

**Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu**

Małgorzata Radoń-Pokracka

**Związek występowania markerów stresu oksydacyjnego i sposobu
zakończenia ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem
wzrastania płodu w korelacji ze stanem noworodka**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. med. Hubert Huras, prof. UJ

Pracę wykonano w Klinice Położnictwa i Perinatologii UJ CM
Kierownik jednostki: dr hab. med. Hubert Huras, prof. UJ

Kraków, 2015

*Niniejszą rozprawę doktorską
dedykuję
moim Rodzicom.*

Składam serdeczne podziękowania dla
Promotora Prof. dr hab. med. Huberta Huras
za opiekę i pomoc podczas realizacji tego projektu badawczego.

Spis treści

Spis skrótów użytych w pracy	7
1. Wstęp	10
1.1. Wprowadzenie pojęcia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu	10
1.2. Definicja wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu	10
1.3. Epidemiologia zaburzeń wrastania płodu	13
1.4. Etiologia zaburzeń wrastania płodu.....	13
1.5. Czynniki ryzyka wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania	16
1.5.1 Matczyne czynniki ryzyka	16
1.5.2. Płodowe czynniki ryzyka.....	21
1.5.3. Środowiskowe czynniki ryzyka	22
1.5.4. Maciczno-łożyskowe czynniki ryzyka.....	23
1.6. Diagnostyka wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania	23
1.7. Klasyfikacja wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania	26
1.7.1. Wczesny IUGR.....	26
1.7.2. Późny IUGR.....	27
1.8. Badania przesiewowe w kierunku zaburzeń wzrastania	27
1.8.1. Markery biochemiczne	27
1.8.2 Ocena przepływu w tętnicy macicznej	28
1.8.3. Występowanie jelita hiperechogenicznego	28
1.8.4. Seryjne oznaczanie wysokości dna macicy	28
1.9. Postępowanie w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania Płodu	29
1.9.1. Leczenie i zapobieganie	29

1.9.2. Monitorowanie dobrostanu płodu	29
1.9.3. Monitorowanie przepływu w tętnicy pępowinowej	30
1.9.4. Monitorowanie przepływu w tętnicy środkowej mózgu	30
1.9.5. Oznaczanie objętości płynu owodniowego	30
1.9.6. Monitorowanie przepływu w przewodzie żylnym	31
1.9.7. Badanie kardiotokograficzne	31
1.9.8. Ocena profilu biofizycznego płodu	32
1.9.9. Zakończenie ciąży powikłanej IUGR	32
1.10. Następstwa wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania	33
1.10.1. Krótkoterminowe następstwa IUGR.....	33
1.10.2. Długoterminowe następstwa IUGR.....	33
1.11. Stres oksydacyjny.....	35
1.12. Mechanizmy obronne przed reaktywnymi formami tlenu.....	36
1.12.1. System nieenzymatyczny.....	36
1.12.2. System enzymatyczny	37
1.13. Wpływ stresu oksydacyjnego na organizm	38
1.14. Wpływ stresu oksydacyjnego na przebieg ciąży	39
2. Cel pracy	40
3. Materiał i metody	40
3.1. Materiał	40
3.1.1. Grupa badana	40
3.1.2. Materiał biologiczny	42
3.2. Wykonanie oznaczeń.....	43
3.3. Analiza statystyczna	44

4. Wyniki	46
4.1. Ogólna charakterystyka badanej grupy	46
4.2. IUGR i sposób rozwiązania ciąży a markery stresu oksydacyjnego	51
4.3. IUGR i sposób rozwiązania ciąży a wyniki w skali Apgar	54
4.4. IUGR i indukcja porodu a wyniki w skali Apgar	58
4.5. IUGR i sposób rozwiązania ciąży a parametry oceny noworodka w USG	61
4.6. IUGR i indukcja porodu a parametry oceny noworodka w USG	63
4.7. IUGR, markery stresu oksydacyjnego oraz parametry oceny noworodka w USG jako predyktory gorszego rokowania	66
5. Omówienie wyników i dyskusja	69
6. Wnioski	78
7. Streszczenie	79
8. Summary	82
9. Spis tabel i wykresów	85
10. Piśmiennictwo	88

Spis skrótów używanych w pracy:

- AC – (*ang. abdominal circumference*) obwód brzucha
- ACOG – (*ang. American College of Obstetricians and Gynecologists*) Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów
- AEDV – (*ang. absent end diastolic velocity*) zanik przepływu późno-rozkurczowego
- AFI – (*ang. amniotic fluid index*) indeks płynu owodniowego
- AGA – (*ang. appropriate to gestational age*) odpowiedni do wieku ciążowego
- ATP – adenozynotrifosforan
- BMI – (*ang. body mass index*) indeks masy ciała
- BPD – (*ang. biparietal diameter*) wymiar dwuciemienny
- BPP – (*ang. biophysical profile*) profil biofizyczny płodu
- CAT – (*ang. catalase*) katalaza
- CPR – (*ang. cerebral-to-placental resistance ratio*) współczynnik mózgowo-pępowinowy
- CRL – (*ang. crown rump length*) długość ciemieniowo-siedzeniowa
- Cu – (*łac. cuprum*) miedź
- DIGITAT- (*ang. The Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term*) Interwencyjne Badanie nad Nieprawidłowym Wewnątrzmacicznym Wrastaniem w Terminie Porodu
- DNA – (*ang. deoxyribonucleic acid*) kwas deoksyrybonukleinowy
- DV – (*ang. ductus venosus*) przewód żylny
- EFW – (*ang. estimated fetal weight*) szacowana masa płodu
- ELBW – (*ang. extremely low birth weight*) masa ekstremalnie mała do wieku ciążowego
- Fe – (*łac. ferrum*) żelazo
- FGR – (*ang. fetal growth restriction*) płodowe ograniczenie wzrastania
- FHR – (*ang. fetus heart rate*) czynność serca płodu
- FL – (*ang. femur length*) długość kości udowej
- FRAP – (*ang. the ferric reducing ability of plasma*) całkowita zdolność antyutleniająca (antyoksydacyjna) osocza
- GPX – (*ang. glutathione peroxidase*) peroksydaza glutationowa
- GR – (*ang. glutathione reductase*) reduktaza glutationowa
- Hb – hemoglobina
- HC – (*ang. head circumference*) obwód głowy
- Hct – hematokryt
- H₂O₂ – (*ang. hydrogen peroxide*) nadtlenek wodoru
- IUGR – (*ang. intrauterine growth restriction*) wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu
- IVF – (*ang. in vitro fertilization*) zapłodnienie pozaustrojowe

K – (*łac. kalium*) potas
 KOH – wodorotlenek potasu
 KTG – kardiografia
 LBW – (*ang. low birth weight*) niska masa urodzeniowa
 LDL – (*ang. low-density lipoprotein*) lipoproteiny niskiej gęstości
 LGA – (*ang. large to gestational age*) masa zbyt duża do wieku ciążowego
 MCA – (*ang. middle cerebral artery*) tętnica środkowa mózgu
 Mn – (*łac. manganum*) mangan
 MoM – (*ang. multiple of the median*) wielokrotność wartości środkowej
 MVP – (*ang. maximum vertical pocket*) maksymalna kieszonka płynu owodniowego
 Na – (*łac. natrium*) sód
 NEC – (*ang. necrotizing enterocolitis*) martwicze zapalenie jelit
 NST – test niestresowy
 $O_2^{\bullet-}$ – (*ang. superoxide anion radical*) anion ponadtlenkowy
 O_2 – (*ang. oxygen*) tlen cząsteczkowy
 OR - (*ang. odds ratio*) iloraz szans
 PAPP-A – (*ang. pregnancy associated plasma protein A*) ciążowe białko osoczone A
 PCC – pierwotne cięcie cesarskie
 PI – (*ang. pulsatility index*) indeks (współczynnik) pulsacji
 PIGF - (*ang. placenta growth factor*) łożyskowy czynnik wzrostu
 Plt – trombocyty
 PORTO Study – (*ang. Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in Intrauterine Growth Restriction*) Prospektywne Obserwacyjne Badanie Optymalizujące Opiekę
 Pediatryczną w Płodowym Ograniczeniu Wzrostu
 RBC – (*ang. red blood cell*) erytrocyt
 RCOG – (*ang. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) Królewskie Stowarzyszenie
 Położników i Ginekologów
 RDS – (*ang. respiratory distress syndrome*) zespół zaburzeń oddychania
 REDV – (*ang. reversed end diastolic velocity*) odwrócenie przepływu późno-rozkurczowego
 RI – (*ang. resistive index*) indeks (współczynnik) oporu
 RTF – reaktywne formy tlenu
 S/D – (*ang. systolic/diastolic ratio*) wskaźnik skurczowo-rozkurczowy
 SD – (*ang. standard deviation*) odchylenie standardowe
 SGA – (*ang. small to gestational age*) płód zbyt mały do wieku ciążowego
 sIUGR – (*ang. selective intrauterine growth restriction*) selektywne wewnątrzmaciczne zahamowanie
 wzrostu płodu

SOD – (ang. *superoxide dismutase*) dysmutaza nadtlenkowa

SOGC – (ang. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*) Kanadyjskie Stowarzyszenie Położników i Ginekologów

TAPS – (ang. *twin anemia-polycythemia syndrome*) zespół anemii – policytemia

TPZT – chlorowodorek 2,4,6-tripirydylotiazyny

TRUFFLE – (ang. *Trial of Randomized and Umbilical Fetal Flow in Europe*) Europejskie Randomizowane Badanie dotyczące Przepływu Pępowinowego u Płodu

TTTS – (ang. *twin to twin transfusion syndrome*) zespół przetoczenia między płodami

UA – (ang. *umbilical artery*) tętnica pępowinowa

VEGF – (ang. *vascular endothelial growth factor*) naczyniowy czynnik wzrostu

VEGFR-1 – (ang. *vascular endothelial growth factor receptor type 1*) receptor naczyniowo–śródbłonkowego czynnika wzrostu typu 1

VEGFR-2 (ang. *vascular endothelial growth factor receptor type 2*) receptor naczyniowo–śródbłonkowego czynnika wzrostu typu 2

VLBW – (ang. *very low birth weight*) masa bardzo mała do wieku ciążowego

WCC – wtórne cięcie cesarskie

Zn – (łac. *zincum*) cynk

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie pojęcia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu

Zaskakujące jest niewielkie zainteresowanie zagadnieniem wzrastania płodu przez prawie cały okres historii medycyny. Nie odnaleziono odniesień do masy urodzeniowej płodu wśród pism greckich, rzymskich lub bizantyjskich lekarzy. z szesnastego wieku pochodzi pierwsza zachowana na piśmie informacja o próbie ustalenia normy masy ciała noworodka, określająca najlepszą jego żywotność i predysponująca do pełnowartościowego rozwoju [1].

Pochodzący z Finlandii Yippo na początku dwudziestego wieku zaproponował 2500g jako dolną granicę normy wagi urodzeniowej, a noworodki o mniejszej masie ciała uważał za niedojrzałe i zagrożone [2]. Badania anatomiczne nad wzrastaniem płodu zainicjowali na początku XX wieku Streeter, Scammon and Calkins w oparciu o badania sekcyjne nowonarodzonych dzieci [3]. Systematyczne pomiary noworodków mają miejsce dopiero od drugiej dekady XX wieku. w 1951 Thomson jako pierwszy zaprezentował krzywe wzrastania określone na podstawie długość ciała i masy urodzeniowej [4].

W 1961 roku Amerykańska Akademia Pediatrii zaprezentowała siatki centylowe, przedstawiające standardy masy ciała oparte na wieku ciążowym [5]. w tym samym roku niemiecki pediatra Warkany wprowadził pojęcie wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (ang. *intrauterine growth restriction*, IUGR) w stosunku do płodu, który nie zdołał wykorzystać swojego potencjału wzrastania w trakcie życia płodowego [2].

1.2. Definicja wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu

Mimo postępu medycyny w XXI wieku organizacje oraz stowarzyszenia odgrywające opiniotwórczą rolę w dziedzinie perinatologii wciąż nie wypracowały jednolitej i jasnej definicji dotyczącej wewnątrzmacicznych zaburzeń wrastania. Upowszechnienie określeń jak hipotrofia płodu, IUGR (ang. *intrauterine growth restriction* lub ang. *fetal growth restriction*, FGR), niska masa urodzeniowa (ang. *low birth weight*, LBW) oraz płód zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego (ang. *small to gestational age*, SGA) jako synonimów tej samej i niejednoznacznie zdefiniowanej jednostki chorobowej utrudnia rozpoznawanie tego powikłania oraz prawidłowe prowadzenie ciąży.

Dla przykładu, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) definiuje wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania (IUGR) jako jednostkę chorobową odnoszącą się do płodu, którego szacowana na podstawie badania ultrasonograficznego masa (ang. *estimated fetal weight*, EFW) znajduje się poniżej 10. centyla dla danego wieku ciążowego, rezerwując pojęcie SGA

dla noworodków, których masa urodzeniowa znajduje się poniżej 10. centyla w odniesieniu do wieku ciążowego w momencie narodzin [6].

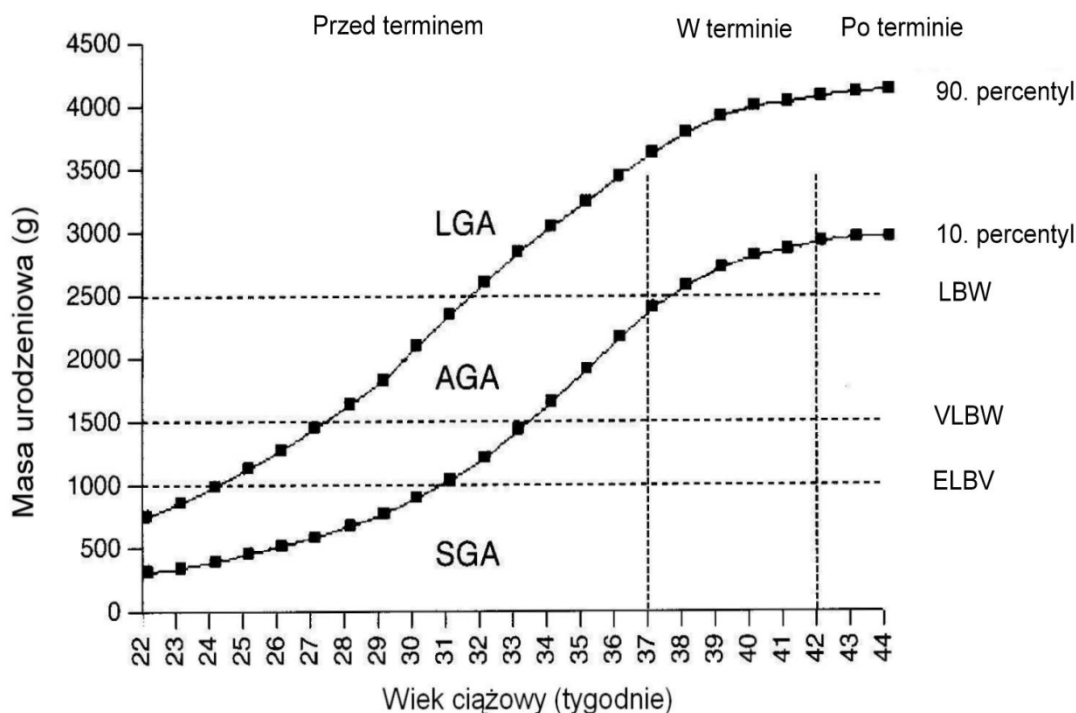
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) wprowadza pojęcie SGA w odniesieniu do płodu, którego szacowana masa mieści się poniżej 10. centyla dla wieku ciążowego, a samo rozpoznanie nie implikuje patologicznego podłoża tego stanu. Rozpoznanie SGA upoważnia do poszerzenia diagnostyki i rozpoznania IUGR w przypadku stwierdzenia patologicznych przyczyn tego zjawiska [7].

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) określenie SGA odnosi do noworodka, którego masa nie przekroczyła 10. centyla dla danego wieku ciążowego, lub do płodu, którego szacowana masa ciała lub obwód brzucha (ang. *abdominal circumference*, AC) znajduje się poniżej 10. centyla. RCOG wprowadza również definicję ciężkiej postaci SGA, odnoszącej się do płodu, którego szacowana na podstawie badania ultrasonograficznego masa lub określony ultrasonograficznie obwód brzucha nie przekraczają 3. centyla. Według RCOG rozpoznanie FGR odnosi się do tych płodów z grupy SGA, które prezentują cechy kompensacji (jak nieprawidłowe przepływy dopplerowskie lub zmniejszoną ilość płynu owodniowego) [8].

W latach 2005-2012 przeprowadzono w Europie dwa wieloośrodkowe badania dotyczące ograniczenia wzrastania płodu. w badaniu Trial of Randomized and Umbilical Fetal Flow in Europe (TRUFFLE), na mocy konsensusu pomiędzy 20 europejskimi ośrodkami perinatologicznymi wypracowano definicję FGR w oparciu o zmniejszenie obwodu brzucha płodu (AC) poniżej 10. centyla oraz wzrost wartości indeksu pulsacji (ang. *pulsatility index*, PI) w tętnicy pępowinowej powyżej 95. centyla [9].

W prospektywnym, obserwacyjnym badaniu mającym na celu optymalizację opieki pediatrycznej nad dziećmi z IUGR (Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in Intrauterine Growth Restriction, PORTO Study) jako najbardziej trafną zaproponowano definicję FGR opartą o EFW poniżej 5. centyla oraz wartość indeksu pulsacji naczyniowej w tętnicy pępowinowej powyżej 95. centyla [10].

Jak wynika z powyższych przykładów, najpowszechniej stosowana definicja SGA odnosi się do płodu lub noworodka znajdującego się poniżej dziesiątego centyla w stosunku do wieku ciążowego. Zgodnie z tą nomenklaturą wyróżnia się również płody, których masa jest odpowiednia do wieku ciążowego (ang. *appropriate to gestational age*, AGA) oraz adekwatnie płody duże (ang. *large to gestational age*, LGA), których masa ciała znajduje się powyżej 90. centyla dla wieku ciążowego, jak zaprezentowano na Wykresie 1.



Wykres 1. Wzrastanie masy ciała płodu w drugiej połowie ciąży, w odniesieniu do wieku ciążowego zaprezentowane w oparciu o rekomendowaną nomenklaturę [1].

Termin LBW zarezerwowany jest dla noworodków, których masa urodzeniowa nie przekracza 2500g, przy czym wyróżniamy również płody bardzo małe (ang. *very low birth weight*, VLBW) oraz skrajnie małe (ang. *extremely low birth weigh*, ELBW) w przypadku noworodków, których masa nie przekracza odpowiednio 1500g i 1000g. w definicji tej dominującą rolę odgrywa masa jako pojedynczy czynnik bez odniesienia do wieku ciążowego.

Większość uczonych odnosi termin wewnątrzmacicznego zaburzenia wzrastania do sytuacji, w której z przyczyn patologicznych, płód nie wykorzystał potencjału swojego wzrastania. Istnieje konieczność jednoznacznego zróżnicowania FGR jako stanu patologicznego wymagającego odrębnego protokołu postępowania od SGA, kiedy małe wymiary czy masa ciała dziecka i płodu mają charakter konstytucjonalny lub uwarunkowane są czynnikami fizjologicznymi.

Statystycznie masa ciała 10% noworodków zostanie zakwalifikowana jako znajdująca się poniżej 10. centyla. w tej grupie odnajdziemy zarówno zdrowe konstytucjonalnie małe noworodki, których niższa masa wynika ze zmienności genetycznej i zróżnicowania środowiskowego, jak i dzieci, których wzrost wewnątrzmaciczny uległ zahamowaniu na skutek procesów patologicznych. Tak samo w grupie dzieci znajdujących się powyżej 10. centyla możemy spodziewać się noworodków dotkniętych IUGR, które mimo procesu chorobowego przekroczyły masę uznanego punktu odcięcia.

Jest to dowodem na to, że o rozpoznaniu IUGR powinien w głównej mierze decydować potencjał wzrastania, a nie pojedynczy pomiar masy ciała.

1.3. Epidemiologia zaburzeń wrastania płodu

Z uwagi na brak jednoznacznej definicji trudno o dokładne oszacowanie skali tego zjawiska. Większość opracowań stworzona jest w oparciu o masę urodzeniową z uwagi na jej powszechną dostępność. Częstość występowania LBW dotyczy około 3-10% noworodków żywo urodzonych w krajach rozwiniętych [11]. w krajach rozwijających się problem hipotrofii dotyka 15-20% noworodków. Dzieci z niską masą urodzeniową stanowią od 31,1% w środkowo-wschodniej Azji do 4,1% w Finlandii [5]. w krajach rozwiniętych najczęstszą przyczynę LBW stanowi poród przedwczesnych, podczas gdy w krajach rozwijających się wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu. z uwagi na główną przyczynę niskiej masy urodzeniowej w krajach rozwiniętych, częstość tego zjawiska rośnie w ostatnich latach wraz ze wzrostem częstości porodów przedwczesnych [11]. Niska masa urodzeniowa odpowiada za 69,6% zgonów noworodków oraz 66,4% zgonów wewnątrzmacicznych. Wykazano że około 10% umieralności okołoporodowej jest konsekwencją IUGR [12]. Zahamowanie wzrastania płodu wiąże się ze zgonami wewnątrzmacicznymi, zgonami noworodków oraz wystąpieniem powikłań w późniejszych okresach życia dziecka czy chorób ujawniających się w wieku dojrzałym. Przy urodzeniowej masie ciała poniżej 10. centyla w stosunku do wieku ciążowego ryzyko zgonu wynosi 1,5% i jest dwukrotnie większe niż w populacji noworodków o prawidłowej masie ciała. Ryzyko to wzrasta do 2,5% kiedy masa dziecka znajduje się poniżej 5. centyla [1].

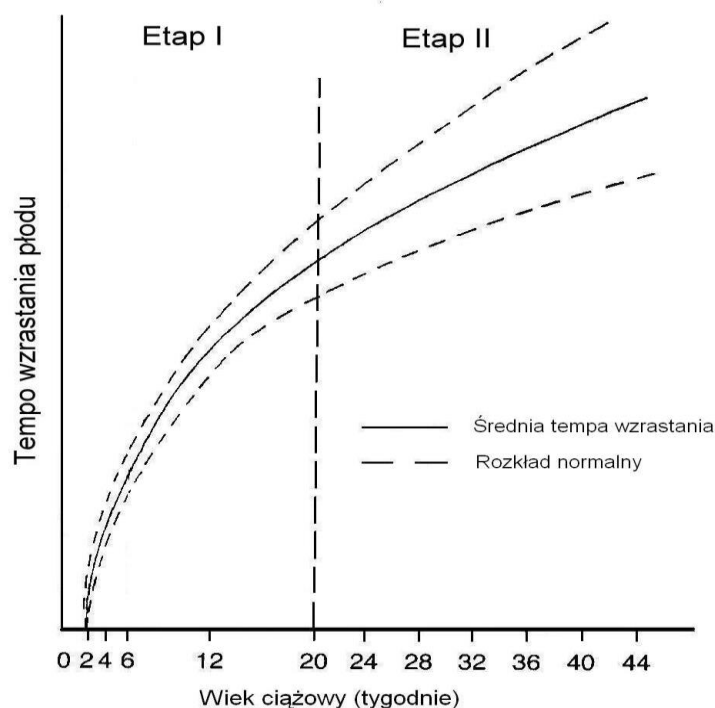
1.4. Etiologia zaburzeń wrastania płodu

Wzrost jest procesem polegającym na zwiększaniu masy ciała na skutek wzrostu liczby (hiperplazja) oraz wielkości (hipertrofia) komórek i macierzy międzykomórkowej. Począwszy od zapłodnienia rozwój zarodka i płodu następuje na skutek wciąż słabo poznanych mechanizmów chemicznych i fizjologicznych odpowiedzialnych za multiplikację i różnicowanie komórek. w trakcie trwania ciąży, liczącej 266 dni od momentu zapłodnienia, zygoty o długości 130 μm oraz masie 10 μg zwielokrotnia swoją długość 4000 razy, a masę 200 milionów razy [1]. w trakcie wzrastania płodu dochodzi do przyrostu masy ciała oraz różnicowania narządów i ich funkcji przygotowujących płód do samodzielnego życia.

Wzrost kontrolowany jest przez czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Czynniki genetyczne zaangażowane są w kontrolę rozwoju zarodkowego oraz tempo podziałów komórkowych. Decydują o liczbie komórek tworzących tkanki i organy, a także o potencjalnych rozmiarach oraz masie płodu. Ostateczny wzrost płodu postrzegany jest jako wypadkowa potencjału genetycznego oraz

wpływu środowiska, czyli czynników płodowych i macicznych ograniczających lub sprzyjających wzrastaniu. To wyjaśnia wysoki wskaźnik zmienności pomiędzy osobnikami tego samego gatunku.

Wzrost płodu można podzielić na dwa etapy. Pierwszy etap o wykładniczym przebiegu krzywej wzrastania, w czasie którego różnicowanie organów i systemów zachodzi symultanicznie, oraz etap drugi - liniowego wzrostu oraz dojrzewania kontynuowany do czasu porodu [1] (Wykres 2).



Wykres 2. Tempo wzrastania płodu w odniesieniu do czasu trwania ciąży [1].

Podczas, gdy w procesie regulacji wzrastania w pierwszej połowie ciąży przeważa czynnik genetyczny (etap I), określając wąski zakres zmienności wzrostu płodu, hormonalne i środowiskowe czynniki regulacyjne mają znaczący wpływ w drugiej połowie ciąży (etap II), odpowiadając za szeroki zakres zmienności.

Mechanizmy na drodze, których informacja genetyczna zapisana w zapłodnionej komórce jajowej kontroluje podziały komórkowe i różnicowanie narządowe wciąż podlegają spekulacjom. Biochemiczne aspekty wzrastania płodu są również słabo poznane. Wiadomo, że do prawidłowego wzrostu niezbędne jest połączenie dwóch genomów (ojcowskiego oraz macicznego). Zarodki partogenetyczne pochodzenia męskiego różnicują się w pierwotne tkanki embrionalne, natomiast zarodki partogenetyczne pochodzenia żeńskiego potrafią ulec preimplantacji a nawet placentalizacji, nie są jednak w stanie różnicować się w prawidłowe embrionalne tkanki. Do różnicowania komórek dochodzi na konkretnych etapach podziałów komórkowych. Za fundament kontroli wzrastania uważa się zdolność komórek do "liczenia" i rozpoznawania aktualnego poziomu podziałów komórkowych

i za pomocą wyspecjalizowanych mechanizmów rozpoczynania procesu różnicowania oraz specjalizacji tkankowej. Szacuje się, że informacje zawarte w genotypie odpowiadają za około 35% zmienności masy urodzeniowej płodu [1].

Czynniki hormonalne kontrolujące wzrastanie można podzielić na czynniki matczyne oraz płodowe. Łożyisko jest nieprzepuszczalne dla hormonów wzrostu pochodzenia matczynego. Inne hormony jak tyroksyna czy kortyzol przechodzące przez łożysko również nie mają bezpośredniego wpływu na wrastanie. w praktyce zwiększenie ich stężenia w krwiobiegu matki nie wpływa na wzrost stężenia w krwiobiegu płodu. Mają one jednak zdolność do zmiany stężeń glukozy oraz innych składników odżywczych docierających do komórek dziecka. Wiele zaburzeń w okresie płodowym przypisywane jest nieprawidłowym stężeniom substancji odżywczych, czego najlepszym przykładem jest cukrzyca ciążowa.

Uważa się, że hipotrofia płodu jest następstwem zaburzeń hemostazy jednostki płodowo-łożyskowej oraz niewydolności łożyska [13]. Etiopatogeneza tego procesu może być wieloczynnikowa, jednak w wielu przypadkach pozostaje idiopatyczna. Mechanizmy odpowiedzialne za zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego można sklasyfikować jako czynniki płodowe (np. zaburzenia genetyczne, wady wrodzone), matczyne (np. choroby matki: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, leki stosowane podczas ciąży), łożyskowe (np. odklejenie łożyska, krwiak, nieprawidłowy przyczep pępowiny) i środowiskowe (np. niski status socjoekonomiczny matki), w każdym jednak wypadku końcowym efektem działania powyższych czynników jest zaburzenie funkcji krążenia matczyno-płodowego, ograniczenie przepływu krwi przez łożysko i jego niewydolność. Zmniejszony przepływ utrudnia wymianę matczyno-płodową, powodując przewlekłe niedotlenienie, zaburzając transport składników odżywczych, wzrastanie i dojrzewanie układu mięśniowo-szkieletowego płodu [12].

Rozwój łożyska jest procesem dynamicznym trwającym przez całą ciążę. w każdym trymestrze dochodzi do charakterystycznych zmian w jego obrębie. Na etapie pierwszego trymestru dominuje implantacja kosmówki, angiogeneza oraz doskonalenie komórkowych mechanizmów transportu substancji odżywczych. w drugim trymestrze następuje inwazja trofoblastu do macicznych tętnic spiralnych i przekształcenia naczyniowe, których efektem jest wykształcenie ostatecznej, całkowitej powierzchni kosmków oraz powstanie niskooporowego krążenia pomiędzy matką i płodem. Wynikający z tych zmian wykładniczy wzrost łożyska towarzyszy gwałtownemu wzrostowi płodu. w trzecim trymestrze płód przygotowuje się do życia bez łożyska, magazynując substancje energetyczne i wzrastając liniowo. IUGR może być skutkiem zaburzeń w rozwoju łożyska na każdym jego etapie. Upośledzona angiogeneza w I trymestrze oraz niewłaściwa inwazja trofoblastu w trakcie II trymestru uniemożliwia rozwój niskooporowego krążenia matczyno-płodowego, kluczowego dla prawidłowego wzrastania płodu. Przeżycie płodu możliwe jest dzięki mechanizmom

kompensacyjnym. Wczesne zmiany adaptacyjne polegają na dostarczaniu substancji odżywczych głównie do narządów życiowo ważnych jak serce oraz mózg, poprzez zwiększenie przepływu krwi przez przewód żylny do serca płodu, oraz zmniejszeniu perfuzji obwodowej, a tym samym upośledzeniu procesów magazynowania glikogenu w wątrobie (zmniejszenie obwodu brzucha płodu) oraz upośledzonej perfuzji nerkowej. w niewydolności łożyska dochodzi do zmniejszenia pępowinowego przepływu żylnego co prowadzi do zmniejszenia objętości krwi płodu, filtracji nerkowej i w konsekwencji małowodzia. Pogorszenie się stanu płodu ma miejsce po wyczerpaniu mechanizmów kompensacyjnych wobec nasilającej się niewydolności łożyska i rozwoju kwasicy [1].

1.5. Czynniki ryzyka wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania

Czynniki ryzyka wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania dzielimy na matczyne, płodowe, środowiskowe i maciczno-łożyskowe. w odniesieniu do rekomendacji SOGC kobiety, u których występuje czynnik wysokiego ryzyka o ilorazie szans (ang *odds ratio*, OR) > 2 powinny zostać objęte przesiewowym badaniem ultrasonograficznym pomiędzy 26.-28. tygodniem ciąży oceniającym szacowaną masę płodu oraz przepływ w tętnicy pępowinowej (Tabela 1). Natomiast ciężarne, u których występują trzy lub więcej czynniki niskiego ryzyka (o ilorazie szans poniżej 2) powinny zostać kierowane do rutynowego badania przepływu w tętnicach macicznych pomiędzy 20. a 24. tygodniem ciąży.

1.5.1. Matczyne czynniki ryzyka

- Wiek

Jak wynika z badań obserwacyjnych wiek matki pomiędzy 21 a 29 rokiem życia związany jest z najmniejszym odsetkiem poronień, wcześniactwa, zgonów wewnątrzmacicznych oraz okołoporodowych, a także IUGR. Butler i Alberman wykazali dwukrotnie większe ryzyko urodzenia dziecka o masie <1500g w przypadku matki poniżej 20 r.ż, oraz zwiększone ryzyko występowania hipotrofii płodu wśród ciężarnych po 30. r.ż, co związane jest w dużej mierze ze wzrostem częstości wad chromosomalnych powodujących zaburzenia wzrastania w tej grupie wiekowej [12].

