoholizm, nikotynizm. W tej grupie zalecane jest wykonanie oceny przepływu w tętnicach macicznych pomiędzy 20 a 24 tygodniem, a w przypadku uzyskania nieprawidłowego wyniku – wdrożenie seryjnej oceny wielkości płodu oraz regularnej oceny przepływu w tętnicy pępowinowej od 26–28 tygodnia ciąży [4]. Ocena przepływu krwi w tętnicach macicznych jako dodatkowy element badania I trymestru, już na tak wczesnym etapie pozwala na kalkulację ryzyka wystąpienia hipotrofii w trakcie przebiegu ciąży. Dołączenie do badania ultrasonograficznego najnowszych markerów biochemicznych takich jak np. ciążowe białko osoczone (PAPP-A) oraz łożyskowy czynnik wzrostu (PlGF) istotnie podnosi czułość badania [5]. Badanie dopplerowskie przepływu krwi w tętnicach macicznych nie daje nam bezpośrednich informacji na temat dobrostanu płodu. Utrzymujące się wcięcie wczesnorozkurczowe tzw. „notch” lub/i nieprawidłowe wskaźniki prędkości przepływu uzyskiwane w badaniu wykonanym po 24 tygodniu ciąży są uważane za odzwierciedlenie niedostatecznej inwazji trofoblastu w tętnice spiralne w obrębie mięśnia macicy (Rycina 1, 2). Systematyczny przegląd piśmiennictwa oraz metaanaliza obejmująca 41 131 ciężarnych, u których badano przepływ w tętnicach macicznych wykazały, że wartości PI powyżej 95 percentyla oraz obecność wcięcia późnorozkurczowego silnie korelowały z wysokim ryzykiem urodzenia dziecka „small for gestational age” [6].

Obecność zmniejszonego przepływu maciczno-łożyskowego rozpoznano przede wszystkim w grupie ciąży powikłanych ciężką postacią IUGR, które wymagały rozwiązania przed 36 tygodniem, z masą urodzeniową noworodków poniżej 3 percentyla



Rycina 1. Nieprawidłowe spektrum przepływu w tętnicy macicznej (PI > p95, NOTCH).



Rycina 2. Prawidłowe spektrum przepływu w tętnicy macicznej.

[7]. Opracowana przez Sekizuki i Gudmunssona skala tętnicy macicznej UAS (Uterine Artery Score), która określa kształt fali przepływu oraz wartość PI w obu tętnicach macicznych, pozwala wyłonić wśród ciężarnych grupę podwyższonego ryzyka różnego rodzaju powikłań perinatalnych (Tabela I, II).

Obecność wcięcia wczesnorozkurczowego w tętnicy macicznej związana jest z wysokim (wg niektórych autorów nawet 60%) prawdopodobieństwem wystąpienia wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu [8].

Rozszerzone monitorowanie dobrostanu płodu jest szczególnie istotne w przypadkach ciąży powikłanych IUGR i obejmuje kardiokografię, profil biofizyczny, wielonaczyniowe badanie dopplerowskie oraz sonograficzną ocenę funkcji serca płodu.

Kardiokografia

Monitorowanie akcji serca płodu w formie niestresowego testu kardiokograficznego (NST) jest podstawowym badaniem przeprowadzanym w ramach intensywnej opieki przedporodowej. Do jego zalet należy wysoka czułość w wykrywaniu hipoksemii. Reaktywny zapis kardiokograficzny praktycznie wyklucza niedotlenienie – ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej i niedotlenienia wewnątrzmacicznego jest wówczas skrajnie małe

Waldemar Krzeszowski et al. Współczesne metody monitorowania dobrostanu płodu w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania.

Tabela I. Skala tętnicy macicznej UAS (Uterine Artery Score).

Punktacja	Doppler
1	Brak znaczenia
2	Wymaga obserwacji i ponownej oceny za 7 i 14 dni
3 i 4	Korelacja z niewydolnością maczyno-łożyskową

Tabela II. Skala tętnicy macicznej UAS (Uterine Artery Score).

Punktacja	Doppler
0	Prawidłowa wartość PI i brak NOTCH
1	PI>1,20 lub obecność NOTCH
2	Dwie nieprawidłowości
3	Trzy nieprawidłowości
4	Cztery nieprawidłowości, tj. Obustronnie PI>1,20 i NOTCH

[9]. Freeman i wsp stwierdzili, że pozytywny wynik CST (*contraction stress test* – test stresowy) był związany z dziewięciokrotnym wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia późnych deceleracji w trakcie porodu oraz dwunastokrotnym wzrostem prawdopodobieństwa oceny stanu pourodzeniowego noworodka na mniej niż 7 punktów w skali Apgar w 5 min życia. Skorygowana śmiertelność okołoporodowa w przypadku porównania pozytywnego i negatywnego wyniku CST wyniosła 176.5/1000 vs 2.3/1000 [10].

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej na 1588 ciężarnych nie wykazały korzystnego efektu monitorowania ciąż wysokiego ryzyka przy użyciu KTG w celu zmniejszenia śmiertelności okołoporodowej [11]. Nie uzyskano wystarczająco silnych dowodów, żeby zalecać monitorowanie płodów hipotroficznymi jedynie za pomocą testu niestresowego. Wpływ oceny dobrostanu płodu przy pomocy KTG na odległe wyniki noworodkowe cechuje się dużym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich (50%) i przyczynia się do wzrostu liczby niepotrzebnych interwencji położniczych, w tym przede wszystkim cięć cesarskich. Jednakże stwierdzenie w zapisie KTG oscylacji milczącej bądź spontanicznych deceleracji będących wyrazem krańcowej dekomensacji krążenia powinno być zawsze wskazaniem do wcześniejszego zakończenia ciąży.

