

Ultrasonograficzna ocena objętości nadnerczy płodu. Rola nadnerczy w patogenezie porodu przedwczesnego

Ultrasound evaluation of fetal adrenal gland volume. The role of fetal adrenal glands in the pathogenesis of preterm labor

Arkadiusz Krzyżanowski, Katarzyna Karwasik-Kajszczyk, Izabela Dymanowska-Dyjak, Adrianna Kondracka, Anna Kwaśniewska

Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Streszczenie

Poród przedwczesny jest obecnie jednym z najważniejszych wyzwań współczesnego położnictwa stanowiącym główną przyczynę umieralności okołoporodowej i związanego z nim wcześniactwa noworodków. Dotychczasowe badania nad porodem przedwczesnym potwierdziły wzajemne oddziaływanie wielu różnych układów hormonalnych, z czego jedną z najważniejszych ról odgrywa aktywacja osi podwzgórze- przysadka- nadnercze. Wyszło również hipotezę, że wielkość oraz masa nadnerczy u płodu mogą mieć związek z ryzykiem porodu przedwczesnego. Wyniki badań sugerują, że pomiar objętości nadnerczy może być użytecznym markerem wzrastania płodu w czasie ciąży.

Postęp współczesnej techniki umożliwił rozwój trójwymiarowej (3D) oceny ultrasonograficznej nadnerczy płodu, która posłużyła do dokładnej oceny ich objętości i wykazuje się większą czułością i swoistością w porównaniu z metodą 2D. Badania potwierdzają bezpośredni związek między wielkością nadnerczy a wystąpieniem porodu przedwczesnego w ciąży co najmniej 1 tygodnia od oceny ultrasonograficznej. Badania te sugerują również, że w ciąży fizjologicznej stosunek obszaru płodowego nadnerczy w stosunku do całego narządu pozostaje taki sam przez cały okres ciąży. Zaburzenie tych proporcji i powiększenie części centralnej (FZE, fetal zone enlargement) okazuje się być markerem rozpoczynającej się kaskady porodowej i samego porodu przedwczesnego o swoistości i czułości istotnie statystycznie większej niż oceniana ultrasonograficznie długość szyjki macicy oraz stężenie fibronektyny płodowej.

Słowa kluczowe: **poród przedwczesny / nadnercze / trójwymiarowa ultrasonografia / długość szyjki macicy / pomiar objętości /**

Abstract

Preterm labor remains to be one of the most important challenges of contemporary perinatology and constitutes the main reason of perinatal mortality and prematurity of neonates. Studies on preterm labor have confirmed the mutual interactions of several different hormonal systems while the activation of hypothalamic- pituitary- adrenal axis seems to have the greatest influence.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Karwasik-Kajszczyk
Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-081 Lublin, ul. Staszica 16, Polska
tel.: 81 53 26 612, fax: 81 53 49 776
e-mail: kakar@esculap.pl

Otrzymano: 12.06.2013
Zaakceptowano do druku: 30.09.2013

Krzyżanowski A, et al. Ultrasonograficzna ocena objętości nadnerczy płodu. Rola nadnerczy w patogenezie porodu przedwczesnego.

It has been also suggested that size and mass of fetal adrenal glands may be associated with the risk of preterm labor. Several authors have shown that the evaluation of fetal adrenal gland volume may be a useful marker of fetal growth during pregnancy. Technological advancements enabled the development of three-dimensional ultrasound evaluation (3D) of the fetal adrenal glands, facilitating a more precise evaluation of their volume. Also, it seems to have higher sensitivity and specificity than two-dimensional ultrasonography (2D). Studies have confirmed a direct relationship between fetal adrenal gland size and the onset of preterm labor within at least 1 week since the ultrasound exam. They have also suggested that in a physiological pregnancy the relation between fetal zone and the whole organ remains constant throughout the pregnancy. Disruption of these proportions and fetal zone enlargement are considered to be a marker of labor cascade and preterm labor, with significantly higher sensitivity and specificity than ultrasound evaluation of the cervical length and assessment of the fetal fibronectin concentration.

