



**UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2023 r.



**UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Sawa Wiśniewska-Cymbaluk

Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. Mariusz Dubiel

Bydgoszcz rok 2023

Pragnę podziękować swojemu promotorowi Panu prof. Mariuszowi Dubielowi za nadzór merytoryczny, ogromne wsparcie oraz cenne uwagi dotyczące doktoratu.

Pracę dedykuję Synom.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Spis treści

1. Wstęp	8
1.1 Wprowadzenie i rys historyczny	8
1.2 Epidemiologia	10
1.3 Definicja i klasyfikacja, kryteria rozpoznania	12
1.4 Zmiany hemodynamiczne w ciąży prawidłowej	14
1.5 Cyркуlacja krążenia mózgowego w ciąży prawidłowej	14
1.6 Autoregulacja przepływu krwi przez mózg	15
1.7 Etiopatogeneza zmian w naczyniach mózgowych w trakcie ciąży, nadciśnienia i preeklampsji	16
2. Cel pracy	19
3. Materiał i metody	20
3.1 Rekrutacja pacjentek do badania	20
3.2 Grupa badana	20
3.3 Grupa kontrolna	21
3.4 Kryteria włączenia pacjentek do grupy badanej	21
3.5 Kryteria włączenia pacjentek do grupy kontrolnej	21
3.6 Kryteria wykluczenia pacjentek z badania	21
3.7 Protokół badania	22
3.8 Metodyka badań	24
4. Metody analizy statystycznej	27
5. Wyniki	28
5.1 Ocena przepływów naczyniowych u kobiet ciężarnych	28

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.1.1	Analiza przepływów naczyniowych w poszczególnych grupach ciężarnych	28
5.1.2	Przepływy matki, a obecność wcięcia wczesnorozkurczowego w tętnicach macicznych	38
5.1.2.1	Porównanie wartości PI i RI w ICA i MCA matki, a obecność „notch” w prawej tętnicy macicznej	38
5.1.2.2	Porównanie przepływów matki i przepływów w lewej tętnicy macicznej.....	41
5.2	Ocena przepływów naczyniowych u płodu w poszczególnych grupach	47
5.2.1	Ocena nieprawidłowości w spektrum przepływu tętnicy pępowinowej oraz tętnic macicznych	54
5.3	Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu	57
5.3.1	Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w ciąży niepowikłanej.....	57
5.3.2	Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w ciąży powikłanej.....	59
5.3.3	Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w podgrupie z nadciśnieniem tętniczym ciążowym	61
5.3.4	Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w całej grupie.....	63
5.3.5	Zależność pomiędzy indeksem pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu, a indeksem pulsacji w tętnicy środkowej mózgu matki	65
5.4	Przepływy matki i płodu, a białkomocz	68
5.5	Przepływy matki i płodu, a poziom kwasu moczowego	69
5.6	Charakterystyka badanych grup, ocena wyników badań laboratoryjnych	74
5.6.1	Ocena białkomoczu w poszczególnych grupach ciężarnych	80
5.6.2	Ocena poziomu kwasu moczowego w grupie pacjentek w ciąży powikłanej.....	82
5.7	Inne nieprawidłowości u ciężarnych	84
5.8	Wyniki położnicze	85

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.8.1	Sposób rozwiązania ciąży, zależność wyników położniczych od przepływów naczyniowych matki i płodu	85
5.8.2	Czas porodu, a przepływy naczyniowe u matki i płodu	86
5.8.3	Masa noworodka, a przepływy naczyniowe u matki i płodu	88
5.8.4	Skala Apgar, a przepływy naczyniowe u matki i płodu.....	91
5.8.5	Powikłania porodu drogami natury.....	93
6.	Dyskusja.....	94
7.	Wnioski	111
8.	Streszczenie	112
9.	Summary.....	116
10.	Spisrycin.....	119
11.	Spis tabel.....	124
12.	Piśmiennictwo	127

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Alfabetyczny słownik skrótów

Skrót	Nazwa angielska	Nazwa polska
AGA	appropriate for gestational age	wzrost adekwatny do wieku ciążowego
AEDV	absent end diastolic velocity	brak przepływu końcowo rozkurczowego
AKI	acute kidney injury	ostre uszkodzenie nerek
ALAT	alanine transaminase	Aktywność aminotransferazy alaninowej
ARR	renin-to-aldosterone ratio	wskaźnik reninowo aldosteronowy
ASA	acetylsalicylic acid	kwas acetylosalicylowy
ASPAT	aspartate aminotransferase	aminotransferaza asparaginianowa
ASPRE	Aspirin vs Placebo in Pregnancies at High Risk for Pre-term Preeclampsia	Badanie kliniczne dotyczące wpływu aspiryny w ciążach obciążonych wysokim ryzykiem stanu przedrzucawkowego
BMI	body mass index	wskaźnik masy ciała
CBF	cerebral blood flow	mózgowy przepływ krwi
DBP	diastolic blood pressure	ciśnienie rozkurczowe krwi
DIC	disseminated intravascular coagulation	zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
DV	ductus venosus	przewód żylny
EDV	end-diastolic velocity	przepływ końcowo rozkurczowy
EKG	electrocardiography	elektrokardiografia
ELBW	extremely low birth weight	ekstremalnie niska masa urodzeniowa ciała
ESC	European Society of Cardiology	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	European Society of Hypertension	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
EVA	early vascular ageing	zjawisko przedwczesnego starzenia się tętnic

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique	Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników
FMF	Fetal Medicine Foundation	Towarzystwo Medycyny Płodowej
GFR	glomerular filtration rate	poziom przesączania kłębuszkowego
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet	ciężkie powikłanie stanu przedrzucawkowego lub rzucawki
ICA	internal carotid artery	tętnica szyjna wewnętrzna
i.v.	intravenous	podanie dożylnie
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Międzynarodowe Towarzystwo Badań Nadciśnienia Tętniczego w ciąży
IUGR	intrauterine growth restriction	wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu
IVF	in vitro fertilisation	zapłodnienie pozaustrojowe
LBW	low birth weight	niska masa urodzeniowa ciała
MAP	mean arterial pressure	średnie ciśnienie tętnicze
MCA	middle cerebral artery	tętnica środkowa mózgu
MVP	maximal vertical pocket	maksymalna wertykalna kieszonka płynu owodniowego
NOTCH	Notch	wcięcie wczesno-rozkurczowe w kształcie fali przepływu krwi w tętnicy macicznej
NST	non-stress-test	test niestresowy
OUN		ośrodkowy układ nerwowy
OOZN		ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek
PE	preeclamsia	stan przedrzucawkowy
PI	pulsatility index	wskaźnik pulsacji
PIGF	Placental growth factor	łożyskowy czynnik wzrostu
PSV	peak systolic velocity	maksymalna prędkość skurczowa

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

PTGiP		Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
REDV	reversed end-diastolic velocity	odwrócenie prędkości końcoworozkurczowej
RR	Riva-Rocci rate	wartość ciśnienia tętniczego
RI	resistance index	indeks oporu
SBP	systolic blood pressure	skurczowe ciśnienie tętnicze
SGA	small for gestational age	zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego
TGF-B	Transforming growth factor B	transformujący czynnik wzrostu B
UA	umbilical artery	tętnica pępowinowa
USG	ultrasonography	ultrasonografia
UtA	uterine artery	tętnica maciczna
VEGF	Vascular endothelial growth factor	czynnik wzrostu śródbłonna
VLBW	very low birth weight	bardzo niska masa urodzeniowa ciała
WHO	World Health Organisation	Światowa Organizacja Zdrowia

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

1 Wstęp

1.1 Wprowadzenie i rys historyczny

Nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy i rzucawka to stany, które wikłają około 10% ciąż i stanowią znaczącą przyczynę zachorowalności i umieralności okołoporodowej matek i płodów[1]. Pomimo różnic w definicji i metodach diagnostycznych istnieje konsensus dotyczący konieczności szczególnego nadzoru nad ciążami powikłanymi nadciśnieniem tętniczym. Częstość występowania tego powikłania w populacji ogólnej szacowana jest na 5-10 % [1][3][4]. Starszy wiek rodzących i późne macierzyństwo przyczyniają się do wzrastającej liczby powikłań położniczych. Występowanie nadciśnienia tętniczego przewlekłego zwiększa ryzyko stanu przedrzucawkowego oraz pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego[2]. Badania pokazują, że nadciśnienie tętnicze i stan przedrzucawkowy wynikają z nieprawidłowej inwazji trofoblastu w obrębie ścian tętnic spiralnych. Powoduje to zwiększenie oporu naczyniowego w krążeniu maciczo łożyskowym. Ostatecznie skutkuje to zwiększeniem oporu w tętnicach macicznych co przekłada się na zmniejszenie przepływu krwi w obrębie jednostki – maczyno płodowej. Konsekwencją długofalową jest przewlekła hipoperfuzja, która może powodować ostatecznie dekompensacją krążenia płodowego, ujawniającą się w badaniach jako zwiększenie oporu w tętnicy pępowinowej i spadek oporu w tętnicy środkowej mózgu płodu. Nadciśnienie tętnicze oraz stan przedrzucawkowy mają również wpływ na zmiany krążenia u kobiety ciężarnej, mogące skutkować określonymi powikłaniami neurologicznymi. Istotnym narzędziem do monitorowania wpływu nadciśnienia na krążenie u matki wydaje się być ultrasonografia dopplerowska tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicy szyjnej wewnętrznej u ciężarnych. Pozwala z wyprzedzeniem monitorować zmiany hemodynamiki krążenia mózgowego skutkujące określonymi powikłaniami u matki, a także ich zależność od zmian przepływów naczyniowych u płodu oraz wpływu tych zmian na wyniki położnicze[1][3][4][39].

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Badanie ultrasonografii dopplerowskiej jest nieocenionym narzędziem położniczym, przydatnym w ocenie funkcjonowania jednostki maczyno – płodowej, krążenia płodowego w poszczególnych tygodniach ciąży oraz celem prognozowania określonych powikłań położniczych. Ponad 40 lat temu wprowadzono ultrasonografię dopplerowską do klinicznej praktyki położniczej. W 1958 roku opublikowano w czasopiśmie Lancet pionierską pracę autorstwa Donalda, Browna i McVicara[9]. Artykuł w całości poświęcony był badaniom ultrasonograficznym w położnictwie i ginekologii. Wszystkie dotychczasowe postępy w diagnostyce ultrasonograficznej wzięły swój początek z tego przełomowego artykułu. Pierwsze obrazy ultrasonograficzne były surowe i całkowicie pozbawione skali szarości. Do roku 2000 wyprodukowano wiele współcześnie znanych aparatów ultrasonograficznych pracujących w czasie rzeczywistym, z głowicami brzuszными i dopochwowymi o wysokiej rozdzielczości, dopplerem kolorowym i dopplerem mocy oraz z opcją 3D/4D[9].

Pierwsze doniesienia dotyczące wprowadzenia przez RuneAaslid Dopplera przezczaszkowego do codziennej praktyki klinicznej pochodzą z 1982 roku[125]. Od tego czasu metoda podlegała licznym modyfikacjom. W 2002 roku Mark Moehring wprowadził tryb power- motion Doppler (PMD), co znacznie uprościło technikę samego badania. Początkowo metoda służyła głównie do wykrywania skurczu naczyń mózgowych w trakcie krwotoku podpajęczynówkowego. Z biegiem czasu stała się przydatnym narzędziem do oceny drożności naczyń mózgowych, oceny zwężeń, krążenia obocznego, zatorów, krwotoków śródmózgowych, rekanalizacji tętnic w przebiegu trombolizy i innych[126][127]. Obecnie praktycznie jedynym narzędziem diagnostycznym umożliwiającym ocenę hemodynamiki krążenia mózgowego w czasie rzeczywistym jest przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska. Jest to metoda przyłózkowa, nieinwazyjna, powtarzalna i stosunkowo tania. Od lat 90 ubiegłego wieku stosowana z powodzeniem do oceny hemodynamiki krążenia mózgowego również u kobiet ciężarnych oraz w połogu[125][126][127].

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Natomiast doniesienia dotyczące wykorzystania ultrasonografii dopplerowskiej do badania przepływów naczyniowych w obrębie jednostki maczyno - płodowej pochodzą z lat 60 z Japonii. W latach 80, Sturla Eik-Nes z Malmo opisał pierwszy duplex-doppler i jego zastosowanie w badaniu reakcji krążenia płodu na hipoksję[10]. W 1986 roku pracujący w Rotterdamie Yuri Wladimiroff zwrócił uwagę na kompensacyjny spadek oporu w krążeniu mózgowym u płodów z IUGR. W 1983 roku Campbell opisał wcięcie wczesnorozkurczowe w obrębie fali tętnicy macicznej, którego obecność wraz z wysokim indeksem pulsacji wiązało się ze stanem przedrzucawkowym. Jego grupa wykorzystała to odkrycie do przeprowadzenia badania przesiewowego w populacji ciężarnych w drugim trymestrze ciąży i wykazała wysoką czułość przetrwałego notch w predykcji rozwoju IUGR i stanu przedrzucawkowego[5][7][8]. Predykcja stanu przedrzucawkowego i IUGR za pomocą badań dopplerowskich tętnicy macicznej, została również dokładnie opisana w dużych, wieloośrodkowych badaniach przez Nicolaidesa[5][6][7][8][9][10][11][12][13].

Należy podkreślić, że krążenie mózgowe odgrywa bardzo istotną rolę w powikłaniach neurologicznych wynikających ze stanu przedrzucawkowego. Stan przedrzucawkowy jest stanem który zaburza pracę wielu narządów, w tym mózgu co może skutkować u kobiety ryzykiem napadu padaczkowego i krwotoku śródmózgowego. Dlatego bardzo ważne jest zrozumienie, w jaki sposób nadciśnienie i preeklampsja wpływają na cyrkulację krwi w mózgu kobiety ciężarnej. Badanie adaptacji krążenia mózgowego pozwoli ocenić ryzyko powikłań neurologicznych, które mogą pojawić się u kobiet z nadciśnieniem, stanem przedrzucawkowym i innymi niebezpiecznymi powikłaniami ciąży.

1.2 Epidemiologia

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego, stanu przedrzucawkowego i rzucawki zależy od regionu świata w którym prowadzono badania i od wysokości dochodów na jednego mieszkańca. W krajach o niskich i średnich dochodach częstość występowania wyżej wymienionych powikłań jest mniejsza[14]. W zależności od regionu świata waha się od 1,8-4,5%.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

W krajach o wysokim dochodzie na jednego mieszkańca częstość powikłań ciąży wynosi około 10 %[15]. Mniej wiarygodne dane dotyczące krajów o niskim dochodzie na jednego mieszkańca mogą wynikać z ograniczonej dostępności do leczenia szpitalnego, gorszej opieki medycznej i braku raportowania wyżej wymienionych powikłań. W krajach wysoko rozwiniętych powszechna dostępność do opieki medycznej, skrupulatne raportowanie określonych powikłań położniczych, przyczynia się do większej wykrywalności nadciśnienia tętniczego i związanych z nim powikłań[14][16][17][18].

W Polsce nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy i rzucawkę notuje się łącznie u 5 do 10 % ciężarnych[14]. Powikłania związane z tym stanem są przyczyną nawet 15% zgonów rocznie na świecie w okresie okołoporodowym. Rocznie około 80 tysięcy kobiet umiera z powodu nadciśnienia i jego powikłań. Jest ono również związane z większą umieralnością okołoporodową noworodków. Stan przedrzucawkowy występuje z częstością 2-4%. Dzieli się na wczesny, występujący przed 34 tygodniem ciąży(1 % przypadków) i późny, pojawiający się po 34 tygodniu ciąży (2-3%)[14]. Rzucawka pojawia się w ok 1% przypadków pacjentek ze stanem przedrzucawkowym. Jest to jedna z najpoważniejszych przyczyn zgonów okołoporodowych (0,5-17%). Śmiertelność płodów i noworodków cięż powikłanych rzucawką wynosi około 37%[14].

Zespół HELLP to rzadkie powikłanie ciężkiego stanu przedrzucawkowego, wiktające od 0,1 do 1% cięż[15]. Charakterystyczna triada objawów: hemoliza, wzrost aktywności enzymów wątrobowych i spadek poziomu płytek krwi występuje nawet u 30% z objawami ciężkiego stanu przedrzucawkowego. Zespół HELLP występuje zwykle przed porodem, w trzecim trymestrze ciąży, natomiast w połogu rozwija się zazwyczaj do 48 godzin po porodzie. W 20% przypadków wystąpienie tego zespołu nie jest poprzedzone wzrostem ciśnienia tętniczego[15].

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Wywiad dotyczący występowania nadciśnienia tętniczego ciążowego i preeklampsji jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego przewlekłego oraz jego powikłań: zawału serca, udaru mózgu, niewydolności nerek oraz wątroby i innych w późniejszym okresie życia.

1.3 Definicja i klasyfikacja, kryteria rozpoznania

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego opiera się stwierdzeniu podwyższonych wartości ciśnienia skurczowego ≥ 140 mmHg i/lub rozkurczowego ≥ 90 mmHg, najlepiej w trakcie dwóch osobnych wizyt. Nadciśnienie możemy podzielić na łagodne (wartości 140 do 159 i 90 do 109 mm Hg) oraz ciężkie nadciśnienie (wartości ≥ 160 i ≥ 110 mm Hg). W przypadku ciężkiego nadciśnienia, utrzymywanie się wysokich wartości w trakcie kilku pomiarów w odstępie 15-30 jest wskazaniem do hospitalizacji[19].

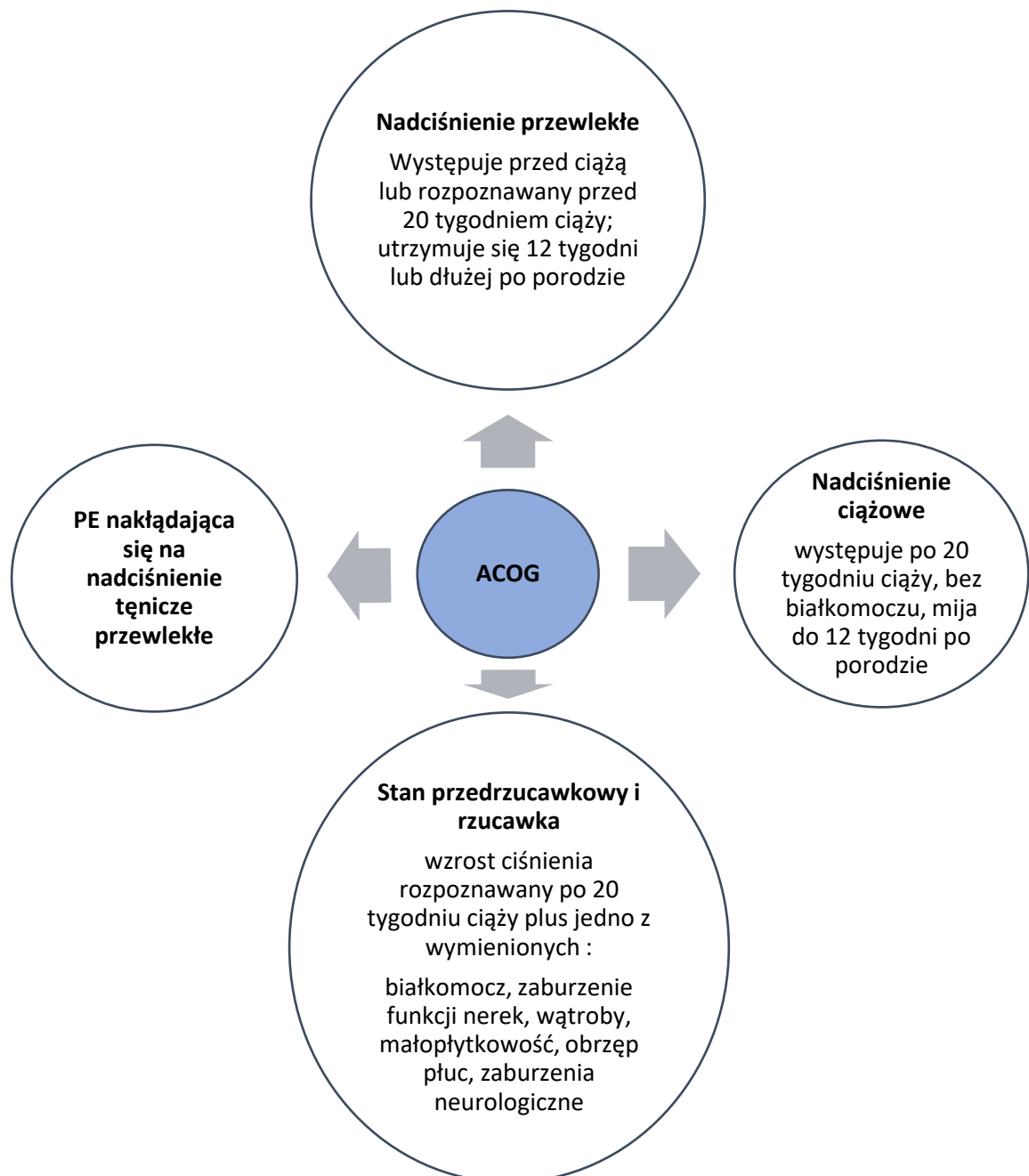
Aktualna klasyfikacja opiera się na wytycznych wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH)[19].

