

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Wdział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w
Języku Angielskim



Marta Tarasiewicz

**Ocena ryzyka występowania najczęstszych powikłań ciąży na
podstawie testu podwójnego w I trymestrze ciąży**

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Adam Lemancewicz

Klinika Perinatologii i Położnictwa ze Szkołą Rodzenia

Białystok, rok 2021

I.	Wstęp.....	3
1. 1.	Test PAPP-A.....	4
2. 1.	Badania biochemiczne w I trymestrze ciąży.....	4
2.2.	Ludzka gonadotropina kosmówkowa hCG.....	5
2.3.	Osoczone białko ciążowe A (PAPP-A).....	9
3.	Badania ultrasonograficzne w pierwszym trymestrze ciąży	11
4.	Najczęstsze powikłania ciąży w diagnostyce I trymestru ciąży.....	12
4.1	Nadciśnienie indukowane ciążą.....	12
4.2.	Stan przedrzucawkowy – preeclampsia (PE).....	14
4.3.	Hipotrofia wewnątrzmaciczna (IUGR intrauterine growth restriction).....	15
4.4.	Poród przedwczesny.....	18
5.	Zaburzenia chromosomalne płodu w I trymestrze ciąży.....	18
II.	Założenia i cel pracy.....	21
III.	Materiał i metodyka.....	22
IV.	Wyniki.....	28
V.	Dyskusja.....	42
VI.	Wnioski.....	50
VII.	Streszczenie w języku polskim.....	51
VIII.	Streszczenie w języku angielskim.....	52
IX.	Wykaz piśmiennictwa.....	53
X.	Wykaz tabel.....	63
XI.	Wykaz rycin.....	64
XII.	Aneks zawierający skan zgody Komisji Bioetycznej.....	65

I. Wstęp

Diagnostyka prenatalna stanowi nieodłączny element współczesnej medycyny perinatalnej. Zaburzenia rozwojowe i genetyczne płodu diagnozuje się w przypadku około 5% wszystkich ciąż. Według danych statystycznych udostępnionych przez Główny Urząd Statystyczny w roku 2019, w Polsce zanotowano nieco poniżej 400 000 żywych urodzeń, co może wskazywać, iż zaburzenia rozwojowe mogły wystąpić nawet u 20 000 noworodków [1,2].

Badania przesiewowe w kierunku wad chromosomalnych płodu przeprowadza się na podstawie wyniku badania ultrasonograficznego płodu pomiędzy 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem trwania ciąży oraz badań biochemicznych z krwi matki, w skład których wchodzi ocena poziomu białka PAPP-a i stężenie wolnej podjednostki β -hCG [3,4].

Kluczowym zadaniem badania ultrasonograficznego w I trymestrze ciąży jest potwierdzenie obecności tętna płodu (FHR), określenie ilości płodów, oznaczenie dokładnego wieku ciążowego i terminu porodu w oparciu o wynik pomiaru długości ciemieniowo-siedzeniowej oraz ocena prawidłowości strukturalnych płodu [5,6,7].

Głównym celem badań obrazowych w I trymestrze ciąży jest ocena struktur anatomicznych płodu. W trakcie badania dokonuje się pomiarów biometrycznych, do których zalicza się badanie przezierności karku płodu (NT), długości ciemieniowo-siedzeniowej (CRL) oraz określenie częstości akcji serca płodu (FHR). Nieodłącznym elementem prawidłowej diagnostyki prenatalnej jest ocena anatomii płodu. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z roku 2020, w trakcie badania należy uwidocznić i ocenić następujące struktury: czaszka i mózg; twarzoczaszka wraz z gałkami ocznymi; powłoki jamy brzusznej i przyczep pępowinowy; lokalizacja żołądka; serce płodu; pęcherz moczowy; kończyny górne i dolne; ocena kosmówki; ocena kosmówkowości i owodniowości w przypadku ciąż mnogich [8].

Diagnostyka prenatalna w I trymestrze ciąży ma również za zadanie ocenę ryzyka występowania najczęstszych wad chromosomalnych o charakterze aberracji trisomalnych, do których zaliczany jest zespół Downa (trisomia chromosomu 21), zespół Edwardsa (trisomia chromosomu 18) oraz zespół Patau (trisomia chromosomu 13). Ryzyko wystąpienia powyższych schorzeń wyliczane jest na podstawie wywiadu lekarskiego, wieku matki oraz wyniku pomiarów uzyskanych w trakcie badania w połączeniu z wynikami badań biochemicznych. Dane należy wprowadzić do kalkulatora rekomendowanego przez FMF, co pozwala na wyliczenie statystycznego ryzyka wystąpienia wad genetycznych płodu dla grupy wiekowej, w której znajduje się pacjentka. W trakcie badania można również przeprowadzić

ocenę kości nosowej płodu (NB) oraz indeksu pulsacji w przewodzie żylnym (DV PIV) jako dodatkowych markerów oceny ryzyka wad chromosomalnych. Można również określić przepływ krwi przez zastawkę trójdzielną (TR), co pozwala na zwiększenie czułości diagnostycznej testu podwójnego [9,10, 11,12,13].

Badania prenatalne w I trymestrze ciąży umożliwiają także kalkulację ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego u ciężarnej na podstawie wywiadu, oceny wartości ciśnienia tętniczego, stężenia łożyskowego czynnika wzrostu w surowicy krwi ciężarnej oraz określenia wartości indeksu pulsacji tętnic macicznych [14,15,16].

1.1. Test PAPP-A

Test PAPP-A przeprowadzany jest pomiędzy 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem ciąży. Bazuje na ocenie stężenia w surowicy krwi ciężarnej osoczowego białka A i wolnej podjednostki β -HCG i ocenie ultrasonograficznej przezierności karkowej płodu (NT) przy długości ciemieniowo-siedzeniowej (CRL) w granicach pomiędzy 45 a 84 mm. Test jest badaniem przesiewowym z wyboru u wszystkich pacjentek ciężarnych, z uwagi na wczesny czas wykonania i wysoką skuteczność w detekcji wykrywania wad chromosomalnych z zaburzeniami chromosomowymi, do których zaliczane są trisomie 13,18,21. Wartość diagnostyczna testu PAPP-A w przypadku zespołu Downa wynosi 90% z wynikiem 5% testów fałszywie dodatnich. Oznacza to, że test ten wykrywa 9 na 10 przypadków trisomii. Dla zespołów Edwardsa i Patau czułość testu wynosi około 91% i daje od 2 do 5% wyników testów fałszywie dodatnich [17,18]. Czułość testu podwyższa dodatkowo użycie ultrasonograficznych markerów, jakimi są ocena kości nosowej, indeksu pulsacji w przewodzie żylnym i przepływu przez zastawkę trójdzielną [19,20].

Wyniki budzące wątpliwość mogą występować także w przypadku schorzeń innych niż aneuploidie. Schorzeniami mogącymi dawać dodatni wynik testu PAPP-A są: zespół Noonan, rdzeniowy zanik mięśni, zespół Beckwith-Wiedemanna, zespół Smitha-Lemlego-Opitza, wady rozwojowe układu naczyniowego, miopatie i inne. Nadciśnienie tętnicze i jego następstwa, oraz cukrzyca ciężarnych również może prowadzić do zafałszowania wyniku testu PAPP-A [21].

2.1 .Badania biochemiczne w I trymestrze ciąży

Dostępne obecnie testy biochemiczne umożliwiają określenie ryzyka wystąpienia takich aberracji chromosomalnych u płodu jak trisomie 13,18,21, monosomia X, triploidie oraz wady otwartej cewy nerwowej. Oceny dokonuje się poprzez określenie stężenia poszczególnych markerów biochemicznych w surowicy krwi ciężarnej. Uzyskane wyniki przeliczane są na względne wielokrotności mediany MoM, co pozwala na uzyskanie wyników umożliwiających

analizę porównawczą stężeń w zależności od zaawansowania wieku ciążowego. MoM wyliczana jest na podstawie podziału wartości stężeń badanego parametru przez wartość środkową będącą medianą dla określonego tygodnia ciąży. Na wartości MoM poszczególnych parametrów mogą mieć wpływ różne czynniki. m.in. takie jak nikotynizm, BMI, zapłodnienie in vitro i inne. Dlatego też nieodzownym elementem właściwie przeprowadzonego testu prenatalnego w I trymestrze ciąży jest wnikliwy wywiad lekarski. Niepełne dane dotyczące powyższych elementów wywiadu położniczego, mogą skutkować uzyskaniem wyników fałszywie dodatnich lub ujemnych [22,23].

Na wystąpienie wyników fałszywie dodatnich mają także wpływ niektóre leki zażywane przez pacjentkę, do których zalicza się: niektóre antybiotyki, leki stosowane w psychiatrii, leki antywirusowe, leki stosowane po przeszczepach i chorobach nowotworowych [24].

2.2. Ludzka gonadotropina kosmówkowa hCG

Ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) jest substancją chemiczną wytwarzaną przez zróżnicowaną tkankę trofoblastu zarodka, która w miarę rozwoju ciąży przekształca się łożysko. Należy do grupy hormonów glikoproteinowych, do których zaliczane są: również hormon luteinizujący (LH), hormon tyreotropowy (TSH) i hormon folikulotropowy (FSH). HCG jest dimerem zbudowanym z dwóch różnych fragmentów o łącznej sumie 237 aminokwasów [25].

Różnicuje się dwa podtypy ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej – α (92 aminokwasy połączone pięcioma mostkami disiarczkowymi) oraz β (145 aminokwasów połączonych sześcioma mostkami disiarczkowymi). Połączone są one wiązaniami niekowalencyjnymi i tworzą łącznie osiem węglowodanowych łańcuchów. Podjednostka β tworzy nietypowe połączenia, co odróżnia ją od innych hormonów z grupy glikoprotein. Składa się z dwóch łańcuchów oligosacharydowych N-połączonych boczenie, przyłączonych do reszt 13 i 20. Zawiera także cztery jednostki oligosacharydowe [26, 27].

Geny kodujące indywidualne podjednostki znajdują się na specyficznych chromosomach. Odrębny gen CGA odpowiadający za kodowanie jednostki α CG zlokalizowany jest na chromosomie szóstym. Za kodowanie podjednostki β CG odpowiada osiem genów CGB numerowanych kolejno jako CGB1 do CGB9. Są one zlokalizowane na chromosomie dziewiętnastym. Poziomy ekspresji poszczególnych genów nie są jednakowe. Gen CGB4 odpowiada również za kodowanie hormonu luteotropowego przez podjednostkę β . Wśród powyżej wspomnianych genów w łożysku prawidłowo rozwiniętym najwyższą aktywność transkrypcyjną wykazuje gen CGB5 [28].

Podjednostka α -hCG składa się z dwóch N-połączonych oligosacharydowych łańcuchów bocznych przyłączonych do reszt aminokwasowych 52 i 78. Wykazuje ona również powinowactwo z TSH, FSH i LH, podczas gdy podjednostka β jest w około 80% związana z LH [26].

Dotychczas nie zbadano mechanizmów odpowiedzialnych za sterowanie wydzielaniem gonadotropiny kosmówkowej. Zróżnicowane obszary inicjujące geny kodujące podjednostek α i β powodują, że są one zależne od zróżnicowanych czynników odpowiadających za transkrypcję i wytwarzane są autonomicznie.

Pomiary stężenia hCG pozwalają na stwierdzenie ciąży lub zmian nowotworowych o podłożu trofoblastycznym, do których zaliczane są zaśniady, rak kosmówki i guzy miejsca łożyska.

HCG ma wpływ na czynność wydzielniczą nabłonka gruczołowego oraz transformację błony śluzowej macicy ciężarnej. Proces ten jest następstwem wpływu β -hCG poprzez aktywację procesów syntezy aktyny fibroblastów mięśni gładkich (α SMA) tworzących błonę śluzową macicy. Proteina α SMA wpływa na wytwarzanie poszczególnych czynników wzrostu poprzez migrację trofoblastu co ma bezpośredni wpływ na grubość błony śluzowej macicy. Ma to nieodzowne znaczenie w procesach implantacji zarodka.

Mechanizm implantacji zarodka następuje około 8 dni po owulacji i przebiega w kilku złożonych etapach. W pierwszej fazie implantacji blastocysta przylega do endometrium a następnie przechodzi w fazę adhezji, w której komórki trofoblastyczne blastocysty przyczepiają się do nabłonka endometrium. W końcowej fazie dochodzi do inwazji komórek trofoblastu, co prowadzi do przekroczenia powierzchni błony podstawnej endometrium i naciekania zrębu endometrium. Proces ten inicjuje dalsze etapy rozwoju trofoblastu. Hormon β -HCG wytwarzany jest przez komórki trofoblastu od około 10-12 dni od zapłodnienia. W 3-4 pierwszych tygodniach ciąży główną formą hormonu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej jest hiperglikozylowana gonadotropina kosmówkowa, która po implantacji zarodka stanowi ponad 80% całości wytwarzanego hormonu. Niedobory hiperglikozylowanej gonadotropiny kosmówkowej mogą prowadzić do zaburzeń w implantacji kosmków, czego wynikiem może być wystąpienie nadciśnienia tętniczego u matki [29].

Ludzka gonadotropina kosmówkowa wytwarzana jest głównie przez komórki syncytiotrofoblastyczne łożyska w trakcie ciąży, a w mniejszych ilościach przez przysadkę mózgową, wątrobę i okrężnicę. Hormon ten jest glikoproteiną złożoną z dwóch podjednostek alfa i beta, metabolizowany jest w dużej mierze w wątrobie, reszta wydalana jest z moczem. Obecność β -hCG w moczu wykorzystywana jest w szybkich testach ciążyowych.

Podczas procesów wytwarzania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej dochodzi do nadprodukcji α CG, jej ilość podlega regulacji za pomocą podjednostek β CG. W przebiegu ciąży liczbowy stosunek β CG do α CG ulega zmianie w zależności od czasu trwania ciąży. Jedną z głównych funkcji gonadotropiny kosmówkowej jest regulacja wydzielnicza hormonów steroidowych w ciałku żółtym. W cyklu owulacyjnym, w którym nie dochodzi do zapłodnienia uwolnionej komórki jajowej, odnotowuje się obniżenie poziomu progesteronu na skutek zaniku ciałka żółtego, co prowadzi do wystąpienia krwawienia menstruacyjnego. Beta-hCG sygnalizuje biochemiczną obecność zarodka, co hamuje zanik ciałka żółtego i stymuluje procesy wytwarzania progesteronu. Po około sześciu tygodniach od implantacji zarodka, łożysko rozpoczyna produkcję progesteronu niezwiązanego z ciałkiem żółtym [30].

Stężenia β -hCG u pacjentek w ciąży o przebiegu prawidłowym mogą różnić się w stopniu znacznym. W pierwszych sześciu tygodniach trwania ciąży, hCG stymuluje wytwarzanie progesteronu, estradiolu i estronu na drodze przemian poowulacyjnych w jajniku w kierunku wytwarzania ciążyowego ciałka żółtego. Cząsteczka β -hCG pełni ważną rolę w procesach angiogenezy w śródbłonku macicy, przyczynia się także do łagodzenia czynności skurczowej mięśnia macicy co odgrywa znaczącą rolę w rozwoju ciąży. Głównym zadaniem β -hCG w procesach angiogenezy jest aktywacja ekspresji czynników wzrostu naczyń (VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2) i angiopetyny (Ang-1). HCG przypisuje się pośredni udział w regulowaniu funkcji łożyska, macicy oraz płodu. Na etapie wczesnego rozwoju ciąży, ludzka gonadotropina kosmówkowa drogą łączenia z receptorem LH/CG stymuluje rozwój i wzrastanie tętnic spiralnych, a także stymuluje rozwój syncytiotrofoblastu. Ludzkiej gonadotropinie kosmówkowej przypisuje się także funkcje immunomodulujące. HCG wykazuje działanie kontrolujące funkcje makrofagów odpowiadających za mechanizmy obronne organizmu kobiety ciężarnej. Makrofagi przyczyniają się do eliminacji apoptycznych komórek wytwarzanych przez łożysko oraz modulują odpowiedź układu immunologicznego organizmu matki na antygeny ojcowskie wytwarzane przez płód, co pozwala na kontrolowanie stanu zapalnego wywołanego przez procesy implantacyjne zarodka. Narastające stężenie gonadotropiny kosmówkowej wywołuje procesy wzmożonej proliferacji komórek NK (natural killers cells) co warunkuje optymalny rozwój ciąży. W pierwszym trymestrze komórki NK stanowią przeważającą frakcję leukocytarnych krwinek białych.

Stężenia β -hCG w pierwszym trymestrze ciąży w surowicy krwi, jak i w moczu, wzrastają wykładniczo, podwajając swoją wartość średnio co 24 do 72 godzin przez pierwsze 8 tygodni. Maksymalne stężenie hormon osiąga około 11-13 tygodnia ciąży, następnie spada do 16 tygodnia, osiągając wartość stałą, aż do porodu. Obserwacja wartości stężeń do 8 tygodnia

cięży, i ocena ich przyrostów, pozwala na stwierdzenie czy ciąża rozwija się prawidłowo. Niewykładnicze przyrosty mogą świadczyć o występowaniu ciąży ektopowej lub chorób trofoblastycznych. Stężenia hCG powyżej norm przewidzianych dla danego okresu ciąży są charakterystyczne w przypadku występowania zaśniadu groniastego lub choroby nowotworowej trofoblastu. Ciąża pozamaciczna charakteryzuje się niskimi przyrostami β -hCG i brakiem podwojenia stężenia w kolejnych dobach pomiarowych. Jako główną przyczynę tego mechanizmu, wskazuje się zaburzenia spowodowane na skutek utrudnionego przenikania hormonu z łożyska do krwioobiegu matki. Wysokie stężenia β -hCG w podejrzeniu wczesnej ciąży mogą natomiast wskazywać na występowanie zaśniadu. Mając na uwadze rozbieżności wartości stężeń w poszczególnych ciążach, istotnym jest, aby ocenę stężenia biochemicznego zestawić z diagnostyką obrazową. Po porodzie, powrót do wartości wyjściowej stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej trwa od 7 do 60 dni. W grupie pacjentek, które urodziły w terminie stężenie β -hCG wykrywane jest we krwi średnio do trzydziestu dni po porodzie [31].

Tab. I. Zakresy norm stężeń hCG dla pełnych tygodni trwania ciąży

Tydzień ciąży	hCG mIU/mL
3	5,8-71,2
4	9,5-750
5	217-7138
6	158-31795
7	3697-163563
8	32065-149571
9	63803-151410
10	46509-186977
12	27832-210612
14	13950-62530
15	12039-70971
16	9040-56451
17	8175-55868
18	8099-58176

Stężenia β -hCG poniżej lub powyżej przyjętych norm mogą wskazywać na zaburzenia rozwojowe płodu i zaburzenia w przebiegu ciąży. Bogart i wsp. w 1989r. opisali zależność podwyższonych stężeń β -hCG wśród kobiet w ciążach ze zdiagnozowanym zespołem Downa. Zaobserwowano podwyższony lub obniżony poziom b-hcg o około 2 MoM w surowicy pacjentek ciężarnych w trakcie pierwszego trymestru ciąży, co jednoznacznie było związane z występowaniem aberracji chromosomalnych u płodu [32]. Niższe niż średnie, przewidziane dla

wieku ciążowego, poziomy β -hCG w drugim trymestrze ciąży są związane z zespołem Edwardsa (trisomia 18).