Key words: **preterm labor / adrenal gland / three-dimensional ultrasonography / cervical length / volume measurement /**

Wstęp

Poród przedwczesny (PTL, *preterm labor*) jest obecnie jednym z najważniejszych wyzwań współczesnego położnictwa. Stanowi główną przyczynę umieralności okołoporodowej i związanego z nim wcześniactwa noworodków [1]. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) przyjęto, że poród przedwczesny to urodzenie dziecka po ukończeniu 22 tygodnia ciąży, a przed upływem 36+6 tygodnia ciąży [2]. Biorąc pod uwagę trudności z ustaleniem dokładnego czasu trwania ciąży wyznaczanego według reguły Naegelego, w analizach częstości występowania porodu przedwczesnego ustala się masę ciała noworodka poniżej 2500 g jako kryterium PTL. W grupie analizowanych w literaturze PTL znajdują się więc również noworodki z niską masą urodzeniową poniżej 10 centyla, noworodki obciążone wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania oraz płody z niedowagą, tzw. *small for date babies* [3]. Współczesne statystyki szacują, że porodem przedwczesnym obciążonych jest około 6-10% pacjentek na całym świecie [4]. W Polsce częstość tego powikłania dotyczy około 6-8% ciężarnych [5]. Poznanie zagadnienia, jakim jest poród przedwczesny, jego wieloczynnikowości i złożoności, oraz ciągłe poszerzanie wiedzy na temat przyczyn jego występowania jest najczęstszym tematem badań. W ciągu ostatnich lat uwaga położników skupiła się w głównej mierze na znalezieniu predyktorów porodu przedwczesnego, które mogłyby w dokładny sposób wyodrębnić w populacji ciężarnych te kobiety, u których naprawdę dokona się poród przedwczesny. Tradycyjnie opisywane czynniki ryzyka, w tym również czynniki demograficzne, zachowania pacjentki i jej rys osobowościowy, a także badanie położnicze uwzględniające ultrasonograficzną ocenę długości szyjki macicy są pomocne, ale rzadko dokładnie definiują populację kobiet narażonych na poród przedwczesny i wszystkie skutki z nim związane [6-9]. Współczesna perinatologia poszukuje informacji na temat mechanizmów prowadzących do porodu przedwczesnego, możliwości wyodrębnienia populacji pacjentek z wysokim ryzykiem PTL i zastosowania u nich leczenia profilaktycznego, a jednocześnie wyeliminowanie z tej grupy pacjentek, u których takie postępowanie jest zbędne. Z perspektywy klinicznej najważniejszym obecnie zadaniem wydaje się znalezienie takich markerów porodu przedwczesnego, które wyodrębniłyby pacjentki zagrożone porodem przedwczesnym już przed 20 tygodniem ciąży [10].

Rola CRH i nadnerczy w patofizjologii porodu przedwczesnego

Inicjacja czynności skurczowej i porodu jest procesem niezwykle złożonym, wymagającym jednoczesnego działania wielu procesów patofizjologicznych, w tym hormonalnych, parakrynych, genetycznych i immunologicznych. Liczne, dotychczasowe badania nad porodem przedwczesnym potwierdziły wzajemne oddziaływanie wielu różnych układów hormonalnych, z czego jedną z najważniejszych ról odgrywa aktywacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercze (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) [11]. W czasie ciąży dochodzi do znaczącej aktywacji układu HPA, z czego najsilniej wyrażone zmiany w zakresie osi HPA w ciąży dotyczą kortykoliberyny. Kortykoliberyna (CRH, *corticotrophin-releasing hormone*), wydzielana przez podwzgórze płodu, ma za zadanie kontrolować wydzielanie hormonów przysadki mózgowej, w tym adrenokortykotropiny (ACTH, *adrenocortropic hormone*), która, z kolei, reguluje czynność nadnerczy i produkcję hormonów nadnerczowych. System taki scala działanie układu nerwowego, immunologicznego i endokrynnego, którego aktywacja okazuje się być najsilniejszym znanym promotorem czynności skurczowej [12, 13]. Źródłem CRH w ciąży jest również łożysko, doczesna oraz błony płodowe. Stężenie tego hormonu jest największe przed samym porodem osiągając wartości nawet 220 pg/ml, co jest prawie 1000 razy większe niż w surowicy nieciążarnej kobiety [14, 15]. Wpływ CRH na stymulację porodu jest wielokierunkowy. Przede wszystkim stymuluje on wydzielanie prostaglandyn przez owodnię i kosmówkę, wpływa na przepływ krwi w łożysku oraz stymuluje produkcję hormonów nadnerczowych (ACTH i siarczanu dehydroepiandrosteronu), przez co aktywuje produkcję estrogenów w łożysku, a także stymulację dojrzewania płuc płodu. Obecność receptorów dla CRH w *myometrium* potwierdza wpływ CRH na czynność skurczową mięśnia macicy i indukcję porodu [16, 17]. McLean i wsp. wysunęli koncepcję istnienia tzw. „zegara łożyskowego” (z ang. *placental clock*), który reguluje długość ciąży i inicjuje poród [15]. Zwiększone wydzielanie CRH przez łożysko jest jednym ze składowych działania tego zegara. W prospektywnym badaniu obejmującym 485 ciężarnych wykazano, że CRH może być markerem porodu, w tym porodu przedwczesnego, a przy oznaczeniu w surowicy między 16 a 20 tygodniem ciąży, identyfikuje pacjentki do grup ciężarnych z ryzykiem porodu przed-

