



**UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2024 r.



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Magdalena Karpów- Greiner

**Przydatność oceny biofizycznych i biochemicznych markerów
stanu przedrzucawkowego (PE) w pierwszym trymestrze ciąży.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

**Promotor:
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Dubiel**

Bydgoszcz 2024 r.

Spis treści

1. Wstęp.....	10
1.1. Definicja preeklampsji.....	11
1.2. Podział preeklampsji.....	11
1.3. Czynniki ryzyka wystąpienia preeklampsji	13
1.4. Etiopetogeneza preeklampsji.....	13
1.5. Badanie przesiewowe w pierwszym trymestrze ciąży w kierunku preeklampsji.....	16
1.6. Prewencja preeklampsji.....	17
1.7. Średnie ciśnienie tętnicze (MAP)	18
1.8. Badanie prędkości przepływu krwi w tętnicach macicznych	19
2. Cel pracy.....	22
3. Materiał.....	22
4. Metodyka	23
4.1. Analiza wywiadu w pierwszym trymestrze ciąży	23
4.2. Badanie ultrasonograficzne.....	23
4.3. Badania biochemiczne	25
4.4. Ocena średniego ciśnienia tętniczego (MAP)	26
4.5. Analiza historii choroby i wywiadu okołoporodowego	26
4.6. Analiza statystyczna	27
5. Zgoda Komisji Bioetycznej	28
6. Wyniki badania i ich omówienie	29
6.1. Zestawienia tabelaryczne – porównanie grupy badanej i kontrolnej	29
6.1.1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej	29
6.1.2. Markery biochemiczne	31
6.1.3. Markery biofizyczne	33
6.1.4. Parametry dotyczące porodu i stanu noworodka	34
6.2. Wpływ wybranych parametrów na wystąpienie stanu przedrzucawkowego w okresie okołoporodowym.....	36
6.3. Wpływ obecności preeklampsji na stan noworodka po urodzeniu.....	38
6.4. Zależność przyjmowania Acardu i wystąpienia stanu przedrzucawkowego u pacjentek z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego powikłania	39
6.5. Analiza korelacji parametrów biochemicznych, a wzrost ryzyka preeklampsji szacowanego w pierwszym trymestrze ciąży	40

6.6. Analiza korelacji parametrów biochemicznych, a wystąpienie preeklampsji w okresie okołoporodowym.....	41
6.7. Wpływ wybranych parametrów na ryzyko preeklampsji szacowane w pierwszym trymestrze ciąży.....	43
6.8. Analiza zależności zwiększonego ryzyka PE szacowanego w I trymestrze ciąży na sposób porodu oraz na wystąpienie porodu przedwczesnego (przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży).....	44
6.9. Zwiększone ryzyko wystąpienia PE szacowane w I trymestrze ciąży, a wystąpienie PE w okresie okołoporodowym.....	45
6.10. Analiza wystąpienia PE w okresie okołoporodowym, a wpływ na poród przedwczesny, oraz na sposób porodu.....	46
6.11. Zależność wieku matki, BMI, MAP, PI DV, śr. PI UtA, a poziom markerów biochemicznych czyli: beta-hCG, PAPP-A, PLGF, sFLT1 oraz stosunku sFLT1\PLGF	47
6.12. Analiza korelacji wartości stosunku sFLT1/PLGF >38 w pierwszym trymestrze ciąży ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PE szacowanym w I trymestrze i z wystąpieniem PE w okresie okołoporodowym.....	48
6.13. Analiza ROC markerów biofizycznych.....	49
6.14. Analiza ROC markerów biochemicznych.....	51
7. Dyskusja.....	53
8. Wnioski.....	66
9. Streszczenie	67
9.1. Streszczenie w języku polskim.....	67
9.2. Summary.....	68
10. Piśmiennictwo użyte w pracy	70
11. Załączniki.....	77
11.1. Skan zgody Komisji Bioetycznej	77
11.2. Wykaz rycin	80
11.3. Wykaz tabel.....	81

Wykaz skrótów

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists <i>Amerykańskie Towarzystwo Ginekologów i Położników</i>
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
AMA	Advanced maternal age <i>Zaawansowany wiek matki</i>
APS	Antiphospholipid Syndrome <i>Zespół antyfosfolipidowy</i>
ART	Assisted Reproductive Technology <i>Rozród wspomagany</i>
ASA	Acetylsalicylic Acid <i>Kwas acetylosalicylowy</i>
AUC	Area under curve <i>Obszar pod krzywą</i>
Beta-hCG	Beta-human chorionic gonadotropin <i>Wolna podjednostka beta gonadotropiny kosmówkowej</i>
BMI	Body mass index <i>Indeks masy ciała</i>
CC	Cesarean cection <i>Cięcie cesarskie</i>
CI	Confidence interval <i>Przedział ufności</i>

CM UMK	Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
CRL	Crown-Rump Length <i>Długość ciemieniowo- siedzeniowa</i>
d	day <i>dzień</i>
D	End- diastolic velocity <i>Prędkość końcoworozkurczowa</i>
DP	Diastolic pressure <i>Ciśnienie rozkurczowe</i>
DV	Ductus venosus <i>Przewód żylny</i>
FGR	Fetal growth restriction <i>Zahamowanie wzrastania płodu</i>
FHR	Fetal heart rate <i>Czynność serca płodu</i>
FMF	Fetal Medicine Foundation <i>Fundacja Medycyny płodowej</i>
GDM	Gestational Diabetes Mellitus <i>Cukrzyca ciążowa</i>
IGF	Insulin-like Growth Factor <i>Insulinopodobny czynnik wzrostu</i>
IRQ	Zakres interkwartylowy
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Nadciśnieniem Tętnicznym w Cięży

MAP	Mean arterial pressure <i>Średnie ciśnienie tętnicze</i>
MI	Indeks mechaniczny
MoM	Multiples of Median <i>Wielokrotność mediany</i>
N (n)	Liczebność grupy
NB	Nasal bone <i>Kość nosowa</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NP	Nadciśnienie tętnicze przewlekłe
NPV	Negative Predictive Value <i>Negatywna wartość predykcyjna</i>
NT	Nuchal Translucency <i>Przezierność karkowa</i>
OITN	Oddział Intensywnej terapii noworodka
ONZ	Organizacja Narodów Zjednoczonych
p	Probability value <i>Wartość prawdopodobieństwa</i>
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein-A <i>Białko osocza-A związane z ciążą</i>
PE	Preeklampsja <i>Stan przedrzucawkowy</i>

PI	Pulsatility Index <i>Indeks pulsacji</i>
PLGF	Placental Growth Factor <i>Łożyskowy czynnik wzrostu</i>
PPV	Positive predictive value <i>Pozytywna wartość predykcyjna</i>
PSN	Poród siłami natury
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
R	Współczynnik korelacji Spearmana
ROC	Receiver operating characteristic curve <i>Krzywa charakterystyki operacyjnej odbiornika</i>
Ryc.	Rycina
S	Peak systolic velocity <i>Szczytowa prędkość skurczowa</i>
SD	Standard Deviation <i>Odchylenie standardowe</i>
sFlt-1	Fms-like tyrosine kinase-1 <i>Kinaza tyrozynowa-1 podobna do FMS</i>
SLE	Systemic Lupus Erythematosus <i>Toczeń układowy</i>
SP	Systolic pressure <i>Ciśnienie skurczowe</i>

Tab.	Tabela
TI	Indeks termiczny
TR	Tricuspid regurgitation <i>Niedomykalność zastawki trójdzielnej</i>
UAS	Uterine artery score <i>Skala tętnicy macicznej</i>
USG	Ultrasonografia
UtA	Uterine Artety <i>Tętnica maciczna</i>
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor-A <i>Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego-A.</i>
w	Week <i>Tydzień</i>

1. Wstęp

Dysfunkcja łożyska niesie za sobą poważne konsekwencje zarówno dla matki, jak i dla płodu. Przewlekła dysfunkcja tak ważnego w przebiegu ciąży narządu może prowadzić do choroby nadciśnieniowej w tym stanu przedrzucawkowego, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu i powikłań ciąży takich jak przedwczesnego oddzielenia łożyska czy porodu przedwczesnego. Stan przedrzucawkowy (PE) dotyka od 2% do 8% wszystkich ciąży i jest istotną przyczyną zachorowalności i umieralności matek i noworodków, szczególnie gdy ma miejsce przed 34 tygodniem ciąży. [1]

Choroba ta została po raz pierwszy opisana prawie 2 tys. lat temu. Aulus Cornelius Celsus w swym dziele *De Medicina* opisał przypadek kobiety, u której występujące podczas ciąży drgawki ustąpiły po porodzie. Chorobę nazwano rzucawką (eklampsją) i przez tysiąclecia uważano ją za swoistą dla ciąży. Dopiero pod koniec XVIII wieku skojarzono współistnienie rzucawki z białkomoczem oraz podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Zauważono także, że białkomocz i wzrost ciśnienia krwi poprzedzają wystąpienie drgawek (stan przedrzucawkowy – preeklampsja), a sytuacja ta zagrażała zarówno matce jak i jej nienarodzonemu dziecku. [2]

Rocznie stan ten jest związany z 80 000 zgonów matek i ponad 500 000 zgonów niemowląt na świecie. [3] PE odpowiada za 1/6 wszystkich przedwczesnych porodów, a 1/3 wszystkich przypadków stanu przedrzucawkowego wymaga rozwiązania ciąży przedwcześnie.

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu i wcześniactwo wiążą się z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi dla dziecka takimi jak wzrost ryzyka mózgowego porażenia dziecięcego, opóźnienia rozwoju, zaburzeń oddychania, nadciśnienia tętniczego, chorób nerek, insulinooporności, otyłości, chorób sercowo- naczyniowych. [4] Ponadto, kobiety, u których rozwinął się stan przedrzucawkowy w ciąży są 2-5 krotnie bardziej narażone na rozwój nadciśnienia tętniczego, chorób sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych w przyszłości. W 2011 roku American Heart Association umieściło w swoich rekomendacjach przebieg ciąży powikłanej nadciśnieniem jako czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. [5]

Rasa czarna jest jednym z czynników ryzyka stanu przedrzucawkowego.

W badaniu wykorzystującym dane z National Inpatient Sample, największej publicznie dostępnej bazy danych opieki szpitalnej w Stanach Zjednoczonych, 4,7% ze 177 000 porodów było powikłanych stanem przedrzucawkowym. Afroamerykanki doświadczyły stanu

przedrzucawkowego lub rzucawki w 69,8 na każde 1000 porodów, w porównaniu z 43,3 na 1000 porodów u białych kobiet. [6]

1.1. Definicja preeklampsji

Stan przedrzucawkowy jest złożonym zaburzeniem charakteryzującym się upośledzoną czynnością łożyska i dysfunkcją śródbłonna naczyniowego u matki. [7] Definicja PE stale ewoluuje. Definiowany jest przez Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Nadciśnieniem Tętnicznym w Cięży (ISSHP) z 2018 roku jako wieloukładowe zaburzenie występujące po 20 tygodniu ciąży, przebiegające z nadciśnieniem tętnicznym (tj. skurczowe ciśnienie krwi ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 90 mm Hg, mierzone dwukrotnie w odstępie 4-godzinnym, u kobiet, które wcześniej nie chorowały na nadciśnienie tętnicze) oraz z przynajmniej jednym z następujących stanów:

1. Białkomoczem (tj. stosunek białka/kreatyniny ≥ 30 mg/mmol, utrata białka ≥ 300 mg/dobę)
2. Dysfunkcją przynajmniej jednego z matczynych narządów (ostra niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby, ból w prawym nadbrzuszu, powikłania hematologiczne- małopłytkowość: liczba płytek krwi $< 150\ 000/\mu\text{l}$, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, hemoliza; powikłania neurologiczne tj. rzucawka, objawy psychiatryczne, zaburzenia widzenia, silny ból głowy, udar)
3. Zaburzeniem funkcji jednostki maciczno-łożyskowej- ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (FGR), nieprawidłowe przepływy dopplerowskie w naczyniach płodu lub zgon wewnątrzmaciczny) [8, 9]

1.2. Podział preeklampsji

ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) sugeruje podział preeklampsji na preeklampsję wczesną- z porodem przed 37 tygodniem ciąży, preeklampsję w terminie, gdzie poród następuje w lub po 37 tygodniu oraz preeklampsję w połoгу .[10] Inne towarzystwa naukowe w tym Fetal Medicine Foundation proponuje podział na preeklampsję o wczesnym początku – early-onset PE (gdy poród następuje poniżej 34 +0 tygodnia ciąży) oraz preeklampsję o późnym początku – late-onset PE (gdy poród następuje

w lub powyżej 34+0 tygodnia ciąży). [11, 12] Z klinicznego punktu widzenia bardziej przydatny wydaje się podział na PE przed i po 34 tygodniu ciąży.

Postać o wczesnym początku jest wynikiem zmniejszonego przepływu krwi przez łożysko (postać łożyskowa), natomiast postać o późnym początku związana jest z istniejącymi jeszcze przed ciążą chorobami u matki, takimi jak nadciśnienie, choroby nerek, otyłość czy cukrzyca. Obserwacje kliniczne potwierdzają, że klinicznie dwie postaci choroby różnią się pod względem wyników położniczych i noworodkowych oraz odległym rokowaniem dla matek jak i ich dzieci.

Porównanie cech PE o wczesnym i późnym początku [2]

Późna postać PE powyżej 34tc (ponad 80% przypadków PE)

- nie stwierdza się ograniczenia wzrostu płodu
- prawidłowa lub prawie prawidłowa czynność spiralnych tętnic macicznych (brak lub niewielkie zmiany w parametrach badania dopplerowskiego naczyń)
- zwiększone ryzyko wystąpienia u kobiet, u których występuje zwiększona masa łożyska lub powierzchnia łożyska tj. cukrzyca, ciąża wielopłodowa

Wczesna postać PE poniżej 34tc (5-20% przypadków PE ale związana z najcięższymi przypadkami)

- nieprawidłowa lub niekompletna inwazja trofoblastu w maciczne tętnice spiralne
- nieprawidłowy przepływ krwi w krążeniu łożyskowym,
- zwiększony opór obwodowy naczyń łożyskowych i nieprawidłowy przepływ przez tętnice pępowinowe oraz żyłę pępowinową - pulsacja
- ograniczenie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu

W piśmiennictwie znaleźć można również podział na PE łagodną ($RR > 140/90$) oraz ciężką ($RR > 160/100$)

1.3. Czynniki ryzyka wystąpienia preeklampsji

Powszechnie wiadomo, że z rozwojem PE wiąże się szereg matczynych czynników ryzyka. Czynniki te zostały opisane przez światowe organizacje naukowe w celu identyfikacji kobiet zagrożonych PE. Ciężarne posiadające przynajmniej jeden wysoki czynnik ryzyka lub przynajmniej 2 umiarkowane czynniki powinny zostać objęte profilaktyką i wzmożonym nadzorem w obecnej ciąży [13, 14]

Czynniki ryzyka PE wg ACOG (2018r) [15]:

Czynniki wysokiego ryzyka: Obecność stanu przedrzucawkowego w poprzednich ciążach, ciąża wielopłodowa, choroba nerek, choroby autoimmunologiczne (toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy), cukrzyca typu 1 lub 2, przewlekłe nadciśnienie.

Czynniki umiarkowanego ryzyka: Pierwsza ciąża, wiek matki ≥ 35 rz, BMI ≥ 30 kg/m², wywiad rodzinny PE, czynniki socjodemograficzne (rasa afroamerykańska, niski status socjoekonomiczny), niska masa urodzeniowa matki, odstęp między ciążami >10 lat.