Tabela 1. Porównanie wpływu wybranych czynników ryzyka na ryzyko urodzenia dziecka zbyt małego w odniesieniu do wieku ciążowego (SGA) [8].

Kategoria	Definicja	Iloraz szans (OR) i 95%PU
Wiek	Wiek matki ≥ 35 r.ż.	1,4 (1,1-1,8)
	Wiek matki ≥ 40 r.ż.	3,2 (1,9-5,4)
Rodność	Nieródka	1,89 (1,82-1,96)
BMI	BMI < 20	1,2 (1,1-1,3)
	BMI 25-29,9	1,2 (1,1-1,3)
	BMI ≥ 30	1,5 (1,3-1,7)
Używki	Nikotynizm 1-10 papierosów/dobę	1,54 (1,39-1,7)
	Nikotynizm ≥ 11 papierosów/dobę	2,21 (2,03-2,4)
	Kokaina	3,23 (2,43-4,3)
IVF	Pojedyncza ciąża po IVF	1,6 (1,3-2,8)
SGA	W wywiadzie u matki	2,64 (2,28-3,05)
	W wywiadzie u ojca	3,47 (1,17-10,27)
Przebieg poprzedniej ciąży		
SGA	W poprzedniej ciąży	3,9 (2,14-7,12)
Zgon wewnątrzmaciczny	Poród martwego płodu	6,4 (0,78-52,56)
Stan przedrzucawkowy	Nadciśnienie tętnicze z białkomoczem	1,31 (1,19-1,44)
Odstęp między ciążami	Poprzednia ciąża < 6 miesięcy temu	1,26 (1,18-1,33)
	Poprzednia ciąża ≥ 60 miesięcy temu	1,29 (1,2-1,39)
Choroby towarzyszące		
Cukrzyca	Powikłana chorobami naczyń	6 (1,5-2,3)
Choroba nerek	Niewydolność nerek	5,3 (2,8-10)
Zespół antyfosfolipidowy		6,22 (2,43-16,0)
Nadciśnienie tętnicze przewlekłe	Bez istniejącego białkomoczu	2,5 (2,1-2,9)
Powikłania w obecnej ciąży		
Zagrażające poronienie	Masywne krwawienie w I trymestrze	2,6 (1,2-5,6)
Jelito hiperechogeniczne	W obrazowaniu USG	2,1 (1,5-2,9)
Stan przedrzucawkowy	Nadciśnienie tętnicze z białkomoczem	
Nadciśnienie indukowane ciążą	Łagodne	1,3 (1,3-1,4)
	Ciężkie	2,5 (2,3-2,8)
Idiopatyczne krwawienie z dróg rodnych	W II i III trymestrze ciąży	5,6 (2,5-12,2)
Przybór masy ciała	Niski przybór masy ciała	4,9 (1,9-12,6)
Ekspozycja	Spożycie kofeiny > 300 mg/dobę	1,9 (1,3-2,8)
Markery w I trymestrze	PAPP-A $< 0,4$ MoM	2,6

(OR- ang. *odds ratio*, ryzyko względne; PAPP-A- ang. *pregnancy associated plasma protein A*, ciążowe białko osoczkowe A; BMI- ang. *body mass index*, indeks masy ciała, IVF - ang. *in vitro fertilization*, zapłodnienie pozaustrojowe, MoM - ang. *multiple of the median* wielokrotność wartości środkowej)

- **Wzrost**

Z badań antropometrycznych wynika, że na każdy centymetr wzrostu rodzica, który przekracza średnią dla danej populacji, masa noworodka rośnie o 16g w przypadku wzrostu matki oraz o 9g w przypadku wzrostu ojca [13]. Niskie kobiety częściej rodzą dzieci o niskiej masie urodzeniowej.

- **Masa urodzeniowa matki**

Ounsted M. i C. wykazali korelację pomiędzy wagą urodzeniową noworodka oraz wagą urodzeniową matki [14]. Matki dzieci z IUGR istotnie statystycznie częściej same prezentowały niską masę urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego. Kobiety, które same w okresie płodowym dotknięte były przez IUGR, mają zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń wzrastania wśród swojego potomstwa [15-17].

- **Masa matki przed ciążą**

Simpson i wsp. wykazali związek pomiędzy masą ciała kobiety sprzed ciąży a masą urodzeniową dziecka. Zwiększone ryzyko LBW występuje u kobiet ważących mniej niż 54 kg [18]. Natomiast Fabre i wsp. powiązali matczyne BMI ze średnią masą urodzeniową dziecka wykazując, że waga matki sprzed ciąży odpowiada za 11,02% zmienności masy ciała płodu [19]. Inni autorzy wykazali powiązanie pomiędzy tymi parametrami na podobnym poziomie procentowym [20, 21]. Szacuje się że wpływ matczynej masy ciała oraz wzrostu na wymiary płodu odgrywa porównywalnie dużą rolę jak wpływ czynników genetycznych pochodzenia płodowego.

- **Matczyne przyrost masy ciała w ciąży**

Niski przyrost masy ciała matki zwłaszcza przed ukończeniem 12. tygodnia ciąży stanowi czynnik ryzyka niedożywienia płodu [22, 23]. Przyrost masy ciała poniżej 3 kg przed ukończeniem 20. tygodnia ciąży lub tempo wzrastania < 1kg/miesiąc w trakcie drugiego trymestru stanowią czynnik alarmowy IUGR [19].

- **Rasa**

Ponieważ trudno o idealne badanie porównujące dwie populacje różniące się między sobą jedynie rasą, a zamieszkujące ten sam teren i podlegające wpływom tych samych czynników środowiskowych i socjoekonomicznych, w oparciu o dostępne dane można wysunąć jedynie pewne uogólnione wnioski. Afroamerykanki i Azjatki rodzą dzieci o niższej masie urodzeniowej niż kobiety rasy kaukaskiej. Dla przykładu w 40. tygodniu ciąży płód rasy kaukaskiej waży średnio o 156g więcej niż płód rasy czarnej przy uwzględnieniu standaryzacji na czynnik ekonomiczny [24].

- **Dieta**

W skali światowej niedożywienie matki jest jedną z najczęstszych przyczyn zaburzeń wzrastania płodu. Należy jednak wprowadzić rozróżnienie pomiędzy długotrwałym a przemijającym niedożywieniem oraz ograniczeniem spożycia produktów odżywczych z przyczyn dobrowolnych. Badania przeprowadzone w Holandii podczas II wojny światowej w grupie kobiet ciężarnych, dla

których w ciągu 27 tygodni dzienna podaż była niższa niż 2700kcal oraz 40g białka na osobę, nie wykazały istotnego statystycznie zmniejszenia masy urodzeniowej, zwiększonego odsetka zgonów wewnątrzmacicznych, umieralności okołoporodowej, a także neurologicznych ani somatycznych ubytków w dłuższej obserwacji rozwoju dzieci [25]. Na tej podstawie Hammond postulował teorię, że przemijające niedożywienie ciężarnej nie wpływa na masę urodzeniową noworodka z uwagi na możliwość rywalizacji między matką a płodem o czynniki odżywcze [26]. Gruenwald zaprezentował badanie porównujące masę ciała japońskich noworodków w latach 1945-1946, która w porównaniu do masy ciała dzieci urodzonych na terenie Ameryki Północnej była znacząco niższa [27]. To samo badanie przeprowadzone ponownie w latach powojennych (1963-1964r.) nie wykazało obserwowanych wcześniej różnic w tym zakresie [27]. Papiernik i wsp. badali wpływ diety kobiet ciężarnych wywodzących się z klasy średniej i zamieszkujących aglomerację Paryża. Dzienna podaż kalorii wynosiła 1689 +/- 123kcal w grupie badanej oraz 1944 +/-155kcal w grupie kontrolnej [28]. Zwiększony odsetek dzieci z IUGR zaobserwowano w grupie badanej oraz wśród kobiet, u których ograniczono spożycie węglowodanów. Jeśli chodzi o spożycie witamin i mikropierwiastków w odniesieniu do danych z bazy Cochrane, nie zaobserwowano istotnego wpływu suplementacji tych substancji na masę urodzeniową [29].

- **Choroby towarzyszące ciąży**

Wiele chorób układowych w sposób znaczący ogranicza wewnątrzmaciczne wzrastanie płodu. Przewlekłe choroby nerek przyczyniają się do zaburzeń wzrastania na drodze niedoboru białka. Parbooshing i Cochburn wykazali występowanie IUGR u 100% kobiet, u których poziom mocznika we krwi obwodowej był wyższy niż 60mg/dl lub klirens kreatyniny był poniżej 60ml/min. [30].

U pacjentek ciężarnych, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze i proteinurię masa urodzeniowa noworodków jest o 300-400g mniejsza niż w grupie kontrolnej. Zarówno nadciśnienie tętnicze przewlekłe jak i nadciśnienie ciążowe są heterogenną grupą chorób, u których podłoża leżą zaburzenia przepływów naczyniowych oraz funkcji łożyska, co przekłada się na ograniczenie wymiany matczyno-płodowej i współistniejące ograniczenie wzrastania. Niedotlenienie pochodzenia maciczno-łożyskowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego uważane jest za jeden z najczęstszych czynników wywołujących hipotrofię płodu, jakkolwiek mechanizm tego zjawiska nie został do końca poznany. Pewną rolę w tym schorzeniu przypisuje się łożyskowemu (ang. *placenta growth factor*, PIGF) oraz naczyniowemu czynnikowi wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), które są zaangażowane w łożyskową angiogenezę za pośrednictwem receptorów VEGFR-1 (ang. *vascular endothelial growth factor receptor type 1*) i VEGFR-2 (ang. *vascular endothelial growth factor receptor type 2*). Ponieważ łożyska z ciąż powikłanych IUGR charakteryzują się zaburzoną angiostrukturą, Tsatsaris i wsp. zaproponowali hipotezę dla wyjaśnienia tego zjawiska, związaną

z nadprodukcją kompetetywnego VEGFR-1, która prowadzi do supresji VEGF i PlGF oraz zaburzeń angiogenezy [31].

Długotrwała, źle kontrolowana insulinozależna cukrzyca, dodatkowo powikłana nefropatią oraz retinopatią, może prowadzić do zaburzeń w mikrokrażeniu łożyskowym, a w konsekwencji do zaburzeń wzrastania płodu. W cukrzycy ciążowej leczonej za pomocą insuliny i ograniczenia spożywanych kalorii mamy do czynienia ze zmniejszeniem częstości makrosomii, ale też na drodze jatrogennej hiperinsulinemii wrasta częstość IUGR, nawet do 19,1% w porównaniu do 10,8% w grupie kontrolnej [32].

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania opisywane jest także w grupie pacjentek cierpiących na choroby serca oraz płuc prowadzące do hipoksji jak koarktacja aorty, atrezja tętnicy płucnej, czy astma. Podczas gdy obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi ciężarnej poniżej wartości 6g/dl związane jest ze zwiększonym ryzykiem zgonów wewnątrzmacicznych, umiarkowana anemia (6-10g/dl) zwiększa ryzyko IUGR [33].

- **Używki**

Jakkolwiek brak ostatecznego porozumienia dotyczącego mechanizmu w jakim palenie tytoniu hamuje wewnątrzmaciczne wzrastanie płodu, jest ono jednoznacznie związane z niską masą urodzeniową. Niezależne badania pokazały zmniejszenie o 170-200g masy urodzeniowej donoszonych noworodków matek, które w czasie ciąży wypalały powyżej 10 papierosów dziennie [34]. Natomiast wśród kobiet, które w czasie ciąży spożywały powyżej 200g alkoholu dziennie redukcja ta wynosiła od 160 do 190g [35]. Niska masa urodzeniowa obok innych malformacji wchodzi w skład płodowego zespołu alkoholowego. Szkodliwy wpływ metyloksantyn oraz teofiliny zawartych w kawie i herbacie na wzrastanie płodu nie został jednoznacznie potwierdzony w badaniach. Zaobserwowano jednak, że duże ilości (>600mg) spożywanej dziennie kofeiny (czyli 7 lub osiem filiżanek kawy) zwiększają ryzyko porodu przedwczesnego, a tym samym niskiej masy urodzeniowej [36].

- **Leki**

Wiele leków wykazuje teratogenne działanie na płód. Część z nich jak tetracykliny, warfaryna, antagoniści kwasu foliowego, hydantoina, czy lit wpływają też na wewnątrzmaciczne ograniczenie jego wzrastania i są przeciwwskazane w okresie ciąży.

- **Przerwa między ciążami**

Zauważono wzrost liczby porodów przedwczesnych oraz zmniejszenie średniej urodzeniowej masy ciała, kiedy przerwa między poprzednim porodem a kolejną ciążą wynosiła mniej niż 2 lata lub wynosiła ponad 6 lat [37].

- **Rodność**

Według obserwacji Thoulona i Combet średnia masa urodzeniowa oraz średnia masa łożyska w 40. tygodniu ciąży jest wyższa u wieloródek niż u kobiet rodzących po raz pierwszy o odpowiednio 3,4% oraz 2,5% [38].

1.5.2. Płodowe czynniki ryzyka

- **Płeć**

Około 4% zmienności w zakresie masy ciała płodu przypisywane jest płci. Masa urodzeniowa chłopców jest średnio o 140-150g wyższa niż dziewczynek. Łożyska płodów męskich są o około 2% cięższe w 40. tygodniu ciąży od łożysk płodów żeńskich. w konsekwencji IUGR może występować częściej u dziewczynek, o ile krzywa wzrastania nie zostanie zróżnicowana na płeć [24].

- **Zaburzenia chromosomalne**

Około 15% przypadków IUGR związane jest z obecnością aberracji chromosomalnych. Średnia masa noworodków z zespołem Downa wynosi 2725g i jest o 450g niższa niż w populacji dzieci zdrowych. Do znaczących zaburzeń wzrastania dochodzi u płodów z trisomią 18. i 13. pary, a średnia masa urodzeniowa to odpowiednio 2333 i 2400g [39].

- **Choroby genetyczne**

Wrodzone choroby uwarunkowane genetycznie zarówno mono- jak i wielogenowe np. achondroplazja, zespół Russella-Silvera, wrodzona łamliwość kości, rozszczep kręgosłupa, fenyloketonuria czy mukowiscydoza predysponują do występowania IUGR. Wpływ chromosomalnie związanych czynników na przebieg wzrastania najprawdopodobniej wywierany jest poprzez zmianę długości faz G1 i G2 cyklu komórkowego na skutek obecnych mutacji [1].

- **Infekcje**

Infekcje wewnątrzmaciczne odpowiadają za 10% przypadków IUGR [40]. Jeśli występują na etapie organogenezy powodują permanentną redukcję w liczbie komórek tworzących organy oraz nieodwracalne upośledzenie ich funkcji. Do najczęstszych teratogennych infekcji należy różyczka, toksoplazmoza oraz infekcja cytomegalowirusem. w dalszej kolejności znajdują się wirus *Herpes simplex*, kiła oraz infekcje bakteryjne. Wirus różyczki wywołuje stan zapalny w obrębie kosmków łożyskowych, prowadząc do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego oraz powodując zaburzenia w przepływie matczyno-płodowym, niedotlenienie i w konsekwencji IUGR. Szacuje się że 60%

noworodków z wrodzoną infekcją wirusem różyczki prezentuje urodzeniową masę ciała poniżej 10. centyla, a w przypadku infekcji cytomegalowirusem IUGR pojawiają się 35% przypadków [41].

- **Ciąża bliźniacza**

Ciąża bliźniacza jest jedną z najczęstszych przyczyn wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania. Około 20% przypadków IUGR występuje u płodów z ciąży mnogiej. Ryzyko wystąpienia SGA w ciąży bliźniaczej szacowane jest na 25% oraz na 60% w przypadku ciąży trojaczej i czworaczej [6]. Wprawdzie nie ustalono dotychczas precyzyjnej definicji niezgodności mas ciała obu płodów ani jej wpływu na rozwój dziecka, ale różnicę przekraczającą 20-25% uznaje się za istotne odchylenie [7]. w ciąży bliźniaczej częstość występowania selektywnego (dotyczącego tylko jednego płodu) ograniczenia wzrastania (sIUGR) wynosi 30% w przypadku ciąży jednokosmówkowej oraz 20% wśród ciąż dwukosmówkowych. Do zaburzeń wzrastania jednego lub obu płodów dochodzi najczęściej na drodze zaburzeń w funkcjonowaniu łożyska i ograniczenia dostaw substancji odżywczych, np. z uwagi na mniejsze łożysko jednego z płodów, nieprawidłowy błoniasty lub brzeżny przyczep pępowiny. z rozbieżnością w urodzeniowej masie ciała spotykamy się również w przypadku zespołu przetoczenia między płodami (ang. *twin to twin transfusion syndrome*, TTTS) i TAPS (ang. *twin anemia-polycythemia syndrome*).

1.5.3. Środowiskowe czynniki ryzyka

- **Czynniki socjoekonomiczne**

Nieprzychylny warunki socjoekonomiczne takie jak: niski poziom wykształcenia, wykonywanie pracy fizycznej w narażeniu na wibrację oraz hałas, długi czas pracy i stres zwiększają ryzyko niskiej masy urodzeniowej płodu. Co ciekawe, stan cywilny matki również koreluje z masą urodzeniową dziecka. w badaniach opublikowanych przez Norsa samotne matki stanowiły 1,2% w grupie kontrolnej oraz 6,9% w grupie z IUGR [42].

1.5.4. Maciczno-łożyskowe czynniki ryzyka

- **Wady macicy**

Wady macicy, jak macica podwójna, macica dwurożna, czy przegroda macicy są niezmiennie związane z występowaniem hipotrofii u płodu, odpowiadając za 1-3% przypadków IUGR [38]. Rousseau i wsp. opisują mięśniaki macicy jako czynnik występujący w 1-5% ciąż powikłanych ograniczeniem wzrastania płodu [43].

- **Wady łożyska**

Nieprawidłowości związane z płytą łożyska jak krwawienia dołożyskowe, guzy łożyska (głównie naczyńki), łożysko wrosnięte oraz przodujące, związane są ze zmniejszeniem powierzchni wymiany matczyno-płodowej, a tym samym ze zwiększonym ryzykiem IUGR. Opisano liczne przypadki aneuploidalnych łożysk, z towarzyszącymi zaburzeniami o typie trisomii (najczęściej 2, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16 i 18), które związane są ze zwiększonym ryzykiem poronień, IUGR i zgonów wewnątrzmacicznych pomimo prawidłowego kariotypu płodu. Do takiej sytuacji dochodzi na skutek nie zrównoważonego podziału materiału genetycznego na bardzo wczesnym etapie podziałów zarodkowych. Zaburzenia chromosomalne w linii komórek tworzących potem trofoblast skutkują jego mozaicyzmem i w konsekwencji utrudniają prawidłowy rozwój płodu. Gdy mozaicyzm dotyczy ponad 35% komórek łożyska zaburzenia wzrastania występują w 80%, a zgon wewnątrzmaciczny w 20-30% przypadków [44].

- **Wady sznura pępowinowego**

Nieprawidłowy przyczep pępowiny, jak przyczep brzeżny czy błoniasty zwiększają ryzyko urodzenia dziecka z niską masą ciała. Przyczep błoniasty pępowiny to sytuacja, gdy naczynia pępowinowe rozgałęziają się tuż przed łożyskiem, łącząc się z błonami płodowymi i poprzez nie wnika do łożyska. Sytuacja ta wika 1% ciąż i obserwowana jest w blisko 12% ciąż powikłanych IUGR [45]. Pojedyncza tętnica pępowinowa występuje w 1% ciąż pojedynczych oraz w 7-14% przypadków ciąż bliźniaczych. Jest to anomalia, która w 15-20% wiąże się z innymi malformacjami płodu, towarzyszy trisomiom oraz zwiększa ryzyko zaburzeń wzrastania na skutek redukcji przepływu maciczno-łożyskowego [46].

1.6. Diagnostyka wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania

Możliwe jest rozpoznanie IUGR w okresie ciąży, a podstawową metodę diagnostyczną stanowi badanie ultrasonograficzne. Nadrzędną rolę odgrywa dokładna ocena wieku ciążowego i terminu porodu w trakcie wykonanego w I trymestrze ciąży badania ultrasonograficznego (USG). Ocena wieku ciążowego na podstawie pomiaru długości ciemieniowo-siedzeniowej (ang. *crown rump length*, CRL) w przedziale 11.-14. tyg. ciąży jest niezwykle przydatna, bowiem błąd pomiarowy metody w tym okresie wynosi 4-7 dni. Ultrasonografia w II i III trymestrze ciąży umożliwia ocenę tempa wzrastania płodu w korelacji z oszacowanym w I trymestrze wiekiem ciążowym. Za pomocą seryjnych pomiarów wymiaru dwuciemieniowego (ang. *biparietal diameter*, BPD), obwodu głowy (ang. *head circumference*, HC), obwodu brzucha (ang. *abdomen circumference*, AC) i długości kości udowej (ang. *femur length*, FL) oraz przy użyciu wzorów matematycznych z uzyskanych wymiarów obliczana jest szacowana masa płodu (EFW). Seryjne ustalanie EFW lub mierzenie obwodu brzucha

plodu u kobiet w ciąży wysokiego ryzyka stanowi najlepszą metodę wykrywania zaburzeń wzrastania [7]. Wartość EFW od faktycznej urodzeniowej masy ciała w 95% przypadków może odbiegać nawet o 20%, a w pozostałych 5% ryzyko błędu przekracza 20% [6].

Krzywe wzrastania oraz siatki centylowe, w oparciu o które posługujemy się w czasie wyznaczania punktów odcięcia dla wartości masy płodu powinny być rozpatrywane w rozkładzie reprezentatywnym dla danej populacji. w tabeli 2 przedstawiono przykładowe różnice w masie urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego w różnych populacjach. Jeszcze trudniej o wiarygodne zakresy referencyjne masy płodu na poszczególnych etapach ciąży, jeśli dostępne dane pochodzą z pomiarów dzieci urodzonych przedwcześnie, w których przypadku ciąży z definicji miały nieprawidłowy przebieg, a dane te nie odzwierciedlają rzeczywistego potencjału wzrostowego dzieci.

Tabela 2. Różnice pomiędzy wartościami liczbowymi mas urodzeniowych stanowiących 10. centyl, według różnych autorów [1].

Masa urodzeniowa (g)					
Wiek ciążowy (tygodnie)	Lubchenco i wsp.[47]	Babson i wsp.[48]	Brenner i wsp.[49]	Naeye i Dixon [50]	Williams i wsp. [51]
28	860	695	770	967	727
32	1290	1351	1310	1534	1301
36	2050	2173	2190	2121	2229
38	2430	2602	2510	2570	2629
40	2630	2880	2750	2776	2848
42	3720	3039	2830	2778	2965

Dlatego standardową urodzeniową masę ciała dla danego wieku płodowego we współczesnych badaniach epidemiologicznych określono w taki sposób, aby możliwe było dokonanie oceny masy urodzeniowej nie w porównaniu z wartością średnią w populacji, ale w odniesieniu do potencjału wzrostowego oszacowanego indywidualnie dla każdego dziecka. Pojęcie optymalnej masy ciała oraz zakres jej wartości referencyjnych ustalany jest retrospektywnie na podstawie wartości uzyskanych w pomiarze ultrasonograficznym w poszczególnych momentach ciąży, naniesionych na krzywą proporcjonalną. w konsekwencji płód zidentyfikowany jako płód SGA na podstawie norm centylowych dla populacji ogólnej, ale jako prawidłowy według indywidualnie wyliczonego potencjału wzrostowego, można uznać za dziecko o fizjologicznie małych rozmiarach, które nie wiążą się z ryzykiem wystąpienia powikłań [7]. w celu potwierdzenia hipotrofii należy wykonać co najmniej 2-krotnie pomiary w odstępie około 2-3 tygodni, ponieważ wzrost jest procesem dynamicznym i pojedyncze badanie nie pozwala na rozróżnienie wymiarów i masy ciała. z uwagi na brak jednoznacznych danych wskazujących jak często i w jakich odstępach czasu należy wykonywać te badania, strategie postępowania różnią się w poszczególnych ośrodkach. Indywidualnie oszacowany nieprawidłowy potencjał wzrostowy płodu silniej koreluje z wykryciem nieprawidłowości w badaniu

dopplerowskim oraz innymi poza ultrasonograficznymi oznakami zagrożenia płodu [52]. Pozwala to na wykrycie rzeczywistego stanu patologicznego, a tym samym obniżenie liczby fałszywie dodatnich rozpoznań IUGR i związanych z tym interwencji. Kobiety z istotnymi czynnikami ryzyka ($OR > 2,0$, tabela 1) powinny zostać skierowane do seryjnych pomiarów płodu oraz podlegać ocenie przepływu w tętnicy pępowinowej od 26.-28. tygodnia ciąży.

W okresie kilku ostatnich lat zostały rozwinięte techniki badań ultrasonograficznych oparte na zjawisku Dopplera, nazwanego od nazwiska Johanna Christiana Dopplera, który po raz pierwszy dokonał tej obserwacji w 1842r. w ujęciu ultrasonograficznym zjawisko Dopplera zależy od zdolności wiązki ultradźwięków do zmiany częstotliwości, kiedy napotyka ona poruszający się przedmiot, w tym przypadku erytrocyt. Badanie Dopplerowskie jest nieinwazyjnym narzędziem pomiaru przepływu krwi w naczyniach, a za jego pomocą można zobrazować kształt fali przepływu, który jest odzwierciedleniem objętości wyrzutowej serca, podatności ścian naczyń oraz oporu, jaki stawiają one dla przepływającej krwi. Kształt fali przepływu może też być opisany wskaźnikami liczbowymi, które pozwalają zobiektywizować badania, lub prostszymi kryteriami takimi jak obecność lub brak, a także odwrócenie fali przepływu w czasie rozkurczu. Dla obiektywizacji takiego badania wprowadzono szereg współczynników liczbowych takich, jak wskaźnik skurczowo-rozkurczowy (ang. *systolic/diastolic ratio*, S/D), współczynnik pulsacji (ang. *pulsatility index*, PI) czy współczynnik oporu (ang. *resistive index*, RI).

Ponieważ w większości przypadków przyczynę IUGR stanowi niewydolność łożyska, ocena kondycji tego narządu przy użyciu badania dopplerowskiego tętnicy pępowinowej jest standardem postępowania klinicznego w różnicowaniu między IUGR a SGA [6, 7, 8]. Badanie przepływu w tętnicy pępowinowej w ciąży wysokiego ryzyka rozwoju IUGR prowadzi do zmniejszenia częstości powikłań położniczych i śmiertelności okołoporodowej noworodków [53].

Przepływ końcowo-rozkurczowy w tętnicy pępowinowej jest fizjologicznie nieobecny do 14. tygodnia ciąży. Jego pojawienie się od ok. 14.-15. tygodnia ciąży jest konsekwencją spadku oporu w krążeniu płodowo-łożyskowym. Zanik przepływu końcowo-rozkurczowego w późniejszym okresie ciąży uważany jest za wykładnik zagrożenia dobrostanu płodu. Matczyne bądź płodowe czynniki powodujące obliterację tętniczek w kosmkach ostatecznych skutkują stopniowym spadkiem przepływu późno-rozkurczowego w tętnicy pępowinowej (ang. *umbilical artery*, UA), do jego całkowitego zaniku (ang. *absent end diastolic velocity*, AEDV) a następnie odwrócenia (ang. *reversed end diastolic velocity*, REDV).

Stan hipoksji płodu powoduje centralizację krążenia, czyli zwiększenie przepływu krwi do narządów życiowo ważnych jak serce czy mózg, celem zapewnienia ich odpowiedniego utlenowania. w czasie hipoksji w tętnicy środkowej mózgu (ang. *middle cerebral artery*, MCA) dochodzi do zwiększenia przepływu krwi w rozkurczu oraz do zmniejszenia indeksu pulsacji.

Niedotlenienie na poziomie łożyska skutkuje spadkiem przepływu rozkurczowego w tętnicy pępowinowej i zwiększenia wartości współczynnika pulsacji.

Patologiczne zjawisko nieobecnego lub odwróconego przepływu późnorozkurczowego w UA wiąże się z ostrym niedotlenieniem płodu i często bezpośrednio poprzedza wystąpienie patologicznych cech zapisu kardiotokograficznego [54]. Redystrybucja przepływu (efekt oszczędzania mózgu) może być oceniana lepiej, w sposób porównywalny przy pomocy współczynnika mózgowo-pępowinowego (iloraz PI w tętnicy środkowej mózgu i PI w tętnicy pępowinowej, (ang. *cerebral-to-placental resistance ratio*, CPR) [55]. Stwierdzono, że współczynnik ten jest bardziej czuły i specyficzny w wykrywaniu stanów hipoksji płodowej od współczynników pulsacji określanych w tętnicy środkowej mózgu i pępowinowej oddzielnie [56].

1.7. Klasyfikacja wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania

Thorton i wsp. w 2004r zaproponowali klasyfikację wyróżniającą wczesny i późny IUGR, różniące się zarówno etiologią, przebiegiem, strategią działania i rokowaniem. w ślad za nim inni autorzy wypracowują konsensus ustalający granicę rozpoznania wczesnej oraz późnej formy IUGR na 32.-34. tydzień ciąży [57, 58, 59].

1.7.1. Wczesny IUGR

Najlepszą definicją wczesnego IUGR jest zaproponowana przez Vissera i obejmująca płód SGA z potwierdzonym w badaniu dopplerowskim nieprawidłowym przepływem w tętnicy pępowinowej. Wczesne zahamowanie wzrastania jest konsekwencją niedożywienia płodu spowodowanego dysfunkcją łożyska, przy czym nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej pojawia się przy 30-50% ograniczeniu jego funkcji. Niedojrzały płód na etapie II trymestru ciąży jest w stanie zaadaptować się do utraty tak dużej części łożyska oraz narastającej hipoksji, czego oznaką będzie między innymi nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej. Wczesny IUGR jest zatem jednostką chorobową ujawniającą się najczęściej w II trymestrze ciąży, którego rozpoznanie z reguły nie nastręcza trudności, ale stanowi wyzwanie terapeutyczne, gdyż zakończenie ciąży na tym etapie wiąże się z dodatkowymi powikłaniami wynikającymi z wcześniactwa [59].

Wczesny IUGR w 75% przypadków związany jest z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym w przebiegu ciąży [59]. Żadna z podjętych w przeszłości strategii terapeutycznych, jak terapia tlenowa, glikokortykosteroidy czy leczenie stosowanym w neuroprotekcji siarczanem magnezu nie przyniosły korzyści w przypadku ciąż powikłanych IUGR. Stosownym wydaje się natomiast postępowanie prewencyjne w zakresie rozwoju nadciśnienia ciążowego i profilaktycznego włączenia antykoagulantów płytkowych przed ukończeniem 16. tygodnia ciąży [6]. Takie zastosowanie kwasu acetylosalicylowego zmniejsza ryzyko wystąpienia SGA w populacji kobiet z grupy ryzyka, lub

u których stwierdzono nieprawidłowy przepływ w tętnicy macicznej w I trymestrze. Zaprzymanie palenia tytoniu przez kobietę ciężarną również wydaje się wywierać prewencyjny efekt w zakresie IUGR [8].