Krzyżanowski A, et al. Ultrasonograficzna ocena objętości nadnerczy płodu. Rola nadnerczy w patogenezie porodu przedwczesnego.

wczesnego, porodu o czasie i porodu po terminie [15]. W trakcie ciąży kora nadnerczy u płodu podlega intensywnemu i szybkiemu wzrostowi osiągając największą masę i objętość tuż przed porodem, porównywalną do masy nadnerczy dorosłego człowieka. W I trymestrze ciąży, wzrost nadnerczy jest niezależny od ACTH, ale po 15 tygodniu ciąży aktywność ACTH całkowicie reguluje ich prawidłowy rozwój. Postulowany jest również wpływ innych substancji, takich jak czynnika wzrostu fibroblastów (FGR, *fibroblast growth factor*), transformującego czynnika wzrostu β (TGF β , *transforming growth factor β*), naskórkowego czynnika wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*) oraz insulinopodobnych czynników wzrostu I i II (IGF-I, IGF-II, *insulin-like growth factor*), na proliferację komórek kory nadnerczy [14]. W 1969 roku Turnbull i wsp. po raz pierwszy wysunuli hipotezę, że wielkość oraz masa nadnerczy u płodu mogą mieć związek z ryzykiem porodu przedwczesnego [18]. Wyniki oceny autopsyjnej nadnerczy płodów urodzonych martwo lub zmarłych w ciągu 12 godzin od porodu wskazują, że masa nadnerczy niezależnie od wieku ciążowego w momencie porodu jest podobna, i nawet u płodów urodzonych przed 30 tygodniem ciąży nie różniła się od tej u płodów urodzonych w terminie porodu. Ponownie, Anderson i wsp. przedstawili wyniki badań autopsyjnych, w których u noworodków przedwcześnie urodzonych obserwowano większą masę nadnerczy, w przypadkach tzw. idiopatycznych porodów przedwczesnych niż u noworodków z porodów powikłanych krwotokami maczynymi lub płodowymi [19]. Wyszuta na podstawie tych obserwacji teoria sugerująca związek wielkości nadnerczy z inicjacją została wykorzystana w kolejnych pracach nad porodem przedwczesnym.

Ultrasonograficzna ocena nadnerczy płodu

Pierwsza praca opisująca ultrasonograficzny pomiar nadnerczy płodu została przedstawiona przez Jeanty i wsp. [20]. Za pomocą sondy przezbrzuszej 2D oceniono wielkość i podano pełne wymiary nadnerczy u 23-tygodniowego płodu, które przedstawiono jako normoechogeniczne struktury zlokalizowane obustronnie tuż nad nerkami płodu. Ponadto, ultrasonografia pozwoliła Romero i wsp. na uwidocznienie niektórych stanów patologicznych nadnerczy, takich jak *adrenoblastoma* czy *neuroblastoma* [21]. Brown i wsp. ustalili za pomocą badania USG 2D, że nadnercza płodu ulegają zmniejszeniu lub ich wzrost jest ograniczony w przypadkach nadciśnienia ciążowego u matki [22]. W 1993 roku Bronstein i wsp. zaprezentowali przezpochwową ocenę wielkości nadnerczy 12-tygodniowego płodu [23]. Badanie dopochwowe pozwoliło również na dokładną ocenę morfologii i anatomii nadnerczy oraz wczesną diagnostykę takich zaburzeń jak hiperplazja nadnerczy czy guzy rdzenia [24, 25]. Ultrasonograficzna ocena nadnerczy płodu potwierdziła również wcześniejszą teorię, że obciążenia, takie jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca istotnie zmniejszają objętość nadnerczy w porównaniu z ciążami prawidłowymi ($p < 0,01$) [26]. Guzy nadnerczy mogą mieć ogromne objętości *in utero*, dlatego ich ocena prenatalna za pomocą USG jest tak istotna. Niemniej, że względu na to, że nadnercza płodu mają szczególny kształt, objętość ich nie może być zmierzona za pomocą USG 2D. Już pierwsze badania Lawson i wsp. sugerowały trudności w wizualizacji nadnerczy i znalezieniu wyraźnej granicy pomiędzy nimi a nerkami [27]. Późniejsze prace wskazują, że zobrazowanie nadnerczy jest możliwe, ale dopiero po 30 tygodniu i tylko przy niewielkich ruchach