1.4. Etiopetogeneza preeklampsji

Jedną z fizjologicznych zmian zachodzących w układzie krążenia kobiety ciężarnej jest wzrost przepływu krwi przez mięsień macicy, z około 50 ml/ min w pierwszym trymestrze ciąży do około 500ml/ min pod koniec ciąży. Zmiany te są możliwe, między innymi, dzięki przebudowie ścian dystalnych odcinków tętnic spiralnych. [16]

Preeklampsja uważana jest za chorobę wielu teorii. Naukowcy snują różne przypuszczenia odnośnie jej etiologii. Uważa się, że u podłoża rozwoju PE leży upośledzona inwazja trofoblastu do tętnic spiralnych macicy i ich konwersja z wąskich naczyń posiadających warstwę mięśniową do szerokich kanałów pozbawionych mięśniówki gładkiej, przez co stają się niezależne od kontroli naczynioruchowej matki. [17] Upośledzona perfuzja łożyska (stres oksydacyjny) prowadzi do niedokrwienia i uszkodzenia łożyska z uwolnieniem czynników zapalnych, które powodują aktywację płytek krwi i dysfunkcję śródbłonna, a w konsekwencji rozwój objawów klinicznych choroby. [18] Wykazano, że niedostateczna przebudowa ścian tętnic spiralnych w pierwszej połowie ciąży, przyczynia się do rozwoju wielu patologii w

drugiej połowie ciąży, których wspólną cechą jest upośledzenie jednostki maciczo-łożyskowej (m.in. stan przedrzucawkowy, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, przedwczesne oddzielenie łożyska). [16]. Ogromną rolę przypisuje się śródbłonkowi naczyniowemu, który pełni wiele znaczących funkcji, między innymi poprzez uwalnianie substancji zwężających i rozszerzających kontroluje napięcie mięśni gładkich naczyń. Uważa się, że uwolnienie czynników zapalnych z łożyska w odpowiedzi na niedokrwienie powoduje dysfunkcję śródbłonna krążenia macicznego [19]. W ciążach niepowikłanych PE przebudowa macicznych tętnic spiralnych prowadzi do powstania układu tętniczego o niskim oporze i znacznego wzrostu dopływu krwi do rozwijającego się płodu. Kolejnym dowodem na kluczową rolę łożyska w etiologii stanu przedrzucawkowego jest szybki powrót do zdrowia po porodzie. [20]

Wartości niektórych białek proangiogennych i antyangiogennych, takich jak łożyskowy czynnik wzrostu (PLGF) i rozpuszczalna kinaza tyrozynowa-1 podobna do FMS (sFlt-1), które krążą w układzie krwionośnym matki, ulegają zmianie w ciążach powikłanych PE, FGR, porodem przedwczesnym lub urodzeniem martwego dziecka. Zmienione poziomy sFlt-1 i PLGF obserwuje się, gdy łożysko jest niewydolne, co prowadzi do niewystarczającej przebudowy tętnic spiralnych matki i niedokrwienia łożyska. W takiej sytuacji narząd ten uwalnia podwyższone stężenia czynników antyangiogennych, takich jak sFlt-1, aby wpływać na zwężenie naczyń obwodowych i podnosić ciśnienie krwi matki, zwiększając przepływ natlenionej krwi przez przestrzeń międzykosmkową. Brak równowagi między sFlt-1 i PLGF przyczynia się do klinicznej manifestacji PE, a zmiany w tych czynnikach angiogennych można często wykryć przed wystąpieniem objawów. [23]

Wspomniane białka odgrywają ważną rolę biologiczną w patofizjologii PE i mogą być wykorzystywane w przewidywaniu, badaniach przesiewowych, diagnozowaniu i prognozowaniu niekorzystnych wyników choroby [24]

sFlt-1 jest czynnikiem antyangiogennym, który jest ważny dla regulacji homeostazy angiogennej podczas ciąży. W prawidłowej ciąży stężenie sFlt-1 stale wzrasta w trzecim trymestrze ciąży, lecz wzrasta wcześniej u kobiet, u których rozwija się PE oraz u kobiet z ciążą powikłaną FGR. Poziom sFlt-1 zwiększa się na około 5 tygodni przed wystąpieniem objawów PE. sFlt-1 wiąże się z PLGF, czyli obniżony poziom krążącego PLGF jest w dużej mierze spowodowany nadmiarem krążącego sFlt-1 [25]

PLGF jest czynnikiem proangiogennym, ulega ekspresji w łożysku i nasila działanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego-A (VEGF-A), który jest niezbędny do rozwoju naczyń łożyskowych. Stężenie matczynego PLGF początkowo wzrasta, osiąga szczyt w połowie ciąży, a następnie stopniowo spada w terminie porodu. Wiadomo, że ten spadek stężenia PLGF występuje przedwcześnie u kobiet, u których rozwija się PE i często tak jak sFlt-1 jest wykrywalny przed wystąpieniem objawów. [26] Rosnący poziom sFlt-1 i malejący poziom PLGF powoduje wzrost stosunku sFlt-1/PLGF. Współczynnik ten może być zatem użytecznym narzędziem do przewidywania i/lub diagnozowania zaburzeń związanych z łożyskiem. Inne czynniki antyangiogenne, takie jak VEGF-A i rozpuszczalny endoglin, zostały zbadane jako biomarkery do diagnozowania i przewidywania PE, ale nie zostały jeszcze wdrożone do praktyki klinicznej, ponieważ nie zapewniają lepszej diagnozy [27]

Wartość PLGF brana jako pojedynczy marker ma wskaźnik wykrywalności odpowiednio 55% i 33%, dla identyfikacji zarówno wczesnego, jak i późnego początku PE, przy 10% odsetku fałszywie dodatnim. [28, 29]

Stosunek sFlt-1/ PLGF dopiero w późniejszym okresie ciąży ma przewagę nad samym PLGF, ponieważ ma wyższą łączną czułość i swoistość w diagnozowaniu i monitorowaniu PE. Ma cenną wartość kliniczną, ponieważ może wykluczyć rozwój PE w okresie 1-4 tygodni po badaniu. [30]

PAPP-A (białko osocza A związane z ciążą) jest białkiem wiążącym insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF), wydzielanym przez syncytiotrofoblast, który odgrywa ważną rolę we wzroście i rozwoju łożyska. Wykazano, że PE wiąże się z niskim poziomem krążącego PAPP-A, co prawdopodobnie wynika ze zmniejszonej dostępności niezwiązanych IGF do pełnienia ich funkcjonalnej roli na poziomie komórkowym. [31]

PAPP-A jest dobrze znanym markerem biochemicznym w badaniach przesiewowych trisomii 21, 18 i 13. W ciążach euploidalnych jego wartość wielokrotności mediany (MoM) na poziomie niższym niż 5 percentyl występuje u 8–23% kobiet z PE. Dlatego jako pojedynczy marker nie jest to dokładny test predykcyjny dla wystąpienia PE. [32]

1.5. Badanie przesiewowe w kierunku preeklampsji w pierwszym trymestrze ciąży.

Należy przede wszystkim wspomnieć o jednym z najbardziej znanych i niezawodnych algorytmów opracowanym przez Fetal Medicine Foundation (FMF). Wykorzystuje on kombinację matczynych czynników ryzyka, wieku matki, średniego ciśnienia tętniczego (MAP), pomiarów przepływu krwi przez tętnice maciczne (UtA PI) oraz wartości łożyskowego czynnika wzrostu (PLGF) lub osoczowego białka A związanego z ciążą (PAPP-A) [33]

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) oraz International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) zalecają badania w pierwszym trymestrze ciąży kobiet ciężarnych z grup ryzyka rozwoju PE. [21, 22] Główną rolą badań przesiewowych w pierwszym trymestrze ciąży jest identyfikacja kobiet z wysokim ryzykiem rozwoju PE w późniejszym okresie ciąży, po to aby móc wdrożyć odpowiednie działania prewencyjne.

Skrining w kierunku stanu przedrzucawkowego obejmuje połączenie klinicznych czynników ryzyka, wywiadu chorobowego, pomiarów średniego ciśnienia tętniczego matki (MAP), wskaźnika pulsacji tętnic macicznych (UtA PI) i biomarkerów angiogennych we krwi matki- stężenia łożyskowego czynnika wzrostu w surowicy (PLGF) lub osoczowego białka A związanego z ciążą (PAPP-A) [34]. Na tej podstawie już na początku ciąży można przewidzieć około 75% przypadków przedwczesnej PE z porodem przed 37 tygodniem ciąży i 40-45% przypadków PE w terminie porodu, przy 10 % wskaźniku wyników fałszywie dodatnich [35, 36, 37]

Za zwiększone ryzyko stanu przedrzucawkowego uznaje się ryzyko większe niż 1/100. W przypadku niemożności oznaczenia wartości PLGF, dopuszcza się szacowanie ryzyka na podstawie wartości białka PAPP-A. W tym przypadku za punkt odcięcia zwiększonego ryzyka wystąpienia PE przyjmuje się ryzyko większe niż 1/150.

1.6. Prewencja preeklampsji

W 1979 roku Crandon i Isherwood wykazali, że kobiety przyjmujące aspirynę z jakichkolwiek powodów rzadziej rozwijały stan przedrzucawkowy [38]

W 1985 roku Beaufils *i wsp.* opublikował pierwsze randomizowane kontrolowane badanie, które wykazało korzystny wpływ niskiej dawki aspiryny, poczynając od 12-14 tygodnia ciąży, w zapobieganiu stanowi przedrzucawkowemu i FGR [38, 39.] Metaanalizy wielu randomizowanych badań sugerują, że profilaktyczne podawanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA) rozpoczęte w 16 tygodniu ciąży lub wcześniej wiąże się ze znacznym zmniejszeniem częstości występowania ciężkiego stanu przedrzucawkowego, ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, porodów przedwczesnych i wszystkich powikłań ciąży związanych z zaburzeniami łożyskowymi. Mechanizm działania Aspiryny pozostaje nie do końca wyjaśniony. Prawdopodobnie Aspiryna poprawia transformację macicznych tętnic spiralnych, która w stanie przedrzucawkowym jest nieprawidłowa. Lek ten poprawia przepływ krwi w tętnicy macicznej, co wiąże się również z transformacją macicznych tętnic spiralnych. Inwazja trofoblastu na tętnice spiralne rozpoczyna się już około 8-10 tygodnia ciąży, kończy się przeważnie w 16-18 tygodniu, ale może trwać nawet do 22 tygodnia ciąży. [39, 40]. ASA jest lekiem przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym, a jego działanie polega na hamowaniu syntezy prostanoidów. Hamując syntezę tromboksanu A₂ w płytkach krwi wykazuje działanie antyagregacyjne. [41]

Leczenie kobiet z grup wysokiego ryzyka małymi dawkami aspiryny (100-150mg/ dziennie) od 12 do 36 tygodnia ciąży pozwala zredukować częstość przedwczesnej PE o około 60 % [42]

1.7. Średnie ciśnienie tętnicze (MAP)

MAP definiowane jest jako średnie ciśnienie tętnicze w ciągu jednego cyklu pracy serca (skurczu i rozkurczu). Jest to parametr najlepiej określający przepływ krwi przez narządy (perfuzję narządową). Poniżej 60 mmHg MAP ciśnienie perfuzji jest niedostateczne i dochodzi do niedotlenienia narządu.

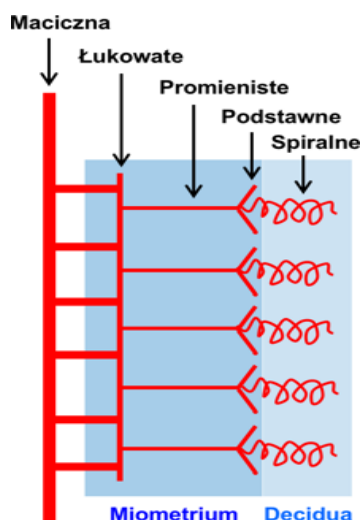
Na MAP wpływa pojemność minutowa serca oraz obwodowy opór naczyniowy. Regulacja MAP odbywa się na poziomie komórkowym poprzez złożone oddziaływanie między układem sercowo-naczyniowym, nerkowym i autonomicznym układem nerwowym. Najbardziej wpływową zmienną w określaniu oporu naczyniowego jest promień samych naczyń krwionośnych. Na promień tych naczyń wpływają zarówno czynniki miejscowe, jak i autonomiczny układ nerwowy. Komórki śródbłonna wyściełające naczynia krwionośne wytwarzają i reagują na substancje wazoaktywne, aby rozszerzyć lub zwęzić naczynia w zależności od potrzeb organizmu.

Układ nerkowy wpływa na MAP poprzez układ renina-angiotensyna-aldosteron. Jest to kaskada kończąca się uwolnieniem aldosteronu, który zwiększa wchłanianie zwrotne sodu w dystalnych kanalikach nerkowych i ostatecznie zwiększa objętość osocza.

Autonomiczny układ nerwowy odgrywa rolę w regulacji MAP poprzez baroreceptory zlokalizowane w zatoce szyjnej i łuku aorty. Może on wpływać zarówno na pojemność minutową serca, jak i obwodowy opór naczyniowy, aby utrzymać MAP w pożądanym zakresie. [43, 44]

1.8. Badanie prędkości przepływu krwi w tętnicy macicznej.

Tętnica maciczna jest gałęzią tętnicy biodrowej wewnętrznej. Część zstępująca tętnicy macicznej biegnie zaotrzewnowo, wzdłuż ścian miednicy, a część poprzeczna w pobliżu podstawy więzadła szerokiego macicy, krzyżując tętnicę i żyłę biodrową zewnętrzną oraz moczowód. Na swoim przebiegu tętnica maciczna rozgałęzia się na tętnice łukowate, leżące obwodowo, które oddają tętnice promieniste prowadzące krew w kierunku jamy macicy. Te zaś przekształcają się w tętnice podstawne, a następnie w spiralne prowadzące krew do przestrzeni międzykosmkowej łożyska. [45]



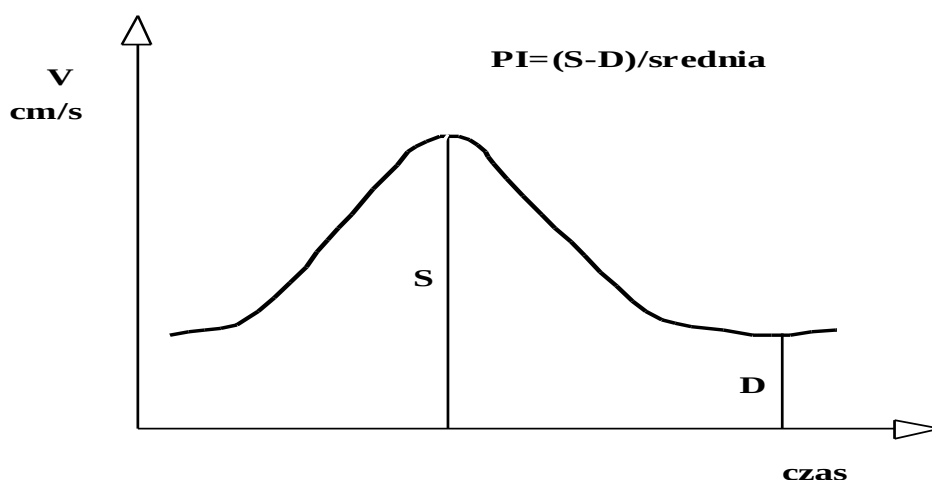
Ryc 1. Rozgałęzienia tętnicy macicznej (www.fetalmedicine.com)

Badanie przepływów krwi w tętnicach macicznych dostarcza ważnych informacji na temat procesu przekształcania tętnic spiralnych w tętnice maciczno-łożyskowe. Jest to jedno z podstawowych badań wykonywanych w ocenie krążenia maciczno-łożyskowego.

Prawidłowy kształt fali przepływu w t. macicznej charakteryzuje się wysoką prędkością podczas skurczu oraz małą prędkością rozkurczową.

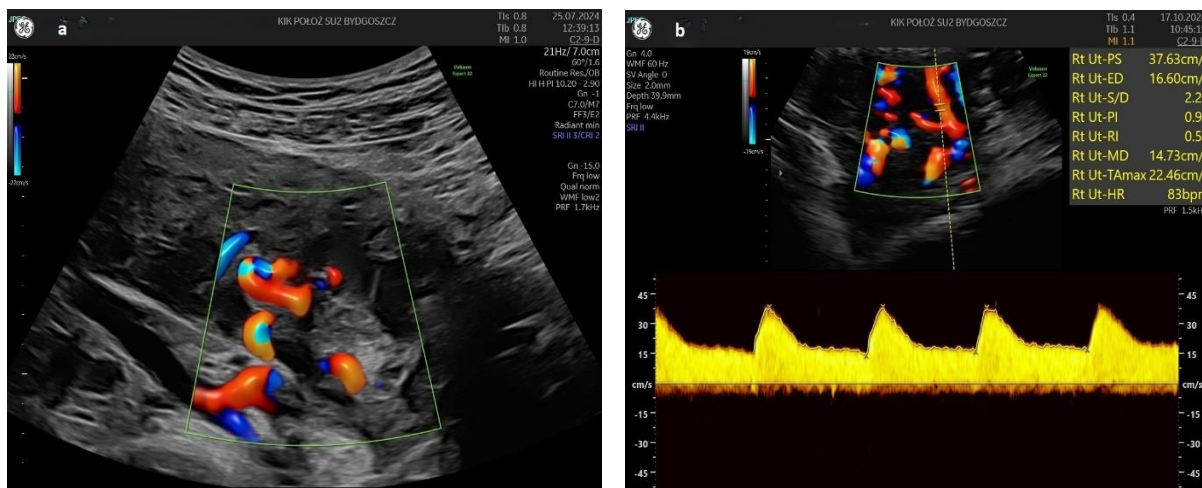
Ocenę przepływu krwi w tętnicy macicznej możemy określić na podstawie parametrów:

- Indeksu pulsacji- którego wzór przedstawia poniższa rycina (Ryc. 2)



Ryc. 2. Analiza krzywej charakteryzującej przepływ krwi. V- prędkość; S- maksymalna prędkość skurczowa; D- minimalna prędkość rozkurczowa; srednia- prędkość średnia podczas jednego cyklu serca

- Obecności wcięcia wczesnorozkurczowego (Notch)
- Skali tętnicy macicznej (Uterine artery score) – UAS



Ryc. 3 (a) Identyfikacja gałęzi wstępującej t. macicznej w części okołoszyjkowej, (b) Charakterystyczny kształt fali przepływu w t. macicznej, na podstawie którego obliczono indeks pulsacji. (fot. M.Karpów- Greiner)

W badaniach przesiewowych w kierunku PE wykorzystuje się również obecność wcięcia wczesnorozkurczowego- „Notch” w obrazie spektrum przepływu krwi w tętnicy macicznej. Jego obustronne występowanie powiązano z matczynymi zaburzeniami funkcji śródbłonna. Jest on ściśle związany ze zwiększonym oporem naczyniowym w tętnicy macicznej i objawem niepełnej inwazji trofoblastu w tętnice spiralne w I i II trymestrze ciąży. Teoretycznie jest to wiarygodny marker badania przesiewowego w kierunku PE, jednak obustronne wcięcia stwierdza się dość często w I trymestrze niepowikłanych ciąż (43% przypadków), co zmniejsza swoistość tego parametru. Ponadto rozpoznawanie wcięcia cechuje się pewną subiektywnością, co dodatkowo ogranicza wartość tego parametru jako markera przesiewowego. [46] Notch może występować w ciążach prawidłowych do 20-26 tygodnia ciąży. Uznaje się, że po 24-26 tygodniu obecność notch jest zjawiskiem nieprawidłowym. [40]



Ryc. 4 Kształt fali przepływu krwi w tętnicy macicznej. Z lewej strony widzimy zaznaczony białą strzałką prawidłowy przepływ końcoworozkurczowy, a po prawej stronie – przepływ wysokooporowy i charakterystyczne wcięcie (Notch), zaznaczone żółtą strzałką i niski przepływ końcoworozkurczowy, zaznaczony białą strzałką. (fot. M. Karpów- Greiner)

2. Cel pracy

Celem pracy była analiza przydatności badań przesiewowych w kierunku preeklampsji w pierwszym trymestrze ciąży u pacjentek w grupie ryzyka wystąpienia tego schorzenia oraz prognozowanie dalszego przebiegu ciąży, porodu i stanu noworodka.