1.7.2. Późny IUGR

Późny IUGR odpowiada za większość zgonów wewnątrzmacicznych po 37. tygodniu ciąży. Jest to jednostka chorobowa trudna do identyfikacji i odróżnienia od płodu SGA, z uwagi na brak charakterystycznych objawów, testów identyfikacyjnych czy chorób towarzyszących. Patomechanizm opiera się na zaburzeniach o typie zarówno niedotlenienia jak i niedożywienia. Brak swoistych objawów w badaniu dopplerowskim tętnicy pępowinowej spowodowane jest faktem, że zaburzony przepływ w obrębie tego naczynia obserwujemy dopiero po wyłączeniu 30-50% funkcji łożyska [59]. Tak duża dysfunkcja jakkolwiek tolerowana przez płód i umożliwiającą przeżycie w II trymestrze, nie jest obserwowana na etapie III trymestru z uwagi na wcześniejszy zgon płodu. w późnym IUGR przepływ w tętnicy pępowinowej i indeks pulsacji naczyniowej znajdują się w wysokich granicach normy. Ponieważ nie można zróżnicować płodów z cechami późno rozwijającego się IUGR na podstawie badania dopplerowskiego tętnicy pępowinowej, wysunięto propozycję oceny w tym celu innych płodowych naczyń krwionośnych. Na skutek płodowej kompensacji dochodzi do zmian w przepływie w tętnicy środkowej mózgu, gdzie indeks pulsacji znajduje się na dolnej granicy normy. Dlatego też niektórzy autorzy proponują oznaczenia indeksu CPR jako wykładowej indeksów pulsacji w UA i MCA, który może wykazać nieprawidłowości już w obrębie tych skrajnych stanów normy przepływu w obu naczyniach. w tabeli 3 przedstawiono różnicowanie pomiędzy wczesnym i późnym ograniczeniem wzrastania [60].

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa wczesnego i późnego ograniczenia wzrastania płodu [59].

	Przyczyna	Wykrywalność	Rokowanie	Przepływ w UA
Wczesny IUGR	Niedożywienie	Wysoka	Złe	Patologiczny
Późny IUGR	Niedożywienie oraz Niedotlenienie	Niska	Dobre	Zazwyczaj prawidłowy.

IUGR - ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu

1.8. Badania przesiewowe w kierunku zaburzeń wzrastania

1.8.1. Markery biochemiczne

Wykrywalność płodów, które w przebiegu ciąży rozwiną SGA, w I trymestrze opiera się głównie na analizie matczynych czynników ryzyka i wynosi 34% przy 10% odsetku wyników fałszywie dodatnich. Stwierdzenie w I trymestrze niskich wartości: ciążowego białka osocznego a oraz wolnej podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia

IUGR. Testy te nie stanowią jednak samodzielnych narzędzi diagnostycznych. w połączeniu z analizą matczynek czynników ryzyka oznaczenia te podnoszą wykrywalność zaburzeń wzrastania do 37% przy założonym 10% pułapie wyników fałszywie dodatnich. Niewyjaśnione zwiększenie stężenia α fetoproteiny oraz inhibiny a w II trymestrze ciąży również koreluje ze zwiększą częstością IUGR [61].

1.8.2. Ocena przepływu w tętnicy macicznej

Nieprawidłowy wynik badania dopplerowskiego tętnic macicznych ($PI > 95.$ centyla lub objaw „notch”) w II i III trymestrze ciąży koreluje z IUGR w odpowiednio 75% i 25% przypadków. Czułość tej metody w wykrywaniu zaburzeń wzrastania płodu zwiększa się gdy IUGR współistnieje ze stanem przedrzucawkowym. Wskaźnik wyników fałszywie dodatnich wynosi 5-10%, dlatego proponuje się to badanie jako element badania przesiewowego [62]. Kobiety z licznymi (co najmniej trzema) czynnikami ryzyka powinny zostać kierowane do oceny dopplerowskiej tętnic macicznych pomiędzy 20.-24. tygodniem ciąży Kobiety z nieprawidłowym przepływem w tętnicach macicznych w 20.-24. tygodniu ciąży powinny być kierowane do seryjnych pomiarów płodu oraz oceny przepływów naczyniowych w UA od 26.-28. tygodnia ciąży [8].

1.8.3. Występowanie jelita hiperechogenicznego

Szacowana częstość występowania jelita hiperechogenicznego waha się od 0,2-1,8% płodów w II trymestrze. Etiologia powstania takiego obrazu nie jest do końca poznana. Jedną z teorii opiera się na obecności krwi w płynie owodniowym, która następnie ulega strawieniu przez płód dając wzmożoną echogeniczność układu pokarmowego w badaniu USG. Według innych badaczy wzrost hiperechogeniczności powstaje na skutek obniżenia zawartości wody w smółce. Rozpoznanie jelita hiperechogenicznego zwiększa ryzyko zespołu Downa (rzadziej innych aneuploidii), mukowiscydozy, IUGR oraz umieralności okołoporodowej, zaobserwowano także jego związek z wewnątrzmaciczną infekcją cytomegalowirusem [63]. Kobiety z rozpoznaniem hiperechogenicznym jelitem płodu powinny być kierowane do seryjnych pomiarów EFW, a także podlegać ocenie dobrostanu płodu przy pomocy badania dopplerowskiego UA od 26.-28. tygodnia ciąży [8].

1.8.4. Seryjne oznaczanie wysokości dna macicy

Badanie to polega na cyklicznych oznaczeniach odległości pomiędzy spojeniem łonowym a dnem macicy i nanoszeniem uzyskanych wartości na krzywe wzrostowe. Wskazanie do skierowania pacjentki na dalsze badania stanowi wynik pomiaru wysokości dna macicy poniżej 10. centyla, brak przyrostu lub zbyt wolny przyrost w kolejnych badaniach – czyli uzyskanie wyników kolejnych pomiarów odbiegających od wartości spodziewanych na podstawie przebiegu krzywej wzrostowej. Pomiar wysokości dna macicy należy traktować raczej jako metodę kontroli przebiegu ciąży niż jako

badanie przesiewowe, ponieważ jego wartość powinna opierać się na wielokrotnym, ustandaryzowanym wykonywaniu pomiarów. w codziennej praktyce pomiaru tego dokonuje się różnymi metodami, a brak standaryzacji zmniejsza dokładność uzyskanych wyników oraz ich przydatność. U niektórych pacjentek nie można dokonać pomiaru wysokości dna macicy z uwagi na otyłość lub obecność mięśniaków. U kobiet, u których ciąża wiąże się z wysokim ryzykiem np. z powodu rozpoznania IUGR w poprzedniej ciąży, w ramach podstawowej opieki zdrowotnej powinno się raczej wykonywać ultrasonograficzne badanie biometryczne [7].

1.9. Postępowanie w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu

1.9.1. Leczenie i zapobieganie

Dotychczas podejmowano wiele prób leczenia oraz zapobiegania wewnątrzmacicznemu ograniczeniu wzrastania. Prowadzono badania nad zastosowaniem między innymi kwasu acetylosalicylowego, beta-mimetyków, tlenoterapii, reżimu łóżkowego czy diet (w tym np. wysokobiałkowej, bogatej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, pełnoziarniste zboża, warzywa, owoce, o niskiej zawartości soli, o zwiększonej zawartości żelaza, cynku, wapnia, magnezu, witaminy D). Jednak żadna z tych strategii nie przyniosła znamiennych korzyści terapeutycznych i nie jest rekomendowana. Jakkolwiek stosowanie aspiryny odgrywa znaczącą rolę w profilaktyce nadciśnienia ciążowego i może zapobiegać przypadkom IUGR związanym ze współistniejącym nadciśnieniem, w przypadku izolowanych zaburzeń wrastania nie wykazuje skuteczności.[6]

1.9.2 Monitorowanie dobrostanu płodu

Ponieważ żadna z dotychczas zaproponowanych metod terapeutycznych nie okazała się skuteczna w leczeniu zaburzeń wzrastania płodu, postępowanie położnicze w przypadku rozpoznania hipotrofii płodu wiąże się z ustaleniem optymalnego terminu rozwiązania, monitorowaniem stanu płodu w czasie ciąży i porodu celem rozpoznania ewentualnej zamartwicy i bezpiecznego zakończenia ciąży. w dużym uproszczeniu można powiedzieć, że zakończenie ciąży należy rozważyć, gdy korzyści z dalszego przebywania w łonie matki są niższe niż ryzyko z tym związane. Jednocześnie brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących czasu i sposobu zakończenia ciąży powikłanej IUGR. Autorzy badania TRUFFLE sugerują rozważenie wcześniejszego zakończenia ciąży powikłanej IUGR, z uwagi na wzrastającą liczbę powikłań neurologicznych wśród dzieci urodzonych po 40. tygodniu trwania ciąży [9]. Cechy pogarszania się stanu płodu będące wskazaniem do zakończenia ciąży zwykle nie ujawniają się w tej samej kolejności, dlatego celem należytego monitorowania dobrostanu płodu z IUGR jest równoczesne wykonywanie kilku badań oceniających jego dobrostan.

Pacjentka, u której rozpoznano IUGR w 18.-22. tygodniu ciąży powinna być objęta opieką w ośrodku o III stopniu referencyjności. w takim przypadku należy rozważyć diagnostykę inwazyjną w kierunku aberracji chromosomowych oraz poszerzenie diagnostyki w kierunku infekcji toksoplazmozą,

cytomegalowirusem oraz wirusem różyczki. Pacjentki z IUGR, u których poród może wystąpić przed 34. tygodniem ciąży, powinny otrzymać sterydy celem stymulacji dojrzewania płuc płodu zgodnie z przyjętym schematem [8].

1.9.3. Monitorowanie przepływu w tętnicy pępowinowej

Zanik przepływu w rozkurczu (AEDV) lub odwrócenie przepływu późnorozkurczowego (REVD) stwierdza się głównie w przypadku IUGR o wczesnym początku, a wystąpienie zaburzeń tego typu średnio o 7 dni poprzedza ostre pogorszenie się stanu zdrowia płodu. Stwierdzenie tego typu patologicznych przepływów odznacza się dużą wartością predykcyjną dodatnią w przewidywaniu wystąpienia powikłań neonatologicznych i w 40% przypadków koreluje z wystąpieniem kwasicy noworodków. Część autorów uważa, że REVD po 32. tygodniu ciąży oraz AEDV po 34. tygodniu ciąży powinno stanowić sygnał do jej zakończenia [64].

1.9.4. Monitorowanie przepływu w tętnicy środkowej mózgu

Przeprowadzone przez Cosmi i wsp. badanie wykazało patologiczne poszerzenie światła tego naczynia u 80% płodów na 14 dni przed ostrym pogorszeniem się ich stanu zdrowia. Rozkurcz MCA pociąga za sobą zwiększenie prędkości przepływu w fazie rozkurczowej i zmniejszenie indeksu pulsacji naczyniowej, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem niezależnie od przepływu w tętnicy pępowinowej [65]. Obserwacje te wymagają jednak dalszej weryfikacji w toku badań z randomizacją. w przypadkach donoszonych płodów z IUGR, badanie dopplerowskie tętnic środkowych mózgu ma udowodnioną wartość w przewidywaniu kwasicy, a zwiększone PI (> 95. centyla) powinno skłaniać do decyzji o zakończeniu ciąży. Wzrost PI nie posiada takiej wartości predykcyjnej w przydatku ciąż niedonoszonych [8].

1.9.5. Oznaczanie objętości płynu owodniowego

Metaanaliza wyników 18 badań z randomizacją wykazała, że indeks płynu owodniowego (ang. *amniotic fluid index*, AFI) niższy niż 5 cm koreluje z nieprawidłowym wynikiem oceny noworodka w skali Apgar w 5. minucie po urodzeniu [66]. Skala Apgar to 10-cio stopniowa skala, która służy do określenia stanu zdrowia noworodka w 1., 3., 5. i 10. minucie po jego narodzinach. Skala ta została opracowana w 1953 roku i nadal jest powszechnie stosowana, będąc predykatorem dalszego rozwoju noworodka. Noworodek otrzymuje od 0 do 2 punktów za pracę serca, płuc, zabarwienie skóry, napięcie mięśni i odruchy.

Parametr określający ilość płynu owodniowego nie wykazuje czułości oraz swoistości w przypadku zaburzeń o gwałtownym przebiegu. Na 7 dni przed pogorszeniem się stanu zdrowia

płodu zmniejszona wartość AFI pojawia się jedynie w 20-30% przypadków [67]. Monitorowanie poziomu płynu owodniowego w ciąży powikłanej IUGR spełnia rolę pomocniczą [7].

1.9.6. Monitorowanie przepływu w przewodzie żylnym

Przewód żylny (ang. *ductus venosus*, DV) jest płodowym naczyniem krwionośnym łączącym brzuszny odcinek żyły pępowinowej z żyłą główną dolną z ominięciem krążenia wrotnego. Prowadzi utlenowaną krew z żyły pępowinowej w taki sposób, aby mogła ominąć sinusoidy wątroby i dostarczyć jak najwięcej tlenu do mózgu i górnej połowy ciała płodu.

Przeprowadzone przez Hecher i wsp. badania nad płodami z cechami IUGR wykazały istnienie silnej zależności pomiędzy wystąpieniem nieprawidłowych przepływów w przewodzie żylnym a kwasicą płodu stwierdzoną na drodze kordocentezy [68]. Przepływ w DV uważany jest zatem za zastępczy wykładnik równowagi kwasowo-zasadowej płodu. w wyniku badania TRUFFLE, mającego na celu analizę przydatności oceny przepływu w DV w porównaniu z metodami standardowymi – kardiokografią (KTG) w wyznaczaniu odpowiedniego terminu zakończenia ciąży powikłanej IUGR stwierdzono, że nieprawidłowy przepływ w DV przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży wraz z towarzyszącymi zaburzeniami w zapisie KTG powinien stać się wskazaniem do natychmiastowego jej zakończenia [9]

1.9.7. Badanie kardiokograficzne

Badanie częstości rytmu serca płodu opiera się na ocenie jego zmienności poprzez określanie oscylacji. Metaanaliza wyników badań dotyczących wykonywania zapisów KTG u kobiet w ciąży wysokiego ryzyka nie wykazała korzystnego efektu takiego postępowania w celu zmniejszenia śmiertelności okołoporodowej dzieci. Badanie to obarczone jest dużym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich (50%) [69]. Jednakże oscylacja milcząca (czyli według Hammachera - amplituda zmian < 2 uderzeń/min.) wiąże się ze stwierdzeniem kwasicy i ciężkiego niedotlenienia w badaniu krwi pępowinowej pobranej podczas porodu drogą cięcia cesarskiego. Zaburzeniom oscylacji towarzyszą zwykle nieprawidłowości przepływu w DV. w połowie przypadków występują one wcześniej niż utrata zmienności krótkoterminowej w zapisie KTG, w pozostałych przypadkach jest odwrotnie [67]. Zarówno badanie dopplerowskie przepływu w DV, jak i badanie kardiokograficzne uznaje się za wykładniki ostrej odpowiedzi na kwasicę płodu. Jakkolwiek subiektywna ocena zapisu KTG nie może stanowić jedyne go sposobu monitorowania przebiegu ciąży powikłanej IUGR, to komputerowa analiza kardiokogramu i wartość zmienności krótkoterminowej < 3ms jest silnym parametrem prognostycznym w przewidywaniu nagłego zgonu płodu z późnym IUGR [7].

1.9.8. Ocena profilu biofizycznego płodu

Profil biofizyczny płodu (test Manninga, ang. *biophysical profile*, BPP) to zestaw nieinwazyjnych badań płodu określających jego stan na podstawie pięciu parametrów biofizycznych:

- czynności serca płodu (ang. *fetus heart rate*, FHR),
- napięcia mięśniowego,
- liczby ruchów płodu,
- liczby ruchów oddechowych,
- ilości płynu owodniowego.

Oceny powyższych parametrów dokonuje w oparciu o badanie ultrasonograficzne oraz test niestresowy (NST), mający na celu ocenę FHR. Badania nad wartością predykcyjną BPP w kontekście zwiększonej śmiertelności okołoporodowej przynoszą sprzeczne wyniki. Część autorów uważa, że nieprawidłowe wyniki testu BPP korelują z występowaniem kwasicy u płodu [70], inni kwestionują przydatność kliniczną oceny BPP z uwagi na duży odsetek wyników fałszywie dodatnich (50%) [71], a w grupie płodów o masie poniżej 1000g również wyników fałszywie ujemnych [72]. w prawie 90% ciąż nieprawidłowości w zakresie BPP odnotowuje się dopiero 48-72 godziny po wystąpieniu zmian przepływu w DV [7]. Ocena profilu biofizycznego płodu, badanie KTG oraz badania poziomu płynu owodniowego nie powinny stanowić samodzielnych sposobów monitorowania ciąży z IUGR.

1.9.9. Zakończenie ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu

Z uwagi na brak metod leczenia i zapobiegania IUGR, jedynym skutecznym postępowaniem wpływającym na przebieg tej jednostki chorobowej jest zakończenie ciąży. Do zakończenia ciąży powinno dojść wtedy, gdy ryzyko śmierci lub uszkodzenia płodu wynikające z dalszego przebywania w łonie matki jest wyższe niż ryzyko powikłań wynikających z wcześniactwa.

Wśród zaleceń wydanych przez europejskie i amerykańskie towarzystwa naukowe brak konsensusu dotyczącego nie tylko definicji wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania, ale też czasu i sposobu zakończenia ciąży powikłanej IUGR. Do najważniejszych czynników wpływających na podejmowaną decyzję o zakończeniu ciąży jest wiek ciążowy oraz interpretacja wyników badań wykonywanych w ramach monitorowania stanu płodu. Zarówno SOGC, jak i RCOG decyzje terapeutyczne, dotyczące terminu porodu opiera o analizę przepływu w tętnicy pępowinowej. Prawidłowy przepływ w obrębie tego naczynia pozwala na odroczenie terminu porodu powyżej 37. tygodnia. Wzrost PI w tętnicy pępowinowej powyżej 2 SD przy zachowanym przepływie późnorozkurczowym jest wskazaniem do zakończenia ciąży pomiędzy 34. a 37. tygodniem. Natomiast w przypadku braku lub odwrócenia przepływu późnorozkurczowego w UA zaleca się zakończenie

cięży przed końcem 32. tygodnia lub w momencie pojawienia się nieprawidłowego przepływu w przewodzie żylnym i uzyskaniu przez płód zdolności do przeżycia (> 26. tygodnia ciąży) [7, 8]. w badaniu z randomizacją Growth Restriction Intervention Trial (GRIT) porównywano wpływ wczesnego zakończenia ciąży z jego odroczeniem na możliwie najpóźniejszy termin w ciążach zakończonych przedwcześnie (pomiędzy 24. a 36. tygodniem). Nie zaobserwowano różnic w śmiertelności noworodków ani w częstości zgonów i upośledzenia umysłowego ocenianych w 2. roku życia. Wyniki tego badania wskazywały, że pogorszenie stanu płodu nie ma bezpośredniego wpływu na jego rozwój neurologiczny w przypadku wczesnie rozwijającego się IUGR [73]. Brak jest randomizowanych badań dotyczących sposobu zakończenia ciąży powikłanej IUGR.

1.10. Następstwa wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania

Rokowanie w dużej mierze zależy od przyczyny wywołującej IUGR. Najgorsze jest w przypadku wad anatomicznych płodu, zaburzeń chromosomalnych, wrodzonych zakażeń, przy współistniejącym porodzie przedwczesnym oraz okołoporodowym niedotlenieniu płodu.

1.10.1. Krótkoterminowe następstwa IUGR

Noworodki dotknięte IUGR charakteryzują się zwiększoną umieralnością okołoporodową oraz śmiertelnością. Płody SGA obarczone są zwiększonym ryzykiem wystąpienia śródporodowych nieprawidłowości w zapisie KTG, a tym samym częstsze są porody operacyjne wykonywane w trybie pilnym. Dzieci z IUGR częściej prezentują objawy hipoksemii, hipoksji i kwasicy w okresie okołoporodowym oraz w trakcie samego porodu oraz są bardziej narażone na zespół aspiracji smółki w odniesieniu do noworodków z prawidłową masą ciała [7].

Noworodki SGA częściej rozwijają martwicze zapalenie jelit (NEC), zespół zaburzeń oddychania (RDS), przejściowe tachypnoe (przyspieszenie oddechu), hipotermię, hipoglikemię, hipokalcemię a także hiponatremię. z uwagi na przewlekłe niedotlenienie wewnątrzmaciczne u dzieci z IUGR częściej stwierdzana jest polycytemia. Związana z nią zwiększona lepkość krwi może doprowadzać do nieprawidłowego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, a tym samym pośrednio do nadciśnienia płucnego, zawałów w tkance mózgowej i NEC (jako konsekwencja przewlekłego niedotlenienia). Rozpad dużych ilości erytrocytów wywołuje z kolei hiperbilirubinemię, obserwuje się również upośledzoną czynność układu odpornościowego [74].

1.10.2. Długoterminowe następstwa IUGR

Znaczna liczba dzieci o wadze urodzeniowej poniżej 10. centyla dla danego wieku ciążowego do osiemnastego roku życia nadrabia zaległości, prawidłowo przybierając na wadze i wzrastając. Jednak dzieci, których masa w okresie płodowym znajdowała się poniżej 3. centyla zazwyczaj przez okres dzieciństwa i wczesnej młodości utrzymują niższą masę ciała i niższy wzrost niż rówieśnicy [75]. Niedotlenienie okołoporodowe w IUGR oraz poród przedwczesny prowadzą do poważnych

konsekwencji neurologicznych, jak np. częstszego występowania porażenia mózgowego, czy zaburzenia funkcji poznawczych. Jednak nawet noworodki z IUGR urodzone o czasie narażone są na problemy związane z zachowaniem i gorszymi wynikami w nauce niż dzieci z ciąży o prawidłowym przebiegu [76].

Istnieje hipoteza, że noworodki z zaburzeniami wzrastania w wieku płodowym mogą być podatne na rozwój chorób przewlekłych w życiu dorosłym. Hipoteza ta zaproponowana przez Barkera zakłada, że niekorzystne warunki środowiska wewnątrzmacicznego prowadzą do początkowo korzystnych zmian adaptacyjnych rozwijającego się płodu. Zmiany te przeważnie o charakterze naczyniowym umożliwiają przeżycie w stosunkowo trudnych warunkach wewnątrzmacicznych, jednak długoterminowo mogą skutkować rozwojem chorób w życiu dorosłym [77]. Barker opisał związek pomiędzy niską urodzeniową masą ciała a ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej w wieku późniejszym [78]. Hipoteza Barkera jest obecnie częścią teorii programowania wewnątrzmacicznego, które zakłada że zdarzenia w życiu płodowym wpływają na wyznaczenie indywidualnego wzorca procesów fizjologicznych, które rzutują na funkcje organizmu przez całe jego życie. w tabeli 4. zaprezentowano wyniki badań epidemiologicznych innych autorów dotyczących skutków programowania wewnątrzmacicznego w ciążach powikłanych niską masą urodzeniową płodu. Wśród stanów klinicznych, do których może predysponować IUGR należy wymienić nadciśnienie tętnicze, udar, cukrzycę, miażdżycę/hipercholesterolemię, zespół metaboliczny, otyłość. Jakkolwiek zależność pomiędzy chorobami wieku dorosłego i IUGR jest bardzo intrygująca, nie została ona jak dotąd ostatecznie określona.

Tabela 4. Badania epidemiologiczne nad programowaniem wewnątrzmacicznym i skutkami niskiej masy urodzeniowej w życiu dorosłym [88].

Populacja	Liczebność populacji	Skutek małej masy urodzeniowej w życiu dorosłym	Autor
Wielka Brytania	5654	Wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca	Barker i wsp. 1989 [79]
Wielka Brytania	468	Wzrost ryzyka cukrzycy typu II	Hales i wsp. 1991 [80]
Szwecja	15000	Wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca	Leon i wsp. 1998 [81]
USA	121701	Wzrost ryzyka cukrzycy typu II	Rich-Edwards i wsp. 1999 [82]
Finlandia	7086	Wzrost ryzyka nadciśnienia tętniczego	Eriksson i wsp. 2000 [83]
Szwecja	478	Wzrost ryzyka nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, nieprawidłowego profilu lipidowego	Eriksson i wsp. 2004 [84]
Holandia		Wzrost ryzyka powstania nałogów, schizofrenii i chorób afektywnych	Franzek i wsp. 2008 [85]
Chiny	1415	Wzrost ryzyka nadciśnienia tętniczego	Chen i wsp. 2013 [86]
Finlandia	13345	Wzrost ryzyka rozwoju astmy	Barker i wsp. 2013 [87]

1.11. Stres oksydacyjny

Stresem oksydacyjnym nazywamy zaburzenie równowagi między natężeniem procesów oksydacyjnych, które indukują powstawanie reaktywnych form tlenu (RFT) i przeciwdziałającym systemem obronnym – antyoksydacyjnym. Układ antyoksydacyjny reguluje produkcję aktywnych rodników tlenowych oraz bierze udział w procesach naprawczych uszkodzonych tkanek. Reaktywne formy tlenu to wolne rodniki i nadtlenki, a także mniej reaktywne ponadtlenki, które mogą zostać zredukowane do bardziej agresywnych cząstek powodujących uszkodzenie komórki. Najwięcej RTF powstaje w mitochondriach jako produkt uboczny w szeregu reakcji łańcucha oddechowego i enzymatycznej redukcji tlenu do cząsteczki wody. Czynniki zewnętrzne, takie jak promieniowanie słoneczne i jonizujące, wysokie temperatury, ultradźwięki, zanieczyszczenia środowiska oraz ksenobiotyki mają zdolność nasilania procesów prowadzących do powstawania RTF. w warunkach fizjologicznych wolne rodniki regulują przebieg wielu procesów komórkowych, różnicowanie się komórek oraz ich apoptozę, a także procesy przekazywania informacji międzykomórkowej. Na drodze aktywacji limfocytów T oraz za pośrednictwem fagocytów odkrywają rolę w przebiegu procesów zapalnych [89]. Aktywne rodniki biorą udział w patofizjologii procesów chorobowych m.in. prowadzących do rozwoju miażdżycy, nowotworów czy przewlekłych stanów zapalnych. Stężenie

wolnych rodników tlenowych przekraczające zdolności regulacyjne danego układu biologicznego doprowadza do uszkodzenia struktur komórkowych (lipidów, białek oraz DNA), skutkując zaburzeniem normalnych funkcji metabolicznych, przez co stres oksydacyjny staje się istotnym czynnikiem patogenetycznym rozmaitych schorzeń oraz istotnym mechanizmem starzenia się organizmu. Uszkodzenia lipidów doprowadzają do zmian w przepuszczalności i funkcji błon komórkowych. Zmodyfikowane oksydacyjnie białka wykryto w wielu tkankach i wykazano ich związek z rozwojem chorób nowotworowych, przewlekłej obduracyjnej choroby płuc czy reumatoidalnego zapalenia stawów [90, 91].

1.12. Mechanizmy obronne przed reaktywnymi formami tlenu

Usuwanie wolnych rodników odbywa się poprzez dwa rodzaje mechanizmów: nieenzymatyczny i enzymatyczny.

1.12.1. System nieenzymatyczny

System nieenzymatyczny tworzą substancje ochronne, które same przekazują wolnym rodnikom swoje elektrony przechodząc w postać utlenioną, która charakteryzuje się małą reaktywnością i tym samym uniemożliwiają utlenianie innych składników. Związki te reagują z wolnymi rodnikami zabezpieczając komórki przed reakcjami wolnorodnikowymi. Substancje te najczęściej dostarczane są do organizmu wraz z pożywieniem. Do antyoksydantów zaliczamy:

- beta-karoten i trans-retinol (prowitamina i witamina A)
- kwas askorbinowy (witamina C),
- alfa-tokoferol (witamina E),
- karotenoidy (alfa-karoten, likopen, luteina),
- ksantofile,
- egzogeny koenzym Q₁₀,
- polifenole,
- cholesterol i jego pochodne (prowitamina i witamina D3),
- pochodne estronu i estradiolu,
- glutation,
- cysteinę,
- neopterynę,
- kwas moczowy,
- kreatyninę.

1.12.2. System enzymatyczny

System enzymatyczny tworzony jest przez wyspecjalizowane enzymy, które odpowiadają za reakcje eliminacji wolnych rodników oraz zapobiegają ich powstawaniu. Główne enzymy szeregu antyoksydacyjnego to:

- Dysmutazy ponadtlenkowe (ang. *superoxide dismutases*, SODs) to metaloenzymy, które katalizują proces dysmutacji anionu ponadtlenkowego ($O_2^{\bullet-}$) do tlenu cząsteczkowego (O_2) i nadtlenu wodoru (H_2O_2). Dlatego też są kluczowym elementem chroniącym komórki przed stresem oksydacyjnym, a tym samym przed chorobami z nim związanymi (np. przed miażdżycą i sepsą). w zależności od rodzaju kofaktora, wyróżniamy trzy typy tych enzymów: miedziowo-cynkowe (Cu/Zn), manganowe (Mn) oraz żelazowe (Fe). Natomiast w zależności od miejsca występowania enzymy te można podzielić na: cytoplazmatyczne (Cu-Zn-SOD), mitochondrialne (Mn-SOD) oraz zewnątrzkomórkowe (które odpowiedzialne są za aktywność katalityczną w surowicy).
- Katalaza (CAT) będąca enzymem z grupy oksydoreduktaz, to wszechobecny enzym antyoksydacyjny, który znajduje się w większości komórek oddychających tlenowo. Enzym ten jest zaangażowany w detoksykację nadtlenu wodoru (H_2O_2), reaktywnych form tlenu, które są toksycznymi produktami zarówno normalnego metabolizmu tlenowego jak i patologicznej produkcji RTF. CAT jest odpowiedzialna za przekształcanie dwóch cząsteczek H_2O_2 do tlenu cząsteczkowego i wody (aktywność katalityczna). Ponadto enzym ten ma aktywność peroksydacyjną, w której niskocząsteczkowe alkohole służą jako donory elektronów. U ludzi najwyższe stężenie CAT opisano w wątrobie, nerkach i erytrocytach, które są miejscami najwyższej dekompozycji nadtlenu wodoru.
- Peroksydaza glutationowa (ang. *glutathione peroxidase*, GPX) należąca do rodziny enzymów wykazujących aktywność peroksydazy, których główną funkcją jest chronienie komórek przed utlenianiem przez nadtenki powstające w trakcie procesów biochemicznych. Peroksydaza glutationowa redukuje zarówno nadtlenek wodoru, jak i nadtenki organiczne.
- Reduktaza glutationu (ang. *glutathione reductase*, GR) katalizuje przemianę disulfidu glutationu w glutation kosztem utleniania dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu.

Stopień aktywności antyoksydacyjnej poszczególnych składników tego układu jest trudny do oszacowania ze względu na krótki okres półtrwania wolnych rodników. Do pośrednich metod określania sprawności układu antyoksydacyjnego zalicza się m.in. analityczne oznaczenie stężenia poszczególnych substancji jak np. witamin, czy aktywności enzymów antyoksydacyjnych w surowicy krwi. Parametrami określającymi sumarycznie status antyoksydacyjny ustroju jest całkowita zdolność

antyutleniająca osocza (ang. *the ferric reducing ability of plasma*, FRAP) rozumiana jako wypadkowa zdolność antyoksydacyjna badanej próbki do przeciwdziałania określonemu ładunkowi utleniającemu [92]. Innym pośrednim wskaźnikiem potencjału antyoksydacyjnego jest stężenie aldehydu malonowego biorącego udział w procesie peroksydacji lipidów [93].

1.13. Wpływ stresu oksydacyjnego na organizm

Stres oksydacyjny ma zdolność uszkodzania białek, lipidów oraz kwasów nukleinowych oraz bierze udział w wielu procesach patologicznych toczących się w obrębie naszego organizmu. W miarę wzrostu liczby badań nad zagadnieniem stresu oksydacyjnego lista chorób powiązanych z działaniem RTF wciąż się wydłuża. Wymienia się tu choroby układu sercowo-naczyniowego, gdzie na skutek utleniania lipoprotein niskiej gęstości (z ang. *low-density lipoprotein*, LDL) dochodzi do powstawania blaszki miażdżycowej w obrębie śródbłonna naczyniowego, co w konsekwencji staje się przyczyną hipoksji oraz utrudnia reperfuzję np. po zawale serca czy udarze mózgu. Bartosz postuluje udział stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie choroby niedokrwiennej serca, kardiomiopatii, martwiczego zapalenia jelit, miażdżycy, retinopatii, nadciśnieniu tętniczym oraz stanie przedrzucawkowym, zapalnych chorobach naczyń krwionośnych, zapaleniu kłębuszków nerkowych a także zawału serca [90].