płodu i odpowiednim jego położeniu [28].

Postęp współczesnej techniki zapoczątkował erę trójwymiarowej (3D) oceny ultrasonograficznej różnych narządów płodu. Pozwoliła ona na nieinwazyjną analizę płaszczyzn skanowanych organów, ze szczególnym uwzględnieniem oceny ich objętości i unaczynienia [29]. W literaturze dostępnych jest szereg badań przedstawiających ocenę objętości różnych narządów płodu za pomocą USG 3D, w tym wątroby, serca, mózdzku i nerek, ale również nadnerczy w różnych trymestrach ciąży, w których otrzymano wyniki charakteryzujące się większą dokładnością niż te otrzymane z zastosowaniem obrazowania 2D [30–32]. Chang i wsp. zaprezentowali pracę prospektywnie analizującą obraz ultrasonograficzny 119 prawidłowych płodów między 21 a 40 tygodniem ciąży [33]. Znalezione wyraźną korelację między objętością nadnerczy a wiekiem ciążowym i masą płodu. Ocena USG 3D objętości nadnerczy oraz wieku ciążowego (GA, *gestational age*) i masy płodu (EFW, *estimated fetal weight*) pozwoliła na stworzenie wzoru na przewidywalną dla danego wieku ciążowego objętość nadnerczy (ml) = $-0,2683 \times GA + 0,0082 \times GA^2 + 3,1927$. Wyniki badania sugerują, że pomiar objętości nadnerczy może być użytecznym markerem wzrastania płodu w czasie ciąży. Dokładny pomiar objętości nadnerczy płodu jest możliwy dzięki zastosowaniu ultra-nowoczesnej techniki 3D Power Doppler (3DPD) z funkcją pomiaru objętości brył (VOCAL, *Virtual Organ Computer-Aided AnaLysis*) lub tomograficzną diagnostyką wielowarstwową 3D (XI VOCAL, *eXtended Imaging VOCAL*). Obrazowanie 3D wykazuje ogromny potencjał w poprawie wizualizacji anatomii i morfologii płodu w porównaniu z konwencjonalną techniką 2D, w tym także w nowoczesnej ocenie nadnerczy płodu z uwzględnieniem wielopłaszczyznowego obrazowania i pomiaru objętości [34]. Pomiar objętości wyliczony z zastosowaniem programu VOCAL opiera się na kombinacji danych 3D, prezentowanych jako tzw. voksele (analogicznie do pikseli analizowanych w badaniu 2D) i geometrycznej informacji o powierzchniach przekrojów badanej bryły, w tym przypadku nadnerczy płodu [35].

Objętość nadnerczy płodu jako marker porodu przedwczesnego

Wielkim przełomem w badaniach nad porodem przedwczesnym było badanie Turan i wsp. [36]. Do tego czasu stanowisko Amerykańskiego Kongresu Położników i Ginekologów rekomendowało 2 testy diagnostyczne w ocenie ryzyka porodu przedwczesnego: ultrasonograficzną ocenę długości szyjki macicy [39, 40] oraz stężenia fibronektyny płodowej [37–39]. Badanie stężenia fibronektyny może być problematyczne, szczególnie u pacjentek z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego, a jak się okazuje, skracanie się szyjki macicy u niektórych pacjentek jest zjawiskiem niewiążącym się ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego. Dlatego też, poszukiwanie czułych i swoistych markerów PTL w oparciu o teorię aktywacji osi podwzgórzowo- przysadkowo-nadnerczowej stało się wyzwaniem w badaniach nad przyczynami przedwczesnej inicjacji czynności skurczowej. Było to pierwsze badanie, które znalazło istotny związek między objętością nadnerczy u płodu a ryzykiem wystąpienia PTL w ciągu kolejnych 5 dni od dnia badania. 126 zakwalifikowanych pacjentek było podzielonych na 2 grupy: grupę z objawami porodu przedwczesnego ($n=53$) i grupę kontrolną ($n=73$). Ocena USG 3D z zastosowaniem oprogramowania

Krzyżanowski A, et al. Ultrasonograficzna ocena objętości nadnerczy płodu. Rola nadnerczy w patogenezie porodu przedwczesnego.