Zmienność obserwatora i względny brak zdolności do obiektywnego rozróżnienia patologicznych i fizjologicznych wahań tętna płodu ogranicza specyfikę tego testu. Komputerowa analiza zapisu KTG redukuje niespójności tradycyjnego NST, umożliwia również analizę nowych parametrów tętna płodu, do których zaliczamy m.in. zmienność krótkoterminową (STV) [10]. Doves i Readman jako pierwsi wykazali, że niskie wartości STV silnie korelują z kwasicą metaboliczną oraz zgonem wewnątrzmacicznym płodu [10]. W badaniu przeprowadzonym na 250 hipotroficznymi płodach Serra i wsp stwierdzili, że spadek

wartości STV korelował z koniecznością wcześniejszego rozwiązania ciąży, niższą masą urodzeniową, gorszymi wartościami parametrów równowagi kwasowo-zasadowej krwi pępowinowej oraz powikłanym przebiegiem pourodzeniowym. Wartość STV < 3ms była związana ze zwiększonym odsetkiem kwasicy metabolicznej, zgonów noworodkowych oraz pozwoliła przewidzieć kwasicę u noworodka w 81.3%, z 52.5% czułością i 91.4% specyficznością [12]. Współczesne badania sugerują, że STV<3ms jest bardzo czułym parametrem zaawansowanej dekomensacji krążenia u płodu a jego wartość w predykcji zgonu wewnątrzmacicznego jest porównywalna do pojawienia się wstecznego przepływu w przewodzie żylnym (DV RAV). W 50% przypadków zaburzeniom zmienności krótkoterminowej równocześnie towarzyszyły nieprawidłowości przepływu w DV, w pozostałych 50% przepływ w DV jako pierwszy stawał się nieprawidłowy. Według aktualnego piśmiennictwa zarówno wartość zmienności krótkoterminowej STV<3ms jak i pojawienie się wstecznego przepływu w przewodzie żylnym (DV RAV) uznaje się za wykładniki ostrej niewydolności krążenia u płodu.

Profil biofizyczny

Profil biofizyczny płodu (BPP), znany również jako test Manninga, to biofizyczna metoda oceny dobrostanu płodu, polegająca na łącznej ocenie pięciu parametrów takich jak czynność serca płodu (w zapisie KTG), jego ruchy oddechowe, napięcie mięśni, ruchy ciała oraz objętość płynu owodniowego [13]. Każdy z parametrów oceniany jest na 2 punkty, jeżeli dana cecha występuje lub zero punktów jeżeli jest ona nieobecna. Prawidłowa liczba punktów w BPP (powyżej 8) praktycznie wklucza możliwość wystąpienia kwasicy u płodu. Zgodnie z wytycznymi *Fetal Medicine Foundation* natychmiastowy poród jest zalecany jeżeli wynik przeprowadzonego badania wynosi 0 lub 2. Jeżeli wynik profilu biofizycznego wynosi 4 lub 6 punktów i jest związany ze zmniejszoną objętością płynu owodniowego, należy ponownie ocenić dobrostanu płodu w ciągu godziny. W przypadku uzyskania podobnego wyniku należy podjąć decyzję o natychmiastowym zakończeniu ciąży [14]. Kliniczną przydatność BPP ogranicza, podobnie jak w przydatku testu niestresowego, blisko 50% odsetek wyników fałszywie dodatnich. Dodatkowo należy podkreślić, że w prawie 90% przypadków nieprawidłowości w zakresie BPP zostaje zarejestrowanych z dużym opóźnieniem, dopiero 48–72 godzin po wystąpieniu zmian przepływu krwi w przewodzie żylnym [15].

Metaanaliza obejmująca 2974 ciąż wysokiego ryzyka, nie wykazała istotnych korzyści związanych z zastosowaniem oceny BPP, zwiększył się natomiast odsetek indukcji porodów oraz cięć cesarskich [16]. Profil biofizyczny nie powinien być również stosowany do monitorowania płodów hipotroficznymi o masie nieprzekraczającej 1000g. W tej grupie uzyskano wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich w predykcji zgonu wewnątrzmacicznego, który wynosi 23% u płodów z BPP>6 pkt. oraz 11% u płodów z BPP>8 pkt.

Na podstawie analizy aktualnego piśmiennictwa należy zauważyć, że zasadność włączenia profilu biofizycznego do protokołu monitorowania dobrostanu hipotroficznego płodu jest wątpliwa, zwłaszcza jeżeli jest możliwe wykonanie badania dopplerowskiego przepływów naczyniowych bądź oceny zmienności krótkoterminowej w zapisie kardiograficznym.

Waldemar Krzeszowski et al. Współczesne metody monitorowania dobrostanu płodu w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania.