2.2 Osoczowe białko ciążowe A (PAPP-A)

Ciążowe białko osoczowe PAPP-A jest powszechnie stosowane w badaniach przesiewowych w pierwszym trymestrze ciąży jako marker diagnostyczny chromosomowych wad płodu.

Ciążowe białko osoczowe PAPP-A zostało odkryte w 1974r. przez Lin i wsp. i od tego momentu wykorzystywane jest jako nieodłączny element badań prenatalnych. PAPP-A jest makrocząsteczkową glikoproteiną homodimerową o masie cząsteczkowej 400 000 g/mol, kodowaną przez gen zlokalizowany na ludzkim chromosomie 9q33.1 [33,34]. Wytwarzana jest głównie przez łożysko, w niewielkiej ilości produkowana jest również przez okrężnicę, gruczoł piersiowy, nerki i szpik kostny (osteoblasty). W osoczu PAPP-A występuje w postaci wolnej lub w postaci kompleksu PAPP-A/proMBP, powstającego w przestrzeni pozakomórkowej, na powierzchni trofoblastu. Działanie czynnościowej PAPP-A regulowane jest poprzez cząsteczkę inhibitorową proteiny o nazwie pro/MBP [35]. PAPP-A zwiększa biodostępność insulinopodobnego czynnika wzrostu, który pośredniczy w procesach inwazji trofoblastu i wykazuje właściwości modulujące transport glukozy i aminokwasów w łożysku [36]. Ciążowemu białku osoczowemu PAPP-A przypisuje się zróżnicowane funkcje, natomiast jako najważniejszą uznaje się jej wartość predykcyjną w diagnostyce prenatalnej. Fizjologicznie najwyższe stężenia PAPP-A odnotowuje się w przebiegu ciąży. Stężenie białka w surowicy krwi podwaja się co 24h przez 34 dni, następnie obserwowane są wzrosty stężeń o mniej dynamicznym natężeniu aż do porodu [37]. Gwałtowne przyrosty stężeń na początku ciąży uzależnione są od wieku ciążowego, w związku z czym powszechne jest wyrażanie stężeń w postaci wielokrotności mediany (MoM). W oparciu o zakresy norm, wartości stężeń dla poszczególnego wieku ciążowego, można odpowiednio wcześniej zdiagnozować wady płodu i najczęstsze schorzenia ciążowe [38]. Do najczęściej wykrywanych zalicza się wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR), wady cewy nerwowej, porody martwe i stan przedrzucawkowy. Stężenia PAPP-A są 100 krotnie wyższe w krwi płodu i 1000 krotnie niższe w płynie owodniowym w stosunku do stężeń w krwi matki [39,40].

Tab. II. Wybrane czynniki wpływające na zmianę w stężeniach białka PAPP-A [41].

Ciąża mnoga	
Bliźnięta	1.86-2.12 MoM
Duwkosmówkowe	2.25 MoM
Jednokosmówkowe	1.76 MoM
Metoda zapłodnienia	
Zapłodnienie in vitro (IVF)	0.80-0.90 MoM
Docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ICSI)	0.66-0.81 MoM
Transfer mrożonych zarodków (FER)	0.95-1.05 MoM
Płeć płodu (współczynnik)	
Żeńska vs. męska	1.06-1.10
Przynależność etniczna (współczynnik)	
Afrokaraibska vs. kaukaska	1.55-1.57
Południowoazjatycka vs. kaukaska	1.03-1.08
Wschodnioazjatycka vs. kaukaska	1.09-1.20
Masa ciała matki przed ciążą	
35-45 kg vs. pozostałe	1.55 MoM
115-125 kg vs. pozostałe	0.42 MoM
Nikotynizm w ciąży	
Palenie w trakcie ciąży	0.82-0.86 MoM
Pozostałe czynniki sugerowane jako związane z poziomem PAPP-A (współczynnik)	
Pierworództwo vs. wielorództwo	1.01-1.02
Insulinozależna cukrzyca ciężarnych vs. nieinsulinozależna	0.80-1.01
Matki HIV pozytywne vs. HIV negatywne	0.84
Grupa krwi i czynnik Rh: B Rh(-) vs. pozostałe*	1.06
Ciąża z trisomią 21,18 lub 13	1.15

* Wszystkie inne kombinacje współczynnika Rh i układu grup krwi AB0 nie wykazały różnic między medianami

Białko PAPP-A wytwarzane jest w pęcherzyku jajnikowym, płynie pęcherzykowym oraz komórkach ciała żółtego. Klinicznie istotne zmiany w stężeniu zauważalne są pomiędzy 10 a 14 tygodniem trwania ciąży, dlatego też czas ten jest najbardziej optymalnym do przeprowadzenia diagnostyki. W tabeli powyżej opisano czynniki wpływające na zmiany stężeń tego białka u pacjentek z poszczególnych grup. Stężenie białka PAPP-A o niskich wartościach (około 0,5 MoM) w przypadku zespołu Downa jest skorelowane ze współistnieniem aberracji chromosomowych płodu [42, 43].

3. Badania ultrasonograficzne w pierwszym trymestrze ciąży

Badanie ultrasonograficzne jest fundamentalnym narzędziem diagnostycznym w przebiegu ciąży. Każda pacjentka ciężarna w ciąży niepowikłanej, powinna mieć wykonane badanie ultrasonograficzne co najmniej trzykrotnie.

Zgodnie z rekomendacjami opublikowanymi przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) w 2020r., badanie ultrasonograficzne w pierwszym trymestrze ciąży pomiędzy 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem trwania ciąży, przy długości ciemieniowo-siedzeniowej płodu (CRL) w zakresie 45-84mm powinno być wykonywane rutynowo u każdej pacjentki. Badanie to ma na celu ocenę ryzyka wystąpienia wad genetycznych płodu za pomocą następujących parametrów:

1. Podstawowych:
 - a) Liczba pęcherzyków ciążowych i płodów
 - b) Ocena czynności serca płodu (FHR)
 - c) Pomiary biometryczne: CRL - długość ciemieniowo – siedzeniowa, BPD - wymiar dwuciemieniowy
 - d) Przezierność karku płodu (NT)
 - e) Ocena anatomii płodu
2. Dodatkowych:
 - a) Kość nosowa (NB) – obecność lub brak skostnienia kości nosowych
 - b) Indeks pulsacji w przewodzie żylnym (DV PIV)
 - c) Przepływ przez zastawkę trójdzielną (TR)

Nowoczesne ultrasonografy pozwalają na wczesną ocenę anatomii płodu w pierwszym trymestrze ciąży. Zgodnie z zaleceniami PTG w trakcie badania, należy uwidocznić i ocenić:

- czaszkę
- twarzoczaszkę
- ściany powłok jamy brzusznej
- położenie żołądka
- serce płodu
- pęcherz moczowy
- kończyny górne i dolne
- kosmówkę
- kosmówkowatość i owodniowość w ciąży mnogiej [8].

4. Najczęstsze powikłania ciąży w diagnostyce I trymestru ciąży

Ciąża, pomimo, że jest uznawana za stan fizjologiczny, może prowadzić do wystąpienia zaburzeń stwarzających realne zagrożenie dla życia i zdrowia matki oraz jej dziecka. Najczęściej, do powikłań w przebiegu ciąży dochodzi na skutek chorób współistniejących u matki w okresie przedkoncepcyjnym. Innym powodem poważnych powikłań w rozwoju i przebiegu ciąży są nieprawidłowości w procesach implantacji i rozwoju łożyska, które są trudne klinicznie do zdiagnozowania i leczenia. Do najczęściej występujących powikłań ciąży, niezwiązanych z chorobami współistniejącymi u matki przed ciążą, zalicza się: nadciśnienie indukowane ciążą, stan przedrzucawkowy, IUGR i poród przedwczesny [44, 45, 46].

4.1 Nadciśnienie indukowane ciążą

Nadciśnienie tętnicze w ciąży występuje u około 6 -10% pacjentek ciężarnych i stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów okołoporodowych matek i ich dzieci. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) powikłania związane z nadciśnieniem tętniczym w ciąży stanowią 16% przyczyn zgonów wśród pacjentek ciężarnych. Podwyższone parametry ciśnienia tętniczego (RR) wśród pacjentek ciężarnych stanowią istotne zagrożenie dla życia i zdrowia matki oraz dziecka. Ciężarne z nadciśnieniem tętniczym stanowią wyzwanie kliniczne i wymagają interdyscyplinarnej opieki zespołu lekarskiego złożonego z ginekologa-położnika, hipertensjologa, kardiologa i nefrologa [47,48].

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2019r. w praktyce klinicznej rozpoznaje się dwie kategorie nadciśnienia tętniczego wśród kobiet ciężarnych. Pierwszą grupę stanowi nadciśnienie tętnicze (NT) przewlekłe, które zdiagnozowane zostało przed ciążą bądź rozwinęło się przed upływem 20 tygodnia trwania ciąży i klasyfikowane jest jako nadciśnienie wtórne [49].

Do drugiej grupy należą stany nadciśnieniowe związane bezpośrednio z ciążą. Wśród nich różnicuje się nadciśnienia tętnicze wywołane ciążą (występujące po 20 tygodniu ciąży i ustępujące do 6 tygodni po porodzie) oraz stan przedrzucawkowy. Stan przedrzucawkowy dotyka 5-6% wszystkich ciąż i jest przyczyną 18% zgonów wśród kobiet ciężarnych. Współtowarzyszące krwawienia i infekcje stanowią jedną z trzech głównych przyczyn zgonów wśród ciężarnych na całym świecie [50].

Dotychczas nie znaleziono przyczyn rozwoju nadciśnienia tętniczego ani stanu przedrzucawkowego w ciąży. Podejrzewa się, że wady rozwojowe łożyska i śródbłonna mogą być związane z nieprawidłową implantacją trofoblastu i upośledzeniem w rozwoju tętnic spiralnych, co powoduje zaburzenia w przepływie krwi przez ciążarną macicę. Badania

przesiewowe w pierwszym trymestrze ciąży (11^{+0} - 13^{+6} tygodnia ciąży) umożliwiają wykrycie podwyższonego oporu krwi w krążeniu maciczno-łożyskowym [51]. Nieprawidłowe wypełnienie łożyskowe jest możliwe do wczesnego zdiagnozowania na podstawie wyliczenia wskaźnika pulsacji przepływu krwi (PI). Wzór na wyliczenie współczynnika pulsacji: $PI = (S - D) / V_{sr}$, gdzie S oznacza maksymalną prędkość skurczową, D maksymalną prędkość rozkurczową, a V_{sr} średnie prędkości przepływu. Zwiększenie oporu w naczyniach obniża maksymalną prędkość rozkurczową, co wpływa na zwiększenie współczynnika pulsacji. Wysokie poziomy współczynnika pulsacji sygnalizują podwyższone opory w naczyniach macicznych świadczące o występowaniu zaburzonej perfuzji łożyskowej mogącej prowadzić do stanu przedrzucawkowego. Zgodnie z wytycznymi FMF wskaźnik pulsacji w połączeniu wynikami biochemicznymi z krwi matki (osoczowe oznaczenie poziomów PIGF i PAPP-A) może określić statystyczne ryzyko preeclampsji i IUGR z dokładnością do 95%. Według wytycznych American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) z 2019r. nadciśnienie tętnicze ciężarnych sklasyfikowane jest jako nadciśnienie przewlekłe, stan przedrzucawkowy i rzucawka, przewlekłe nadciśnienie tętnicze z nałożonym stanem przerzucawkowym oraz nadciśnienie ciążowe [52, 53].

Podstawą rozpoznania łagodnego nadciśnienia tętniczego w ciąży jest pomiar wartości ciśnienia tętniczego krwi, którego wartość skurczowa jest większa, bądź równa, 140 mmHg, a wartość rozkurczowa większa, bądź równa, 90 mmHg. W celu potwierdzenia diagnozy, pacjentkom zaleca się regularną kontrolę ciśnienia tętniczego w warunkach domowych [54].

W przypadku wartości przekraczających, bądź równych, 160/110 mmHg diagnozuje się ciężkie nadciśnienie tętnicze. W celu potwierdzenia diagnozy, zaleca się całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego, najlepiej w warunkach szpitalnych [55].

Nadciśnienie tętnicze w ciąży prowadzi do wystąpienia licznych powikłań. Najczęściej obserwowanymi są: wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR), przedwczesne oddzielenie łożyska, porody przedwczesne oraz obumarcie płodu. Wiek pacjentki jest istotnym determinantem wystąpienia powyższych powikłań. U pacjentek po 35 roku życia, ryzyko wystąpienia nadciśnienia ciążowego znacząco wzrasta w porównaniu do pacjentek młodszych. Przewlekłe nadciśnienie tętnicze może zwiększać ryzyko wystąpienia cukrzycy ciężarnych i krwotoku śródporodowego [56, 57].

Badania diagnostyczne w nadciśnieniu tętniczym

W grupie pacjentek dotkniętych nadciśnieniem tętniczym należy prowadzić ścisłą kontrolę wyników badań. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi należy przeprowadzać regularne badania:

- moczu – ocena obecności białka
- wartości eGFR
- aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, ALAT,LDH)
- funkcji wątroby (INR, stężenie bilirubiny i albumin)
- stężenie sodu, potasu,
- dodatkowo glukoza, lipidogram, TSH

Powyższe analizy laboratoryjne, pozwalają na ocenę stanu zdrowia pacjentek z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym, a także przyczyniają się do wczesnego rozpoznania nadciśnienia indukowanego ciążą, po 20 tygodniu trwania ciąży. W grupie pacjentek, u których w podstawowych badaniach moczu stwierdzono obecność białka, należy przeprowadzić dobową zbiórkę moczu lub zlecić analizę moczu pod względem ilorazu stężenia białka i kreatyniny [49,58].

Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży

Obecnie praktykuje się wdrożenie leczenia farmakologicznego w nadciśnieniu tętniczym przy wartościach granicznych ciśnienia tętniczego większych lub równych 140/90 mmHg. Za preparaty obniżające ciśnienie tętnicze bezpieczne do stosowania w ciąży uznaje się: metyldopę, labetalol, metoprolol. Dawkowanie i schemat podawania został szczegółowo opisany przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w wytycznych dotyczących leczenia pacjentek ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym [49]. Według zaleceń, terapię należy rozpocząć od jednego z wyżej wymienionych preparatów, w przypadku nadciśnień opornych na farmakoterapię można zastosować połączenie maksymalnie trzech substancji czynnych. Skuteczne leczenie nadciśnienia prowadzi do osiągnięcia wartości 110-139/81-85 mmHg.

Za stan nagły, wymagający natychmiastowej hospitalizacji uznaje się wartości ciśnienia tętniczego równe bądź większe wartościom RR 160/110mm Hg [59, 60,61,62].

4.2. Stan przedrzucawkowy – preeclampsia (PE)

Stan przedrzucawkowy rozpoznaje się po 20 tygodniu ciąży i jest on najcięższą postacią nadciśnienia w ciąży. Występuje u około 2% pacjentek ciężarnych. Rozpoznanie kliniczne stawiane jest na podstawie wystąpienia nadciśnienia tętniczego z białkomoczem albo nadciśnienia tętniczego z współtowarzyszącymi zaburzeniami narządów wewnętrznych matki (ostre uszkodzenie nerek, powikłania wątrobowe, małopłytkowość, hemoliza, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zaburzenia neurologiczne) i/lub zaburzeniami rozwojowymi płodu (IUGR, nieprawidłowe przepływy w tętnicy pępowinowej, obumarcie płodu). Najpoważniejszymi powikłaniami stanu przedrzucawkowego jest: rzucawka, udar,

zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), zespół HELLP, przedwczesne oddzielenie łożyska, krwotoki, śmierć płodu i śmierć matki [63,64].

W praktyce klinicznej wyróżnia się dwie postacie stanu przedrzucawkowego – wczesną i późną. Postać wczesna rozwija się przed 34 tygodniem ciąży. Charakteryzuje się gwałtownym wzrostem ciśnienia tętniczego z białkomoczem, dodatkowo obserwuje się wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu związane z niedotlenieniem, mogące prowadzić do obumarcia. Postać późna w dużej mierze dotyczy kobiet otyłych z współtowarzyszącą cukrzycą ciążową. W literaturze wyodrębniono dwie grupy czynników ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Za czynniki odpowiadające za umiarkowane ryzyko uznaje się: pierwszą ciążę, wiek matki powyżej 40 r.ż., odstęp między ciążami powyżej 10 lat, otyłość II stopnia przed ciążą, obciążony wywiad rodzinny – stwierdzona PE u matki, ciąża wielopłodowa. Do czynników wysokiego ryzyka zalicza się: nadciśnienie tętnicze w poprzedniej ciąży, przewlekłe choroby nerek, toczeń, zespół antyfosfolipidowy, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze przewlekłe. Skuteczny wywiad lekarski, który umożliwia wyłonienie pacjentek należących do grup ryzyka pozwala na wczesne wdrożenie profilaktyki [65]. Liczne badania wskazują, iż wdrożenie terapii farmakologicznej z użyciem kwasu acetylosalicylowego (ASA), przed ukończeniem pierwszego trymestru ciąży w znacznym stopniu wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Dawką terapeutyczną jest 100-150 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę, która wykazuje działanie antyagregacyjne i przeciwzakrzepowe w profilaktyce zawałów łożyska. Terapia powinna być kontynuowana do 36 tygodnia ciąży [63, 66, 67, 68].

4.3. Hipotrofia wewnątrzmaciczna (IUGR intrauterine growth restriction)

Hipotrofia wewnątrzmaciczna według definicji WHO, skutkuje porodem płodu o masie ciała poniżej 10 centyla i jest klasyfikowana jako powikłanie ciąży. Wewnątrzmaciczne zahamowanie płodu niesie za sobą odległe skutki do których zaliczane są zaburzenia neurologiczne i odpornościowe, zespół metaboliczny, obniżona masa ciała i niedobory wzrostu [69,70]. Zmniejszona masa płodu w stosunku do przewidywanej dla danego wieku ciążowego diagnozowana jest w około 10% przypadków wszystkich ciąż w populacji Europejskiej [71]. W Polsce odnotowuje się około 14% ciąż powikłanych IUGR, z czego 1% współistnieje ze skrajnie ciężką postacią. Cięższe ze zdiagnozowanym IUGR obciążone są podwyższonym ryzykiem występowania krwawień dokomorowych, hipotermii, hipoglikemii, a w konsekwencji również zwiększoną umieralnością okołoporodową. Wyróżnia się cztery grupy ryzyka występowania IUGR, są to czynniki płodowe, matczyne, sprzężone z łożyskiem i genetyczne [72].

Tab. III. Pozagenetyczne czynniki ryzyka IUGR [73]

Matczyne	Płodowe	Łożyskowe
<ul style="list-style-type: none"> - nikotynizm - uzależnienie od leków i substancji psychoaktywnych - cukrzyca przedciążowa i ciążowa - choroby układu krążenia - choroby układu oddechowego - uszkodzenia nerek -nadciśnienie tętnicze przedciążowe i ciążowe - stan przedrzucawkowy - anemia - celiakia - niski status socjo-ekonomiczny - niska lub ekstremalnie wysoka masa ciała - zaawansowany wiek matki - pierworództwo - trombofilie - toczeń - zespół antyfosfolipidowy 	<ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia genetyczne płodu - zakażenia wertykalne (toksoplazmoza, różyczka, cytomegalia, opryszczka, wirus Coxsackie, ospa wietrzna, Chlamydia, HIV, wirus Zika, zarodek malarii, prątek gruźlicy) 	<ul style="list-style-type: none"> - niewydolność łożyska - zaburzenia przyczepu pępowiny (brzeżny, błoniasty) - pępowina dwunaczyniowa - mozaicyzm łożyska - stan przedrzucawkowy - ciąża wielopłodowa - zaburzenia w budowie macicy

Obecnie w literaturze naukowej, można odnaleźć coraz więcej doniesień o możliwości wczesnej diagnostyki przesiewowej IUGR na podstawie markerów biochemicznych oznaczanych w surowicy krwi matki. Jednym z najważniejszych wskaźników biochemicznych wykorzystywanych w diagnostyce prenatalnej w pierwszym trymestrze ciąży jest wartość stężeń białka PAPP-A. Za wartość graniczną uznaje się wskaźnik poniżej 0,4 MoM. Dodatkowo szeroko opisywane jest zastosowanie diagnostyki łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) [74, 75,76].