Tabela 1. Podział nadciśnienia tętniczego, definicje wg ESC i ESH[19].

Nadciśnienie tętnicze przewlekłe	Nadciśnienie tętnicze ciążowe	Stan przedrzucawkowy	PE nałożony na nadciśnienie przewlekłe
<p>Występuje przed ciążą lub rozpoznawany przed 20 tygodniem ciąży; utrzymuje się 6 tygodni lub dłużej po porodzie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotne • Wtórne 	<p>Występujące po 20 tygodniu ciąży i ustępujące do 6 tygodni po porodzie</p>	<p>Występujące po 20. tygodniu ciąży plus jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Białkomocz • Uszkodzenie nerek • Dysfunkcja wątroby • Objawy neurologiczne • Objawy hematologiczne • IUGR 	<p>Rozwój stanu przedrzucawkowego u kobiety z nadciśnieniem przewlekłym</p>

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia wg ACOG[19].



„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

1.4 Zmiany hemodynamiczne w ciąży prawidłowej

Podczas ciąży fizjologicznej ogólnoustrojowy opór naczyniowy zmniejsza się, natomiast objętość osocza i pojemność minutowa serca wzrastają[47]. Objętość wyrzutowa serca wzrasta do około 20 tygodnia ciąży o 30 do 40% w porównaniu do wartości sprzed ciąży. Czynność serca matki przyspiesza o 15 do 20 ud/minutę[48][49][50][51][53]. Ze względu na uogólnione rozszerzenie naczyń ciśnienie tętnicze pod koniec pierwszego trymestru spada. Porównując ciśnienie tętnicze w 1 trymestrze ciąży z ciśnieniem w drugim trymestrze, notuje się spadek średnio o 10 mm Hg. Najniższe ciśnienie występuje pod koniec drugiego trymestru ciąży. Powyższe zmiany wynikają z obecności niskooporowego krążenia maczyno – płodowego, a także z mniejszej wrażliwości naczyń na substancje wazokonstrykcyjne. Przepływ nerkowy krwi oraz przesączanie kłębuszkowe wzrastają o 50% w ciąży fizjologicznej[48][49][52][53]. W trakcie ciąży dochodzi również do remodelingu warstwy środkowej ściany aorty i jej głównych odgałęzień: zmniejszenia pofałdowania włókien sprężystych, przerostu mięśni gładkich, spadku zawartości mukopolisacharydów. Średnica aorty nieznacznie zwiększa się[15].

1.5 Cyrkulacja krążenia mózgowego w ciąży prawidłowej

Zmiany adaptacyjne krążenia mózgowego w czasie ciąży są wyjątkowe w porównaniu ze zmianami w krążeniu ustrojowym. Zasadniczym celem zmian adaptacyjnych jest utrzymanie homeostazy krążenia mózgowego[55]. Należy podkreślić, że hemodynamika krążenia mózgowego w stosunkowo wąskim zakresie toleruje zmiany stężenia jonów, gospodarki wodnej oraz zmiany objętości przepływającej krwi. Jakikolwiek zmiany przepuszczalności naczyń oraz wzrost objętości łożyska naczyniowego mogą skutkować wzrostem ciśnienia śródczaszkowego. Konsekwencją wyżej wymienionej sytuacji mogą być poważne objawy neurologiczne, a nawet śmierć. Dla prawidłowego funkcjonowania mózgu niezbędne jest zatem utrzymanie względnie stałego przepływu krwi (cerebral blood flow), pomimo znacznego wzrostu objętości osocza i objętości wyrzutowej serca, które towarzyszą fizjologicznej ciąży.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

W porównaniu do innych narządów takich jak macica, serce czy nerki, gdzie dochodzi do znacznych zmian hemodynamicznych w czasie ciąży, krążenie mózgowe dąży do kompensacji zmian ogólnoustrojowych poprzez utrzymanie homeostazy środowiska wewnątrzczaszkowego[55][56].

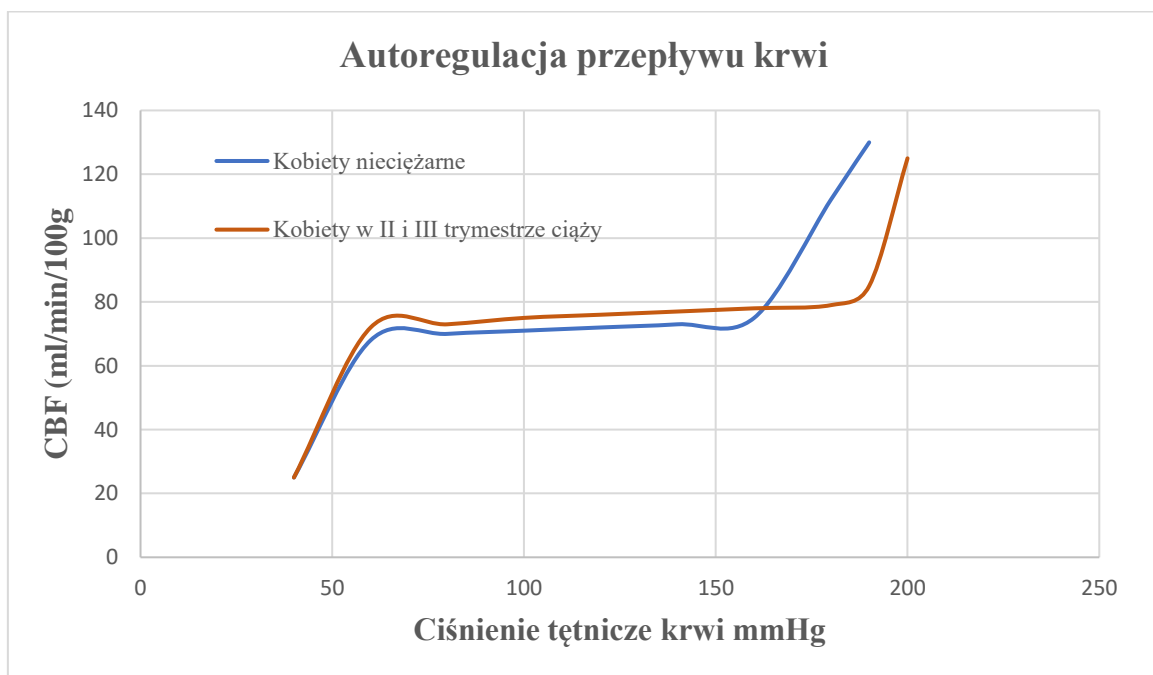
Podsumowując adaptacja krążenia mózgowego do zmian pojawiających się w ciąży polega na utrzymaniu względnie stałych parametrów przepływu krwi, aby chronić delikatny narząd jakim jest mózg[54].

1.6 Autoregulacja przepływu krwi przez mózg

Według badań dotyczących regulacji mózgowego przepływu krwi, zarówno w ciąży jak i u kobiet nie ciężarnych autoregulacja CBF utrzymuje się na względnie stałym poziomie pomiędzy ciśnieniami od 60 do 160 mmHg[58][59]. Wynika to z faktu kompensacyjnego zwężania i rozszerzania światła tętnic i tętniczek mózgowych w odpowiedzi na wzrost i spadek systemowego ciśnienia krwi[58][59]. W przypadku spadku ciśnienia tętnice mózgowie rozszerzają się, natomiast w przypadku wzrostu ciśnienia zwężają się. Do odwrotnej sytuacji dochodzi w przypadku systemowego ciśnienia przekraczającego górną granicę autoregulacji. Przy bardzo wysokich ciśnieniach dochodzi do nadmiernego rozszerzenia tętnic mózgowych i liniowego wzrostu przepływu krwi wraz ze wzrostem wartości ciśnień. Natomiast poniżej dolnej granicy wartości ciśnienia tętniczego, w odpowiedzi na obniżone ciśnienie, przepływ w naczyniach mózgowych spada pomimo rozszerzenia naczyń mózgowych. Powyższe zależności ukazuje **Rycina 1**. Spadek przepływu krwi przez mózg w konsekwencji niedociśnienia może doprowadzić do uszkodzenia mózgu w skutek niedokrwienia. Reasumując, w obu skrajnych przypadkach: bardzo wysokiego ciśnienia oraz niedociśnienia, przepływ krwi liniowo zmienia się wraz z ciśnieniem. Dzieje się tak na skutek niewydolnych mechanizmów kompensacyjnych[60][61].

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

W trakcie trwania ciąży dochodzi do przesunięcia zarówno dolnej, jak i górnej granicy autoregulacji przepływu krwi przez mózg. Rozszerzenie granic mechanizmów kompensacyjnych, ma zasadnicze znaczenie, ponieważ pozwala chronić mózg kobiety ciężarnej podczas porodu. Według dostępnej literatury odnotowano jedynie 10% różnicę w przepływie krwi przez mózg pomiędzy kobietami nieciążnymi, a będącymi w ciąży[58][61].



Rycina 1. Autoregulacja przepływu krwi przez mózg wg Cipolla i wsp.[57][59]

1.7 Etiopatogeneza zmian w naczyniach mózgowych w trakcie ciąży, nadciśnienia i pre eklampsji

Zrozumienie procesów zachodzących w naczyniach mózgowych w trakcie ciąży, nadciśnienia i stanu przedrzucawkowego wymaga omówienia mechanizmów, które warunkują autoregulację przepływu krwi w mózgu, a także remodelingu naczyń mózgowych. Tętnice i tętniczki mózgowe reagują na zmiany ciśnienia ogólnoustrojowego zmianami napięcia mięśni gładkich, wchodzących w skład ich ścian. Taka odpowiedź miogenna jest głównym elementem warunkującym autoregulację przepływu krwi.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

W czasie ciąży krzywa autoregulacji jest przesunięta w kierunku wyższych ciśnień. Dolna granica również jest przesunięta w lewo, w kierunku ciśnień niższych. W odpowiedzi na znaczne spadki ciśnienia tętnice mózgowe ciężarnych reagują nadmiernym rozszerzeniem, aby utrzymać wystarczającą perfuzję tkanki mózgowej[59].

Istnieją doniesienia dotyczące przebudowy, czyli remodelingu naczyń mózgowych w ciąży. Dotyczy ona zarówno zmiany światła, grubości jak i średnicy naczyń w odpowiedzi na czynniki fizjologiczne oraz patologiczne, uszkadzające ścianę naczyń. Przebudowa może dotyczyć zarówno zewnętrznej jak i wewnętrznej warstwy. Rodzaje przebudowy dzielimy również na przebudowę: eutroficzną – średnica naczyń pozostaje taka sama, hipertroficzną – grubość ściany zwiększa się i hipotroficzną – grubość ściany zmniejsza się[62][63]. Bardzo istotną informacją jest fakt przebudowy hipotroficznej naczyń przedwłośniczkowych oraz tętniczek w trakcie ciąży. Konsekwencją tych zmian jest większe światło naczyń i cieńsza ściana w porównaniu ze stanem sprzed ciąży. Selektywny remodeling naczyń mózgowych wywołany jest arteriogenezą. Jest to proces stymulowany przez hormon relaksynę, która odpowiada za aktywację receptorów PPAR γ [62][63]. Konsekwencją zachodzących procesów jest zewnętrzna hipotroficzna przebudowa ścian tętniczek. W warunkach normotensji ciąża ma niewielki wpływ na CBF oraz opór naczyń w mózgu. Należy pamiętać o tym, że za 50% oporu naczyń mózgowych odpowiadają duże wewnątrzczaszkowe i zewnątrzczaszkowe tętnice mózgowe[62][63][64].

W przypadku kiedy mówimy o nadciśnieniu i stanie przedrzucawkowym przebudowa naczyń ma ogromne znaczenie. W warunkach laboratoryjnych u szczurów w ciąży udowodniono iż w warunkach ciężkiego, gwałtownego wzrostu ciśnienia systemowego, opór naczyń mózgowych gwałtownie spada, na skutek przełomu autoregulacyjnego. Dochodzi również do zwiększonej przepuszczalności bariery krew-mózg, co może predysponować do rozwoju obrzęku mózgu[65][66][67][69][72]. Zjawisko brain sparing w mózgu może wywoływać efekt przenoszenia wysokich ciśnień w kierunku tętnic szyjnych.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Interesujący jest fakt, że w ciąży dochodzi do odwrócenia zjawiska przebudowy tętnic, zachodzących w trakcie przewlekłego nadciśnienia[65][66][67][68][69][72].

W trakcie trwania nadciśnienia przewlekłego dochodzi do przebudowy hipertroficznej ściany wewnętrznej tętnic mózgowych. Skutkiem tego procesu jest grubsza ściana, zwężenie światła naczyń oraz wzrost oporu naczyń mózgowych[62][63]. Jest to zmiana adaptacyjna chroniąca przed podwyższonym systemowym ciśnieniem tętniczym krwi. Na skutek zmniejszenia ekspresji receptora ATR1 dochodzi do odwrócenia przebudowy nadciśnieniowej. Niestety może doprowadzić to do zwiększenia podatności krążenia mózgowego na czynniki uszkodzające[70][71][73]. Bardzo ważne jest podkreślenie iż stan przedrzucawkowy nakładający się na nadciśnienie przewlekłe może prowadzić do obrzęku naczyń mózgowych, wystąpienia powikłań neurologicznych, również napadu rzucawki. Kobiety u których w przeszłości wystąpił napad rzucawki, mają zmiany w obrębie istoty białej, co może świadczyć do choroby małych naczyń w OUN. Podobny patomechanizm zachodzi w obrębie tętnic spiralnych w macicy w patogenezie stanu przedrzucawkowego. Jest to dowód na ogólnoustrojową patologię w zakresie remodelingu małych naczyń u kobiet z rzucawką. Ostatecznie zmiany te skutkują uszkodzeniem istoty białej możliwością rozwoju zaburzeń poznawczych[70][71][73].

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

2 Cel pracy

Celem badań jest analiza przepływów naczyniowych w tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicy szyjnej wewnętrznej u ciężarnej, a także monitorowanie przepływów w tętnicach macicznych oraz tętnicach płodu, w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym i ich ewentualnego wpływu na krążenie mózgowe matki. Wzajemna korelacja tych zmian może być dowodem na to, że nadciśnienie ciążowe może wywierać zmiany w śródbłonku naczyń nie tylko jednostki maczyno –płodowej ale także naczyń krążenia mózgowego matki. Badanie ma rozszerzyć wiedzę na temat funkcjonowania krążenia mózgowego u matki w nadciśnieniu tętniczym ciążowym oraz stanie przedrzucawkowym i jego zmiany w zależności od stopnia nasilenia zmian w krążeniu płodowym, a także określenie wzajemnych korelacji między nimi i wpływu tych korelacji na wyniki położnicze. Wiedza ta może pozwolić na wytypowanie pacjentek z grup ryzyka celem zapobiegania określonym powikłaniom położniczym.

3 Materiał i metody

3.1 Rekrutacja pacjentek do badania

Wszystkie osoby rekrutowane do badania to pacjentki Kliniki Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy od września 2020 do końca 2021, które podpisały dobrowolną, świadomą i uświadomioną zgodę na udział w badaniu.

Rekrutacja do badań opierała się w pierwszej kolejności na przedstawieniu pacjentkom planu badania, warunków jego przeprowadzenia oraz uzyskaniu pisemnej zgody na udział w badaniu. W badaniu wzięło udział 90 pacjentek w ciąży powikłanej oraz 47 zdrowych pacjentek. Obydwie grupy obejmowały wyłącznie ciężarne w 2 i 3 trymestrze ciąży. Najpierw skupiono się na zebraniu szczegółowego wywiadu dotyczącego przebiegu ciąży. Grupa kontrolna obejmowała wyłącznie zdrowe ciężarne, których przebieg ciąży był prawidłowy. Grupa badana dotyczyła pacjentek z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym przewlekłym lub ciążowym, a także ze stanem przedrzucawkowym. Wiek ciąży zweryfikowano na podstawie posiadanego przez pacjentkę USG do 12 tygodnia ciąży. Badanie dopplerowskie przeprowadzono po normalizacji wartości ciśnienia tętniczego u pacjentek. Projekt badawczy został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu.

3.2 Grupa badana

90 pacjentek ciężarnych z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym przewlekłym lub ciążowym, a także ze stanem przedrzucawkowym, zespołem HELLP lub rzucawką, diagnozowanych i leczonych w Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej w latach 2020 – 2021.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

3.3 Grupa kontrolna

47 pacjentek ciężarnych, w ciąży fizjologicznej diagnozowanych w Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej w latach 2020 – 2021.

3.4 Kryteria włączenia pacjentek do grupy badanej

1. Świadoma, dobrowolna i uświadomiona zgoda na udział w badaniu
2. Wiek ciążowy -2 i 3 trymestr
3. Wiek pacjentki - \geq 18 lat
4. Nadciśnienie tętnicze ciążowe lub przewlekłe
5. Stan przedrzucawkowy
6. Rzucawka
7. Zespół HELLP

3.5 Kryteria włączenia pacjentek do grupy kontrolnej

1. Świadoma, dobrowolna i uświadomiona zgoda na udział w badaniu
2. Wiek ciążowy -2 i 3 trymestr
3. Wiek pacjentki - \geq 18 lat
4. Brak chorób współistniejących.