VOCAL wykazała, że objętość nadnerczy u płodu większa niż 422 mm³/kg wiąże się z wystąpieniem porodu przedwczesnego w ciągu 5 dni od momentu pomiaru niezależnie od wieku ciążowego w momencie badania. Analiza statystyczna wyników potwierdziła wysoką czułość i swoistość tej metody (odpowiednio 92% i 99%), przy wskaźnikach prawdopodobieństwa wyniku dodatniego i ujemnego, odpowiednio, 93,5 i 0,08. Obserwacje liniowego wzrostu objętości nadnerczy w stosunku do wieku ciążowego mogą sugerować związek dojrzewania płodu z produkcją kortyzolu przez powiększone nadnercza.

Sugerowany jest także związek zwiększonej objętości nadnerczy u płodu z zapaleniem błon płodowych- najsilniejszym inicjatorem czynności skurczowej. Istnieje teoria wskazująca na to, że stan zapalny błon płodowych aktywuje wyrzut cytokin prozapalnych, w tym interleukiny-1, -2 i -6 oraz czynnika martwicy guza (TNF α , *tumor necrosis factor α*), które stymulują wydzielanie łożyskowego CRH zwiększającego produkcję kortyzolu i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) przez nadnercza, w następstwie czego dochodzi do wydzielenia prostaglandyn i estrogenu, co prowadzi do nasilenia czynności skurczowej macicy i porodu przedwczesnego [40]. W badaniu Buhimschi i wsp. u 51 ciężarnych, u których wykonano zabieg amniocentezy w celu wykluczenia infekcji wewnątrzmacicznej, oceniono za pomocą USG 3D objętość nadnerczy oraz masę płodu [41]. Dodatkowo, oznaczono również stężenie interleukiny-6, kortyzolu oraz DHEAS w płynie owodniowym. Wyniki wskazywały, że u kobiet z zapaleniem błon płodowych, poród wystąpił wcześniej ($27,8 \pm 3,4$ tygodni vs. $32,3 \pm 3,0$ tygodni, $p < 0,01$), a u ich płodów obserwowana była większa objętość nadnerczy ($p = 0,027$), a w płynie owodniowym wyższe stężenia IL-6, kortyzolu płodowego i DHEAS.

W kolejnym badaniu Turan i wsp. obliczano stosunek wielkości obszaru płodowego nadnercza (*fetal zone*) do wielkości całego nadnercza otrzymując tzw. wskaźnik powiększenia obszaru płodowego (FZE, *fetal zone enlargement*) [42]. U 74 kobiet z objawami porodu przedwczesnego za pomocą USG 3D z zastosowaniem techniki VOCAL prospektywnie oceniano objętość nadnerczy płodu (AGV, *adrenal gland volume*), a wartość korygowano w stosunku do masy samego płodu (cAGV, *corrected adrenal gland volume*) oraz FZE. U 27 pacjentek między 21 a 34 tygodniem ciąży wystąpił poród przedwczesny w ciągu co najmniej 7 dni. Wyniki oceny ultrasonograficznej nadnerczy ich płodów wskazują na wyraźny związek FZE z porodem przedwczesnym. Wartości FZE większe niż 49,5% były najlepszym, samodzielnym predyktorem PTL z czułością 100% i swoistością 89%, przy wartościach dla cAGV odpowiednio 81% i 87%. Ocena USG 2D długości szyjki macicy wykazała istotną statystycznie różnicę między otrzymanymi wynikami, szacując czułość tej metody tylko na 56% i swoistość na 60% ($p < 0,05$). Wyniki te były niezależne od historii położniczej pacjentek oraz zastosowanego leczenia, w tym tokolizy. Badanie to potwierdziło, że wymiary nadnerczy płodu wzrastają wraz z wiekiem płodu jako etap prawidłowego rozwoju wewnątrzmacicznego, natomiast stosunek wielkości obszaru płodowego narządu do całej wielkości nadnerczy pozostaje taki sam we wszystkich analizowanych wymiarach przez cały okres ciąży. Wskaźnik FZE ma więc za zadanie odróżnienie pacjentek z hipertrofią nadnerczy płodu od pacjentek, u których wielkość nadnerczy płodu jest zwiększona i związana z możliwym porodem przedwczesnym.