U noworodków urodzonych z ciąż powikłanych IUGR najczęściej obserwuje się: drżenia mięśniowe i drgawki na skutek zaburzeń glikemicznych i niedoborów wapnia, apatię lub nadmierną wrażliwość na bodźce. W diagnostyce laboratoryjnej najczęściej obserwowanym zjawiskiem jest wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej, hipoglikemia, obniżenie stężenia kwasów tłuszczowych i trójglicerydów oraz wzrost stężeń azotu pozabiałkowego, kwasów moczowych i mocznika. Dodatkowo u części noworodków ze zdiagnozowanym IUGR obserwuje się występowanie obrzęków na skutek hipoalbuminemii. W rozmazie

morfologicznym widoczne są obniżone wartości stężeń płytek krwi, zwiększenie hematokrytu i erytropoetyny oraz innych [77,78].

Diagnostyka IUGR na wczesnych etapach rozwoju ciąży opiera się na obrazowaniu ultrasonograficznym płodu i jego pomiarach. Stwierdzenie zmniejszenia wymiarów macicy w określonym wieku ciążowym może świadczyć o podejrzeniu zmniejszenia masy płodu lub niedoborach płynu owodniowego. Pomiarzy uzyskane za pomocą diagnostyki obrazowej należy skorelować z przewidywanym wiekiem ciążowym. W pierwszym trymestrze ciąży pomiary przepływów w tętnicach macicznych mogą być wartością predykcyjną we wczesnym wykrywaniu hipotrofii płodu. Badanie charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem swoistości na poziomie około 93% i czułości w granicach 15%. Wczesna hipotrofia płodu często współistnieje ze stanem przedrzucawkowym u matki. Nadrzędne znaczenie w diagnostyce zaburzenia wzrastania płodu odgrywa analiza porównawcza danych biometrycznych płodu uzyskanych w pierwszym trymestrze ciąży z następnymi badaniami w trakcie trwania ciąży, pozwalająca na ocenę dynamiki zaburzeń wzrastania [79, 80, 81].

Rozwój hipotrofii płodu ma istotne znaczenie w rokowaniu co do dalszego rozwoju płodu i przewidywaniu niepożądanych powikłań porodu i okresu noworodkowego. Zahamowanie wzrastania płodu zostało podzielone na stopnie nasilenia w zależności od wskazań siatek centylowych. Płody znajdujące się pomiędzy 10 a 5 centylem – określa się mianem rozwoju IUGR o średnim nasileniu (LBV – low birth weight), poniżej 5 centyla a 3 – diagnozuje się ciężką hipotrofię płodu (VLBV – very low birth weight), a poniżej 3 centyla – skrajnie ciężką postać IUGR (ELBV- extremely low birt weight). Równoległe z poziomem nasilenia wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu narasta ryzyko poważnych powikłań okołoporodowych i wzrasta poziom procentowy wcześniactwa [79,82].

Nadzór nad ciężarnymi z IUGR bazuje na ocenie ultrasonograficznej, w tym na badaniach pomiarowych biometrii płodu, analizie przepływów naczyniowych, szacowaniu AFI (objętości płynu owodniowego) oraz, w późniejszych etapach ciąży, monitorowaniu kardiotokograficznemu (KTG). Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu jest wyzwaniem w praktyce klinicznej przez wzgląd na brak możliwości wdrożenia efektywnego leczenia [72].

4.4. Poród przedwczesny

Poród przedwczesny jest główną przyczyną umieralności okołoporodowej i wcześniactwa. Współczesna medycyna wciąż nie znajduje jednoznacznych przyczyn i czynników indukujących jego wystąpienie. W Polsce porody przedwczesne występują w przypadku około 6-8% wszystkich ciąż. Na świecie częstotliwość tego zjawiska dotyczy 6-10% kobiet [84]. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) porodem przedwczesnym określa się ukończenie ciąży przed planowanym terminem porodu, pomiędzy 23⁺⁰ a 36⁺⁶ tygodniem trwania ciąży. Najczęstszymi powikłaniami związanymi z porodem przedwczesnym są wcześniactwo, niska masa urodzeniowa i późniejsze zaburzenia rozwojowe dziecka [85]. Złożoność zjawiska porodu przedwczesnego i jego wieloczynnikowość jest obiektem wielu badań naukowych, które próbują ustalić jakie czynniki ryzyka mogą świadczyć o zwiększonym prawdopodobieństwie występowania tej patologii. Obecnie nie istnieją markery biochemiczne, pozwalające na diagnozowanie pacjentek w pierwszym trymestrze ciąży, w celu określenia ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego [86].

5. Zaburzenia chromosomalne płodu w I trymestrze ciąży

Zaburzenia ilościowe i jakościowe struktur chromosomalnych płodu w literaturze medycznej określane są mianem aberracji chromosomalnych. Ich występowanie u płodu jest przyczyną wielu powikłań w okresie płodowym, śród- i poporodowym oraz noworodkowym. Do najczęściej występujących w ciąży zaliczane są poronienia, wady rozwojowe i obumarcia wewnątrzmaciczne. Powikłania okresu śród- i poporodowego to najczęściej zgony poporodowe. U noworodków ze stwierdzonymi aberracjami chromosomalnymi najczęściej stwierdza się rozliczne wady rozwojowe, zaburzenia neurologiczne, niepełnosprawności intelektualne i inne zaburzenia rozwojowe. Co istotne, wraz ze stopniem zaawansowania ciąży obserwowana jest tendencja spadkowa ryzyka porodu dziecka z wadami aneuploidalnymi [87]. Związane jest to z dużym prawdopodobieństwem wystąpienia poronienia wywołanego samoistnie i występuje w około 70% przypadków poronionych płodów. Ryzyko wewnątrzmacicznego poronienia lub obumarcia płodu z zespołem Downa po pierwszym trymestrze ciąży wynosi około 30%, a z zespołem Patau lub Edwardsa powyżej 80%. Nieinwazyjne przesiewowe badania prenatalne w pierwszym trymestrze ciąży mają na celu detekcję najczęściej występujących trisomii chromosomalnych – zespołu trisomii 13 (Patau), zespołu trisomii 18 (Edwardsa) oraz trisomii zespołu 21 (Downa). Pomimo ciągłego rozwoju medycyny prenatalnej, diagnostyka tych aberracji chromosomalnych wciąż stanowi duże wyzwanie w praktyce klinicznej, zwłaszcza na etapie wczesnej ciąży [88, 89].

Najpowszechniej stosowanym testem nieinwazyjnym wspomnianych wyżej zespołów genetycznych jest test podwójny, wykonywany pomiędzy 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem ciąży, bazujący na diagnostyce ultrasonograficznej połączonej z badaniami biochemicznymi. Polegają one na oznaczeniu stężeń wolnej podjednostki β -HCG i ciążowego białka osocznego PAPP-A we krwi obwodowej matki. Badania te pełnią rolę testów przesiewowych, ponieważ wykonywane są w celu detekcji zaburzeń chromosomalnych, w grupie pacjentek uznawanych za potencjalnie zdrowe. Na podstawie uzyskanych wyników dokonuje się kalkulacji tzw. indywidualnego ryzyka aberracji chromosomowych u płodu, przy użyciu kalkulatorów udostępnionych przez FMF (Fetal Medicine Foundation). Pomiary biochemiczne z krwi ciężarnej i biometryczne płodu, muszą zostać uzupełnione o wiek matki i wywiad lekarski w kierunku występowania ewentualnych obciążeń wywiadu położniczego. Zebrane dane pozwalają na uzyskanie statystycznego wyniku badania, np. 1:500, co oznacza, że jedna kobieta na 500 pacjentek z identycznymi wynikami, urodzi dziecko z zaburzeniami chromosomalnymi, a 499 kobiet urodzi dzieci bez zaburzeń chromosomalnych. Diagnostyka ta nie jest obciążona żadnym ryzykiem powikłań dla matki ani płodu, ale nie pozwala ze 100% pewnością wykluczyć aberracji chromosomalnych płodu [90,91, 92] .

Czułość badania ultrasonograficznego, w I trymestrze ciąży, w diagnostyce zespołu Downa z uwzględnieniem wieku matki i pomiaru przezierności karku płodu (NT) wynosi 75%. Uzupełnienie powyższych wyników, o badania laboratoryjne umożliwia zwiększenie skuteczności badania. Ocena ryzyka bez oznaczenia stężeń markerów biochemicznych jest uznawana za niewystarczającą. Na podstawie wieloletnich obserwacji i analiz stwierdzono, że czułość badania podwójnego oscyluje w granicach 90% i wykazuje wysoki wskaźnik dodatnich wyników, na poziomie 5%. Uzupełniająca ocena obecności kości nosowej i przepływów przez przewód żylny zwiększa czułość badania do około 95%, a wyniki fałszywie dodatnie stanowią 2,5 %. W populacji Polek, wady trisomalne płodu diagnozuje się w 1/300 przypadków [5].

Uzyskanie nieprawidłowego wyniku badań przesiewowych jest wskazaniem do pogłębienia diagnostyki za pomocą metod inwazyjnych – biopsji kosmówki (11-14 tydzień ciąży), amniopunkcji (po 15 tygodniu ciąży) lub kordocentezy (po 19 tygodniu ciąży) [95,96]. Pozwala to na cytogenetyczne oznaczenie kariotypu płodowego. W odróżnieniu od testu podwójnego, badania diagnostyczne z wykorzystaniem metod naruszających ciągłości tkanek, obarczone są ryzykiem powikłań. Najpoważniejszym z nich jest poronienie, które występuje u około 1% pacjentek. Pomimo tego, jedynie badania cytogenetyczne pozwalają na ostateczne postawienie trafnej diagnozy ze 100% czułością, co do profilu kariotypowego płodu. Rozszerzona

diagnostyka prenatalna z użyciem testów inwazyjnych zalecana jest ciężarnym, u których w teście podwójnym, ryzyko wystąpienia trisomii chromosomowych przekracza 1:300.

Wiek matki ma istotny wpływ na częstotliwość występowania poszczególnych trisomii u płodu. Szczegółowe ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej. Wraz z wiekiem kobiety wzrasta ryzyko

Tab. IV. Związek między wiekiem matki a ryzykiem aneuploidii u płodu [2,93,94]

Wiek matki	Ryzyko aberracji chromosomalnych u żywo urodzonego dziecka
30	1:385 (0.26%)
35	1:192 (0.52%)
38	1:102 (0.98%)
40	1:66 (1.5%)
45	1:21 (4.8%)
49	1:8 (12.5%)

aneuploidii chromosomów autosomalnych u płodu. Obecnie w Polsce, pacjentki powyżej 35 roku życia są objęte Programem Badań Prenatalnych. Z uwagi na coraz późniejsze decyzje o zajściu w ciążę i świadome planowanie rodziny, z każdym rokiem, notuje się wzrost liczby pacjentek kwalifikujących się do badań prenatalnych [2]. Snijders i wsp. wskazują, iż dla kobiety 20-letniej w I trymestrze ciąży, ryzyko wystąpienia zespołu Patau wynosi 1:8000, zespołu Edwardsa – 1:2500, a zespołu Downa 1:1000, podczas gdy wśród kobiet po 35 roku życia wynosi ono kolejno 1:1800, 1:1:600 i 1:250. Obecnie średnie ryzyko populacyjne zespołu Downa wynosi 1:800, zespołu Edwardsa 1:6000, a zespołu Patau 1:10000 [87].

II. Założenia i cel pracy

Celem niniejszej pracy było:

1. Określenie korelacji pomiędzy stężeniem wolnego β -hCG i osoczowego białka PAPP-A w surowicy krwi kobiet ciężarnych a podwyższonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu oraz porodu przedwczesnego.
2. Analiza związku pomiędzy lokalizacją trofoblastu a występowaniem zwiększonego ryzyka nadciśnienia indukowanego ciążą oraz zahamowania wzrostu płodu.

III. Materiał i metodyka badań

Do niniejszego badania zakwalifikowano 100 pacjentek w ciąży pojedynczej, które wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu. Badania realizowano w Centrum Leczenia Niepłodności, Ginekologii i Położnictwa KRIOBANK w Białymstoku, w latach 2016-2017. Ultrasonograficzna diagnostyka obrazowa oraz kalkulacje ryzyka wad płodu zostały przeprowadzone przez lekarza certyfikowanego przez Fundację Medycyny Płodowej (FMF) w diagnostyce prenatalnej.

Każda pacjentka objęta badaniem miała wykonany podwójny test przesiewowy w kierunku wykrywania aberracji chromosomalnych u płodu pomiędzy 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem trwania ciąży.

Kryteria włączenia do badania stanowiły następujące determinanty:

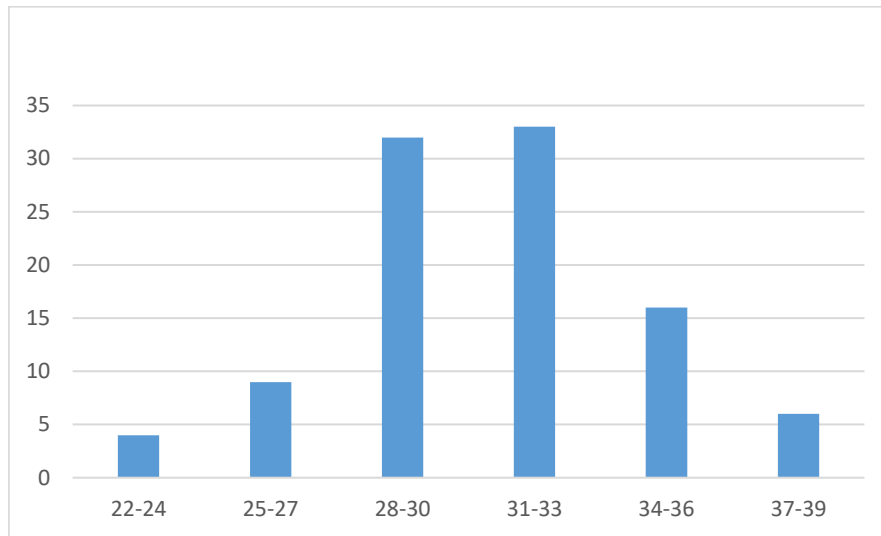
- wiek pacjentki <40 roku życia
- ciąża pojedyncza

Z grupy badanej wykluczono pacjentki, u których zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze przed ciążą lub w wywiadzie potwierdzono występowanie nadciśnienie indukowanego ciążą w przebiegu poprzednich ciąż. Wykluczono również pacjentki w ciąży uzyskanej metodami wspomaganego rozrodu (IVF).

Próbki krwi do badania stężenia β -hCG i białka PAPP-A w pierwszym trymestrze ciąży pozyskano w dniu przeprowadzonego badania ultrasonograficznego. 10 ml krwi żyłnej pobrano z żyły powierzchownej przedramienia, zlokalizowanej w zgięciu łokciowym. Oznaczenia biochemiczne analizowano za pomocą systemu DELFIA Xpress dedykowanemu analizie stężeń β -hCG i PAPP-A, rekomendowanym przez Fetal Medicine Foundation (FMF). W celu obliczenia ryzyka genetycznego wystąpienia trisomii uzyskane wartości stężeń wprowadzono do kalkulatora ASTRAIA uzupełniając je o pomiary uzyskane w trakcie badania ultrasonograficznego. Kalkulacja stężeń badanych parametrów pozwoliła na wyrażenie wyników w postaci wielokrotności mediany (MoM) dla poszczególnych okresów ciąży, co jest obligatoryjną metodą w przypadku obliczania ryzyka zaburzeń ilościowych w profilu chromosomalnym płodu. Indywidualne ryzyka wad genetycznych płodu zostały obliczone poprzez uwzględnienie wieku matki i tygodnia ciąży wyznaczonego z daty ostatniej miesiączki. Dodatkowo wiek ciąży potwierdzono na podstawie pomiaru długości ciemieniowo – siedzeniowej (CRL) płodu. Jako marker ultrasonograficzny ryzyka wystąpienia aberracji chromosomalnych u płodu zastosowano pomiary przezierności karkowej (NT).

Informacje dotyczące przebiegu ciąży uzyskane zostały na podstawie kart pacjenta i wywiadu przeprowadzonego w trakcie późniejszych wizyt w ciąży i po porodzie.

Wiek pacjentek zakwalifikowanych do badania

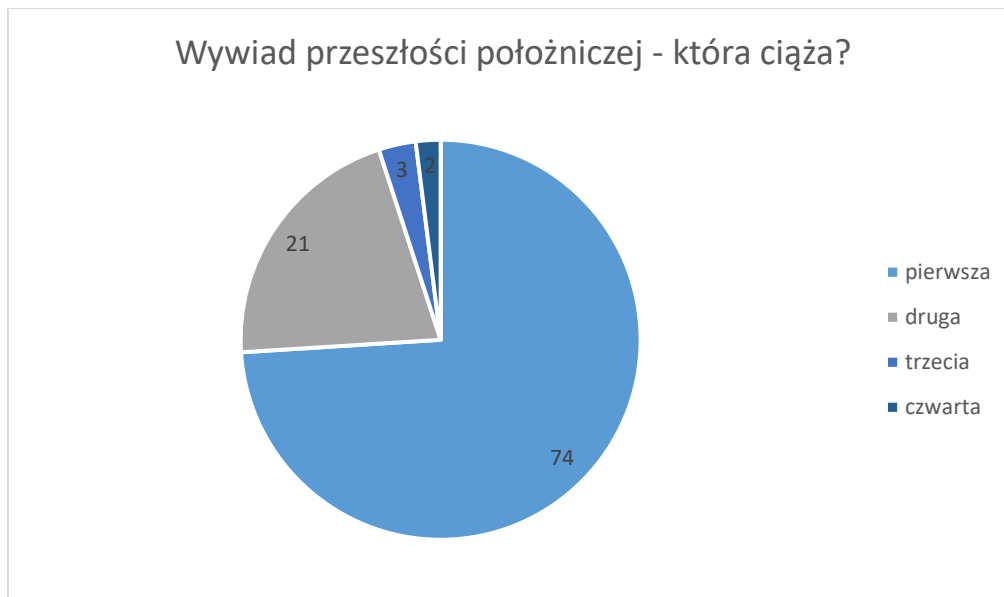


Ryc. 1. Kategorie wiekowe pacjentek objętych badaniem

Objęte badaniami pacjentki podzielono na sześć grup wiekowych.

Najliczniejszą grupę stanowiły kobiety w przedziale wiekowym 31-33 lata (33%). Drugą, o zbliżonej liczebności, pacjentki w przedziale wiekowym 28-30 lat (32%). Ciężarne w wieku 34-36 lat stanowiły 16% całej grupy badanej. Czwartą co do liczności grupę wiekową stanowiły kobiety w wieku 25-27 lat (9%). Najstarsze pacjentki objęte badaniem znajdowały się w grupie wiekowej 37-39 lat (6%). Najmniej liczną grupę wiekową stanowiły pacjentki znajdujące się w przedziale wiekowym 22-24 lata (4%).