3.6 Kryteria wykluczenia pacjentek z badania

1. Brak zgody na udział w badaniu.
2. Wada anatomiczna lub genetyczna płodu – zarówno podejrzewana jak i potwierdzona
3. Złe warunki techniczne badania uniemożliwiające jego przeprowadzenie – otyłość olbrzymia u pacjentki , brak okna skroniowego

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

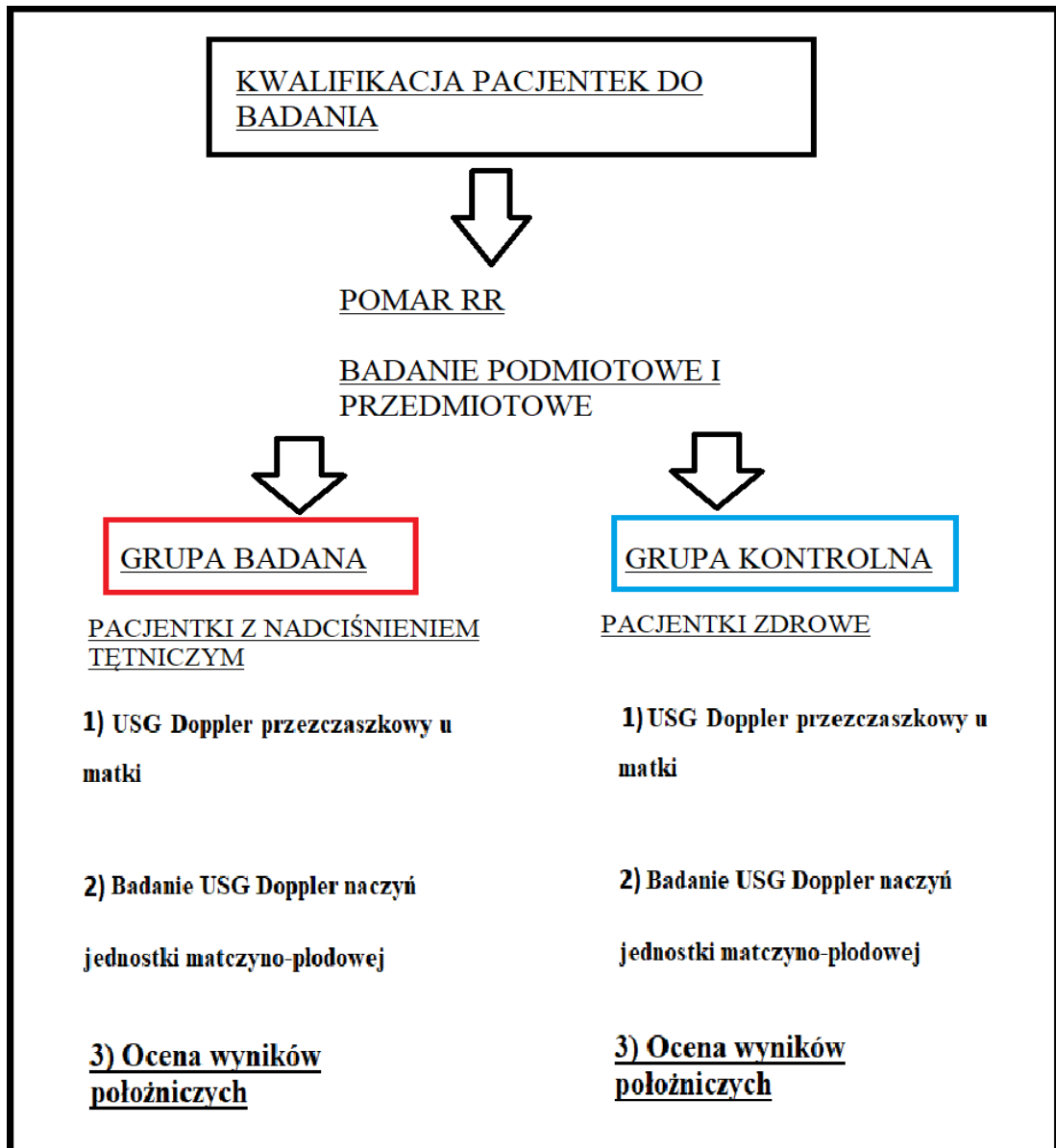
3.7 Protokół badania

Podczas kwalifikacji u każdej pacjentki przeprowadzono zarówno badanie podmiotowe jak i przedmiotowe. Schemat kwalifikacji przedstawiono na **Rycinie 2**. Dokonano pomiaru masy ciała, wzrostu, wyliczono BMI. Wiek ciąży zweryfikowano na podstawie posiadanego przez pacjentkę USG z pierwszego trymestru ciąży. Zebrano szczegółowy wywiad dotyczący przebiegu ciąży oraz stanu płodu na podstawie posiadanej przez pacjentkę dokumentacji medycznej. Podstawą kwalifikacji do grupy badanej było stwierdzenie nadciśnienia tętniczego, czyli wartości RR \geq 140/90 mmHg, w średniej z dwóch pomiarów w odstępie 1-2 minutowym, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. W kolejnym etapie pobrano pacjentkom krew do badań laboratoryjnych. W przypadku utrzymywania się wartości ciśnienia powyżej górnej granicy normy, podawano leki przeciwnadciśnieniowe i prowadzono do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego u pacjentek.

Po wyrównaniu wartości ciśnienia tętniczego krwi poniżej 140/90 mmHg wykonywanie było badanie ultrasonograficzne u matki i płodu z oceną dopplerowską przepływów w następujących naczyniach u płodu i ciężarnej:

1. Tętnica szyjna wewnętrzna u matki
2. Tętnica środkowa mózgu matki
3. Tętnice maciczne prawa i lewa
4. Tętnica pępowinowa
5. Tętnica środkowa mózgu płodu
6. Przewód żylny

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 2. Schemat kwalifikacji pacjentek do badania.

Na końcu badania oceniano wyniki położnicze w obydwu grupach tj. tydzień ukończenia ciąży, masę urodzeniową noworodka, punktację Apgar, drogę porodu, powikłania okołoporodowe u matki.

3.8 Metodyka badań

Badanie ultrasonografii Dopplerowskiej

Metodyka badania opierała się na wykonaniu przeptywów dopplerowskich wtętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy środkowej mózgu u pacjentek diagnozowanych i leczonych w Klinice Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej.

Badanie było wykonywane aparatem ultrasonograficznym Toshiba Xario 200 - tętnice przedczaszkowe - sondą liniową 4-11MHz, tętnice wewnątrzczaszkowe - sondą sektorową 2-4 MHz, pomiar PI, RI.

Naczynia badane i prawidłowe warunki przeprowadzenia badania u ciężarnej:

Tętnica środkowa mózgu matki - badane po badaniu USG Duplex-scan tętnic przedczaszkowych z oceną tętnicy szyjnej wewn. (ICA). Tętnice badane obustronnie - w pozycji leżącej na plecach, przez okno kostne skroniowe uwidocznienie płaszczyzny przekroju przez pień mózgu. W prezentacji dopplera kodowanego kolorem i dopplera spektralnego ocena tętnicy środkowej mózgu (MCA) głębokość pomiaru 45-60 mm, wielkość bramki 2 -3 mm, kąt insonacji<30 stopni. U około 20-30% osób nie jest możliwe wykonanie badania ze względu na nieprzezierność okien kostnych (zmiany w strukturze kości powodują całkowite rozproszenie się ultradźwięków)[100][128][129].

Tętnica szyjna wewnętrzna u matki - pacjentka leżąca z głową w pozycji neutralnej, przechyloną na bok pod kątem 45 stopni do strony badanej, głowica liniowa o częstotliwości <7 MHz, kąt insonacji<= 60 stopni, wielkość bramki 2-3 mm, bramka ustawiona w 1/3 proksymalnej części naczynia, analiza spektralna może być przeprowadzona tylko i wyłącznie na przekrojach podłużnych naczyń[94][96][128][129].

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Następnie dokonywano oceny przepływów dopplerowskich w tętnicach macicznych oraz w tętnicy pępowinowej i środkowej mózgu u płodu, a także w przewodzie żylnym.

Badanie USG Doppler było wykonywane aparatem GE Voluson S10 sondą przezbrzuszną typu convex o zmiennej częstotliwości przepływu krwi, pomiar indeksu pulsacji PI oraz indeksu oporu RI.

Naczynia badane i prawidłowe warunki przeprowadzenia badania w obrębie jednostki maczyno-płodowej:

1. **Tętnice maciczne prawa i lewa** – uwidocznienie skrzyżowania z naczyniami biodrowymi, prędkość ponad 50cm/s, wielkość bramki 2mm, kąt insonacji < 30 stopni[130][131].
2. **Tętnica pępowinowa** – badanie pętli pępowiny, bez ruchów oddechowych płodu, wielkość bramki 2-3mm, kąt insonacji < 30 stopni[130][131].
3. **Tętnica środkowa mózgu płodu** - uwidoczniono przekrój poprzeczny mózgowia oraz koło tętnicze Willisa, naczynie po stronie bliższej głowicy, bramka ustawiona w 1/3 bliższej części naczynia, wielkość bramki 2 -3 mm, kąt insonacji < 30 stopni[130][131].
4. **Przewód żylny** - płód powinien być nieruchomy, należy uzyskać środkową płaszczyznę strzałkową lub poprzeczną płaszczyznę skośną przez brzuch płodu, powiększenie obrazu tak aby klatka piersiowa i brzuch płodu zajmowały cały ekran, bramka dopplerowska powinna być mała (0,5-1 mm), kąt insonacji < 30°, prędkość 2-3 cm/s, przepływ powinien zawsze przebiegać kierunku serca płodu[99][130][131].

Wyniki badań będą odnoszone do aktualnych normogramów[128][129][130][131].

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Pomiar ciśnienia tętniczego

Pomiar ciśnienia tętniczego u pacjentek obejmuje dwukrotny pomiar w odstępach 1-2 minutowych. Pierwszy pomiar na obydwu kończynach górnych, kolejne pomiary na ręce, na której uzyskano wyższą wartość ciśnienia tętniczego. Przed pomiarem pacjentka nie paliła i nie spożywała kofeiny oraz odpoczywała kilka minut w pozycji siedzącej. Zapewniono prawidłowy dobór mankietu ciśnieniomierza w zależności od grubości ramienia pacjentki. Pomiaru dokonywano w pozycji siedzącej. Kończyna górna odkryta, oparta na zgięciu łokciowym. Mankiet umieszczono na wysokości serca pacjentki. Docelową wartość ciśnienia tętniczego uzyskiwano ze średniej z dwóch pomiarów, wykonywanych w odstępach 1-2 minutowych.

Pobieranie krwi na badania laboratoryjne

Pacjentkom pobrano krew na kontrolne badania laboratoryjne. Listę badań przedstawiono poniżej:

1. Morfologia krwi (ocena WBC, RBC, Hb, PLT)
2. Stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi
3. Badanie ogólne moczu

Badania wykonywane były w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im dr J. Bizuela w Bydgoszczy.

4 Metody analizy statystycznej

Analizę zmiennych ilościowych (tj. wyrażonych liczbą) przeprowadzono wyliczając średnią, odchylenie standardowe, medianę oraz kwartyle. Analizę zmiennych jakościowych (tj. niewyrażonych liczbą) przeprowadzono wyliczając liczbę i procent wystąpień każdej z wartości. Porównanie wartości zmiennych jakościowych w grupach wykonano za pomocą testu chi-kwadrat (z korektą Yatesa dla tabel 2x2) lub dokładnego testu Fishera tam, gdzie w tabelach pojawiały się niskie licznosci oczekiwane. Porównanie wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach wykonano za pomocą testu Manna-Whitney'a. Porównanie wartości zmiennych ilościowych w trzech i więcej grupach wykonano za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Po wykryciu istotnych statystycznie różnic, wykonywano analizę post-hoc testem Dunna w celu zidentyfikowania różniących się istotnie statystycznie grup. Korelacje między zmiennymi ilościowymi analizowano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana.

W analizie przyjęto poziom istotności 0,05. A więc wszystkie wartości p poniżej 0,05 interpretowano jako świadczące o istotnych zależnościach. Analizę wykonano w programie R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, wersja 4.1.3.

5 Wyniki

5.1 Ocena przepływów naczyniowych u kobiet ciężarnych

5.1.1 Analiza przepływów naczyniowych w poszczególnych grupach ciężarnych

Jednym z aspektów pracy doktorskiej była ocena przepływów naczyniowych u pacjentek ciężarnych. Ocenie podlegał przepływ przez tętnicę szyjną wewnętrzną oraz przez tętnicę środkową mózgu kobiety ciężarnej. Pacjentki podzielono na dwie grupy: grupę badaną i grupę kontrolną. W obrębie grupy badanej wyszczególniono następujące podgrupy: z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym (N=12), z nadciśnieniem ciążowym (N=54) i ze stanem przedrzucawkowym (N=24). Wartości $p < 0,05$ wykazały istotnie statystyczne zależności.

Wartości indeksów pulsacji i oporów w tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA PI, ICA RI) oraz w tętnicy środkowej mózgu (MCA PI i MCA RI) matki były istotnie niższe w grupie z ciążą niepowikłaną niż w pozostałych grupach.

Najwyższą wartość ICA PI odnotowano w grupie pacjentek z nadciśnieniem tętniczym ciążowym ($1,43 \pm 0,58$), na drugim miejscu ze stanem przedrzucawkowym ($1,31 \pm 0,47$) oraz z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym ($1,3 \pm 0,45$). Wartości indeksu oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA RI) matki była istotnie wyższa w grupie z nadciśnieniem ciążowym i z nadciśnieniem przewlekłym niż w grupie z ciążą niepowikłaną.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

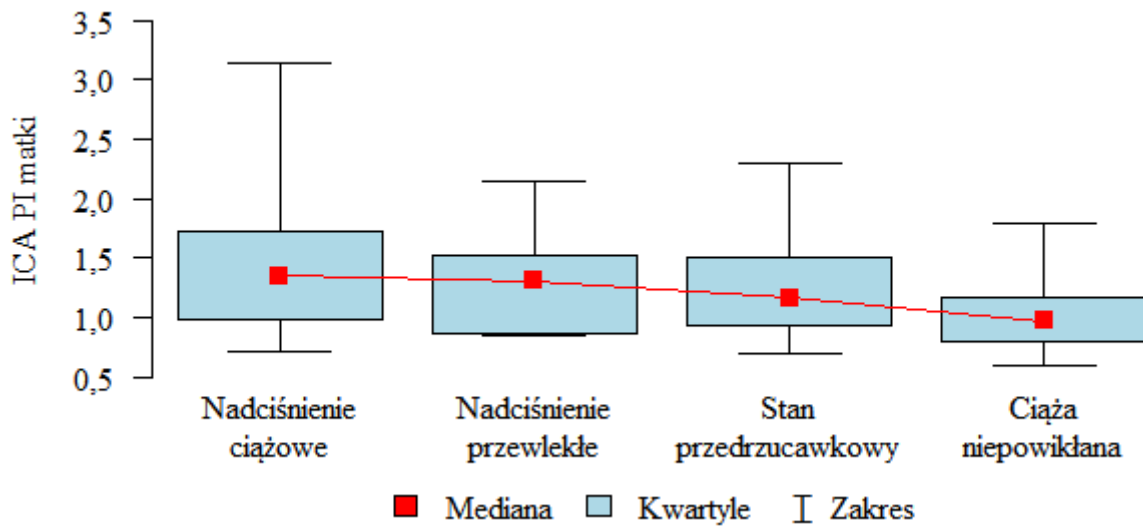
Tabela 7. Przepływy naczyniowe u pacjentek w grupie badanej.

Parametr	Grupa				p
	Nadciśnienie ciężowe - A (N=54)	Nadciśnienie przewlekłe - B (N=12)	Stan przedrzucawkowy - C (N=24)	Ciąża przedrzucawkowy - niepowikłana - D (N=47)	
ICA PI matki	śr±SD 1,43±0,58	1,3±0,45	1,31±0,47	1,01±0,26	p<0,001 *
mediana	1,35	1,31	1,16	0,97	
kwartyle	0,98 - 1,73	0,87 - 1,52	0,94 - 1,5	0,8 - 1,17	A,B,C>D
ICA RI matki	śr±SD 0,67±0,15	0,67±0,12	0,65±0,13	0,6±0,11	p=0,007 *
mediana	0,66	0,68	0,64	0,59	
kwartyle	0,58 - 0,75	0,56 - 0,73	0,54 - 0,72	0,51 - 0,66	B,A>D
ICA PSV matki [cm/s]	śr±SD 64,96±35,89	62,48±21,29	61,77±29,79	47,81±25,12	p=0,004 *
mediana	59,76	69,05	66,5	39,84	
kwartyle	42,14 - 71,5	51,6 - 74,53	37,01 - 77,25	33,03 - 57	B,C,A>D
ICA EDV matki [cm/s]	śr±SD 21,17±16,35	20,14±9,99	21,36±11,65	17,45±9,68	p=0,615
mediana	16,86	22,57	22,4	15,71	
kwartyle	11,24 - 26,7	11,43 - 28,15	11,18 - 27,57	11,37 - 20,72	
MCA PI matki	śr±SD 0,97±0,26	0,9±0,17	1,08±0,49	0,77±0,18	p<0,001 *
mediana	0,93	0,92	1	0,78	
kwartyle	0,79 - 1,16	0,82 - 1,04	0,81 - 1,13	0,62 - 0,88	C,A,B>D
MCA RI matki	śr±SD 0,59±0,11	0,57±0,07	0,6±0,14	0,51±0,08	p<0,001 *
mediana	0,57	0,57	0,58	0,51	
kwartyle	0,52 - 0,62	0,53 - 0,61	0,52 - 0,68	0,45 - 0,55	C,A,B>D

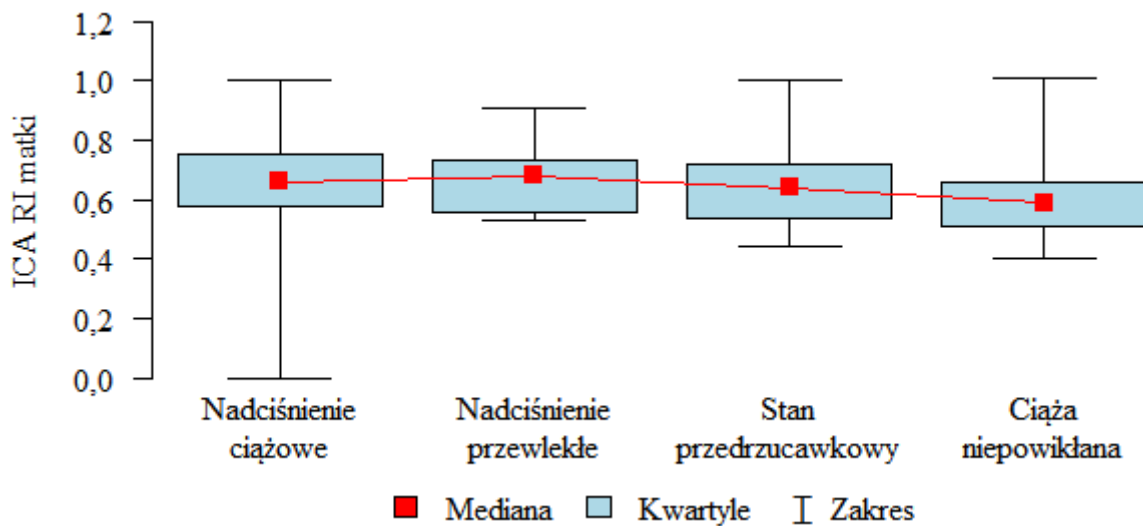
p - test Kruskala-Wallis + analiza post-hoc (test Dunna)

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



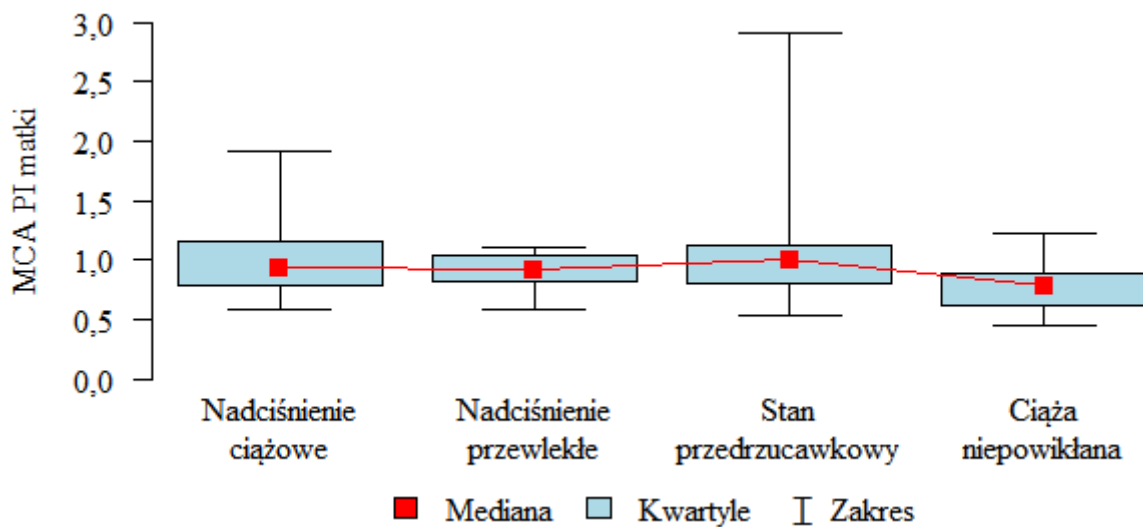
Rycina 11. Wartość indeksu pulsacji w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w poszczególnych grupach.