Najnowsza praca Turan i wsp. potwierdza, że pomiar objętości nadnerczy płodu za pomocą obrazowania trójwymiarowego jest zdecydowanie bardziej dokładny niż przy użyciu USG 2D i rekomenduje stosowanie techniki 3D [43]. Badanie objęło 93 pacjentki z objawami porodu przedwczesnego i 73 ciężarne w grupie kontrolnej. Objętość nadnerczy oceniana była za pomocą elipsy w pomiarach 2D tych samych części nadnerczy (0,532 x długość x szerokość x grubość narządu) oraz obrazowania 3D z użyciem oprogramowania VOCAL. Analiza otrzymanych wyników ze 168 pomiarów objętości nadnerczy wykazała istotną korelację pomiędzy obiema technikami 3D i 2D przy współczynniku korelacji wewnątrzklasowej (ICC) 0,979 i 95% przedziale ufności (CI): 0,971 do 0,984. Czułość i specyficzność techniki 3D okazała się być zdecydowanie większa (odpowiednio, 75% vs. 85% i 89% vs. 95%), co w predykcji wystąpienia porodu przedwczesnego daje istotną statystycznie różnicę ($p = 0,047$) i potwierdza tezę, że technika 3D jest bardziej dokładną metodą w analizie ryzyka porodu przedwczesnego w oparciu o ocenę objętości nadnerczy płodu.

Podsumowanie

Dotychczasowa wiedza na temat oceny ryzyka porodu przedwczesnego opiera się na badaniu ultrasonograficznym i przezpochwowym pomiarze długości szyjki macicy pacjentek z objawami przedwczesnej czynności skurczowej. Jest to obecnie metoda powszechnie stosowana w praktyce klinicznej w szacowaniu ryzyka PTL, posiadająca najlepszą wartość predykcijną. Dołączenie przeszłości położniczej (nieródka, wcześniejszy PRL między 34-36 tygodniem ciąży, 24- 33 tygodniem ciąży oraz poronienie między 16 a 23 tygodniem ciąży) do obliczonych wartości długości szyjki macicy zwiększa dodatkowo wskaźnik wykrywalności pacjentek narażonych na PTL [44]. Opracowany w ten sposób przez *Fetal Medicine Foundation* (FMF) model statystyczny jest w stanie nawet z ponad 80% (80,6%) czułością przewidzieć poród przedwczesny przed 28 tygodniem ciąży [45-46]. Jednakże, zarówno obserwacja klinicystów, jak i przeprowadzone badania potwierdzają, że skracanie się szyjki macicy jest objawem, który nie w każdym przypadku inicjuje poród przedwczesny. Ponadto, ważnym problemem wiążącym się z pomiarem długości szyjki macicy jest przyjęcie przez różnych badaczy innego punktu odcięcia (10, 15 czy 25 mm). Dlatego też, rozpoczęte zostały poszukiwania wczesnych i czułych markerów, które mogłyby dokładnie odróżnić od pacjentek, u których jest to zjawisko ściśle fizjologiczne, grupę tych pacjentek, u których zapoczątkowana została kaskada zdarzeń prowadzących do porodu. Teoria aktywacji osi podwzgórzowo- przysadkowo- nadnerczowej w inicjacji czynności skurczowej oraz argumenty potwierdzające wzrost objętości nadnerczy przed samym porodem stanowią przełom w badaniach nad porodem przedwczesnym. Postęp techniczny przyczynił się do rozwoju nowych metod obrazowania i możliwości szczegółowego pomiaru narządów wewnętrznych płodu *in utero*, w tym, samych nadnerczy. Technika trójwymiarowej ultrasonografii z oprogramowaniem VOCAL posłużyła do dokładnej oceny objętości nadnerczy i jak potwierdzono, wykazuje się większą czułością i swoistością w porównaniu z metodą 2D. Nowatorskie badania naukowców skupionych wokół profesora Ozhana Turana z Uniwersytetu Maryland w Baltimore w USA potwierdzają bezpośredni związek między wielkością nadnerczy a wystąpieniem porodu przedwczesnego w ciągu co najmniej 1