Dopplerowska ocena przepływu krwi w wybranych naczyniach płodu

Tętnica pępowinowa

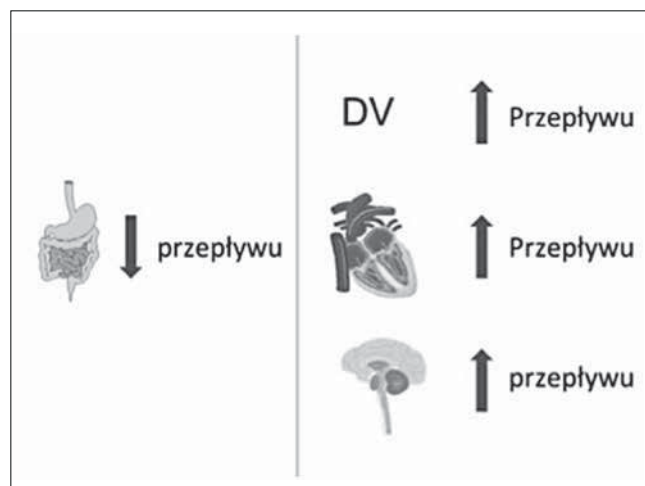
Sekwencja zmian obserwowanych w przypadku hipoksemii u płodu jest dobrze znana. Kształt fali przepływu w tętnicy pępowinowej (UmbA) zależy od stopnia uszkodzenia naczyń. Niewydolność łożyska prowadzi do wzrostu oporu w tętnicy pępowinowej (UmbA). W konsekwencji tych zamiast dochodzi kolejno do zwiększenia indeksu pulsacji (PI), zaniku przepływu późnorozkurczowego (AEDV) i ostatecznie pojawienia się wstecznego przepływu późnorozkurczowego (REDV) [17]. Metaanaliza obejmująca prawie 7000 ciąży wysokiego ryzyka, wykazała że dopplerowska ocena przepływu w tętnicy pępowinowej w sposób istotny zmniejszyła odsetek zgonów okołoporodowych oraz ilość indukcji porodów i cięć cesarskich [18]. Nieprawidłowy przepływ krwi w tętnicy pępowinowej koreluje ze zwiększoną śmiertelnością okołoporodową (26% vs 6%), występowaniem szeregu powikłań u noworodków w okresie okołoporodowym (czułość i specyficzność na poziomie 60%) oraz obserwowanymi u dzieci zaburzeniami rozwojowymi układu nerwowego (35% vs 0%) [19].

Badania próbek krwi, uzyskanych na drodze kordocentezy u płodów z zarejestrowanym zjawiskiem REDV, wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia hipoksemii i kwasicy u noworodka [20]. Analiza statystyczna wyników wieloośrodkowego randomizowanego badania GRIT (*The Growth Restriction Intervention Trial*) nie wykazała korzyści wynikających z natychmiastowego ukończenia ciąży hipotroficznnej w przypadku stwierdzenia obecności REDV w tętnicy pępowinowej. Takie postępowanie nie doprowadziło do zmniejszenia śmiertelności i odsetka powikłań neurologicznych u noworodków. W przypadku rozpoznania *de novo* wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu połączonego z obecnością wstecznego przepływu późnorozkurczowego w tętnicy pępowinowej autorzy rekomendują odroczenie decyzji o zakończeniu ciąży o 24-48 godzin i zastosowanie sterydów celem przyspieszenia dojrzałości płuc płodu [21].

Tętnica środkowa mózgu

Przewlekłe niedotlenienie powoduje redystrybucję przepływu krwi do mózgu płodu zapewniając mu odpowiednią ilość substancji odżywczych i tlenu. Rozszerzenie naczyń w ośrodkowym układzie nerwowym jest określane pojęciem *brain sparing*. W wyniku tego zjawiska dochodzi do wzrostu prędkości późnorozkurczowej i spadku wartości indeksu pulsacji (PI) w tętnicy środkowej mózgu (MCA) przez którą przepływa >80% krwi zasilającej OUN [22].

U płodów z niedokrwistością, na skutek spadku prężności tlenu we krwi, dochodzi do wzrostu pojemności minutowej serca i przyspieszenia prędkości przepływu w MCA. Podobne zjawisko można również zaobserwować wśród płodów hipotroficznnych, ale nie jest ono związane ze współistnieniem anemii. Wzrost wartości MCA-PSV w tej grupie wynika z autoregulacji przepływu w naczyniach mózgowych na skutek towarzyszącej hipoksemii i hiperkapnii. W przypadku pogorszenia dobrostanu płodu lub w okresie bezpośrednio poprzedzającym jego śmierć wartości MCA-PSV spadają. Mari i wsp. stwierdzili, że ocena wartości MCA-PSV znacznie precyzyjniej prognozuje śmiertelność okołoporodową niż MCA PI [23]. Izolowane badanie dopplerowskie przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu w moni-



Rycina 3. Redystrybucja krwi żylniej w centralizacji krążenia.

torowaniu płodów hipotroficznnych ma ograniczoną przydatność, pozwala jednak wyłonić grupę z wysokim ryzykiem zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego oraz wystąpienia kwasicy u noworodka [24]. Stwierdzenie nieprawidłowego przepływu w MCA jest również związane ze zwiększonym ryzykiem okołoporodowym oraz gorszym rozwojem neurobehawioralnym dzieci podlegających ocenie w 2 roku życia. Zjawisko *brain sparing* jest mechanizmem kompensacyjnym, świadczącym o zdolnościach adaptacyjnych płodu do funkcjonowania w pogarszających się warunkach i niezbędnym do zachowania funkcji kluczowych dla życia narządów takich jak mózg, serce czy nadnercza (Rycina 3).