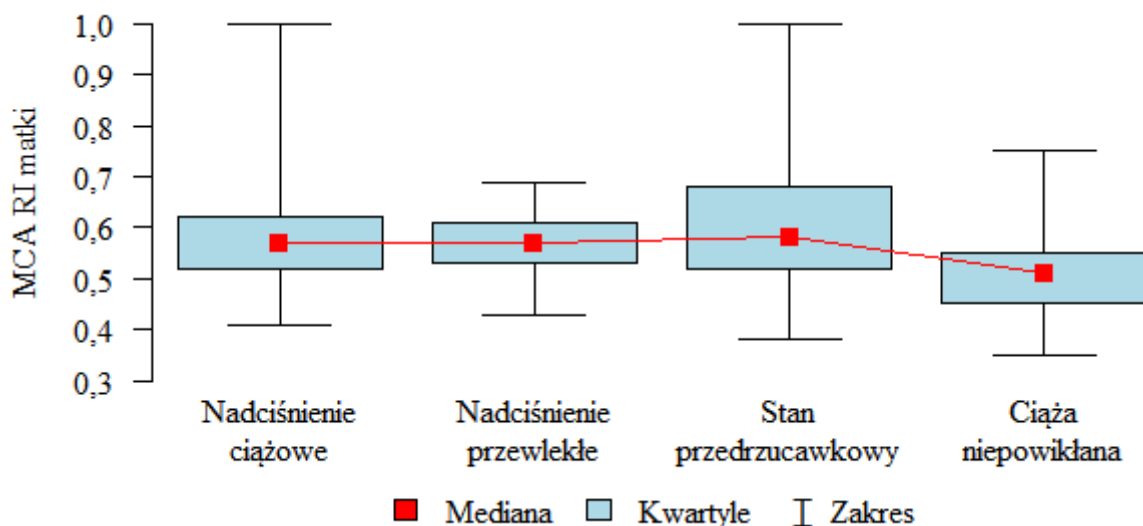
Rycina 12. Wartość indeksu oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w poszczególnych grupach.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Najwyższe wartości indeksów pulsacji i oporu w tętnicy środkowej mózgu wykazano w grupie pacjentek ze stanem przedrzucawkowym(MCA PI $1,08 \pm 0,49$, MCA RI $0,6 \pm 0,14$), w porównaniu do pacjentek zdrowych (MCA PI - $0,77 \pm 0,18$, MCA RI - $0,51 \pm 0,08$).



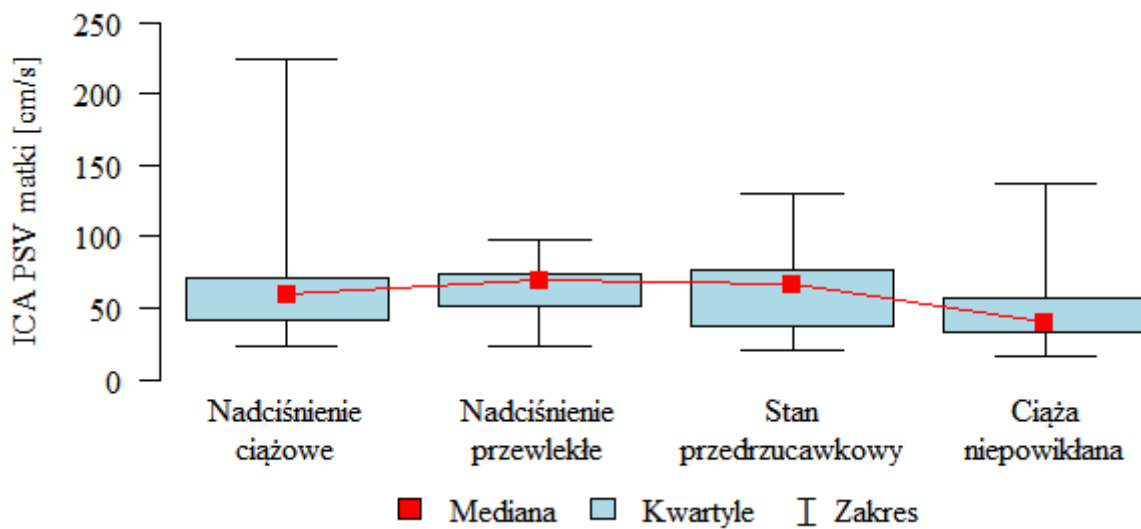
Rycina 13. Indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu matki w poszczególnych grupach.



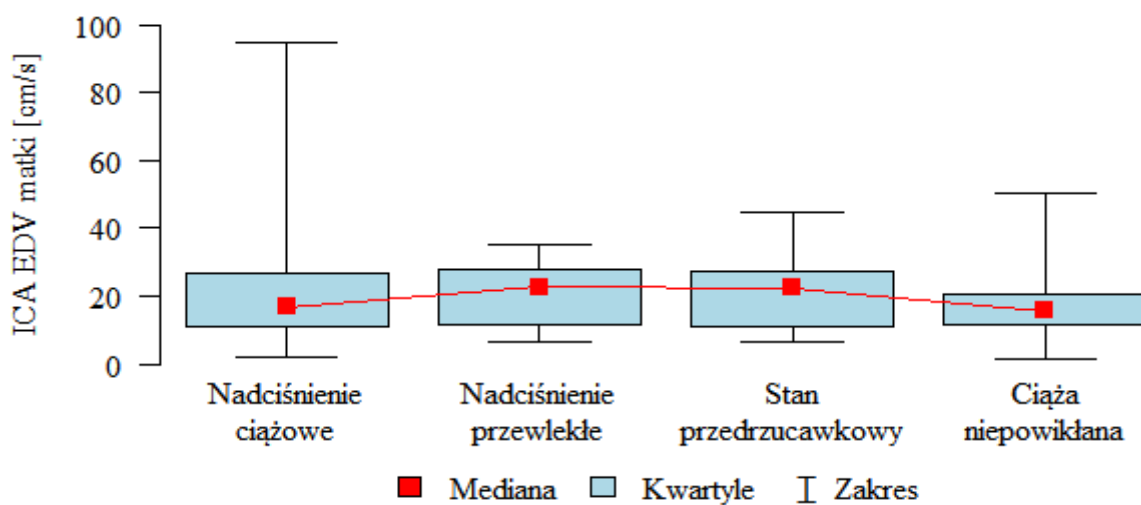
Rycina 14. Indeks oporu w tętnicy środkowej mózgu matki w poszczególnych grupach.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Maksymalna prędkość skurczowa oraz prędkość końcowo rozkurczowa w badaniach osiągały wyższe wartości u pacjentek z PIH($64,96 \pm 35,89$), nadciśnieniem przewlekłym($62,48 \pm 21,29$) i ze stanem przedrzucawkowym($61,77 \pm 29,79$). Najniższe wartości odnotowywano w ciąży niepowikłanej($47,81 \pm 25,12$).



Rycina 15. Maksymalna prędkość skurczowa w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w poszczególnych grupach.



„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Rycina 16. Prędkość końcowo rozkurczowa w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w poszczególnych grupach.

Tabela 8. Porównanie przepływów naczyniowych matki w grupie badanej i kontrolnej.

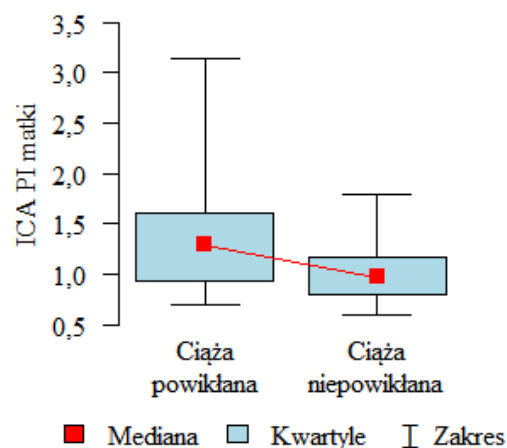
Parametr	Grupa		p	
	Ciąża powikłana (N=90)	Ciąża niepowikłana (N=47)		
ICA PI matki	śr±SD	1,38±0,53	1,01±0,26	p<0,001 *
	mediana	1,29	0,97	
	kwartyle	0,94 - 1,6	0,8 - 1,17	
ICA RI matki	śr±SD	0,66±0,14	0,6±0,11	p=0,001 *
	mediana	0,66	0,59	
	kwartyle	0,57 - 0,75	0,51 - 0,66	
ICA PSV matki [cm/s]	śr±SD	63,78±32,47	47,81±25,12	p<0,001 *
	mediana	63,8	39,84	
	kwartyle	40,78 - 73,77	33,03 - 57	
ICA EDV matki [cm/s]	śr±SD	21,09±14,42	17,45±9,68	p=0,206
	mediana	17,9	15,71	
	kwartyle	11,24 - 27,8	11,37 - 20,72	
MCA PI matki	śr±SD	0,99±0,33	0,77±0,18	p<0,001 *
	mediana	0,94	0,78	
	kwartyle	0,79 - 1,13	0,62 - 0,88	
MCA RI matki	śr±SD	0,59±0,11	0,51±0,08	p<0,001 *
	mediana	0,57	0,51	
	kwartyle	0,52 - 0,64	0,45 - 0,55	

p - test Manna-Whitney'a

Porównując przepływy w grupie badanej i kontrolnej wykazano istotne statystycznie zależności. ICA PI matki(1,38±0,53), ICA RI matki(0,66±0,14), ICA PSV matki(63,78±32,47), MCA PI matki(0,99±0,33) i MCA RI matki(0,59±0,11) były istotnie wyższe w grupie z ciążą powikłaną.

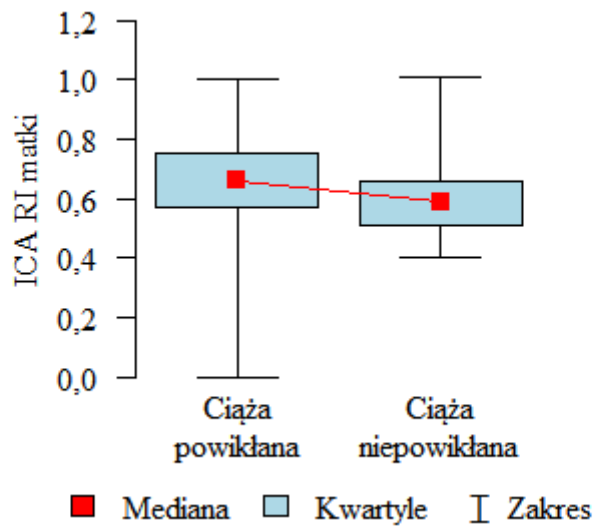
„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Analizując powyższe wyniki zwrócono uwagę na to, że wartości indeksów pulsacji i oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz w tętnicy środkowej mózg były istotnie wyższe w grupie pacjentek z nadciśnieniem i ze stanem przedrzucawkowym, w porównaniu do pacjentek zdrowych. Wynika to z faktu mechanizmu autoregulacji przepływu krwi przez mózg. Bardzo ważna z punktu widzenia analizy statystycznej jest informacja i wszystkie pacjentki w trakcie badania dopplerowskiego miały prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego i były skutecznie leczone p/nadciśnieniowo. W trakcie całego badania u żadnej pacjentki nie obserwowano zjawiska przełomu naczyniowego i wyczerpania mechanizmów kompensacyjnych autoregulacji mózgowego przepływu krwi. Prawdopodobnie wynika to z faktu sprawnego mechanizmu miogenego w zakresie wartości ciśnień od 50 do 150 mmHg. Tak więc u żadnej pacjentki nie obserwowano gwałtownego spadku indeksów pulsacji i oporu w naczyniach mózgowych oraz patologicznego rozszerzenia naczyń w odpowiedzi na przekroczenie górnej granicy ciśnienia tętniczego i wyczerpania mechanizmów kompensacyjnych.

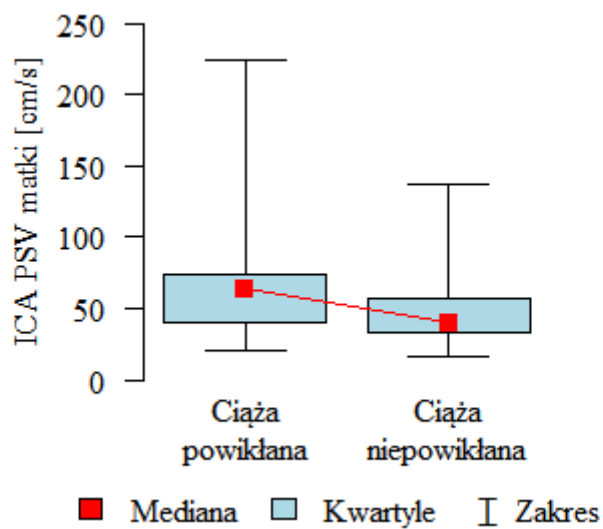


Rycina 17. Indeks pulsacji w tętnicy szyjnej wewnętrznej u matki w grupie badanej i kontrolnej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

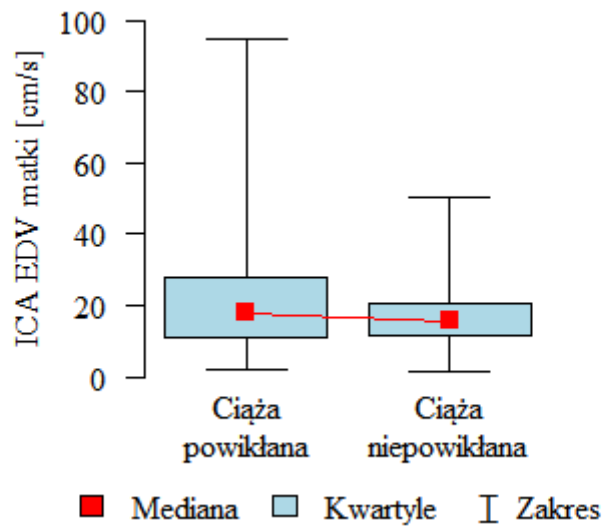


Rycina 18. Indeks oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej u matki w grupie badanej i kontrolnej.

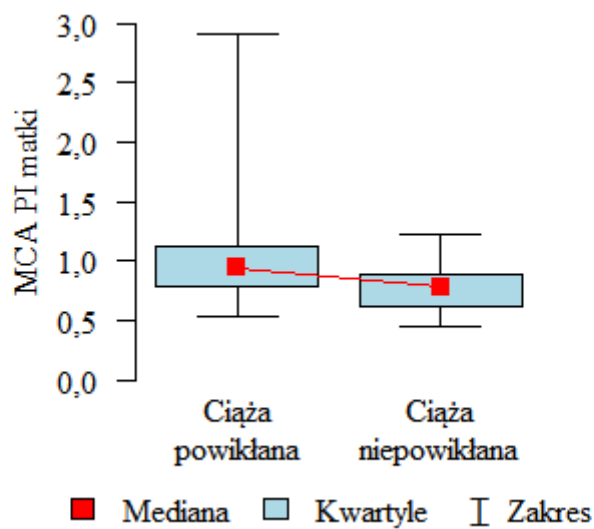


Rycina 19. Maksymalna prędkość skurczowa w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w grupie badanej i kontrolnej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

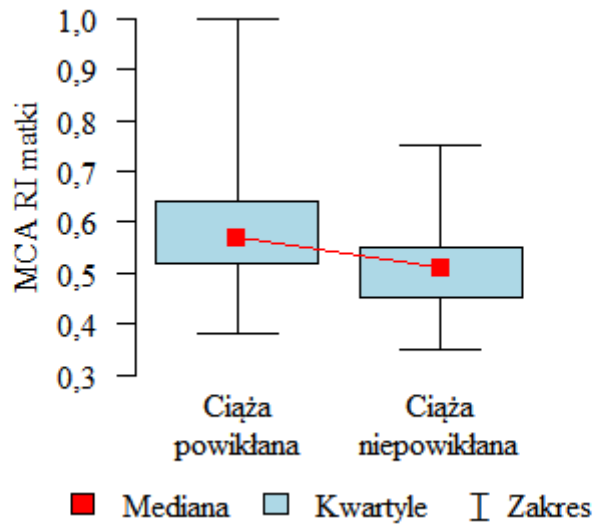


Rycina 20. Prędkość końcowo rozkurczowa w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w grupie badanej i kontrolnej.



Rycina 21. Indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu matki w grupie badanej i kontrolnej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 22. Indeks oporu w tętnicy środkowej mózgu matki w grupie badanej i kontrolnej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.1.2 Przepływy matki, a obecność wcięcia wczesnorozkurczowego w tętnicach macicznych

5.1.2.1 Porównanie wartości PI i RI w ICA i MCA matki, a obecności „notch” w prawej tętnicy macicznej

Tabela 9. Porównanie zależności pomiędzy przepływami u matki, a obecnością „notch” w prawej tętnicy macicznej w grupie badanej.

Parametr		RtUtAnotch		p
		Obecne (N=24)	Brak (N=66)	
ICA PI matki	śr±SD	1,3±0,5	1,41±0,55	p=0,359
	mediana	1,15	1,35	
	kwartyle	0,92 - 1,53	0,97 - 1,74	
ICA RI matki	śr±SD	0,66±0,12	0,66±0,15	p=0,767
	mediana	0,64	0,67	
	kwartyle	0,56 - 0,75	0,57 - 0,75	
ICA PSV matki [cm/s]	śr±SD	64,1±31,32	63,66±33,11	p=0,985
	mediana	57,45	64,5	
	kwartyle	35,38 - 77,32	41,21 - 73,25	
ICA EDV matki [cm/s]	śr±SD	24,27±18,54	19,92±12,54	p=0,416
	mediana	21,1	16,77	
	kwartyle	11,25 - 29,1	10,87 - 27	
MCA PI matki	śr±SD	1,11±0,5	0,95±0,23	p=0,22
	mediana	1	0,91	
	kwartyle	0,88 - 1,14	0,79 - 1,11	
MCA RI matki	śr±SD	0,59±0,13	0,59±0,11	p=0,645
	mediana	0,6	0,56	
	kwartyle	0,54 - 0,66	0,52 - 0,63	

p - test Manna-Whitney'a

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

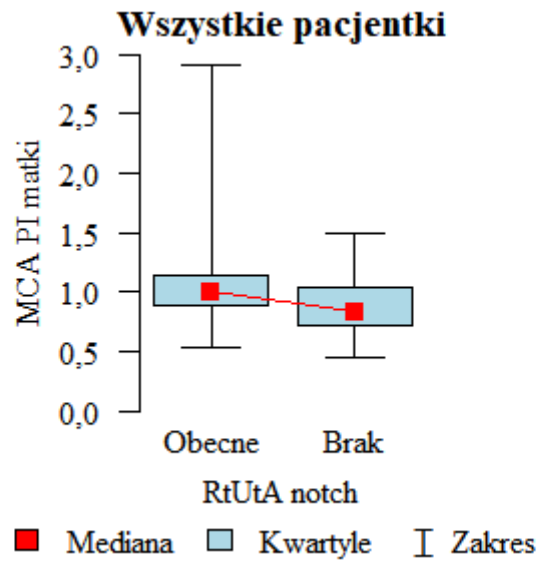
Interpretując wyniki analizy statystycznej zwrócono uwagę na to iż w obrębie grupy badanej nie ma zależności pomiędzy obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w prawej tętnicy macicznej, a przepływami u matki w poszczególnych podgrupach. Natomiast porównując grupę badaną i grupę kontrolną wartości $p < 0,05$ wskazują istotne statystycznie zależności dotyczące korelacji pomiędzy MCA PI, a obecnością „notch” w prawej tętnicy macicznej. Indeks pulsacji tętnicy środkowej mózgu u matki był istotnie wyższy w grupie z obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w prawej tętnicy macicznej w obrębie grupy badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Analizując pozostałe przepływy u matki z obecnością „notch” w prawej tętnicy macicznej we wszystkich grupach nie wykazano istotnych statystycznie zależności.

Tabela 10. Porównanie zależności pomiędzy przepływami u matki, a obecnością „notch” w prawej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

Parametr	RtUtAnotch		p	
	Obecne (N=24)	Brak (N=113)		
ICA PI matki	śr±SD	1,3±0,5	1,25±0,49	p=0,589
	mediana	1,15	1,1	
	kwartyle	0,92 - 1,53	0,9 - 1,5	
ICA RI matki	śr±SD	0,66±0,12	0,63±0,14	p=0,356
	mediana	0,64	0,62	
	kwartyle	0,56 - 0,75	0,54 - 0,71	
ICA PSV matki [cm/s]	śr±SD	64,1±31,32	57,07±30,94	p=0,294
	mediana	57,45	53	
	kwartyle	35,38 - 77,32	35 - 70	
ICA EDV matki [cm/s]	śr±SD	24,27±18,54	18,88±11,44	p=0,222
	mediana	21,1	15,86	
	kwartyle	11,25 - 29,1	11,13 - 25,65	
MCA PI matki	śr±SD	1,11±0,5	0,88±0,23	p=0,009 *
	mediana	1	0,83	
	kwartyle	0,88 - 1,14	0,72 - 1,04	
MCA RI matki	śr±SD	0,59±0,13	0,55±0,11	p=0,069
	mediana	0,6	0,54	
	kwartyle	0,54 - 0,66	0,48 - 0,61	

p - test Manna-Whitney'a* zależność istotna statystycznie ($p < 0,05$)

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 23. Zależność między indeksem pulsacji w MCA matki, a obecnością „notch” w prawej tętnicy macicznej we wszystkich grupach .

