

lek. Robert Brawura-Biskupski-Samaha

**Ocena przepływu w tętnicy wątrobowej płodu w diagnostyce
prenatalnej**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w zakresie medycyny**

Promotor: dr hab.n.med. Dorota Bomba-Opoń

I Klinika i Katedra Położnictwa i Ginekologii



**Obrona rozprawy doktorskiej
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Warszawa 2019

Ocena przepływu w tętnicy wątrobowej płodu w diagnostyce prenatalnej

Wstęp:

W ostatnich dziesięcioleciach zaproponowano nowe podejście do opieki perinatalnej, kładąc nacisk na intensyfikację diagnozy i przewidywania niekorzystnych wyników ciąży w I trymestrze. Podejście to pozwala na określenie ryzyka poszczególnych powikłań ciąży na jej początku, i dzięki temu modyfikację schematu opieki perinatalnej oraz zastosowanie odpowiedniej profilaktyki. Wczesne wyodrębnienie grupy ryzyka jest możliwe dzięki połączeniu markerów biochemicznych i biofizycznych, specyficznych dla określonej choroby lub powikłania.

Tętnica wątrobowa została opisana jako potencjalny marker nieprawidłowości chromosomowych w I trymestrze ciąży. Oceniano ją także u płodów z hipotrofią w III trymestrze ciąży. Nie była natomiast badana w I trymestrze ciąży jako potencjalny marker nieprawidłowości wzrastania.

Niektórzy autorzy uważają wątrobę za czwarty, preferencyjny organ płodu po mózgu, sercu i nadnerczach. Do funkcji wątroby należą m.in. detoksykacja metabolitów, magazynowanie glikogenu, synteza białek czy produkcja czynników wzrostu, które to zwiększają wzrastanie płodu. Dowiedziono, że wzmożony przepływ krwi przez wątrobę zwiększa wzrastanie płodu, podczas gdy zmniejszenie przepływu krwi przez ten narząd zmniejsza tempo proliferacji komórek wątrobowych, a co za tym idzie, wzrastanie płodu.

Tętnica wątrobowa (HA) może zatem odgrywać potencjalną rolę w zaburzeniach wzrastania płodu.

Cele pracy:

1. Ocena czynników matczynych wpływających na przepływ w HA płodu pomiędzy 11. a 14. Hbd
2. Ocena zmienności przepływu w HA płodu pomiędzy 11. a 14. Hbd w zależności od CRL i wyznaczenie zakresu norm.
3. Ocena korelacji pomiędzy przepływem w HA płodu pomiędzy 11. a 14.Hbd a markerami biochemicznymi.
4. Ocena zależności pomiędzy przepływem w HA płodu pomiędzy 11. a 14.Hbd a niską masą urodzeniową.
5. Ocena zależności pomiędzy przepływem w HA płodu pomiędzy 11. a 14. Hbd a dużą masą urodzeniową.

6. Ocena zależności pomiędzy przepływem w HA płodu pomiędzy 11. a 14.Hbd a powikłaniami ciąży.

Material i metodyka:

Badanie przeprowadzono na 339 ciężarnych, które zgłosiły się na badanie USG pierwszego trymestru (11⁺⁰ – 13⁺⁶ Hbd) w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2011-2013. Podczas tej wizyty zebrano niezbędne informacje na temat wieku pacjentki, rodności, sposobu zapłodnienia, nikotynizmu, aktualnej masy ciała itp. Dokonano również pomiaru ciśnienia tętniczego na każdym przedramieniu pacjentki od dwóch do czterech razy, a następnie obliczono średnie ciśnienie tętnicze (MAP).

Pobrano także próbkę krwi od każdej z badanych osób celem oznaczenia biomarkerów. Część krwi wykorzystano bezpośrednio do zintegrowanego testu przesiewowego (fBHCG i PAPP-A), a pozostałą objętość podzielono do 2 ml probówek Eppendorfa i zamrożono w -70 ° C (AFP, EPO 1, PIGF, LXA).

Podczas badania USG uzyskano pomiary długości ciemieniowo-siedzeniowej płodu (CRL), przezierności karkowej (NT), przepływu w przewodzie żylnym (DV), przepływu przez zastawkę trójdzielną (TR), wartości tętna płodu (FHR) oraz przepływu w tętnicach macicznych matki (UtA). Oprócz standardowych pomiarów zbadano przepływy przez tętnicę wątrobową płodu (HA) i obliczono jej wskaźnik pulsacji (PI) oraz maksymalną prędkość skurczową (PSV).

W okresie w którym trwało zbieranie danych wykonano 730 badań USG I trymestru i dokonano pobrania 520 próbek krwi. Grupę badaną stanowiło 339 pacjentek, u których dodatkowo zmierzono przepływ przez HA płodu. Z grupy badanej wyodrębniono grupę wzorcową 290 zdrowych ciężarnych, u których ciąża przebiegła bez powikłań i zakończyła się porodem w terminie.

W grupie badanej średni wiek matki wynosił 30 lat (SD = 4,24, 17-45), średnia masa 63 kg (SD = 11, 44-130), średni BMI 22,60 kg/m² (SD = 3,47 , 16,69-44,98), a średnie MAP 89,49 (SD = 7,68, 67,22-127,28). Ciąża była wynikiem naturalnego poczęcia w 325 przypadkach, inseminacji w 4, stymulacji owulacji bez IVF w 2 przypadkach i IVF w 8. W grupie badanej 137 kobiet było pierwotkami, a 202 wieloródkami, 312 było niepalących, a 24 paliły papierosy. Średni wiek ciąży w momencie porodu wynosił 38 Hbd (25-42 Hbd), a średnia masa porodowa noworodków 3361 g (420 - 4935 g).