Według Kassanos i wsp. przepływ krwi w MCA odzwierciedla utlenowanie mózgowia. Wartość wskaźnika pulsacji, wynikająca z pomiaru wykonanego w części proksymalnej MCA, może korelować z potencjalnym niedotlenieniem płodu podczas porodu [25]. Redystrybucja przepływu krwi może być jeszcze bardziej precyzyjnie oceniana przy pomocy współczynnika mózgowo-pępowinowego, będącego ilorzem wartości PI w tętnicy środkowej mózgu oraz w tętnicy pępowinowej [26].

W przypadku utrzymywania się niekorzystnych dla płodu warunków, ustępowanie zjawiska centralizacji krążenia sygnalizuje wyczerpywanie się kompensacyjnych mechanizmów autoregulacyjnych. Zarejestrowanie wysokich wartości wskaźnika pulsacji lub fali wstecznej w przepływie krwi w MCA, po uprzednim stwierdzeniu zjawiska *brain sparing*, jest nazywane dekompensacją centralizacji krążenia, która poprzedza zagrażający zgon wewnątrzmaciczny. Opisywane zmiany hemodynamiczne towarzyszą zazwyczaj obrzękowi mózgu, powstającemu w warunkach niedotlenienia.

Znajomość mechanizmu *brain sparing* oraz dekompensacji centralizacji krążenia płodu jest kluczowa dla zrozumienia narastania patologicznych zmian w warunkach pogarszającego się dobrostanu. W monitorowaniu ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu wyłącznie seryjne wykonywanie badań dopplerowskich pozwoli na ustalenie, czy np. uzyskiwane wysokie wartości wskaźnika MCA PI są wyrazem prawidłowego przepływu w ośrodkowym układzie nerwowym czy też wskazują na zejściową postać centralizacji krążenia.

Waldemar Krzeszowski et al. Współczesne metody monitorowania dobrostanu płodu w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania.

Przewód żylny (DV)

Dopplerowska ocena przepływu w przewodzie żylnym jest uważana za zastępczy wykładnik równowagi kwasowo-zasadowej płodu. W przypadkach ciąży powikłanych IUGR wykazano istnienie silnej zależności pomiędzy stwierdzeniem nieprawidłowego przepływu w DV i występowaniem kwasicy w próbce krwi płodu uzyskanej w wyniku przeprowadzonej kordocentezy [27]. Stwierdzono, że zanik lub pojawienie się wstecznej fali przepływu w DV jest związane ze zwiększoną śmiertelnością w okresie okołoporodowym niezależnie od czasu trwania ciąży [28]. Należy podkreślić, że w 50 % przypadków opisane zaburzenia hemodynamiczne wyprzedzały rejestrowany w zapisach kardiograficznych zanik oscylacji czynności serca płodu [29]. Toruran i wsp. wykazali, że pojawienie się wstecznej fali przepływu w DV trwające dłużej niż 7 dni prognozuje obumarcie wewnątrzmaciczne ze 100% specyficznością i 80% czułością [30].

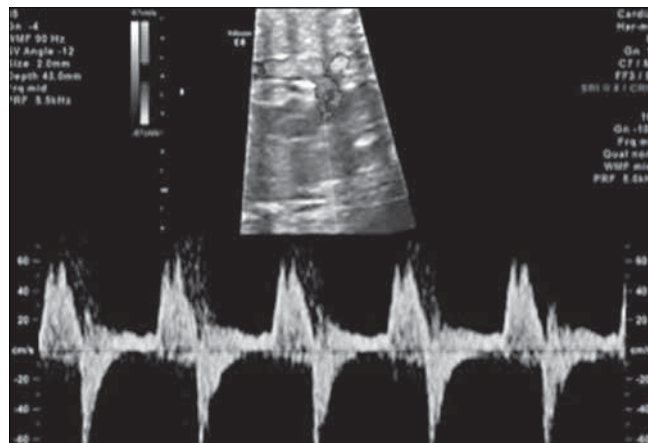
Bashat i wsp. w badaniu przeprowadzonym na 121 pojedynczych ciążach powikłanych wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu wykazali, że przypadki obumarcia wewnątrzmacicznego występowały jedynie u płodów ze stwierdzonym uprzednio wstecznym przepływem w DV [31]. Wg innych autorów nieprawidłowy przepływ w przewodzie żylnym korelował ze zgonami okołoporodowymi w 40–70% [32].

Nowe markery oceny dobrostanu hipotroficzných płodów: przepływ w cieśni aorty, ocena funkcji serca płodu

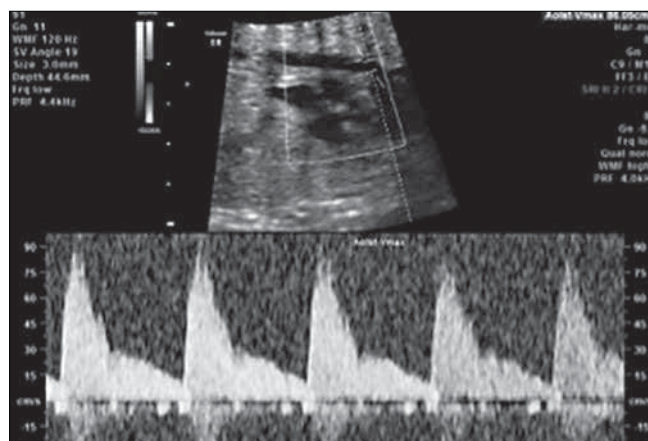
W świetle najnowszych danych ocena przepływu w cieśni aorty (AoI – *Aortic Isthmus*) powinna być włączona do protokołu monitorowania ciąży powikłanych wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu. Rozpoznanie nieprawidłowego przepływu w AoI wyprzedza zazwyczaj o 7 dni pojawienie się fali wstecznej w DV [33]. Wsteczny przepływ w cieśni aorty jest związany ze zwiększoną śmiertelnością okołoporodową i wzrostem odsetka powikłań neurologicznych u noworodka (Rycina 4, 5) [34]. Rozpoznanie takiej anomalii hemodynamicznej jest uważane za wykładnik niewydolności łożyska i może stanowić ważną przesłankę do rozważenia zakończenia ciąży po 34 tygodniu drogą elektynnego cięcia cesarskiego [35].