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.1.2.2 Porównanie przepływów matki i przepływów w lewej tętnicy macicznej

Tabela 11. Porównanie zależności pomiędzy przepływami u matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej w grupie badanej.

Parametr		LtUtAnotch		p
		Obecne (N=47)	Brak (N=43)	
ICA PI matki	śr±SD	1,43±0,58	1,34±0,48	p=0,71
	mediana	1,3	1,25	
	kwartyle	0,92 - 1,88	0,98 - 1,53	
ICA RI matki	śr±SD	0,67±0,12	0,65±0,16	p=0,753
	mediana	0,67	0,65	
	kwartyle	0,55 - 0,76	0,58 - 0,73	
ICA PSV matki [cm/s]	śr±SD	64,79±33,76	62,67±31,36	p=0,84
	mediana	65	63,59	
	kwartyle	42,03 - 74,1	40,85 - 73,5	
ICA EDV matki [cm/s]	śr±SD	22,03±14,18	20,09±14,78	p=0,407
	mediana	20,08	16,77	
	kwartyle	11,65 - 28,25	10,09 - 26,4	
MCA PI matki	śr±SD	0,99±0,36	1±0,29	p=0,784
	mediana	0,92	0,96	
	kwartyle	0,8 - 1,12	0,8 - 1,12	
MCA RI matki	śr±SD	0,58±0,1	0,59±0,13	p=0,971
	mediana	0,56	0,58	
	kwartyle	0,53 - 0,62	0,52 - 0,66	

p - test Manna-Whitney'a

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Tabela 12. Porównanie zależności pomiędzy przepływami u matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

Parametr		LtUtAnotch		p
		Obecne (N=48)	Brak (N=89)	
ICA PI matki	śr±SD	1,42±0,57	1,17±0,42	p=0,017 *
	mediana	1,29	1,05	
	kwartyle	0,92 - 1,85	0,9 - 1,36	
ICA RI matki	śr±SD	0,67±0,12	0,62±0,14	p=0,038 *
	mediana	0,67	0,61	
	kwartyle	0,55 - 0,76	0,53 - 0,69	
ICA PSV matki [cm/s]	śr±SD	64,22±33,63	55,1±29,19	p=0,05 *
	mediana	64,16	48	
	kwartyle	39,37 - 73,95	34,11 - 68,7	
ICA EDV matki [cm/s]	śr±SD	21,88±14,06	18,75±12,44	p=0,194
	mediana	19,15	16	
	kwartyle	11,88 - 28,2	11 - 23,1	
MCA PI matki	śr±SD	0,99±0,36	0,88±0,26	p=0,024 *
	mediana	0,92	0,83	
	kwartyle	0,8 - 1,12	0,68 - 1,01	
MCA RI matki	śr±SD	0,58±0,1	0,55±0,11	p=0,011 *
	mediana	0,57	0,53	
	kwartyle	0,53 - 0,62	0,47 - 0,61	

p - test Manna-Whitney'a

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

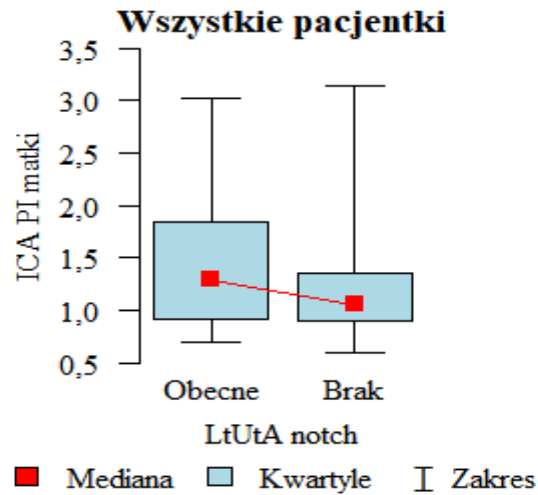
„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Podsumowując wyniki analizy statystycznej zwrócono uwagę na to iż w obrębie grupy badanej nie ma zależności pomiędzy obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w lewej tętnicy macicznej, a przepływami u matki w poszczególnych podgrupach. Natomiast porównując grupę badaną i grupę kontrolną wartości $p < 0,05$ wskazują istotne statystycznie zależności dotyczące korelacji pomiędzy ICA PI matki, ICA RI matki, ICA PSV matki, MCA PI matki i MCA RI, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej. Powyższa zależność może wynikać z faktu iż obecność wcięcia wczesnorozkurczowego jest wykładnikiem nieprawidłowej implantacji łożyska i predyktorem rozwoju nadciśnienia i stanu przedrzucawkowego, w którego przebiegu dochodzi do pogorszenia przepływów naczyniowych jednostki maczyno-łodowej i nadmiernego skurczu naczyń krwionośnych w krążeniu mózgowym matki w odpowiedzi na wzrost ciśnienia tętniczego.

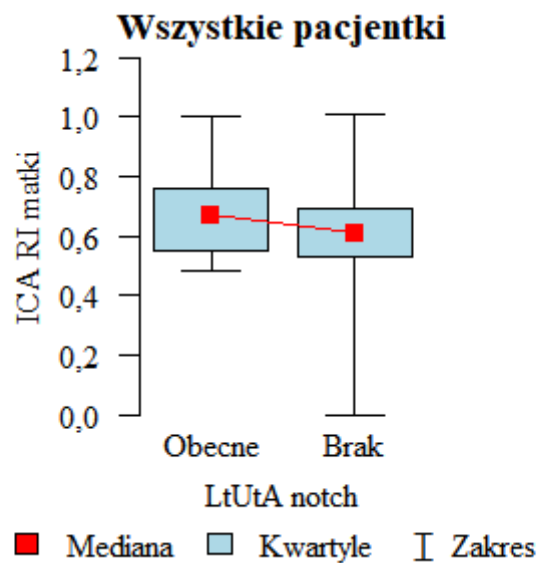
Wartości indeksów pulsacji i oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz tętnicy środkowej mózgu matki oraz maksymalna prędkość skurczowa w tętnicy szyjnej wewnętrznej były istotnie wyższe w grupie z obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w lewej tętnicy macicznej. Podsumowując obecność „notch” w lewej tętnicy macicznej korelowała dodatnio z nieprawidłowymi przepływami u matki i była dodatnim czynnikiem predykcyjnym powikłań położniczych.

U kobiety niebędącej w ciąży przepływ krwi przez tętnicę maciczną jest przepływem wysokooporowym, z niską prędkością przepływu i wcięciem wczesnorozkurczowym. W trakcie trwania ciąży fizjologicznej opór spada, przepływ krwi zwiększa się, a wcięcie wczesnorozkurczowe zanika. Przetrwały „notch” i podwyższone indeksy pulsacji w tętnicach macicznych korelują z późniejszym wystąpieniem IUGR, nadciśnienia i stanu przedrzucawkowego[102].

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

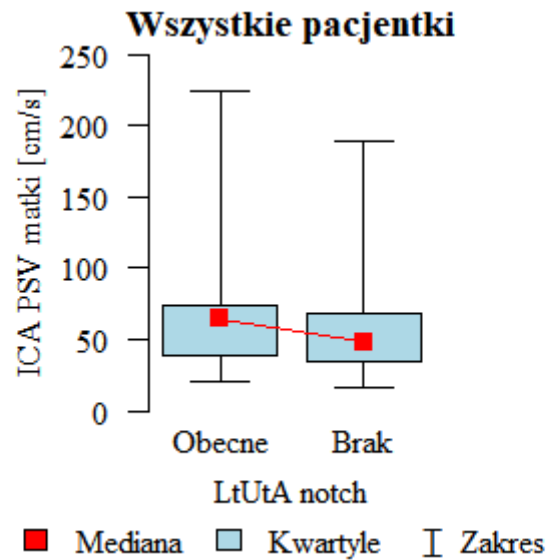


Rycina 24. Zależność między indeksem pulsacji w ICA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

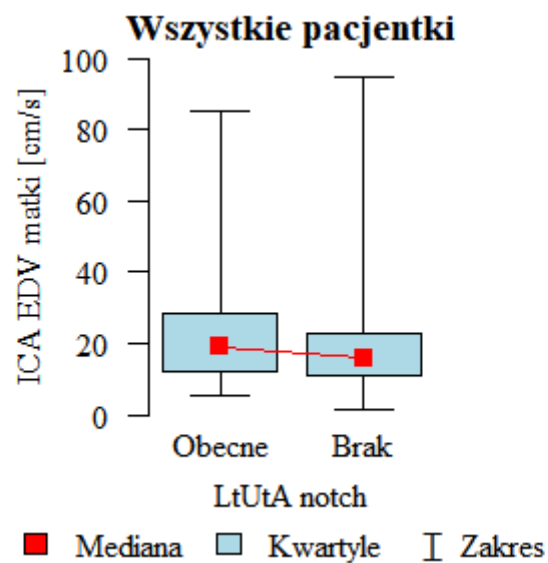


Rycina 25. Zależność między indeksem oporu w ICA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

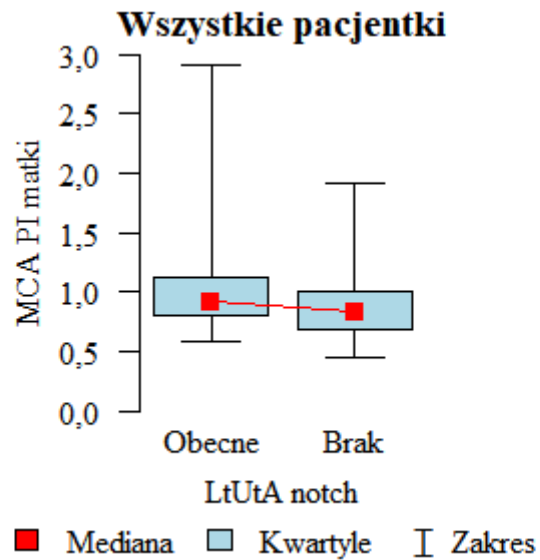


Rycina 26. Zależność między PSV w ICA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

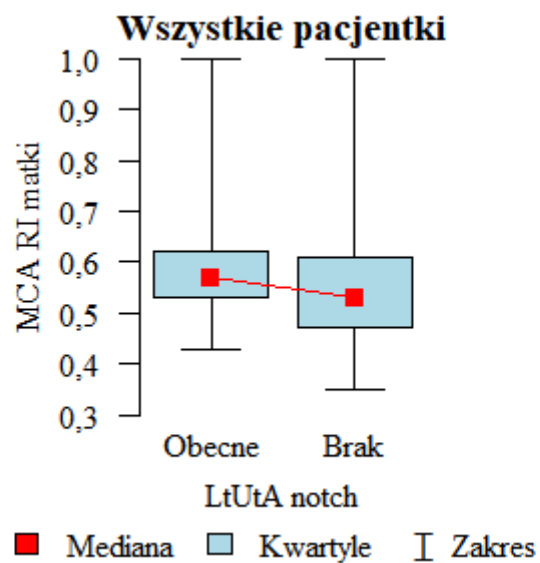


Rycina 27. Zależność między EDV w ICA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 28. Zależność między indeksem oporu w MCA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.



Rycina 29. Zależność między indeksem oporu w MCA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.2 Ocena przepływów naczyniowych u płodu w poszczególnych grupach

W tabeli 13 przedstawiono porównanie przepływów naczyniowych u płodu w czterech grupach pacjentek.

Tabela 13. Porównanie przepływów naczyniowych u płodu w 4 grupach.

Parametr	Grupa				p
	Nadciśnienie ciążowe - A (N=54)	Nadciśnienie przewlekłe - B (N=12)	Stan przedrzucawkowy - C (N=24)	Ciąża niepowikłana - D (N=47)	
śr±SD	0,96±0,24	0,85±0,17	1,15±0,77	0,89±0,15	p=0,425
UA PI	mediana 0,92	0,82	0,89	0,88	
	kwartyle 0,79 - 1,12	0,78 - 0,95	0,76 - 1,09	0,79 - 1	
MCA PI	śr±SD 1,46±0,37	1,2±0,25	1,49±0,43	1,96±0,65	p<0,001 *
	mediana 1,43	1,25	1,44	1,78	
	kwartyle 1,2 - 1,61	1,1 - 1,32	1,21 - 1,75	1,52 - 2,29	D>C,A>B
RtUtA PI	śr±SD 0,96±0,46	0,85±0,32	1,02±0,39	0,81±0,33	p=0,031 *
	mediana 0,82	0,72	0,96	0,7	
	kwartyle 0,64 - 1,06	0,7 - 0,9	0,72 - 1,31	0,56 - 0,95	C,A>D
LtUtA PI	śr±SD 1,25±0,64	1,3±0,61	1,43±0,69	0,79±0,32	p<0,001 *
	mediana 1,06	1,13	1,27	0,72	
	kwartyle 0,8 - 1,69	0,8 - 1,82	0,91 - 1,81	0,62 - 0,98	C,B,A>D
DV PI	śr±SD 0,6±0,17	0,55±0,24	0,65±0,22	0,49±0,14	p=0,003 *
	mediana 0,6	0,48	0,64	0,5	
	kwartyle 0,5 - 0,74	0,41 - 0,57	0,5 - 0,75	0,4 - 0,62	C,A>D

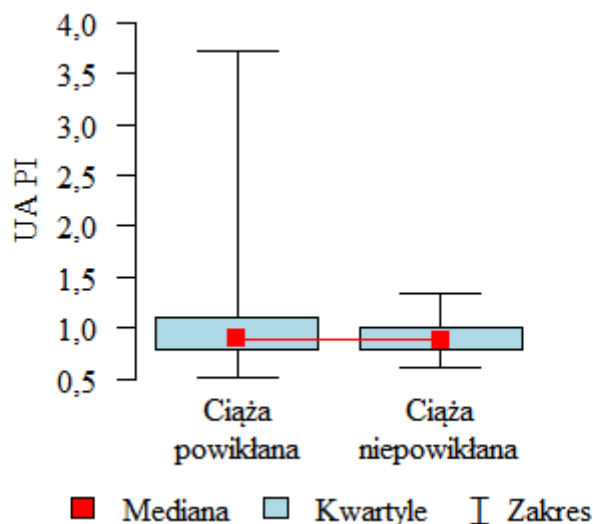
p - test Kruskala-Wallis + analiza post-hoc (test Dunna)

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Analizując powyższą tabelę można zauważyć iż wartości p<0,05 wskazują istotne statystycznie zależności. Przepływ przez tętnicę pępowinową jest przepływem niskooporowym, z przepływem zawsze w kierunku łożyska, ze względu na konieczność nieustannej wymiany produktów przemiany materii oraz poboru tlenu i substancji odżywczych z krwiobiegu matki.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

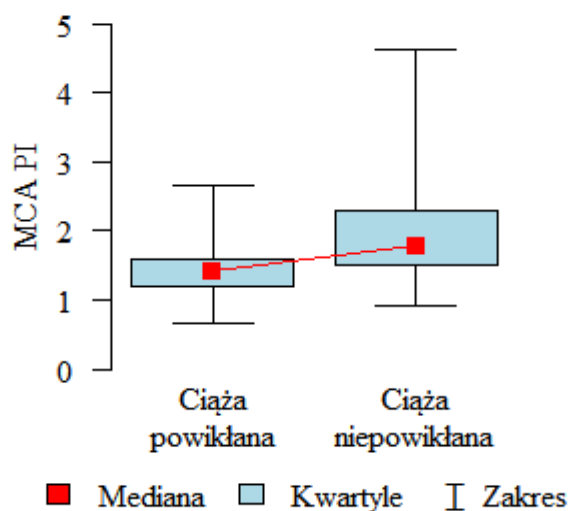
W grupie pacjentek z ciążą niepowikłaną obserwowano niższe wartości indeksu pulsacji($0,89\pm 0,15$), wskazujące na prawidłowy przepływ krwi przez pępowinę. Bardzo ciekawy wynik dotyczył grupy pacjentek z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym, gdzie obserwowano najniższe wartości indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej($0,85\pm 0,17$). Może to świadczyć o sprawnie rozwiniętych mechanizmach kompensacyjnych przy długo trwającym nadciśnieniu tętniczym. W przypadku ograniczonej wydolności łożyska przepływ przez tętnicę pępowinową staje się wysokooporowy, co obrazujemy jako wzrost indeksu pulsacji. Patologiczną sytuacją jest stwierdzenie braku przepływu końcoworozkurczowego (AEDV) w badaniu dopplerowskim tętnicy pępowinowej, bądź stwierdzenie przepływu wstecznego (REDV). W trakcie badania AEDV i REDV zaobserwowano u 2 pacjentek. Przyczyną tego stanu jest najczęściej dysfunkcja łożyska, mogąca się rozwijać na podłożu nadciśnienia tętniczego. W grupie pacjentek z nadciśnieniem ciążowym (PI $0,96\pm 0,24$) oraz ze stanem przedrzucawkowym(PI $1,15\pm 0,77$) obserwowano najwyższe wartości PI, co może świadczyć o ograniczonym przepływie przez tętnicę pępowinową, a zatem o ograniczonej wydolności łożyska.



Rycina 30. Porównanie PI w tętnicy pępowinowej w grupie ciąż powikłanych i niepowikłanych.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Analizując wartości indeksu pulsacji w tętnicy środkowej mózgu u płodu obserwowano wyższe wartości w ciążach niepowikłanych (PI $1,96 \pm 0,65$). Fizjologicznie przepływ przez tętnicę środkową mózgu płodu jest przepływem wysokooporowym w trakcie trwania ciąży. Badania dopplerowskie dowodzą iż mózg płodu reaguje na hipoksemię zjawiskiem „brain sparing”, czyli efektem oszczędzania mózgu. Jest to mechanizm kompensacyjny, zapobiegający niedotlenieniu centralnego układu nerwowego. Wynika on zazwyczaj z niewydolności łożyska, na którą płód reaguje adaptacją układu krążenia, aby zachować dostarczenie substancji odżywczych i tlenu do ważnych życiowo narządów. W przypadku takiej sytuacji dochodzi do rozszerzania naczyń mózgowych i redystrybucji przepływu krwi do mózgu, czyli zjawiska brain sparing, co obserwujemy w badaniu USG Doppler jako spadek indeksu oporu w tętnicy środkowej mózgu płodu. Przepływ staje się niskooporowy, ze wzrostem prędkości rozkurczowej. Analizując tabelę nr 7 oceniono iż u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym obserwowano obniżanie się wartości PI w MCA, a zatem przepływ stawał się niskooporowy i występował brain sparing. W całej grupie badanej PI wynosiło $1,43 \pm 0,38$. Najniższe wartości odnotowano u pacjentek z nadciśnieniem przewlekłym PI $1,2 \pm 0,25$.