3. Materiał

Badanie przeprowadzono na 142 pełnoletnich pacjentkach ciężarnych kierowanych do Poradni Badań Prenatalnych Kliniki Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CM UMK Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr J. Biziela w Bydgoszczy. Do badania włączono pacjentki z obciążonym wywiadem w kierunku preeklampsji lub posiadających przynajmniej jeden czynnik ryzyka rozwoju tego powikłania. Grupa badana obejmowała 91 pacjentek, natomiast grupa kontrolna 51 pacjentek. Średni wiek pacjentek wynosił 31,6 lat (przedział wiekowy 19-42 lata). Badanie wykonywane było w pierwszym trymestrze ciąży tj pomiędzy 11+0, a 13+6 tygodniem ciąży przy CRL wynoszącym między 45-84mm. Każda pacjentka miała wykonane USG przesiewowe w kierunku aberracji chromosomowych zgodnie z wytycznymi Fetal Medicine Foundation oraz dodatkowo ocenę przepływu krwi w tętnicach macicznych. Następnie pacjentki kierowane były na konsultację z lekarzem genetykiem oraz na pobranie krwi żyłnej celem wykonania badań biochemicznych. Każdej pacjentce oprócz testu podwójnego (wolna podjednostka beta- hCG i białko PAPP-A) oznaczono biomarkery angiogenezy – łożyskowy czynnik wzrostu (PLGF) oraz kinazę tyrozynową -1 podobną do FMS (sFlt1) oraz zmierzono średnie ciśnienie tętnicze (MAP) wg obowiązujących zasad.

Z grupy badanej wykluczono 5 pacjentek. U dwóch z nich doszło do samoistnego poronienia w 16 i 18 tygodniu ciąży, 3 pacjentki były w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych dwuowodniowych- ostatecznie zdecydowano się wykluczyć ciążę wielopłodową aby ujednolicić grupę badaną.

Badania prowadzono w latach 2021-2022. Osoby badające (M.K.G. M.D.), posiadały aktualny certyfikat FMF upoważniający do wykonywania badań prenatalnych oraz obliczenia ryzyka PE.

4. Metodyka

4.1. Analiza wywiadu w pierwszym trymestrze ciąży

Z każdą pacjentką przeprowadzono dokładny wywiad chorobowy ze szczególnym uwzględnieniem obecności nadciśnienia tętniczego, przeanalizowano historię przebytych ciąż, a także wywiad rodzinny odnośnie występującej niepłodności, powtarzających się poronień lub obumarć płodów, wad rozwojowych, aberracji chromosomowych, niepełnosprawności intelektualnej i chorób o podłożu monogenowym [47]

Istotnymi informacjami były wiek, waga i wzrost pacjentki, rasa, narażenie na dym tytoniowy, sposób zapłodnienia, ilość przebytych ciąż oraz czas który upłynął od ostatniej ciąży.

4.2. Badanie ultrasonograficzne

Badanie ultrasonograficzne przeprowadzały dwie osoby (M.KG., M.D.) posiadające odpowiednie uprawnienia do wykonywania badań prenatalnych. Posługiwano się aparatem Voluson S10 Expert firmy GE, głowicami: konweksową C2-9 i transwaginalną IC9- R, oraz programem do obliczenia ryzyka ViewPoint 6 ver. 6.12.2.

USG wykonywano w pierwszym trymestrze ciąży tj. pomiędzy 11+0, a 13+6 tygodniem ciąży, wyznaczonym na podstawie daty ostatniej miesiączki lub CRL płodu. Zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi badań przesiewowych w pierwszym trymestrze ciąży [47]

1. Wielkość płodu nie mogła być mniejsza niż 45mm, ani większa niż 84mm.
2. Oceniano podstawową anatomię płodu.
3. Oceniano podstawowe markery aberracji chromosomowych- FHR i przezierność karku płodu (NT) oraz dodatkowe markery- przepływ przez zastawkę trójdzielną (TR), indeks pulsacji w przewodzie żylnym (DV PI) i obecność kości nosowej (NB)
4. Oceniano prędkość przepływu krwi w prawej i lewej tętnicy macicznej zgodnie z obowiązującymi zasadami FMF [48]:

-używano głowicę przezbrzuszną lub przezpochwową

-uwidoczniono macicę i szyjkę macicy w przekroju strzałkowym

- przy pomocy kolorowego dopplera identyfikowano tętnice maciczne przebiegające po prawej i lewej stronie wzdłuż szyjki macicy na wysokości ujścia wewnętrznego szyjki
- następnie używano pulsacyjnego dopplera z bramką ustawioną na 2mm
- kąt insonacji był mniejszy niż 30 stopni
- szczytowa prędkość skurczowa była większa niż 60 cm/s
- po uzyskaniu na monitorze trzech fal mierzono indeks pulsacji (PI)
- następnie obliczano średnie PI prawej i lewej tętnicy macicznej
- $PI = (\text{maksymalna prędkość skurczowa (S)} - \text{minimalna prędkość rozkurczowa (D)}) / \text{średnia prędkość przepływu}$

Indeks pulsacji w tętnicy macicznej uznawano za nieprawidłowy, jeśli wartości przekraczały 95 percentyl dla danego wieku ciążowego. Nie brano pod uwagę obecności wcięcia wczesno-rozkurczowego (Notch).

Badanie ultrasonograficzne powszechnie uważane jest za bezpieczne. Teratogenne działanie ultradźwięków nie zostało udowodnione w żadnych badaniach klinicznych. Unikanie efektu termicznego ultradźwięków , które podwyższają temperaturę tkanek, warunkuje bezpieczeństwo badań prenatalnych. Doppler spektralny, obrazowanie przepływu kolorów, obrazowanie mocy i inne metody ultrasonografii dopplerowskiej nie powinny być rutynowo stosowane w okresie embrionalnym (do 11 tygodnia ciąży). Jeśli stosowanie Dopplera jest wskazane klinicznie, czas ekspozycji powinien być ograniczony do minimum.

Podczas wykonywania USG Doppler wyświetlany indeks termiczny TI powinien wynosić $\leq 1,0$, a czas ekspozycji powinien być jak najkrótszy (zwykle nie dłuższy niż 5-10 minut)

Indeks termiczny (TI) określa wpływ efektu termicznego na tkanki miękkie i kości. $TI=1$ oznacza, że ekspozycja tkanek na ultradźwięki powoduje wzrost temperatury o 1 st. C. Indeks mechaniczny (MI) jest jednostką określającą mechaniczne oddziaływanie ultradźwięków na badane tkanki. Jego dopuszczalna wartość w położnictwie to $MI < 1$ [40,49,50]

Pomimo, że ultradźwięki są falą, która powoduje efekty mechaniczne oraz wzrost temperatury w badanych tkankach, to ryzyko dla płodów ludzkich wydaje się minimalne, jeśli przestrzegane są pewne zasady. Przede wszystkim wskazania do wykonania tego badania oraz zasada ALARA- As Low As Reasonable Achievable (wykorzystanie najniższej mocy wyjściowej wymaganej do uzyskania niezbędnych informacji diagnostycznych i skrócenie czasu ekspozycji do poziomu niezbędnego do uzyskania dokładnej diagnozy) [49]

4.3. Badania biochemiczne

Każdej pacjentce w dniu, w którym wykonane zostało USG pobrano krew żylną celem badań biochemicznych: beta- hCG, białka PAPP-A, PLGF oraz sFLT-1. Oznaczenia wykonał Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr J. Biziela w Bydgoszczy przy pomocy aparatu do analizy Cobas E (Roche)

Posługiwano się wielokrotnością mediany prawidłowych wartości (MoM).

Pacjentki nie zostały obciążone kosztami badania. Odczynniki użyte w rozprawie zostały zakupione z programu Podstawowej Działalności Badawczej Collegium Medicum w Bydgoszczy.

4.4. Ocena średniego ciśnienia tętniczego (MAP)

Najprostszą metodą szacowania MAP jest następujący wzór:

- $MAP = DP + 1/3(SP - DP)$ lub
- $MAP = DP + 1/3(PP)$

DP - ciśnienie rozkurczowe, SP - ciśnienie skurczowe, a PP - ciśnienie tętna czyli różnica między ciśnieniem tętniczym skurczowym a rozkurczowym. Przedstawiona metoda obliczania MAP jest preferowana w warunkach klinicznych, gdyż oferuje szybkie i proste obliczenie tylko na podstawie wyniku pomiaru ciśnienia krwi pacjentki.

Ocenę średniego ciśnienia tętniczego MAP przeprowadzały bezpośrednio po badaniu ultrasonograficznym wykwalifikowane położne pracujące w Poradni Badań Prenatalnych.

Pracowano na skalibrowanych ciśnieniomierzach.

MAP mierzono u każdej kobiety po przynajmniej 15 minutowym spoczynku, w pozycji siedzącej, z podpartymi ramionami na wysokości serca oraz podpartymi na podłożu, równolegle do siebie ułożonymi stopami. Stosowano odpowiedni rozmiar mankietu w zależności od obwodu ramienia, który zakładano w połowie ramienia. Jednocześnie wykonywano dwa pomiary na każdym ramieniu w odstępie do 5 minut.

Do obliczenia ryzyka PE brano średnią z 4 uzyskanych pomiarów. [51]

4.5. Analiza historii choroby i wywiadu okołoporodowego

Po porodzie analizowano historie hospitalizacji pacjentek, które rodziły w Klinice Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy oraz kontaktowano się telefonicznie z pacjentkami, które rodziły w innych ośrodkach w celu oceny przebiegu ciąży, sposobu i czasu jej ukończenia.

Analizowano także stan noworodka, który oceniano w pierwszej minucie życia według skali Apgar. Pobierano również krew z tętnicy pępowinowej dla oceny parametrów równowagi kwasowo-zasadowej. W obliczeniach statystycznych oceną objęto jeden z parametrów

równowagi kwasowo-zasadowej, a mianowicie pH - ujemny logarytm aktywności jonów wodorowych. Za wartości pH krwi świadczące o niedotlenieniu wewnątrzmacicznym płodu przyjęto wartość $\text{pH} \leq 7.15$

Noworodki wymagające intensywnego nadzoru medycznego przyjmowano do Oddziału Intensywnej Terapii Noworodka (OITN).

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej.

4.6. Analiza statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2014). STATISTICA (data analysis software system). version 12.0. www.statsoft.com oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą liczebności oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Browna-Forsythe'a).

Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta lub test U Manna-Whitneya.

Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych. W celu stwierdzenia powiązania siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0.05$.

5. Zgoda Komisji Bioetycznej

Przed przystąpieniem do powyższych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o numerze: KB416/2020

6. Wyniki badania i ich omówienie.

6.1. Zestawienia tabelaryczne – porównanie grupy badanej i kontrolnej

6.1.1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem wieku ciężarnej, rodności, BMI matki, cukrzycy u matki, nadciśnienia tętniczego przewlekłego u matki, występowania stanu przedrzucawkowego w poprzedniej ciąży, zapłodnienia in vitro oraz przyjmowania Acardu.

	Grupa badana (n=86)	Kontrola (n=51)	łącznie (n=137)	P-value
Wiek				0.0599 ²
śr. (SD)	32.2 (5.8)	30.5 (4.6)	31.6 (5.4)	
zakres	19.0-42.0	19.0-41.0	19.0-42.0	
mediana (IRQ)	32.5 (9.0)	30.0 (6.0)	32.0 (8.0)	
95%CI	[31.0;33.5]	[29.2;31.8]	[30.7;32.5]	
BMI				<0.0001 ²
śr. (SD)	29.5 (6.0)	24.6 (5.3)	27.7 (6.2)	
zakres	17.2-47.3	17.7-40.8	17.2-47.3	
mediana (IRQ)	29.0 (8.6)	22.8 (5.8)	26.8 (9.4)	
95%CI	[28.2;30.8]	[23.1;26.1]	[26.6;28.7]	
Wieloródka				0.0132 ¹
	69 (80.2%)	31 (60.8%)	100 (73.0%)	
Cukrzyca				0.0095 ¹
	17 (19.8%)	2 (3.9%)	19 (13.9%)	
NP				<0.0001 ¹
	74 (86.0%)	0 (0.0%)	74 (54.0%)	
In vitro				0.2862 ¹
	1 (1.2%)	2 (3.9%)	3 (2.2%)	
PE w wywiadzie				0.0002 ¹
	20 (23.3%)	0 (0.0%)	20 (14.6%)	
Acard				<0.0001 ¹
	52 (60.5%)	3 (5.9%)	55 (40.1%)	

¹Chi-kwadrat;²U Mann-Whitney

NP- nadciśnienie tętnicze przewlekłe, BMI- indeks masy ciała, PE- preeklampsja

Średni wiek ciężarnych w grupie badanej wynosi 32.2 (19-42) lat, a w kontroli 30.5 (19-41) lat. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic wieku względem grup ($p=0.0599$). Średni wskaźnik BMI matek w grupie badanej wynosi 29.5 (17.2- 47.3), a w kontroli 24.6 (17.7-40.8). W grupie badanej BMI było istotnie wyższe ($p<0.0001$). Odsetki wieloródek w grupach badanej i kontroli wynoszą odpowiednio 80.2% vs. 60.8%. W grupie badanej odsetek był istotnie wyższy ($p=0.0132$). Odsetki cukrzycy, NP, PE w wywiadzie w grupach badanej i kontroli wynoszą odpowiednio 19.8% vs. 3.9%, 86.0% vs. 0.0% oraz 23.3% vs. 0.0%. W grupie badanej cukrzyca (przedciążowa typu 1 lub 2 oraz cukrzyca ciążowa), NP (definiowane jako nadciśnienie tętnicze stwierdzone przed ciążą lub rozpoznane do 20 tygodnia trwania ciąży) oraz PE w wywiadzie występowały istotnie częściej ($p<0.05$) niż w grupie kontrolnej. W grupie kontrolnej żadna pacjentka nie chorowała na nadciśnienie tętnicze przewlekłe, ani nie miała obciążonego wywiadu preeklampsją w poprzedniej ciąży. Odsetki zapłodnienia in vitro w grupach badanej i kontroli wynoszą odpowiednio 1.2% vs. 3.9%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic zapłodnienia in vitro względem grup ($p=0.2862$). Odsetki przyjmowania Acardu (kwas acetylosalicylowy w dawce 150mg, włączony maksymalnie do 16 tygodnia ciąży) w grupach badanej i kontroli wynoszą odpowiednio 60.5% vs. 5.9%. W grupie badanej odsetek pacjentek stosujących Acard był istotnie wyższy ($p<0.0001$).

6.1.2. Markery biochemiczne

Tabela 2. Charakterystyka porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem oznaczeń biochemicznych.

	Grupa badana (n=86)	Kontrola (n=51)	Łącznie (n=137)	P-value ¹
B-hCG				0.1393
śr. (SD)	1.273 (0.973)	1.474 (0.986)	1.348 (0.979)	
zakres	0.219-5.508	0.278-4.737	0.219-5.508	
mediana (IRQ)	0.965 (0.803)	1.166 (1.343)	1.003 (0.986)	
95%CI	[1.065;1.482]	[1.197;1.752]	[1.183;1.514]	
PAPP-A				0.4721
śr. (SD)	1.017 (0.569)	1.100 (0.620)	1.047 (0.588)	
zakres	0.218-3.730	0.151-2.824	0.151-3.730	
mediana (IRQ)	0.890 (0.752)	0.929 (0.827)	0.918 (0.780)	
95%CI	[0.894;1.139]	[0.925;1.274]	[0.948;1.147]	
PLGF				0.0075
śr. (SD)	0.864 (0.348)	1.028 (0.407)	0.925 (0.378)	
zakres	0.315-2.722	0.252-2.550	0.252-2.722	
mediana (IRQ)	0.819 (0.343)	0.925 (0.563)	0.875 (0.394)	
95%CI	[0.789;0.938]	[0.913;1.142]	[0.861;0.988]	
sFlt-1				0.7234
śr. (SD)	1 400.6 (632.6)	1 397.1 (629.3)	1 399.3 (629.0)	
zakres	531.9-3 878.0	761.6-4 519.0	531.9-4 519.0	
mediana (IRQ)	1 252.0 (600.8)	1 233.0 (554.5)	1 233.0 (566.0)	
95%CI	[1 264.9;1 536.2]	[1 220.1;1 574.1]	[1 293.0;1 505.6]	
sFlt1/PLGF				0.0280
śr. (SD)	34.32 (17.67)	28.79 (15.89)	32.26 (17.18)	
zakres	8.88-107.01	7.23-76.12	7.23-107.01	
mediana (IRQ)	29.55 (20.08)	24.67 (16.99)	28.14 (16.32)	
95%CI	[30.53;38.11]	[24.32;33.26]	[29.36;35.16]	

¹U Mann-Whitney

B-hCG- podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, PAPP-A- osoczowe białko A związane z ciążą, PLGF- łożyskowy czynnik wzrostu, sFlt-1 – kinaza tyrozynowa 1 podobna do FMS,

Nie stwierdzono istotnych różnic w wartości B-hCG, PAPP-A i sFlt-1 pomiędzy badanymi grupami. Średnie wartości PLGF (wyrażone w MoM) w grupach badanej i kontroli wynoszą odpowiednio 0.864 (zakres 0.315-2.722) vs. 1.028 (761.6-4 519.0); w grupie badanej PLGF był istotnie niższy ($p=0.0075$). Średnie wartości sFlt1/PLGF w grupach badanej i kontroli wynoszą odpowiednio 34.32 (8.88-107.01) vs. 28.79 (7.23-76.12); w grupie badanej sFlt1/PLGF był istotnie wyższy ($p=0.0280$).

6.1.3. Markery biofizyczne

Tabela 3. Charakterystyka porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem oznaczeń biofizycznych.