Ocena funkcji serca płodu za pomocą badania dopplerowskiego dostarcza wielu cennych informacji dotyczących zmian hemodynamiki krążenia w przypadkach wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu. W ciążach o przebiegu fizjologicznym objętość krwi wypływająca z prawej komory serca jest większa niż objętość krwi wypływającej z komory lewej. W przypadku wystąpienia niedotlenienia, np. wywołanego zahamowaniem wzrostu, stres metaboliczny prowadzi do wzrostu stężenia amin katecholowych krążących we krwi. W wyniku ich działania dochodzi do zwiększenia objętości krwi wyrzucanej przez lewą komorę dzięki czemu zwiększa się ilość krwi płynącej do mózgu, nadnerczy oraz wtórnie do serca.

W wewnątrzmacicznym zahamowaniu wzrastania płodu wszystkie zmiany hemodynamiki krążenia mają na celu zwiększenie objętości krwi przepływającej przez mózg, co jest osiągnięte poprzez zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. W chwili wystąpienia centralizacji krążenia (*brain sparing*) ustala się nowa równowaga hemodynamiczna. Dochodzi do wzrostu obciążenia wstępnego lewej komory serca jako wyrazu



Rycina 5. Nieprawidłowe spektrum przepływu w cieśni aorty – przepływ wsteczny.



Rycina 4. Prawidłowe spektrum przepływu w cieśni aorty.

spadku oporu w krążeniu mózgowym a w wyniku zwiększenia oporu obwodowego maleje obciążenie wstępne komory prawej. W wyniku zmian autoregulacyjnych wzrasta objętość krwi przepływającej przez DV, co ma na celu dostarczenie jak największej objętości utlenowanej krwi do serca.

W wyniku urazu biochemicznego wywołanego hipoglikemią oraz hipoksemią, towarzyszących wewnątrzmacicznemu zahamowaniu wzrostu dochodzi również do bezpośredniego uszkodzenia komórek mięśnia sercowego oraz dalszych zaburzeń hemodynamicznych [36].

W układzie krążenia płodów hipotroficzných często występuje szereg charakterystycznych zmian. Należy do nich m.in. względna kardiomegalia, powstała w wyniku przerostu mięśnia sercowego. Przepływ krwi w naczyniach wieńcowych płodu, w warunkach prawidłowej anatomii serca i pełnej wydolności układu krążenia zostaje uwidoczniony niezwykle rzadko. W przypadku płodów hipotroficzných, w wyniku odmiennego metabolizmu komórek miokardium, dochodzi do zmian przepływu krwi w tętnicach wieńcowych płodów. Odgrywa on istotną rolę w adaptacji układu krążenia do nowych warunków hemodynamicznych. W wyniku hipoksemii tętnice wieńcowe, podobnie jak tętnice mózgowe, ulegają rozszerzeniu co prowadzi do przy-

Waldemar Krzeszowski et al. Współczesne metody monitorowania dobrostanu płodu w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania.

spieszenia przepływu krwi. Zjawisko *heart-sparing effect* zostało opisane przez Gembruch'a i Baschat'a jako wyraz wyczerpania rezerwy mięśnia sercowego i może stanowić wskazanie do wcześniejszego zakończenia ciąży [37].

Wskaźnik sprawności mięśnia sercowego MPI (*myocardial perfusion index*) jest najczulszym i najbardziej miarodajnym wykładnikiem globalnej funkcji mięśnia sercowego (Rycina 6). U płodów z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania MPI ulega podwyższeniu i jest parametrem, który jako pierwszy staje się nieprawidłowy, wyprzedzając pojawienie się nieprawidłowości w UmbA i DV [38]. Wartość wskaźnika E/A (*early-diastole-to-late-diastole ratio*) będącego wykładnikiem funkcji rozkurczowej serca, mierzona oddzielnie dla zastawki trójdzielnej i dwudzielnej, jest w grupie płodów hipotroficznym znacząco podwyższona. (Rycina 7).