Wywiad położniczy dotyczący przeszłości położniczej



Ryc. 2. Wywiad położniczy pacjentek, zestawienie, w której ciąży przeprowadzono badanie.

Biorąc pod uwagę przeszłość położniczą badanych pacjentek najliczniejszą grupę stanowiły pacjentki będące w ciąży pierwszej (74%). Drugą co do liczebności kobiety w ciąży drugiej (21%), ciąży trzeciej dotyczyły 3% badanych. Najmniej liczną grupę stanowiły pacjentki będące w ciąży 4 (2%).

Pomiary biometryczne płodu

FHR płodu

Tab. V. Wartości tętna płodu wśród pacjentek objętych badaniem

Tętno płodu FHR		
Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość średnia
144 ud/min	179 ud/min	158,7 ud/min

Wśród pacjentek objętych badaniem dokonano pomiaru tętna płodu (FHR). Z uzyskanych pomiarów wyliczono wartość średnią, która wynosiła 158,7 ud/min.

Minimalna, zarejestrowana wartość, wynosiła 144 ud/min natomiast maksymalna 179 ud/min.

Długość ciemieniowo-siedzeniowa (CRL)

W trakcie badania ultrasonograficznego dokonano pomiarów długości ciemieniowo-

Tab. VI. Wyniki pomiarów długości ciemieniowo – siedzeniowej w grupie badanej

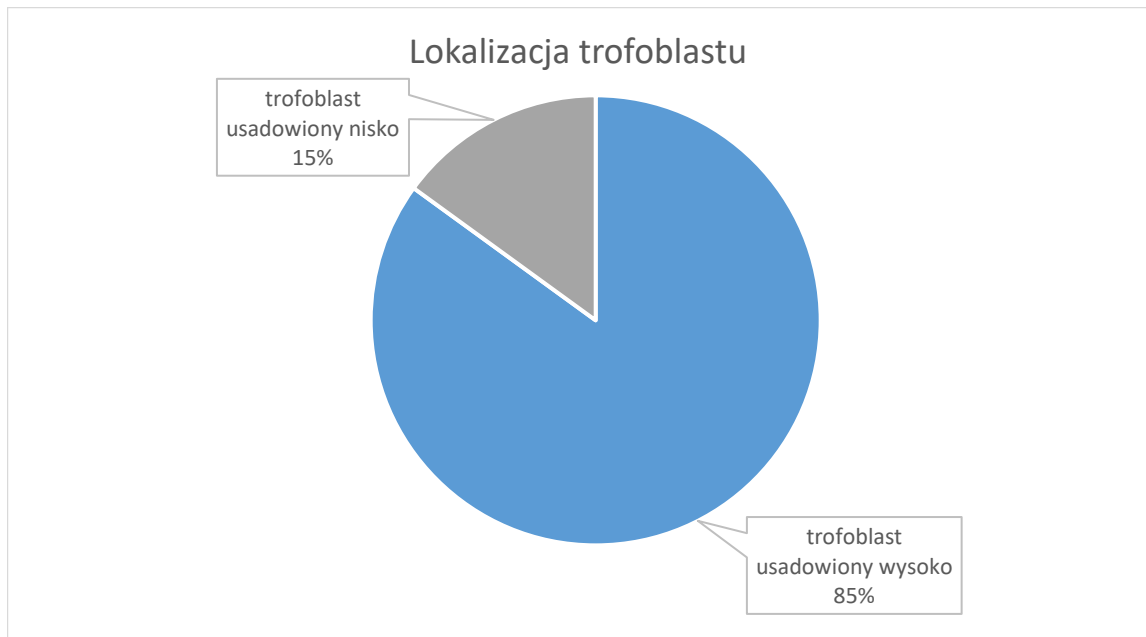
Długość ciemieniowo – siedzeniowa CRL		
Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość średnia
46 mm	84 mm	63,773 mm

siedzeniowej (CRL) płodu. Średnia wartość pomiarów wynosiła 63,773 mm, wartość minimalna oznaczona została jako 46 mm a maksymalna 84mm. Wymiary spełniały wytyczne FMF oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników i mieściły się w zakresach 45 a 84 mm obowiązujących w rekomendacjach tych towarzystw.

Przezierność karkowa (NT)

Mianem przezierności karkowej NT określa się podskórny zbiornik płynu, który znajduje się w okolicach karku płodu i jest możliwy do uwidocznienia w pierwszym trymestrze ciąży. W ciąży rozwijającej się prawidłowo, wzrost przezierności obserwowany jest do 14 tygodnia ciąży i jest on skorelowany z długością ciemieniowo-siedzeniową. Po upływie 14 tygodnia ciąży, NT zanika. Za nieprawidłowe wartości uznaje się wynik powyżej 3,5 mm. W grupie badanej minimalny pomiar wynosił 1,0 mm, natomiast wartość maksymalna wyniosła 2,7mm.

Lokalizacja trofoblastu



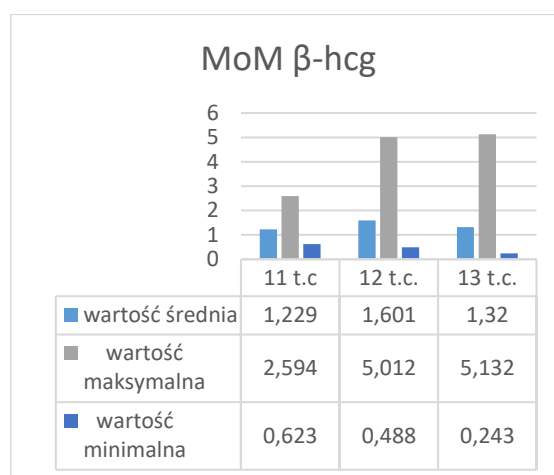
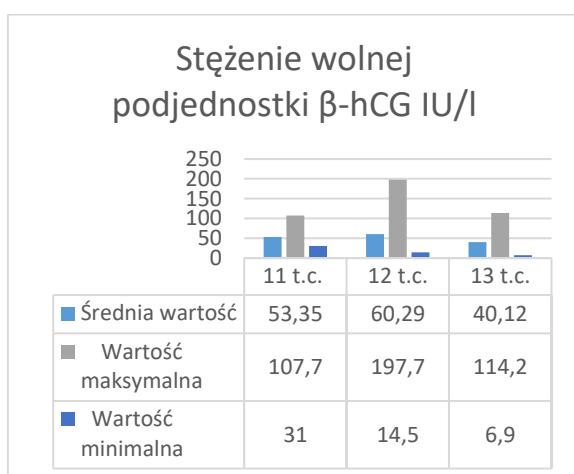
Ryc. 3. Lokalizacja trofoblastu w badaniu ultrasonograficznym z podziałem na dwie grupy

W badaniu ultrasonograficznym uwzględniono lokalizację trofoblastu. Ze względu na małe wymiary mięśnia macicy w pierwszym trymestrze ciąży przyjęto dwa określenia usadowienia przyczepu łożyskowego. Pacjentki skategoryzowano w dwóch grupach: nisko i wysoko usadowionego trofoblastu. Ze względu na małe wymiary mięśnia macicy w pierwszym trymestrze ciąży przyjęto dwa określenia usadowienia przyczepu łożyskowego. Pacjentki skategoryzowano w dwóch grupach: nisko i wysoko usadowionego trofoblastu zlokalizowanego wysoko.

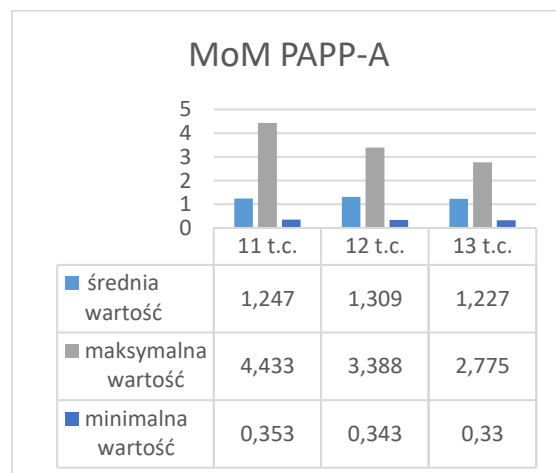
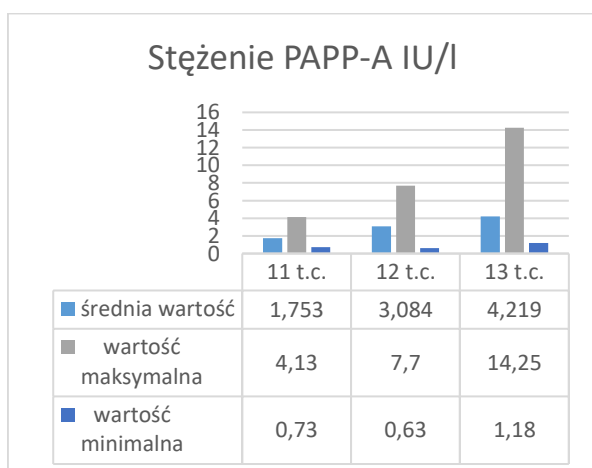
Wartości stężeń B-hCG i PAPP-A oraz ich MoM

Badania biochemiczne z krwi obwodowej pacjentek pozwoliły na oznaczenie stężeń wolnej podjednostki β -hCG i osoczowego białka PAPP-A. Wartości stężeń zostały wyrażone w IU/l. Po otrzymaniu wyników laboratoryjnych, zostały one wprowadzone do kalkulatora ryzyka szansa aberracji chromosomalnych, jako uzupełnienie badania ultrasonograficznego poszczególnych pacjentek. Na tej podstawie otrzymano wskaźniki MoM wyliczone dla danego wieku ciążowego pacjentek, co przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. VII. Stężenie wolnej podjednostki β -hCG wyrażone w IU/l oraz MoM



Tab. VIII. Stężenie PAPP-A wyrażone w IU/l oraz MoM



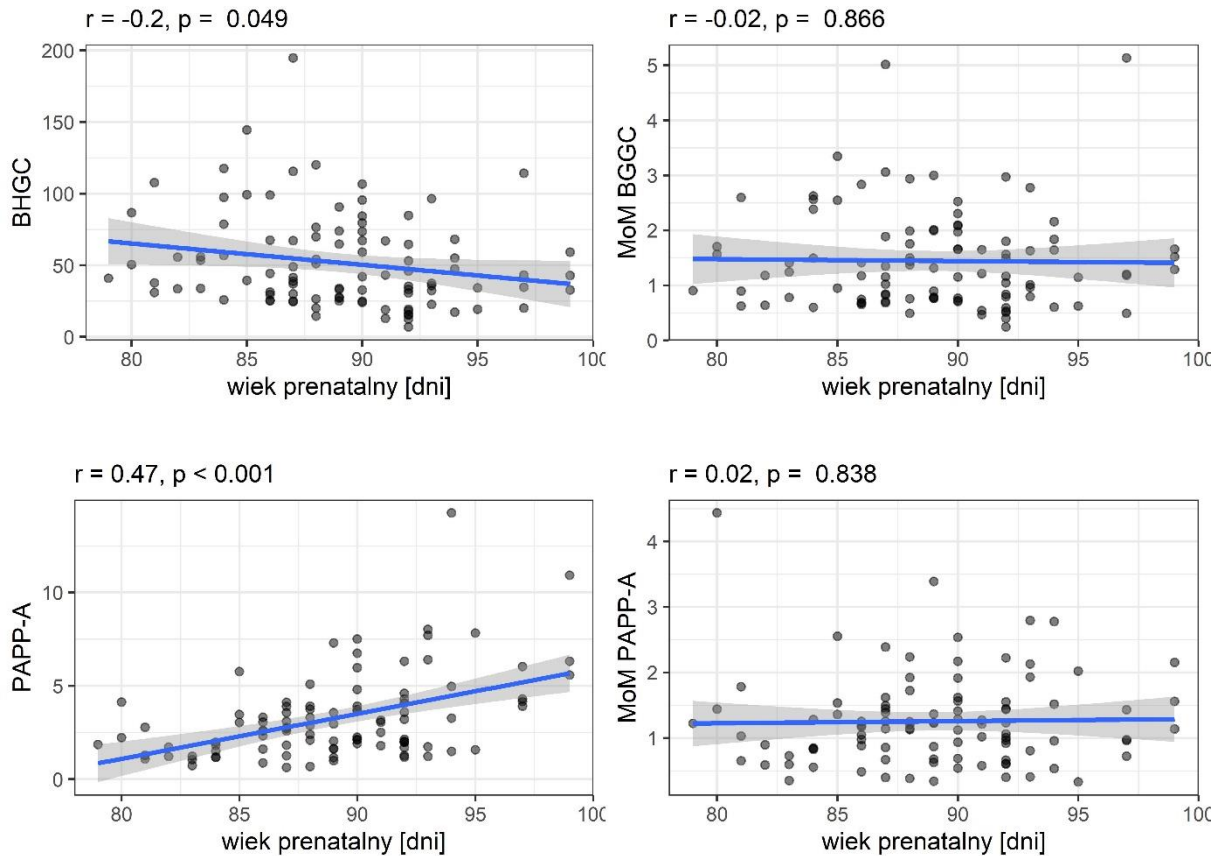
IV. Wyniki

Analiza danych

Analizy danych wykonane zostały za pomocą pakietu statystycznego R 4.0.2. Porównania średnich pomiędzy dwoma grupami niezależnymi wykonano za pomocą nieparametrycznego testu Manna-Whitney'a (MW) ze względu na duże różnice w liczebnościach porównywanych grup oraz skośne rozkłady analizowanych parametrów. Jako miarę siły efektu dla testu MW wykorzystano statystykę $r = |Z/\sqrt{n}|$, gdzie Z to statystyka testowa testu MW, a n to liczba obserwacji. Porównania liczebności dla tabel krzyżowych wykonano za pomocą testu niezależności chi-kwadrat Pearsona, dla którego miarę siły efektu stanowiła statystyka V Cramera. Analizy korelacji pomiędzy zmiennymi ilościowymi wykonano za pomocą współczynnika r Pearsona ze względu na ilościowy charakter zmiennych. Analizę relacji pomiędzy dychotomicznymi zmiennymi kategorialnymi (tj. powikłaniami ciężowymi) a wybranymi ilościowymi i kategorialnymi predyktorami wykonano za pomocą analizy regresji logistycznej. Przed wprowadzeniem do modelu, zmienne ilościowe przeliczono na skalę standaryzowaną, a zmienne kategorialne kodowano za pomocą ortogonalnych kontrastów suma-do-zera. Dodatkowo, poziom wolnego β -HGC i PAPP-A oraz ich MoM-y przekształcano logarymicznie. Rezultat analizy statystycznej uznawano za istotny statystycznie, gdy wartość p dla statystyki testowej była mniejsza lub równa 5%, $p \leq 0.05$.

Relacje wieku prenatalnego z poziomami wolnego β -hCG i MoM i białka PAPP-A

Wyniki analiz relacji wieku prenatalnego z poziomami wolnego β -hCG oraz białka PAPP-A przedstawiono na wykresie 1. Odnotowano, że wiek prenatalny był istotnie, ujemnie i słabo związany z β -hCG oraz istotnie, dodatnio i umiarkowanie silnie związany z poziomem białka PAPP-A. Wiek prenatalny nie korelował istotnie z żadnym z MoM-ów.



Wykres 1. Relacji wieku prenatalnego z poziomami wolnego β -hCG oraz białka PAPP-A. Jeden punkt to jedna obserwacja. Niebieska linia prezentuje najlepiej dopasowany model liniowy, szary obszar to 95% przedział ufności dla modelu liniowego.

Nota: r – współczynnik korelacji r Pearsona, p – poziom istotności współczynnika r .

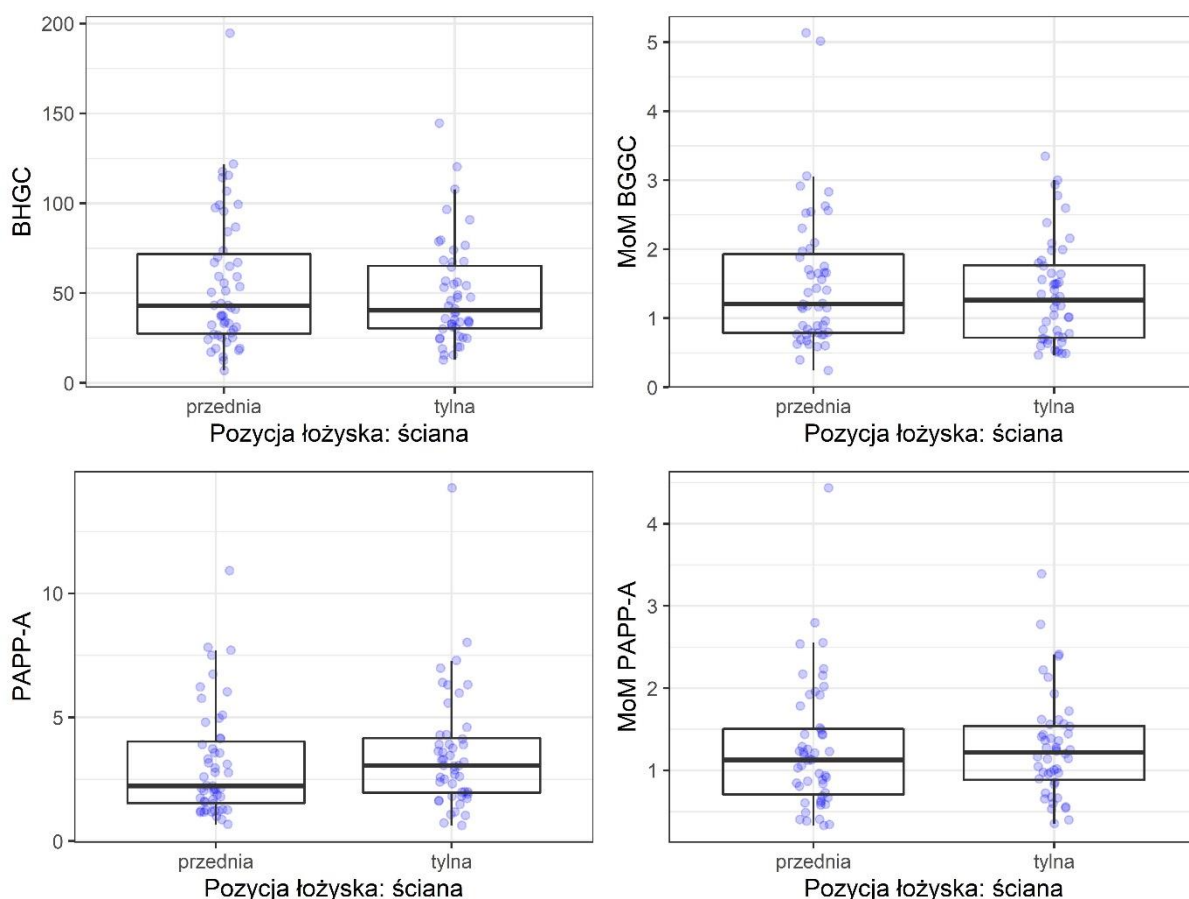
Relacja pozycji łożyska z poziomami wolnego β -hCG i białka PAPP-A

Wyniki porównania średnich wartości parametrów pomiędzy grupą kobiet, których łożysko znajdowało się na przedniej ścianie, a grupą kobiet których łożysko znajdowało się na tylnej ścianie przedstawiono w tabeli IX. Odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w średnich wartościach analizowanych parametrów pomiędzy porównywanymi grupami. Porównanie parametrów w formie graficznej przedstawiono na wykresie 2.