Krzyżanowski A, et al. Ultrasonograficzna ocena objętości nadnerczy płodu. Rola nadnerczy w patogenezie porodu przedwczesnego.

tygodnia od oceny ultrasonograficznej. Badania te sugerują również, że w ciąży fizjologicznej stosunek obszaru płodowego nadnerczy w stosunku do całego narządu (FZE) pozostaje taki sam przez cały okres ciąży. Zaburzenie tych proporcji i powiększenie obszaru płodowego okazuje się być markerem rozpoczynającej się kaskady porodowej i samego porodu przedwczesnego o swoistości i czułości istotnie statystycznie większej niż oceniana ultrasonograficznie długość szyjki macicy oraz stężenie fibronektyny płodowej. Wczesna ocena nadnerczy płodu i oszacowanie ryzyka przyczyniłoby się do wyodrębnienia, z grupy ciężarnych z przedwczesną czynnością skurczową, pacjentek z największym ryzykiem porodu przedwczesnego i objęcie ich wczesną profilaktyką i leczeniem.

Oświadczenie autorów

1. Arkadiusz Krzyżanowski – autor koncepcji i założeń pracy, analizy i interpretacji wyników, współautor tekstu pracy.
2. Katarzyna Karwasik-Kajszczarek – zebranie materiału, analiza i interpretacja wyników, współautor pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
3. Izabela Dymanowska-Dyjak – współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury..
4. Adrianna Kondracka – współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury.
5. Anna Kwaśniewska – opracowanie koncepcji i założeń badań, 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.