Udział stresu oksydacyjnego podkreśla się w przypadku licznych chorób neurologicznych jak choroba Parkinsona, Alzheimerera czy Huntingtona. Neurony dopaminergiczne w sposób szczególny narażone są na działanie stresu oksydacyjnego. Zachodzi w nich proces syntezy i metabolizmu dopaminy, w czasie którego w obrębie mitochondriów wytwarza jest duża ilość wolnych rodników tlenowych. Badania *post mortem* przeprowadzone na mózgach osób chorujących na chorobę Parkinsona wykazały znamienne podwyższony poziom produktów peroksydacji lipidów i białek oraz obniżony poziom żelaza i glutationu [94]. Etiopatogeneza choroby Alzheimerera jest wieloczynnikowa i składają się na nią czynniki genetyczne, substancje neurotoksyczne, odczyny zapalne, obecność glinu a także RTF. w osoczu osób chorujących na Alzheimerera stwierdza się zwiększona ilość produktów peroksydacji lipidów a w erytrocytach utlenionej formy glutationu [95]. w mózgu tych chorych zaobserwowano wzrost peroksydacji białek i zmiany w mitochondrialnym DNA [96]. Utlenianie kwasów nukleinowych może prowadzić do rozwoju chorób nowotworowych, w których stres oksydacyjny oprócz uszkodzenia DNA prowadzi do patologicznego działania cytokin oraz sygnałów komórkowych, a także nieprawidłowej proliferacji i metabolizmu komórkowego. Uszkodzenie DNA na drodze utleniania prowadzi do procesu mutagenyzy, kancerogenezy i starzenia się komórek. w komórkach nowotworowych zidentyfikowano ponad 100 produktów powstałych w wyniku utleniania DNA. Dezaktywacja białek oraz układów enzymatycznych a także funkcji błon komórkowych oraz ich depolaryzacji w połączeniu z uszkodzeniami w obrębie mitochondriów

i obniżeniem poziomu adenosynotryfosforanu (ATP) prowadzi do rozpadu lub zaburzeń w budowie krwinek czerwonych i rozwoju anemii. w opinii Bartosza stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w rozwoju anemii sierpowatej i anemii Fanconiego [90].

1.14. Wpływ stresu oksydacyjnego na przebieg ciąży

W okresie ciąży istnieje duże zapotrzebowanie na tlen zarówno ze strony matki, jak i rozwijającego się płodu. Reaktywne formy tlenu powstające zarówno w organizmie matki, jak i płodu stymulują replikację, różnicowanie i dojrzewanie powstających komórek. [97] Odpowiednia podaż RFT reguluje procesy prawidłowej implantacji i rozwoju zarodkowego, odpowiedzi immunologicznej matki oraz steroidogenezy. Natomiast nadprodukcja RFT prowadzi do embriopatii i poronień oraz zaburzeń w funkcjonowaniu śródbłonnka naczyń łożyska i zaburzeń w wymianie matczyno-płodowej. Zwyródnienia w obrębie łożyska skutkują rozwojem nadciśnienia indukowanego ciążą, stanu przedrzucawkowego, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania, zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego a tym samym niskiej masy urodzeniowej dziecka [97, 98]. w I trymestrze ciąży przebiegającej w sposób fizjologiczny obserwujemy nasilenie procesów oksydacyjnych, a w trakcie jej trwania zachodzi dalsze stopniowe nasilenie reakcji stresu oksydacyjnego związane z peroksydacją lipidów i produkcją wolnych rodników w mitochondriach [98]. Żywieniowe i środowiskowe czynniki towarzyszące ciąży mogą się przyczyniać do intensyfikacji wspomnianych procesów i stwarzać zagrożenie dla rozwijającego się płodu.

Udział RFT w przebiegu IUGR został wielokrotnie potwierdzony, dokładna patogeneza tego zjawiska nie została do końca wyjaśniona. Zrozumienie roli zaburzeń równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej w patofizjologii IUGR jest istotna dla opracowania nowych strategii leczenia i postępowania.

2. Cel pracy

Celem badania jest określenie zależności występowania markerów stresu oksydacyjnego od sposobu zakończenia ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu.

Problemy badawcze:

Postawiono następujące problemy badawcze:

- Jakie zależności istnieją pomiędzy poziomem markerów stresu oksydacyjnego we krwi obwodowej a występowaniem IUGR?
- Jaki jest związek pomiędzy występowaniem markerów stresu oksydacyjnego we krwi obwodowej w ciążach powikłanych IUGR a sposobem zakończenia ciąży (niepowikłany poród drogami natury lub cięcie cesarskie)?
- Jakie związki występują pomiędzy punktacją w skali Apgar jako niezależnym markerem stanu zdrowia noworodka w 1., 3., i 5. minucie po urodzeniu, a poziomem markerów stresu oksydacyjnego we krwi obwodowej oraz sposobem zakończenia ciąży powikłanej IUGR?

3. Materiał i metody

Zgodę na przeprowadzenie badań nr KBET/324/B/2014 wydała Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w dniu 21.01.2014. Badanie przeprowadzono ze środków finansowych pracy statutowej o nr K/ZDS/004712, przyznanych przez Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

3.1. Materiał

3.1.1. Grupa badana

Badanie miało charakter prospektywny, kohortowy i objęło 80 kobiet ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Położnictwa i Perinatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w okresie od 01.04.2014-01.02.2015. Do badania włączono kobiety w ciąży donoszonej pomiędzy 37. a 41+6. tygodniem ciąży. w badaniu zastosowano dobór losowy pacjentek. Udział w badaniu był dobrowolny, a pacjentki zostały poinformowane o istocie i celowości jego wykonania oraz wyraziły pisemną zgodę na wzięcie w nim udziału. Możliwość rezygnacji z dalszego udziału przysługiwała na każdym etapie trwania badania.

W badaniu wyodrębniono:

- Grupę pierwszą (I, badaną, n=40) – kobiety w ciąży powikłanej IUGR.
- Grupę drugą (II, kontrolną, n=40) – kobiety w ciąży fizjologicznej.

W grupie I rozpoznanie postawiono na podstawie badania ultrasonograficznego określającego masę płodu poniżej 10. centyla dla danego wieku ciążowego datowanego na podstawie badania USG w I trymestrze ciąży. Masę ciała płodu oszacowano na podstawie formuły zaproponowanej przez Hadlock i wsp. opartej na pomiarze czteroparametrowym obejmującym wymiar dwuciemienny i obwód głowy, odwód brzucha oraz długość kości udowej [99]. Pomiar został wykonany dwukrotnie przez dwóch niezależnych położników w celu zminimalizowania ryzyka błędnej diagnozy, a wartości oszacowanej w ten sposób masy płodu odniesiono do siatki centylowej zaproponowanej przez Doubilet i wsp [100]. Warunkiem późniejszego włączenia pacjentek do badania było potwierdzenie niskiej (znajdującej się poniżej 10. centyla dla wieku ciążowego) urodzeniowej masy ciała dziecka.

Grupę II stanowiło 40 kobiet, u których ciąża przebiegała bez uchwytnych powikłań oraz chorób towarzyszących.

Elementami wykluczającymi udział w badaniu były choroby przewlekłe rozpoznane przed ciążą lub w trakcie jej trwania, wady strukturalne oraz chromosomalne płodu, infekcje wewnątrzmaciczne, palenie tytoniu oraz ciąża wielopłodowa.

Cel pracy został osiągnięty w oparciu o poniższe analizy.

- Analizę dokumentacji medycznej pacjentek i ocenę poniższych parametrów klinicznych dotyczących matki w okresie okołoporodowym:
 - wiek oraz wykształcenie,
 - liczba przebytych ciąż oraz porodów,
 - leki stosowane w czasie trwania ciąży,
 - nałogi,
 - wynik ostatniego przedporodowego badania USG (w tym ocena szacowanej masy płodu (EFW), współczynnika mózgowo-pępowinowego (CPR), maksymalnej kieszonki pływowej (MVP)),
 - wynik badań laboratoryjnych (w tym morfologii oraz jonogramu rutynowo oznaczanych w oddziale w okresie okołoporodowym),
 - sposobu zakończenia ciąży.

- Analizę dokumentacji medycznej noworodka i ocenę poniższych parametrów klinicznych dotyczących dziecka w okresie okołoporodowym:
 - Płci,
 - masy urodzeniowej oraz długości ciała,
 - punktacji w skali Apgar w 1., 3. i 5. minucie po urodzeniu.
- Ocenę wybranych parametrów stresu oksydacyjnego w surowicy krwi kobiet ciężarnych:
 - aktywność katalazy (CAT),
 - aktywność dysmutazy nadtlenkowej (SOD),
 - całkowitą zdolność antyoksydacyjną osocza (FRAP).

W celu dokonania analizy sposobu zakończenia ciąży w obrębie badanych grup I i II wyodrębniono 3 podgrupy:

- a) kobiety, które rodziły siłami natury (PSN);
- b) kobiety, których poród odbył się na drodze pierwotnego cięcia cesarskiego (wykonywanego ze wskazań elektrywnych, pozapłoźniczych, bez towarzyszącego zagrożenia płodu, PCC);
- c) kobiety, których ciąża zakończyła się wtórnym cięciem cesarskim (wykonywanym w trakcie trwania porodu, z uwagi na pogarszający się stan płodu lub brak postępu porodu, WCC).

Dodatkowo przeanalizowano wpływ indukcji porodu na wyniki uzyskane w poszczególnych grupach.

3.1.2. Materiał biologiczny

Celem przeprowadzania analiz biochemicznych wybranych parametrów stresu oksydacyjnego pobrano krew żylną z żyły łokciowej, którą następnie odwirowano w temp 4°C, przez okres 15 minut, przy obrotach około 2 000 x g. Zebrane osocze mrożono do temperatury -20°C do 30 min. po odwirowaniu.

Testy enzymatyczne służące oznaczeniu aktywności katalazy i dysmutazy nadtlenkowej wykonane zostały przy użyciu zestawów firmy Cayman: Calalase Assay Kit 7(07002-480) oraz Superoxide Dismutase Assay Kit (706002-480) zgodnie z instrukcją producenta. Oznaczenia biochemiczne wykonano w Zakładzie Biochemii Ogólnej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

3.2. Wykonanie oznaczeń

Oznaczanie aktywności katalazy oparte jest na jej właściwościach peroksydacyjnych. Polega na reakcji enzymu z metanolem w obecności optymalnego stężenia H_2O_2 . Powstały w wyniku reakcji formaldehyd mierzony jest kolorymetrycznie przy użyciu Purpaldu jako chromogenu. Barwnik ten tworzy specyficzne bezbarwne ugrupowania z aldehydami, które w trakcie oksydacji stają się fioletowe. Przy pomocy tego zestawu można oznaczyć aktywność CAT w surowicy. Czułość metody wynosi 2-35 nmol/min./ml, natomiast wariancja między poszczególnymi oznaczeniami wynosi 3,8%

Oznaczenie aktywności CAT w surowicy pacjentek wymagało wykonania krzywej standardowej (niezbędnej do wyliczenia aktywności CAT dla poszczególnych próbek) oraz oznaczenia absorbancji badanych próbek. Na płytkę 96-dołkową dodawano w duplikatach po 20 μ l/dołek danego standardu (o końcowym stężeniu formaldehydu 0-75 μ M), próbki bądź kontroli pozytywnej. Następnie dodawano po 100 μ l/dołek buforu do analizy oraz 30 μ l/dołek metanolu. Reakcje zapoczątkowano poprzez dodanie do użytych dołków 20 μ l/dołek nadtlenu wodoru. Następnie inkubowano na wytrząsarce do płytek w temperaturze pokojowej przez 20 min. Po zakończonej inkubacji dodano 30 μ l/dołek wodorotlenku potasu (KOH), by zakończyć reakcję. Następnie dodano 30 μ l/dołek chromogenu i inkubowano 10 min. w temperaturze pokojowej na wytrząsarce do płytek. Po upływie tego czasu dodano 10 μ l/dołek nadjodanu potasu i inkubowano 5 min. analogicznie jak wcześniej. Następnie odczytano absorbancję przy długości fali 540nm używając czytnika płytek Tecan Spectra Fluor Plus.

Mechanizm oznaczania aktywności SOD oparty jest na reakcjach redox. Oksydaza ksantynowa generuje aniony ponadtlenkowe ($O_2^{\bullet-}$), które następnie przekształcane są przez dysmutazy ponadtlenkowe do tlenu cząsteczkowego (O_2). w trakcie tego procesu żółta sól tetrazolowa przekształcana jest do fioletowego barwnika formazanowego. Im większa aktywność SOD w surowicy, tym większa ilość powstającego barwnika, która mierzona jest kolorymetrycznie za pomocą czytnika płytek. Przy użyciu kitu można oznaczyć aktywność wszystkich trzech typów dysmutaz ponadtlenkowych. Zakres czułości metody wynosi 0,005-0,05 U/ml SOD, natomiast wariancja między poszczególnymi oznaczeniami wynosi 3,7%.

Oznaczenie aktywności SOD w surowicy pacjentek wymagało wykonania krzywej standardowej (niezbędnej do wyliczenia aktywności SOD dla poszczególnych próbek) oraz oznaczenia absorbancji badanych próbek. Na płytkę 96 dołkową dodano w duplikatach po 10 μ l/dołek danego standardu (o końcowej aktywności SOD 0-0,05 U/ml) bądź 10 μ l/dołek próbki. Następnie do wszystkich dołków dodano po 200 μ l/dołek detektora cząsteczek. Reakcje zapoczątkowano przez dodanie 20 μ l/dołek oksydazy ksantynowej i delikatnie wymieszano na wytrząsarce do płytek. Inkubowano przez 30 min. w temperaturze pokojowej. Odczytano absorbancję przy długości fali 450 nm w czytniku płytek Tecan Spectra Fluor Plus

Pomiar FRAP wykorzystywany do określenia potencjału antyoksydacyjnego surowicy i innych płynów ustrojowych przeprowadzono za pomocą metody Benziego i Straina zmodyfikowanej do pomiarów na płytce 96-dołkowej [101]. w technice tej jony Fe^{3+} redukowane są przez zawarte w surowicy antyoksydanty do jonów Fe^{2+} , które tworzą kompleks z TPZT (chlorowodorek 2,4,6-tripirydyliotiazyny), oznaczany spektrofotometrycznie przy długości fali wynoszącej 590 nm. Intensywność barwy jest proporcjonalna do zawartości jonów Fe^{2+} i odpowiada zawartości wszystkich przeciwutleniaczy obecnych w próbce osocza.

Celem wykonania krzywej standardowej sporządzono serię dziesięciu roztworów FeSO_4 w wodzie o stężeniu od 0 mM do 1 mM. Zmieszano 20,875 ml 300 mM buforu octanowego pH 3,6 i 2,05 ml 10mM TPTZ i roztwór naniesiono w objętości 200 μl na płytkę 96-dołkową (dwie serie po dziesięć dołków). Do kolejnych dołków dodano po 16,5 μl kolejnych rozcieńczeń FeSO_4 (w duplikatach). Pomiar potencjału redukcyjnego badanych próbek surowicy przeprowadzano dwukrotnie w triplikatach. Zmieszano 20,875 ml 300 mM buforu octanowego pH 3,6, 2,05 ml 10mM TPTZ oraz 2,05 ml 20 mM FeCl_3 i roztwór naniesiono w objętości 200 μl na płytkę 96-dołkową. Do kolejnych dołków dodano po 16,5 μl kolejnych próbek surowicy oraz wodę destylowaną (próbka ślepa). Delikatnie zamieszano roztwory przez poruszanie płytką i inkubowano w ciemności w temperaturze pokojowej przez 20 minut. Pomiar przeprowadzano przy długości fali 590 nm korzystając z czytnika płytek Spectra Fluor Plus TECAN wraz z oprogramowaniem Magellan2.

3.3. Analiza statystyczna

Charakterystyki opisowe badanych grup przedstawiono podając liczności oraz wartości odsetkowe dla zmiennych skategoryzowanych oraz wartości średnie, odchylenie standardowe (SD), mediany i rozstęp ćwiartkowy (Q_3-Q_1) dla zmiennych o charakterze ciągłym.

Do porównań zmiennych skategoryzowanych weryfikowano spełnienie warunku liczebności oczekiwanych >5 . w przypadku kiedy warunek ten był spełniony dla co najmniej 75% porównywanych komórek do analiz statystycznych wykorzystano test chi-kwadrat, natomiast w przypadku naruszenia tego warunku poziom istotności statystycznej wyliczano wykorzystując test dokładny Fishera.

W sytuacjach kiedy porównywano zmienne wyrażone na skali przedziałowej (wiek, czas trwania ciąży, badane stężenia) w pierwszym kroku analizy weryfikowano zgodność badanych rozkładów zmiennych z rozkładem normalnym za pomocą testu Shapiro-Wilka. w sytuacji kiedy warunek zgodności został spełniony w analizach porównawczych wykorzystywano testy parametryczne (test t-Studenta dla jednorodnych lub niejednorodnych wariancji w zależności od spełnienia warunku jednorodności wariancji badanego testem Levena), natomiast jeśli nie

obserwowano normalności rozkładów - testy nieparametryczne (do porównania dwóch prób - test Manna-Whitneya).

W celu określenia czy stężenia markerów stresu oksydacyjnego różnią się w podgrupach zdefiniowanych przez rozpoznanie IUGR oraz przez sposób rozwiązania ciąży (z poprzedzającą indukcją porodu lub bez niej), oraz aby odpowiedzieć na pytanie, czy wpływ IUGR na markery stresu oksydacyjnego zależy od sposobu rozwiązania porodu (lub indukcji porodu) wykorzystano dwuczynnikową analizę wariancji w układzie czynnikowym, w którym badano istotność interakcji pomiędzy czynnikami włączonymi do modelu. Występowanie istotnej interakcji pokazałoby, że wpływ IUGR na markery stresu oksydacyjnego zależy od sposobu rozwiązania ciąży. Do porównania stężeń pomiędzy zdefiniowanymi podgrupami wykorzystano test *post-hoc* Tukeya dla różnych N.

W przeprowadzonych analizach statystycznych weryfikowano także, który z badanych parametrów ma wpływ na ryzyko 1) wystąpienia gorszego stanu zdrowia noworodka (zdefiniowanego jako wynik w skali Apgar w 1 minucie <9) lub 2) konieczności zakończenia ciąży wtórnym cięciem cesarskim. Do tego celu wykorzystano model regresji logistycznej. Ryzyko szacowano w oparciu o iloraz szans. Jako potencjalne determinanty badano IUGR, zdolność antyoksydacyjną osocza (FRAP), aktywność dysmutazy nadadtlenkowej (SOD) oraz katalazy (CAT), szacowaną masę płodu (EFW), współczynnik mózgowo-pępowinowy (CPR) i wymiar największej kieszonki płynu owodniowego (MVP). Zbudowano modele jednozmiennne oraz wielozmiennne, w których jako potencjalne najważniejsze zmienne zakłócające uznano wiek matki, kolejność ciąży oraz, w ograniczeniu do analiz oceniających ryzyko gorszego wyniku Apgar, sposób rozwiązania porodu. Dopasowanie modeli regresji logistycznej oceniano testem Hosmera i Lemeshowa.

Analizy statystyczne wykonano za pomocą oprogramowania IBM SPSS Statistics, wersja 22.0.0.1. Ryciny wygenerowano w oprogramowaniu Statistica StatSoft Inc. wersja 10. Za kryterium istotności statystycznej przyjęto poziom $\alpha = 0,05$.

4. Wyniki

4.1. Ogólna charakterystyka badanej grupy

Badaniami, zgodnie z założeniem, objęto łączną liczbę 80 kobiet i ich dzieci. w grupie tej znalazło się 40 dzieci, które spełniały postawione kryteria IUGR oraz 40 dzieci z prawidłową urodzeniową masą ciała. Charakterystykę matek dzieci włączonych do badania w obydwu badanych grupach przedstawiono w Tabeli 5. Średni wiek matek badanych dzieci wynosił 33,1 lat w grupie dzieci bez IUGR i 32,2 lat w grupie dzieci z IUGR. Największą część badanych w obu grupach stanowiły kobiety z wykształceniem średnim. Były to głównie matki w pierwszej lub drugiej ciąży. w grupie dzieci bez IUGR przeważał nieco odsetek kobiet, które były w czwartej i kolejnej ciąży (17,5% vs 7,5%). Żadne z porównywanych cech matek nie różniły się istotnie statystycznie. Matki pytano także o występowanie nałogów. Żadna z matek nie deklarowała nałogów.

Tabela 5 . Charakterystyka matek w zależności od wystąpienia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.

	bez IUGR (n=40)		IUGR (n=40)		p
wiek matki [lata]					
średnia, SD	33,1*	4,9	32,2	5,6	$p^{\text{MW}}=0,399$
mediana, Q ₁ -Q ₃	32,5	8,0	32,0	9,0	
wykształcenie (n, %)					
zawodowe	11	27,5%	10	25,0%	df=2 $p^{\text{chi}}=0,961$
średnie	15	37,5%	16	40,0%	
wyższe	14	35,0%	14	35,0%	
kolejność ciąży (n, %)					
1	13	32,5%	15	37,5%	df=3 $p^{\text{chi}}=0,601$
2	15	37,5%	16	40,0%	
3	5	12,5%	6	15,0%	
4+	7	17,5%	3	7,5%	
kolejność porodu (n, %)					
1	17	42,5%	19	47,5%	$p^{\text{F}}=0,609$
2	18	45,0%	18	45,0%	
3	4	10,0%	1	2,5%	
4	1	2,5%	2	5,0%	

(*-test Shapiro-Wilka $p<0,05$; MW -test Manna-Whitneya; df -liczba stopni swobody; chi - test chi-kwadrat, F - test dokładny Fishera; n – liczba kobiet, p – przedział ufności; SD – odchylenie standardowe, Q₁-Q₃ – pierwszy i trzeci kwartył)

Kolejno porównano parametry ciąży w zależności od występowania IUGR wśród urodzonych dzieci. Zaobserwowano, że dzieci z IUGR odznaczały się krótszym czasem trwania ciąży (38 vs 39 tygodni, $p<0,001$) oraz w mniejszym odsetku podlegały indukcji porodu (15% vs 35%, $p=0,039$). Nie obserwowano natomiast innych znamiennych różnic ocenianych parametrów ciąży pomiędzy grupami (Tabela 6). Pacjentki w obu grupach nie różniły się pod względem częstości przyjmowanych leków (mikronizowanego progesteronu i dydrogesteronu). Wszystkie pacjentki deklarowały spożywanie preparatów witaminowych

Tabela 6 . Parametry ciąży w zależności od wystąpienia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.

	bez IUGR (n=40)		IUGR (n=40)		p
czas trwania ciąży [tydzień]					
średnia, SD	39,3*	1,3	38,1*	1,1	p ^{MW} <0,001
mediana, Q ₃ -Q ₁	39,0	3,0	38,0	2,0	
indukcja porodu (n, %)					
nie	26	65,0%	34	85,0%	df=1
tak	14	35,0%	6	15,0%	p ^{chi} =0,039
sposób rozwiązania ciąży (n, %)					
poród siłami natury	18	45,0%	12	30,0%	df=2 p ^{chi} =0,189
pierwotne cięcie	13	32,5%	21	52,5%	
cesarskie					
wtórne cięcie	9	22,5%	7	17,5%	
cesarskie					
przyjmowanie dydrogesteronu					
nie	36	90,0%	38	95,0%	p ^F =0,675
tak	4	10,0%	2	5,0%	
przyjmowanie mikronizowanego progesteronu					
nie	37	92,5%	35	87,5%	p ^F =0,712
tak	3	7,5%	5	12,5%	

(*-test Shapiro-Wilka $p<0,05$; MW -test Manna-Whitneya; df -liczba stopni swobody; chi - test chi-kwadrat, F - test dokładny Fishera; n – liczba kobiet, p – przedział ufności; SD – odchylenie standardowe, Q₁-Q₃ – pierwszy i trzeci kwartył)

Badane dzieci oceniano także pod względem parametrów zmierzonych w badaniu ultrasonograficznym. Porównywane grupy dzieci różniły się wyraźnie szacowaną masą płodu (EFW) wyrażoną w centylach (IUGR vs bez IUGR: 5 vs 56 centyl, $p<0,001$) oraz odsetkiem dzieci, dla których współczynnik płodowo-łożyskowy (CPR) wynosił poniżej 1,08 (odpowiednio: 45% vs 17,5%, $p=0,015$). w grupie z IUGR stwierdzono wyższy odsetek ciąż, w przebiegu których maksymalna kieszonka płynu owodniowego (MVP) miała mniej niż 2 cm, jednak obserwowana różnica nie była statystycznie istotna (Tabela 7).

Tabela 7. Parametry USG w zależności od rozpoznania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.

	bez IUGR (n=40)		IUGR (n=40)		p
Szacowana masa płodu (EFW) [centyl w stosunku do wieku ciążowego]					
średnia, SD	55,9	24,3	5,48*	2,6	p ^{MW} <0,001
mediana, Q ₃ -Q ₁	59,0	39,0	5,5	5,0	
Współczynnik płodowo-łożyskowy (CPR) (n, %)					
<1,08	7	17,5%	18	45,0%	df=1
>=1,08	33	82,5%	22	55,0%	p ^{chi} =0,015
Maksymalna kieszonka płynu owodniowego (MVP) (n, %) [cm]					
<2	10	25,0%	16	40,0%	df=1
2-8	30	75,0%	24	60,0%	p ^{chi} =0,232

(*-test Shapiro-Wilka $p<0,05$; MW -test Manna-Whitneya; df -liczba stopni swobody; chi - test chi-kwadrat, EFW - ang. *estimated fetal weight*, szacowana masa płodu; MVP - ang. *maximum vertical pocket*, maksymalna kieszonka plynowa; n – liczba kobiet; p – przedział ufności; SD – odchylenie standardowe; Q₁-Q₃ – pierwszy i trzeci kwartył)

Charakterystykę dzieci włączonych do badania przedstawiono w Tabeli 4. w grupach IUGR i bez IUGR stwierdzono podobny odsetek dziewczynek i chłopców, natomiast pozostałe parametry różnicowały grupy. Dzieci z IUGR miały istotnie niższą urodzeniową masę ciała zarówno

w wartościach bezwzględnych jak i w entylach ocenianych w stosunku do wieku ciążowego, także w ocenie urodzeniowej długości ciała oraz stanu klinicznego po urodzeniu mierzonego skalą Apgar zarówno w 1. minucie po urodzeniu, jak i w kolejnych badanych punktach czasu (3. i 5. minucie). w ocenie w skali Apgar w grupie i przeważały dzieci z niższą punktacją (Tabela 8).

Tabela 8. Charakterystyka dzieci włączonych do badania w zależności od rozpoznania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.

	bez IUGR (n=40)		IUGR (n=40)		p
pleć dziecka (n, %)					
dziewczynka	20	50,0%	18	45,0%	df=1 p ^{chi} =0,654
chłopiec	20	50,0%	22	55,0%	
masa urodzeniowa [gramy]					
średnia, SD	3465,0	370,0	2419,5	171,6	p ^{tn} <0,001
mediana, Q ₃ -Q ₁	3425,0	445,0	2445,0	225,0	
masa urodzeniowa [centyl w stosunku do wieku ciążowego]					
średnia, SD	54,7*	26,3	3,7	2,7*	p ^{MW} <0,001
mediana, Q ₃ -Q ₁	53,0	45,5	3,5	4,0	
długość ciała [cm]					
średnia, SD	55,5	2,6	50,3	1,7*	p ^{tn} =0,001
mediana, Q ₃ -Q ₁	55,5	3,0	50,5	8,0	
Apgar - 1 min. (n, %)					
7	0	0,0%	2	5,0%	df=3 p ^{chi} =0,037
8	2	5,0%	8	20,0%	
9	5	12,5%	8	20,0%	
10	33	82,5%	22	55,0%	
Apgar - 3 min. (n, %)					
8	1	2,5%	4	10,0%	p ^F =0,002
9	1	2,5%	10	25,0%	
10	38	95,0%	26	65,0%	
Apgar - 5 min. (n, %)					
8	0	0,0%	2	5,0%	p ^F =0,012
9	0	0,0%	5	12,5%	
10	40	100,0%	33	82,5%	

(df -liczba stopni swobody; chi - test chi-kwadrat; tn – test t-Studenta dla niejednorodnych wariancji; *-test Shapiro-Wilka p<0,05; MW - test Manna-Whitneya; F - test dokładny Fishera; n – liczba kobiet; p – przedział ufności; SD – odchylenie standardowe; Q1-Q3 – pierwszy i trzeci kwartyl)

W przebiegu realizowanego badania oceniano także markery stresu oksydacyjnego. Zaobserwowano, że w grupie matek, które urodziły dzieci z IUGR występowały niższe wartości wszystkich spośród badanych markerów, tj. całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza, dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy. Wszystkie stwierdzane różnice były statystycznie istotne (Tabela 9).

Tabela 9. Markery stresu oksydacyjnego w zależności od rozpoznania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.

	bez IUGR (n=40)		IUGR (n=40)		p
Całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza [umol]					
średnia, SD	570,6	83,1	510,4	83,5	p ⁱ =0,002
mediana, Q ₃ -Q ₁	583,6	92,9	482,6	96,4	
Dysmutaza ponadtlenkowa [umol]					
średnia, SD	1,70*	0,41	1,42	0,51	p ^{MW} =0,010
mediana, Q ₃ -Q ₁	1,63	0,47	1,40	0,66	
Katalaza [umol]					
średnia, SD	332,6	120,9	199,0	118,7	p ⁱ <0,001
mediana, Q ₃ -Q ₁	321,6	130,3	183,1	195,1	

(tj -test t-Studenta dla jednorodnych wariancji; *-test Shapiro-Wilka $p<0,05$; MW -test Manna-Whitneya; p – przedział ufności; SD – odchylenie standardowe; Q₁-Q₃ – pierwszy i trzeci kwartył)

Tabela 10. Parametry morfologiczne krwi matek w zależności od rozpoznania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.

	bez IUGR (n=40)		IUGR (n=40)		p
leukocyty w ciąży [tys.]					
średnia, SD	9,6	2,4	9,9	3,0	$p^{\text{ti}}=0,667$
mediana, Q ₃ -Q ₁	9,5	2,3	10,2	3,6	
leukocyty w ciąży					
<=15 tys	38	95,0%	39	97,5%	$p^{\text{F}}=1,000$
>15 tys	2	5,0%	1	2,5%	
erytrocyty w ciąży [mln]					
średnia, SD	4,3	0,6	4,0	0,6	$p^{\text{MW}}=0,032$
mediana, Q ₃ -Q ₁	4,4	0,9	3,9	1,1	
erytrocyty w ciąży					
<3,5 mln	4	10,0%	8	20,0%	df=1 $p^{\text{chi}}=0,348$
=>3,5 mln	36	90,0%	32	80,0%	
hemoglobina w ciąży [g/dl]					
średnia, SD	11,8	0,9	11,6	1,0	$p^{\text{ti}}=0,348$
mediana, Q ₃ -Q ₁	11,8	1,5	11,5	1,9	
hemoglobina w ciąży					
<11,0 g/dl	9	22,5%	13	32,5%	df=1 $p^{\text{chi}}=0,453$
=>11,0 g/dl	31	77,5%	27	67,5%	
hematokryt w ciąży [%]					
średnia, SD	38,7	3,1	37,8	4,3	$p^{\text{tn}}=0,304$
mediana, Q ₃ -Q ₁	39,0	5,0	38,0	7,0	
hematokryt w ciąży					
<34	2	5,0%	6	15,0%	$p^{\text{F}}=0,263$
=>34	38	95,0%	34	85,0%	
 płytki krwi w ciąży [tys.]					
średnia, SD	177,0*	54,3	172,5*	56,8	$p^{\text{ti}}=0,532$
mediana, Q ₃ -Q ₁	175,5	66,0	169,0	73,0	
 płytki krwi w ciąży					
<100 tys	1	2,5%	1	2,5%	$p^{\text{F}}=1,000$
100-400 tys	39	97,5%	39	97,5%	

(tj - test t-Studenta dla jednorodnych wariancji; F - test dokładny Fishera; MW - test Manna-Whitneya; df - liczba stopni swobody; chi - test chi-kwadrat; tn - test t-Studenta dla niejednorodnych wariancji; *- test Shapiro-Wilka $p<0,05$; p – przedział ufności)

Analizie poddano także parametry morfologiczne krwi matek (Tabela 10). Spośród badanych parametrów grupy IUGR i bez IUGR różniły się znacząco stężeniem erytrocytów (grupa IUGR miała niższe stężenia niż grupa bez IUGR, $p=0,032$), jednakże kiedy przeanalizowano odsetek matek, który spełniał kryterium normy, obserwowane różnice nie były statystycznie istotne.