Tabela IX. Rezultaty testu Manna-Whitneya ze ścianą łożyska jako zmienną grupującą

Parameter	Ściana łożyska	M	SD	Me	Min	Max	Sk	n	Z	p	r
		β -HCG	przednia	55.07	37.42	43.1	6.9	194.7	1.34	51	0.42
	tylna	49.05	28.57	40.4	12.8	144.4	1.29	48			
MoM	przednia	1.53	1.02	1.2	0.24	5.13	1.75	51	0.63	0.531	0.06
β -HCG	tylna	1.36	0.75	1.26	0.47	3.35	0.86	48			
PAPP-A	przednia	3.13	2.22	2.22	0.68	10.91	1.42	51	-	0.214	0.13
	tylna	3.54	2.4	3.05	0.63	14.25	2.11	48	1.25		
MoM	przednia	1.26	0.77	1.13	0.33	4.43	1.63	51	-	0.511	0.07
PAPP-A	tylna	1.28	0.62	1.22	0.35	3.39	1.17	48	0.66		

Nota: M – średnia, SD – odchylenie standardowe, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna, Sk – skośność, n – liczba obserwacji, Z – statystyka testu Manna-Whitneya, p – poziom istotności, r – siła efektu



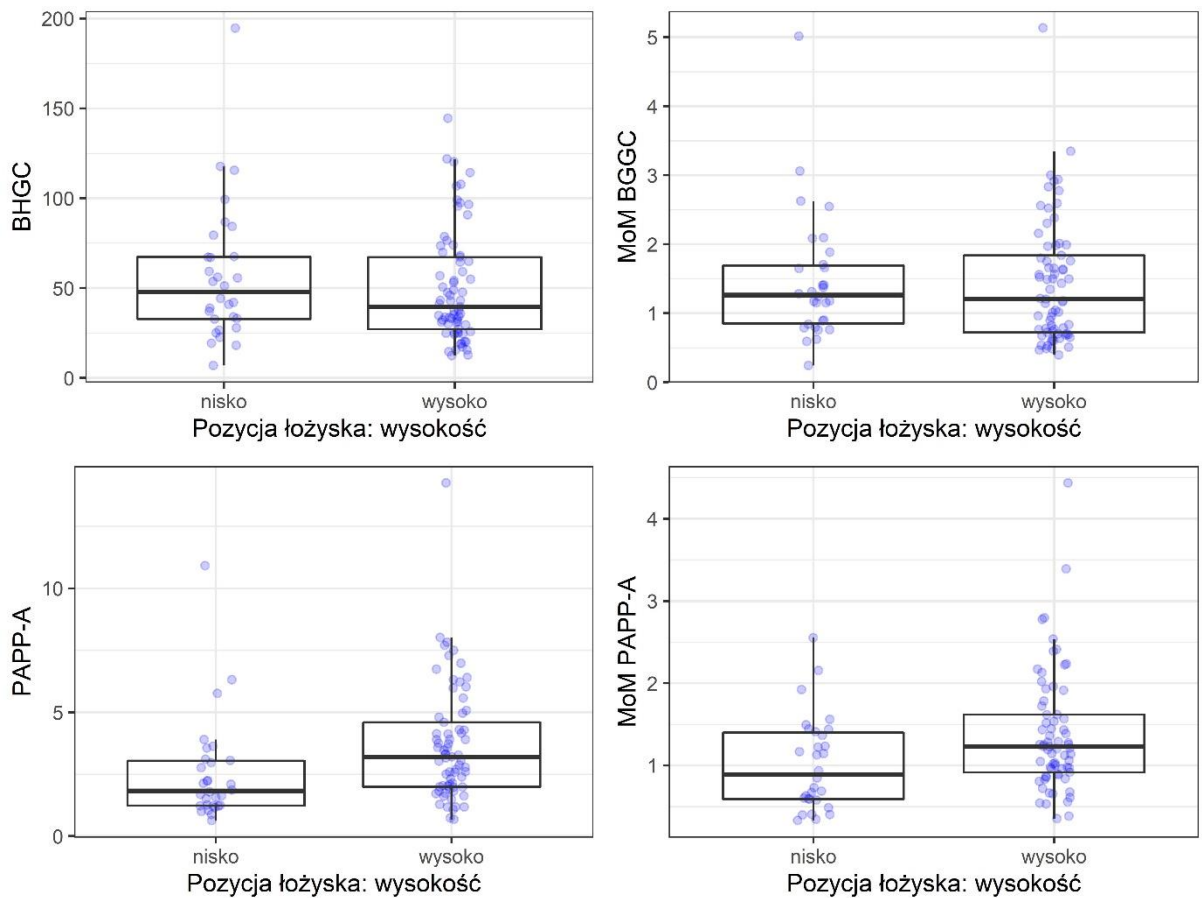
Wykres 2. Rozkłady poziomów wolnego β -hCG oraz białka PAPP-A jako funkcja pozycji łożyska. Jeden punkt to jedna obserwacja. Krańce skrzyńki prezentują pierwszy i trzeci kwartył, pogrubiona czarna linia w środku skrzyńki to mediana.

Wyniki porównania średnich wartości parametrów pomiędzy grupą kobiet, których łożysko znajdowało się wysoko, a grupą kobiet których łożysko znajdowało nisko przedstawiono w tabeli X. Odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w średnich wartościach β -HCG oraz MoM β -HCG. Grupy różniły się natomiast średnim poziomem białka PAPP-A oraz jego MoM-em. Wśród kobiet, których łożysko było położone wysoko średnie poziomy tych parametrów były istotnie wyższe, niż wśród kobiet, których łożysko było położone nisko. Wielkość tych różnic można określić jako małą. Porównanie parametrów w formie graficznej przedstawiono na wykresie 3.

Tabela X. Rezultaty testu Manna-Whitneya z wysokością łożyska jako zmienną grupującą

Parameter	Łożysko wysokość	M	SD	ME	Min	Max	Sk	n	Z	p	r
β -HCG	nisko	56.78	38.44	47.7	6.9	194.7	1.71	30	0.88	0.38	0.09
	wysoko	50.14	31.05	39.5	12.4	144.4	1.07	69			
MoM	nisko	1.47	0.93	1.26	0.24	5.01	2.02	30	0.4	0.692	0.04
β -GCG	wysoko	1.44	0.89	1.2	0.4	5.13	1.42	69			
PAPP-A	nisko	2.52	2.09	1.83	0.63	10.91	2.51	30	-	0.001	0.32
	wysoko	3.68	2.32	3.2	0.68	14.25	1.69	69			
MoM	nisko	1.02	0.57	0.89	0.33	2.55	0.86	30	-2.5	0.012	0.25
PAPP-A	wysoko	1.38	0.73	1.23	0.35	4.43	1.59	69			

Nota: M – średnia, SD – odchylenie standardowe, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna, Sk – skośność, n – liczba obserwacji, Z – statystyka testu Manna-Whitneya, p – poziom istotności Z, r – siła efektu



Wykres 3. Rozkłady poziomów wolnego β -hCG oraz białka PAPP-A jako funkcja wysokości położenia łożyska. Jeden punkt to jedna obserwacja. Krańce skrzynki prezentują pierwszy i trzeci kwartył, pogrubiona czarna linia w środku skrzynki to mediana.

Determinanty powikłań ciążowych

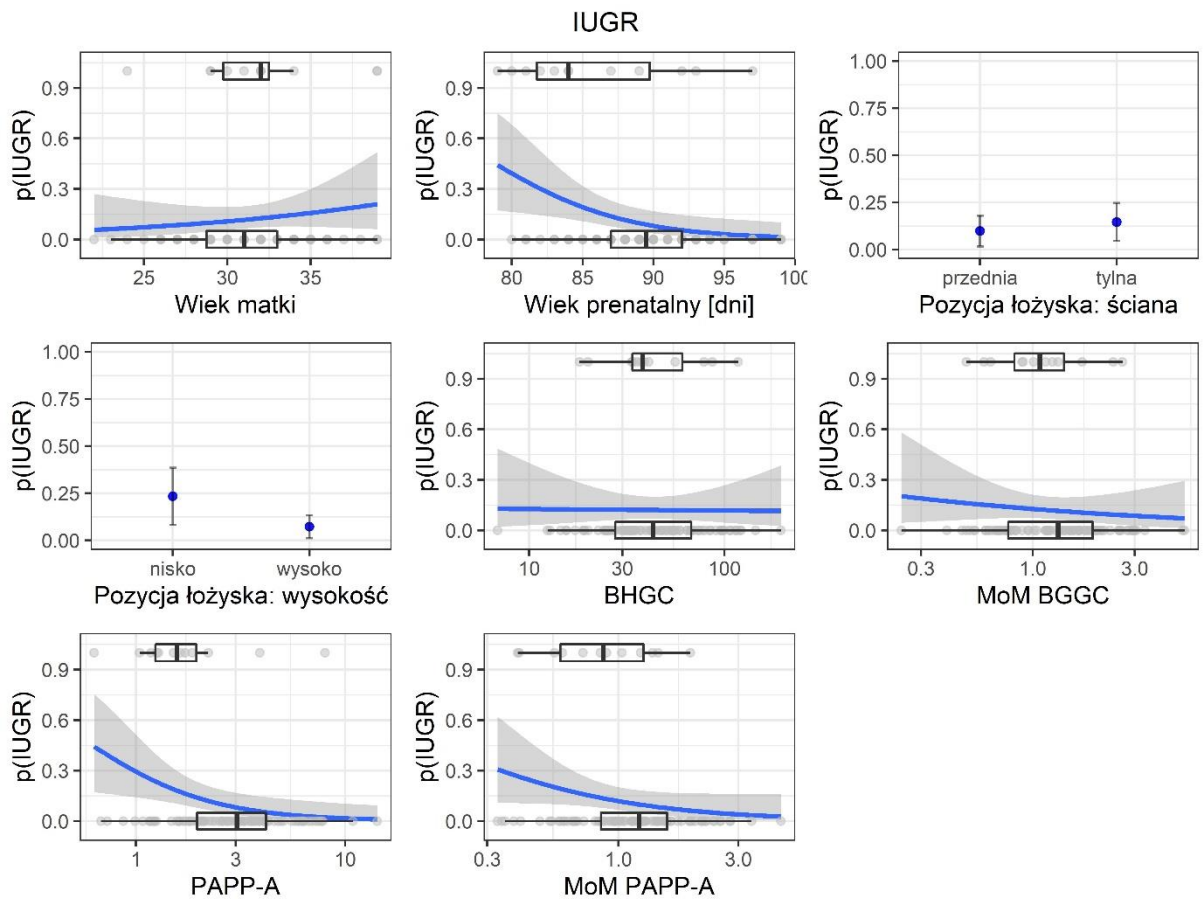
IUGR

Powikłanie IUGR zaobserwowano u 12 kobiet uwzględnionych w badaniu (12%). W tabeli XI przedstawiono wyniki jednozmiennowych analiz regresji logistycznych, dla relacji pomiędzy predyktorami a powikłaniem IUGR. Rezultaty tych analiz w formie graficznej przedstawiono na wykresie 4. Odnotowano, że szanse na wystąpienie IUGR były istotnie związane z wiekiem prenatalnym: im niższa wartość wieku prenatalnego, tym większe szanse na wystąpienie IUGR. Średni wiek prenatalny w grupie, w której wystąpiło IUGR wyniósł $M (SD) = 84 (8)$, natomiast w grupie bez tego powikłania średni wiek prenatalny wyniósł $M (SD) = 89.5 (5)$. Wysokość łożyska również okazała się istotnie związana z IUGR: szanse na wystąpienie IUGR były prawie czterokrotnie większe, gdy łożysko ułożone było nisko, w porównaniu do położenia wysoko. Poziom białka PAPP-A również okazał się istotnym predyktorem IUGR: im niższy poziom tego białka, tym większe szanse na obserwację IUGR. Średni poziom PAPP-A w grupie, w której wystąpiło IUGR wyniósł $M (SD) = 1.57 (0.71)$, natomiast w grupie bez tego powikłania średnia wartość parametru wyniosła $M (SD) = 3.04 (2.23)$. Pozostałe predyktory nie były związane z szansami na wystąpienie IUGR.

Tabela XI. Rezultaty jednozmiennowych analiz regresji logistycznej dla IUGR jako zmiennej zależnej.

	OR	LI	UI	β	SE	Z	p	n
Wiek matki	1.35	0.74	2.52	0.303	0.31	0.976	0.329	100
Wiek prenatalny	0.41	0.2	0.8	-0.884	0.353	-2.501	0.012	98
Pozycja łożyska	0.64	0.18	2.15	-0.452	0.624	-0.724	0.469	99
Wysokość łożyska	3.9	1.13	14.34	1.36	0.634	2.145	0.032	99
β -hCG	0.98	0.53	1.81	-0.023	0.309	-0.073	0.941	100
MoM β -hCG	0.79	0.42	1.46	-0.233	0.313	-0.744	0.457	100
PAPP-A	0.4	0.19	0.79	-0.904	0.362	-2.497	0.013	100
MoM PAPP-A	0.56	0.29	1.03	-0.577	0.318	-1.815	0.07	100

Nota: OR – iloraz szans, LI i UI – dolna i górna granica 95% przedziału ufności OR, β – współczynnik regresji, SE – błąd standardowy oszacowania β , Z – statystyka testowa, p – poziom istotności Z.



Wykres 4. Relacje z szansami na wystąpienie IUGR a predyktorami uwzględnionymi w badaniu. Niebieskie punkty / linie prezentują przewidywane prawdopodobieństwo wystąpienia IUGR dla danego poziomu / wartości predyktora. Słupki / szare obszary to 95% przedziały ufności. Na wykresach z ilościowymi predyktorami, skrzynki i punkty prezentują rozkłady obserwacji predyktora oddzielnie dla grup w których wystąpiło i nie wystąpiło IUGR.

W ostatnim kroku analiz szans na wystąpienie IUGR wykonano wielozmienną regresję logistyczną, w której jednocześnie uwzględniono wszystkie ujęte w badaniu predyktory. Rezultaty tej analizy przedstawiono w tabeli XII. Odnotowano, że jedynie wysokość łożyska stanowiła istotny predyktor szans wystąpienia IUGR.

Tabela XII. Rezultaty wielozmiennowej analizy regresji logistycznej dla IUGR jako zmiennej zależnej.

	OR	LI	UI	β	SE	Z	p
Wiek matki	1.51	0.74	3.38	0.411	0.381	1.079	0.281
Wiek prenatalny	0.45	0.07	3.59	- 0.806	0.997	- 0.808	0.419
Pozycja łożyska	0.19	0.03	0.98	- 1.645	0.879	- 1.873	0.061
Wysokość łożyska	6.98	1.23	51.85	1.943	0.932	2.084	0.037
β -HCG	1.47	0.07	220.75	0.386	2.11	0.183	0.855
MoM β -HCG	0.54	0	10.11	- 0.622	2.031	- 0.306	0.759
PAPP-A	0.79	0.03	17.28	- 0.241	1.569	- 0.154	0.878
MoM PAPP-A	0.78	0.06	9.64	- 0.249	1.255	- 0.198	0.843

Nota: OR – iloraz szans, LI i UI – dolna i górna granica 95% przedziału ufności OR, β – współczynnik regresji, SE – błąd standardowy oszacowania β , Z – statystyka testowa, p – poziom istotności Z.

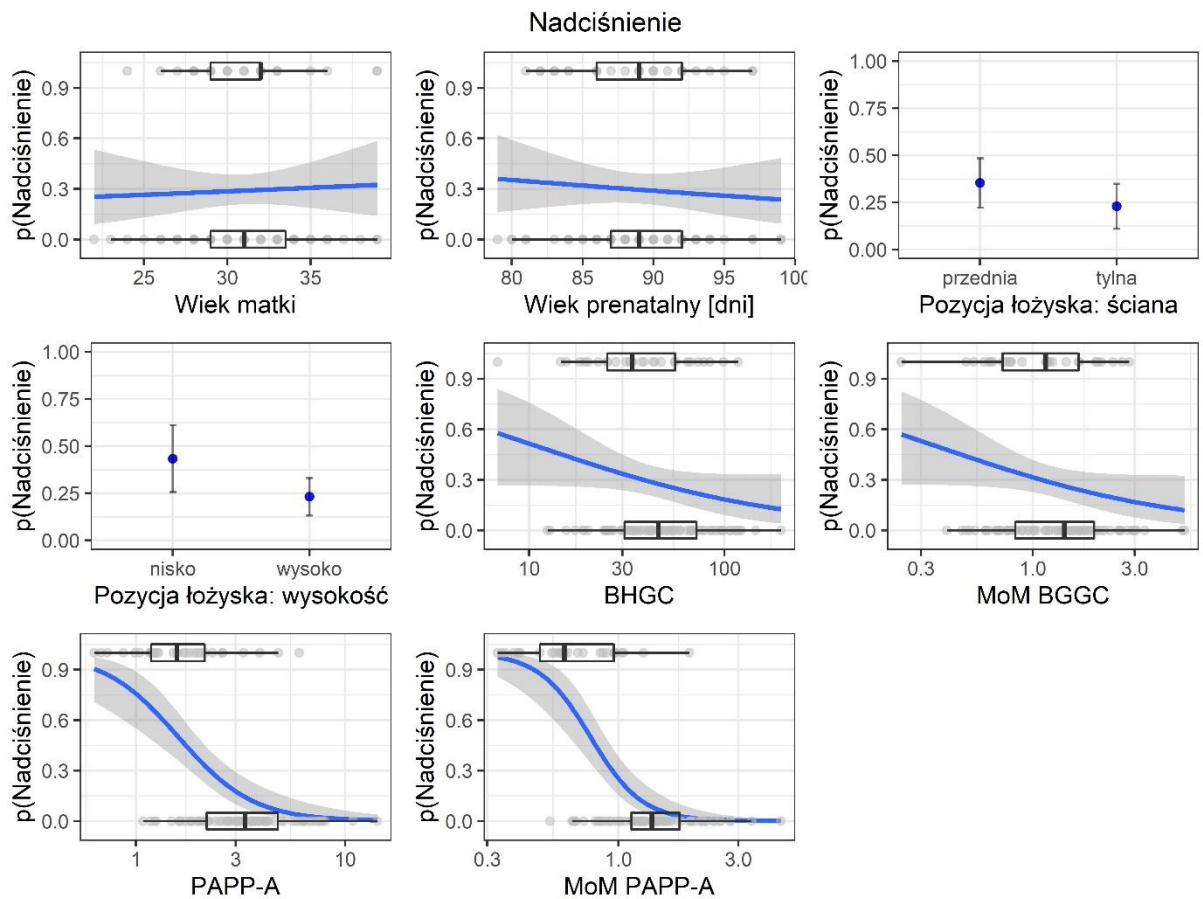
Nadciśnienie

Powikłanie nadciśnienie zaobserwowano u 29 (29%) kobiet uwzględnionych w badaniu. W tabeli XIII przedstawiono wyniki jednozmiennowych analiz regresji logistycznych, dla relacji pomiędzy predyktorami a szansami na wystąpienie nadciśnienia. Rezultaty tych analiz w formie graficznej przedstawiono na wykresie 5. Odnotowano, że szanse na wystąpienie nadciśnienia były istotnie i około 2.5 razy wyższe wśród kobiet, u których łożysko było położone nisko, w porównaniu do kobiet, których łożysko było położone wysoko. Dodatkowo, szanse na wystąpienie istotnie malały wraz ze wzrostem poziomu białek PAPP-A oraz MoM PAPP-A. Średni poziom PAPP-A w grupie, w której wystąpiło nadciśnienie wyniósł $M (SD) = 1.57 (0.95)$, natomiast w grupie bez tego powikłania średnia wartość tego parametru wyniosła $M (SD) = 3.32 (2.6)$. Średni poziom MoM PAPP w grupie, w której wystąpiło nadciśnienie wyniósł $M (SD) = 0.61 (0.47)$, natomiast w grupie bez tego powikłania średnia wartość tego parametru wyniosła $M (SD) = 1.36 (0.63)$.