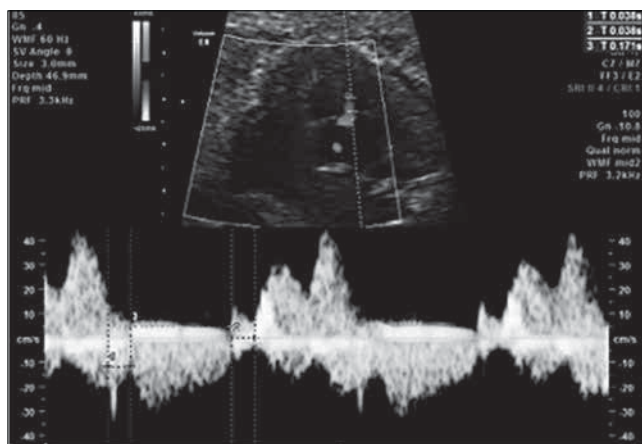
Zmiany te są związane ze wzrostem obciążenia wstępnego i ograniczeniem funkcji rozkurczowej serca. W przypadkach szczególnie nasilonych zmian prowadzi to do powstania niedomykalności zastawki dwudzielnej i trójdzielnej [39]. Crispi i wsp. wykazali w grupie płodów z IUGR istotny wzrost wartości MPI i wskaźnika E/A poprzedzający zgon wewnątrzmaciczny [40]. Hernandez-Andrade i wsp. wykazali, że nieprawidłowa wartość MPI (> 95 centyla) może mieć istotne znaczenie w predykcji śmiertelności okołoporodowej. Choć MPI sam w sobie nie jest silnym parametrem, to jednak zestawienie go wspólnie z oceną przepływu w DV znacząco podniosło czułość badania. Kiedy oba oceniane parametry były prawidłowe, przewidywana śmiertelność wynosiła 18%. W warunkach rozpoznania wstecznej fali „a” w DV oraz nieprawidłowych wartości MPI przewidywana śmiertelność wynosiła 98% [41]. Mari i wsp wykazali, że obumarcie wewnątrzmaciczne płodów hipotroficznym następowało w ciągu 7 dni od stwierdzenia obecności REDV. Kiedy stwierdzano dodatkową anomalię hemodynamiczną pod postacią nieprawidłowego wskaźnika E/A dla zastawki trójdzielnej, to do zgonu wewnątrzmacicznego dochodziło w ciągu 48 godzin [42].

Należy podkreślić, że dopiero rozszerzona analiza układu krążenia, obejmująca ocenę wybranych parametrów funkcji serca oraz naczyniowych przepływów umożliwia bardziej precyzyjne monitorowanie stanu hemodynamicznego płodu i pozwala rozważnie podejmować decyzję o kontynuowaniu bądź zakończeniu ciąży.

Nowy algorytm postępowania oraz klasyfikacji płodów hipotroficznym

Ocena ryzyka dla płodu w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu jest niezwykle trudna. Z jednej strony należy jak najszybciej wychwycić objawy dekomensacji hemodynamicznej płodu i w odpowiednim momencie zakończyć ciążę unikając trwałych zaburzeń metabolicznych, kardiologicznych i neurologicznych. Z drugiej strony należy pamiętać o możliwych powikłaniach wcześniactwa i szansach dziecka na przeżycie, które rosną proporcjonalnie do czasu przebywania *in utero* o 2% dziennie pomiędzy 24 a 28 tygodniem i o 1% dziennie do 32 tygodnia ciąży [14].

W 2014 roku Figueras i Gratacos zaproponowali nowy algorytm postępowania oraz klasyfikacji płodów hipotroficznym [35]. Gdy w trakcie badania ultrasonograficznym stwierdzi się płód z szacowaną masą poniżej 10 centyla należy w pierwszym etapie wykonać przepływy Dopplerowskie w UtA, UmbA, MCA



Rycina 6. Wskaźnik sprawności mięśnia lewej komory serca MPI = ICT +IRT/ET. [ICT] czas izowolumetrycznego skurczu komór, [IRT] czas izowolumetrycznego rozkurczu komór, [ET] czas wyrzutu z komory.



Rycina 7. Wskaźnik E/A dla zastawki trójdzielnej. Bierny napływ do prawej komory (E) poprzedzony jest przez skurcz przedsionka (A) E/A.

celem odróżnienia płodów z hipotroficznym od konstytucjonalnie małych SGA. Ocena Dopplerowskich przepływów w UmbA, DV i AoI oraz cCTG używana jest do klasyfikacji ciężkości hipotrofii, wyznacza częstość monitorowania i wskazuje moment optymalnego czasu jej zakończenia.

Płód SGA

Kryteria: szacowana masa płodu <10 centyla, przepływy w UmbA, MCA, UtA prawidłowe

Monitorowanie: Dopplerowska ocena przepływów raz na 2 tygodnie

Czas rozwiązania: indukcja za pomocą cewnika Foleya po ukończeniu 40 t.c.