W stosunku do badanej grupy posiadano także informacje na temat niektórych parametrów biochemicznych krwi. Zaobserwowano, że grupa matek dzieci z IUGR miały nieco niższe (ale statystycznie istotne) stężenia sodu. Stężenia potasu, oraz odsetek kobiet, który spełniał kryteria normy nie były statystycznie istotne pomiędzy grupami (Tabela 11).

Tabela 11. Parametry biochemiczne krwi w zależności od rozpoznania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.

	bez IUGR (n=40)		IUGR (n=40)		p
Na [mmol/l]					
średnia, SD	139,5	3,4	137,7	3,1	
mediana, Q ₃ -Q ₁	140,0	6,0	138,0	5,0	$p^{\text{ti}}=0,016$
Na [mmol/l]					
<134	1	2,5%	2	5,0%	
134-145	38	95,0%	38	95,0%	
>145	1	2,5%	0	0,0%	$p^{\text{F}}=1,000$
K [mmol/l]					
średnia, SD	4,2	0,5	4,4*	0,5	
mediana, Q ₃ -Q ₁	4,1	0,6	4,6	0,9	$p^{\text{ti}}0,171$
K [mmol/l]					
<3,9	8	20,0%	9	22,5%	
3,9-5,0	29	72,5%	28	70,0%	
>5,0	3	7,5%	3	7,5%	$p^{\text{F}}=1,000$

(tj - test t-Studenta dla jednorodnych wariancji; F - test dokładny Fishera; * - test Shapiro-Wilka $p<0,05$; p – przedział ufności;)

W celu oceny skuteczności indukcji porodu pomiędzy grupami dzieci z IUGR i bez IUGR porównano grupy pod względem odsetka dzieci, u których indukcja zakończyła się porodem siłami natury. Ze względu na małą liczbę ciąż, u których zastosowano indukcję porodu, na założonym poziomie istotności statystycznej badanie nie pozwoliło na udowodnienie obecności różnic pomiędzy grupami (Tabela 12).

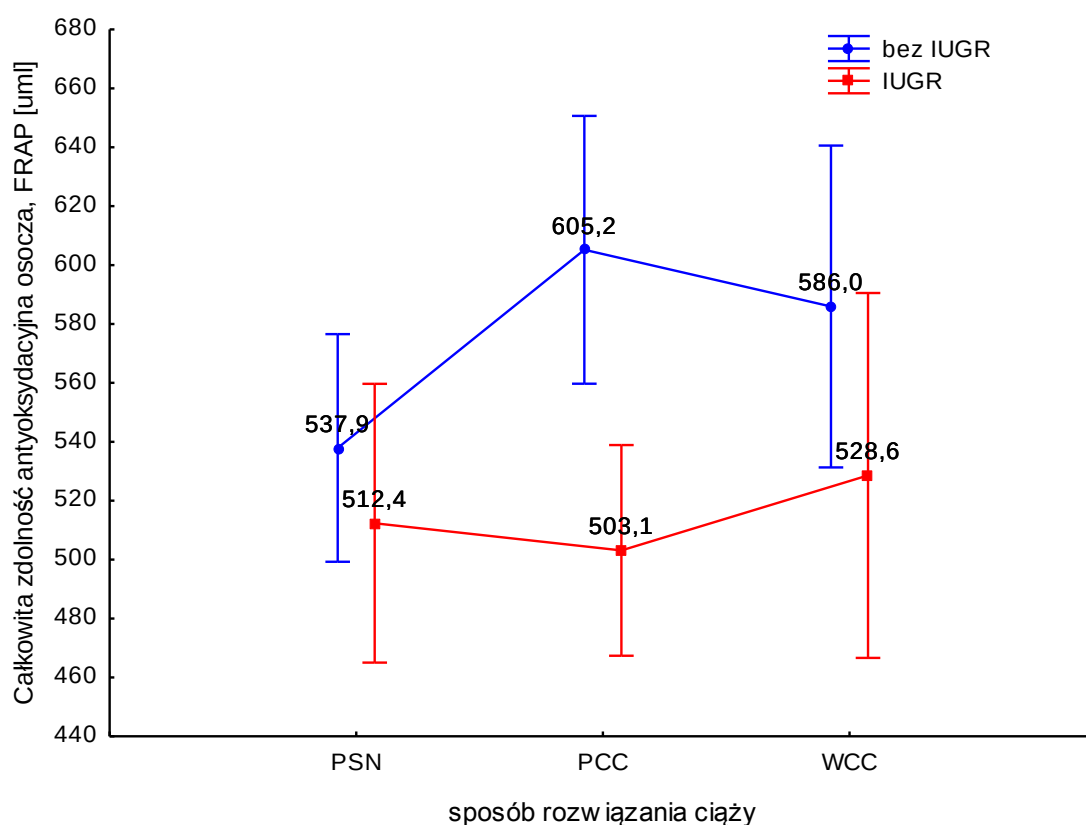
Tabela 12. Sposób rozwiązania ciąży w grupie, w której zastosowano indukcję porodu.

	bez IUGR (n=40)		IUGR (n=40)		p
indukcja zakończona porodem siłami natury (n,%)	10	71,4%	5	83,3%	
indukcja zakończona wtórnym cięciem cesarskim (n, %)	4	28,6%	1	16,7%	$p^{\text{F}}=1,000$

(F - test dokładny Fishera; p – przedział ufności;)

4.2. IUGR i sposób rozwiązania ciąży a markery stresu oksydacyjnego.

W kolejnej części analiz starano się odpowiedzieć na pytanie, czy poziom badanych markerów stresu oksydacyjnego wpływa na występowanie IUGR oraz sposób zakończenia ciąży. Starano się zaobserwować, czy stężenia markerów stresu oksydacyjnego różnią się w podgrupach zdefiniowanych przez rozpoznanie IUGR oraz sposób rozwiązania ciąży. Badając całkowitą zdolność oksydacyjną osocza (FRAP) potwierdzono wcześniejsze obserwacje pokazujące wyższe stężenia FRAP w grupie matek dzieci bez IUGR. Zaobserwowano także, że w grupie dzieci, które urodzone zostały przez planowane cięcie cesarskie (PCC), stężenia FRAP były wyższe jeśli nie rozpoznano IUGR w porównaniu z matkami dzieci z IUGR. Brak istotnej interakcji nie pozwolił na udowodnienie, że wpływ IUGR na sposób rozwiązania ciąży zależał od poziomu FRAP. (Wykres 3, Tabela13).



Wykres 3. Całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

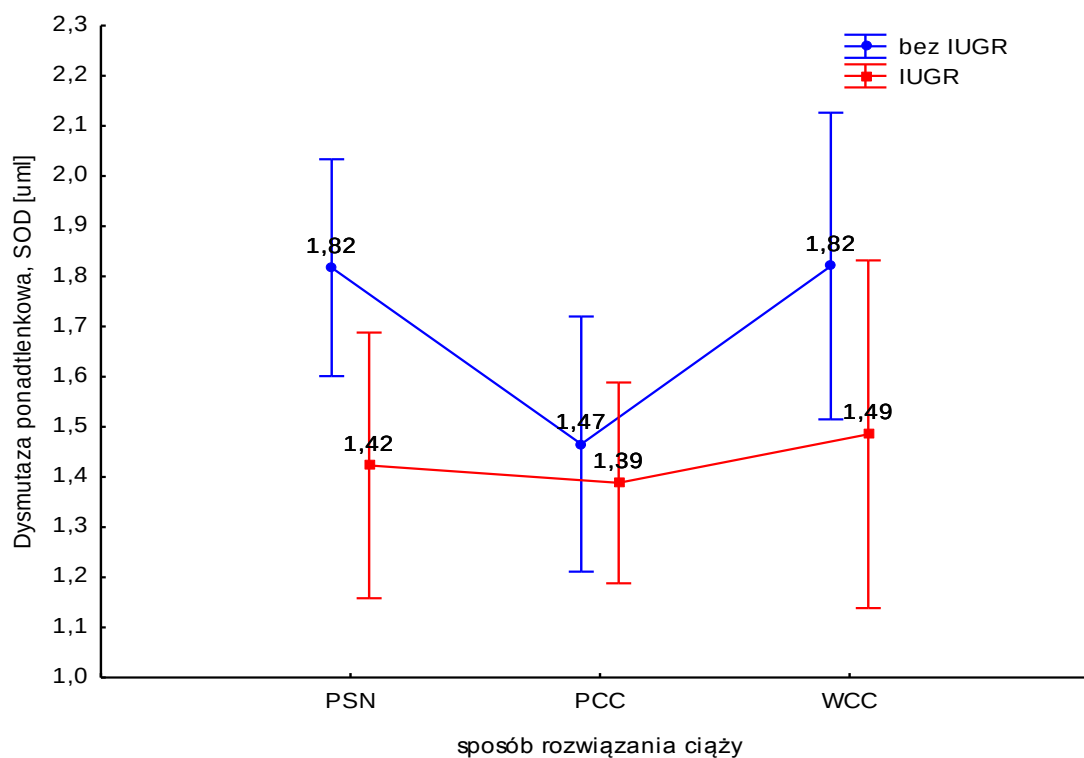
(PSN - poród siłami natury, PCC -pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; wartości średnie, wąsy odpowiadają SD, $p_{interakcji}=0,198$; PCC+bez IUGR vs PCC+IUGR $p<0,05$; pozostałe porównania $p>0,05$)

Tabela 13. Całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

rozpoznanie IUGR	sposób rozwiązania ciąży	całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza [μml]			
		n	średnia	błąd standardowy	95% PU
bez IUGR	PSN	18	537,9	19,4	499,3 576,6
bez IUGR	PCC	13	605,2	22,8	559,7 650,6
bez IUGR	WCC	9	586,0	27,4	531,3 640,6
IUGR	PSN	12	512,4	23,7	465,0 559,7
IUGR	PCC	21	503,1	18,0	467,4 538,9
IUGR	WCC	7	528,6	31,1	466,7 590,5

(n – liczba dzieci; IUGR – ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; PSN - poród siłami natury, PCC - pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; PU – przedział ufności)

Kolejno przeanalizowano, czy poziom dysmutazy ponadtlenkowej i rozpoznanie IUGR wpływa na sposób zakończenia ciąży (Wykres 4, Tabela 14). Pomimo obserwowanych różnic w przebiegach krzywych, ograniczona liczebność próby nie pozwoliła na uzyskanie istotności statystycznej, co tym samym nie pozwoliło na potwierdzenie badanej zależności. Podobnie nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w wyodrębnionych podgrupach.



Wykres 4. Dysmutaza ponadtlenkowa w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

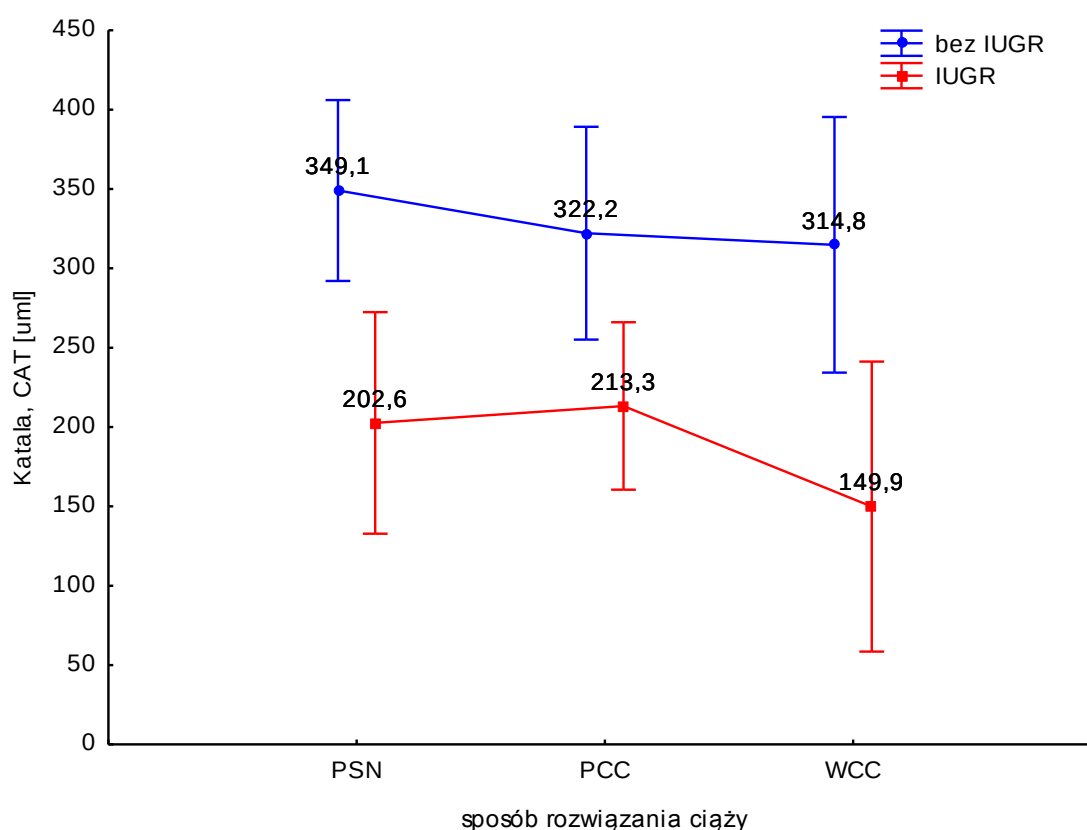
(PSN - poród siłami natury, PCC - pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; wartości średnie, wąsy odpowiadają SD, $p_{\text{interakcji}}=0,378$; wszystkie porównania $p>0,05$)

Tabela 14. Dysmutaza ponadtlenkowa w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

rozpoznanie IUGR	sposób rozwiązania ciąży	Dysmutaza ponadtlenkowa, SOD [umol]			
		n	średnia	błąd standardowy	95% PU
bez IUGR	PSN	18	1,82	0,11	1,60 2,03
bez IUGR	PCC	13	1,47	0,13	1,21 1,72
bez IUGR	WCC	9	1,82	0,15	1,51 2,13
IUGR	PSN	12	1,42	0,13	1,16 1,69
IUGR	PCC	21	1,39	0,10	1,19 1,59
IUGR	WCC	7	1,49	0,17	1,14 1,83

(n – liczba dzieci; IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; PSN - poród siłami natury, PCC -pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; PU – przedział ufności)

Próba udowodnienia, że wpływ IUGR na sposób rozwiązania ciąży zależy od stężenia katalazy także nie dała statystycznie istotnych wyników (Wykres 5, Tabela 15). Szczegółowa analiza różnic pomiędzy podgrupami pokazała, że matki dzieci bez IUGR urodzonych siłami natury miały statystycznie istotne, wyższe stężenia katalazy w porównaniu do każdej podgrupy w zależności od typu porodu matek dzieci z IUGR.



Wykres 5. Katalaza w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

(PSN - poród siłami natury, PCC -pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; wartości średnie, wąsy odpowiadają SD, $p_{interakcji}=0,714$; $p<0,05$ dla porównania grupy bez IUGR + PSN z każdą z grup dzieci z IUGR; dla pozostałych porównań $p>0,05$)

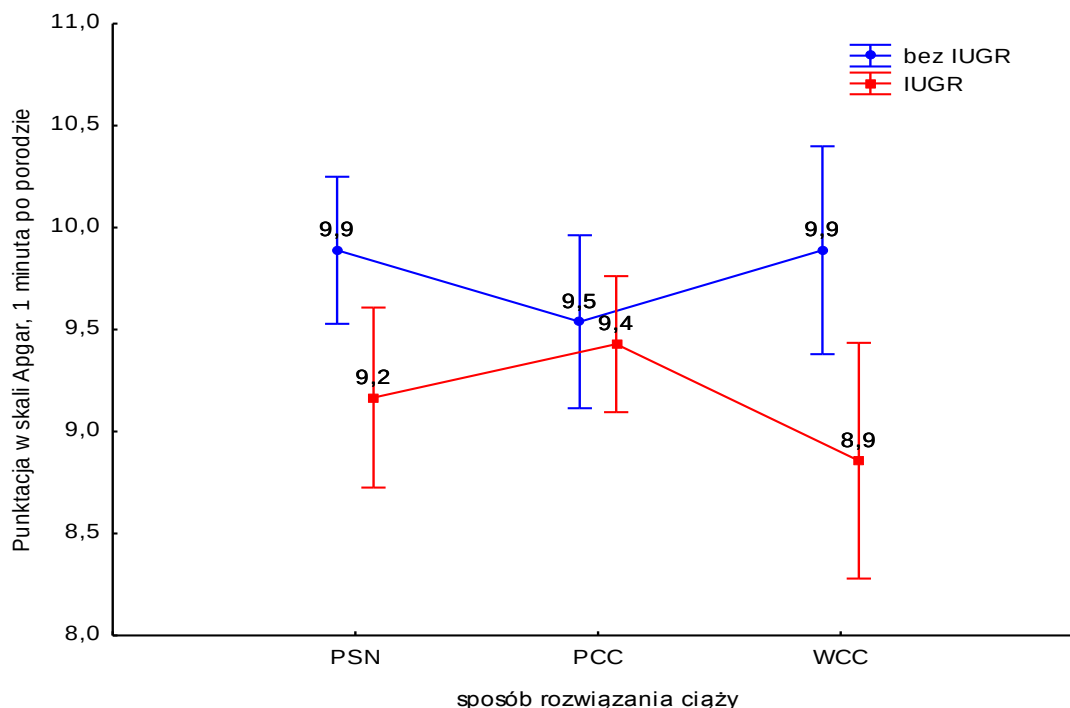
Tabela 15. Katalaza w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

rozpoznanie IUGR	sposób rozwiązania ciąży	Katalaza [uml]			
		n	średnia	błąd standardowy	95% PU
bez IUGR	PSN	18	349,1	28,6	292,1 406,1
bez IUGR	PCC	13	322,2	33,6	255,1 389,2
bez IUGR	WCC	9	314,8	40,4	234,3 395,4
IUGR	PSN	12	202,6	35,0	132,8 272,4
IUGR	PCC	21	213,3	26,5	160,5 266,0
IUGR	WCC	7	149,9	45,9	58,5 241,2

(n – liczba dzieci; IUGR – ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; PSN - poród siłami natury, PCC - pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; PU – przedział ufności)

4.3. IUGR i sposób rozwiązania ciąży a wyniki w skali Apgar

W kolejnej grupie analiz starano się zweryfikować, czy istnieje związek pomiędzy punktacją w skali Apgar a rozpoznaniem IUGR oraz sposobem zakończenia ciąży. Pod uwagę wzięto punktację w skali Apgar ocenianą w 1., 3. i 5. minucie po porodzie dziecka. Dla Apgar w 1. minucie po porodzie największą różnicę obserwowano pomiędzy dziećmi IUGR i bez IUGR w grupie tych, u których wykonano wtórne cięcie cesarskie (8,9 vs 9,9 pkt. w skali Apgar), jednak żadna z różnic nie była statystycznie istotna (Wykres 6, Tabela 16). Nie potwierdzono także obecności interakcji pomiędzy badanymi cechami.



Wykres 6. Punktacja w skali Apgar, 1. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

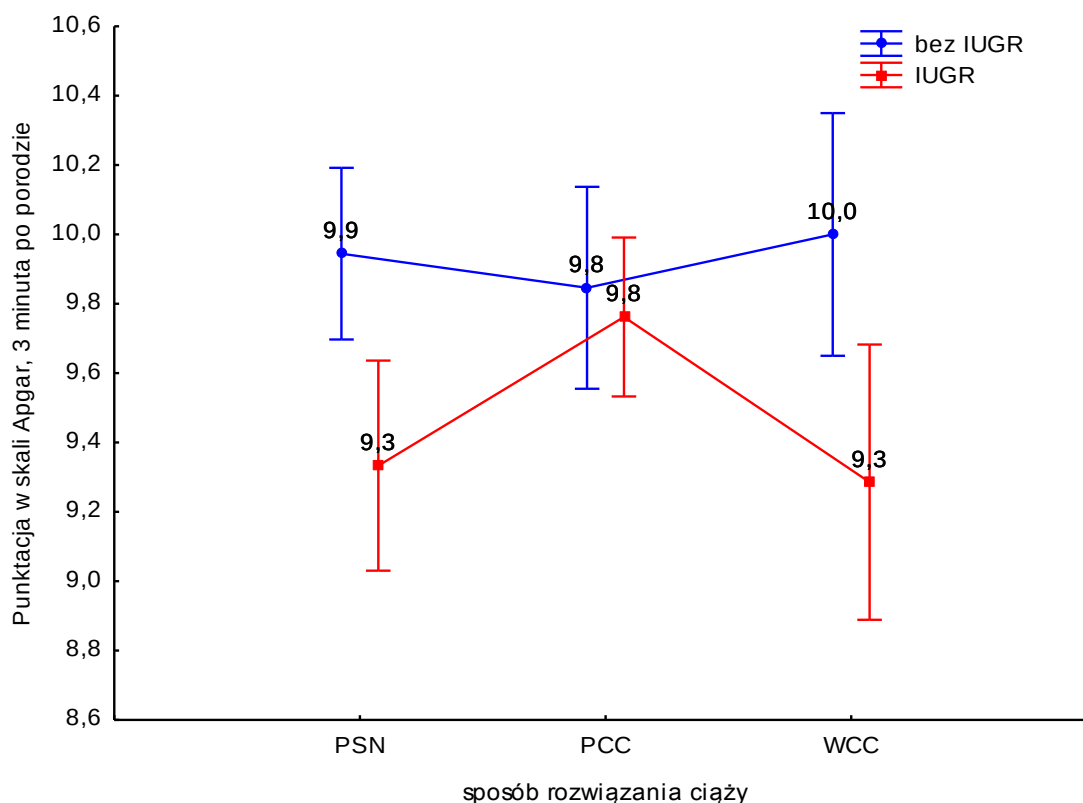
(PSN - poród siłami natury, PCC - pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; wartości średnie, wąsy odpowiadają SD, $p_{interakcji}=0,110$; dla wszystkich porównań $p>0,05$)

Tabela 16. Punktacja w skali Apgar, 1. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

rozpoznanie IUGR	sposób rozwiązania ciąży	Punktacja w skali Apgar, 1 minuta po porodzie			
		n	średnia	błąd standardowy	95% PU
bez IUGR	PSN	18	9,9	0,2	9,5 10,2
bez IUGR	PCC	13	9,5	0,2	9,1 10,0
bez IUGR	WCC	9	9,9	0,3	9,4 10,4
IUGR	PSN	12	9,2	0,2	8,7 9,6
IUGR	PCC	21	9,4	0,2	9,1 9,8
IUGR	WCC	7	8,9	0,3	8,3 9,4

(n – liczba dzieci; IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; PSN - poród siłami natury, PCC -pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; PU – przedział ufności)

Kolejno analizie poddano wyniki w skali Apgar uzyskane przez dzieci w 3. minucie po porodzie. Także i tutaj największe różnice pomiędzy dziećmi z IUGR i bez IUGR obserwowano w grupie tych, które urodzone zostały wtórnym cięciem cesarskim, jednakże i w tej grupie analiz żadna z obserwowanych różnic nie osiągnęła istotności statystycznej. Analiza interakcji, choć także nieistotna statystycznie ($p=0,073$) sugerowała, że wpływ IUGR na stan zdrowia noworodka może zależeć od sposobu rozwiązania ciąży (Wykres 7, Tabela 17).



Wykres 7. Punktacja w skali Apgar, 3. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

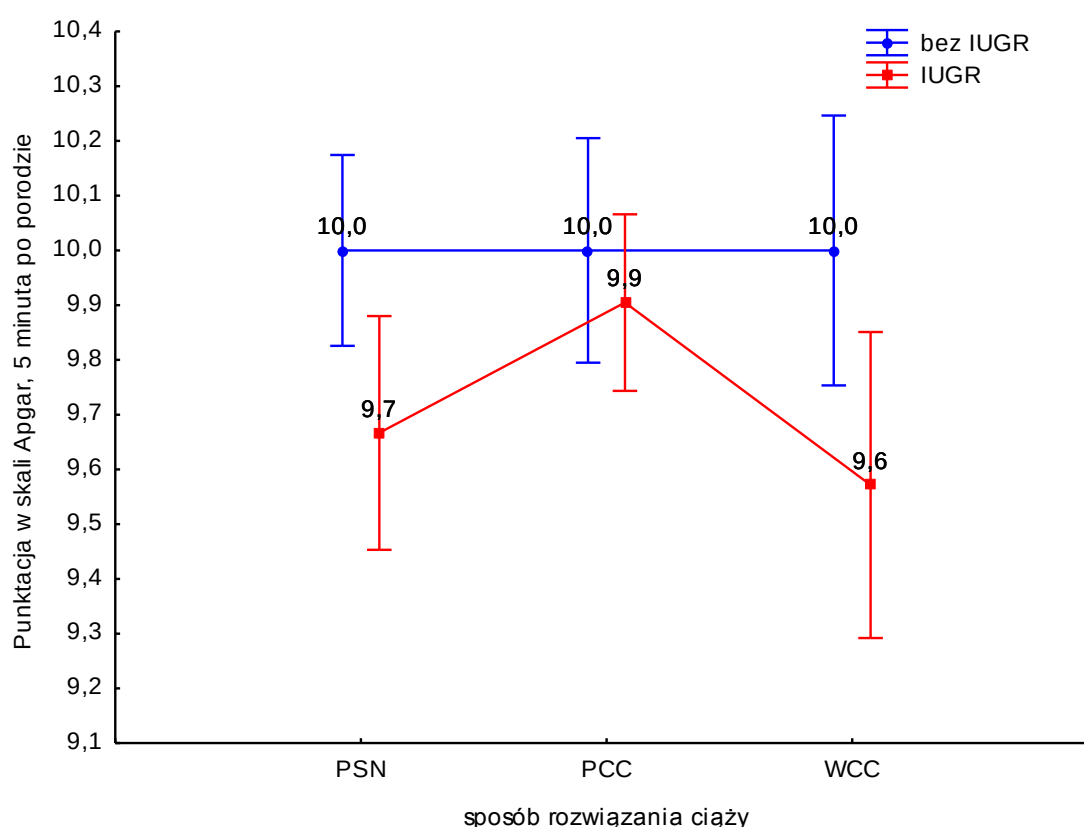
(PSN - poród siłami natury, PCC -pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; wartości średnie, wąsy odpowiadają SD, pinterakcji=0,073; dla wszystkich porównań $p>0,05$)

Tabela 17. Punktacja w skali Apgar, 3. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

rozpoznanie IUGR	sposób rozwiązania ciąży	Punktacja w skali Apgar, 3 minuta po porodzie			
		n	średnia	błąd standardowy	95% PU
bez IUGR	PSN	18	9,9	0,1	9,7 10,2
bez IUGR	PCC	13	9,8	0,1	9,6 10,1
bez IUGR	WCC	9	10,0	0,2	9,7 10,3
IUGR	PSN	12	9,3	0,2	9,0 9,6
IUGR	PCC	21	9,8	0,1	9,5 10,0
IUGR	WCC	7	9,3	0,2	8,9 9,7

(n – liczba dzieci; IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; PSN - poród siłami natury, PCC -pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; PU – przedział ufności)

Analiza wyników skali Apgar w 5. minucie po porodzie nie pokazała obecności statystycznie istotnych różnic ani obecności interakcji. Natomiast należy zauważyć, że utrzymany został charakter obserwowanych różnic pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami (Wykres 8, Tabela 18).



Wykres 8. Punktacja w skali Apgar, 5. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

(PSN - poród siłami natury, PCC -pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; wartości średnie, wąsy odpowiadają SD, $p_{interakcji}=0,269$; dla wszystkich porównań $p>0,05$)

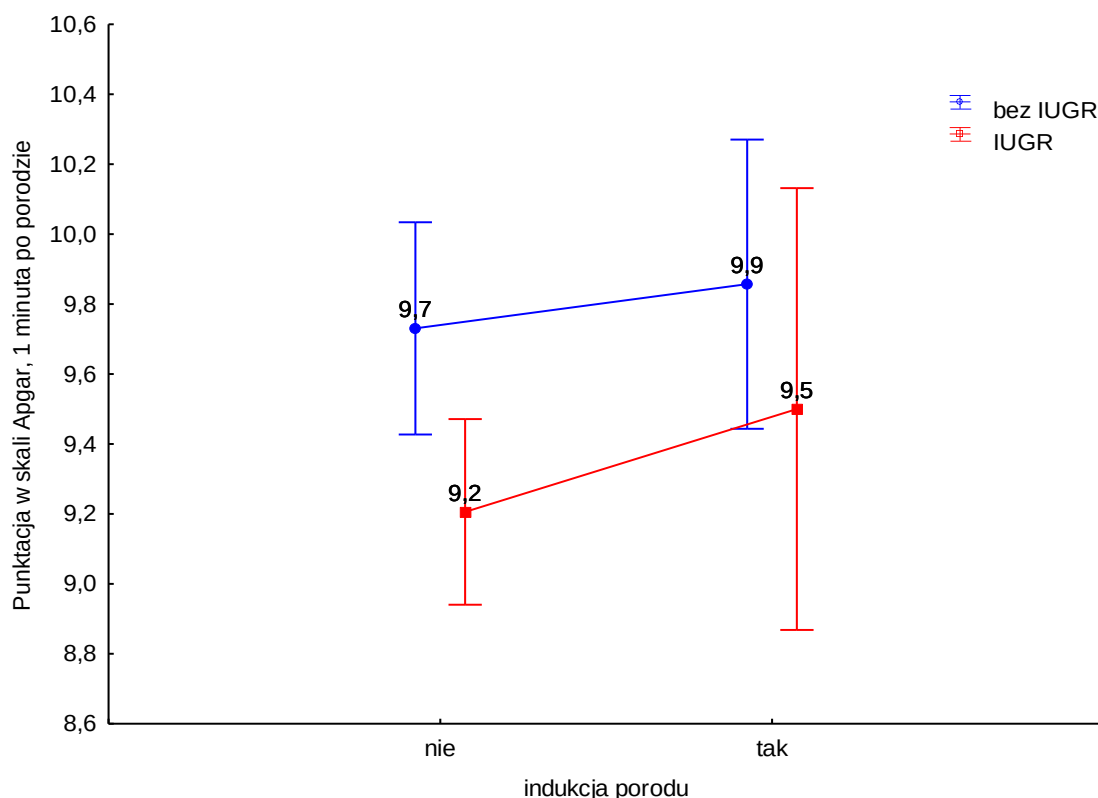
Tabela 18. Punktacja w skali Apgar, 5. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

rozpoznanie IUGR	sposób rozwiązania ciąży	Punktacja w skali Apgar, 5 minuta po porodzie			
		n	średnia	błąd standardowy	95% PU
bez IUGR	PSN	18	10,0	0,1	9,8 10,2
bez IUGR	PCC	13	10,0	0,1	9,8 10,2
bez IUGR	WCC	9	10,0	0,1	9,8 10,2
IUGR	PSN	12	9,7	0,1	9,5 9,9
IUGR	PCC	21	9,9	0,1	9,7 10,1
IUGR	WCC	7	9,6	0,1	9,3 9,9

(n – liczba dzieci; IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; PSN - poród siłami natury, PCC -pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; PU – przedział ufności)

4.4. IUGR i indukcja porodu a wyniki w skali Apgar

W przeprowadzonym badaniu oceniono także w jaki sposób indukcja porodu wpływa na stan zdrowia noworodka w grupie dzieci z IUGR oraz bez IUGR. Można było zauważyć, że dzieci bez IUGR miały systematycznie lepsze wyniki niż dzieci z IUGR (co obserwowano we wcześniejszych analizach - patrz rozdz. 4.1), nie potwierdzono natomiast, aby wpływ IUGR na stan zdrowia zależał od zastosowania indukcji porodu (Wykresy 9-11, Tabele 19-21).