Tabela XIII. Rezultaty jednozmiennowych analiz regresji logistycznej dla nadciśnienia jako zmiennej zależnej

	OR	LI	UI	β	SE	Z	p
Wiek matki	1.07	0.69	1.67	0.071	0.222	0.319	0.75
Wiek prenatalny	0.88	0.56	1.36	-0.13	0.224	- 0.582	0.56
Pozycja łożyska	1.83	0.77	4.55	0.607	0.451	1.344	0.179
Wysokość łożyska	2.53	1.01	6.37	0.929	0.466	1.995	0.046
β -hCG	0.66	0.41	1.02	- 0.423	0.231	- 1.828	0.068
MoM β -hCG	0.64	0.4	1.01	-0.44	0.234	- 1.881	0.06
PAPP-A	0.21	0.1	0.39	-1.57	0.355	- 4.424	<0.001
MoM PAPP-A	0.1	0.04	0.23	- 2.273	0.468	- 4.853	<0.001

Nota: OR – iloraz szans, LI i UI – dolna i górna granica 95% przedziału ufności OR, β – współczynnik regresji, SE – błąd standardowy oszacowania β , Z – statystyka testowa, p – poziom istotności Z.



Wykres 5. Relacje z szansami na wystąpienie nadciśnienia a predyktorami uwzględnionymi w badaniu. Niebieskie punkty/linie prezentują przewidywane prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia dla danego poziomu/wartości predyktora. Słupki/szare obszary to 95% przedziały ufności. Na wykresach z ilościowymi predyktorami, skrzynki i punkty prezentują rozkłady obserwacji predyktora oddzielnie dla grup, w których wystąpiło i nie wystąpiło nadciśnienie.

W ostatnim kroku analiz szans na wystąpienie nadciśnienia wykonano wielozmienną regresję logistyczną, w której jednocześnie uwzględniono wszystkie ujęte w badaniu predyktory. Rezultaty tej analizy przedstawiono w tabeli XIV. Odnotowano, że jedynie MoM PAPP-A okazał się istotnym predyktorem szans na wystąpienie nadciśnienia.

Tabela XIV. Rezultaty wielozmiennowej analizy regresji logistycznej dla nadciśnienia jako zmiennej zależnej.

	OR	LI	UI	β	SE	Z	p
Wiek matki	1.86	0.89	4.24	0.621	0.391	1.589	0.112
Wiek prenatalny	0.54	0.09	2.27	- 0.614	0.787	-0.78	0.435
Pozycja łożyska	3.26	0.76	15.9	1.182	0.762	1.55	0.121
Wysokość łożyska	0.53	0.09	2.61	- 0.643	0.842	- 0.764	0.445
β -hCG	2.14	0.04	26.85	0.762	1.547	0.493	0.622
MoM β -hCG	0.46	0.04	19.01	- 0.768	1.461	- 0.526	0.599
PAPP-A	7.37	0.56	166.13	1.997	1.404	1.422	0.155
MoM PAPP-A	0.01	0	0.14	- 4.398	1.405	-3.13	0.002

Nota: OR – iloraz szans, LI i UI – dolna i górna granica 95% przedziału ufności OR, β – współczynnik regresji, SE – błąd standardowy oszacowania β , Z – statystyka testowa, p – poziom istotności Z.

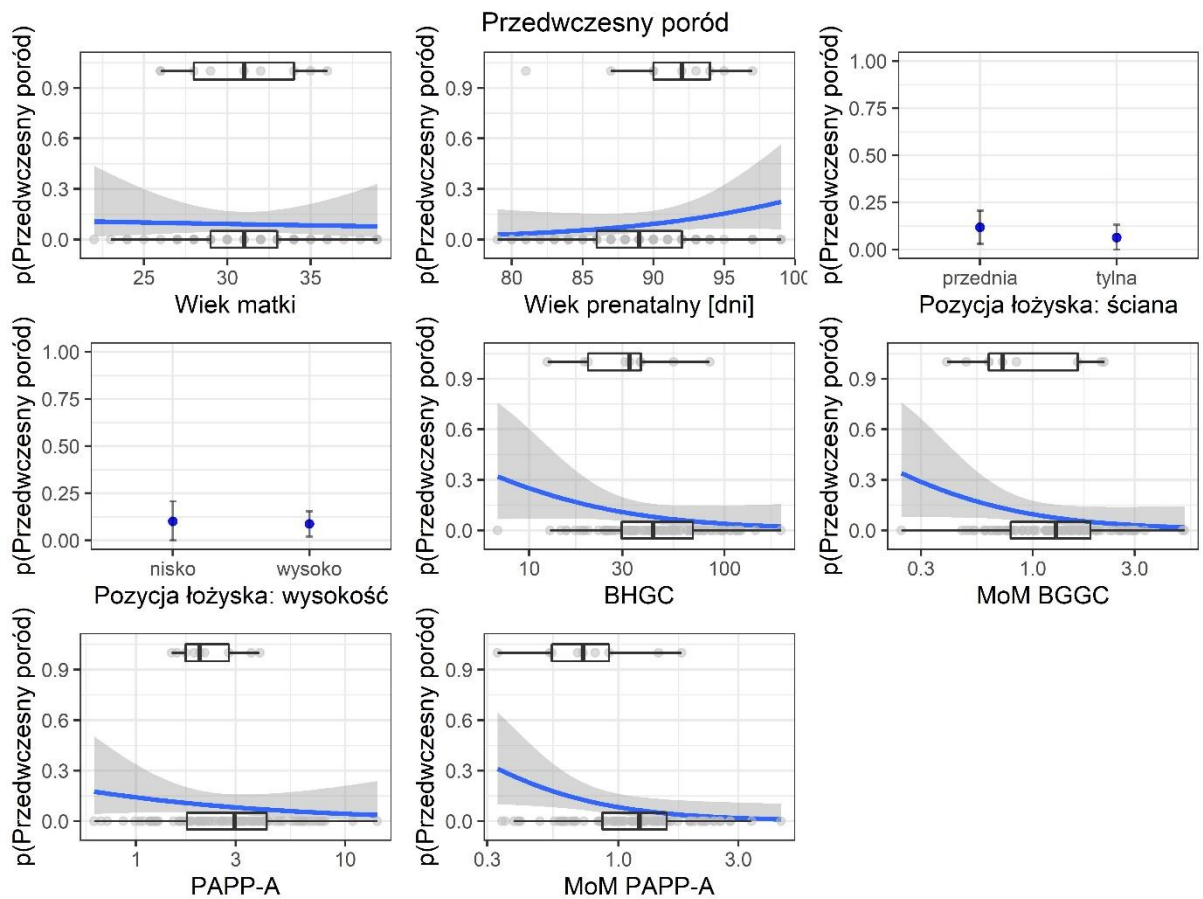
Przedwczesny poród

Poród przedwczesny zaobserwowano u 9 kobiet uwzględnionych w badaniu (9%). W tabeli XV przedstawiono wyniki jednozmiennowych analiz regresji logistycznych dla relacji pomiędzy predyktorami a szansami na wystąpienie przedwczesnego porodu. Rezultaty tych analiz w formie graficznej przedstawiono na wykresie 6. Odnotowano brak istotnych relacji pomiędzy badanymi predyktorami a szansami na wystąpienie porodu przedwczesnego.

Tabela XV. Rezultaty jednozmiennowych analiz regresji logistycznej dla przedwczesnego porodu jako zmiennej zależnej

	OR	LI	UI	β	SE	Z	p
Wiek matki	1.08	0.41	2.97	0.077	0.493	0.157	0.875
Wiek prenatalny	6.82	0.65	108.18	1.919	1.306	1.469	0.142
Pozycja łożyska	4.33	0.68	39.93	1.464	1.003	1.46	0.144
Wysokość łożyska	0.26	0.02	1.92	- 1.351	1.086	- 1.244	0.214
β -hCG	93.1	0.9	50185.2	4.534	2.87	1.58	0.114
MoM β -hCG	0.01	0	0.84	- 4.618	2.793	- 1.653	0.098
PAPP-A	0.27	0.01	10.08	- 1.314	1.853	- 0.709	0.479
MoM PAPP-A	0.87	0.04	17.26	- 0.134	1.57	- 0.086	0.932

Nota: OR – iloraz szans, LI i UI – dolna i górna granica 95% przedziału ufności OR, β – współczynnik regresji, SE – błąd standardowy oszacowania β , Z – statystyka testowa, p – poziom istotności Z.



Wykres 6. Relacje z szansami na wystąpienie porodu przedwczesnego a predyktorami uwzględnionymi w badaniu. Niebieskie punkty/linie prezentują przewidywane prawdopodobieństwo wystąpienia porodu przedwczesnego dla danego poziomu/wartości predyktora. Słupki/szare obszary to 95%-owe przedziały ufności. Na wykresach z ilościowymi predyktorami, skrzynki i punkty prezentują rozkłady obserwacji predyktora oddzielnie dla grup, w których wystąpił i nie wystąpił poród przedwczesny.

V. Dyskusja

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy pozwoliły na zidentyfikowanie nieznanych dotychczas właściwości diagnostycznych prenatalnego testu podwójnego, wykonywanego w I trymestrze ciąży u pacjentek pomiędzy 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem trwania ciąży, a szczególnie jego właściwości predykcyjnych pod względem zwiększonego ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego w korelacji z umiejscowieniem przyczepu łożyskowego. Wszystkie pomiary biometryczne płodu i oznaczenia stężeń, które posłużyły do opracowania wyników zostały przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Fundacji Medycyny Płodu (FMF).

Badanie stężeń β -HCG i PAPP-A w surowicy krwi kobiety ciężarnej w połączeniu z obrazowaniem ultrasonograficznym stanowi podstawę nieinwazyjnej diagnostyki w ciąży. Wysoka czułość i swoistość badania w kierunku detekcji trisomii chromosomów 13,18 i 21 oraz brak dodatkowych czynników ryzyka poronienia, sprawia, że test podwójny jest dobrym narzędziem do diagnostyki przesiewowej [11,18].

Ciążowe białko osoczowe A (PAPP-A) jest markerem biochemicznym, który stanowi nierozłączny element badań prenatalnych w pierwszym trymestrze ciąży w kierunku wykrywania aberracji chromosomalnych. Może wiązać się również z dodatkowymi korzyściami w postaci rozszerzenia możliwości przewidywania prawdopodobieństwa wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Informacje te mają istotną wartość kliniczną, zwłaszcza w przypadku pacjentek, u których mogą wystąpić poważne problemy zdrowotne bez uchwytniej przyczyny [5,24,97].

Nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą i stan przedrzucawkowy są jedną z głównych przyczyn zachorowalności i zgonów wśród ciężarnych. Stan przedrzucawkowy występuje u 2,8 % ciężarnych w krajach rozwijających się i rocznie powoduje około 60 000 zgonów ciężarnych. Najczęściej występującymi powikłaniami w przebiegu nadciśnienia indukowanego ciążą i stanu przedrzucawkowego wśród ciężarnych są: niewydolność wątroby, zespół HELLP, niewydolność nerek, niewydolność serca i krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego. Nadciśnienie indukowane ciążą, oraz jego następstwa w postaci stanu przedrzucawkowego i rzucawki, wpływa niekorzystnie na rozwój płodu, przyczyniając się do wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu, wcześniactwa, poronień i zgonów okołoporodowych [47,48]. Liczne badania naukowe potwierdzają istotną rolę stężeń białka PAPP-A ze zwiększonym ryzykiem występowania nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą [98]. Wykazano, że ciążę z niskimi stężeniami PAPP-A są istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą, zdiagnozowanego po upływie 20 tygodni trwania ciąży. Pomimo wykluczenia z grupy badawczej kobiet z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym i

pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w ciąży poprzedniej w wywiadzie, udowodniono, że ścisła kontrola oraz wczesne wdrożenie profilaktyki może zapobiec poważnym następstwom nadciśnienia w ciąży.

PAPP-A jest biomarkerem, który stanowi nieodłączny element rutynowych badań przesiewowych w I trymestrze ciąży w kierunku diagnostyki ryzyka wystąpienia trisomii 13,18 i 21 u płodu. Może też stanowić dodatkowe źródło informacji we wczesnej diagnostyce rozwoju nadciśnienia indukowanego ciążą. Pomiar ten może być przydatny klinicznie, szczególnie w grupie pacjentek predysponujących do wystąpienia nadciśnienia w ciąży. Wczesna diagnostyka i profilaktyka nadciśnienia indukowanego ciążą jest niezwykle istotna dla polepszenia wyników terapeutycznych u kobiet ciężarnych zagrożonych rozwojem nadciśnienia indukowanego ciążą i stanu przedzucawkowego. Wczesne postawienie trafnej diagnozy umożliwi klinicyście wdrożenie ukierunkowanego leczenia i zintensyfikowanie opieki ciążowej i śródporodowej nad pacjentką. Gwarantuje tym samym obniżenie zachorowalności i śmiertelności związanej bezpośrednio z powyższą patologią [100].

Pomimo rozbudowanej bazy danych, nie udało się wykazać wartości diagnostycznych w prognozowaniu nadciśnienia w odniesieniu do stężeń β -hCG w surowicy pacjentek badanych testem podwójnym. Dugoff i wsp.[76] wykazał, że stężenie β -hCG we krwi ciężarnych wykazuje możliwości diagnostyczne w kierunku wystąpienia nadciśnienia dopiero po ukończeniu pierwszego trymestru ciąży. Podwyższone wartości stężeń β -hCG w drugim trymestrze ciąży mogą wskazywać na zaburzenia w perfuzji łożyskowej, ale nie odnajdują odzwierciedlenia w wynikach uzyskiwanych w I trymestrze. Dlatego też na podstawie tych badań można stwierdzić, że analiza wolnej podjednostki β -hCG wśród pacjentek poddanych badaniom prenatalnym w I trymestrze ciąży, nie jest istotna klinicznie we wczesnym rozpoznawaniu chorób u ciężarnych. Staboulidou i wsp. [16] w badaniu przeprowadzonym na grupie 165 pacjentek dokonali pomiaru indeksu pulsacji w przewodzie żylnym i oznaczeń typowych dla badań prenatalnych w pierwszym trymestrze ciąży. Wykazali, iż wśród pacjentek, u których w przebiegu ciąży rozwinął się stan przedzucawkowy, stężenia białka osocznego A pomiędzy 11 a 13 tygodniem ciąży wynosiło <0.6 MoM i było zauważalnie niższe niż w grupie kontrolnej. Podobne obserwacje zostały dokonane przez Suchaya L. i wsp. [64] Przeprowadzili oni rozległe badania na grupie 6887 kobiet w populacji Tajskiej, pod kątem przydatności wartości diagnostycznych stężenia PAPP-A w ocenie ryzyka wystąpienia stanu przedzucawkowego. W zaprezentowanych wynikach stwierdzono, iż ciążę ze stężeniami PAPP-A < 10 percentyla w pierwszym trymestrze, wykazują istotną predyspozycję do wczesnego rozwoju stanu przedzucawkowego z czułością sięgającą 26.1 %. Specyficzność

przeprowadzonego testu oznaczono na poziomie 90.8%. Jako inne czynniki ryzyka skorelowane z niskimi poziomami stężeń białka PAPP-A wskazano niską masę urodzeniową, poród przedwczesny i IUGR. Podobne wyniki uzyskali także inni badacze. W moich badaniach, w celu potwierdzenia doniesień zaprezentowanych przez wspomnianych wyżej autorów, przeprowadzono analizy regresji logistycznych pomiędzy predyktorami (wiek matki, czas trwania ciąży, lokalizacja trofoblastu, stężenia β -hCG, PAPP-A oraz ich MoM) a szansami na wystąpienie nadciśnienia indukowanego ciążą. Szanse na wystąpienie nadciśnienia indukowanego ciążą istotnie malały wraz ze wzrostem stężeń osocznego białka PAPP-A oraz jego MoM. Analizując szanse występowania nadciśnienia przeprowadzono badanie wielozmienną regresją logistyczną z uwzględnieniem wszystkich predyktorów. Udowodniono, iż wartość wielokrotności mediany dla PAPP-A jest istotnym wskaźnikiem w prognozowaniu wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą. Otrzymane wyniki pozwoliły na postawienie wniosku, iż wczesna identyfikacja grup ryzyka pacjentek zagrożonych wystąpieniem nadciśnienia indukowanego ciążą i stanem przedzucawkowym ma niekwestionowane znaczenie dla medycyny perinatalnej umożliwiając wdrożenie interdyscyplinarnej opieki już na wczesnym etapie ciąży, tym samym przyczyniając się do zmniejszenia powikłań w przebiegu ciąży i obniżeniu śmiertelności okołoporodowej. Pomimo, otrzymania obiecujących wyników badań, odnośnie niskich stężeń białka PAPP-A, i ich wartości predykcyjnych w przewidywaniu powikłań wczesnej ciąży, czułość testu PAPP-A pozostaje zbyt niska, by być markerem z wyboru. Jednakże, ścisła obserwacja pacjentek z grupy ryzyka, u których stwierdzono niskie stężenia PAPP-A o nieznannej etiologii oraz zastosowanie kwasu acetylosalicylowego 150mg dziennie [66,67,68], może zapobiec rozwojowi stanu przedzucawkowego zagrażającego zdrowiu i życiu matki oraz płodu..

Istnieje wiele doniesień wskazujących na zwiększone ryzyko nadciśnienia w ciąży i stanu przedzucawkowego u pacjentek otyłych, dlatego też z grupy badanej na etapie planowania badania, wykluczono pacjentki z nadwagą, wyliczoną ze wskaźnika BMI (Body Mass Index) <25. Krantz D.A. i wsp. [88] w badaniach przeprowadzonych w grupie 51 206 kobiet ciężarnych wykazali znaczne spadki stężeń wolnej podjednostki β -hCG i osocznego białka ciążowego wraz ze wzrostem masy ciała matki, przy zachowaniu prawidłowych wymiarów przezierności karkowej. Było to prawdopodobnie spowodowane rozcieńczeniem badanej próbki krwi w związku ze zwiększoną całkowitą objętością krwi w organizmie pacjentek otyłych. Podobne wyniki otrzymali Akolekar i wsp. [13], którzy przeprowadzili badania na grupie 32 850 kobiet ciężarnych i wykazali podwyższone ryzyko wystąpienia stanu

przedzrucawkowego wśród kobiet o podwyższonym wskaźniku masy ciała (BMI) w pierwszym trymestrze ciąży. Pacjentki otyłe zostały wykluczone z badania.