Powikłania ciąży obejmowały cukrzycę (30 pacjentek), poród przedwczesny (30), nadciśnienie indukowane ciążą (10) oraz cholestazę ciężarnych (7).

W grupie badanej 179 pacjentek urodziło drogami i siłami natury, 5 drogami natury przy pomocy próżnociągu, a 137 ciąż zakończono cięciem cesarskim.

Wyniki:

Głównymi cechami matki, które były skorelowane z przepływem krwi w HA płodu w I trymestrze ciąży, były MAP i status palenia. Wzrost wartości MAP był ujemnie skorelowany z wartością HA PI u płodu ($p < 0,05$). U pacjentek które paliły zaobserwowano istotną statycznie, niższą średnią wartość płodowego HA PI (2,22, SD 0,36) w porównaniu ze średnią wartością HA PI dla niepalących (2,44, SD 0,44).

Ustalono zakresy referencyjne dla polskiej populacji:

Średnia wartość HA PSV dla całej grupy badanej wynosiła 10,34 cm/s (SD 2,48), dla 11.Hbd 9,76 cm/s (SD 2,32), dla 12. Hbd 10,31 cm/s (SD 2,46) oraz dla 13-14.Hbd 10,70 cm/s (SD 2,55). Dla całej grupy wzorcowej natomiast średnia wartość HA PSV wynosiła 10,35 cm/s (SD 2,47), dla 11.Hbd 9,78 cm/s (SD 2,22), dla 12.Hbd 10,27 cm/s (SD 2,43) oraz dla 13-14.Hbd 10,80 cm/s (SD 2,63).

Średni HA PI w całej grupie badanej wynosił 2,42 (SD 0,44), dla 11.Hbd 2,35 (SD 0,38), dla 12.Hbd 2,40 (SD 0,45) oraz dla 13 -14.Hbd 2,50 (SD 0,43). Średni HA PI w całej grupie wzorcowej wynosił 2,42 (SD 0,44), dla 11. Hbd 2,33 (SD 0,39), dla 12.Hbd 2,39 (SD 0,45) oraz 2,51 (SD 0,43) dla 13-14.Hbd.

Parametry przepływu krwi w tętnicy wątrobowej płodu nie wykazały korelacji z markerami biochemicznymi stosowanymi w zintegrowanym teście podwójnym (BHCG i PAPP-A) oraz z łożyskowym ludzkim czynnikiem wzrostu (PIGF). Ustalono dodatnią korelację pomiędzy poziomem alfa-fetoproteiny (AFP) i HA PSV, ujemną korelację pomiędzy erytropoetyną 1 (EPO 1) a HA PI, oraz dodatnią korelację pomiędzy lipoksyną-A (LXA) i HA PI.

Grupa badana oraz wzorcowa zostały podzielone na 3 podgrupy w oparciu o percentyl masy urodzeniowej: SGA (mały dla wieku ciążowego, <11 percentyla), AGA (odpowiedni dla wieku ciążowego, 11-89 percentyl) oraz LGA (duży dla wieku ciążowego, > 89 percentyla).

Średnia wartość HA PSV dla podgrupy SGA w grupie badanej wynosiła 10,38 cm/s (SD 2,14), dla AGA 10,38 cm/s (SD 2,56) i dla LGA 9,83 cm/s (SD 2,13).

Średnia wartość HA PSV dla podgrupy SGA w grupie wzorcowej wynosiła 10,63 cm/s (SD 2,15), dla AGA 10,39 cm/s (SD 2,53) oraz dla LGA 9,74 cm/s (SD 2,21).

Średnia wartość HA PI dla podgrupy SGA w grupie badanej wynosiła 2,26 (SD 0,42), dla AGA 2,44 (SD 0,44), a dla LGA 2,48 (SD 0,42). Średnia wartość HA PI dla podgrupy SGA w grupie wzorcowej wynosiła 2,15 (SD 0,34), dla AGA 2,44 (SD 0,44) oraz dla LGA 2,50 (SD 0,45).

Wartość HA PI była niższa w podgrupie SGA w porównaniu z pozostałymi podgrupami, zarówno w przypadku grupy badanej, jak i grupy wzorcowej, a różnica ta była istotna statystycznie.

Wnioski:

1. Nikotynizm oraz wyższe wartości MAP u matki mogą wpływać na zwiększenie przepływu w HA płodu w I trymestrze ciąży.
2. Wartości parametrów przepływu w HA zmieniają się wraz ze wzrostem CRL.
3. Wartości parametrów przepływu w HA płodu nie wykazują istotnych zależności z markerami biochemicznymi testu zintegrowanego I trymestru. Przepływ w HA płodu w I trymestrze może się wiązać ze stężeniem EPO 1, LXA oraz AFP u matki.
4. Niższe wartości HA PI płodu w I trymestrze ciąży mogą wiązać się z większym ryzykiem wystąpienia niskiej w stosunku do wieku ciążowego urodzeniowej masy płodu. Oznaczenie HA PI płodu w I trymestrze ciąży, będąc parametrem niezależnym od wartości markerów biochemicznych używanych obecnie, może stanowić potencjalny dodatkowy marker w kalkulacji ryzyka wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu.
5. Wyższe wartości HA PSV płodu w I trymestrze ciąży mogą wskazywać na wyższe ryzyko urodzenia dziecka z większą w stosunku do wieku ciążowego masą płodu.
6. Ocena przepływu w HA płodu w I trymestrze ciąży nie wydaje się być markerem występowania innych niż zaburzenia wzrastania płodu powikłań ciąży.



Dr hab. n. med.
Dorota A. Borna-Opon
Specjalista Położnictwa, Ginekologii i Perinatologii
1623567