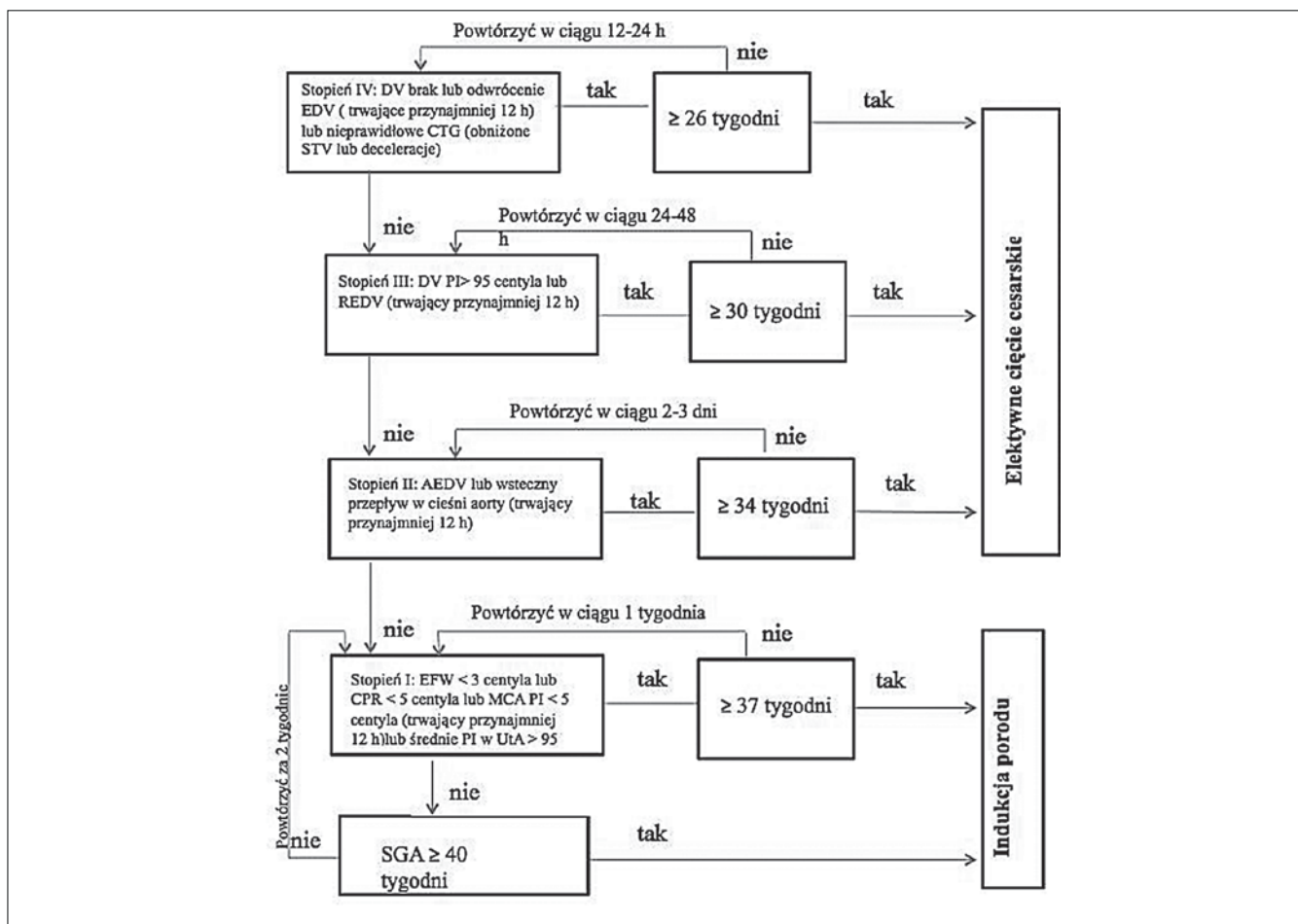
Stopień I

Kryteria: UtA>p95 lub UmbA PI>p95 lub MCA<p5 lub CPR<p5 bądź szacowana masa płodu <3 centyla. Ryzyko dekomensacji hemodynamicznej jest niskie.

Monitorowanie: Dopplerowska ocena przepływów 2 razy w tygodniu.

Czas rozwiązania: należy indukować poród za pomocą cewnika Foleya po ukończeniu 37 t.c.

Waldemar Krzeszowski et al. Współczesne metody monitorowania dobrostanu płodu w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania.



Rycina 8. Algorytm postępowania w ciążach powikłanych FGR wg Figueras i Gratacos [47].

Stopień II

Kryteria: AEDV lub wsteczny przepływ w AoI.**Monitorowanie:** Dopplerowska ocena przepływów 2 razy w tygodniu**Czas rozwiązania:** szansa na skuteczną indukcję porodu wynosi 50%, dlatego wskazane jest rozwiązanie ciąży po 34 t.c drogą elektywnego cięcia cesarskiego po uprzednim podaniu sterydów.

Stopień III

Kryteria: REDV lub DV PI >p95 centyla.**Monitorowanie:** Dopplerowska ocena przepływów co 24-48h.**Czas rozwiązania:** Wskazane jest rozwiązanie ciąży po 30 t.c drogą elektywnego cięcia cesarskiego po uprzednim podaniu sterydów.

Stopień IV

Kryteria: deceleracje w zapisie KTG lub STV < 3 ms w cCTG, lub przepływ wsteczny w DV.**Monitorowanie:** Dopplerowska ocena przepływów co 12-24h do czasu rozwiązania.**Czas rozwiązania:** Wskazane jest rozwiązanie ciąży po 26 t.c drogą elektywnego cięcia cesarskiego po uprzednim podaniu sterydów.

Podsumowanie

Monitorowanie rozwoju płodu za pomocą badania ultrasonograficznego ma wiele zalet. Można obserwować krzywą wzrastania, ocenić potencjalną przyczynę zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego. Płód, którego szacowana masa znajduje się <10. percentyla w indywidualnie określonej skali, obciążony jest istotnym ryzykiem powikłań, nawet jeżeli uzyskany wynik badania dopplerowskiego przepływu w UmbA jest prawidłowy.

Aktualne możliwości leczenia terapeutycznego hipotrofii są bardzo ograniczone a uzyskiwane efekty nie w pełni niezadowolające. W przypadku braku przyrostu masy ciała płodu kontynuacja ciąży (z wyjątkiem czasu potrzebnego do farmakologicznej stymulacji dojrzałości płuc) nie przynosi istotnych korzyści.

Badania ultrasonograficzne to aktualnie najbardziej istotna metoda diagnostyczna, umożliwiającą podejmowanie kluczowych decyzji w prowadzeniu ciąż powikłanych wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu.