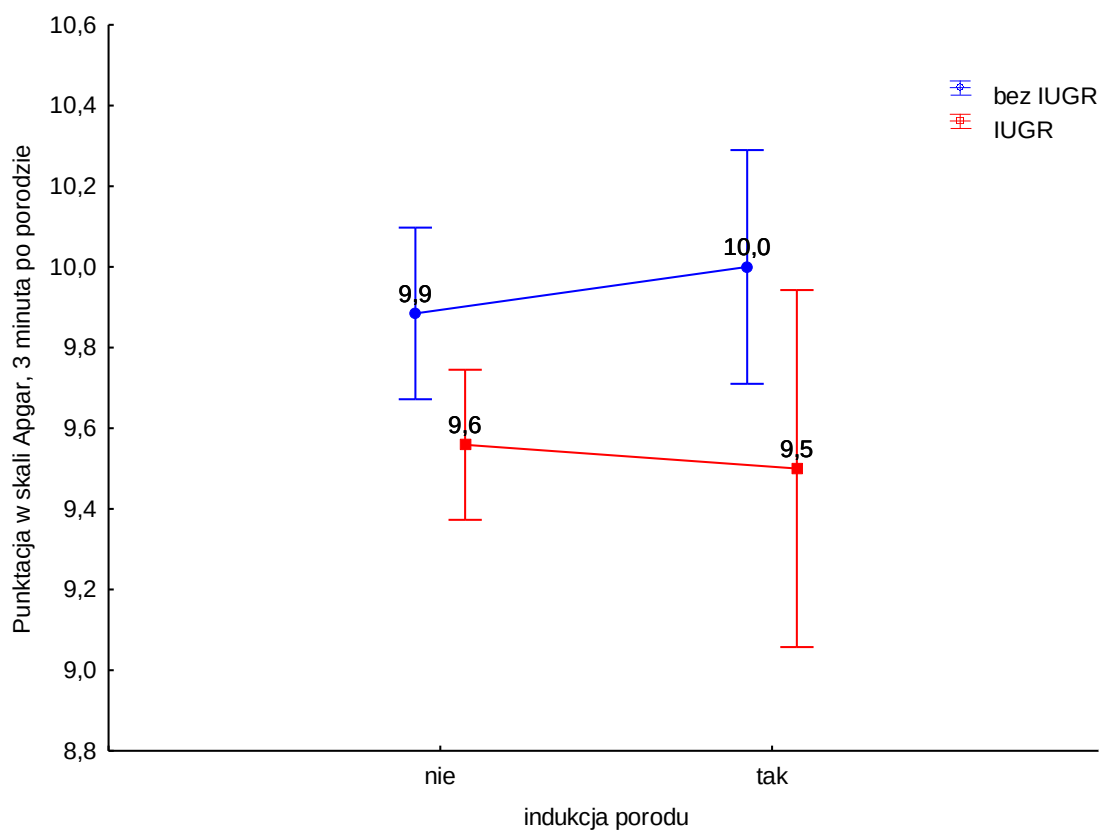
Wykres 9. Punktacja w skali Apgar, 1. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu.

(wartości średnie, wąsy odpowiadają SD, $p_{interakcji}=0,697$; dla wszystkich porównań $p>0,05$)

Tabela 19. Punktacja w skali Apgar, 1. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu.

rozpoznanie IUGR	indukcja porodu	Punktacja w skali Apgar, 1. minuta po porodzie			
		n	średnia	błąd standardowy	95% PU
bez IUGR	nie	26	9,7	0,2	9,4 10,0
bez IUGR	tak	14	9,9	0,2	9,4 10,3
IUGR	nie	34	9,2	0,1	8,9 9,5
IUGR	tak	6	9,5	0,3	8,9 10,1

(n – liczba dzieci; IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; PU – przedział ufności)



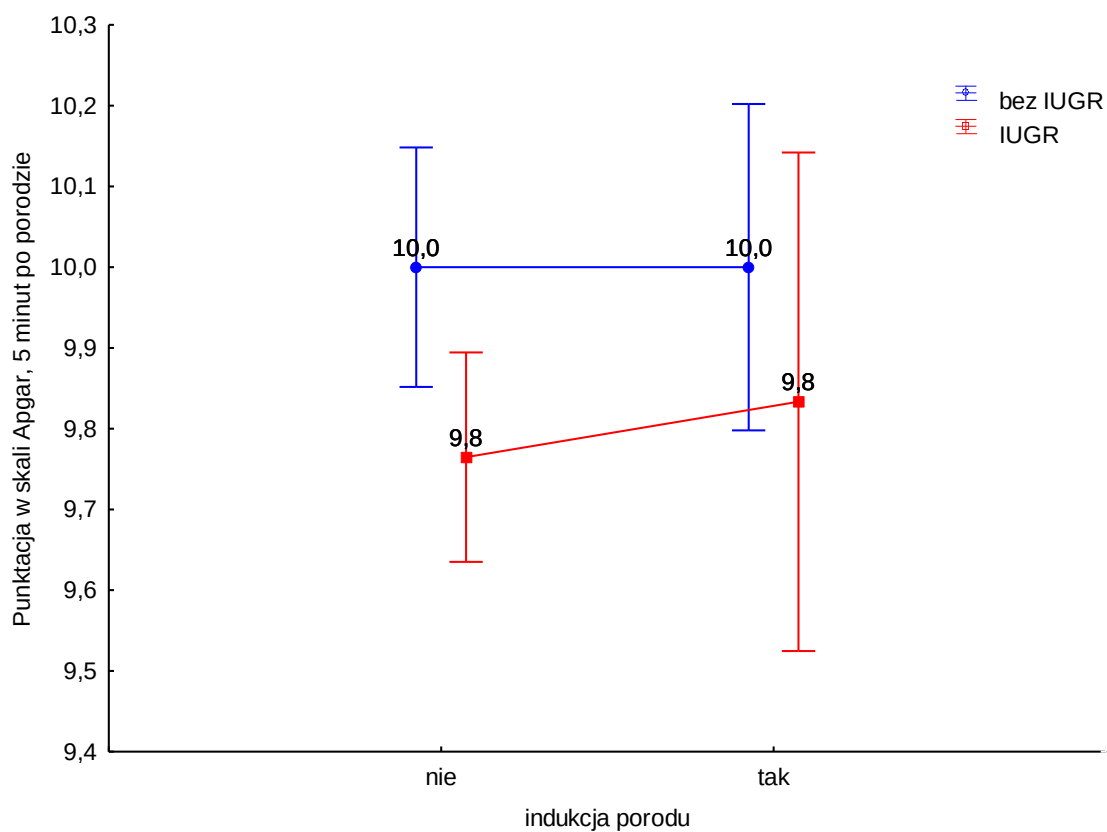
Wykres 10. Punkcja w skali Apgar, 3. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu.

(wartości średnie, wąsy odpowiadają SD, $p_{\text{interakcji}}=0,565$; dla wszystkich porównań $p>0,05$)

Tabela 20. Punkcja w skali Apgar, 3. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu.

rozpoznanie IUGR	indukcja porodu	Punkcja w skali Apgar, 3. minuta po porodzie			
		n	średnia	błąd standardowy	95% PU
bez IUGR	nie	26	9,9	0,1	9,7 10,1
bez IUGR	tak	14	10,0	0,1	9,7 10,3
IUGR	nie	34	9,6	0,1	9,4 9,7
IUGR	tak	6	9,5	0,2	9,1 9,9

(n – liczba dzieci; IUGR –ang. intrauterine growth restriction, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostania płodu; PU – przedział ufności)



Wykres 11. Punkcja w skali Apgar, 5. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu.

(wartości średnie, wąsy odpowiadają SD, $p_{\text{interakcji}}=0,745$; dla wszystkich porównań $p>0,05$)

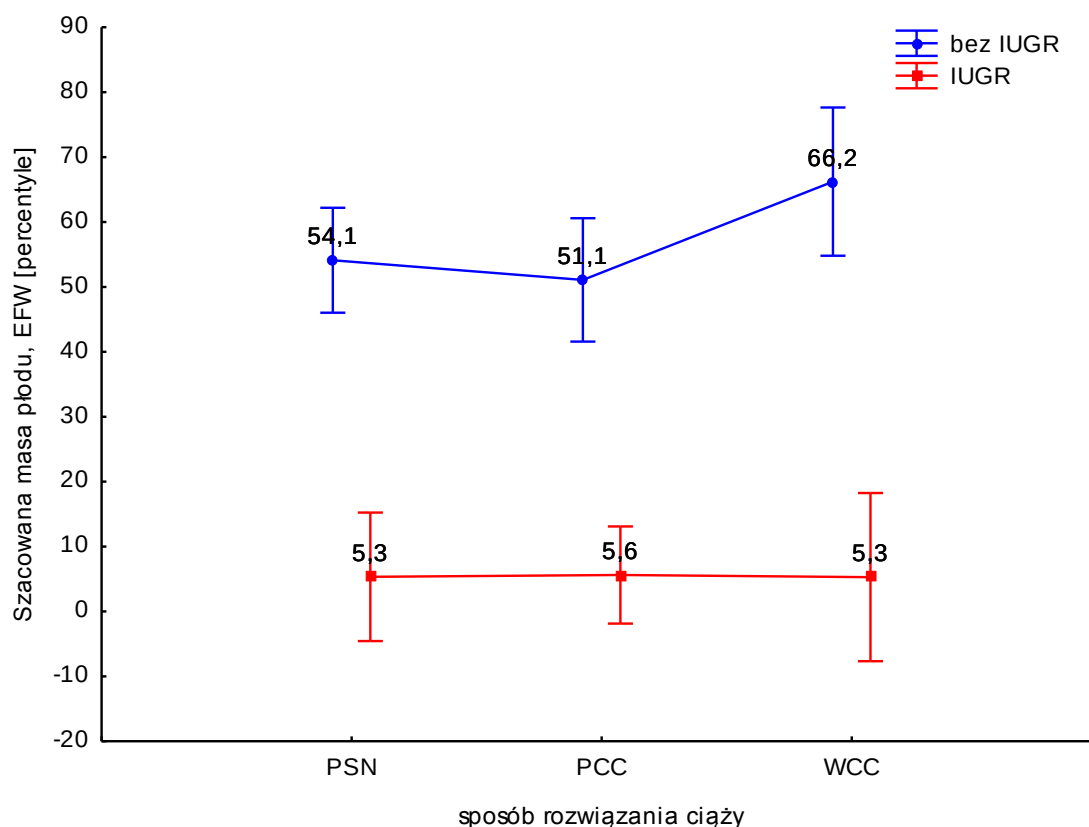
Tabela 21. Punkcja w skali Apgar, 5. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu.

rozpoznanie IUGR	indukcja porodu	Punkcja w skali Apgar, 5. minuta po porodzie			
		n	średnia	błąd standardowy	95% PU
bez IUGR	nie	26	10,0	0,1	9,9 10,1
bez IUGR	tak	14	10,0	0,1	9,8 10,2
IUGR	nie	34	9,8	0,1	9,6 9,9
IUGR	tak	6	9,8	0,2	9,5 10,1

(n – liczba dzieci; IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; PU – przedział ufności)

4.5. IUGR i sposób rozwiązania ciąży a parametry oceny noworodka w USG

Podjęto także próbę oceny, czy IUGR oraz sposób rozwiązania ciąży związane są z parametrami ocenianymi w badaniu ultrasonograficznym. Analiza w podgrupach potwierdziła wcześniejsze obserwacje pokazujące różnice w szacowanej masie płodu (EFW, centyle) pomiędzy grupami bez IUGR i z IUGR (co związane jest z definicją IUGR), nie potwierdzono natomiast, aby efekt ten wpływał na sposób zakończenia ciąży (Wykres 12, Tabela 22).



Wykres 12. Szacowana masa płodu (EFW) [centyle] w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

(PSN - poród siłami natury, PCC -pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; wartości średnie, wąsy odpowiadają SD, $p_{interakcji}=0,341$; dla wszystkich porównań pomiędzy każdym typem porodu grupy 'bez IUGR' z każdą z grup IUGR $p<0,05$; dla porównań w obrębie grupy 'bez IUGR' i grupy IUGR $p>0,05$)

Tabela 22. Szacowana masa płodu w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

rozpoznanie IUGR	sposób rozwiązania ciąży	Szacowana masa płodu [centyle]			
		n	średnia	błąd standardowy	95% PU
bez IUGR	PSN	18	54,1	4,1	46,0 62,2
bez IUGR	PCC	13	51,1	4,8	41,6 60,6
bez IUGR	WCC	9	66,2	5,7	54,8 77,6
IUGR	PSN	12	5,3	5,0	-4,6 15,2
IUGR	PCC	21	5,6	3,8	-1,9 13,1
IUGR	WCC	7	5,3	6,5	-7,7 18,2

(n – liczba dzieci; IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; PSN - poród siłami natury, PCC -pierwotne cięcie cesarskie, WCC - wtórne cięcie cesarskie; PU – przedział ufności)

Nie obserwowano aby grupy różniły się wartościami współczynnika mózgowo-pępowinowego (CPR) w zależności od późniejszego sposobu rozwiązania ciąży. Statystycznie istotnych różnic nie obserwowano także jak analizy przeprowadzono osobno w podgrupach dzieci z IUGR i bez IUGR (Tabela 23).

Tabela 23. Współczynnik mózgowo-pępowinowy w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży.

poród siłami natury			pierwotne cięcie cesarskie		wtórne cięcie cesarskie		p
n	%		n	%	n	%	
współczynnik mózgowo-pępowinowy, CPR							
<1,08	10	33,3%	11	32,4%	4	25,0%	df=2
>=1,08	20	66,7%	23	67,6%	12	75,0%	p ^{chi} =0,862
współczynnik mózgowo-pępowinowy, CPR w grupie dzieci z IUGR							
<1,08	7	58,3%	8	38,1%	3	42,9%	p ^F =0,480
>=1,08	5	41,7%	13	61,9%	4	57,1%	
współczynnik mózgowo-pępowinowy, CPR w grupie dzieci bez IUGR							
<1,08	3	16,7%	3	23,1%	1	11,1%	p ^F =0,762
>=1,08	15	83,3%	10	76,9%	8	88,9%	

(chi - test chi-kwadrat, df -liczba stopni swobody; F - test dokładny Fishera, p- poziom ufności)

Analizy obejmujące wymiar maksymalnej kieszonki płynowej (MVP) pokazały natomiast, że dzieci urodzone przez wtórne cięcie cesarskie w zdecydowanie większym odsetku (62,5%) niż pozostałe grupy dzieci (poród siłami natury - 30%, pierwotne cięcie cesarskie - 20,6%) miały maksymalną kieszonkę płynową, której wymiar był mniejszy niż 2 cm. Przeprowadzone następnie analizy w podgrupach w zależności od IUGR pokazały, że zależność ta była bardziej typowa (i statystycznie istotna) dla dzieci bez IUGR w porównaniu z podgrupą dzieci z IUGR (różnice mniejsze, brak istotności statystycznej); (Tabela 24).

Tabela 24. Maksymalna kieszonka płynowa [cm] w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży

poród siłami natury			pierwotne cięcie cesarskie		wtórne cięcie cesarskie		p
n	%		n	%	n	%	
Maksymalna kieszonka płynowa MVP [cm]							
<2	9	30,0%	7	20,6%	10	62,5%	df=2
2-8	21	70,0%	27	79,4%	6	37,5%	p ^{chi} =0,011
Maksymalna kieszonka płynowa MVP [cm] w grupie dzieci z IUGR							
<2	5	41,7%	7	33,3%	4	57,1%	p ^F =0,514
2-8	7	58,3%	14	66,7%	3	42,9%	
Maksymalna kieszonka płynowa MVP [cm] w grupie dzieci bez IUGR							
<2	4	22,2%	0	0,0%	6	66,7%	p ^F =0,002
2-8	14	77,8%	13	100,0%	3	33,3%	

(chi - test chi-kwadrat, df -liczba stopni swobody; F - test dokładny Fishera, p- poziom ufności)

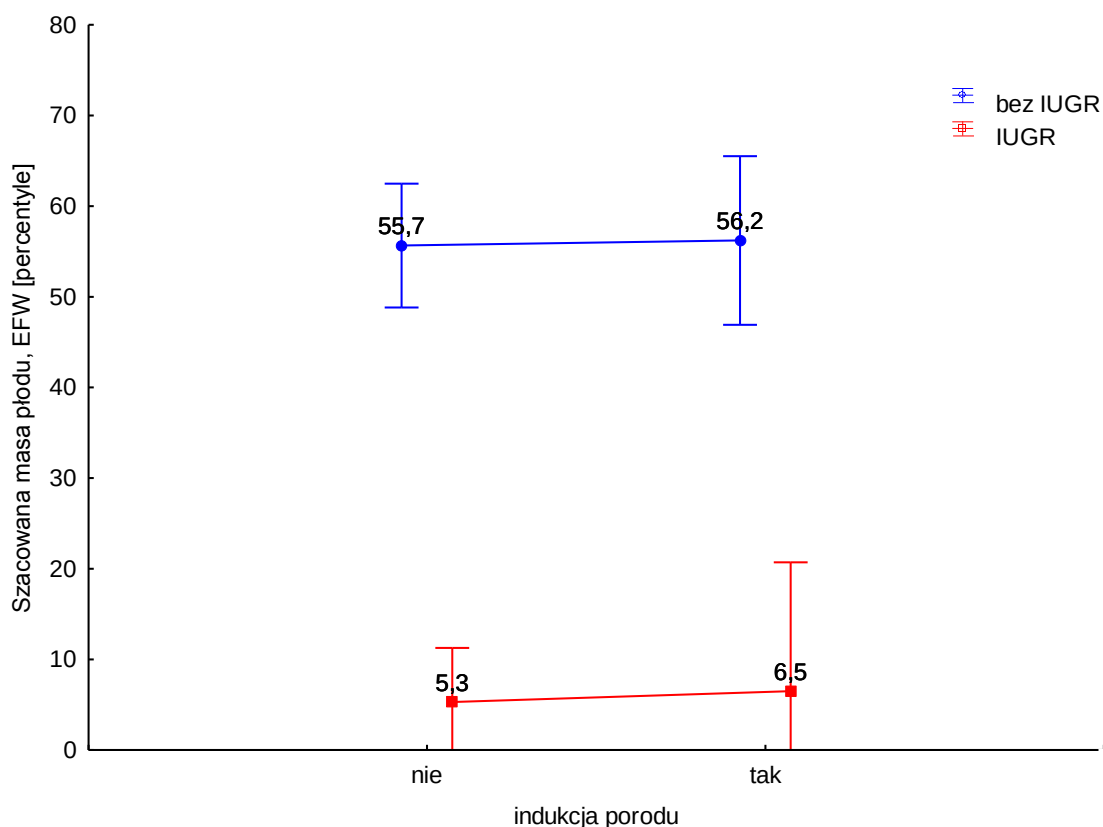
4.6. IUGR i indukcja porodu a parametry oceny noworodka w USG

Zbadano także, czy parametry oceny noworodka w badaniu USG związane są z IUGR i indukcją porodu. o ile potwierdzono, że dzieci bez IUGR miały wyższe EFW, o tyle nie stwierdzono, aby zależność ta wpływała na częstość indukcji porodu (p dla interakcji = 0,947); (Wykres 13, Tabela 25).

Tabela 25. Szacowana masa płodu w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu.

rozpoznanie IUGR	indukcja porodu	Szacowana masa płodu [centyle]			
		n	średnia	błąd standardowy	95% PU
bez IUGR	nie	26	55,7	3,4	48,8 62,5
bez IUGR	tak	14	56,2	4,7	46,9 65,5
IUGR	nie	34	5,3	3,0	-0,7 11,3
IUGR	tak	6	6,5	7,1	-7,7 20,7

(n – liczba dzieci; IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; PU – przedział ufności)



Wykres 13. Szacowana masa płodu (EFW) w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu.

(wartości średnie, wąsy odpowiadają SD, $p_{\text{interakcji}}=0,947$; dla wszystkich porównań każdej z grupy 'bez IUGR' z każdą z grup 'IUGR' $p<0,05$; dla porównań 'indukcja' vs 'bez indukcji' w obrębie grupy 'bez IUGR' oraz w obrębie grupy 'IUGR' $p>0,05$)

Na kolejnych etapach starano się zweryfikować, czy oceniany w badaniu USG współczynnik mózgowo-pępowinowy (CPR) oraz wymiar maksymalnej kieszonki pływowej (MVP) spełniał kryterium normy tak samo w grupie dzieci u których indukowano poród jak i w grupie tych, u których porodu nie indukowano. Analizy dotyczące CPR nie pokazały znamiennych różnic (Tabela 26), natomiast w przypadku MVP zaobserwowano, że dzieci matek, u których indukowano poród (w porównaniu do porodów bez indukcji) w znacząco większym odsetku miały maksymalną kieszonkę pływową poniżej 2 cm. Różnice szczególnie zwracają uwagę w grupie dzieci bez IUGR (50% vs 11,5%; $p=0,018$); (Tabela 27).

Tabela 26. Współczynnik mózgowo-pępowinowy (CPR) w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu.

bez indukcji porodu			poród indukowany		
	n	%	n	%	p
współczynnik mózgowo-pępowinowy, CPR					
<1,08	20	33,3%	5	25,0%	df=1
>=1,08	40	66,7%	15	75,0%	p ^{chi} =0,344
współczynnik mózgowo-pępowinowy, CPR w grupie dzieci z IUGR					
<1,08	15	44,1%	3	50,0%	
>=1,08	19	55,9%	3	50,0%	p ^F =1,000
współczynnik mózgowo-pępowinowy, CPR w grupie dzieci bez IUGR					
<1,08	5	19,2%	2	14,3%	
>=1,08	21	80,8%	12	85,7%	p ^F =1,000

(chi - test chi-kwadrat, df -liczba stopni swobody; F - test dokładny Fishera)

Tabela 27. Maksymalna kieszonka płynowa (MVP) [cm] w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu.

bez indukcji porodu			poród indukowany		p
n	%	n	%		
Maksymalna kieszonka płynowa MVP [cm]					
<2	16	26,7%	10	50,0%	df=1
2-8	44	73,3%	10	50,0%	p ^{chi} =0,054
Maksymalna kieszonka płynowa MVP [cm] w grupie dzieci z IUGR					
<2	13	38,2%	3	50,0%	p ^F =0,668
2-8	21	61,8%	3	50,0%	
Maksymalna kieszonka płynowa MVP [cm] w grupie dzieci bez IUGR					
<2	3	11,5%	7	50,0%	p ^F =0,018
2-8	23	88,5%	7	50,0%	

(chi - test chi-kwadrat, df -liczba stopni swobody; F - test dokładny Fishera, p – poziom ufności)

4.7. IUGR, markery stresu oksydacyjnego oraz parametry oceny noworodka w USG jako predyktory gorszego rokowania

Ostatnim etapem analizy była ocena zidentyfikowania spośród badanych parametrów potencjalnych cech mających wpływ na ryzyko wystąpienia gorszego stanu zdrowia noworodka oraz konieczności zakończenia ciąży wtórnym cięciem cesarskim. Ze względu na fakt, że urodzone dzieci były w relatywnie dobrym stanie (ocenianym w skali Apgar), jako ‘gorszy stan zdrowia noworodka’ przyjęto dzieci, u których wynik Apgar w 1 minucie po porodzie był niższy niż 9 punktów.

W przeprowadzonych analizach modeli regresji logistycznej jednozmiennej zaobserwowano, że potencjalnymi cechami wpływającymi na ryzyko wystąpienia gorszego stanu noworodka są: 1) rozpoznanie IUGR, które zwiększało ryzyko o ponad 6-krotnie ($p=0,023$); 2) EFW, które z kolei związane było ze zmniejszeniem ryzyka o ok. 6% z każdym zwiększeniem wartości o 1 centyl ($p=0,039$) oraz 3) CPR mniejsze niż 1,08, które zwiększało ryzyko prawie 10-krotnie (iloraz szans = 9,75, $p=0,002$); (Tabela 28).

Tabela 28. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia gorszego stanu noworodka mierzonego skalą Apgar w 1. minucie po porodzie. Modele regresji logistycznej jednoimiennej.

	Iloraz szans	95% PU		p
IUGR (tak vs nie)	6,333	1,289	31,115	0,023
FRAP (zwiększenie o 1 uml)	0,996	0,989	1,004	0,305
SOD (zwiększenie o 1 uml)	1,176	0,330	4,193	0,803
CAT (zwiększenie o 1 uml)	0,995	0,991	1,000	0,069
EFW (zwiększenie o 1 centyl)	0,938	0,883	0,997	0,039
CPR (<1,08 vs >=1,08)	9,750	2,353	40,406	0,002
MVP (<2 vs 2-8)	1,599	0,455	5,623	0,465

(IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; FRAP ang. *the ferric reducing ability of plasma*, całkowita zdolność antyutleniająca osocza; SOD - ang. *superoxide dismutase*, dysmutaza nadadtlenkowa; CAT - ang. *catalase*, katalaza; EFW - ang. *estimated fetal weight*, szacowana masa płodu; CPR - ang. *cerebral-to-placental resistance ratio*, współczynnik mózgowo-pępowinowy; MVP - ang. *maximum vertical pocket*, maksymalna kieszonka płynowa; PU – przedział ufności, p – poziom ufności)

W przeprowadzonych kolejno analizach uwzględniających potencjalne zmienne zakłócające (wiek matki, kolejność ciąży) (Tabela 29) a następnie dodatkowo sposób rozwiązania porodu (Tabela 30) potwierdziły wcześniejsze spostrzeżenia, pokazując, że rozpoznanie IUGR, EFW oraz CRP mogą być niezależnymi predyktorami wystąpienia gorszego stanu noworodka.

Tabela 29. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia gorszego stanu noworodka mierzonego skalą Apgar w 1 minucie po porodzie. Modele regresji logistycznej wielozmiennej*.

*po standaryzacji na wiek matki, kolejność ciąży

	iloraz szans	95% PU		p
IUGR (tak vs nie)	6,935	1,355	35,506	0,020
FRAP (zwiększenie o 1 uml)	0,995	0,988	1,003	0,220
SOD (zwiększenie o 1 uml)	1,260	0,348	4,558	0,725
CAT (zwiększenie o 1 uml)	0,995	0,990	1,000	0,071
EFW (zwiększenie o 1 centyl)	0,936	0,881	0,995	0,033
CPR (<1,08 vs >=1,08)	9,577	2,144	42,778	0,003
MVP (<2 vs 2-8)	1,633	0,453	5,890	0,454

(IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; FRAP ang. *the ferric reducing ability of plasma*, całkowita zdolność antyutleniająca osocza; SOD - ang. *superoxide dismutase*, dysmutaza nadadtlenkowa; CAT - ang. *catalase*, katalaza; EFW - ang. *estimated fetal weight*, szacowana masa płodu; CPR - ang. *cerebral-to-placental resistance ratio*, współczynnik mózgowo-pępowinowy; MVP - ang. *maximum vertical pocket*, maksymalna kieszonka płynowa; PU – przedział ufności, p – poziom ufności)

Tabela 30. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia gorszego stanu noworodka mierzonego skalą Apgar w 1 minucie po porodzie. Modele regresji logistycznej wielozmiennej*.

*po standaryzacji na wiek matki, kolejność ciąży, sposób rozwiązania porodu

	iloraz szans	95% PU		p
IUGR (tak vs nie)	6,842	1,320	35,476	0,022
FRAP (zwiększenie o 1 uml)	0,995	0,987	1,002	0,168
SOD (zwiększenie o 1 uml)	1,496	0,354	6,325	0,584
CAT (zwiększenie o 1 uml)	0,995	0,990	1,001	0,082
EFW (zwiększenie o 1 centyl)	0,937	0,882	0,996	0,037
CPR (<1,08 vs >=1,08)	11,371	2,274	56,852	0,003
MVP (<2 vs 2-8)	1,659	0,419	6,565	0,471

(IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; FRAP ang. *the ferric reducing ability of plasma*, całkowita zdolność antyutleniająca osocza; SOD - ang. *superoxide dismutase*, dysmutaza nadadtlenkowa; CAT - ang. *catalase*, katalaza; EFW - ang. *estimated fetal weight*, szacowana masa płodu; CPR - ang. *cerebral-to-placental resistance ratio*, współczynnik mózgowo-pępowinowy; MVP - ang. *maximum vertical pocket*, maksymalna kieszonka płynowa; PU – przedział ufności, p – poziom ufności)

Kolejno przeanalizowano także czy badane parametry związane są z ryzykiem konieczności wykonania wtórnego cięcia cesarskiego. Jedynym z badanych czynników, który istotnie zwiększał to ryzyko był MVP poniżej 2 cm. Zarówno w modelu jednozmiennym (Tabela 31) jak i po standaryzacji na wiek matki i kolejność ciąży (Tabela 32) parametr ten związany był z około 5-krotnie większym ryzykiem konieczności wykonania wtórnego cięcia cesarskiego.

Tabela 31. Ryzyko (iloraz szans) konieczności wykonania wtórnego cięcia cesarskiego. Modele regresja logistycznej jednoimiennej.

	Iloraz szans	95% PU		p
IUGR (tak vs nie)	0,731	0,243	2,201	0,577
FRAP (zwiększenie o 1 uml)	1,003	0,997	1,010	0,302
SOD (zwiększenie o 1 uml)	1,853	0,589	5,833	0,292
CAT (zwiększenie o 1 uml)	0,998	0,994	1,003	0,448
EFW (zwiększenie o 1 centyl)	1,012	0,994	1,029	0,196
CPR (<1,08 vs >=1,08)	0,683	0,196	2,373	0,548
MVP (<2 vs 2-8)	5,000	1,568	15,942	0,007

(IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; FRAP ang. *the ferric reducing ability of plasma*, całkowita zdolność antyutleniająca osocza; SOD - ang. *superoxide dismutase*, dysmutaza nadadtlenkowa; CAT - ang. *catalase*, katalaza; EFW - ang. *estimated fetal weight*, szacowana masa płodu; CPR - ang. *cerebral-to-placental resistance ratio*, współczynnik mózgowo-pępowinowy; MVP - ang. *maximum vertical pocket*, maksymalna kieszonka plynowa; PU – przedział ufności, p – poziom ufności)

Tabela 32. Ryzyko (iloraz szans) konieczności wykonania wtórnego cięcia cesarskiego. Modele regresja logistycznej wielozmiennej*

*po standaryzacji na wiek matki, kolejność ciąży

	Iloraz szans	95% PU		p
IUGR (tak vs nie)	0,722	0,235	2,216	0,569
FRAP (zwiększenie o 1 uml)	1,003	0,997	1,010	0,319
SOD (zwiększenie o 1 uml)	2,075	0,623	6,907	0,234
CAT (zwiększenie o 1 uml)	0,998	0,994	1,003	0,435
EFW (zwiększenie o 1 centyl)	1,012	0,994	1,030	0,198
CPR (<1,08 vs >=1,08)	0,639	0,175	2,331	0,498
MVP (<2 vs 2-8)	5,303	1,628	17,269	0,006

(IUGR –ang. *intrauterine growth restriction*, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu; FRAP ang. *the ferric reducing ability of plasma*, całkowita zdolność antyutleniająca osocza; SOD - ang. *superoxide dismutase*, dysmutaza nadadtlenkowa; CAT - ang. *catalase*, katalaza; EFW - ang. *estimated fetal weight*, szacowana masa płodu; CPR - ang. *cerebral-to-placental resistance ratio*, współczynnik mózgowo-pępowinowy; MVP - ang. *maximum vertical pocket*, maksymalna kieszonka plynowa; PU – przedział ufności, p – poziom ufności)

5. Omówienie wyników i dyskusja

W przeprowadzonym prospektywnym, kohortowym badaniu oceniono zależność poziomu wybranych markerów stresu oksydacyjnego od występowania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu, sposobu zakończenia ciąży oraz punktacji w skali Apgar. Ponadto zbadano wpływ szacowanej masy płodu, współczynnika mózgowo-pępowinowego, wymiaru maksymalnej kieszonki płynowej oraz indukcji porodu na sposób zakończenia ciąży oraz stan noworodka przy współistnieniu hipotrofii płodu w porównaniu do ciąż fizjologicznych.