		Grupa badana (n=86)	Kontrola (n=51)	Łącznie (n=137)	P-value ¹
śr. PI UtA [MoM]					0.3672
	śr. (SD)	1.033 (0.367)	0.980 (0.319)	1.013 (0.350)	
	zakres	0.335-2.119	0.572-2.403	0.335-2.403	
	mediana (IRQ)	0.992 (0.413)	0.925 (0.319)	0.957 (0.372)	
	95%CI	[0.954;1.113]	[0.890;1.071]	[0.954;1.073]	
DV PI					0.0132
	śr. (SD)	1.00 (0.24)	1.07 (0.17)	1.02 (0.22)	
	zakres	0.54-2.27	0.66-1.42	0.54-2.27	
	mediana (IRQ)	0.98 (0.21)	1.06 (0.21)	1.00 (0.23)	
	95%CI	[0.95;1.05]	[1.02;1.12]	[0.99;1.06]	
	95%CI	[84.6;88.1]	[75.8;83.3]	[81.8;85.5]	
MAP [mmHg]					<0.0001
	śr. (SD)	86.4 (7.6)	79.5 (13.1)	83.7 (10.7)	
	zakres	70.4-107.9	72.0-97.5	72.0-107.9	
	mediana (IRQ)	85.4 (10.0)	79.7 (8.0)	83.3 (11.4)	
	95%CI	[84.6;88.1]	[75.8;83.3]	[81.8;85.5]	

¹U Mann-Whitney

śr. PI UtA- średnia wartość indeksu pulsacji tętnic macicznych [MoM], DV PI- indeks pulsacji w przewodzie żylnym, MAP- średnie ciśnienie tętnicze [mmHg]

Średnia wartość indeksu przepływu krwi w tętnicach macicznych wyrażona w MoM w grupie badanej wynosi 1.033 (zakres: 0,335- 2,119), a w kontroli 0.980 (0,572- 2,403); brak istotnych statystycznie różnic (p=0.3672). Średnia wartość DV PI w grupie badanej wynosi 1.00 (zakres: 0,54-2,27), a w kontroli 1.07 (0,66-1,42). W grupie badanej DV PI było istotnie niższe (p=0.0132). Średnia wartość MAP wyrażonego w mmHg w grupie badanej wynosi 86,4 (zakres: 70,4-107,9), a w kontroli 79,5 (72,0-97,5). W grupie badanej MAP było istotnie wyższe (p<0.0001).

6.1.4. Parametry dotyczące porodu i stanu noworodka

Tabela 4. Charakterystyka porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem parametrów dotyczących porodu i stanu noworodka

		Grupa badana (n=86)	Kontrola (n=51)	Łącznie (n=137)	P-value
Tydzień porodu					0.0509 ²
	śr. (SD)	38.6 (2.0)	39.2 (1.8)	38.8 (1.9)	
	zakres	33.0-42.0	31.0-42.0	31.0-42.0	
	mediana (IRQ)	39.0 (2.0)	40.0 (2.0)	39.0 (2.0)	
	95%CI	[38.2;39.0]	[38.7;39.7]	[38.5;39.1]	
Sposób porodu					0.0806 ¹
	PSN	39 (45.3%)	31 (60.8%)	70 (51.1%)	
	CC	47 (54.7%)	20 (39.2%)	67 (48.9%)	
Cięcie cesarskie nagłe					0.1006 ¹
		22 (46,8%)	7 (35%)	29 (43,2%)	
PE					0.0064 ¹
		15 (17.4%)	1 (2.0%)	16 (11.7%)	
OITN					0.7410 ¹
		10 (11.6%)	5 (9.8%)	15 (10.9%)	
Apgar ≤ 7					0.7702 ¹
		8 (9.3%)	4 (7.8%)	12 (8.75%)	
pH z tętnicy pępowinowej ≤ 7.15					0.2726 ¹
		2 (2,3%)	0	2 (1,4%)	
Ryzyko PE policzone w 1trym.					<0.0001 ¹
	Śr. (SD)	3,8% (5,6)	0,2% (0,6)	2,5% (4,9)	

¹Chi-kwadrat;²U Mann-Whitney

PSN- poród siłami natury, CC- cesarskie cięcie, PE-preeklampsja, OITN- oddział intensywnej terapii noworodka

Odsetki wystąpienia stanu przedrzucawkowego w grupach badanej i kontroli wynoszą odpowiednio 17.4% vs. 2.0%. W grupie badanej odsetek był istotnie wyższy ($p=0.0064$). Ryzyko PE obliczone w 1 trymestrze ciąży było istotnie wyższe w grupie badanej ($p<0.0001$). Natomiast nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupą badaną i kontrolną pod względem tygodnia, w którym wystąpił poród, sposobu porodu, rozwiązania nagłym cięciem cesarskim, pobytu noworodka na OITN, punktacji w skali Apgar ≤ 7 oraz pH krwi z tętnicy pępowinowej ≤ 7.15 .

Żaden z badanych płodów nie był obciążony aberracją chromosomową ani wadą anatomiczną. Wszystkie noworodki urodziły się żywe. W żadnym przypadku nie odbył się poród operacyjny drogą pochwową (za pomocą operacji kleszczowej lub wyciągacza próżniowego)

W 16 przypadkach doszło do porodów przedwczesnych (przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży) co stanowiło 11,6% porodów- 13 w grupie badanej vs. 3 w grupie kontrolnej. 10 porodów przedwczesnych miało związek z wystąpieniem stanu przedrzucawkowego, co stanowiło 62,5% porodów przedwczesnych- 9 w grupie badanej vs. 1 w grupie kontrolnej.

Najczęstszymi wskazaniami do rozwiązania ciąży drogą nagłego cięcia cesarskiego w grupie badanej był stan przedrzucawkowy, a w grupie kontrolnej zagrażające niedotlenienie płodu.

6.2. Wpływ wybranych parametrów na wystąpienie stanu przedrzucawkowego w okresie okołoporodowym

Tabela 5. Wpływ wybranych parametrów na wystąpienie stanu przedrzucawkowego w okresie okołoporodowym.

		PE - tak (n=16)	PE - nie (n=121)	P-value
Wiek				0.3372 ²
	śr. (SD)	32.8 (6.4)	31.4 (5.3)	
	zakres	22.0-42.0	19.0-42.0	
	mediana (IRQ)	33.5 (10.0)	31.0 (8.0)	
	95%CI	[29.4;36.2]	[30.5;32.4]	
BMI				0.1845 ³
	śr. (SD)	29.5 (6.4)	27.4 (6.2)	
	zakres	22.6-43.3	17.2-47.3	
	mediana (IRQ)	27.2 (7.5)	26.7 (9.9)	
	95%CI	[26.1;32.9]	[26.3;28.6]	
Wieloródka		11 (68.8%)	89 (73.6%)	0.6842 ¹
Cukrzyca		5 (31.3%)	14 (11.6%)	0.0323 ¹
NP		11 (68.8%)	63 (52.1%)	0.2082 ¹
In vitro		0 (0.0%)	3 (2.5%)	0.5242 ¹
PE w wywiadzie		6 (37.5%)	14 (11.6%)	0.0058 ¹

¹Chi-kwadrat;²t-Student;³U Mann-Whitney

BMI- indeks masy ciała, NP.- nadciśnienie tętnicze przewlekłe, PE- preeklampsja

Pre eklampsja wystąpiła u 16 pacjentek co stanowiło 11,6% całej przebadanej grupy. Nie stwierdzono istotności różnic pod względem wieku, indeksu masy ciała pacjentki, rództwa, obecności przewlekłego nadciśnienia tętniczego oraz zapłodnienia pozaustrojowego między grupą pacjentek z PE, a grupą gdzie PE nie wystąpiła. Stwierdzono natomiast statystycznie istotną różnicę między grupami dotyczącą obecności cukrzycy ($p=0.0323$) oraz PE w wywiadzie ($p=0.0058$). Oba powikłania istotnie częściej występowały w grupie badanej.

Tabela 6. Wpływ wybranych parametrów na wystąpienie stanu przedrzucawkowego w okresie okołoporodowym cd.

		PE- tak (n=16)	PE- nie (n=121)	P-value ¹
śr. PI UtA				0.1411
	śr. (SD)	1.135 (0.441)	0.997 (0.334)	
	zakres	0.335-2.119	0.455-2.403	
	mediana (IRQ)	1.119 (0.485)	0.954 (0.373)	
	95%CI	[0.900;1.370]	[0.936;1.058]	
DV PI				0.6139
	śr. (SD)	1.03 (0.19)	1.02 (0.22)	
	zakres	0.58-1.40	0.54-2.27	
	mediana (IRQ)	1.07 (0.26)	1.00 (0.23)	
	95%CI	[0.92;1.14]	[0.98;1.06]	
MAP				0.0435
	śr. (SD)	87.8 (6.4)	83.2 (11.0)	
	zakres	75.8-99.2	72.0-107.9	
	mediana (IRQ)	87.1 (6.7)	82.9 (11.2)	
	95%CI	[83.9;91.6]	[81.1;85.2]	

¹U Mann-Whitney

śr. PI UtA- średnia wartość indeksu pulsacji tętnic macicznych [MoM], DV PI- indeks pulsacji w przewodzie żylnym, MAP- średnie ciśnienie tętnicze [mmHg]

W grupie wystąpienia PE średnie ciśnienie tętnicze było istotnie wyższe względem grupy bez PE ($p=0.0435$). Pozostałe parametry nie różniły się w sposób istotny statystycznie względem wystąpienia stanu przedrzucawkowego w ciąży obecnej ($p>0.05$).

6.3. Wpływ obecności preeklampsji na stan noworodka po urodzeniu.

Tabela 7. Wpływ obecności preeklampsji na stan noworodka

	PE- Tak (n=16)	PE- Nie (n=121)	P-value
OITN	4 (25%)	11 (9%)	0.0555
Apgar ≤ 7	3 (18,7%)	9 (7,4%)	0.1325
pH z tętnicy pępowinowej ≤ 7.15	0	2 (1,6)	0.6044

PE- preeklampsja, OITN- Oddział intensywnej terapii noworodka

Wystąpienie stanu przedrzucawkowego nie korelowało statystycznie z pobytem dziecka na OITN, z punktacją Apgar ≤ 7 oraz pH krwi z tętnicy pępowinowej $\leq 7,15$

6.4. Zależności przyjmowania Acardu i wystąpienia stanu przedrzucawkowego u pacjentek z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego powikłania

Tabela 8. Charakterystyka porównawcza wystąpienia stanu przedrzucawkowego u pacjentek z grupy zwiększonego ryzyka z uwzględnieniem przyjmowania Acardu.

	Acard- tak (n=52)	Acard- nie (n=34)	P-value
			0.2290
PE- tak	7 (13.5%)	8 (23.5%)	
PE- nie	45 (86.5%)	26 (76.5%)	

¹Chi-kwadrat

PE- preeklampsja

W grupie pacjentek zwiększonego ryzyka wystąpienia PE kwas acetylosalicylowy w dawce 150mg na noc przyjmowało 52 kobiety czyli 60,4%.

Nie wykazano zależności przyjmowania Acardu i wystąpienia stanu przedrzucawkowego u pacjentek z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego powikłania ($p=0.2290$).

6.5. Analiza korelacji parametrów biochemicznych, a wzrost ryzyka PE szacowanego w I trymestrze ciąży

Tabela 9. Analiza korelacji parametrów biochemicznych, a wzrost ryzyka PE szacowanego w I trymestrze ciąży (R-współczynnik korelacji).

	R¹	P-value
B-hCG	-0.08	0.3476
PAPP-A	-0.20	0.0201
PLGF	-0.54	<0.0001
sFlt-1	0.04	0.6829
sFlt1/PLGF	0.40	<0.0001

¹Spearman

B-hCG- podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, PAPP-A- osoczowe białko A związane z ciążą, PLGF- łożyskowy czynnik wzrostu, sFlt-1 – kinaza tyrozynowa 1 podobna do FMS,

Wraz z wzrostem ryzyka PE w I trymestrze malała wartość PAPP-A (współczynnik korelacji R=-0.20, p=0.0201), malała wartość PLGF (współczynnik korelacji R=-0.54, p<0.0001) oraz rósł stosunek sFlt1/PLGF (współczynnik korelacji R=0.40, p<0.0001). Pozostałe korelacje nie były istotne statystycznie.

6.6. Analiza korelacji parametrów biochemicznych, a wystąpienie PE w okresie okołoporodowym.

Tabela 10. Analiza korelacji parametrów biochemicznych, a wystąpienie PE w okresie okołoporodowym.

		PE-tak (n=16)	PE- nie (n=121)	P-value ¹
B-hCG				0.4349
	śr. (SD)	1.566 (1.587)	1.319 (0.874)	
	zakres	0.245-5.508	0.219-4.737	
	mediana (IRQ)	0.701 (1.834)	1.048 (0.948)	
	95%CI	[0.720;2.411]	[1.162;1.477]	
PAPP-A				0.0031
	śr. (SD)	0.678 (0.320)	1.096 (0.598)	
	zakres	0.218-1.268	0.151-3.730	
	mediana (IRQ)	0.602 (0.424)	0.933 (0.772)	
	95%CI	[0.507;0.848]	[0.989;1.204]	
PLGF				0.0001
	śr. (SD)	0.636 (0.196)	0.963 (0.380)	
	zakres	0.315-1.057	0.252-2.722	
	mediana (IRQ)	0.631 (0.266)	0.895 (0.392)	
	95%CI	[0.531;0.740]	[0.894;1.031]	
sFlt-1				0.0213
	śr. (SD)	1 119.0 (413.9)	1 436.4 (644.4)	
	zakres	531.9-2 062.0	601.8-4 519.0	
	mediana (IRQ)	1 003.3 (678.2)	1 267.7 (559.0)	
	95%CI	[898.5;1 339.6]	[1 320.4;1 552.3]	
sFlt1/PLGF				0.2851
	śr. (SD)	36.26 (18.29)	31.73 (17.04)	
	zakres	9.54-69.51	7.23-107.01	
	mediana (IRQ)	32.97 (27.10)	27.19 (15.32)	
	95%CI	[26.52;46.01]	[28.66;34.80]	

¹U Mann-Whitney

B-hCG- podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, PAPP-A- osoczowe białko A związane z ciążą, PLGF- łożyskowy czynnik wzrostu, sFlt-1 – kinaza tyrozynowa 1 podobna do FMS,

W grupie pacjentek, u których w przebiegu ciąży wystąpiła PE wartości PAPP-A, PLGF, sFlt-1 były istotnie niższe względem grupy bez PE ($p < 0.05$). Pozostałe parametry nie różniły się w sposób istotny statystycznie ($p > 0.05$).

6.7. Wpływ wybranych parametrów na ryzyko PE szacowane w I trymestrze ciąży

Do zbadania wpływu wybranych parametrów na ryzyko PE szacowane w I trymestrze ciąży wykorzystano analizę regresji jednoczynnikową oraz wieloczynnikową. Analiza regresji wieloczynnikowa została wykonana dla parametrów, które były istotne statystycznie w analizie jednoczynnikowej.

Tabela 11. Wpływ wybranych parametrów biofizycznych i charakterystyki matki na ryzyko PE szacowane w I trymestrze ciąży – analiza regresji.

Parametr	jednoczynnikowa		wieloczynnikowa	
	wsp. regresji (95% CI)	P-value	wsp. regresji (95% CI)	P-value
wiek	0.23 (0.06-0.391)	0.0005	0.12 (-0.01-0.24)	0.0694
BMI	0.06 (-0.11-0.23)	0.4993		
wieloródka	0.08 (-0.09-0.25)	0.3769		
cukrzyca	0.11 (-0.06-0.28)	0.2142		
NP	0.37 (0.21-0.53)	<0.0001	0.33 (0.20-0.45)	<0.0001
in vitro	-0.07 (-0.24-0.10)	0.4332		
PE w wywiadzie	0.40 (0.25-0.56)	<0.0001	0.31 (0.18-0.43)	<0.0001
MAP	0.12 (-0.06-0.29)	0.1968		
Śr. PI UtA	0.41 (0.25-0.57)	<0.0001	0.34 (0.22-0.47)	<0.0001
DV PI	0.35 (0.18-0.51)	<0.0001	0.30 (0.17-0.42)	<0.0001

BMI- indeks masy ciała, NP - nadciśnienie przewlekłe, PE- preeklampsja, śr. PI UtA- średnia wartość indeksu pulsacji tętnic macicznych, DV PI- indeks pulsacji w przewodzie żylnym, MAP- średnie ciśnienie tętnicze

W analizie jednoczynnikowej ryzyko PE szacowane w I trymestrze ciąży wzrastało z wiekiem, występowaniem nadciśnienia tętniczego przewlekłego u pacjentki, PE w wywiadzie oraz wzrostem średniej przepływu krwi w tt. macicznych i DV PI. Natomiast w analizie wieloczynnikowej ryzyko PE szacowane w I trymestrze ciąży wzrastało wraz z występowaniem nadciśnienia tętniczego przewlekłego, PE w wywiadzie oraz ze wzrostem średniej przepływu krwi w tt. macicznych i DV PI.

6.8. Analiza zależności zwiększonego ryzyka PE szacowanego w I trymestrze ciąży na sposób porodu oraz na wystąpienie porodu przedwczesnego (przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży)

Tabela 12. Wpływ zwiększonego ryzyka PE szacowanego w I trymestrze ciąży na sposób porodu.

	PSN (n=70)	CC (n=67)	P-value ¹
ryzyko PE			0.0081
śr. (SD)	1,4% (2,7)	3,6% (6,2)	

¹U Mann-Whitney

PE- preeklampsja, PSN- poród siłami natury, CC- cięcie cesarskie

Tabela 13. Wpływ zwiększonego ryzyka PE szacowanego w I trymestrze ciąży na wystąpienie porodu przedwczesnego (przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży)

	przedwczesny (n=12)	o czasie (n=125)	P-value ¹
ryzyko PE			<0.0001
śr. (SD)	8,27% (7,53)	1,92% (4,2)	

¹U Mann-Whitney

PE- preeklampsja

Zwiększone ryzyko PE oszacowane w I trymestrze ciąży występowało częściej u kobiet, które rodziły przez cesarskie cięcie (p=0.0081). Wyższe ryzyko PE oszacowane w I trymestrze ciąży było związane z częstszym wystąpieniem porodu przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży. (p<0.0001). Zwiększone ryzyko PE policzone w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa szanse na poród cięciem cesarskim 2,5- krotnie. (OR= 2,57)

Zwiększone ryzyko PE policzone w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa szanse na poród przedwczesny ponad 4- krotnie (Iloraz szans =4,31)

6.9. Zwiększone ryzyko wystąpienia PE szacowane w I trymestrze ciąży, a wystąpienie PE w okresie okołoporodowym.

Tabela 14. Zwiększone ryzyko wystąpienia PE szacowane w I trymestrze ciąży, a wystąpienie PE w okresie okołoporodowym.

	PE-tak (n=16)	PE-nie (n=121)	P-value ¹
ryzyko PE			<0.0001
śr. (SD)	6,6% (6,3)	1,9% (4,4)	

¹U Mann-Whitney

PE- preeklampsja

W grupie pacjentek, gdzie wystąpił stan przedrzucawkowy, ryzyko PE szacowane w I trymestrze ciąży było istotnie wyższe ($p < 0.0001$).