Waldemar Krzeszowski et al. Współczesne metody monitorowania dobrostanu płodu w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania.

Oświadczenie autorów:

1. Waldemar Krzeszowski – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Katarzyna Janiak – współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury.
3. Jarosław Kalinka – współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury.
4. Mariusz Grzesiak – współautor tekstu pracy, przygotowanie manuskryptu, korekta i aktualizacja literatury.
5. Przemysław Oszukowski – współautor tekstu pracy, przygotowanie manuskryptu, korekta i aktualizacja literatury.
6. Tomasz Szaflik – przygotowanie manuskryptu, korekta ostatecznego kształtu manuskryptu.
7. Justyna Wojtera – przygotowanie manuskryptu, korekta ostatecznego kształtu manuskryptu.
8. Krzysztof Szaflik – autor założeń pracy, współautor tekstu pracy, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Battaglia FC, Lubchenko LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967, 71, 159-163.
2. Steer P. The management of large and small for gestational age fetuses. *Semin Perinatol*. 2004, 28, 59-66.
3. Ropacka-Lesiak M, Bręborowicz GH. Postępowanie w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu. *Ginek Pol*. 2012, 83, 373-376.
4. Stampalija T, Gyte GML, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, (9), CD008363.
5. Poon L, Zaragoza E, Akolekar R, [et al.]. Maternal serum placental growth factor (PIGF) in small for gestational age pregnancy at 11+ 0 to 13+ 6 weeks of gestation. *Prenat Diagn*. 2008, 28 (12), 1110-1115.
6. Cnossen JS, Morris RK, Riet G, [et al.]. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariate meta-analysis. *CMAJ*. 2008, 178, 701-711.
7. Lin S, Shimizu I, Suehara N, [et al.]. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol*. 1995, 85, 760-765.
8. Hernandez-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, [et al.]. Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002, 19 (5), 438-442.
9. Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. System 8000: computerized antenatal FHR analysis. *J Perinat Med*. 1991, 19, 47-51.
10. Freeman RK, Anderson G, Dorchester W. A prospective multiinstitutional study of antepartum fetal heart rate monitoring. I. Risk of perinatal mortality and morbidity according to antepartum fetal heart rate test results. *Am J Obstet Gynecol*. 1982, 143, 771-777.
11. Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment? *The Cochrane Library*. 2010.
12. Serra V, Moulden M, Bellver J, [et al.]. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG*. 2008, 115 (9), 1101-1107.
13. Manning FA, Platt LD, Sipsos L. Antepartum fetal evaluation: Development of a fetal biophysical profile score. *Am J Obstet Gynecol*. 1980, 136, 787.
14. www.fetalmedicine.com
15. Miller DA, Rabello YA, Paul RH. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol*. 1996, 174, 812-817.
16. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, [et al.]. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *The Cochrane Library*. 2008.
17. Todros T, Sciarone A, Piccoli E, [et al.]. Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 1999, 93, 499-503.
18. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000, (2), CD000073.
19. Valcamonica A, Danti L, Frusca T, [et al.]. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol*. 1994, 170 (3), 796-801.
20. Nicolaidis KH, Bilardo CM, Soothill PW, [et al.]. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ*. 1988, 297 (6655), 1026-1027.
21. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, [et al.]. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet*. 2004, 364 (9433), 513-520.
22. Veille JC, Hanson R, Tatum K. Longitudinal quantitation of middle cerebral artery blood flow in normal human fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1993, 169, 1393-8. Level II-3.
23. Mari G, Hanif F, Kruger M, [et al.]. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000, 29 (3), 310-316.
24. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, [et al.]. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol*. 2011, 117, 618-626.
25. Kassanos D, Siristatidis C, Vitoratos N, [et al.]. The clinical significance of Doppler findings in fetal middle cerebral artery during labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003, 109, 45-50.
26. Odibo AO, Riddick C, Pare E, [et al.]. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med*. 2005, 24 (9), 1223-1228.
27. Hecher K, Snijders R, Campbell S, [et al.]. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol*. 1995, 173, 10-15.
28. Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, [et al.]. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery – correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005, 25, 573-579.
29. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, [et al.]. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000, 16, 407-413.
30. Turan OM, Turan S, Berg C, [et al.]. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011, 38, 295-302.
31. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001, 18, 571-577.
32. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, [et al.]. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007, 109, 253-261.
33. Figueras F, Benavides A, Del Rio M, [et al.]. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009, 33 (1), 39-43.
34. Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, [et al.]. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2005, 192 (2), 497-503.
35. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014, 36 (2), 86-98.
36. Severi FM, Rizzo G, Bocchi C, [et al.]. Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function. *Fetal Diagn Ther*. 2000, 15 (1), 8-19.
37. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, [et al.]. Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome—the 'heart-sparing effect'. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997, 9 (3), 162-172.
38. MARI, G, Deter RL, Hanif F, [et al.]. Sequence of cardiovascular changes occurring in severe IUGR fetuses—part II. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006, 28 (94), 390-390.
39. Hernandez-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde JA, [et al.]. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009, 34 (4), 430-436.
40. Crispi F1, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, [et al.]. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2008, 199 (3), 254-e1.
41. Hernandez-Andrade E1, Crispi F, Benavides-Serralde JA, [et al.]. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009, 34 (4), 430-436.
42. Mari G, Hanif F, Drennan K, Kruger M. Staging of intrauterine growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med*. 2007, 26 (11), 1469-1461.