Charakterystyka ogólna badanej grupy wykazała brak znamiennych różnic w odniesieniu do wieku, poziomu wykształcenia, diety oraz rodności. Istotnie statystycznie krócej trwała ciąża w grupie z IUGR (38,1 vs 39,3 tygodnia). Wyniki te pokrywają się z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi monitorowania i czasu zakończenia ciąży powikłanej IUGR. W tym przypadku europejskie i amerykańskie towarzystwa naukowe rekomendują dążenie do zakończenia ciąży po uzyskaniu przez płód dojrzałości, czyli po ukończeniu 37. tygodnia trwania ciąży [6,7,8]. Takie postępowanie znajduje poparcie w wynikach licznych opracowań. W badaniu GRIT porównywano wpływ wczesnego zakończenia ciąży (po pojawieniu się pierwszych nieprawidłowości w badaniu dopplerowskim tętnicy pępowinowej) z jego odroczeniem na możliwie najpóźniejszy termin (kiedy położnik nie ma wątpliwości co do tego, że w ciągu paru godzin nastąpi zgon płodu). Badaniem objęto grupę 588 ciężarnych, u których do zakończenia ciąży doszło pomiędzy 24. a 34 tygodniem ciąży. Średni czas do zakończenia ciąży w grupie odroczonej wynosił 4,9 dnia. Jakkolwiek badanie przeprowadzono na niedojrzałych płodach z IUGR, autorzy nie wykazali korzyści dla noworodka oraz dziecka ocenianego w 2. roku życia z późniejszego zakończenia ciąży powikłanej IUGR [73]. Do interesujących wniosków doszedł też Jacobsson i wsp., uzyskując istotny wzrost ryzyka porażenia mózgowego wraz ze wzrostem wieku ciążowego w ciążach powikłanych zaburzeniami wzrostu. W prezentowanych przez niego wynikach, iloraz szans (OR) porażenia mózgowego w grupie SGA wynosi 5,2 dla ciąży ukończonej po 37. tygodniu oraz 1,1, gdy do jej zakończenia doszło przed 37. tygodniem trwania [102]. Zaobserwowali oni, że w przypadku płodów z zaburzeniami wzrostu pozostawanie w niekorzystnym środowisku wewnątrzmacicznym, po osiągnięciu dojrzałości, wiąże się z 5-krotnym wzrostem ryzyka powikłań neurologicznych.

Kolejne badanie dotyczące czasu zakończenia ciąży powikłanej zahamowaniem wzrostu płodu przeprowadził Lees i wsp. Badaniem objęto grupę 650 płodów z IUGR, dla których porównano efekt indukcji porodu po 36. tygodniu ciąży z efektem postępowania wyczekującego. U 5,3% dzieci z grupy objętej indukcją wystąpiły oceniane niekorzystne punkty końcowe (rozumiane jako zgon, pH w tętnicy pępowinowej $< 7,05$ lub przyjęcie do OIOM) oraz u 6,1% dzieci z grupy, w której wprowadzono postępowanie wyczekujące [103]. Powyższe wyniki oraz zalecenia uzasadniają rozważenie wcześniejszego zakończenia ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem

wzrastania. Wyczekiwanie do wyznaczonego terminu porodu w przypadku ciąży z cechami IUGR może spowodować neurologiczne konsekwencje w późniejszym okresie życia dziecka [6,7,8].

Porównując dane dotyczące przebiegu ciąży wykazano znamienne częstsze występowanie nieprawidłowej wartości ($>1,08$) wskaźnika mózgowo-pępowinowego w grupie pacjentek z IUGR (45% vs 17,5%, $p<0,05$). Potwierdza to obserwacje innych autorów, którzy postulują oznaczanie CPR w grupie ciąż powikłanych IUGR, z uwagi na wysoką czułość tego wskaźnika i możliwość wychwycenia patologii, czyli wzrostu oporu naczyniowego w obrębie tętnicy pępowinowej przy utrzymującym się prawidłowym kształcie fali przepływu [55, 56]. Stwierdzono, że współczynnik ten jest bardziej czuły i specyficzny w wykrywaniu stanów hipoksji płodowej od współczynników pulsacji określanych w tętnicy środkowej mózgu i pępowinowej oddzielnie [56]. Przeprowadzone przez Cosmi i wsp., badanie wykazało nieprawidłowe wartości CPR na skutek patologicznego poszerzenia światła tętnicy środkowej mózgu u 80% płodów na 14 dni przed ostrym pogorszeniem się ich stanu zdrowia [65]. w przypadkach donoszonych płodów z IUGR, badanie dopplerowskie tętnic środkowych mózgu ma udowodnioną wartość w przewidywaniu kwasicy, a zwiększone PI (> 95 . centyla) według stanowiska RCOG powinno skłaniać do decyzji o zakończeniu ciąży [8].

W toku przeprowadzonej analizy ocenie poddano wyniki położnicze oraz stan ogólny noworodków w badanych grupach. w grupie z IUGR elektywne cięcie cesarskie było najczęściej wykonywaną procedurą (52,5%), natomiast pacjentki z grupy kontrolnej częściej rodziły drogami natury (45%). Przeprowadzając charakterystykę noworodków nie zauważono istotnych statystycznie różnic w występowaniu obu płci w poszczególnych grupach. Zgodnie z założeniami badania dzieci różniły się między sobą wagą urodzeniową oraz długością ciała. Różnicowała je również punktacja w sali Apgar, oceniana w momencie narodzin. Średnia waga ciała noworodka w grupie z IUGR była istotnie niższa (2419,5g vs 3465g), co w odniesieniu do centylowej siatki wzrostowej wyznaczyło średnią dla grupy I na poziomie 3,7 centyla i 54,7 centyla dla grupy II. Powyższe wyniki korelowały z wynikami wcześniejszych pomiarów ultrasonograficznych: ze średnią szacowaną masą płodu (EFW) w grupie I na poziomie 5,4 centyla oraz na poziomie 55,9 centyla w grupie II. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność ultrasonograficznego określania masy płodu w ciąży wysokiego ryzyka jako metody wykrywania zaburzeń wzrastania.

Punktacja w skali Apgar jest obecnie tak samo istotna w prognozowaniu późniejszego rozwoju noworodka jak to miało miejsce 50 lat temu. Ocena przeprowadzona w 5. minucie okazuje się lepszym predykatorem niż pomiar pH krwi pępowinowej nawet wśród dzieci z ciężką kwasicą [104]. w przeprowadzonym badaniu punktacja w skali Apgar po 1., 3. i 5. minucie była istotnie statystycznie niższa w grupie IUGR (Tabela 8). Podobne dane uzyskali Sridhar i wsp., przeprowadzając badanie w populacji 186 kobiet po ukończeniu 37. tygodnia ciąży i porównując wyniki położnicze wśród

dzieci z IUGR w odniesieniu do populacji dzieci zdrowych. w grupie dzieci z niską masą urodzeniową ciała średni wynik punktacji skali Apgar wyniósł po 1. i 3. minucie odpowiednio 6 i 8 oraz 9 i 10 w grupie kontrolnej [105]. Uważa się, że ryzyko to stanowi konsekwencję upośledzenia funkcji łożyska, a co za tym upośledzonej zwiększonej hipoksji i hipoksemii już w okresie przedporodowym, w stosunku do płodów zdrowych [7].

W omawianym badaniu analizie poddano aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz zdolność antyutleniającą osocza we krwi obwodowej matki w badanych grupach. Zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie aktywności katalazy (CAT) (199,0 vs 332,6, $p < 0,001$) dysmutazy nadtlenkowej (SOD) (1,7 vs 1,42, $p = 0,01$) i całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza (FRAP) (570,6 vs 510,4, $p = 0,002$) w grupie ciąż powikłanych IUGR. Może to świadczyć o nasileniu zjawiska stresu oksydacyjnego w tej grupie pacjentek. Stres oksydacyjny stanowiący zaburzenie równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej jest destrukcyjnym procesem, którego przyczyną może być zarówno zwiększona produkcja reaktywnym form tlenu, jak i zmniejszona wydajność systemów antyoksydacyjnych w komórce. Zwiększona aktywność mitochondrialna łożyska sprawia, że jest ono źródłem RTF w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Zwiększoną produkcję wolnych rodników, towarzyszącą przepływowi krwi do przestrzeni między kosmkowych, obserwuje się już na etapie pierwszego trymestru. Czynnikiem zabezpieczającym przebieg ciąży przed działaniem wolnych rodników są systemy antyoksydacyjne obecne w łożysku, w tym dysmutaza nadtlenkowa i katalaza [106]. Niedostateczna obrona antyoksydacyjna w obrębie łożyska może prowadzić do zahamowania wzrostu, a nawet śmierci płodu. Spadek aktywności antyoksydacyjnej we krwi obwodowej ciężarnych opisywany jest również w ciążach powikłanych preeklampsją oraz cukrzycą [2]. Na związek pomiędzy malejącą aktywnością układu antyoksydacyjnego zarówno we krwi obwodowej, krwi pępowinowej i łożysku, a występowaniem IUGR wskazywali liczni autorzy [105, 107, 108]. Sridhar i wsp. opisali korelację pomiędzy wzrastającym stopniem peroksydacji lipidów, a obniżoną punktacją w skali Apgar dla noworodków z IUGR urodzonych drogami natury. Takiego związku nie zaobserwowali natomiast w grupie dzieci z IUGR urodzonych na drodze planowego cięcia cesarskiego. Nasuwa to podejrzenie, że peroksydacja lipidów może być czynnikiem rokowniczym w przewidywaniu stanu noworodka, a jej nasilenie w przebiegu porodu drogami natury wpływa na pogorszenie stanu dziecka i zmniejszeniu liczby punktów uzyskanych w skali Apgar [105]. Hracsko i wsp. prowadzili badania nad obniżeniem aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz nasileniem procesów peroksydacji lipidów osocza oraz błony erytrocytarnej z użyciem kwasu tiobarbiturowego. Potwierdzili oni obniżenie aktywności CAT, SOD oraz FRAP, a także nasilenie procesów peroksydacyjnych w obrębie błony erytrocytarnej, które mogą prowadzić do upośledzenia dopłodowego transportu tlenu i degradacji erytrocytów (*ang. red blood cell*, RBC) [108]. Może to tłumaczyć uzyskany w badaniu wynik istotnego statystycznie zmniejszenia liczby czerwonych

krwinek we krwi obwodowej matek z IUGR (4,0 vs 4,3, $p=0,03$), przy braku istotnych statystycznie różnic w liczbie leukocytów, płytek krwi, wartości hemoglobiny i hematokrytu (Tabela 10). Jedną z przyczyn powstawania zmian w budowie dwuwarstwy lipidowej erytrocytów jest stres oksydacyjny. Prawidłowy kształt czerwonych krwinek utrzymywany jest dzięki odpowiedniemu stosunkowi powierzchni zewnętrznej i wewnętrznej dwuwarstwy lipidowej. Wzmoczona peroksydacja błony komórkowej wywołuje spadek zdolności do odkształcania się RBC oraz predysponuje do ich wcześniejszej hemolizy. Wyjątkowo nasilone procesy peroksydacji lipidów błonowych RBC występują w przypadku obniżonej aktywności peroksydazy glutationowej, dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i zmniejszonego stężenia zredukowanego glutationu [109].

W badaniu starano się ocenić aktywność markerów stresu oksydacyjnego w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu zakończenia ciąży. Średnie wartości zdolności antyoksydacyjnej osocza oraz aktywności dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy były niższe w grupie dzieci z IUGR w każdej z analizowanych podgrup (poród siłami natury, pierwotne cięcie cesarskie i wtórne cięcie cesarskie). Natomiast istotność statystyczną uzyskano dla porównań zdolności antyoksydacyjnej osocza w grupie rodzących na drodze pierwotnego cięcia cesarskiego, obserwując niższe wartości FRAP w grupie z IUGR (Wykres III). Badając wpływ markerów stresu oksydacyjnego istotność statystyczną uzyskano również dla poziomu katalazy w grupie pacjentek rodzących siłami natury. W omawianej populacji wysoka aktywność katalazy istotnie predysponowała do zakończenia ciąży porodem siłami natury zarówno w grupie dzieci z IUGR jak i w grupie dzieci zdrowych (Wykres IV). Natomiast najniższe wartości tego enzymu, a tym samym najniższy potencjał antyoksydacyjny odnotowano w grupie dzieci z IUGR, dla których poród zakończył się wtórnym cięciem cesarskim. Zaobserwowany trend nie uzyskał jednak istotności statystycznej. Brak istotnej interakcji pomiędzy poziomem katalazy, dysmutazy ponadtlenkowej i całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza a sposobem zakończenia ciąży nie pozwolił na udowodnienie, że nasilenie procesów stresu oksydacyjnego bezpośrednio wpływa na sposób zakończenia ciąży w populacji dzieci z IUGR. Wadą tej analizy była niska liczebność w badanych podgrupach.

W badaniu starano się również ocenić jaki wpływ na punktację w skali Apgar ma sposób zakończenia ciąży w badanych grupach. Najniższą średnią punktację zarówno w 1., 3. jak i 5. minucie zaobserwowano wśród noworodków urodzonych na drodze wtórnego cięcia cesarskiego w grupie z IUGR (po 1. minucie 8,9 w grupie z IUGR vs 9,9 w grupie kontrolnej i odpowiednio po 3. minucie 9,3 vs 9,8, po 5. minucie 9,6 vs 9,6). Wśród dzieci z IUGR najwyższą średnią punktację po 1., 3. i 5. minucie uzyskiwały noworodki, które przyszły na świat na drodze planowego cięcia cesarskiego. Natomiast w grupie dzieci zdrowych, najwyższa średnia punktacja w poszczególnych minutach przypisywana jest dzieciom urodzonym drogami natury. Zaobserwowane trendy wymagają potwierdzenia statystycznego w liczniejszej populacji. Analiza interakcji, chociaż nieistotna

statystycznie wskazywała, że stan noworodka z IUGR może zależeć od sposobu zakończenia ciąży. Uzyskane w badaniu wyniki, wskazujące na gorszą kondycję dzieci w grupie IUGR urodzonych drogami natury oraz poprzez pilne cięcie cesarskie znajdują potwierdzenie w pracy Nicolaidesa i wsp., [110]. Według ich obserwacji płody SGA obarczone są zwiększonym ryzykiem pojawienia się nieprawidłowości w śródporodowym zapisie KTG (w tym deceleracji), konieczności wykonania nagłego cięcia cesarskiego z uwagi na zagrażającą zamartwicę płodu oraz wystąpienia kwasicy metabolicznej u noworodka. Ryzyko to może stanowić konsekwencję niższego ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej i zmniejszonych wartości pH już w okresie przedporodowym, a także dalszego spadku pH wraz ze wzrastającym poziomem mleczanów w przypadku wystąpienia deceleracji. Na podstawie przeprowadzonego badania wykazano, że spośród pacjentek zakwalifikowanych do porodu siłami natury, pilnego cięcia cesarskiego wymagało 7/19 (36%) w grupie IUGR oraz 9/27 (33%) w grupie kontrolnej. Podobne wyniki uzyskali Li i wsp., wykazując 50% udział pilnych cięć cesarskich wśród pacjentek podejmujących próbę porodu siłami natury w grupie z IUGR [111]. Według piśmiennictwa częstość wykonywania cięć cesarskich w trybie pilnym z uwagi na pogarszający się stan noworodka wynosi 6-45%, a w odniesieniu do płodów SGA i jest wyższa niż w grupie płodów o prawidłowej masie ciała [7].

W badaniu starano się również ocenić jaki wpływ na wyniki położnicze oraz punktacje w skali Apgar ma przeprowadzenie indukcji porodu w badanych grupach. Indukcja porodu częściej przeprowadzana była w grupie bez hipotrofii (35,0% vs 15,0%). Zaobserwowano, że w grupie IUGR odsetek dzieci urodzonych siłami natury był nieco wyższy niż w grupie dzieci bez IUGR (83,3% vs 71,4%) jednak niewielka liczebność grupy nie pozwoliła na uzyskanie istotności statystycznej. Co za tym idzie w grupie dzieci z IUGR próba indukcji porodu zakończyła się cięciem cesarskim w 20%, w porównaniu do 28,5% w grupie dzieci z prawidłową masą ciała. w świetle prezentowanych wyników, wydaje się, że IUGR nie wpływa na zwiększenie szansy niepowodzenia indukcji porodu. Do zbliżonych wniosków doszli Boers i wsp., w randomizowanym wieloośrodkowym badaniu (The Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term, DIGITAT), którym objęto grupę 650 ciężarnych po 36. tygodniu trwania ciąży powikłanej IUGR [112]. U 321 pacjentek przeprowadzono indukcję porodu, w przypadku pozostałych zastosowano postępowanie wyczekujące. Cięcia cesarskie wykonano u 14% kobiet poddanych indukcji, a wynik ten był zbliżony do 13,7% wtórnych cięć cesarskich przeprowadzonych w grupie bez indukcji. Podobną liczbę nieskutecznych indukcji porodu w grupie dzieci z IUGR zaobserwowali Ben-Haroush i wsp., (8,9% w odniesieniu do 9,0% i 14% w grupach kontrolnych) [113].

W omawianym badaniu w grupie ciąż powikłanych IUGR, w przebiegu których przeprowadzono indukcję porodu zarówno w 1., 3. jak i 5. minucie dzieci prezentowały niższe wyniki w skali Apgar w porównaniu do grupy bez IUGR, również poddanych indukcji (Rozdział 4.2)

Należy jednak podkreślić, że systematycznie gorsze wyniki w skali Apgar w grupie dzieci z zahamowaniem wzrastania obserwowano również we wcześniejszych analizach. Natomiast dzieci z IUGR nie wykazywały znamiennych różnic w punktacji w skali Apgar w odniesieniu do indukcji porodu. Do podobnych wniosków doszli Ben-Haroush i wsp., również nie obserwując istotnych statystycznie różnic w punktacji skali Apgar po 5. minucie u dzieci z IUGR w grupie z indukcją i bez niej [113]. Przy pomocy tej analizy nie potwierdzono jednoznacznego wpływu indukcji porodu na stan noworodka z IUGR. Prezentowana w pracy próba analizy wpływu indukcji porodu na wyniki położnicze i stan noworodka w ciąży powikłanej IUGR jest jedną z nielicznych dostępnych w piśmiennictwie. Ponieważ nie podjęto do tej pory rzetelnych prób oceny skuteczności indukcji porodu w tej grupie i jej wpływu na stan noworodka w porównaniu do wyników planowego cięcia cesarskiego, uniemożliwia to ustalenie rekomendacji w tym zakresie.

W dalszej części analizy próbowano odpowiedzieć na pytanie czy parametry oceniane w płodowym badaniu ultrasonograficznym wpływają na sposób zakończenia ciąży z IUGR. Do ciekawych wniosków doprowadziła analiza wpływu szacowanej masy płodu (EFW) w grupach dzieci z IUGR i dzieci o prawidłowej masie ciała na sposób zakończenia ciąży. Uzyskano istotność statystyczną dla wszystkich porównań pomiędzy każdym typem porodu grupy I, a każdym typem porodu z grupy II (co potwierdziły wcześniejsze obserwacje, i co jest związane z definicją IUGR). Dla grupy I średnia szacowana masa płodu była zbliżona w każdej z podgrup (PSN, PCC, WCC) i nie wpływała na sposób zakończenia ciąży. w grupie dzieci z prawidłową masą ciała najwyższa średnia wartość EFW odniesiona do 66. centyla występowała wśród płodów urodzonych na drodze wtórnego cięcia cesarskiego (Wykres 12). Obserwacja ta, chociaż bez znamienności statystycznej jest zgodna z czynnikami niepowodzenia porodu drogą pochwową wymienianymi przez Dudenhausena i Pschyrembla, wśród których znajduje się duża masa płodu [114].

Niezależnie od faktu, że współczynnik mózgowo-łożyskowy (CPR) częściej przyjmował wartości nieprawidłowe ($<1,08$) w grupie dzieci z IUGR (45% vs 17,5%) nie zaobserwowano aby wartości CPR w sposób istotny wpływały na sposób zakończenia ciąży, czy skuteczność przeprowadzonej indukcji. Zaburzenia w CPR w przebiegu IUGR pojawiają się jako pierwsze objawy kompensacji płodowej, kiedy zaburzenia przepływu w tętnicy pępowinowej nie są jeszcze obserwowane. w przeprowadzonych retrospektywnie seriach badań klinicznych, dotyczących płodów z AREDV w tętnicy pępowinowej, występowanie śródporodowych deceleracji wymagających pilnego zakończenia ciąży odnotowano aż w 75-95% przypadków [115, 116]. Zaobserwowany w badaniu brak wpływu CPR na przebieg porodu nie znajduje potwierdzenia w innych dostępnych badaniach prospektywnych dotyczących wyników położniczych w ciążach powikłanych SGA. Inni autorzy zaobserwowali, że w przypadku wzrostu oporu w tętnicy pępowinowej ($CPR > 1$) przy zachowanym przepływie późno rozkurczowym aż 17-32% dzieci wymagało wykonania pilnego cięcia cesarskiego.

w grupie dzieci SGA bez patologii w przepływach naczyniowych tę interwencję przeprowadzano jedynie w 6-9% przypadków [111,115,117]. Zatem ciągłe monitorowanie czynności serca płodu w trakcie porodu wydaje się być uzasadnione w grupie dzieci z IUGR, jak również w przypadku płodów SGA, u których nie stwierdzono AREDV w tętnicy pępowinowej [7].

Przeprowadzona analiza wykazała niezależnie od występowania IUGR, że w przypadku stwierdzenia wymiaru maksymalnej kieszonki płynowej (MVP) < 2 cm, dzieci znamienne częściej rodziły się na drodze wtórnego cięcia cesarskiego (62,5%). Porody siłami natury dla MVP < 2 cm stanowiły 30%, natomiast pierwotne cięcie cesarskie 20,6%. Małowodzie towarzyszące ciąży powikłanej IUGR jest dodatkowym niekorzystnym czynnikiem okołoporodowym, zwiększającym ryzyko pilnego cięcia cesarskiego z uwagi na ucisk pępowiny i wyjściową gorszą kondycję płodu, dla którego zmniejszona objętość wód płodowych często jest objawem kompensacji i centralizacji krążenia ze zmniejszeniem filtracji nerkowej [7]. Wielu autorów podjęło próbę porównania efektywności pomiaru ilości płynu owodniowego przy pomocy wskaźnika AFI (ang. amniotic fluid index) i głębokości największej kieszonki płynowej (MVP). Analizę oparto na zdolności predykcyjnej obu testów w szacowaniu częstości powikłań związanych z małowodzie takich jak umieralność i chorobowość noworodków, kwasica metaboliczna, niskia punktacja w skali Apgar oraz przyjęcie noworodka do OIOM. Przegląd systemiczny 9 badań z tego zakresu nie wykazał różnic w wartości predykcyjnej obu testów. Metaanaliza Morris et al. nie wykazała istotnych statystycznie różnic między testami dla wymienionych punktów końcowych, jednak pomiar MVP wykazywał większą wartością predykcyjną dodatnią w stosunku do płodów z EFW < 10 . centyla niż AFI [118].

Przeanalizowano także zależności pomiędzy występowaniem IUGR, parametrami mierzonymi w płodowym badaniu ultrasonograficznym (EFW, CPR, MVP) oraz ich wpływem na konieczność przeprowadzenia indukcji porodu. Nie potwierdzono korelacji pomiędzy wielkością szacowanej masy płodu oraz nieprawidłową wartością współczynnika mózgowo-pępowinowego, a częstością wykonywania indukcji w badanej populacji. Natomiast w ciążach, w których stwierdzono MVP < 2 cm znamienne częściej dochodziło do indukcji porodu. Ponieważ małowodzie jest wskazaniem do przeprowadzenia indukcji porodu, obserwowana zależność jest wartością oczekiwaną.

Do ciekawych wniosków doprowadziła próba zidentyfikowania spośród badanych parametrów potencjalnych cech mających wpływ na ryzyko wystąpienia gorszego stanu zdrowia noworodka oraz konieczności zakończenia ciąży na drodze nagłego cięcia cesarskiego. w prezentowanym badaniu wykazano, że ryzyko uzyskania punktacji w skali Apgar ≤ 8 rosło ponad 6-krotnie w ciąży powikłanej IUGR ($p=0,023$), prawie 10-krotnie dla wartości CPR poniżej 1,08 ($p=0,002$) oraz o 6% z każdym zmniejszeniem wartości EFW o 1 centyl ($p=0,039$). Zaobserwowano również, że wartość maksymalnej kieszonki płynowej (MVP) poniżej 2 cm związana jest z 5-krotnym wzrostem ryzyka

wykonania cięcia cesarskiego z uwagi na ostrą zagrażającą zamartwicę płodu lub braku postępu porodu. w związku z brakiem podobnych analiz w zgromadzonym piśmiennictwie, trudno o odniesienie otrzymanych wyników do opracowań innych autorów. w świetle zaobserwowanych korelacji znajomość czynników gorszego rokowania okołoporodowego związanego z ciążą powikłaną IUGR wydaje się mieć duże znaczenie, zwłaszcza dla skrajnie hipotroficzných płodów (z EFW < 5. i 3. centyla). Mała liczebność badanych grup i niemożność uwzględnienia w prezentowanym opracowaniu większej liczby potencjalnych zmiennych zakłócających sprawia, że wykazane zależności należy interpretować z dużą ostrożnością.

Postępowanie położnicze w przypadku rozpoznania zaburzenia wzrastania płodu wiąże się z ustaleniem optymalnego terminu rozwiązania, monitorowaniem stanu płodu w czasie ciąży i porodu celem rozpoznania zamartwicy i zapobieżenia jego zgonowi. w dużym uproszczeniu można powiedzieć, że zakończenie ciąży należy rozważyć, gdy korzyści z dalszego przebywania w łonie matki są niższe niż ryzyko z tym związane. Figueras i Gratacos zaproponowali czterostopniową klasyfikację IUGR w zależności od zaawansowania zmian chorobowych. Stopień I i II to odpowiednio łagodna i ciężka niewydolność łożyska. w stopniu III mamy do czynienia z niskim, a w stopniu IV z wysokim ryzykiem kwasicy płodowej. Za kryteria klasyfikujące w obrębie tej czterostopniowej skali przyjęto ocenę przepływów naczyniowych. Nieprawidłowe CPR pojawia się w stopniu I, UA AEDV w stopniu II, UA REDV oraz wzrost PI w przewodzie żylnym w stopniu III, natomiast DV REDV charakteryzuje IUGR w stopniu IV. Według Figueras i Gratacos, a także RCOG i SCOG pojawienie się objawów świadczących o rozwijającej się kwasicy lub zagrożeniu płodu (stopień II, III i IV) jest wskazaniem do zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego, w czasie uzależnionym od wieku ciążowego i stopnia nasilenia zmian naczyniowych [7, 8, 60].

Nie istnieją jednoznaczne wytyczne dotyczące sposobu zakończenia ciąży powikłanej IUGR w terminie porodu. Zaburzenia wzrastania nie stanowią wskazania do wykonania cięcia cesarskiego, przy braku objawów świadczących o bezpośrednim zagrożeniu płodu (jak: AEDV i REDV w tętnicy pępowinowej, nieprawidłowy przepływ w przewodzie żylnym, czy patologie w zapisie KTG). Brak jest badań oceniających ryzyko okołoporodowe, jakie w przypadku IUGR niesie ze sobą zakończenie ciąży w terminie porodu drogami natury w porównaniu do elektywnego cięcia cesarskiego.

Jakkolwiek nie przeprowadzono do tej pory badań z randomizacją, dotyczących sposobu rozwiązania ciąży po 37. tygodniu w przypadku dzieci SGA oraz z IUGR, wydaje się, że znajomość wyników badań przepływów naczyniowych oraz ryzyka okołoporodowego powinna odgrywać kluczową rolę przy podejmowaniu decyzji o sposobie zakończenia ciąży.

W przeprowadzonym badaniu oceniono zależność wybranych markerów stresu oksydacyjnego od sposobu zakończenia ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu

w korelacji ze stanem noworodka. Należy pamiętać, że wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu jest ważnym problemem klinicznym, który wymaga dalszych badań istotnych dla opracowania strategii leczenia i postępowania.

6. Wnioski

1. w grupie cięż z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania, we krwi obwodowej matki występowały istotnie niższe wartości wszystkich badanych markerów stresu oksydacyjnego (całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza, dysmutazy ponadtlenkowej oraz katalazy). Ponadto obserwowano pewne różnice w aktywności katalazy i całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza w zależności od występowania wewnątrzmacicznych zaburzeń wzrastania oraz sposobu rozwiązania ciąży.

2. Badanie wykazało, że noworodki z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania charakteryzują się gorszym stanem zdrowia mierzonym w skali Apgar w 1., 3. i 5. minucie po porodzie. Nie potwierdzono jednak, aby wpływ IUGR na stan zdrowia noworodka był modyfikowany sposobem rozwiązania ciąży oraz poziomem markerów stresu oksydacyjnego.

3. Nie obserwowano, aby wpływ płodowych zaburzeń wzrastania na stan zdrowia noworodka mierzony skalą Apgar zależał od zastosowania indukcji porodu.

4. w toku przeprowadzonych analiz potwierdzono zależność występowania wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania od parametrów oceny noworodka w badaniu ultrasonograficznym (szacowanej masy płodu i wymiaru największej kieszonki płynu owodniowego). Nie stwierdzono natomiast, aby zależność płodowych zaburzeń wzrastania z ocenianymi parametrami związana była ze sposobem rozwiązania ciąży czy indukcją porodu.

5. Wyniki badania sugerują, że rozpoznanie wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania, niska wartość szacowanej masy płodu i nieprawidłowe wartości współczynnika mózgowo-pępowinowego ($<1,08$) mogą być niezależnymi predyktorami ryzyka gorszego stanu zdrowia noworodka mierzonego skalą Apgar, natomiast stwierdzony badaniem ultrasonograficznym wymiar największej kieszonki płynu owodniowego $< 2\text{cm}$ może wskazywać na zwiększone ryzyko wykonania wtórnego cięcia cesarskiego.

7. Streszczenie

Niska masa urodzeniowa odpowiada za 69,6% zgonów noworodków oraz 66,4% zgonów wewnątrzmacicznych. Wykazano że około 10% umieralności okołoporodowej jest konsekwencją wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu, które wiąże się z również z wystąpieniem powikłań w późniejszych okresach życia dziecka czy chorób ujawniających się w wieku dojrzałym.