Wzrost ryzyka PE w pierwszym trymestrze ciąży zwiększał szanse na wystąpienie stanu przedrzucawkowego w okresie okołoporodowym prawie 3,5- krotnie.

(OR = 3.47). Wykazano istotność statystyczną ($p < 0,0001$)

6.10. Analiza wystąpienia PE w okresie okołoporodowym, a wpływ na poród przedwczesny, oraz na sposób porodu.

Tabela 15. Wpływ wystąpienia stanu przedrzucawkowego w okresie okołoporodowym na poród przedwczesny i sposób porodu.

		PE-tak (n=16)	PE- nie (n=121)	P-value
poród przedwczesny		8 (50,0%)	4 (3,3%)	<0.0001 ¹
sposób porodu				0.0010 ¹
	PSN	2 (12,5%)	68 (56,2%)	
	CC	14 (87,5%)	53 (43,8%)	
Cesarskie cięcie nagłe		13 (81,2%)	16 (13,2%)	<0.0001 ¹

¹Chi-kwadrat;²U Mann-Whitney

PE- preeklampsja,

Wystąpienie stanu przedrzucawkowego w okresie okołoporodowym korelowało istotnie z porodem przedwczesnym przed 37 tygodniem ciąży ($p < 0,0001$). Pacjentki te znacznie częściej rodziły poprzez cesarskie cięcie ($p=0,001$) oraz istotnie częściej cesarskie cięcie odbywało się w trybie nagłym ($p < 0,0001$).

6.11. Zależność wieku matki, BMI, MAP, PI DV, śr. PI UtA, a poziom markerów biochemicznych czyli: beta-hCG, PAPP-A, PLGF, sFLT1 oraz stosunku sFLT1\PLGF.

Tabela 16. Zależność wieku matki, BMI, MAP, PI DV, śr.PI UtA, a poziom markerów biochemicznych: beta-HCG, PAPP-A, PLGF, sFLT1 oraz stosunku sFLT1\PLGF (R-współczynnik korelacji).

	wiek		BMI		MAP		PI DV		śr. PI UtA	
	R ¹	P-value	R ¹	P-value	R ¹	P-value	R ¹	P-value	R ¹	P-value
B-hCG	-0.08	0.3557	-0.24	0.0045	-0.04	0.6449	0.03	0.7504	-0.04	0.6766
PAPP-A	0.07	0.4448	-0.05	0.5412	-0.08	0.3771	0.17	0.0460	-0.05	0.5494
PLGF	-0.11	0.2054	-0.04	0.6465	-0.33	0.0002	0.01	0.9540	-0.18	0.0334
sFlt-1	0.07	0.4047	-0.20	0.0211	0.00	0.9598	0.06	0.5099	0.03	0.7396
sFlt1/PLGF	0.05	0.5862	0.04	0.6160	0.26	0.0036	0.06	0.4680	0.12	0.1487

¹Spearman

BMI- indeks masy ciała, śr. PI UtA- średnia wartość indeksu pulsacji tętnic macicznych, DV PI- indeks pulsacji w przewodzie żylnym, MAP- średnie ciśnienie tętnicze, B-hCG- podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, PAPP-A- osoczowe białko A związane z ciążą, PLGF- łożyskowy czynnik wzrostu, sFlt-1 – kinaza tyrozynowa 1 podobna do FMS,

Wraz ze wzrostem wskaźnika BMI malał poziom B-hCG (współczynnik korelacji R=-0.24, p=0.0045) i sFlt-1 (współczynnik korelacji R=-0.20, p=0.0211). Wraz ze wzrostem MAP malał poziom PLGF (współczynnik korelacji R=-0.33, p=0.0002) i wzrastał sFlt-1/PLGF (współczynnik korelacji R=0.26, p=0.0036). Wraz ze wzrostem PI DV wzrastał poziom PAPP-A (współczynnik korelacji R=0.17, p=0.0460). Wraz ze wzrostem śr.PI UtA malała wartość PLGF (współczynnik korelacji R=-0.18, p=0.0334).

6.12. Analiza korelacji wartości stosunku sFlt1/PLGF >38 w pierwszym trymestrze ciąży ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PE szacowanym w I trymestrze i z wystąpieniem PE w okresie okołoporodowym.

Tabela 17. Zależność wartości stosunku sFlt1/PLGF > 38, a ryzyko wystąpienia PE szacowane w pierwszym trymestrze ciąży oraz wystąpienie PE okołoporodowo.

		sFlt1/PLGF >38 (n=34)	sFlt1/PLGF ≤ 38 (n=103)	P-value
ryzyko PE	śr. (SD)	3,66% (5,75)	2,09% (4,53)	0.0011 ²
PE		6 (17.6%)	10 (9.7%)	0.2114 ¹

¹Chi-kwadrat;²U Mann-Whitney

PLGF- łożyskowy czynnik wzrostu, sFlt-1 – kinaza tyrozynowa 1 podobna do FMS, PE- preeklampsja

Wartość sFlt1/PLGF powyżej 38 koreluje w sposób istotny statystycznie z większym ryzykiem PE oszacowanym w I trymestrze ciąży (p=0.0011). Nie wykazano istotnego statystycznie związku sFlt1/PLGF powyżej 38 oraz wystąpienia PE w okresie okołoporodowym (p=0.2114).

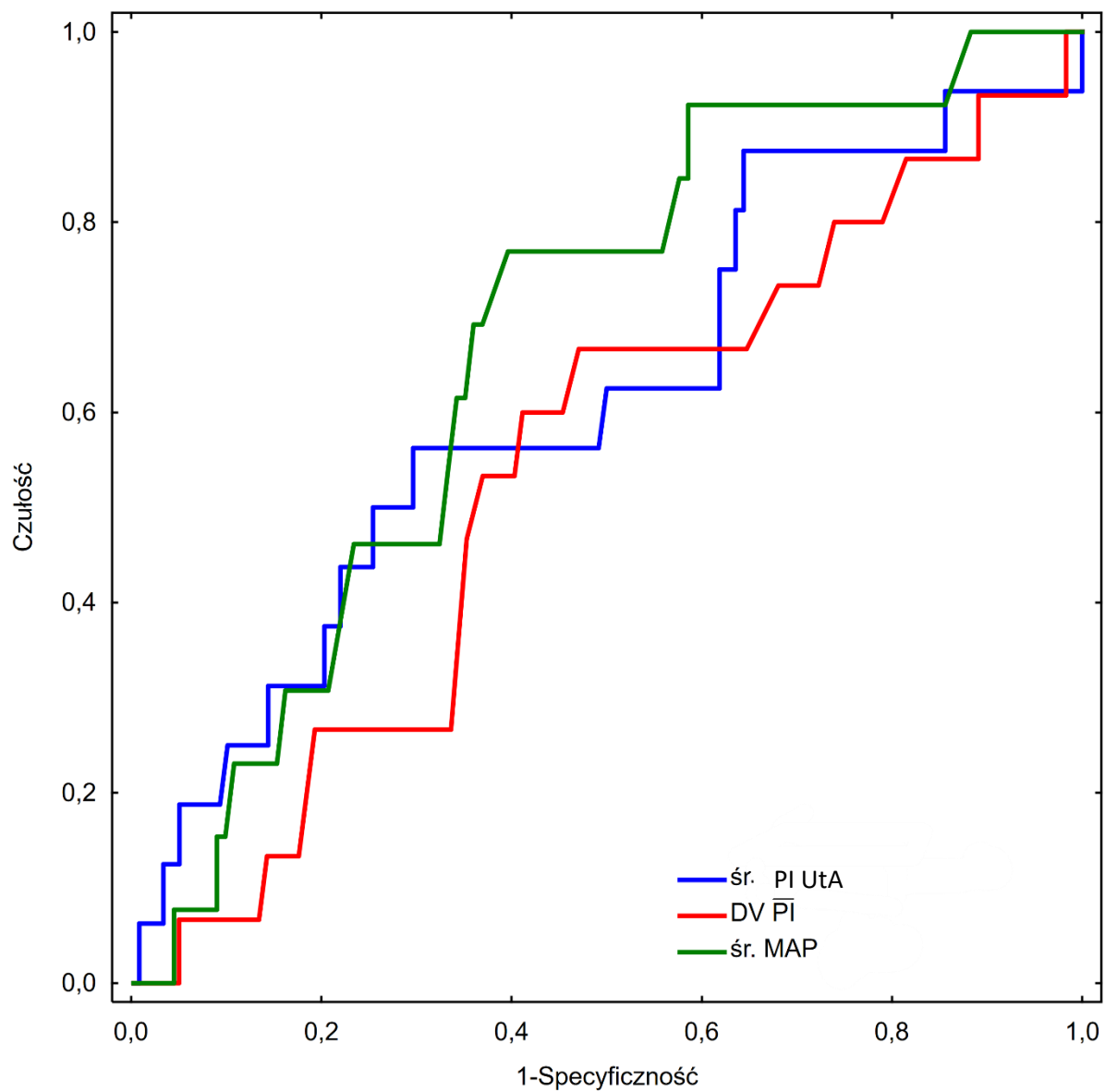
6.13. Analiza krzywej charakterystyki operacyjnej odbiornika (ROC) markerów biofizycznych

Tabela 18. Analiza ROC markerów biofizycznych.

	AUC (95%CI)	P-value	Czułość	Swoistość	Punkt odcięcia	PPV	NPV
Śr. PI UtA	0.61 (0.46-0.77)	0.1513	6.3%	99.2%	2.12	50.0%	88.6%
DV PI	0.57 (0.41-0.90)	0.3669	0.0%	98.6%	2.27	0.0%	83.1%
MAP	0.55 (0.39-0.71)	0.5205	0.0%	98.4%	107.90	0.0%	83.8%

ROC- krzywa charakterystyki operacyjnej odbiornika, śr. PI UtA- średnia wartość indeksu pulsacji tętnic macicznych, DV PI- indeks pulsacji w przewodzie żylnym, MAP- średnie ciśnienie tętnicze, AUC- pole pod krzywą, CI- przedział ufności, PPV- dodatnia wartość predykcyjna, NPV- ujemna wartość predykcyjna

Trzy analizowane markery biofizyczne nie były istotnymi statystycznie predyktorami (Ryc.5)



Ryc. 5 Krzywe ROC markerów biofizycznych.

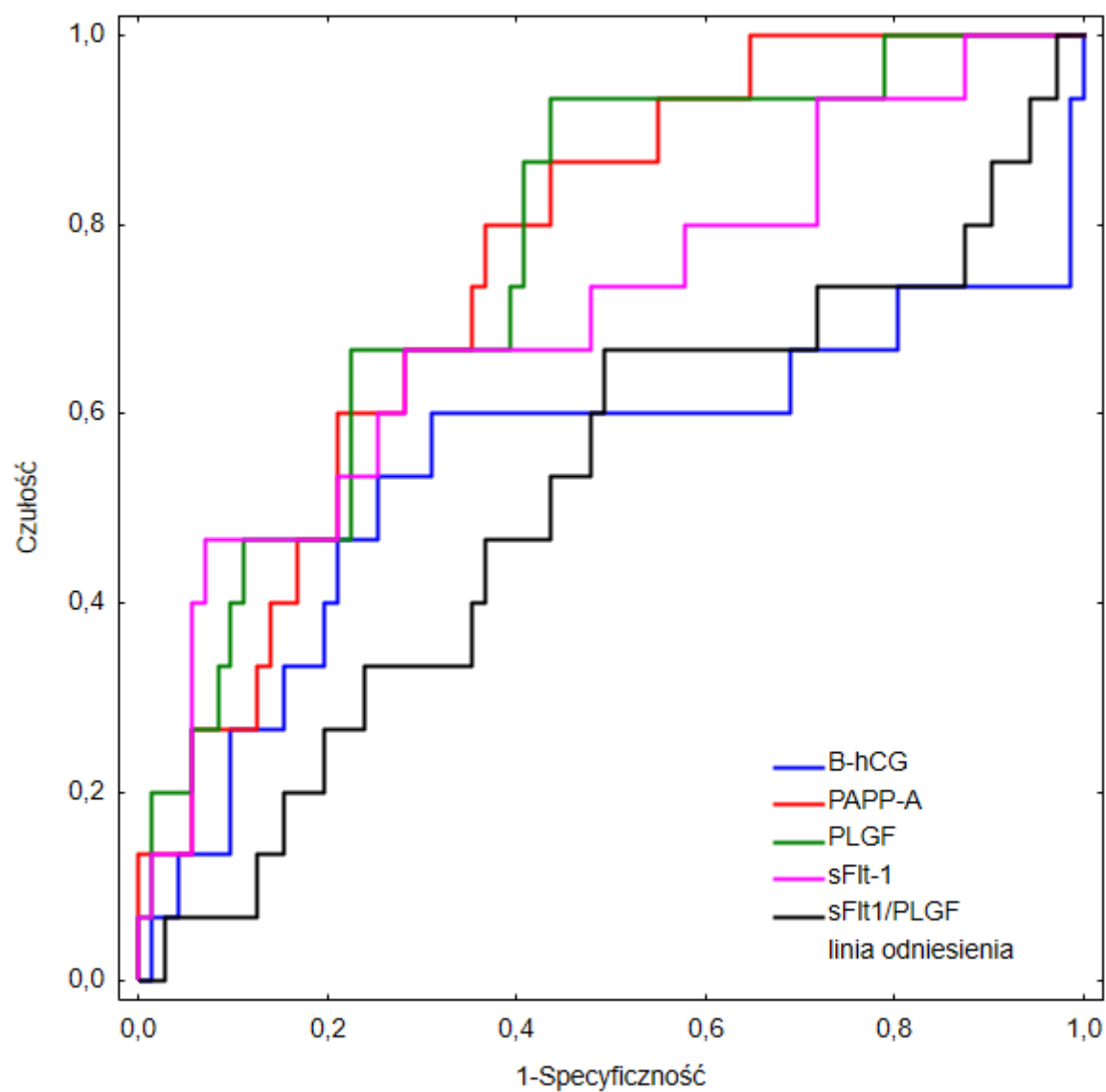
6.14. Analiza krzywej charakterystyki operacyjnej odbiornika (ROC) markerów biochemicznych.

Tabela 19. Analiza ROC markerów biochemicznych.

	AUC (95%CI)	P-value	Czułość	Swoistość	Punkt odcięcia	PPV	NPV
B-hCG	0.55 (0.34-0.75)	0.6625	6.7%	98.6%	0.25	50.0%	83.3%
PAPP-A	0.76 (0.64-0.88)	<0.0001	13.3%	100.0%	0.28	100.0%	84.5%
PLGF	0.77 (0.64-0.89)	<0.0001	20.0%	98.6%	0.39	75.0%	85.4%
sFlt-1	0.71 (0.55-0.86)	0.0103	46.7%	93.0%	863.30	58.3%	89.2%
sFlt1/PLGF	0.52 (0.34-0.69)	0.8670	0.0%	98.6%	107.01	0.0%	82.4%

ROC- krzywa charakterystyki operacyjnej odbiornika, B-hCG- podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, PAPP-A- osoczowe białko A związane z ciążą, PLGF- łożyskowy czynnik wzrostu, sFlt-1 – kinaza tyrozynowa 1 podobna do FMS, AUC- pole pod krzywą, CI- przedział ufności, PPV- dodatnia wartość predykcyjna, NPV- ujemna wartość predykcyjna

Wśród 5 analizowanych markerów biochemicznych PAPP-A , PLGF i sFlt-1 były istotnymi statystycznie predyktorami. Pozostałe markery nie były istotne statystycznie. (Ryc. 6)



Ryc. 6 Krzywe ROC markerów biochemicznych.

Porównano krzywe ROC testami statystycznymi i nie wykazano istotnych statystycznie różnic PAPP-A vs. PLGF i sFlt-1 ($p=0.9227$), PAPP-A vs. sFlt-1 ($p=0.4050$) oraz PLGF vs. sFlt-1 ($p=0.5053$).

7. Dyskusja

Niewydolność łożyska niesie za sobą poważne konsekwencje zarówno dla matki, jak i dla płodu. Przewlekła dysfunkcja tak ważnego w przebiegu ciąży organu może prowadzić do choroby nadciśnieniowej w tym stanu przedrzucawkowego, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu i powikłań ciąży takich jak przedwczesnego oddzielenia łożyska czy porodu przedwczesnego.

Na świecie rocznie 80 000 kobiet umiera w wyniku preeklampsji. Wielkość problemu obrazowo oddaje porównanie tych zgonów do rocznego zniknięcia ludności miasta wielkości Gniezna. Konsekwencje preeklampsji w ciąży to także konsekwencje odległe dla pacjentki. Kobiety te nawet wiele lat po urodzeniu dziecka są częściej narażone na powikłania sercowo- naczyniowe tj. udary, zawały, zespoły metaboliczne, cukrzycę, a w konsekwencji przedwczesną śmierć.

Aby zapobiegać ciężkim powikłaniom stanu przedrzucawkowego odpowiednio wcześniej należy wykonać badanie przesiewowe, a następnie wdrożyć profilaktykę. Wydaje się, że wszystkie pacjentki ze zwiększonym ryzykiem PE wykrytym w pierwszym trymestrze ciąży powinny regularnie i codziennie zażywać 100-150mg kwasu acetylosalicylowego (ASA).

Badanie przesiewowe w kierunku PE wykonywane jest wraz ze skriningiem aberracji chromosomowych czyli pomiędzy 11w0d, a 13w6d ciąży. Analizując wywiad pacjentki, średni przepływ w tętnicach macicznych, średnie ciśnienie tętnicze krwi oraz wartości biochemiczne (PLGF lub w przypadku braku możliwości wykonania tego parametru- białko PAPP-A) jesteśmy w stanie wytypować 95% pacjentek, u których w przebiegu ciąży wystąpi preeklampsja. A więc można uznać je za niezwykle skuteczne.

Według rekomendacji PTGiP punktem odcięcia dla badania z użyciem PLGF jest ryzyko 1:100, natomiast jeśli korzystamy z PAPP-A – 1:150. Okazuje się, że wdrożenie profilaktyki kwasem acetylosalicylowym przed 11 tygodniem ciąży, nie ma większego znaczenia w zmniejszeniu ryzyka PE w porównaniu do wdrożenia go po 12 tygodniu ciąży. Poza tym z charakterystyki produktu leczniczego wynika, iż stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży zwiększa ryzyko poronienia i występowania wad wrodzonych z mniej niż 1% do około 1,5%. [41] Dlatego wszystkie pacjentki u których w pierwszym trymestrze ciąży ryzyko wystąpienia PE szacowane jest na $\geq 1:100$ (1:150)

powinny obowiązkowo przyjmować ASA w dawce 150mg na noc, a profilaktyka ta powinna być włączona między 12 a 16 tygodniem ciąży.