Poród przedwczesny oznacza zakończenie ciąży pomiędzy 23 a 37 tygodniem ciąży. Częstotliwość występowania porodu przedwczesnego w Europie wynosi 6,2%. W Polsce w 2010r. poród przedwczesny wystąpił w 6,7% wszystkich ciąż [84]. Etiologia porodu przedwczesnego nie została dotychczas ostatecznie wyjaśniona. Smith i wsp. [23] w pracy opublikowanej w 2002r. wykazali, iż występuje korelacja pomiędzy obniżonymi stężeniami białka PAPP-A a zwiększonym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego. U kobiet, u których stężenie PAPP-A wynosiło poniżej 5 percentyla, w badaniach przesiewowych w pierwszym trymestrze ciąży, ryzyko porodu przedwczesnego wzrastało niemal trzykrotnie pomiędzy 24 a 32 tygodniem trwania ciąży (iloraz szans 2.9) oraz dwukrotnie pomiędzy 33 a 36 tygodniem ciąży (iloraz szans 2.4).

She i wsp. [99] w badaniach z 2007r. na grupie 2621 kobiet w pierwszym trymestrze ciąży, wykazali istotne statystycznie zależności pomiędzy obniżonymi stężeniami PAPP-A MoM a zwiększonym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży. Dowiedli, iż zwiększenie wartości MoM w pierwszym trymestrze ciąży o 0,3 MoM zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia porodu przedwczesnego o 85%.

Patil M. i wsp. [24] w badaniach opublikowanych w 2013r. przeprowadzili analizę na 524 ciężarnych. W grupie pacjentek z niskimi stężeniami PAPP-A $<0,5$ MoM (≤ 5 percentyla) występowało o 2,3 razy zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego przed ukończeniem 34 tygodnia ciąży oraz podwyższone ryzyko poronienia (1-4%) przed 20 tygodniem. Dodatkowo wykazał zwiększone ryzyko nadciśnienia indukowanego ciążą skorelowanego z obniżonymi stężeniami PAPP-A.

W żadnej z wyżej wspomnianych prac nie odnotowano wartości statystycznej oznaczeń stężeń β -HCG w surowicy krwi.

Wyniki uzyskane w mojej pracy są uzupełnieniem wyżej wymienionych badań, w których zaobserwowano istotny związek pomiędzy wartościami stężeń osoczowego białka A a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego. W analizie statystycznej przeprowadzono jednozmienną analizę regresji statystycznych, dla relacji pomiędzy predyktorami a zwiększonym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego. W małej grupie badawczej odnotowano brak istotnych relacji pomiędzy stężeniami wskaźników biochemicznych osoczowego białka A oraz wolnej podjednostki β -hCG a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego.

Hipotrofia płodu stwierdzana jest w przypadku, gdy masa płodu znajduje się poniżej 10 percentyla w stosunku do wieku ciążowego. Wielu autorów wskazuje na związek pomiędzy obniżonymi wartościami stężeń PAPP-A w surowicy ciężarnych a zwiększonym ryzykiem wystąpienia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu. J.N. Karim i A. Sau [22] w latach 2008-2010 przeprowadzili badania na grupie 315 pacjentek w pierwszym trymestrze ciąży, którym oznaczono stężenia białka PAPP-A we krwi obwodowej. Zaprezentowali, że kobiety z obniżonymi stężeniami białka PAPP-A są narażone w większym stopniu na utratę ciąży związaną z IUGR. Mogłoby to być wynikiem wczesnych zaburzeń perfuzji łożyskowej. We wnioskach zasugerowali, że kompleksowa opieka nad ciężarnymi o obniżonym stężeniu PAPP-A może poprawić wyniki położnicze.

J.D. Salving i wsp. [75] przeprowadzili prospektywne badanie kohortowe na 8347 pacjentkach, u których dokonano oceny stężenia białka PAPP-A w surowicy w pierwszym trymestrze ciąży.

W oparciu o uzyskane wyniki badań, uzupełnione o pomiary biometryczne płodu za pomocą ultrasonografii, dokonano analizy korelacji pomiędzy stężeniami białka PAPP-A a ryzykiem IUGR. W wynikach badań udowodnili, że obniżone wartości stężeń osoczowego białka PAPP-A poniżej 0.3 MoM wykazywały związek z niemalże dwukrotnie większym ryzykiem zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu w zestawieniu z wynikami pacjentek o wyższych stężeniach białka PAPP-A. W badaniu ustalono również, że niskie stężenia PAPP-A związane są również z wolniejszym wzrostem płodu przed ukończeniem 20 tygodnia ciąży. Dodatkowo, zaobserwowano, że wysokie stężenia PAPP-A (≥ 3.0 MoM) wykazywały związek ze wzrostem płodu mieszczącym się powyżej 90 centyla. Zbliżone wyniki uzyskali także Krantz D. i wsp. w badaniach kohortowych z udziałem 8012 pacjentek. Badacze poddali analizie wyniki badania przesiewowego w pierwszym trymestrze ciąży w kierunku trisomii 21 i 18, w oparciu o wyniki stężeń β -HCG i PAPP-A. Wykazali że ekstremalnie niskie poziomy PAPP-A i wolnej podjednostki β -HCG < 1 percentyla wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia IUGR.

Dugoff L. i wsp. [76] w swoich badaniach sprawdzali czy stężenia białka PAPP-A, wolnej podjednostki β -HCG oraz przezierność karkowa płodu są związane z powikłaniami położniczymi. Pomiarów dokonano u 34 271 pacjentek pomiędzy 10^{+3} a 13^{+6} tygodniem trwania ciąży. Analiza zebranych danych pozwoliła na stwierdzenie, że kobiety z niskimi stężeniami białka PAPP-A ≤ 5 percentyla są częściej narażone na poronienie, IUGR, nadciśnienie ciążowe i stan przedrzucawkowy oraz poród przedwczesny. Dodatkowo wykazali, że przezierność karkowa płodu znajdująca się ≥ 99 percentyla siatki centylowej oraz stężenia β -HCG ≤ 1 percentyla mogą być związane z zwiększonym ryzykiem poronienia.

W oparciu o doniesienia opublikowane przez wymienionych autorów w badaniu, które posłużyło do napisania niniejszej pracy, do analizy siły predykcyjnej wybranych markerów w IUGR zastosowano jednozmienną analizę regresji logistycznej dla relacji między predyktorami a powikłaniem IUGR. Stężenia białka PAPP-A okazały się istotnym predyktorem IUGR. Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono, iż im niższy jest poziom tego białka, tym większe ryzyko wystąpienia IUGR. W dostępnej literaturze wykazano, iż lokalizacja łożyska ma istotny wpływ na przebieg całej ciąży [100,101]. Nieprawidłowo zlokalizowane łożysko prowadzi do poważnych powikłań ciąży, takich jak zahamowanie wzrastania płodu (IUGR), krwawienia, krwotoki, przedwczesne odklejenie łożyska i obumarcie płodu. W krytycznych przypadkach mogą również prowadzić do śmierci matki. Łožysko zlokalizowane w dnie macicy może być przyczyną przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, co zostało szerzej opisane przez Hadley et al. [101]. Shumaila [102] w swoich badaniach stwierdził istotny związek pomiędzy lokalizacją łożyska na ścianie tylnej a zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego. Wsunął hipotezę, iż jest to uwarunkowane zmniejszonym ukrwieniem tego obszaru, ponieważ ściana tylna jest dłuższa i nieznacznie grubsza w porównaniu do ściany przedniej. Zaobserwował korelację pomiędzy łożyskiem zlokalizowanym na ścianie przedniej a zwiększoną częstością występowania nadciśnienia tętniczego w ciąży, IUGR, cukrzycy ciążowej i odklejeniem łożyska. Z kolei Warland [100] w swoich badaniach wykazał, że ryzyko martwego porodu jest statystycznie wyższe w przypadku łożyska zlokalizowanego na ścianie tylnej.

Badania Ito [20] wykazały, że miejsce lokalizacji łożyska nie wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia IUGR u płodu. Ito nie różnicował lokalizacji łożyska na przedniej lub tylnej ścianie, a skupił się na pozycji niskie/ wysokie. Uważa się, że łożyska zlokalizowane w bliskim sąsiedztwie tętnic macicznych bądź jajnikowych, mogą być lepiej zaopatrzone w krew w stosunku do łożysk usadowionych na przedniej lub tylnej ścianie.

Dotychczas nie pojawiły się w literaturze naukowej jednoznaczne odpowiedzi na pytanie, czy lokalizacja łożyska w pierwszym trymestrze ciąży ma wartość predykcyjną w prognozowaniu wystąpienia powikłań w przebiegu ciąży. Brakuje dużych badań, które analizowałyby wyniki badań ultrasonograficznych uzyskanych w grupie pacjentek ciężarnych w trakcie badań przesiewowych pierwszego trymestru. Z wyników uzyskanych w badaniach własnych wynika, iż niska lokalizacja łożyska może czterokrotnie zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia IUGR, co jest skorelowane z niskim poziomem PAPP-A w osoczu ciężarnej. Dotychczas dostępne publikacje nie poruszają tematu lokalizacji łożyska jako

wartości predykcyjnej powikłań ciąży w pierwszym trymestrze ciąży. Dlatego też temat ten stanowi wyzwanie do dalszej pracy badawczej i naukowej.

Głównym celem niniejszego badania było określenie związku między niskimi stężeniami wartości białka osocznego A (PAPP-A) w surowicy krwi pacjentek ciężarnych uzyskanych w badaniach przesiewowych w pierwszym trymestrze ciąży a określeniem zwiększonego ryzyka występowania nadciśnienia indukowanego ciążą, IUGR i porodu przedwczesnego. Na podstawie analiz statystycznych przeprowadzonych w oparciu o wyniki biochemiczne i biometryczne stwierdzono, iż szanse na wystąpienie IUGR są ściśle skorelowane z ryzykiem wystąpienia tego powikłania. Średni poziom PAPP-A w grupie, w której wystąpiło IGUR wyniósł $M (SD) = 1.57 (0.71)$, natomiast w grupie bez tego powikłania średnia wartość parametru wyniosła $M (SD) = 3.04 (2.23)$.

Pozwoliło to na postawienie wniosku, że im niższe jest stężenie białka osocznego A tym większe szanse na obserwację IUGR w przebiegu poszczególnych ciąż. Dodatkowo, zgromadzone dane w obliczeniach statystycznych wykazały związek pomiędzy obniżonymi wartościami PAPP-A a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą. Średni poziom PAPP-A, w grupie, w której wystąpiło nadciśnienie, wyniósł $M (SD) = 1.57 (0.95)$, natomiast w grupie bez tego powikłania średnia wartość parametru wyniosła $M (SD) = 3.32 (2.6)$. Średni poziom MoM PAPP w grupie, w której wystąpiło nadciśnienie wyniósł $M (SD) = 0.61 (0.47)$, natomiast w grupie bez tego powikłania średnia wartość tego parametru wyniosła $M (SD) = 1.36 (0.63)$. Wykonane analizy, pozwoliły na postawienie stwierdzenia, iż szanse na wystąpienie nadciśnienia indukowanego ciążą istotnie malały wraz ze wzrostem poziomu białek PAPP-A oraz ich wartości MoM. Z badania na etapie planowania, wykluczono pacjentki z czynnikami ryzyka wystąpienia nadciśnienia.

W badaniach opisywanych w niniejszej pracy, potwierdzono wartość predykcyjną lokalizacji łożyska. W przeprowadzonych badaniach ultrasonograficznych opisywano lokalizację łożyska w dwóch wariantach, nisko/wysoko. Dowiedziono, iż niska lokalizacja łożyska dwuipółkrotnie razy częściej współwystępuje z nadciśnieniem indukowanym ciążą oraz czterokrotnie częściej z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu. Dotychczas nie opisano tego zjawiska w żadnych dostępnych opracowaniach naukowych.

Pacjentki, u których stwierdzono obniżone stężenia poziomu białka PAPP-A we krwi obwodowej w pierwszym trymestrze ciąży, należy uznać za znajdujące się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą oraz wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu. Ze względu na ograniczoną grupę

badawczą, potrzebne są dalsze, bardziej rozległe badania oceny stężeń PAPP-A oraz lokalizacji trofoblastu w rutynowych badaniach przesiewowych I trymestru.

VI. Wnioski

1. Obniżone wartości stężeń białka PAPP-A w surowicy krwi kobiet ciężarnych mają istotny związek z podwyższonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą.
2. Uzyskane w niniejszej pracy wyniki sugerują, że pacjentki z niskimi wartościami stężeń białka PAPP-A w surowicy krwi zagrożone są wystąpieniem zahamowania wzrostu płodu w czasie trwania ciąży.
3. Na podstawie przeprowadzonych analiz nie stwierdzono związku pomiędzy wynikami badań biochemicznych a zwiększonym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego.
4. Wnikliwa ocena lokalizacji łożyska w trakcie badań ultrasonograficznych przeprowadzonych w I trymestrze ciąży pozwala na wczesną identyfikację grupy pacjentek mogących predysponować do wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą i zahamowania wzrostu płodu.
5. Szczegółowa analiza wyników uzyskanych w trakcie przesiewowych badań prenatalnych w I trymestrze ciąży może wpłynąć na poprawienie jakości opieki perinatalnej nad kobietą ciężarną.

VII. Streszczenie w języku polskim

Diagnostyka prenatalna stanowi nieodłączny element współczesnej perinatologii. Zaburzenia rozwojowe i genetyczne płodu diagnozuje się w przypadku około 5% wszystkich ciąż. Według danych statystycznych udostępnionych przez Główny Urząd Statystyczny w roku 2019 w Polsce zanotowano nieco poniżej 400 000 żywych urodzeń, co może wskazywać, iż zaburzenia rozwojowe mogły wystąpić nawet u 20 000 noworodków.

Ciąża, pomimo, że jest uznawana za stan fizjologiczny, może prowadzić do wystąpienia zaburzeń stwarzających realne zagrożenie dla życia i zdrowia matki oraz jej dziecka. Najczęściej do powikłań w przebiegu ciąży dochodzi na skutek chorób współistniejących u matki w okresie przedkoncepcyjnym. Innym powodem poważnych powikłań w rozwoju płodu i przebiegu ciąży są nieprawidłowości w procesach implantacji i rozwoju łożyska. Są one trudne klinicznie do zdiagnozowania i leczenia.

Głównym celem badań prenatalnych przeprowadzanych w okresie pomiędzy 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem ciąży jest określenie ryzyka występowania najczęstszych aberracji chromosomalnych tzn. Zespołu Downa (trisomii chromosomu 21), zespołu Edwardsa (trisomii chromosomu 18) oraz zespołu Patau (trisomii chromosomu 13).

Celem niniejszej pracy była ocena wartości diagnostycznej testu podwójnego do wczesnej identyfikacji pacjentek zagrożonych wystąpieniem nadciśnienia indukowanego ciążą, zahamowaniem wzrostu płodu i porodem przedwczesnym. Ocenie poddano wartości pomiarów biometrycznych płodu oraz oznaczenia stężeń ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej i osoczonego białka PAPP-A we krwi ciężarnej. Do badania zakwalifikowano 100 pacjentek ciężarnych, w pojedynczej niepowikłanej ciąży. Wszystkie pacjentki objęte badaniem miały wykonany podwójny test przesiewowy pomiędzy 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem trwania ciąży, w kierunku wykrywania aberracji chromosomalnych u płodu. Dodatkowo zebrane dane uzupełniono o wywiad i informacje zawarte w historii choroby pacjentek.

Wyniki badań wykazały, że obniżone wartości stężeń osoczonego białka PAPP-A mogą świadczyć o zwiększonym ryzyku rozwoju nadciśnienia indukowanego ciążą po 20 tygodniu jej trwania. Ponadto, uzyskane wyniki sugerują możliwość potencjalnego zastosowania lokalizacji łożyska do prognozowania wystąpienia powikłań ciąży, takich jak nadciśnienie i zahamowanie wzrastania płodu, tym samym poprawiając jakość opieki perinatalnej.

VIII. Streszczenie w języku angielskim

Prenatal diagnosis is an integral part of modern perinatology. Fetal developmental and genetic disorders are diagnosed in about 5% of all pregnancies. According to statistical data provided by the Central Statistical Office in 2019, there were just under 400,000 live births in Poland, which may indicate that developmental disorders could occur in up to 20,000 newborns.

Pregnancy, although considered a physiological state, may lead to the occurrence of disorders that pose a real threat to the life and health of the mother and her child. The most common complications during pregnancy occur as a result of co-morbidities in the mother during the preconception period. Another reason for serious complications in the development of the fetus and the course of pregnancy are abnormalities in the processes of implantation and development of the placenta. They are clinically difficult to diagnose and treat.

The main goal of prenatal tests carried out between 11⁺⁰ and 13⁺⁶ weeks of pregnancy is to determine the risk of the most common chromosomal aberrations, i.e. Down syndrome (chromosome 21 trisomy), Edwards syndrome (chromosome 18 trisomy) and Patau syndrome (chromosome 13 trisomy).

The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of the double test for early identification of patients at risk of pregnancy-induced hypertension, fetal growth retardation and preterm delivery. The values of fetal biometric measurements and the concentration of human chorionic gonadotropin and plasma PAPP-A protein in pregnant blood were assessed. 100 pregnant patients in a single uncomplicated pregnancy were qualified for the study. All patients included in the study had a double screening test between 11⁺⁰ and 13⁺⁶ weeks of gestation to detect fetal chromosomal aberrations. Additionally, the collected data was supplemented with the patient's medical history and information.

Study results have shown that a decrease in plasma PAPP-A levels may indicate an increased risk of developing pregnancy-induced hypertension after 20 weeks of pregnancy. Moreover, the obtained results suggest the possibility of the potential use of placenta localization to predict the occurrence of pregnancy complications, such as hypertension and fetal growth retardation. Taking such tests improves the quality of perinatal care.