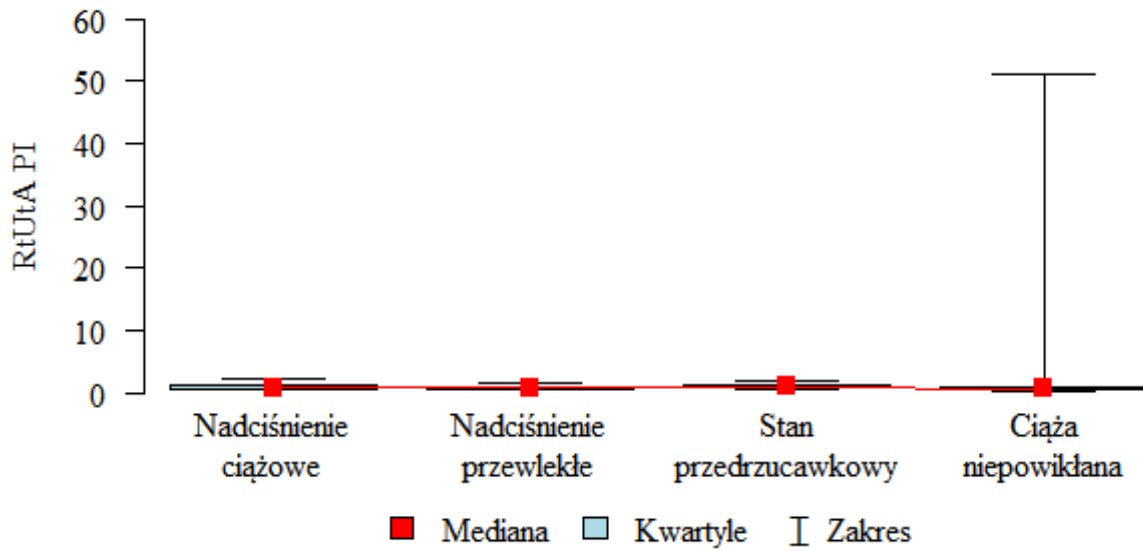
Rycina 31. Porównanie PI w tętnicy środkowej mózgu płodu w grupie ciąż powikłanych i niepowikłanych.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

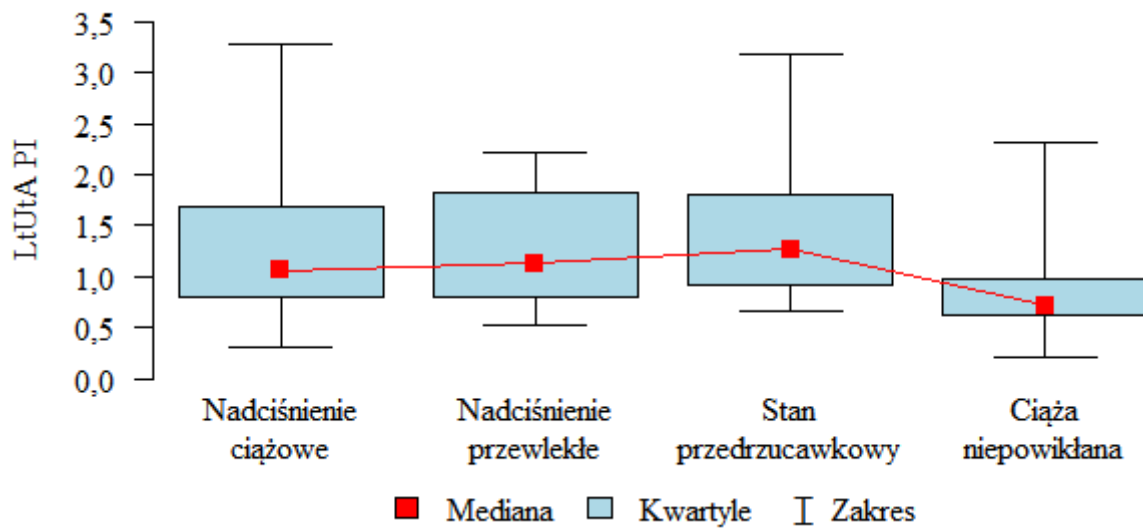
Oceniając przepływ krwi przez tętnice maciczne zauważono istotne statystycznie zależności. W ciążach obciążonych nadciśnieniem tętniczym, zarówno ciążowym, jak i przewlekłym, a w szczególności ze stanem przedrzucawkowym odnotowano znacznie wyższe indeksy oporu w tętnicach macicznych, zarówno w prawej ($0,96 \pm 0,42$) jak i w lewej ($1,3 \pm 0,64$), w porównaniu do przepływów w ciążach niepowikłanych ($Rt 0,81 \pm 0,33$; $Lt 0,79 \pm 0,32$). Co ciekawe najwyższe wartości indeksu oporu odnotowywano w lewej tętnicy macicznej, w porównaniu do prawej tętnicy macicznej. Spośród pacjentek z grupy badanej najwyższe PI obserwowano w grupie pacjentek ze stanem przedrzucawkowym, zwłaszcza w obrębie lewej tętnicy macicznej ($1,43 \pm 0,69$). Należy dodać, że indeks pulsacji tętnicy macicznej jest miarą przepływu maciczno-łożyskowego. Wysokie wartości PI świadczą o upośledzeniu implantacji trofoblastu, co w dalszym etapie ciąży zwiększa ryzyko rozwoju stanu przedrzucawkowego, hipotrofii płodu, a także określonych powikłań położniczych, do zgonu płodu włącznie. Obecnie podaje się iż PI w tętnicy macicznej jest podwyższone jeżeli wynosi powyżej 90 percentyla. W prawidłowo przebiegającej ciąży wartość PI zmniejsza się wraz ze wzrostem płodu i masą matki. W ciąży prawidłowej ($N=47$) u każdej pacjentki odnotowano prawidłowe wartości indeksu pulsacji w obydwu tętnicach macicznych ($Rt 0,7$; $Lt 0,72$).

Omawiając przepływ krwi w tętnicach macicznych trzeba podkreślić obecność „notch”, czyli wcięć wczesnorozkurczowych w obrębie fali przepływu w III trymestrze ciąży. Ich obecność jest wskaźnikiem zwiększonego oporu w tętnicach macicznych i świadczy o upośledzeniu krążenia macicznego[97].

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedzrzucawkowym”

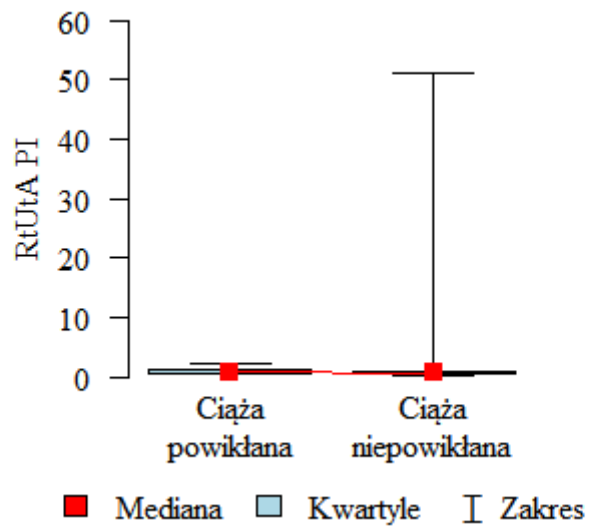


Rycina 32. Wartość indeksu pulsacji w prawej tętnicy macicznej w 4 grupach.

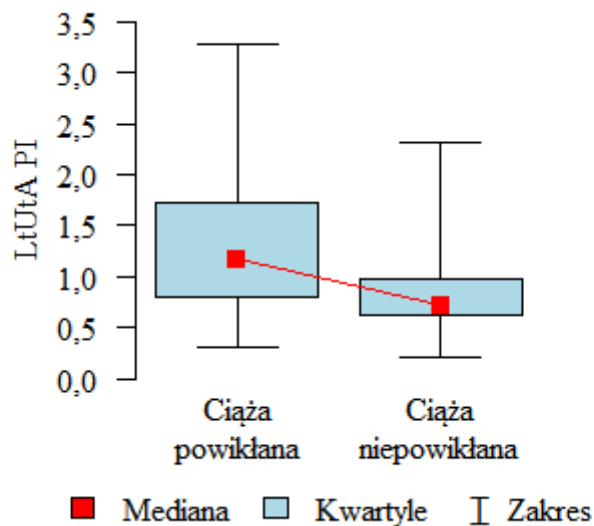


Rycina 33. Wartość indeksu pulsacji w lewej tętnicy macicznej w 4 grupach.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 34. Porównanie PI w tętnicy macicznej prawej w grupie ciąż powikłanych i niepowikłanych.



Rycina 35. Porównanie PI w tętnicy macicznej lewej w grupie ciąż powikłanych i niepowikłanych.

Również analizując spektrum przepływu przez przewód żylny zaobserwowano najwyższe wartości indeksu pulsacji w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej ($0,61 \pm 0,2$ vs $0,49 \pm 0,14$).

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Z całą pewnością można stwierdzić, że w grupie pacjentek z PIH, PE i nadciśnieniem tętniczym przewlekłym odnotowywano istotnie statystycznie wyższe wartości indeksu pulsacji w przewodzie żylnym ($0,61 \pm 0,2$), w porównaniu do grupy kontrolnej ($0,49 \pm 0,14$). Wyższy DV PI korelował dodatnio z niższą masą płodu, porodem przedwczesnym i większym odsetkiem cięć cesarskich.

Tabela 14. Porównanie przepływów naczyniowych u płodu w grupie badanej i kontrolnej.

Parametr	Grupa		p	
	Ciąża powikłana (N=90)	Ciąża niepowikłana (N=47)		
UA PI	śr±SD	$1 \pm 0,45$	$0,89 \pm 0,15$	p=0,309
	mediana	0,89	0,88	
	kwartyle	0,78 - 1,11	0,79 - 1	
MCA PI	śr±SD	$1,43 \pm 0,38$	$1,96 \pm 0,65$	p<0,001 *
	mediana	1,41	1,78	
	kwartyle	1,19 - 1,6	1,52 - 2,29	
RtUtA PI	śr±SD	$0,96 \pm 0,42$	$0,81 \pm 0,33$	p=0,007 *
	mediana	0,84	0,7	
	kwartyle	0,67 - 1,08	0,56 - 0,95	
LtUtA PI	śr±SD	$1,3 \pm 0,64$	$0,79 \pm 0,32$	p<0,001 *
	mediana	1,17	0,72	
	kwartyle	0,8 - 1,73	0,62 - 0,98	
DV PI	śr±SD	$0,61 \pm 0,2$	$0,49 \pm 0,14$	p=0,001 *
	mediana	0,58	0,5	
	kwartyle	0,49 - 0,74	0,4 - 0,62	

p - test Manna-Whitney'a

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

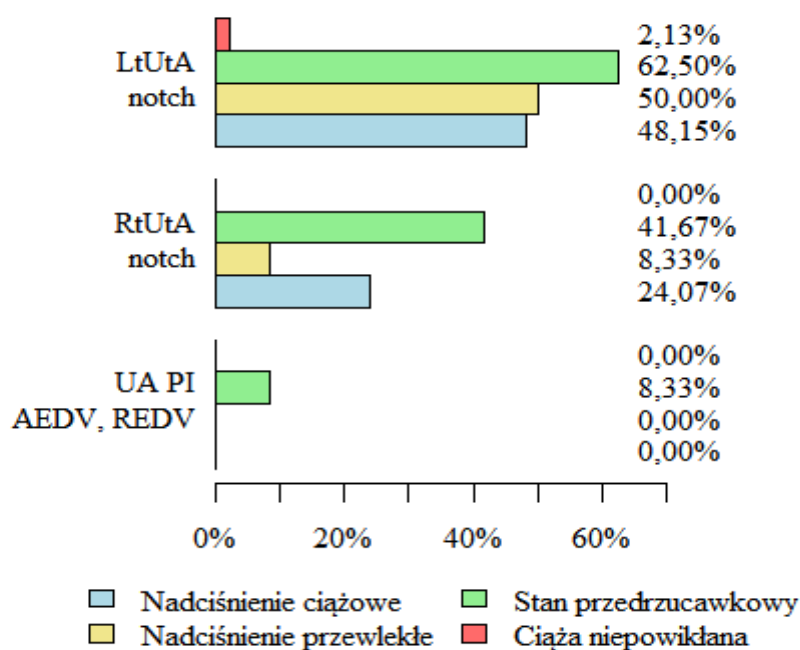
5.2.1 Ocena nieprawidłowości w spektrum przepływu tętnicy pępowinowej oraz tętnic macicznych.

Tabela 15. Ocena nieprawidłowości w spektrum przepływu tętnicy pępowinowej oraz tętnic macicznych w 4 grupach.

Parametr	Grupa				p
	Nadciśnienie ciążowe (N=54)	Nadciśnienie przewlekłe (N=12)	Stan przedrzucawkowy (N=24)	Ciąża niepowikłana (N=47)	
UA PI AEDV, REDV	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (8,33%)	0 (0,00%)	p=0,037 *
RtUtAnotch	13 (24,07%)	1 (8,33%)	10 (41,67%)	0 (0,00%)	p<0,001 *
LtUtAnotch	26 (48,15%)	6 (50,00%)	15 (62,50%)	1 (2,13%)	p<0,001 *

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera

* Zależność istotna statystycznie (p<0,05)



Rycina 36. Udział procentowy nieprawidłowości w spektrum przepływu tętnicy pępowinowej oraz tętnic macicznych w 4 grupach.

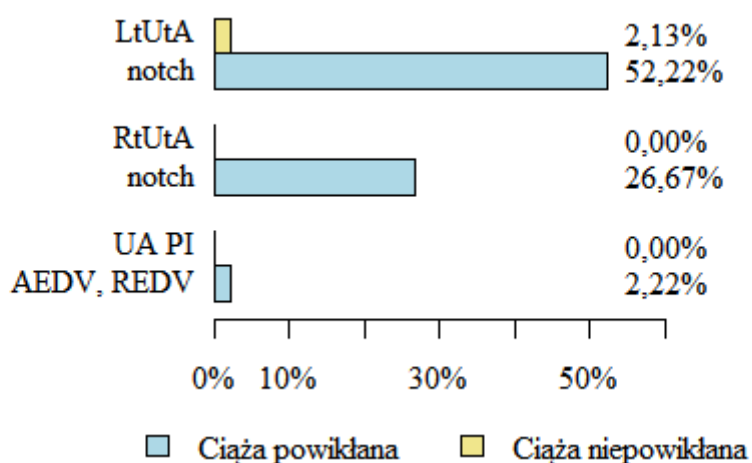
„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedzrzucawkowym”

Tabela 16. Ocena nieprawidłowości w spektrum przepływu tętnicy pępowinowej oraz tętnic macicznych w grupie badanie i grupie kontrolnej.

Parametr	Grupa		p
	Ciąża powikłana (N=90)	Ciąża niepowikłana (N=47)	
UA PI AEDV, REDV	2 (2,22%)	0 (0,00%)	p=0,546
RtUtAnotch	24 (26,67%)	0 (0,00%)	p<0,001 *
LtUtAnotch	47 (52,22%)	1 (2,13%)	p<0,001 *

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera

* Zależność istotna statystycznie (p<0,05)



Rycina 37. Udział procentowy nieprawidłowości w spektrum przepływu tętnicy pępowinowej oraz tętnic macicznych w grupie badanej i kontrolnej.

Oceniając nieprawidłowe spektrum przepływu krwi w obrębie tętnicy pępowinowej zwrócono uwagę na fakt iż zjawisko brak przepływu rozkurczowego lub obecności wstecznego przepływu w tętnicy pępowinowej w zebranych materiale jest zjawiskiem stosunkowo rzadkim. W grupie 137 pacjentek, obecność AEDV lub REDV zaobserwowano u dwóch (N=2) pacjentek . Dotyczyło to wyłącznie pacjentek u których w trakcie trwania ciąży doszło do rozwoju stanu przedzrzucawkowego (8,33% z grupy N=24). W grupie pacjentek zdrowych nie odnotowano nieprawidłowego spektrum przepływu w tętnicy pępowinowej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Następnie oceniano obecność lub brak wcięć wczesnorozkurczowych, czyli tak zwanych „notch: w obrębie fali przepływu prawej i lewej tętnicy macicznej. Oceniono iż w grupie pacjentek zdrowych (N=47) tylko u jednej pacjentki, wyłącznie w lewej tętnicy macicznej wystąpił „notch”. U tej pacjentki nie wiązało się to z implikacją kliniczną pod postacią nieprawidłowego przebiegu ciąży. Wcięcie wczesnorozkurczowe występowało istotnie statystycznie częściej w lewej niż w prawej tętnicy macicznej (52,22% vs 26,67%). Oceniając lewą tętnicę maciczną notch występował najczęściej w grupie ze stanem przedrzucawkowym (62,5%), następnie z podobną częstością w PIH i nadciśnieniu przewlekłym (48 % i 50%). W prawej tętnicy macicznej notch najczęściej obrazowano w grupie pacjentek ze stanem przedrzucawkowym (41,67%), na drugim miejscu w grupie z PIH (24,07)%, a na trzecim miejscu z nadciśnieniem przewlekłym (8,33%). Obustronne wcięcia w tętnicach macicznych obserwowano w ponad 26% przypadków.

Obecność obustronnych wcięć wczesnorozkurczowych po 26 - 28 tygodniu może być objawem rozwoju nadciśnienia tętniczego i stanu przedrzucawkowego. Oznacza zwiększony opór naczyniowy w obrębie tętnic macicznych i jest predyktorem upośledzenia krążenia macicznego.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.3 Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu

5.3.1 Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w ciąży niepowikłanej

Tabela 17. Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w ciąży niepowikłanej.

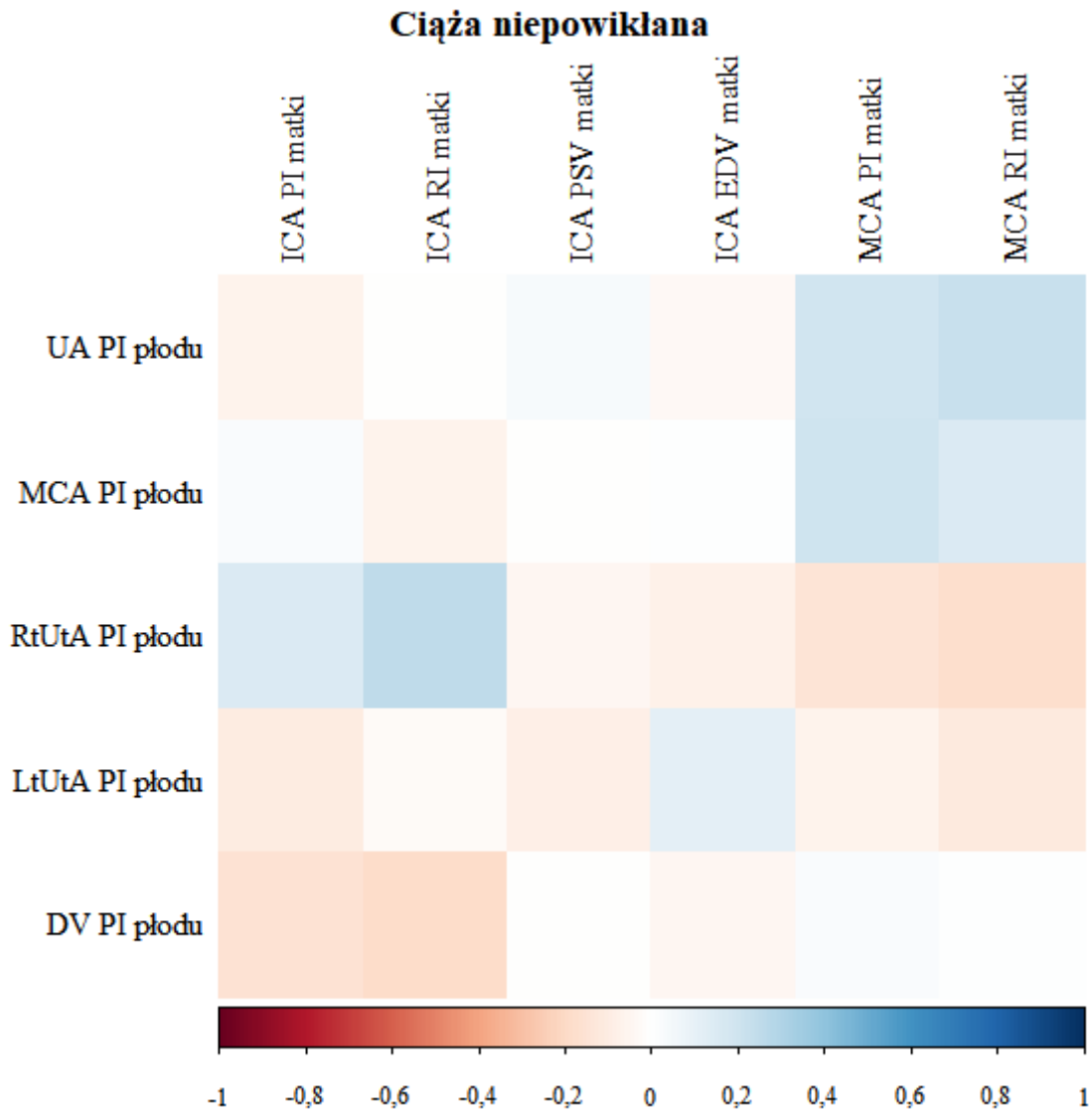
	ICA PI matki	ICA RI matki	ICA PSV matki	ICA EDV matki	MCA PI matki	MCA RI matki
UA PI płodu	r=-0,065, p=0,662	r=-0,001, p=0,993	r=0,031, p=0,838	r=-0,031, p=0,836	r=0,193, p=0,194	r=0,227, p=0,125
MCA PI płodu	r=0,022, p=0,882	r=-0,062, p=0,68	r=-0,006, p=0,971	r=0,003, p=0,983	r=0,204, p=0,168	r=0,153, p=0,303
RtUtA PI płodu	r=0,158, p=0,287	r=0,251, p=0,089	r=-0,042, p=0,778	r=-0,08, p=0,594	r=-0,149, p=0,316	r=-0,172, p=0,249
LtUtA PI płodu	r=-0,108, p=0,47	r=-0,024, p=0,872	r=-0,086, p=0,565	r=0,117, p=0,434	r=-0,061, p=0,686	r=-0,115, p=0,442
DV PI płodu	r=-0,151, p=0,313	r=-0,188, p=0,206	r=-0,008, p=0,956	r=-0,048, p=0,747	r=0,024, p=0,871	r=0,004, p=0,981

r - współczynnik korelacji Spearmana

Kolejnym etapem pracy doktorskiej było porównanie i określenie zależności pomiędzy przepływami naczyniowymi u matki i płodu w grupie badanej oraz grupie kontrolnej.