References

1. Bręborowicz GH, Paszkowski T. Poród przedwczesny. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych. 2006, 11-16.
2. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, [et al.]. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011, 24, 659-667.
3. Martius G. Patologia porodu i okresu łożyskowego. W: Ginekologia i położnictwo. Red. Martius G, Breckwoldt M, Pfeleiderer A. Wrocław: Urban & Partner. 1996, 263-266.
4. Beck S, Wojdyla D, Say L, [et al.]. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010, 88, 31-38.
5. Sawicki K, Sawicka E. Porody z ciąż wielopłodowych w Polsce w latach 1981-2001 według danych Głównego Urzędu Statystycznego. W: Ciąża wielopłodowa. Red. Bręborowicz GH, Malinowski W, Ronin-Walkowska E. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych. 2003, 21-25.
6. Dizon-Townson DS. Preterm labour and delivery: a genetic predisposition. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001, 15, Suppl 2, 57-62.
7. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001. (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). *Obstet Gynecol.* 2001, 98, 709-716.
8. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, [et al.]. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013, 309, 2362-2370.
9. Masho SW, Bishop DL, Munn M. Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013, 24, 13, 120.
10. Borg F, Gravino G, Schembri-Wismayer P, Calleja-Aguis J. Prediction of preterm birth. *Minerva Ginecol.* 2013, 65, 345-360.
11. Pearce BD, Grove J, Bonney EA, [et al.]. Interrelationship of cytokines, hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones, and psychosocial variables in the prediction of preterm birth. *Gynecol Obstet Invest.* 2010, 70, 40-46.
12. Gangestad SW, Caldwell Hooper AE, Eaton MA. On the function of placental corticotropin-releasing hormone: a role in maternal-fetal conflicts over blood glucose concentrations. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2012, 87, 856-873.
13. You X, Gao L, Liu J, [et al.]. CRH activation of different signaling pathways results in differential calcium signaling in human pregnant myometrium before and during labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97, E1851-1861.
14. Ishimoto H, Jaffe RB. Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the fetoplacental unit. *Endocr Rev.* 2011, 32, 317-355.
15. McLean M, Bisits A, Davies J, [et al.]. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med.* 1995, 1, 460-463.
16. King BR, Nicholson RC, Smith R. Placental corticotrophin-releasing hormone, local effects and fetomaternal endocrinology. *Stress.* 2001, 4, 219-233.
17. Semczuk M, Krzyżanowski A. Badania biochemiczne w predykcji porodu przedwczesnego z uwzględnieniem badań własnych. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2011, 4, 16-21.
18. Turnbull AC, Anderson AB. Evidence of a foetal role in determining the length of gestation. *Postgrad Med J.* 1969, 45, 65-67.
19. Anderson AB, Laurence KM, Davies K, [et al.]. Fetal adrenal weight and the cause of premature delivery in human pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1971, 78, 481-488.
20. Jeanty P, Chervenak F, Grannum P, Hobbins JC. Normal ultrasonic size and characteristics of the fetal adrenal glands. *Prenat Diagn.* 1984, 4, 21-28.
21. Romero R, Pihu G, Jeanty P, [et al.]. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Appleton and Lange. East Norwalk, CT. 1988, 295-296.
22. Brown W, Singer DB. Pregnancy-induced hypertension and congenital adrenal hypoplasia. *Obstet Gynecol.* 1988, 72, 190-194.
23. Bronstein M, Tzidon D, Dimant M, [et al.]. Transvaginal ultrasonographic measurements of the fetal adrenal glands at 12 to 17 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1993, 169, 1205-1210.
24. Kelnar CJ. Congenital adrenal hyperplasia – the place for prenatal treatment and neonatal screening. *Early Hum Dev.* 1993, 35, 81-90.
25. Jennings RW, LaQuaglia MP, Leong K, [et al.]. Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg.* 1993, 28, 1168-1174.
26. Ljubić V, Petković S, Radunović N. The fetal adrenal gland in risk pregnancy. *Srp Arh Celok Lek.* 2002, 130, 198-200.
27. Lawson TL, Foley WD, Berland LL, Clark KE. Ultrasonic evaluation of fetal kidneys. *Radiology.* 1981, 138, 153-156.
28. van Vuuren SH, Damen-Elias HA, Stigter RH, [et al.]. Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012, 40, 659-664.
29. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Daridon TE. Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1995, 14, 881-886.
30. Schiessl B, Fakler U, Vogt M, [et al.]. 3-Dimensional sonographic volumetry of fetal brain, liver and myocardial mass – interdisciplinary clinical validation of the method and application in fetuses with and without structural heart disease. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2011, 215, 60-68.
31. Ioannou C, Sarris I, Salomon LJ, Papageorghian AT. A review of fetal volumetry: the need for standardization and definitions in measurement methodology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011, 38, 613-619.
32. Rizzo G, Pietrolucci ME, Mammarella S, [et al.]. Assessment of cerebellar vermis biometry at 18-32 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound examination. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012, 25, 519-522.
33. Chang CH, Yu CH, Chang FM, [et al.]. Assessment of fetal adrenal gland volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2002, 28, 1383-1387.
34. Kanenishi K, Hanaoka U, Noguchi J, [et al.]. 4D ultrasound evaluation of fetal facial expressions during the latter stages of the second trimester. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013, 121, 257-256.
35. Czekierdowski A, Smoleń A, Bednarek W, Kotarski J. Three dimensional sonography and 3D power angiography in differentiation of adnexal tumors. *Ginekol Pol.* 2002, 73, 1061-1070.
36. Turan OM, Turan S, Funai EF, [et al.]. Fetal adrenal gland volume: a novel method to identify women at risk for impending preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007, 109, 855-862.
37. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, 31, 1, CD007235.
38. Arisoy R, Yayla M. Transvaginal sonographic evaluation of the cervix in asymptomatic singleton pregnancy and management options in short cervix. *J Pregnancy.* 2012, 2012, 201628.
39. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008, 8, (4), CD006843.
40. Park JS, Park CW, Lockwood CJ, Narwitz ER. Role of cytokines in preterm labor and birth. *Minerva Ginecol.* 2005, 57, 349-366.
41. Buhimschi CS, Turan OM, Funai EF, [et al.]. Fetal adrenal gland volume and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in inflammation-associated preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2008, 111, 715-722.
42. Turan OM, Turan S, Funai EF, [et al.]. Ultrasound measurement of fetal adrenal gland enlargement: an accurate predictor of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011, 204, 311, e1-10.
43. Turan OM, Turan S, Buhimschi IA, [et al.]. Comparative analysis of 2-D versus 3-D ultrasound estimation of the fetal adrenal gland volume and prediction of preterm birth. *Am J Perinatol.* 2012, 29, 673-680.
44. Wielgoś M, Węgrzyn P. Badanie przesiewowe i diagnostyka porodu przedwczesnego. W: Diagnostyka perinatalna z elementami perinatologii. Red. Wielgoś M. Gdansk: Via Medica. 2009, 212-217.
45. Fetal Medicine Foundation. Cervical assessment. 2013. <http://www.fetalmedicine.com/fmf/online-education/05-cervical-assessment/>
46. Celik E, To M, Gajewska K, [et al.]. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008, 31, 549-554.