Większość uczonych odnosi termin wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania do sytuacji, w której płód z przyczyn patologicznych nie wykorzystał potencjału swojego wzrastania. Uważa się, że hipotrofia płodu jest następstwem zaburzeń homeostazy jednostki płodowo-łożyskowej oraz niewydolności łożyska. Etiopatogeneza tego procesu może być wieloczynnikowa, jednak w wielu przypadkach pozostaje idiopatyczna. w licznych badaniach i doniesieniach naukowych potwierdzono udział stresu oksydacyjnego w patogenezie IUGR, jednak dokładna patogeneza tego zjawiska nie została do końca wyjaśniona. Związek pomiędzy występowaniem stresu oksydacyjnego, a sposobem rozwiązania ciąży i stanem ogólnym noworodka pozostaje kontrowersyjny.

Celem przeprowadzonego badania było określenie zależności występowania markerów stresu oksydacyjnego od sposobu zakończenia ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu w korelacji ze stanem noworodka. Postawiono następujące problemy badawcze:

- Jakie zależności istnieją pomiędzy poziomem markerów stresu oksydacyjnego we krwi obwodowej a występowaniem IUGR?
- Jaki jest związek pomiędzy występowaniem markerów stresu oksydacyjnego we krwi obwodowej w ciążach powikłanych IUGR a sposobem zakończenia ciąży (niepowikłany poród drogami natury lub cięcie cesarskie)?
- Jakie związki występują pomiędzy punktacją w skali Apgar jako niezależnym markerem stanu zdrowia noworodka w 1., 3., i 5. minucie po urodzeniu, a poziomem markerów stresu oksydacyjnego we krwi obwodowej oraz sposobem zakończenia ciąży powikłanej IUGR?

Badanie miało charakter prospektywny, kohortowy i objęło 80 kobiet ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Położnictwa i Perinatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w okresie od 01.04.2014-01.02.2015. Do badania włączono kobiety w ciąży donoszonej pomiędzy 37. a 42. tygodniem ciąży. w badaniu zastosowano dobór losowy pacjentek. Udział w badaniu był dobrowolny, a pacjentki zostały poinformowane o istocie i celowości jego wykonania oraz wyraziły pisemną zgodę na wzięcie w nim udziału. Możliwość rezygnacji z dalszego udziału przysługiwała na każdym etapie trwania badania. Zgodę na przeprowadzenie badań nr KBET/324/B/2014 wydała Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Badanie przeprowadzono ze środków finansowych pracy statutowej o nr K/ZDS/004712, przyznanych przez Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

W badaniu wyodrębniono:

- Grupę pierwszą (I, badaną, n=40) – kobiety w ciąży powikłanej IUGR.
- Grupę drugą (II, kontrolną, n=40) – kobiety w ciąży fizjologicznej.

W grupie I rozpoznanie postawiono na podstawie badania ultrasonograficznego określającego masę płodu poniżej 10. centyla dla danego wieku ciążowego datowanego na podstawie badania USG w I trymestrze ciąży. Pomiar został wykonany dwukrotnie przez dwóch niezależnych położników w celu zminimalizowania ryzyka błędnej diagnozy, a wartości oszacowanej w ten sposób masy płodu odniesiono do siatki centylowej. Warunkiem późniejszego włączenia pacjentek do badania było potwierdzenie niskiej (znajdująca się poniżej 10. centyla dla wieku ciążowego) urodzeniowej masy ciała dziecka.

Grupę II stanowiło 40 kobiet, u których ciąża przebiegała bez uchwytnych powikłań oraz chorób towarzyszących.

Elementami wykluczającymi udział w badaniu były choroby przewlekłe rozpoznane przed ciążą lub w trakcie jej trwania, wady strukturalne oraz chromosomalne płodu, infekcje wewnątrzmaciczne, palenie tytoniu oraz ciąża wielopłodowa.

Cel pracy został osiągnięty w oparciu o poniższe analizy.

- Analizę dokumentacji medycznej pacjentek i ocenę poniższych parametrów klinicznych dotyczących matki w okresie okołoporodowym:
 - wiek oraz wykształcenie,
 - liczba przebytych ciąż oraz porodów,
 - leki stosowane w czasie trwania ciąży,
 - nałogi,
 - wynik ostatniego przedporodowego badania USG (w tym ocena szacowanej masy płodu (EFW), współczynnika mózgowo-pępowinowego (CPR), maksymalnej kieszonki płynowej (MVP)),
 - wynik badań laboratoryjnych (w tym morfologii oraz jonogramu rutynowo oznaczanych w oddziale w okresie okołoporodowym),
 - sposobu zakończenia ciąży.
- Analizę dokumentacji medycznej noworodka i ocenę poniższych parametrów klinicznych dotyczących dziecka w okresie okołoporodowym:
 - płci,
 - masy urodzeniowej oraz długości ciała,
 - punktacji w skali Apgar w 1., 3. i 5. minucie po urodzeniu.
- Ocenę wybranych parametrów stresu oksydacyjnego w surowicy krwi kobiet ciężarnych:
 - aktywność katalazy (CAT),
 - aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD),
 - całkowitą zdolność antyoksydacyjną osocza (FRAP).

W celu dokonania analizy sposobu zakończenia ciąży w obrębie badanych grup I i II wyodrębniono 3 podgrupy:

- a) kobiety, które rodziły siłami natury (PSN),
- b) kobiety, których poród odbył się na drodze pierwotnego cięcia cesarskiego (wykonywanego ze wskazań elektywnych, pozapołożniczych, bez towarzyszącego zagrożenia płodu, PCC),
- c) kobiety, których ciąża zakończyła się wtórnym cięciem cesarskim (wykonywanym w trakcie trwania porodu, z uwagi na pogarszający się stan płodu lub brak postępu porodu, WCC).

Dodatkowo przeanalizowano wpływ indukcji porodu na wyniki uzyskane w poszczególnych grupach.

Na podstawie przeprowadzonej analizy postawiono następujące wnioski:

1. w grupie ciąż z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania, we krwi obwodowej matki występowały istotnie niższe wartości wszystkich badanych markerów stresu oksydacyjnego (całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza, dysmutazy ponadtlenkowej oraz katalazy). Ponadto obserwowano pewne różnice w aktywności katalazy i całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza w zależności od występowania wewnątrzmacicznych zaburzeń wzrastania oraz sposobu rozwiązania ciąży.

2. Badanie wykazało, że noworodki z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania charakteryzują się gorszym stanem zdrowia mierzonym w skali Apgar w 1., 3. i 5. minucie po porodzie. Nie potwierdzono jednak, aby wpływ IUGR na stan zdrowia noworodka był modyfikowany sposobem rozwiązania ciąży oraz poziomem markerów stresu oksydacyjnego.

3. Nie obserwowano, aby wpływ płodowych zaburzeń wzrastania na stan zdrowia noworodka mierzony skalą Apgar zależał od zastosowania indukcji porodu.

4. w toku przeprowadzonych analiz potwierdzono zależność występowania wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania od parametrów oceny noworodka w badaniu ultrasonograficznym (szacowanej masy płodu i wymiaru największej kieszonki płynu owodniowego). Nie stwierdzono natomiast, aby zależność płodowych zaburzeń wzrastania z ocenianymi parametrami związana była ze sposobem rozwiązania ciąży czy indukcją porodu.

5. Wyniki badania sugerują, że rozpoznanie wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania, niska wartość szacowanej masy płodu i nieprawidłowe wartości współczynnika mózgowo-pępowinowego ($<1,08$) mogą być niezależnymi predyktorami ryzyka gorszego stanu zdrowia noworodka mierzonego skalą Apgar, natomiast stwierdzony badaniem ultrasonograficznym wymiar największej kieszonki płynu owodniowego $< 2\text{cm}$ może wskazywać na zwiększone ryzyko wykonania wtórnego cięcia cesarskiego.

8. Summary

Low birth weight is responsible for 69.6% of neonatal deaths and for 66.4% of stillbirths. It has been shown that approximately 10% of maternal mortality is the result of intrauterine growth restriction, which is associated with the occurrence of complications in later stages of life or diseases manifest themselves in adulthood.

Most scholars defines the term IUGR in relation to the fetus did not use its growth potential because of pathological causes. It is believed that hypotrophy of the fetus is a consequence of homeostasis disturbance and placental insufficiency. The mechanism of this process may be multifactorial, but in many cases remain idiopathic.

Numerous studies and scientific reports confirmed the participation of oxidative stress in the pathogenesis of IUGR, but the exact pathogenesis of this phenomenon is not fully understood. The relationship between the occurrence of oxidative stress, and the way to improve the general condition of pregnancy and the newborn remains controversial.

The aim of the study was to determine the relation between occurrence of oxidative stress and the mode of delivery in the pregnancy complicated by intrauterine fetal growth restriction. Erected following research problems:

- What relationship does exist between the level of oxidative stress markers in peripheral blood and the incidence of IUGR?
- What is the relationship between the presence of oxidative stress markers in peripheral blood in pregnancies complicated by IUGR and a mode of delivery (uncomplicated vaginal birth or caesarean section)?
- What relationships exist between Apgar score as an independent marker of the health of the newborn at 1, 3, and 5 minutes after birth, and the level of oxidative stress markers in blood and a mode of delivery in pregnancies complicated by IUGR?

The study was prospective, cohort and involved 80 pregnant women hospitalized in the Department of Obstetrics and Perinatology Jagiellonian University in Krakow in the period from 01.04.2014-01.02.2015. The study included full-term pregnant women between 37 and 42 weeks of pregnancy. The study used a random selection of patients. Participation in the survey was voluntary, and patients were informed of the nature and appropriateness of performance and consented in writing to take part in it. The ability to opt out of further participation entitled at any stage of the study. Permission to carry out tests no KBET / 324 / B / 2014 issued Bioethics Committee of the Jagiellonian University in Krakow. The study was conducted with the financial resources of the labor office No. K / ZDS / 004712, granted by the Jagiellonian University.

The study was isolated:

- The first group (I) (n = 40) - women in pregnancy complicated by IUGR.

- The second group (II controls) (n = 40) - pregnant women in physiological pregnancy.

In group I, diagnosis was based on ultrasound determining fetal weight below the 10th percentile for gestational age dating on the basis of ultrasound in the first trimester of pregnancy. The measurement was made twice by two independent obstetricians in order to minimize the risk of misdiagnosis, and the values thus estimated fetal weight percentile calculation referred to the grid. The condition for later inclusion of patients for the study was to confirm low (located below 10th percentile for gestational age), birth weight of baby.

Group II consisted of 40 women whose pregnancies proceeded without perceptible complications and comorbidities.

Exclusive elements in the study were diagnosed chronic disease before pregnancy or during its term, structural defects and chromosomal fetal intrauterine infections, smoking, and multiple pregnancy.

Aim of the study was achieved based on the following analysis.

- Analysis of medical records of patients and evaluation of clinical parameters relating to these mothers in the perinatal period:

- age and education
- the number of pregnancies and births
- drugs taking during pregnancy
- addictions
- the result of the last prenatal ultrasound (including the assessment of the estimated fetal weight (EFW), cerebro-umbilical ratio (CPR) and the maximum fluid pocket (MVP))
- the result of laboratory tests (including morphology and ion levels routinely assayed at a branch in the perinatal period)
- mode of delivery.

- Analysis of newborn medical records and clinical assessment of the following parameters relating to the child in the perinatal period:

- sex
- birth weight and length of body
- the Apgar score in the 1st, 3rd and 5th minute after birth.

- Evaluation of selected parameters of oxidative stress in the blood serum of pregnant women:

- activity of catalase (CAT)
- activity of superoxide dismutase (SOD)
- total antioxidant capacity of plasma (FRAP).

In order to analyze the mode of delivery patients were separated into 3 subgroups:

1. Women who have given birth vaginally (PSN),
2. women whose birth took it way primary cesarean delivery (performed with elective indications, without accompanying fetal distress, PCC)
3. Women whose pregnancies ended in the secondary cesarean section (performed during childbirth, due to the deteriorating state of the fetus or lack of progress of labor, WCC).

In addition, examined the impact of induction of labor on the results obtained in different groups.

The analysis erected following conclusions:

1. In the group of pregnancies with intrauterine growth retardation, maternal peripheral blood occurred significantly lower values of all investigated markers of oxidative stress (total antioxidant capacity of plasma superoxide dismutase and catalase). In addition, some differences were observed in the activity of catalase and total antioxidant capacity of plasma, depending on the prevalence of intrauterine growth disorders and the method of termination of pregnancy.
2. The study showed that infants with intrauterine growth retardation are characterized by a lower health status as measured by Apgar score at 1, 3 and 5 minutes after birth. There is no evidence, however, that the impact of IUGR on the health of the newborn has been modified by mode of delivery, and the level of oxidative stress markers.
3. Do not observed to influence fetal growth disorders on the health of the newborn measured by the Apgar scale depend on the use of induction of labor.
4. In the course of the analyzes was confirmed the dependence of the occurrence of intrauterine growth of the newborn assessment parameters on ultrasound (estimated fetal weight and dimension of the largest pockets of amniotic fluid). There was, however, the relationship of fetal growth disturbance associated with outcomes of interest was the way of termination of pregnancy or induction of labor.
5. The results of the study suggest that the diagnosis of intrauterine growth, low value estimated fetal weight and abnormal umbilical cerebrospinal values (<1.08) can be independent predictors of poorer health risk neonatal Apgar scale measured, and found to ultrasound the largest pocket dimension amniotic fluid $<2\text{cm}$ may indicate an increased risk of cesarean delivery performance of the secondary.

9. Spis tabel i wykresów

Tabela 1. Porównanie wpływu wybranych czynników ryzyka na ryzyko urodzenia dziecka zbyt małego w odniesieniu do wieku ciążowego (SGA) [8]	17
Tabela 2. Różnice pomiędzy wartościami liczbowymi mas urodzeniowych stanowiących 10. centyl, według różnych autorów [1]	24
Tabela 3. Diagnostyka różnicowa wczesnego i późnego ograniczenia wzrostu płodu [59]	27
Tabela 4. Badania epidemiologiczne nad programowaniem wewnątrzmacicznym i skutkami niskiej masy urodzeniowej w życiu dorosłym [88]	35
Tabela 5 . Charakterystyka matek w zależności od wystąpienia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu	46
Tabela 6 . Parametry ciąży w zależności od wystąpienia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu	47
Tabela 7. Parametry USG w zależności od rozpoznania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu	47
Tabela 8. Charakterystyka dzieci włączonych do badania w zależności od rozpoznania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu	
Tabela 9. Markery stresu oksydacyjnego w zależności od rozpoznania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu	49
Tabela 10. Parametry morfologiczne krwi matek w zależności od rozpoznania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu	49
Tabela 11. Parametry biochemiczne krwi w zależności od rozpoznania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu	50
Tabela 12. Sposób rozwiązania ciąży w grupie, w której zastosowano indukcję porodu	51
Tabela 13. Całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	52
Tabela 14. Dysmutaza ponadtlenkowa w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	53
Tabela 15. Katalaza w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	54
Tabela 16. Punktacja w skali Apgar, 1. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	55
Tabela 17. Punktacja w skali Apgar, 3. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	56

Tabela 18. Punktacja w skali Apgar, 5. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	57
Tabela 19. Punktacja w skali Apgar, 1. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu	58
Tabela 20. Punktacja w skali Apgar, 3. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu	59
Tabela 21. Punktacja w skali Apgar, 5. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu	60
Tabela 22. Szacowana masa płodu w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	62
Tabela 23. Współczynnik mózgowo-pępowinowy w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	62
Tabela 24. Maksymalna kieszonka płynowa [cm] w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	63
Tabela 25. Szacowana masa płodu w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu	63
Tabela 26. Współczynnik mózgowo-pępowinowy (CPR) w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu	65
Tabela 27. Maksymalna kieszonka płynowa (MVP) [cm] w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu	65
Tabela 28. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia gorszego stanu noworodka mierzonego skalą Apgar w 1. minucie po porodzie. Modele regresji logistycznej jednoimiennej	66
Tabela 29. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia gorszego stanu noworodka mierzonego skalą Apgar w 1 minucie po porodzie. Modele regresji logistycznej wieloimiennej	67
Tabela 30. Ryzyko (iloraz szans) wystąpienia gorszego stanu noworodka mierzonego skalą Apgar w 1 minucie po porodzie. Modele regresji logistycznej wieloimiennej	67
Tabela 31. Ryzyko (iloraz szans) konieczności wykonania wtórnego cięcia cesarskiego. Modele regresji logistycznej jednoimiennej	68
Tabela 32. Ryzyko (iloraz szans) konieczności wykonania wtórnego cięcia cesarskiego. Modele regresji logistycznej wieloimiennej	68
Wykres 1. Wzrastanie masy ciała płodu w drugiej połowie ciąży, w odniesieniu do wieku ciążowego zaprezentowane w oparciu o rekomendowaną nomenklaturę [1]	12
Wykres 2. Tempo wzrastania płodu w odniesieniu do czasu trwania ciąży [1]	14

Wykres 3. Całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	51
Wykres 4. Dysmutaza ponadtlenkowa w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	52
Wykres 5. Katalaza w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	53
Wykres 6. Punktacja w skali Apgar, 1. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	54
Wykres 7. Punktacja w skali Apgar, 3. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	55
Wykres 8. Punktacja w skali Apgar, 5. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	56
Wykres 9. Punktacja w skali Apgar, 1. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu	58
Wykres 10. Punktacja w skali Apgar, 3. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu	59
Wykres 11. Punktacja w skali Apgar, 5. minuta po porodzie w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu	60
Wykres 12. Szacowana masa płodu (EFW) [centyle] w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od sposobu rozwiązania ciąży	61
Wykres 13. Szacowana masa płodu (EFW) w grupach dzieci z IUGR i bez IUGR w zależności od indukcji porodu	64

10. Piśmiennictwo

1. Kurjak A, Chervenak F. Textbook of perinatal medicine. Second Edition. 2006. Informa UK Ltd.
2. Kamiński K, Fiegler-Rudol P, Węgrzyn P. Nieprawidłowe wzrastanie płodu (hipotrofia i hipertrofia) [W:] Położnictwo i Ginekologia. Bręborowicz G. Wyd. PZWL. Warszawa. 2010.
3. Scammon RE, Calkins LA. Growth in the fetal period. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1929.
4. Thomson AM Human foetal growth. Br J Nutr. 1951; 5(1):58-166.
5. Jasińska EA, Wasiluk A. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR) jako problem kliniczny. Perinatol, Neonatol Ginekol. 2010; 3(4):255-61.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Fetal growth restriction. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2013; 12 p. (ACOG Practice Bulletin; no. 134).
7. Lausman A, Kingdom J; Maternal Fetal Medicine Committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. J Obstet Gynaecol Can. 2013; 35(8):741-57.
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). 2013; 34 p. (Green-top guideline; no. 31).
9. Lees C, Marlow N, Arabin B et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 42(4):400-8.
10. Unterscheider J1, Daly S, Geary MP et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208(4):290.e1-6.
11. Barut F, Barut A, Gun BD et al. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. Diagn. Pathol. 2010; 5:24.
12. Butler NR, Alberman ED. Stillbirth and early and late neonatal mortality rates by maternal smoking habit. The second report of the British Perinatal Mortality Survey (1958). [In] Butler NR, Alberman Ed et al. Perinatal Problems. London. Churchill Livingstone. 1969.
13. Abdul-Karim RW, Beydoun SN. Growth of the human fetus. Clin Obstet Gynecol. 1974; 17(3):37-52.
14. Ounsted M, Ounsted C. Maternal regulation of intra-uterine growth. Nature. 1966; 212(2066):995-7.
15. Leff M, Orleans M, Haverkamp AD et al. The association of maternal low birthweight and infant low birthweight in racially mixed population. Paediatr. Perinat Epidemiol. 1992; 6(1):51-61.
16. Hackman E, Emanuel I, van Belle G et al. Maternal birth weight and subsequent pregnancy outcome. J Am Med Assoc. 1983; 250(15):2016-9.

17. Klebanoff MA, Graubard BI, Kessel SS et al. Low birth weight across generations. *J Am Med Assoc.* 1984; 252(17):2424-7.
18. Simpson JW, Lawless RW, Cameron A. Responsibility of the obstetrician to the fetus. II. Influence of pre-pregnancy weight and pregnancy weight gain on birthweight. *Obstet Gynecol.* 1975; 45:481-7.
19. Fabre E, Gonzalez de Agüero R et al. Dieta maternal y crecimiento fetal. *Prog Obstet Ginecol.* 1993; 36Suppl:S19-39.
20. Abrams BF, Laros RK. Pre-pregnancy weight, weight gain and birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154(3):503-9.
21. Scheive LA, Cogswell ME, Scanlon KS. Maternal weight gain and preterm delivery: differential effects by body mass index. *Epidemiology.* 1999; 10(2):141-7.
22. Singer JE, Westphal M, Niswander K. Relationship of weight gain during pregnancy to birth weight and infant growth and development in the first year of life. *Obstet Gynecol.* 1969; 31(3):417-42.
23. Niswander KR, Singer J, Westphal M et al. Weight gain during pregnancy and pre-pregnancy weight: association with birth weight of term gestation. *Obstet Gynecol.* 1969; 33(4):482-91.
24. Hendricks CH. Patterns of fetal and placental growth: the second half of fetal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1964; 24:357-65.
25. Smith CA, Steinbach HL. Effects of maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944-45). *J Pediatr.* 1947; 30:229-43.
26. Hammond J. Physiological factors affecting birth weight. *Proc Nutr Soc.* 1944; 2:8-12.
27. Gruenwald P. The relation of deprivation to perinatal pathology and late sequels. [in] Gruenwald P (ed.) *Placenta.* Lancaster: Medical Technical Publishing Co., 1975.
28. Papiernik E, Frydman R, Hajeri H et al. Intrauterine growth restriction. Presented at the 9th European Congress of Perinatal Medicine, Uppsala, Sweden, 1976.
29. Mahomed K. Folate supplementation in pregnancy. *Cochrane Review in Cochrane Library, Issue 4:CD000183.* Update Software. Oxford. 2002.
30. Parbooshing J, Cochburn F. Fetal growth restriction and maternal renal disease. [In] Salvadori B, Bacci-Modena A (eds.) *Poor intrauterine fetal growth.* Parma. Minerva Medica. 1977; 103-6.
31. Tsatsaris V, Goffin F, Munant C et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(11):5555-63.
32. Douglas CHP. Intrauterine growth restriction. [In] Aladjem S, (ed.) *Prenatal risk.* St. Louis, MO: Mosby Year Book. 1976.
33. Kuizon M, Cheong RL, Aucheta LP et al. Effect of anemia and other maternal characteristics on birth weight. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985; 39(6):419-26.
34. Royal College of Physicians. *Smoking and health now.* London: Pitman. 1971.

35. Jones KL, Smith DW, Ulleland CN et al. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet*. 1973; 1(7815):1267-71.
36. Weathersbee PS, Olsen LK, Lodge JR. Caffeine and pregnancy: a retrospective survey. *Postgrad Med*. 1977; 62(3):64-9.
37. Diaz del Castillo E. *Pediatric Prenatal*. Mexico: Nueva Editorial Interamericana. 1979; 47- 49.
38. Thoulon JM, Combet A. Uterine factors in poor intrauterine fetal growth. [In] Salvadori B, Bacchi-Modena a (eds.) *Poor intrauterine fetal growth*. Parma. Minerva Medica. 1977:85-9.
39. Polani PE. Chromosomal and other genetic influences on birth weight variations. [In] Elliot K, Knight J (eds.) *Size at birth* Amsterdam: Associated Scientific Publishers. 1974; 127-64.
40. Knox GE. Influence of infection on fetal growth and development. *J Reprod Med*. 1978; 21(6):352-8.
41. McCracken GH, Shinefield HMR, Cobb K et al. Congenital cytomegalic inclusion disease. a longitudinal study of 20 patients. *Am J Dis Child*. 1969; 117(5):522-39.
42. Norska J. Causes of intrauterine fetal dystrophy. [In] Salvadori B. Bacchi-Modena a (eds.) *Poor intrauterine fetal growth* Parma. Minerva Medica. 1977:137-9.
43. Rousseau P, Rihm G, Wolff F et al. Retard de croissance intrauterine: etude de quelques facteurs par la combinaison du poids de naissance et l'age gestationnel. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1971; 66(1):31-6.
44. Hashish AF, Monk NA, Lovell-Smith MP et al. Trisomy 16 detected at chorion villus sampling. *Prenat Diagn*. 1989; 9(6):427-32.
45. Sotelo-Avila C, Shanklin DR. Congenital malformations in an autopsy population. *Arch Pathol*. 1967; 84(3):272-9.
46. Fox H. Senescence of placental viLli. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1967; 74(6):881-5.
47. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M et al. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963; 32:793-800.
48. Babson SG, Berman RE, Lessel R. Fetal growth. Live-born birth weights for gestational age of white middle class infants. *Pediatrics*. 1970; 45(6):937-44.
49. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. a standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 126(5):555-64.
50. Naeye RL, Dixon JB. Distortions in fetal growth standards. *Pediatr Res*. 1978; 12(10):1987-91.
51. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC. Fetal growth and perinatal viability in California *Obstet Gynecol*. 1982; 59(9):624-32.
52. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customised and population based birthweight percentiles. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2009; 201: 28.e1–e8.

53. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (2):CD000073.
54. Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, et al. Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 7(4):262-7.
55. Salihagić A, Laurini R, Akoka S et al. Doppler monitoring of the fetal brain response to chronic hypoxia. *Prenatal Neon Med.* 1998; 3(Sup.1):14.
56. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003; 21(2):124–127.
57. Thornton J, Hornbuckle GJ, 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):513-20.
58. Walker DM, Marlow N, Upstone L et al. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(1):34.e1-9.
59. Visser GHA. Differences between the early and late IUGR. XXIV European Congress – Perinatal Medicine. Florence. Italy. 2014.
60. 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.
61. Kirkegaard I, Henriksen TB, Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP–A and free β –hCG in relation to risk of delivering a small–for–gestational age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(3):341–7.
62. Martin AM, Bindra R, Curcio P et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001; 18:58 -6.
63. Al-Kouatly HB, Chasen ST, Karam AK et al. Factors associated with fetal demise in fetal echogenic bowel. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185(5):1039-43.
64. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002; 19:140-6.
65. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, et al. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106:1240-5.
66. Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, et al. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181(6):1473-8.
67. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001; 18(6):564-70.

68. Hecher K, Snijders R, Campbell S, et al. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 173(1):10–5.
69. Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (2):CD001068.
70. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, et al. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 33(1):44–50.
71. Miller DA, Rabello YA, Paul RH. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996;174(3): 812–7.
72. Kaur S, Picconi JL, Chadha R, et al. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(3):264.e1–4.
73. GRIT study group: a randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG.* 2003; 110(1):27-32.
74. Bręborowicz GH. *Położnictwo i ginekologia. Tom 1.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa. 2008.
75. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995; 38(5):733-9.
76. Yanney M, Marlow M. Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; 9(5):411-8.
77. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002; 31(6):1235-9.
78. Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child.* 1999; 80(4):305-7.
79. Barker DJP, Osmond C, Winter PD. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989; 2(8663):577-80.
80. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991; 303(6809):1019-22.
81. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, et al. Reduced fetal growth rate and increases risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ.* 1998; 317(7153):241-5.
82. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med.* 1999; 130(4Pt1):278-84.
83. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, et al. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension.* 2000; 36(5):790-4.
84. Eriksson M, Wallander MA, Krakau i et al. Birth weight and cardiovascular risk factors in a

- cohort followed until 80 years of age: the study of men born in 1913. *J Intern Med*. 2004; 255(2): 236-46.
85. Franzek EJ, Sprangers N, Janssens AC, et al. Prenatal exposure to the 1944-1945 Dutch “hunger winter” and the addiction later in life. *Addiction*. 2008; 103(3):433-8.
86. Chen H, Nembhard WN, Stockwell HG. Sex-specific effects of fetal exposure to the 1959-1961 Chinese famine on risk of adult hypertension. *Matern Child Health J*. 2014; 18(3):527-33.
87. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, et al. Foetal and childhood growth and asthma in adult life. *Acta Paediatr*. 2013; 102(7):732-8.
88. Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Drews K. Programowanie wewnątrzmaciczne jako przyczyna chorób przewlekłych wieku dorosłego. *Ginekol Pol*. 2014; 85:43-8.
89. Ponczek MB, Wachowicz B. Oddziaływanie reaktywnych form tlenu i azotu z białkami. *Post Biochem*. 2005; 51:140-5.
90. Bartosz G. *Druga twarz tlenu*. Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa. 2003.
91. Beal MF. Oxidatively modified proteins in aging and disease. *Free Radic Biol Med*. 2002; 32(9):797-803.
92. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000. 29(11):1106-14.
93. Simic MG. DNA markers of oxidative processes in vivo: relevance to carcinogenesis and anticarcinogenesis. *Cancer Res*. 1994; 1:54(7 Suppl):1918s-23s.
94. Floor E, Wetzel MG. Increased protein oxidation in human substantia nigra pars compacta in comparison with basal ganglia and prefrontal cortex measured with an improved dinitrophenylhydrazine assay. *J. Neurochem*. 1998; 70(1):268–75.
95. Smith MA, Rudnicka-Nawrot M, Richey PL, et al. Carbonyl-related posttranslational modification of neurofilament protein in the neurofibrillary pathology of Alzheimer’s disease. *J Neurochem*, 1995; 64(6):2660–6.
96. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*. 1994; 36(5):747–51.
97. Mutinati M, Piccinno M, Roncetti M. et al. Oxidative stress during pregnancy in the sheep. *Reprod Domest Anim*. 2013; 48(3):353-57.
98. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010; 42(10):1634-50.
99. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB et al. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*. 1984; 152(2):497-501.
100. Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS et al. Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 1997; 16(4):241-9.

101. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem.* 1996; 15: 239(1):70-6.
102. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, et al. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG.* 2008; 115(10):1250-5.
103. Lees C.: Protocol 02PRT/34 Trial of umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE): a multicentre randomised study. [<http://www.thelancet.com/journals/lancet/misc/protocol/02PRT-34>].
104. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ et al. The continuing value of Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med.* 2001; 344(7):467-71.
105. Sridhar MG, Setia S, John M, Bhat V et al. Oxidative stress varies with the mode of delivery in intrauterine growth retardation: association with Apgar score. *Clin Biochem.* 2007; 40(9-10):688-91.
106. Karowicz-Bilińska AK, Suzin J, Sieroszewski P. Evaluation of oxidative stress indices during treatment in pregnant woman with intrauterine growth retardation. *Med Sci Monit.* 2002; 8(3):211-6.
107. Mert I, Oruc AS, Yuksel S, et al. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Obstet and Gynaecol Res.* 2012; 38(4):658-64.
108. Hracsko Z, Orvos H, Novak Z, et al. Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intra-uterine growth retardation. *Redox Rep.* 2008; 13(1):11-6.
109. Srour MA, Bilto YY, Juma M. Susceptibility of erythrocytes from non-insulin-dependent diabetes mellitus and hemodialysis patients, cigarette smokers and normal subjects in vitro oxidative stress and loss of deformability. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2000; 22 (3):173–80.
110. Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH and lactate in appropriate- and small-for-gestational age fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989; 161(4): 996–1001.
111. Li H, Gudmundsson S, Olofsson P. Prospect for vaginal delivery of growth restricted fetuses with abnormal umbilical artery blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82(9):828—33.
112. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.* 2010; 341:c7087.
113. Ben-Haroush A, Yogev Y, Glickman H et al. Mode of delivery in pregnancies with suspected fetal growth restriction following induction of labor with vaginal prostaglandin E2. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83(1):52–7.
114. Dudenhausen JW, Pschyrembel W. *Położnictwo praktyczne i operacje położnicze.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
115. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182(1Pt1):154–8.
116. Karsdrop VH, van Vugt JM, van Geijn HP et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet.* 1994; 344(8938):1664–68.
117. Burke G, Stuart B, Crowley P et al. Is intrauterine growth retardation with normal umbilical artery blood flow a benign condition? *BMJ.* 1990; 300(6731):1044–5.

118. Morris RK, Meller CH, Tamblyn J et al. ,Association and prediction of amniotic fluid measurements for adverse pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. BJOG. 2014; 121(6): 686-99.