Analizując przepływy u matki i płodu w grupie kontrolnej (pacjentki zdrowe N=47) nie wykazano istotnych statystycznie zależności (wszystkie $p > 0,05$). Białe obszary na poniższym wykresie ukazują brak korelacji (współczynnik Spearmana bliski 0).

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 38. Wykres (mapa ciepła) przedstawiający korelacje pomiędzy przepływami u matki i płodu w grupie kontrolnej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.3.2 Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w ciąży powikłanej

Tabela 18. Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w ciąży powikłanej.

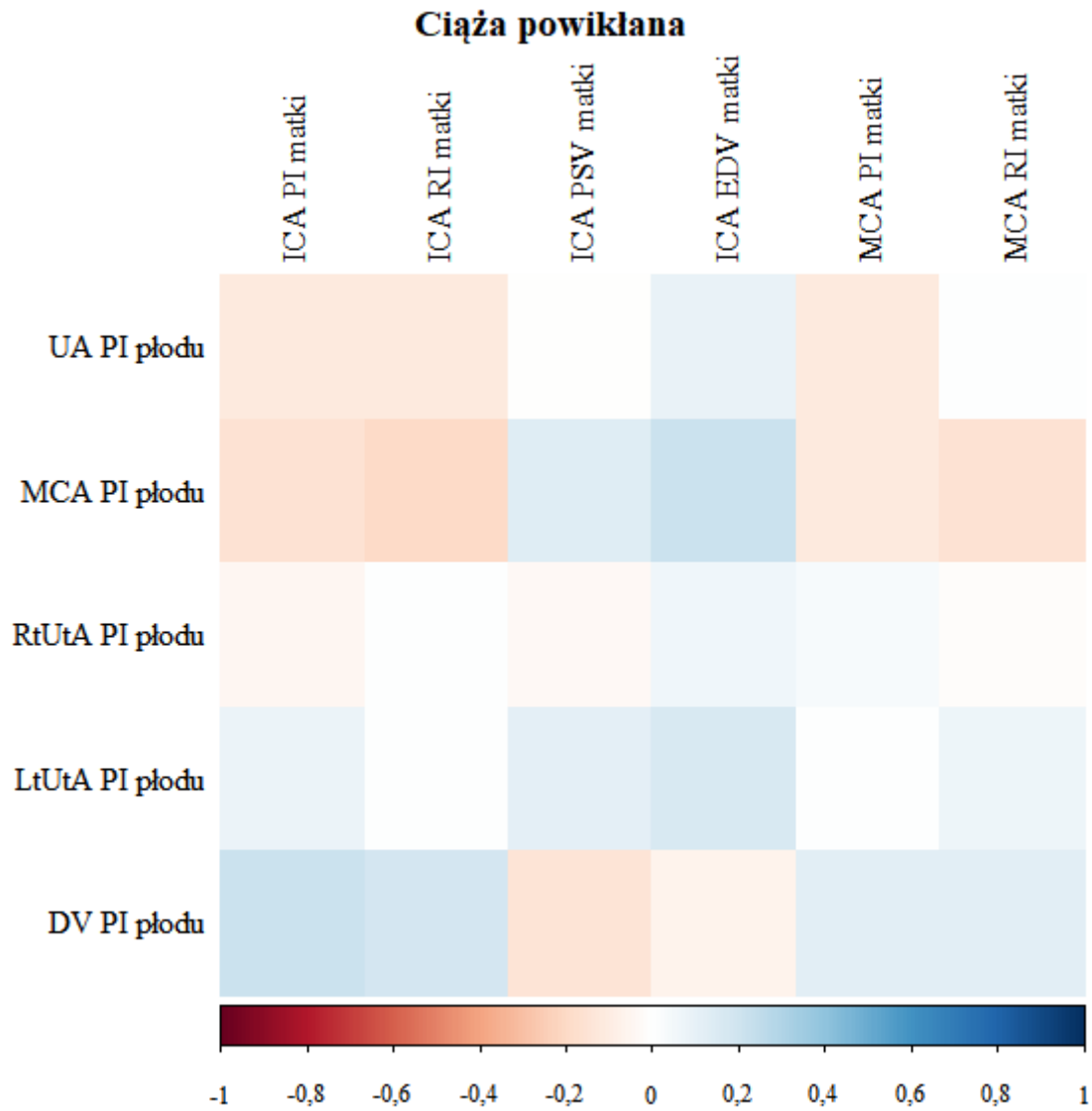
	ICA PI matki	ICA RI matki	ICA PSV matki	ICA EDV matki	MCA PI matki	MCA RI matki
UA PI płodu	r=-0,112, p=0,295	r=-0,111, p=0,297	r=-0,007, p=0,95	r=0,099, p=0,358	r=-0,12, p=0,259	r=0,001, p=0,991
MCA PI płodu	r=-0,154, p=0,147	r=-0,197, p=0,063	r=0,135, p=0,205	r=0,213, p=0,045 *	r=-0,118, p=0,269	r=-0,16, p=0,133
RtUtA PI płodu	r=-0,047, p=0,66	r=0,009, p=0,929	r=-0,04, p=0,711	r=0,069, p=0,521	r=0,037, p=0,732	r=-0,018, p=0,864
LtUtA PI płodu	r=0,085, p=0,426	r=0,004, p=0,972	r=0,114, p=0,285	r=0,163, p=0,126	r=0,002, p=0,988	r=0,073, p=0,495
DV PI płodu	r=0,219, p=0,038 *	r=0,18, p=0,089	r=-0,145, p=0,172	r=-0,067, p=0,534	r=0,125, p=0,239	r=0,126, p=0,236

r - współczynnik korelacji Spearmana

* zależność istotna statystycznie ($p < 0,05$)

Porównano również przepływy u matki i płodu w ciąży powikłanej (w całej grupie badanej $N=90$). Wykazano iż prędkość końcowo rozkurczowa w tętnicy szyjnej wewnętrznej u matki koreluje istotnie ($p < 0,05$) i dodatnio ($r > 0$) z indeksem pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu. Natomiast indeks pulsacji w tętnicy szyjnej wewnętrznej u matki koreluje istotnie ($p < 0,05$) i dodatnio ($r > 0$) z indeksem pulsacji w przewodzie żylnym płodu. Oznacza to, że wzrostowi oporu i przyspieszeniu prędkości przepływu krwi w obrębie naczyń doprowadzających krew do mózgu matki, towarzyszą pogarszające się przepływy u płodu (wzrost PI w DV).

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 39. Wykres (mapa ciepła) przedstawiający korelacje pomiędzy przepływami u matki i płodu w grupie badanej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.3.3 Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w podgrupie z nadciśnieniem tętniczym ciążowym

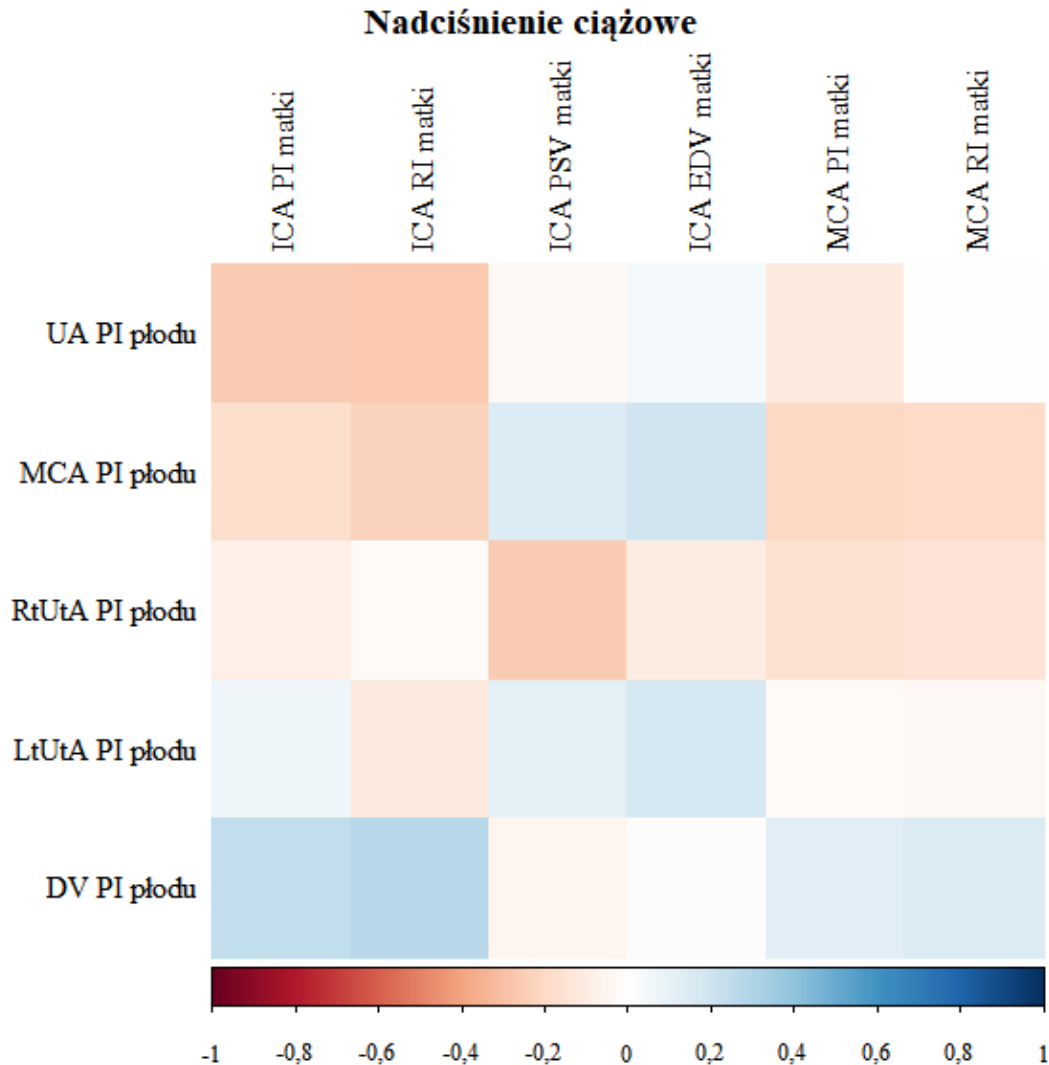
Tabela 19. Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w podgrupie z nadciśnieniem tętniczym ciążowym.

	ICA PI matki	ICA RI matki	ICA PSV matki	ICA EDV matki	MCA PI matki	MCA RI matki
UA PI płodu	r=-0,252, p=0,066	r=-0,265, p=0,053	r=-0,032, p=0,819	r=0,044, p=0,752	r=-0,114, p=0,41	r=-0,009, p=0,949
MCA PI płodu	r=-0,173, p=0,21	r=-0,221, p=0,108	r=0,149, p=0,282	r=0,198, p=0,151	r=-0,203, p=0,14	r=-0,192, p=0,164
RtUtA PI płodu	r=-0,084, p=0,546	r=-0,026, p=0,853	r=-0,257, p=0,061	r=-0,103, p=0,457	r=-0,164, p=0,237	r=-0,149, p=0,282
LtUtA PI płodu	r=0,065, p=0,64	r=-0,113, p=0,417	r=0,118, p=0,395	r=0,17, p=0,218	r=-0,025, p=0,856	r=-0,034, p=0,808
DV PI płodu	r=0,248, p=0,07	r=0,278, p=0,042 *	r=-0,052, p=0,707	r=-0,017, p=0,901	r=0,125, p=0,368	r=0,154, p=0,266

r - współczynnik korelacji Spearmana

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 40. Wykres (mapa ciepła) przedstawiający korelacje pomiędzy przepływami u matki i płodu w podgrupie z nadciśnieniem tętniczym ciążowym.

Analizując wyniki w poszczególnych podgrupach w obrębie grupy badanej jedynie w podgrupie z nadciśnieniem tętniczym ciążowym wykazano istotne statystycznie zależności. Indeks oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej u matki koreluje istotnie ($p < 0,05$) i dodatnio ($r > 0$) z indeksem pulsacji w przewodzie żylnym płodu. Podsumowując korelacja dodatnia to taka, gdzie im wyższe ICA RI u matki tym wyższe DV PI płodu.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Podobnie jak w całej grupie badanej, w grupie z nadciśnieniem ciążowym wzrostowi oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej u matki towarzyszyło pogorszenie przepływów u płodu. W pozostałych podgrupach badanych istotnych statystycznie korelacji nie wykazano.

Można zadać pytanie, jak to jest, że mamy istotny wpływ w całej grupie, a w żadnej z podgrup tej istotności nie ma. Przyczyna jest prosta: cała grupa jest sporo większa niż jej podgrupy, a więc łatwiej w niej o pokazanie istotności statystycznej.

5.3.4 Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w całej grupie

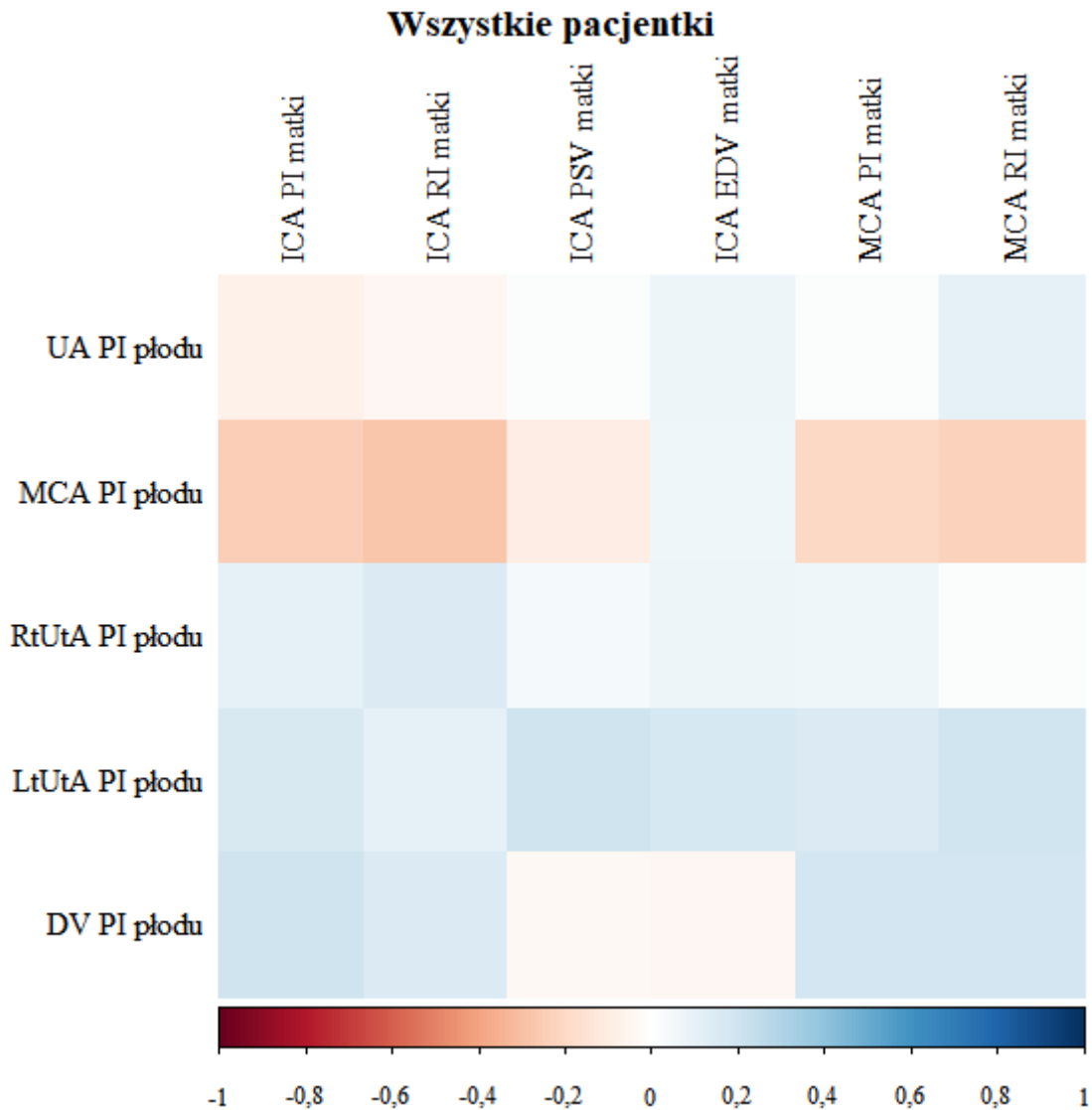
Tabela 20. Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w całej grupie (N=137).

	ICA PI matki	ICA RI matki	ICA PSV matki	ICA EDV matki	MCA PI matki	MCA RI matki
UA PI płodu	r=-0,071, p=0,413	r=-0,049, p=0,571	r=0,011, p=0,895	r=0,074, p=0,392	r=0,018, p=0,831	r=0,103, p=0,229
MCA PI płodu	r=-0,247, p=0,004 *	r=-0,275, p=0,001 *	r=-0,1, p=0,244	r=0,063, p=0,466	r=-0,209, p=0,014 *	r=-0,227, p=0,008 *
RtUtA PI płodu	r=0,1, p=0,243	r=0,16, p=0,062	r=0,044, p=0,611	r=0,073, p=0,397	r=0,064, p=0,456	r=0,016, p=0,851
LtUtA PI płodu	r=0,167, p=0,052	r=0,1, p=0,246	r=0,201, p=0,018 *	r=0,174, p=0,042 *	r=0,155, p=0,071	r=0,191, p=0,025 *
DV PI płodu	r=0,204, p=0,017 *	r=0,159, p=0,064	r=-0,033, p=0,699	r=-0,044, p=0,609	r=0,185, p=0,03 *	r=0,184, p=0,031 *

r - współczynnik korelacji Spearmana

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 41. Wykres (mapa ciepła) przedstawiający korelacje pomiędzy przepływami u matki i płodu w całej grupie (N=137).