W mojej pracy dokonałam analizy przydatności badań przesiewowych w kierunku preeklampsji wykonanych w pierwszym trymestrze ciąży w grupie pacjentek, które miały chociaż jeden czynnik ryzyka wystąpienia tego powikłania, w odniesieniu do dalszego przebiegu ciąży, sposobu rozwiązania ciąży oraz stanu noworodka po porodzie.

Starałam się wykazać przydatność każdego elementu skriningu osobno oraz wpływ wzajemny kilku elementów na dalszy przebieg ciąży. Brałam pod uwagę zarówno wywiad matki, jak również parametry biochemiczne oraz parametry biofizyczne badania. Istotnymi elementami na których skupiałam swoją uwagę była prędkość przepływu krwi w tętnicach macicznych matki (śr.PI UtA), średnie ciśnienie tętnicze (MAP) oraz wartości PLGF, sFlt-1, PAPP-A.

Pierwszym zagadnieniem, które poruszyłam było wykazanie związku zwiększonego ryzyka PE oszacowanego podczas skriningu pierwszego trymestru z wystąpieniem PE w okresie okołoporodowym, czasem i sposobem porodu oraz stanem noworodka. Każda badana pacjentka (n-137) otrzymała wynik ryzyka PE w pierwszym trymestrze ciąży. Ryzyko PE liczone w 1 trymestrze było istotnie wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0.0001$). [Tab.4]

Stan przedrzucawkowy wystąpił u 16 kobiet co stanowiło 11,67% grupy.

W badaniu potwierdziłam zależność między ryzykiem PE szacowanym w I trymestrze ciąży, a wystąpieniem tego powikłania w okresie okołoporodowym ($p < 0,0001$). [Tab. 14] Istotna statystycznie okazała się też korelacja zwiększonego ryzyka PE z drogą porodu ($p = 0,0081$) [Tab. 12] oraz z wystąpieniem porodu przedwczesnego przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży ($p < 0,0001$) [Tab. 13]. Wraz ze zwiększonym ryzykiem PE wzrastał odsetek porodów poprzez cesarskie cięcie, oznacza to, że pacjentki które w pierwszym trymestrze ciąży miały szacunkowo zwiększone ryzyko PE częściej rodziły swoje dzieci drogą operacyjną. [Tab.12]

Wzrost ryzyka PE szacowanego w pierwszym trymestrze ciąży zwiększał szanse na poród cięciem cesarskim 2,5- krotnie. (OR= 2,57) [Tab.12]

Wzrost ryzyka PE szacowanego w pierwszym trymestrze ciąży zwiększał szanse na poród przedwczesny ponad 4- krotnie ($OR=4,31$) [Tab.13]

Zwiększone ryzyko PE szacowane w I trymestrze korelowało także z zaawansowanym wiekiem pacjentki, z wywiadem nadciśnienia tętniczego przewlekłego, PE w wywiadzie, wyższymi średnimi wartościami przepływów krwi w tętnicach macicznych oraz przepływem w przewodzie żylnym (DV) [Tab. 11]

Połowa badanych pacjentek (50%), u których wystąpił stan przedrzucawkowy urodziła przed 37 tygodniem ciąży. 87,5% pacjentek z tym powikłaniem urodziła drogą cesarskiego cięcia, w tym u 81,2 % niezbędne było wykonanie nagłego cesarskiego cięcia. Powyższym potwierdziłam zależność wystąpienia PE z porodem przedwczesnym, porodem drogą cięcia cesarskiego i koniecznością nagłego cięcia cesarskiego. [Tab. 15]

Nie potwierdziłam natomiast korelacji wystąpienia PE ze stanem noworodka po urodzeniu- pobycem dziecka na OITN, punktacją Apgar ≤ 7 oraz pH krwi z tętnicy pępowinowej $\leq 7,15$ [Tab. 7]

Kontynuując pracę przyjrzałam się parametrom biofizycznym skринingu preeklampsji. Każdej pacjentce zbadałam średnie ciśnienie tętnicze MAP oraz oznaczyłam przepływy naczyniowe w naczyniach macicznych (śr. PI UtA) i w przewodzie żylnym (PI DV), a otrzymane wyniki zestawiałam z wystąpieniem PE w okresie okołoporodowym, ryzykiem PE szacowanym w pierwszym trymestrze ciąży oraz wartościami badań biochemicznych.

Rozważaniom poddałam wpływ MAP na ryzyko wystąpienia PE szacowane podczas badania przesiewowego w pierwszym trymestrze. Zależność nie była istotna statystycznie (0.1968) [Tab.11]

Potwierdziłam wpływ MAP na wystąpienie PE w okresie okołoporodowym. Pacjentki, które rozwinęły stan przedrzucawkowy miały istotnie wyższe wartości średniego ciśnienia tętniczego mierzonego w pierwszym trymestrze ciąży niż pozostałe pacjentki ($p=0,0435$) [Tab.6].

Poza tym udowodniłam, że MAP koreluje istotnie ($p= 0,0002$) i ujemnie ($R<0$) z wartością PLGF, a więc im wyższe MAP, tym niższe PLGF [Tab. 16] oraz koreluje z wartością sFlt-1/PLGF ($p=0,036$). Im wyższy MAP, tym wyższy stosunek sFlt-1/PLGF. [Tab.16]

Badanie NORA (Neonatal and Obstetrics Risks Assessment) było prospektywnym badaniem kohortowym przeprowadzonym w Women's and Children's Hospital w Singapurze między wrześniem 2010 r, a październikiem 2014 r. W okresie badania rekrutowano kobiety w ciąży pojedynczej poniżej 14 tygodnia ciąży. Do badania włączono 926 uczestniczek, u których zebrano szczegółowe wywiady, wykonano badania ultrasonograficzne i pobrano próbki krwi na badania biochemiczne. Kobiety, u których rozwinął się stan przedrzucawkowy, miały znacznie niższe poziomy PLGF w surowicy, wyższy stosunek sFlt-1/PLGF i wyższe poziomy MAP przez całą ciążę, niż kobiety bez stanu przedrzucawkowego. [52]

Głównym naczyniem, na którym skupiałam swoją uwagę były tętnice maciczne. Wiele badań naukowych potwierdza korzyści z włączenia badań dopplerowskich w tych naczyniach do badania przesiewowego PE. Udowodniono związek wzrostu oporu w tętnicach macicznych już w pierwszym trymestrze ciąży z późniejszym rozwinieniem stanu przedrzucawkowego. W moim badaniu dokonałam pomiarów wartości indeksu pulsacji w prawej i lewej tętnicy macicznej, a następnie obliczyłam średnią wartość PI przepływów krwi w tych naczyniach. Wynik skorelowałam z dalszym przebiegiem ciąży.

Posługując się metodą jednoczynnikowej i wieloczynnikowej regresji potwierdziłam dodatnią korelację średnich wartości PI UtA, a ryzykiem PE szacowanym w I trymestrze ciąży. Oznacza to, że im wyższy średni PI w tym naczyniu, tym wyższe ryzyko wystąpienia PE policzone w pierwszym trymestrze ciąży. [Tab.11] Zależność ta była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Pozwoliło to potwierdzić przydatność tego elementu skринingu. Natomiast okazało się, że nie potwierdziłam zależności śr. PI UtA z wystąpieniem PE w okresie okołoporodowym w obecnej ciąży, co jest wynikiem zaskakującym [Tab.6]. Korelacja śr. PI UtA z szacowanym ryzykiem wystąpienia PE, a następnie jej brak z rzeczywistym wystąpieniem PE w przebiegu ciąży można wytłumaczyć wzmożonym nadzorem nad ciężarnymi z grupy ryzyka wystąpienia PE oraz odpowiednio wdrażaną profilaktyką ASA.

W uzyskanych wynikach śr. PI UtA korelował istotnie ($p = 0,0334$) i ujemnie z wartością PLGF. Oznacza to, że wraz ze wzrostem śr. PI UtA maleje wartość PLGF [Tab.16] Nie wykazałam zależności śr. PI UtA z poziomem beta-hCG, PAPP-A, sFlt-1 i sFlt-1/PLGF [Tab.16]

Przewód żylny (DV) jest naczyniem badanym podczas skринingu aberracji chromosomowych w pierwszym trymestrze ciąży. W piśmiennictwie mało jest danych dotyczących jego

użyteczności w badaniach przesiewowych w kierunku PE, a te które są okazują się sprzeczne. [53]

Niższy indeks pulsacji w DV w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną można wytłumaczyć względnie prawidłowym przepływem krwi w tętnicach macicznych, co zostało wyrażone brakiem różnic między grupą badaną, a kontrolną w zakresie przepływów w tętnicach macicznych. Analizując indeks pulsacji przewodu żylnego (PI DV) nie wykazałam związku z wystąpieniem PE w okresie okołoporodowym [Tab. 6] oraz badanymi wartościami biochemicznymi tj. beta- hCG, PLGF, sFlt-1 i sFlt-1/PLGF [Tab.16]. Wszystkie wyżej wymienione zależności okazały się nieistotne statystycznie ($p > 0,05$). Natomiast korelacja PI DV z wartością PAPP-A okazała się istotna ($p = 0,0460$). Wraz ze wzrostem wartości PI DV rośnie wartość PAPP-A [Tab.16]

Kolejnym punktem była próba oceny przydatności badań biochemicznych pobieranych w pierwszym trymestrze ciąży w szacowaniu ryzyka PE.

Każda pacjentka objęta badaniem zaraz po wykonaniu USG pierwszego trymestru miała pobraną krew z oznaczeniem beta-hCG, PAPP-A, PLGF i sFlt-1. Nie potwierdziłam powiązania wartości beta-hCG ze wzrostem ryzyka PE oraz z wystąpieniem PE w przebiegu ciąży. [Tab. 9 i 10] Wynik ten nie jest zaskoczeniem gdyż do tej pory w piśmiennictwie również nie znaleziono zastosowania beta-hCG w obliczaniu ryzyka PE w pierwszym trymestrze ciąży. Wolna podjednostka beta hCG ogranicza więc swoją rolę do szacowania ryzyka aberracji chromosomowych.

W swojej pracy z 2021 roku „Predictive performance of serum β -hCG MoM levels for preeclampsia screening: A metaanalysis” Xiao Zhang i wsp. poddali metaanalizie 21 badań kliniczno-kontrolnych, w tym łącznie 2 266 przypadków i 25 872 zdrowych kobiet z grupy kontrolnej. Celem pracy było zbadanie wartości predykcyjnej zastosowania wielokrotności mediany (MoM) beta-ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym i zdrowych kobiet w ciąży. Stwierdzono, że poziom beta-hCG w surowicy może być cennym wskaźnikiem klinicznym do przewidywania PE w drugim trymestrze ciąży, ale ma niewielką wartość predykcyjną w pierwszym trymestrze. [54]

Stosowanie PAPP-A jako biomarkera w badaniu przesiewowym w kierunku PE jest wygodne i opłacalne, ponieważ poziomy PAPP-A są rutynowo sprawdzane w ramach badań przesiewowych aneuploidii. Ma on również wysoką specyficzność dla badań przesiewowych w stanie przedrzucawkowym. Dlatego PAPP-A można uznać za dobre narzędzie przesiewowe w kierunku chorób nadciśnieniowych w ciąży. Udowodniono to w wielu publikacjach. W moim badaniu potwierdziłam wpływ białka PAPP-A na ryzyko wystąpienia PE obliczone w pierwszym trymestrze ciąży ($p=0,0201$) [Tab.9] oraz na wystąpienie PE w przebiegu ciąży ($p=0,0031$) [Tab.10]. Korelacja była ujemna, a więc im niższe wartości PAPP-A, tym wyższe ryzyko PE policzone podczas badania przesiewowego i wyższe szansa wystąpienia PE w okresie okołoporodowym.

Podobne wyniki uzyskałam odnosząc się do wartości PLGF. One również korelowały ujemnie z ryzykiem wystąpienia PE i wystąpieniem PE, a więc im niższe było PLGF, tym wyższe ryzyko PE ($p<0,0001$) i jej rzeczywiste wystąpienie w przebiegu ciąży. ($p=0,001$) [Tab.9 i 10]

Przydatność włączenia badań biochemicznych do skriningu pierwszego trymestru potwierdza duże badanie SPREE (Screening Program for Preeclampsia). Było to prospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe, przeprowadzone w siedmiu szpitalach położniczych National Health Service w Anglii, z udziałem ok 16 tys. kobiet zrekrutowanych między 12 kwietnia 2016 r, a 15 grudnia 2016 r. Badanie SPREE wykazało, że skuteczność badań przesiewowych w kierunku PE w pierwszym trymestrze ciąży za pomocą kombinacji czynników matczynych i biomarkerów jest lepsza niż w przypadku metody zalecanej przez wytyczne NICE (National Institute for Health and Care Excellence), czyli na podstawie wyłącznie charakterystyki matki i jej wywiadu chorobowego. Badanie wykazało, że skrining w kierunku PE oparty jedynie na zaleceniach NICE identyfikuje tylko około 30% ciąż, u których rozwinąłby się stan przedrzucawkowy i około 40% tych, u których rozwinie się ciężka PE prowadząca do przedwczesnego porodu, przy odsetku wyników fałszywie dodatnich wynoszącym 10%. Skuteczność badań przesiewowych za pomocą kombinacji czynników matczynych z biomarkerami była znacznie lepsza. Przy takim samym odsetku wyników fałszywie dodatnich, wskaźnik wykrywalności dla wczesnej postaci PE wynosił 82,4%. (kombinacja czynników matczynych, MAP, Uta-PI i PLGF). Trzeba jednak pamiętać, że

dodanie białka PAPP-A do skriningu w którym oznaczono już PLGF nie zwiększa dokładności testu. [55]

Dalszej analizie podałam wartość sFlt-1 oraz stosunek sFlt-1/PLGF. Posługując się współczynnikiem korelacji Spearmanna wykazałam, że im niższy sFlt-1 tym większa szansa na wystąpienie PE w przebiegu ciąży. [Tab.10] Wynik jest sprzeczny z ogólnie znanymi informacjami na temat sFlt-1. Wydaje mi się, że ta sprzeczność może mieć związek z udowodnionym brakiem przydatności sFlt-1 do szacowania ryzyka PE w pierwszym trymestrze ciąży. Biomarker ten nie został włączony do modelu kalkulacji tego ryzyka.

Związek stosunku sFlt-1/PLGF i ryzyka PE szacowanego w pierwszym trymestrze również okazał się istotny statystycznie ($p < 0,0001$) ale jest to korelacja dodatnia, a więc im wyższy stosunek sFlt-1/PLGF, tym wyższe ryzyko PE obliczone w pierwszym trymestrze ciąży. [Tab.9] Przyczyną takiego rezultatu zapewne były wartości PLGF i jego niezaprzeczalna rola w przewidywaniu PE, którą omówiłam wcześniej.

Stosunek wartości sFlt-1/PLGF > 38 (punkt odcięcia) wiązał się też istotnie ze wzrostem ryzyka PE liczonym w badaniu pierwszego trymestru, ale nie korelował z wystąpieniem stanu przedrzucawkowego w przebiegu ciąży. [Tab. 17]

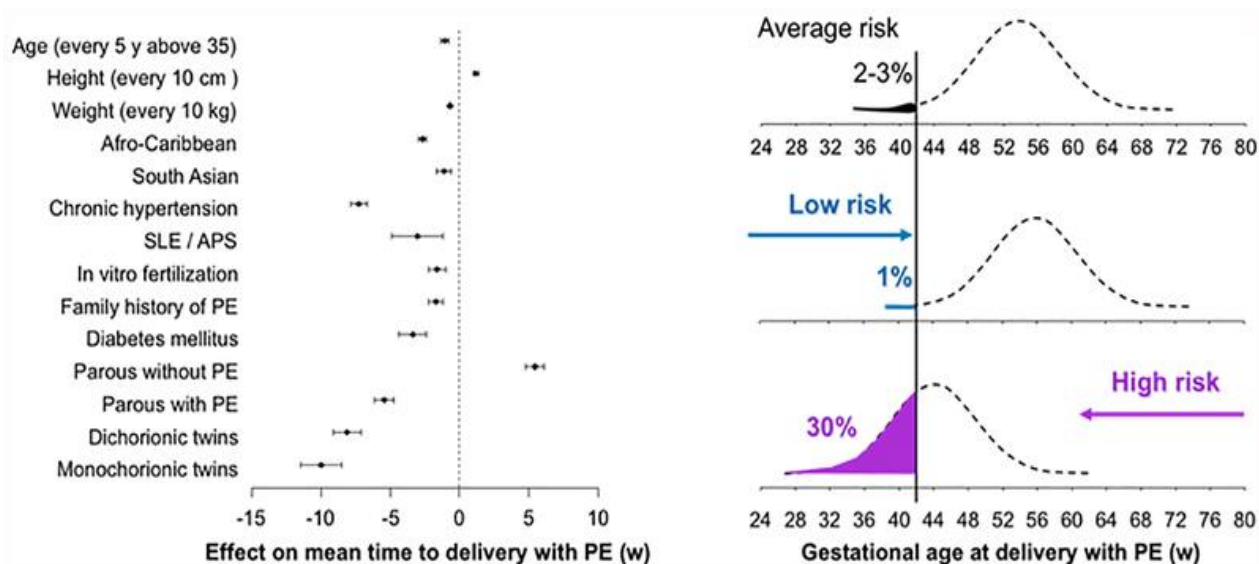
Przeprowadzone w 14 krajach w latach 2010-2013 badanie PROGNOSIS (PRediction of shortterm Outcomes in preGNant wOmen with Suspect PE Study) wykazało, że wśród kobiet w ciąży < 37 tygodnia stosunek sFlt-1/PLGF ≤ 38 może dokładnie wykluczyć prawdopodobieństwo rozwoju PE w kolejnym tygodniu, a wartość sFlt-1/PLGF > 38 może dokładnie przewidzieć wystąpienie PE w ciągu następnych 4 tygodni. Zastosowanie testu sFlt-1/PLGF w praktyce klinicznej może potencjalnie zmniejszyć częstość występowania niekorzystnych wyników ciąży zarówno u matki, jak i płodu, a także zmniejszyć koszty opieki zdrowotnej związane z niepotrzebną hospitalizacją kobiet z podejrzeniem stanu przedrzucawkowego. [56, 57]

W swojej publikacji z 2023 roku w International journal of molecular medicine. Velegrakis i wsp. prezentuje przegląd wielu prac pozytywnie oceniających wartość prognostyczną stosunku sFlt-1/PLGF u pacjentek z podejrzeniem stanu przedrzucawkowego. [57]

Z wywiadu przeanalizowałam takie parametry jak wiek matki, jej BMI, obecność cukrzycy, obecność przewlekłego nadciśnienia tętniczego, sposób zapłodnienia oraz wywiad wystąpienia preeklampsji w poprzedniej ciąży.