IX. Wykaz piśmiennictwa

1. Kosinski M., Ferreira J.S., Lipa M., Kajurek M., Kurlenko K., Michalska P., Wielgos M., Preferences and expectations among Polish women regarding prenatal screening. *Ginekol Pol* 2019, vol. 90, no. 9, 544-548.
2. Stembalska A., Łaczmańska I., Dudarewicz L., Nieinwazyjne badania prenatalne w diagnostyce aneuploidii chromosomów 13,18, i 21 – aspekty teoretyczne i praktyczne. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 126-132.
3. Syngelaki A., Chelemen T., Dagklis T., Allan L., Nicolaides K.H., Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011,31,90-102.
4. Nicolaides K.H., Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011,31,7-15.
5. Mandarynka-Stankewycz S., Perenc M., Dec G., Sieroszewski P., Nieinwazyjny test prenatalny w I trymestrze ciąży (pomiar NT oraz oznaczenie β -hCG i PAPP-A) w diagnostyce wad płodu w populacji polskiej – porównanie biochemicznych norm własnych i danych światowych. *Ginekol Pol.* 2009, 80, 851-855.
6. Sieroszewski P., Suzin J., Baś-Budecka E., Test zintegrowany - bezpieczny screening dla wykrywania wad płodu w ciąży. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 197-202
7. Abu-Rustum R.S., Daou L., Abu-Rustum S.E., Role of first trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1445–1452.
8. Borowski D., Pietryga M., Basta P., Cnota W., Czuba B., Dubiel M., Fuchs T., Huras H., Iciek R., Jaczyńska R., Kaczmarek P., Kosiński P., Kwiatkowski S., Nocuń A., Pomorski M., Ropacka-Lesiak M., Rybak-Krzyszkowska M., Sieroszewski P., Węgrzyn P., Wiecheć M., Wielgoś M., Zimmer M., Rekomendacje Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w zakresie przesiewowej diagnostyki ultrasonograficznej w ciąży o przebiegu prawidłowym- 2020 rok. *Gin. Perinat. Prakt.* 2020, vol 5, no. 2, 63-75.
9. Cnota W., Borowski D., Włoch A., Węgrzyn P., Wielgoś M., Wójtowicz D., Sodowski K., Czuba B., Pomiar kąta twarzowo-szczękowego u płodów pomiędzy 11+0 a 13+6. Tygodniem ciąży. Zastosowanie w diagnostyce prenatalnej trisomii 21. *Ginekol Pol.* 2013, 84, 624-629.
10. Dhaifalah I., Santavy J., Zapletalova J., Screening for chromosomal anomalies in the first trimester: A report on the first year of prospective screening for chromosomal

- anomalies in the first trimester in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2006, 150, 275-278.
11. Nicolaides H.K., Syngelaki A., Ashoor G., Birdir C., Touzet G., Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol.* 2012, 207, 374.e1-6
 12. Velauthar L., Plana M.N., Kalidindi M., Zamora J., Thilaganathan B., Illanes S.E., Khan K.S., Aquilina J., Thangaratinam S., First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43(5): 500–507.
 13. Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaides K.H., Prediction of early, Intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*, 2011, 31:66-74.
 14. Yu J., Shixia C. Z., Wu Y., Duan T., Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37:528-533.
 15. Vandenberhje G., Mensink I., Twisk J.W.R., Blankenstein M.A., Heijboer A.C., van Vugt J.M.G., First trimester screening for intra-uterine growth restriction and early-onset pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2011,31,955-961.
 16. Staboulidou I., Galindo A., Maiz N., Karagiannis G., Nicolaides K.H., First trimester Uterine Artery Doppler and Serum Pregnancy-Associated Plasma Protein-A in Preeclampsia and Chromosomal Defects. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 25: 336-339.
 17. Bijok J., Gorzelnik K., Massalska D., Ilnicka A., Pawłowska B., Zimowski J.G., Kucińska- Chahwan A., Jakiel G., Roszkowski T., Nieinwazyjna diagnostyka prenatalna najczęstszych aneuploidii na podstawie płodowego DNA we krwi matki – doniesienia wstępne. *Ginekol Pol.* 2014, 85, 208-213.
 18. Soergel P, Pruggmayer M, Schwerdtfeger K, Muhlhaus K., Scharf A., Screening for trisomy 21 with maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-14 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2006, 21, 264-268.
 19. Karagiannis G., Akolekar R., Sarquis R., Wright D., Nicolaides K.H., Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 29(2): 148–154.
 20. Ito Y, Shono H, Shono M, Muro M, Uchiyama A, Sugimori H. Resistance index of uterine artery and placental location in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77:385–90.

21. Sieroszewski P., Słowakiewicz K., Perenc M., Interpretacja fałszywie dodatnich wyników biochemicznych testów prenatalnych. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 210-214.
22. Karim J.N., Sau A., Low pregnancy associated plasma protein-A in the 1st trimester: Is it a predictor of poor perinatal outcome? *J Obstet Gynaecol* 2013, 33(4), 351-4.
23. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken D.A., Cameron A.D., Connor J.M., Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87, 1762–1767
24. Patil M., Panchanadikar T, Wagh G., Variation of Papp-A Level in the First Trimester of Pregnancy and Its Clinical Outcome *J Obstet Gynaecol India.* 2014 Apr; 64(2): 116–119.
25. Iles R., Chard T., Molecular insights into the structure and function of human chorionic gonadotrophin. *J Mol Endocrinol.* 1993, 10, 217–234.
26. Cole L. Human chorionic gonadotropin and associated molecules. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009,9, 51–73.
27. Głodek A., Kubiczak M., Urbaniak P., Walkowiak G., Nowak-Markowitz E., Jankowska A., Ludzka gondotropina kosmówkowa – znany hormon o nieznanym funkcjach. *Ginekol Pol.* 2012,83,766-771.
28. Cole L. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009, 7, 1–37.
29. Szmidt M., Sysa P., Niemiec T., Urbańska K., Bartyzel B., Regulation of apoptosis in endometrium preparation for menstruation or embryo implantation. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 856–859.
30. Rull K., Laan M., Expression of beta-subunit of HCG genes during normal and failed pregnancy. *Hum Reprod.* 2005, 20, 3360–3368.
31. Cole L., Individual deviations in human chorionic gonadotropin concentrations during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011, 204, 349 e1-7.
32. Bogart, M.H, Golbus, M.S., Sorg, N.D. and Jones O.W. Human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with aneuploid fetuses. *Prenat. Diagn.*,1989, 9, 379–384.
33. Lin T.M., Galbert S.P., Kiefer D., Spellacy W.N., Gall S., Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1974; 118: 223–36.

34. Silahtaroglu A.N., Tumer Z., Kristensen T., Sottrup-Jensen L., Tommerup N., Assignment of the human gene for pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) to 9q33.1 by fluorescence in situ hybridization to mitotic and meiotic chromosomes. *Cytogenet Cell Genet.* 1993; 62: 214– 16.
35. Popken-Harris P., Checkel J., Loegering D., Madden B., Springett M., Kephart G., Regulation and processing of a precursor form of eosinophil granule major basic protein (ProMBP) in differentiating eosinophils. *Blood.* 1998; 92: 623– 31
36. Conover C.A., Bale L.K., Overgaard M.T., Johnstone E.W., Laursen U.H., Fuchtbauer E.M., Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development.* 2004; 131: 1187– 94.
37. Sun I.Y., Overgaard M.T., Oxvig C., Giudice L.C., Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5235– 40.
38. Bischof P, DuBerg S, Herrmann W, Sizonenko PC. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and hCG in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981; 88: 973– 5.
39. Tornehave D., Chemnitz J., Teisner B., Folkersen J., Westergaard J.G., Immunohistochemical demonstration of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in the syncytiotrophoblast of the normal placenta at different gestational ages. *Placenta.* 1984; 5: 427– 31
40. Christiansen M., Jaliashvili I., Overgaard M.T., Ensinger C., Obrist P., Oxvig C., Quantification and characterization of pregnancy-associated complexes of angiotensinogen and the proform of eosinophil major basic protein in serum and amniotic fluid. *Clin Chem.* 2000; 46(8 Pt 1): 1099– 105.
41. Kirkegaard I, Uldbjerg, Oxvig C. Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics: an overview. *Acta Obst Gynecol* 2010, 89, 1118-1125.
42. Spencer K., Cowans N.J., Avgidou K., Molina F., Nicolaides K.H., First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 15– 19.
43. Conover C.A., Bale L.K., Overgaard M.T., Johnstone E.W., Laursen U.H., Fuchtabuer E.M., Oxvig C., van Deursen J., Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development* 2004, 131(5), 1187-94.

44. Albu A.R., Anca A.F., Horhoianu V.V., Horhoianu I.A., Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life*. 2014; 7(2): 165–171.
45. Karowicz-Bilińska A., Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu. *Gin. Perinat. Prakt.* 2018, vol. 3, no.3, 93-102.
46. Kanadys M.W., Leszczyńska- Gorzelak B., Jędrych M., Ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet ciężarnych. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2011; 4: 213–222.
47. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P. Saito S., Hall D.R., Warren C.E., Adayi G., Ishaku S., The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13(1): 291–310
48. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp O., Moller A.B., Daniels J., Gulmezoglu A.M., Temmerman M., Alkema L., Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014; 2(6): e323–e333.
49. Prejbisz A., Dobrowolski P., Kosiński P., Bomba-Opoń D., Adamczak M., Bekiesińska-Figatowska M., Kądziała J., Konopka A., Kostka-Jeziorny K., Kurnatowska I., Leszczyńska- Gorzelak B., Litwin M., Olszanecka A., Orczykowski M., Poniedziałek-Czajkowska E., Sobieszcańska- Małek M., Stolarz- Skrzypek K., Szczepania-Chicheł L., Szyndler A., Wolf J., Wielgoś M., Hoffman P., Januszewicz A., Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie i odległe rokowanie Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekol Perinatol Prakt.* 2019; 4(2); 43-111.
50. Tranquilli A.L., Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai B.M., Steyn W., Zeeman G.G., Brown M.A., The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014, 4, 97–104.
51. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E., von Dadelszen P., Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women’s Cardiovascular Health. 2014; 4: 105–145.
52. Tan M.Y., Syngelaki A., Poon L.C., ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(6): 738–742

53. Magro-Malosso E.R., Saccone G., Di Tommaso M., Roman A., Berghella V., Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(8): 921–931,
54. Brown M.A., Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014; 41(1): 16–21.
55. Nzelu D., Dumitrascu-Biris D., Nicolaides K.H., Kametas N.A., Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(3): 337.e1–337.e7.
56. Poon L.C.Y., Kametas N.A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K.H., First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009; 53(5): 812–818.
57. Cruz M.O., Gao W., Hibbard J.U., Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(3): 260.e1–9
58. Pels A., Mol B.W.J., Singer J., Lee T., von Dadelszen P., Ganzenvoort W., Asztalos E., Magee L.A., Influence of gestational age at initiation of antihypertensive therapy. *Hypertension.* 2018; 71(6):1170–1177.
59. Webster L.M., Conti-Ramsden F., Seed P.T., Webb J.A., Nelson-Piercy C., Chappell L.C., Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension. A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(5).
60. Clark S.M., Dunn H.E., Hankins G.D.V., A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015; 39(7): 548–555
61. Pieper P., Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(12): 718–729.
62. Giannubilo S.R., Bezzeccheri V., Cecchi S., Landi B. Battistoni G.I., Vitali P. Cecchi L., Tranquilli A.L., Nifedipine versus labetalol in the treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286(3): 637–642.
63. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H., Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(3): 287–293.
64. Suchaya L., Monrudee T., Supatra S., Theera T., Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia *Singapore Med J.* 2018 Jan; 59(1): 55–59.

65. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dällenbach R., Tercanli S., Holzgreve W., Hahn S., Lapaire O., Potential markers of preeclampsia - a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009, 14, 1–14.
66. Block-Abraham D.M., Turan O.M., Doyle L.E., Kopelman J.N., Atlas R.O., Jenkins C.B., Blitzer M.G., Baschat A.A., First-trimester risk factors for preeclampsia development in women initiating aspirin by 16 weeks of gestation. *Obstet. Gynecol.* 2014, 123, 611–617.
67. Roberge S., Nicolaides K.H., Demers S., Villa P., Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41: 491–499
68. Cui Y., Zhu B., Zheng F., Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2018; 15(5): 4361–4369.
69. Huras H., Radoń-Pokracka M., Wewnątrzmaciczne zahamowania wzrastania płodu – schemat diagnostyczny i postępowanie. *Gin. Perinat. Prakt.* 2016, vol. 1, no.3, 107-114.
70. Figueras F., Gardosi J., Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4): 288–300
71. Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe F.M., O’Donoghue K., Hunter A., Morrison J.J., Burke G., Dicker P., Tully E.C., Malone F. D., Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(4): 290.e1–290
72. Kwiatkowski S., Torbe A., Borowski D., Breborowicz G., Czajkowski K., Huras H., Kajdy A., Kalinka J., Kosińska-Kaczyńska K., Leszczyńska- Gorzelak B., Rokita W., Ropacka -Lesia M., Sieroszewski P., Wielgoś M., Zimmer M., Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w zakresie diagnostyki i postępowania w ciążach powikłanych ograniczeniem wzrastania płodu, *Gin. Perinat. Prakt.* 2020, vol 5, no. 3, 119-130
73. Karowicz-Bilińska A., Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu. *Gin. Perinat. Prakt.* 2018, vol 3, no. 3, 93-102.
74. Mamelie N., Cochet V., Claris O., Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol Neonate.* 2001; 80(4): 277–285
75. Salvig J.D., Kirkegaard I., Winding T.N., Henriksen T.B., Topping N., Ulbjerg N., Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20. *Prenat Diagn* 2010, 30, 503–508.

76. Dugoff L., Hobbins J.C., Malone F.D., Porter T.F., Luthy D., Comstock C.H., Hankins G., Berkowitz R.L., Merkatz I., Craigo S.D., Timor-Tritsch I.E., Carr S.R, Wolfe H.M., Vidaver J., D'Alton M.E., First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191, 1446–51.
77. Garite T.J., Clark R., Thorp J.A., Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(2): 481–487
78. Chan P., Morris J., Leslie G., Kelly P.J., Gallery E.D., The Long-Term Effects of Prematurity and Intrauterine Growth Restriction on Cardiovascular, Renal, and Metabolic Function. *Int J Pediatr.* 2010; 2010: 1–10.
79. Copel J.A., Bahtiyar M.O., A practical approach to fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2014; 123(5): 1057–1069.
80. Mandruzzato G.P., Meir Y.J., Maso G., Conoscenti G., Rustico M.A., Monitoring the IUGR fetus. *J Perinat Med.* 2003; 31(5): 399–407
81. Sharma D., Shastri S., Sharma P., Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016; 10: 67–83.
82. Krantz D., Goetzl L., Simpson J.L., Thom E., Zachary J., Hajjahan T.W., Silver R., Pergament E., Platt D.L., Filkins K., Johnson A., Mahoney M., Hogge W.A., Wilson D., Mohide P., Hershey D., Wapner R., Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191, 1452-1458.
83. M. Semczuk, A. Krzyżanowski. Badania biochemiczne w predykcji porodu przedwczesnego z uwzględnieniem badań własnych. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2011; 1: 16–21.
84. Rymkiewicz L., Leibschang J., Filipp E., Wiek matki, wykształcenie, jakość opieki położniczej w czasie ciąży a ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. *Med Wieku Rozw, supl.* , 2003; 1. ; 7(3): 149–156.
85. Hobel C., Stress and Preterm Birth. ***Clin Obstet Gynecol.*** 2004; 47(4): 856–880.
86. Cnattingius S., Villamor E., Johansson S., Bonamy A.K.E., Persson M., Wikstrom A.K., Granath F., Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013; 309(22): 2362–2370.

87. Snijders R., Holzgreve W., Cuckle H., Nicolaides K.H., Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn.* 1994, 14, 543-552.
88. Krantz D.A., Hallahan T.W., Macri V.J., Macri J.N., Maternal weight and ethnic adjustment within a first-trimester Down syndrome and trisomy 18 screening program. *Prenat Diagn.* 2005;25:635-40.
89. Krantz D., Hallahan T., Orlandi F., Buchanan J, Larsen J.W. Macri J.N., First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol.* 2000, 96, 207-213.
90. Sieroszewski P, Baś-Budecka E. Pomiar fałdu karkowego-nieinwazyjna metoda skreeningu wad płodu. Cz. II. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 192-196
91. Christiansen M., Larsen S.O., Oxvig C., Qin Q.P., Wagner J.M., Overgaard M.T., Screening for Down's syndrome in early and late first and second trimester using six maternal serum markers. *Clin Genet.* 2004; 65: 11- 16.
92. Holzer I., Husslein P.W., Bettelheim D., Scheidl J., Kiss H., Farr A., Value of increased nuchal translucency in the era of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA, *Int J Gynaecol Obstet*, 2019,3,319-323.
93. Hook E. Rates of chromosomal abnormalities at different maternal ages. *Obstetrics & Gynecology.* 1981, 58, 282-285.
94. Hook E, Cross P, Schreinemachers D. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA.* 1983, 249, 2034-2038.
95. Corrado F., Cannata M., La Galia T., Magliaediti M., Imbruglia L., D'anna R., Stella N.C., Pregnancy outcome following mid-trimester amniocentesis. *J Obstet Gynaecol.* 2012, 32, 117-119
96. Mujenovic F., Alfirevic Z., Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol.* 2007, 110, 687-694.
97. Zhong Y., Zhu F., Ding Y., Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis, *BMC Pregnancy and Childbirth* 2015, vol 15, 191
98. Spencer K., Cowans N.J., Nicolaides K.H., Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008; 28: 7- 10.
99. She B.Q., Chen S.C., Lee F.K., Cheong M.L., Tsai M.S., Low maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A during the first trimester are associated with subsequent preterm delivery with preterm premature rupture of membranes. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007, 46(3), 242-247.

100. Warland J., McCutcheon H., Baghurst P., Placental position and stillbirth: a case-control study. *Journal of Clinical Nursing*. 2009;18:1602–6.
101. Hadley C.B., Main D.M., Gabbe S.G., Risk factors for premature rupture of the fetal membranes. *Am J Perinatol*. 1990;7:374–9
102. Shumaila Z., Placental location and pregnancy outcome. *J Turk Ger Gynecol Assoc*.2013; 14(4): 190–193.

X. Wykaz tabel

Tab. I. Zakresy norm stężeń hCG dla pełnych tygodni trwania ciąży.....	8
Tab. II. Wybrane czynniki wpływające na zmianę w stężeniach białka PAPP-A [41].....	10
Tab. III. Pozagenetyczne czynniki ryzyka IUGR [73].....	16
Tab. IV. Związek między wiekiem matki a ryzykiem aneuploidii u płodu [2,93,94].....	20
Tab. V. Wartości tętna płodu wśród pacjentek objętych badaniem.....	24
Tab. VI. Wyniki pomiarów długości ciemieniowo – siedzeniowej w grupie badanej.....	25
Tab. VII. Stężenie wolnej podjednostki β -hCG wyrażone w IU/I oraz MoM.....	27
Tab. VIII. Stężenie PAPP-A wyrażone w IU/I oraz MoM.....	27
Tabela IX. Rezultaty testu Manna-Whitneya ze ścianą łożyska jako zmienną grupującą.....	30
Tabela X. Rezultaty testu Manna-Whitneya z wysokością łożyska jako zmienną grupującą.....	32
Tabela XI. Rezultaty jednozmiennowych analiz regresji logistycznej dla IUGR jako zmiennej zależnej.....	34
Tabela XII. Rezultaty wielozmiennowej analizy regresji logistycznej dla IUGR jako zmiennej zależnej.....	36
Tabela XIII. Rezultaty jednozmiennowych analiz regresji logistycznej dla nadciśnienia jako zmiennej zależnej.....	37
Tabela XIV. Rezultaty wielozmiennowej analizy regresji logistycznej dla nadciśnienia jako zmiennej zależnej.....	39
Tabela XV. Rezultaty jednozmiennowych analiz regresji logistycznej dla przedwczesnego porodu jako zmiennej zależnej.....	40

XI. Wykaz rycin

Ryc. 1. Kategorie wiekowe pacjentek objętych badaniem.....	23
Ryc. 2. Wywiad położniczy pacjentek, zestawienie, w której ciąży przeprowadzono badanie.....	24
Ryc. 3. Lokalizacja trofoblastu w badaniu ultrasonograficznym z podziałem na dwie grupy.	26

XIII. Aneks zawierający skan zgody Komisji Bioetycznej

NIWERSYTET MEDYCZNY
w Białymstoku
KOMISJA BIOETYCZNA
5-089 Białystok, ul. Jana Kilińskiego 1

Białystok, 30-06-2016

Uchwała nr: R-I-002/209/2016

Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, po zapoznaniu się z projektem badania zgodnie z zasadami GCP/ Guidelines for Good Clinical Practice /- w y r a ż a z g o d ę na prowadzenie tematu badawczego: „Ocena ryzyka wystąpienia najczęstszych powikłań ciąży w oparciu o wyniki nieinwazyjnych testów prenatalnych w I trymestrze ciąży – analiza oznaczeń ciążowego białka osoczowego i wolnej podjednostki β -hCG” przez dr hab. Adama Lemancewicza wraz z zespołem badawczym z UMB.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej UMB


prof. dr hab. Elżbieta Hassman-Poznańska