Wykorzystując test t-Student porównałam grupy wiekowe pacjentek u których wystąpiła i nie wystąpiła preeklampsja. Średni wiek pacjentek z PE wynosił 32,8 lat, a w grupie pacjentek bez PE – 31,4 lata. Różnica ta okazała się nieistotna statystycznie ($p=0,3372$). Oznacza to, że nie udało mi się pokazać istotnego wpływu wieku matki na rozwój PE [Tab. 5]

W 2015 roku Wright i wsp. opracował model konkurencyjnego ryzyka w badaniach przesiewowych w kierunku stanu przedrzucawkowego według cech matki i historii choroby. W modelu tym założyli, że gdyby ciąża trwała bezterminowo, u każdej kobiety niezależnie od wywiadu doszłoby do rozwinięcia stanu przedrzucawkowego (średnio byłby to 56 tydzień ciąży). Model ten jest modelem matematycznym, który opiera się na charakterystyce matki i wywiadzie medycznym w celu oszacowania indywidualnego dla pacjenta ryzyka stanu przedrzucawkowego. Takie czynniki jak: wiek matki, masa ciała, rasa czarna, przewlekłe nadciśnienie tętnicze, zapłodnienie in vitro i inne (ryc.7) przesuwają krzywą Gaussa rozkładu wieku ciążowego w momencie porodu w lewo (zwiększone ryzyko stanu przedrzucawkowego)- co oznacza, że z tych przyczyn PE pojawi się wcześniej. [58]



Ryc. 7

Konkurencyjny model ryzyka. Rozkład wieku ciążowego w momencie porodu.

W ciążach o niskim ryzyku PE rozkład wieku ciążowego jest przesunięty w prawo, a w większości ciąż poród nastąpi przed rozwojem PE. W ciążach z wysokim ryzykiem rozwinięcia PE rozkład jest przesunięty w lewo. Ryzyko wystąpienia PE w określonym tygodniu ciąży jest określony przez pole pod krzywą rozkładu. (Diagram zaczerpnięty z Wright et al.[58])

W krajach wysokorozwiniętych zaawansowany wiek kobiety ciężarnej AMA- advanced maternal age (>35rż) jest spotykany coraz częściej, coraz więcej kobiet z różnych przyczyn decyduje się na późne macierzyństwo.

Według raportu ONZ z 2015 r. średni wiek rozrodczy w krajach rozwiniętych wzrósł w ciągu ostatnich 3 dekad. Na przykład w Europie wzrósł z 26,5 roku w latach 1980–1985 do 29,4 lat w latach 2010–2015. [59]

Dane zarówno z badań rejestru populacji, jak i dużych badań kohortowych wykazały, że AMA wiąże się z wieloma niekorzystnymi wynikami ciąży, w tym z poronieniem, nieprawidłowościami chromosomalnymi, urodzeniem martwego dziecka, ograniczeniem wzrostu płodu (FGR), przedwczesnym porodem, stanem przedrzucawkowym, cukrzycą ciążową (GDM) i zwiększoną częstością cesarskich cięć. W 1983 roku Richard Naeye jako pierwszy zajął się analizą związku między zaawansowanym wiekiem matki a potencjalnymi niekorzystnymi skutkami ciąży [59]

Zaawansowany wiek matki, zdefiniowany jako wiek ≥ 35 lat w momencie porodu wiąże się z 1,2 do 3-krotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju PE [60]

W swojej pracy „Clinic characteristics of women with advanced maternal age and perinatal outcomes”. Chen Y, Zheng XL, Wu SW, Zhang WY zrekrutowali 3 151 kobiet w zaawansowanym wieku (≥ 35 r.) i 6 098 kobiet w wieku poniżej 35 lat, które rodziły w Szpitalu Położniczo-Ginekologicznym w Pekinie w 2016 r. Zebrano wywiad i wyniki okołoporodowe, aby podzielić je na 3 grupy w zależności od wieku matki w dniu porodu: Grupa 1 (w wieku 35-39 lat, 2 683 przypadki), Grupa 2 (≥ 40 lat, 366 przypadków) i grupa kontrolna (w wieku < 35 lat, 6 098 przypadków). Przeanalizowano związek między wiekiem matki a niekorzystnymi wynikami okołoporodowymi, w tym zaburzeniami nadciśnieniowymi wiktającymi ciążę. Wzięto także pod analizę odsetek przedciążowej otyłości (29,67%, 27,05%, 18,47%), powikłań związanych z istnieniem mięśniaków (14,83%, 19,95%, 5,64%), które porównano w trzech grupach wiekowych, a różnice były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Częstość występowania wad chromosomalnych płodu (1,23%, 3,01%, 0,36%) i wad rozwojowych płodu (1,94%, 4,37%, 0,48%) zwiększała się wraz z wiekiem matki, przy różnicach istotnych statystycznie ($p < 0,01$). Porównano chorobowość zaburzeń nadciśnieniowych (9,84%, 13,11%, 9,23%), cukrzycy przedciążowej (1,83%, 2,19%, 0,72%), cukrzycy ciążowej (22,70%, 28,42%, 14,87%), przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (25,57%, 19,40%, 31,42%), łożyska przodującego (2,05%, 2,46%, 0,92%), porodu przedwczesnego (8,35%, 11,20%, 5,51%), a różnice także były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Odsetek noworodków urodzonych w terminie, przeniesionych na OITN (9,63%, 11,48%, 5,21%) miał statystycznie istotną różnicę ($p < 0,05$) [61]

Otyłość zawsze wiąże się z niekorzystnymi wynikami położniczymi, kobiety z BMI > 35 są znacznie częściej narażone na powikłania takie jak nadciśnienie ciążowe, stan przedrzucawkowy, cukrzyca ciążowa, dystocja barkowa podczas porodu, konieczność indukcji porodu, urodzenie dziecka z makrosomią oraz porodu operacyjnego, co w swojej pracy „Maternal obesity and obstetric outcomes in the tertiary reference center” udowodnili Ramoniené G i wsp. [62]

Obserwacji poddałam 137 pacjentek, którym wyliczyłam BMI na podstawie wzrostu i wagi w pierwszym trymestrze ciąży. Średni wskaźnik BMI w grupie badanej wynosi 29.5 (zakres 17,2-47,3), a w kontrolnej 24.6 (zakres 17,7-40,8). W grupie badanej BMI było istotnie wyższe

($p < 0.0001$) Zakres BMI był bardzo zróżnicowany od 17,2 (niedowaga) do 47,3 (skrajna otyłość) [Tab. 1]. W takiej sytuacji spojrzeć należy na zakres kwartyli : 22,39- 31,56 (mediana - 26,8), który pokazuje że w badanej przez mnie grupie ciężarnych większość kobiet miała BMI < 35 . U pacjentek z grupy wystąpienia PE średnie BMI wynosiło- 29,5 (zakres 22,6-43,3) z kolei w grupie bez PE- 27,4 (zakres 17,2- 47,3). Wynik ten okazał się nieistotny statystycznie ($p = 1,845$) [Tab.5]

W moim badaniu zaciekało mnie również jaki wpływ masa ciała pacjentek wywiera na wartości badań biochemicznych. Okazało się, że BMI koreluje istotnie ($p < 0,05$) i ujemnie ($R < 0$) z beta-hCG i sFLT-1, a więc im wyższe BMI, tym niższe beta-hCG i sFLT-1 [Tab. 16]

Nie udało mi się znaleźć korelacji między BMI, a wartością PLGF i PAPP-A ($p > 0,005$). [Tab.16]

Kolejną zmienną, wynikającą z wywiadu matki którą analizowałam był wywiad PE w poprzedniej ciąży (14,6% badanych pacjentek). W wielu pracach badawczych opisywano ogromny wpływ wywiadu PE na szacowanie ryzyka ponownego wystąpienia tego powikłania. Tak jak w przypadku przewlekłego nadciśnienia tętniczego, wywiad PE zaliczamy do wysokich czynników ryzyka rozwoju PE. W mojej pracy udało mi się wykazać istotny statystycznie związek obciążonego wywiadu PE i wystąpienia PE w okresie okołoporodowym ($p = 0,0058$). Na 16 pacjentek u których wystąpiła PE w obecnej ciąży, aż 6 deklarowało wystąpienie tego powikłania w przynajmniej jednej z poprzednich ciąż, co stanowiło 37,5 % kobiet z PE [Tab.5]

Kolejnym celem mojej pracy było wykazanie korelacji wystąpienia PE u pacjentek po zapłodnieniu pozaustrojowym. Grupa pacjentek po in vitro liczyła 3 ciężarne (w wieku 30, 31 i 39 lat) czyli 2,2% badanych kobiet. Żadna z tych pacjentek nie rozwinęła stanu przedrzucawkowego w przebiegu ciąży. [Tab.5] Jednakże wiele innych badań dostępnych w literaturze udowadnia związek między zapłodnieniem pozaustrojowym, a ryzykiem rozwinęcia PE w przebiegu ciąży (podwaja ryzyko PE). Ryzyko wystąpienia PE jest zwiększone u kobiet narażonych na hiperestrogenowe leki stymulujące jajniki niezależnie od rodzaju ART, w porównaniu z pacjentkami z zapłodnieniem spontanicznym. Wysoki poziom estrogenów w okresie implantacji może prowadzić do zaburzeń krążenia maciczno-łożyskowego [60].

Aby udowodnić taką zależność należałoby zwiększyć liczebność grupy pacjentek po zapłodnieniu pozaustrojowym.

Badanie przeprowadzone i opisane w czasopiśmie „Placenta” w styczniu 2020 roku przez Jing Gui i wsp. pt. „In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia” ukazuje ten właśnie związek. Badanie przeprowadzono na ogromnej (114485) grupie ciężarnych kobiet, z czego 4% stanowiły pacjentki po in vitro. W całej badanej grupie odnotowano 1339 przypadków PE, przy czym częstość tego powikłania była znacznie wyższa w grupie in vitro w porównaniu z ciążami samoistnymi (6,1% vs. 1,0%, $p < 0,01$). Częściej w grupie po in vitro występowała również ciężka PE (40% vs. 24,1%, $p = 0,025$), niewydolność łożyska oraz częstsze krwawienia w pierwszym trymestrze ciąży. Być może zapłodnienie pozaustrojowe wiąże się z częstszym występowaniem PE poprzez wadliwą implantację łożyska, a w konsekwencji jego niewydolnością. [63]

W grupie pacjentek poddanej analizie 60,5% pacjentek przyjmowała kwas acetylosalicylowy (ASA). Z tej grupy u 7 (13,5%) kobiet rozwinęła się PE. W grupie pacjentek bez ASA zanotowałam 8 (23,5%) przypadków PE. Różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,2290$). Brak istotnych różnic można wytłumaczyć faktem, iż co najmniej połowa badanych pacjentek z grupy zwiększonego ryzyka przyjmowała kwas acetylosalicylowy już w okresie wykonywanych badań pierwszego trymestru.

Powyższa praca wskazuje na ważność i celowość każdego elementu badania przesiewowego w kierunku stanu przedrzucawkowego stosowanego powszechnie w pierwszym trymestrze ciąży. Wykazano zależności pomiędzy wzrostem ryzyka preeklampsji, a niską wartością osoczkowego białka A związanego z ciążą (PAPP-A) i łożyskowego czynnika wzrostu (PLGF), podwyższonym średnim PI tętnic macicznych (śr. PI UtA) oraz podwyższonym średnim ciśnieniem tętniczym (MAP). Ciekawym wnioskiem jest brak znaczenia przepływu w przewodzie żylnym oraz wartości beta- HCG w przewidywaniu preeklampsji w pierwszym trymestrze. Niezaprzeczalnie badanie przesiewowe w kierunku PE powinno łączyć ze sobą wywiad chorobowości matki, jej charakterystykę oraz badania biofizyczne i biochemiczne, a każdy wymieniony element jest nierozdzielalną składową tego badania.

Przyjmuje się, że stan w jakim znajduje się kobieta w ciąży jest oknem, przez które możemy wejrzeć w jej przyszłość. Chociaż objawy PE pojawiają się zwykle w późnej ciąży, to decydująca zmiana, która leży u podstaw preeklampsji, istnieje już we wczesnej ciąży lub nawet przed zapłodnieniem i może trwać przez całe życie. Odpowiednio wczesne przewidywanie i zapobieganie temu powikłaniu oraz odpowiednia długoterminowa opieka nad kobietą po ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym powinny być ważnym celem opieki prenatalnej. Od czerwca 2024r badaniem pierwszego trymestru objęte są wszystkie kobiety ciężarne, niezależnie od ich wieku i wywiadu. Każda kobieta powinna już na początku ciąży zdobyć informację nie tylko na temat ryzyka aberracji u swojego dziecka, ale także ryzyka preeklampsji, ograniczenia wzrastania płodu i porodu przedwczesnego, tym bardziej że znając to ryzyko można skutecznie temu zapobiegać.

8. Wnioski

1. Podwyższone wartości markerów wystąpienia preeklampsji stwierdzone podczas badania przesiewowego w I trymestrze ciąży zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia stanu przedrzucawkowego w przebiegu ciąży oraz ryzyko porodu przedwczesnego.
2. Powszechnie używane w skriningu PE markery biochemiczne takie jak PAPP-A i PLGF wykazują przydatność kliniczną w szacowaniu ryzyka wystąpienia preeklampsji
3. Powszechnie używane w badaniu przesiewowym PE w I trymestrze ciąży markery biofizyczne takie jak średnia wartość indeksu pulsacji w obu tętnicach macicznych (śr. PI U_{tA}) oraz średnie ciśnienie tętnicze (MAP) mają przydatność kliniczną.
4. U pacjentek starszych (≥ 35 rż), obciążonych nadciśnieniem przewlekłym oraz obciążonych preeklampsją w poprzedniej ciąży istotnie rośnie prawdopodobieństwo wystąpienia tego powikłania w ciąży obecnej. Fakt ten jest cenną informacją dla lekarzy, którzy nie mają możliwości korzystania z kalkulatora do obliczenia ryzyka PE, a ewentualne wdrożenie profilaktyki opierają jedynie na wywiadzie i czynnikach ryzyka.
5. Zwiększone ryzyko PE szacowane w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa prawdopodobieństwo porodu drogą cięcia cesarskiego 2,5- krotnie, natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia porodu przedwczesnego ponad 4- krotnie.

9. Streszczenie

9.1. Streszczenie w języku polskim

Dysfunkcja łożyska niesie za sobą poważne konsekwencje zarówno dla matki, jak i dla płodu. Przewlekła niedomoga tak ważnego w przebiegu ciąży narządu może prowadzić do choroby nadciśnieniowej w tym stanu przedrzucawkowego, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu i powikłań ciąży takich jak przedwczesnego oddzielenia łożyska czy porodu przedwczesnego. Stan przedrzucawkowy dotyka od 2% do 8% wszystkich ciąż i jest istotną przyczyną zachorowalności i umieralności matek i noworodków, szczególnie gdy ma miejsce we wczesnym okresie ciąży.

Skrining w kierunku stanu przedrzucawkowego obejmuje połączenie klinicznych czynników ryzyka, wywiadu chorobowego, pomiarów średniego ciśnienia tętniczego matki (MAP), wskaźnika pulsacji tętnic macicznych (UtA PI) i biomarkerów angiogennych we krwi matki- stężenia łożyskowego czynnika wzrostu w surowicy (PLGF) i osoczonego białka A związanego z ciążą (PAPP-A)

Badanie przeprowadzono w latach 2021-2022 w Poradni badań prenatalnych Katedry i Kliniki Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej Collegium Medicum UMK w Toruniu, w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 im. dr J. Bizuela w Bydgoszczy. Każdej pacjentce wykonano USG I trymestru zgodnie z wytycznymi Fetal Medicine Foundation, w tym przepływy krwi w tętnicach macicznych, dokonano pomiarów ciśnienia tętniczego oraz pobrano krew na badanie biochemiczne. Poddano analizie wyniki badania przesiewowego w kierunku PE u 137 pacjentek w pierwszym trymestrze ciąży, a następnie na podstawie karty wypisowej lub telefonicznie uzyskano informacje na temat dalszego przebiegu ciąży.

W niniejszej pracy wykazano przydatność każdego elementu badań przesiewowych przeprowadzanych w pierwszym trymestrze ciąży. Podwyższone ryzyko wystąpienia PE stwierdzone podczas badania przesiewowego w I trymestrze ciąży zwiększa nie tylko prawdopodobieństwo wystąpienia stanu przedrzucawkowego w przebiegu tej ciąży, ale wpływa także na zwiększoną częstość porodu drogą cesarskiego cięcia i porodu przed 37 tygodniem ciąży. Powszechnie używane w skriningu PE markery biochemiczne takie jak PAPP-A i PLGF mają udowodnioną w tym badaniu przydatność kliniczną. (Im niższe wartości PAPP-A i PLGF tym większe ryzyko PE) Udowodniono także przydatność markerów biofizycznych takich jak średnie ciśnienie tętnicze MAP oraz średni przepływ przez tętnice

maciczne. Poza tym analizowano cechy i wywiad pacjentki. U pacjentek chorujących na przewlekłe nadciśnienie tętnicze, pacjentek w zaawansowanym wieku (>35rż) oraz z obciążonym wywiadem preeklampsji w poprzedniej ciąży istotnie rośnie ryzyko stanu przedrzucawkowego szacowanego w pierwszym trymestrze ciąży. Nie wykazano natomiast przydatności beta- hCG oraz przepływu w przewodzie żylnym w szacowaniu ryzyka preeklampsji. Ciężarne, u których w przebiegu ciąży wystąpił stan przedrzucawkowy istotnie częściej rodziły przed 37 tygodniem ciąży, drogą cesarskiego cięcia i częściej występowała konieczność wykonania cięcia cesarskiego w trybie nagłym.

9.2. Summary

Placental dysfunction has serious consequences for both the mother and the fetus. Chronic dysfunction of such an important organ can lead to hypertensive diseases, including preeclampsia, intrauterine fetal growth restriction and pregnancy complications such as premature placental abruption or preterm birth. Preeclampsia affects between 2% and 8% of all pregnancies and is a significant cause of maternal and neonatal morbidity and mortality, especially when it occurs early in pregnancy.

Screening for preeclampsia involves a combination of clinical risk factors, medical history, maternal mean blood pressure (MAP), uterine artery pulsation index (UtA-PI) and maternal angiogenic biomarkers – placental growth factor (PLGF) and plasma pregnancy-associated protein A (PAPP-A).

The study was conducted in 2021-2022 at the Prenatal Testing Clinic of the Department and Clinic of Obstetrics, Gynecology and Gynecological Oncology of the Collegium Medicum Nicolaus Copernicus University in Toruń, at the Dr J. Biziel University Hospital No. 2 in Bydgoszcz.

The results of PE (preeclampsia) screening in 137 patients in the first trimester of pregnancy were analysed, and then, either on the basis of a discharge card or by phone contact, information on the further fate of their pregnancies was obtained by the patients. Each

patient underwent a first-trimester ultrasound in accordance with the guidelines of the Fetal Medicine Foundation, including uterine artery flows, blood pressure measurements, and blood samples for biochemical testing.

This study demonstrates the usefulness of each element of screening in the first trimester of pregnancy. An increased risk of PE found during screening in the first trimester of pregnancy not only increases the likelihood of preeclampsia in the course of pregnancy, but also affects the increased frequency of delivery by caesarean section and delivery before 37 weeks of pregnancy. Biochemical markers commonly used in PE screening, such as PAPP-A and PLGF, have been proven to be clinically useful in this study. (The lower the PAPP-A and PLGF values, the higher the risk of PE). Biophysical markers such as mean arterial pressure (MAP) and mean flow through the uterine arteries have also been proven. In addition, the patient's characteristics and history were analyzed. In patients suffering from chronic hypertension, patients of advanced age (>35 years of age) and with a history of preeclampsia in a previous pregnancy, the risk of preeclampsia estimated in the first trimester of pregnancy increases significantly. However, the usefulness of beta-hCG and ductus venous flow in estimating the risk of preeclampsia has not been demonstrated. Pregnant women with preeclampsia in the course of pregnancy were significantly more likely to give birth before the 37th week of pregnancy, by caesarean section, and more often had to perform an emergency caesarean section.

10. Piśmiennictwo użyte w pracy.

- [1] Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1108-S1119. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32835720.
- [2] Andrzej Bacz. Stan przedrzucawkowy i rzucawka. *Medycyna Praktyczna*, maj 2017r.
- [3] Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):391-403. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21333604.
- [4] Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008 Jul 17;359(3):262-73. doi: 10.1056/NEJMoa0706475. PMID: 18635431.
- [5] Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003497.
- [6] Johnson JD, Louis JM. Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature.. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S876-S885. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.038. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32717255.
- [7] Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension.* 2020 Apr;75(4):918-926. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32063058; PMCID: PMC7098437
- [8] The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. *Pregnancy Hypertens.* 2018,
- [9] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for

International Practice. Hypertension. 2018 Jul;72(1):24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803. PMID: 29899139.

[10] Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008. Epub 2021 Oct 9. PMID: 35066406.

[11] Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):771-781. doi: 10.1097/AOG.0000000000000472. PMID: 25198279.

[12] Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.019. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23973398.

[13] WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011. PMID: 23741776.

[14] Elawad T, Scott G, Bone JN, Elwell H, Lopez CE, Filippi V, et al. PRECISE Network. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: Comparison with the evidence. *BJOG*. 2024 Jan;131(1):46-62. doi: 10.1111/1471-0528.17320. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36209504.

[15] ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Jul;132(1):e44-e52. doi: 10.1097/AOG.0000000000002708. PMID: 29939940.

[16] Kornacki Jakub, Wirstlein Przemysław, Skrzypczak Jana. Ocena przepływów krwi w tętnicach macicznych w pierwszej połowie ciąży u pacjentek z trombofilią. *Ginekol Pol*. 2012, 83, 916-921

[17] Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jun;35(6):662-70. doi: 10.1002/uog.7628. PMID: 20232288.

[18] Redman CW. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta*. 1991 Jul-Aug;12(4):301-8. doi: 10.1016/0143-4004(91)90339-h. PMID: 1946241.

- [19] Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens*. 1991 Aug;4(8):700-8. doi: 10.1093/ajh/4.8.700. PMID: 1930853.
- [20] Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3 Pt 2):718-22. doi: 10.1161/01.hyp.38.3.718. PMID: 11566964.
- [21] Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1071-S1097.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32682859.
- [22] Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jun 25. PMID: 31498578.
- [23] Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Feb;61(2):168-180. doi: 10.1002/uog.26032. PMID: 35816445.
- [24] Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, et al. Prediction of preeclampsia-related adverse Outcomes with the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine: a Real-World Study. *Hypertension*. Volume 77, Number 2, 2021;
- [25] Lecarpentier E, Zsengellér ZK, Salahuddin S, Covarrubias AE, Lo A, et al. Total Versus Free Placental Growth Factor Levels in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Hypertension*. 2020 Sep;76(3):875-883. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15338. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32654553.
- [26] Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PlGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2019 Nov;74(5):1124-1135. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31522621.
- [27] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):672-83. doi: 10.1056/NEJMoa031884. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14764923.

- [28] Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017 Dec;31(12):782-786. doi: 10.1038/jhh.2017.61. Epub 2017 Aug 24. PMID: 29115294; PMCID: PMC5680413.
- [29] Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Nov;32(6):732-9. doi: 10.1002/uog.6244. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Feb;33(2):249. PMID: 18956425.
- [30] Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Feb;61(2):168-180. doi: 10.1002/uog.26032. PMID: 35816445.
- [31] Crosley EJ, Durland U, Seethram K, MacRae S, Gruslin A, Christians JK. First-trimester levels of pregnancy-associated plasma protein A2 (PAPP-A2) in the maternal circulation are elevated in pregnancies that subsequently develop preeclampsia. *Reprod Sci*. 2014 Jun;21(6):754-60. doi: 10.1177/1933719113512532. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24336677; PMCID: PMC4016723.
- [32] Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. 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 Oct;191(4):1446-51. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.052. PMID: 15507981.
- [33] Foundation of Fetal Medicine. Risk assessment: risk of preeclampsia. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>
- [34] Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008. Epub 2021 Oct 9. PMID: 35066406.
- [35] O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks

gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan;214(1):103.e1-103.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.034. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26297382.

[36] Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jul;223(1):12-23.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1247. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733203.

[37] Ansbacher-Feldman Z, Syngelaki A, Meiri H, Cirkin R, Nicolaides KH, Louzoun Y. Machine-learning-based prediction of pre-eclampsia using first-trimester maternal characteristics and biomarkers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Dec;60(6):739-745. doi: 10.1002/uog.26105. PMID: 36454636.

[38] Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):128-32. doi: 10.1002/uog.5315. PMID: 18457355.

[39] Kosinski P, Sarzynska-Nowacka U, Fiolna M, Wielgos M. The practical use of acetylsalicylic acid in the era of the ASPRE trial. Update and literature review. *Ginek Pol.* 2018;89(2):107-111. doi: 10.5603/GP.a2018.0018. PMID: 29512816.

[40] Pietryga M., Brązert J. *Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii: Exemplum.* Poznań 2012.

[41] Charakterystyka produktu leczniczego Aspirin Cardio, tabl. 100mg. www.chpl.com.pl

[42] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28657417.

[43] DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. 2023 Apr 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 30855814.

[44] Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Crit Care.* 2016 Sep 10;20(1):271. doi: 10.1186/s13054-016-1438-7. Erratum in: *Crit Care.* 2017 Jan 26;21(1):16. doi: 10.1186/s13054-016-1571-3. PMID: 27613307; PMCID: PMC5018186.

[45] Bochenek A., Reicher M. *Anatomia człowieka tom IV.* PZWL 1958

[46] Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers*. 2015;2015:679730. doi: 10.1155/2015/679730. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25972623; PMCID: PMC4418013.

[47] Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka dotyczące badań przesiewowych oraz diagnostycznych badań genetycznych wykonywanych w okresie prenatalnym. 2022 rok.

[48] Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Oct;42(4):478-9. doi: 10.1002/uog.12366. Epub 2013 May 8. PMID: 23658028.

[49] Salvesen K, Abramowicz J, Ter Haar G, Miloro P, Sinkovskaya E, Dall'Asta A, et al. Board of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG statement on the safe use of Doppler for fetal ultrasound examination in the first 13 + 6 weeks of pregnancy (updated). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jun;57(6):1020. doi: 10.1002/uog.23610. PMID: 34077607.

[50] Bhide A, Acharya G, Baschat A, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Aug;58(2):331-339. doi: 10.1002/uog.23698. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34278615.

[51] Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(1):42-8. doi: 10.1159/000335366. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22248988.

[52] Zhu J, Zhang J, Syaza Razali N, Chern B, Tan KH. Mean arterial pressure for predicting preeclampsia in Asian women: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2021 Aug 13;11(8):e046161. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046161. PMID: 34389562; PMCID: PMC8365796.

[53] Hantoushzadeh S, Ahangari R, Balaneji SS, Ghamari A, Hashemnejad M, Piri S. Correlation of Fetal Heart Rate, Uterine Artery Pulsatility Index, Pregnancy Associated Plasma Protein-A and Crown-Rump Length in Pre-eclampsia - a Prospective Cohort Study. *Maedica (Bucur)*. 2023 Mar;18(1):50-54. doi: 10.26574/maedica.2023.18.1.50. PMID: 37266467; PMCID: PMC10231157.

- [54] Zhang X, Huangfu Z, Shi F, Xiao Z. Predictive Performance of Serum β -hCG MoM Levels for Preeclampsia Screening: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 10;12:619530. doi: 10.3389/fendo.2021.619530. PMID: 34177797; PMCID: PMC8223748.
- [55] Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):743-750. doi: 10.1002/uog.19039. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29536574.
- [56] Bokuda K, Ichihara A. Preeclampsia up to date-What's going on? *Hypertens Res*. 2023 Aug;46(8):1900-1907. doi: 10.1038/s41440-023-01323-w. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37268721; PMCID: PMC10235860.
- [57] Velegrakis A, Kouvidi E, Fragkiadaki P, Sifakis S. Predictive value of the sFlt-1/PIGF ratio in women with suspected preeclampsia: An update (Review). *Int J Mol Med*. 2023 Oct;52(4):89. doi: 10.3892/ijmm.2023.5292. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37594116; PMCID: PMC10500221.
- [58] Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul;213(1):62.e1-62.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.018. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25724400.
- [59] Attali E, Yogev Y. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Jan;70:2-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.006. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32773291.
- [60] Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep;146(3):390-391. doi: 10.1002/ijgo.12892. PMID: 31111484; PMCID: PMC6944283.
- [61] Chen Y, Zheng XL, Wu SW, Zhang WY. Clinic characteristics of women with advanced maternal age and perinatal outcomes *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2017 Aug 25;52(8):508-513. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.08.002. PMID: 28851166.

[62] Ramonienė G, Maleckienė L, Nadišauskienė RJ, Bartusevičienė E, Railaitė DR, Mačiulevičienė R, et al. Maternal obesity and obstetric outcomes in a tertiary referral center. *Medicina (Kaunas)*. 2017;53(2):109-113. doi: 10.1016/j.medici.2017.03.003. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28462873.

[63] Gui J, Ling Z, Hou X, Fan Y, Xie K, Shen R. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta*. 2020 Jan 1;89:50-57. doi: 10.1016/j.placenta.2019.09.011. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31675490.

11. Załączniki

11.1. Skan zgody Komisji Bioetycznej

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 416/2020

Bydgoszcz, 29.09.2020 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH — GCP\

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu 29.09.2020 r. przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

prof. dr hab. n. med. Mariusz Dubiel
Katedra Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

- prof. dr hab. n. med. Mariusz Dubiel, lek. Magdalena Karpów- Greiner, dr n. med. Szymon Bednarek, lek. Marta Sekielska- Domanowska, lek. Anna IwanickaPiotrowska,

w sprawie badania:

„Przydatność oznaczenia biofizycznych (indeks pulsacji tętnic macicznych) i biochemicznych (PLGF, sFLT1) markerów stanu przedrzucawkowego (PE) w pierwszym trymestrze ciąży (11+0- 13+6hbd) u ciężarnych z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

poinformowania na piśmie uczestników badania w tym również uczestników stanowiących grupę kontrolną o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania, a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej pozytywnej opinii o badaniu; •
zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej, nie są osobami pozbawionymi wolności, nie pozostają w zależności służbowej, dydaktycznej lub innej z prowadzącym badanie;

UWAGA! Uczestnicy badania stanowiący grupę kontrolną nie mogą być rekrutowani spośród studentów lub pracowników podlegających zależności służbowej lub dydaktycznej z badaczami.

zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych uczestników badania, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach;

2 • sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu w ramach jednego dokumentu.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; Nr historii choroby pacjenta (L.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także

klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, zgodnie z obowiązującym prawem (RODO).

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (29.09.2020 r.) do końca 2021 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.



Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej



Otrzymuje:

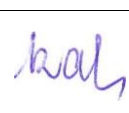
prof. dr hab. n. med. Mariusz Dubiel

Katedra Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej

Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

Lista obecności na
posiedzeniu Komisji Bioetycznej

w dniu 29.09.2020 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący medycyna sądowa	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Zygas	Z — ca przewodniczącego prawniczka	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca	
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń	pediatria, nefrologia	

5.	Prof. dr hab. nmed. Marek (Grabiec	położnictwo, ginekologia onkologiczna	
6.	Prof. dr hab. med. \Włodarczyk	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pmvlak-Osińska, prof. UMK	organizacja ochrony zdrowia, otolaryngologia	
8.	Prof. dr hab. n lmed. Maria Kłopocka	choroby wewnętrzne, gastroenterologia	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	duchowny	<i>Szukał</i>
10.	Dr n. med. Radosław Staszak-Kowalska	pediatria, choroby płuc	<i>Staszak</i>
11.	Mgr prawa Patrycja P rzezicka	prawniczka	<i>Przezicka</i>
12.	Mgr farm. ndra Adannczyk	farmaceutka	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczyk0\vska	pielęgniarska	

11.2. Wykaz rycin

1. Ryc. 1. Rozgałęzienia tętnicy macicznej (wg www.fetalmedicine.com)
2. Ryc. 2 . Analiza krzywej charakteryzującej przepływ krwi
3. Ryc. 3. (a) Identyfikacja gałęzi wstępującej t. macicznej w części okołoszyjkowej, (b) Charakterystyczny kształt fali przepływu w t. macicznej, na podstawie którego obliczono indeks pulsacji.
4. Ryc. 4. Fala przepływu w tętnicy macicznej.
5. Ryc. 5. Krzywe ROC markerów biofizycznych.
6. Ryc.6. Krzywe ROC markerów biochemicznych.
7. Ryc 7. Konkurencyjny model ryzyka. Rozkład wieku ciążowego w momencie porodu.

11.3. Wykaz tabel

1. Tabela 7. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem wieku ciężarnej, rodności, BMI matki, cukrzycy u matki, nadciśnienia tętniczego przewlekłego u matki, występowania stanu przedrzucawkowego w poprzedniej ciąży, zapłodnienia in vitro oraz przyjmowania Acardu.
2. Tabela 2. Charakterystyka porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem oznaczeń biochemicznych.
3. Tabela 3. Charakterystyka porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem oznaczeń biofizycznych.
4. Tabela 4. Charakterystyka porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem parametrów dotyczących porodu i stanu noworodka
5. Tabela 5. Wpływ wybranych parametrów na wystąpienie stanu przedrzucawkowego w okresie okołoporodowym.
6. Tabela 6 Wpływ wybranych parametrów na wystąpienie stanu przedrzucawkowego w okresie okołoporodowym cd.
7. Tabela 7. Wpływ obecności preeklampsji na stan noworodka
8. Tabela 8 Charakterystyka porównawcza wystąpienia stanu przedrzucawkowego u pacjentek z grupy zwiększonego ryzyka z uwzględnieniem przyjmowania Acardu.
9. Tabela 9. Analiza korelacji parametrów biochemicznych, a wzrost ryzyka PE szacowanego w I trymestrze ciąży (R-współczynnik korelacji).
10. Tabela 10. Analiza korelacji parametrów biochemicznych, a wystąpienie PE w okresie okołoporodowym.
11. Tabela 11. Wpływ wybranych parametrów biofizycznych i charakterystyki matki na ryzyko PE szacowane w I trymestrze ciąży – analiza regresji.

12. Tabela 12. Wpływ zwiększonego ryzyka PE szacowanego w I trymestrze ciąży na sposób porodu.
13. Tabela 13. Wpływ zwiększonego ryzyka PE szacowanego w I trymestrze ciąży na wystąpienie porodu przedwczesnego (przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży)
14. Tabela 14. . Zwiększone ryzyko wystąpienia PE szacowane w I trymestrze ciąży, a wystąpienie PE w okresie okołoporodowym.
15. Tabela 15. Wpływ wystąpienia stanu przedrzucawkowego w okresie okołoporodowym na poród przedwczesny i sposób porodu.
16. Tabela 16. Zależność wieku matki, BMI, MAP, PI DV, sr.PI UtA , a poziom markerów biochemicznych: beta-HCG, PAPP-A, PLGF, sFLT1 oraz stosunku sFLT1\PLGF (R-współczynnik korelacji).
17. Tabela 17. Zależność stosunku wartości sFlt1/PLGF > 38, a ryzyko wystąpienia PE szacowane w pierwszym trymestrze ciąży oraz wystąpienie PE okołoporodowo.
18. Tabela 18. Analiza ROC markerów biofizycznych.
19. Tabela 19. Analiza ROC markerów biochemicznych.