Wyniki analizy statystycznej w całej grupie pokazują istotne statycznie zależności. Indeks pulsacji i oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz tętnicy środkowej mózgu matki koreluje istotnie ($p < 0,05$) i ujemnie ($r < 0$) z indeksem pulsacji w tętnicy środkowej mózgu u płodu. Zależność ujemna pokazuje, że im jedna zmienna jest wyższa tym druga jest niższa, a więc im niższe są wymienione parametry u matki tym wyższe MCA PI płodu. I odwrotnie im wyższe są wymienione parametry u matki tym niższe MCA PI płodu.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

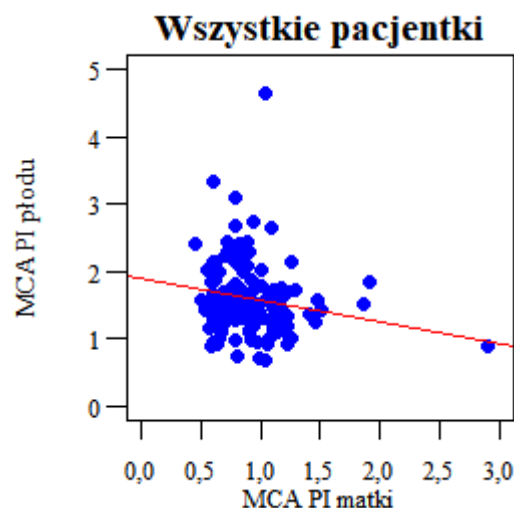
Pogorszenie stanu ogólnego u płodu (zjawisko brain sparing) w przebiegu ciężkiego stanu przedrzucawkowego, koreluje ze wzrostem oporu w naczyniach szyjnych i mózgowych i zwiększeniem ryzyka incydentów mózgowych u matki.

Podwyższenie indeksu oporu w lewej tętnicy macicznej koreluje istotnie ($p < 0,05$) i dodatnio ($r > 0$) z ICA PSV matki, ICA EDV matki i MCA RI matki. Dowodzi to faktu iż podwyższony oporów w tętnicach macicznych jest dodatnim czynnikiem prognostycznym wystąpienia powikłań ciążyowych (IUGR, PIH) oraz wystąpienia powikłań macicznych. Podobnie jak w powyższych analizach indeks pulsacji w przewodzie żylnym płodu koreluje istotnie ($p < 0,05$) i dodatnio ($r > 0$) z indeksem pulsacji w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki oraz z indeksem pulsacji i oporu w tętnicy środkowej mózgu u matki.

5.3.5 Zależność pomiędzy indeksem pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu, a indeksem pulsacji w tętnicy środkowej mózgu matki

Tabela 21. Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w całej grupie.

Badane cechy	Współczynnik korelacji Spearmana	p
MCA PI matki i MCA PI płodu	-0,209	p=0,014



Rycina 42. Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w całej grupie.

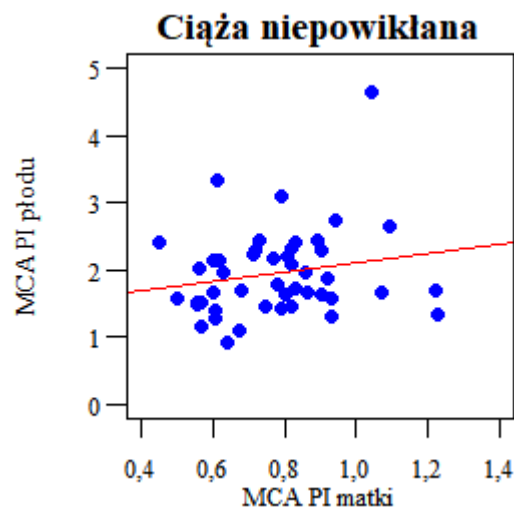
„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Porównując zależności pomiędzy indeksem pulsacji w tętnicy środkowej mózgu matki i płodu w całej grupie wykazano, że jest to zależność istotna (gdyż $p < 0,05$) i ujemna, a więc im wyższe MCA PI u matki, tym niższe MCA PI u płodu. Odwrotnie im wyższy indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu, tym niższy indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu u matki.

Stawiając pytanie, jak to jest, że mamy istotny wpływ w całej grupie, a w żadnej z podgrup tej istotności nie ma. Przyczyna jest prosta. Cała grupa jest znacznie większa niż jej podgrupy, a więc łatwiej w niej o pokazanie istotności.

Tabela 22. Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w grupie kontrolnej.

Badane cechy	Współczynnik korelacji Spearmana	p
MCA PI matki i MCA PI płodu	0,204	p=0,168



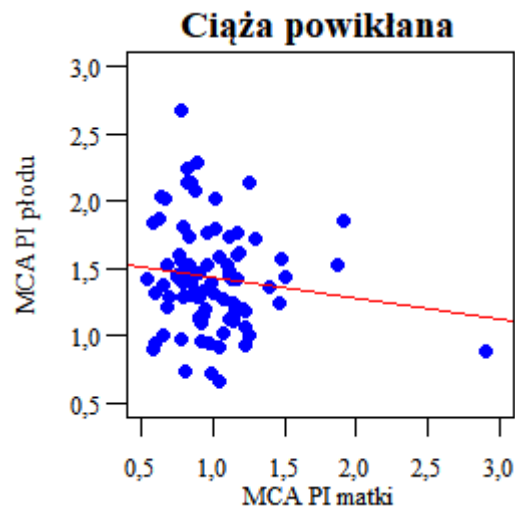
Rycina 43. Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w grupie kontrolnej.

Nie wykazano korelacji pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w grupie kontrolnej. Zależność nieistotna statystycznie (gdyż $p > 0,05$).

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Tabela 23. Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w grupie badanej.

Badane cechy	Współczynnik korelacji Spearmana	p
MCA PI matki i MCA PI płodu	-0,118	p=0,269



Rycina 44. Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w grupie badanej.

Nie wykazano korelacji pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w grupie badanej .
Zależność nieistotna statystycznie (gdyż $p > 0,05$).

5.4 Przepływy matki i płodu, a białkomocz.

Tabela 24. Przepływy matki i płodu, a białkomocz.

Parametr	Białkomocz
	Współczynnik korelacji Spearmana
UA PI	r=0,053, p=0,622
MCA PI	r=0,074, p=0,489
RtUtA PI	r=0,204, p=0,054
LtUtA PI	r=0,165, p=0,119
DV PI	r=0,077, p=0,469
ICA PI matki	r=0,065, p=0,542
ICA RI matki	r=0,064, p=0,552
ICA PSV matki [cm/s]	r=-0,043, p=0,689
ICA EDV matki [cm/s]	r=-0,002, p=0,987
MCA PI matki	r=0,114, p=0,285
MCA RI matki	r=0,106, p=0,321

Prześledzono zależność pomiędzy przepływami matki i płodu, a białkomoczem w grupie badanej i kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności (wszystkie $p > 0,05$).

5.5 Przepływy matki i płodu, a poziom kwasu moczowego.

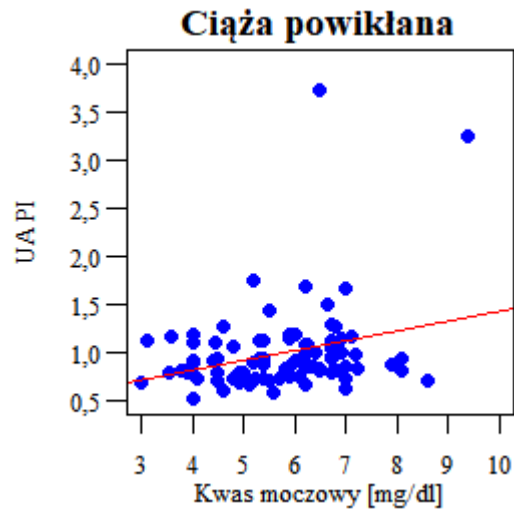
Tabela 25. Korelacja pomiędzy przepływami matki i płodu, a kwasem moczowym w ciąży powikłanej.

Parametr	Kwas moczowy
	Współczynnik korelacji Spearmana
UA PI	r=0,225, p=0,033 *
MCA PI	r=0,046, p=0,668
RtUtA PI	r=0,02, p=0,855
LtUtA PI	r=0,322, p=0,002 *
DV PI	r=-0,021, p=0,846
ICA PI matki	r=0,051, p=0,636
ICA RI matki	r=0,089, p=0,403
ICA PSV matki [cm/s]	r=-0,018, p=0,865
ICA EDV matki [cm/s]	r=0,026, p=0,806
MCA PI matki	r=-0,014, p=0,896
MCA RI matki	r=0,016, p=0,882

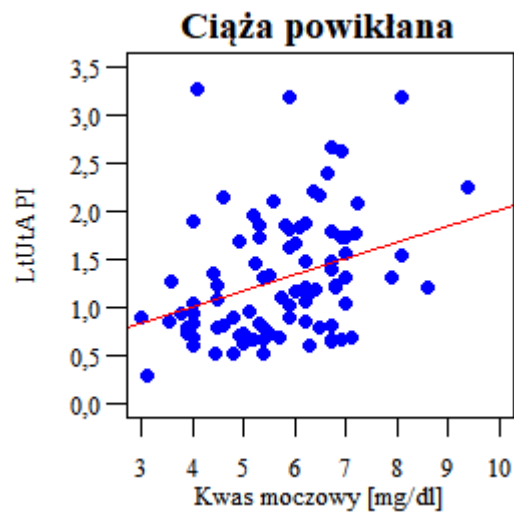
W pracy doktorskiej porównano również zależność pomiędzy przepływami matki i płodu, a poziomem kwasu moczowego w ciąży powikłanej. Wykazano jednoznacznie iż poziom kwasu moczowego koreluje istotnie ($p < 0,05$) i dodatnio ($r > 0$) z indeksem pulsacji w tętnicy pępowinowej oraz w lewej tętnicy macicznej u płodu, a więc im wyższy poziom kwasu moczowego tym wyższe wartości tych parametrów.

Podsumowując wyższy poziom kwasu moczowego koreluje dodatnio z pogorszeniem przepływów naczyniowych przez tętnicę pępowinową oraz z ograniczeniem perfuzji łożyskowej. Jest dodatnim predyktorem powikłań położniczych.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 45. Korelacja pomiędzy poziomem kwasu moczowego [mg/dl], a UA PI.



Rycina 46. Korelacja pomiędzy poziomem kwasu moczowego [mg/dl], a indeksem pulsacji w lewej tętnicy macicznej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Tabela 26. Korelacja pomiędzy obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w tętnicach macicznych, a poziomem kwasu moczowego w podgrupie ze stanem przedrzucawkowym.

Parametr	Grupa	Kwas moczowy [mg/dl]			p
		śr±SD	mediana	kwartyle	
RtUtAnotch	Obecne (N=10)	6,73±1,2	6,6	6,23 - 6,7	p=0,177
	Brak (N=14)	6,16±1,39	5,85	5,55 - 6,69	
LtUtAnotch	Obecne (N=15)	6,99±1,16	6,7	6,22 - 8	p=0,005 *
	Brak (N=9)	5,4±0,95	5,7	4,9 - 6	

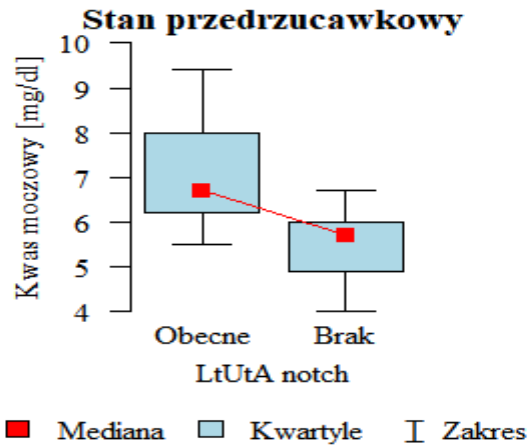
p - porównanie 2 grup: test Manna-Whitney'a; porównanie >2 grup: test Kruskala-Wallisa + analiza post-hoc (test Dunna)

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Porównano również obecność wcięcia wczesnorozkurczowego w tętnicach macicznych z poziomem kwasu moczowego w podgrupie ze stanem przedrzucawkowym. Wykazano, że wartości p<0,05 wskazują istotne statystycznie zależności. Kwas moczowy był istotnie wyższy u pacjentek z obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w lewej tętnicy macicznej niż u pacjentek bez niego.

Wyższy poziom kwasu moczowego koreluje dodatnio z ograniczeniem perfuzji łożyskowej. Jest dodatnim czynnikiem prognostycznym wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu oraz rozwoju nadciśnienia i stanu przedrzucawkowego.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 47. Korelacja pomiędzy obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w lewej tętnicy macicznej, a poziomem kwasu moczowego w podgrupie ze stanem przedrzucawkowym.

Tabela 27. Korelacja pomiędzy obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w tętnicach macicznych, a poziomem kwasu moczowego w grupie badanej.

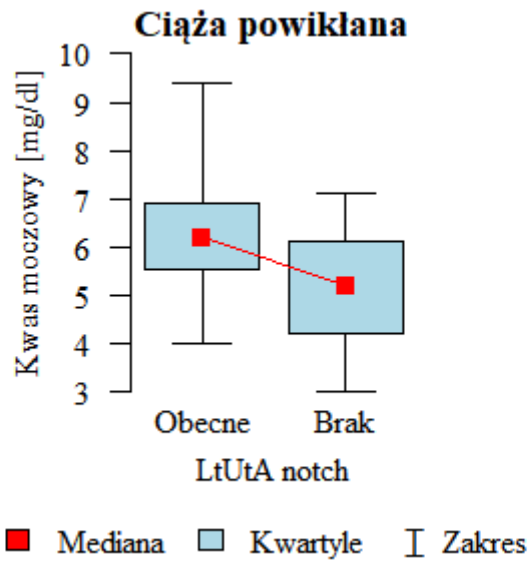
Parametr	Grupa	Kwas moczowy [mg/dl]			p
		śr±SD	mediana	kwartyle	
RtUtAnotch	Obecne (N=24)	5,91±1,36	6,22	5,05 - 6,7	p=0,491
	Brak (N=66)	5,66±1,23	5,72	4,8 - 6,69	
LtUtAnotch	Obecne (N=47)	6,25±1,15	6,2	5,55 - 6,9	p<0,001 *
	Brak (N=43)	5,16±1,14	5,2	4,23 - 6,12	

p - porównanie 2 grup: test Manna-Whitney'a; porównanie >2 grup: test Kruskala-Wallis + analiza post-hoc (test Dunna)

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Identyczne wyniki uzyskano porównując zależność pomiędzy obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w tętnicach macicznych, a poziomem kwasu moczowego w całej grupie badanej. Wartości p<0,05 wskazują istotne statystycznie zależności. Kwas moczowy był również istotnie wyższy u pacjentek z wcięciem wczesnorozkurczowym w lewej tętnicy macicznej niż u pacjentek bez niego.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 48. Korelacja pomiędzy obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w lewej tętnicy macicznej, a poziomem kwasu moczowego w grupie badanej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.6 Charakterystyka badanych grup, ocena wyników badań laboratoryjnych

Analizę statystyczną powyższego badania przeprowadzono dla 137 pacjentek diagnozowanych i leczonych w Klinice Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszcy. W badaniu wzięło udział: 90 kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym oraz 47 kobiet w ciąży niepowikłanej.

Wszystkie powyższe pacjentki w pierwszej kolejności były poddawane badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu, następnie dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego, pobierano krew na kontrolne badania laboratoryjne. U pacjentek z podwyższonymi wartościami ciśnienia systemowego doprowadzono do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego < 140/90 mmHg.

Na potrzeby analizy statystycznej grupę badaną podzielono na pacjentki z :

1. Nadciśnieniem tętniczym ciążowym (N=54 pacjentki)
2. Nadciśnieniem tętniczym przewlekłym (N=12 pacjentek)
3. Stanem przedrzucawkowym (N=24 pacjentki)

W grupie kontrolnej nie wyodrębniono podgrup.

W grupie kobiet badanych z nadciśnieniem tętniczym, rozpoznano w trakcie badania 12 pacjentek z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym. Spośród tej grupy 54 pacjentki zakwalifikowano do grupy z nadciśnieniem tętniczym ciążowym. W trakcie hospitalizacji u 24 pacjentek rozwinął się stan przedrzucawkowy.

W **tabeli nr 3** opracowano ogólną charakterystykę grupy badanej i kontrolnej oraz wyniki kontrolnych badań laboratoryjnych pobranych od pacjentek przy przyjęciu do oddziału.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Tabela 3. Charakterystyka ogólna badanych grup.

Parametr	Grupa				p	
	Nadciśnienie ciężowe - A (N=54)	Nadciśnienie przewlekłe - B (N=12)	Stan przedrzucawkowy C (N=24)	Ciąża niepowikłana - D (N=47)		
MVP [cm]	śr±SD	5,13±1,64	6,62±1,65	5,76±2,34	5,58±1,66	p=0,06
	mediana	5,1	6,77	5,78	5	
	kwartyle	4 - 5,82	5,66 - 7,56	3,98 - 7,58	4,53 - 6,4	
WBC [tys/μl]	śr±SD	11,27±2,71	10,44±2,69	11,57±2,66	11,26±3,45	p=0,894
	mediana	11,06	11,46	10,77	10,87	
	kwartyle	9,32 - 12,89	10,03 - 11,86	9,96 - 13,08	8,63 - 13,3	
PLT [tys/μl]	śr±SD	254,31±59,95	257±91,02	209,33±51,72	245,64±58,01	p=0,022 *
	mediana	246	244,5	221,5	236	
	kwartyle	217 - 280,5	198 - 295,25	180,5 - 230,25	208,5 - 287	A,D>C
Hgb [g/dl]	śr±SD	12,32±1,03	12,43±0,98	11,84±1,41	12,21±0,99	p=0,207
	mediana	12,5	12,25	11,9	12,1	
	kwartyle	11,75 - 12,9	11,67 - 13,03	11 - 12,55	11,7 - 12,7	
Masa ciała [kg]	śr±SD	87,85±19,72	95,42±13,15	89,83±17,8	77,68±18,62	p=0,001 *
	mediana	84,5	94,5	83,5	75	
	kwartyle	73 - 95,75	88 - 99,75	77,25 - 98,5	66,5 - 84,5	B,A,C>D
BMI [kg/m ²]	śr±SD	32,75±7,78	34,52±5,09	32,84±6,33	28,55±6,67	p=0,003 *
	mediana	31,05	34,3	30,45	28,9	
	kwartyle	27,42 - 36,95	31,35 - 37,4	28,98 - 36	23,4 - 30,85	B,A,C>D

p - test Kruskala-Wallisa + analiza post-hoc (test Dunna)

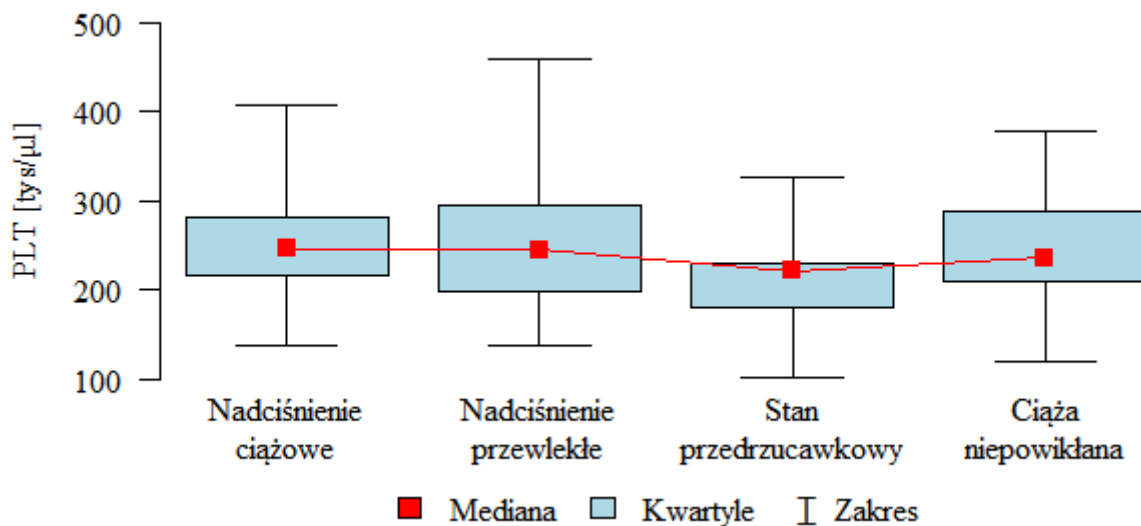
* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Analizując w obydwu grupach poziom leukocytów można z całą pewnością stwierdzić, że w obrębie grup wyniki nie różniły się istotnie (p>0,05). Analizując również ilość płynu owodniowego u ciężarnych, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W obrębie badanych grup, wartości p<0,05 wskazują istotne statystycznie zależności związane z poziomem płytek krwi.

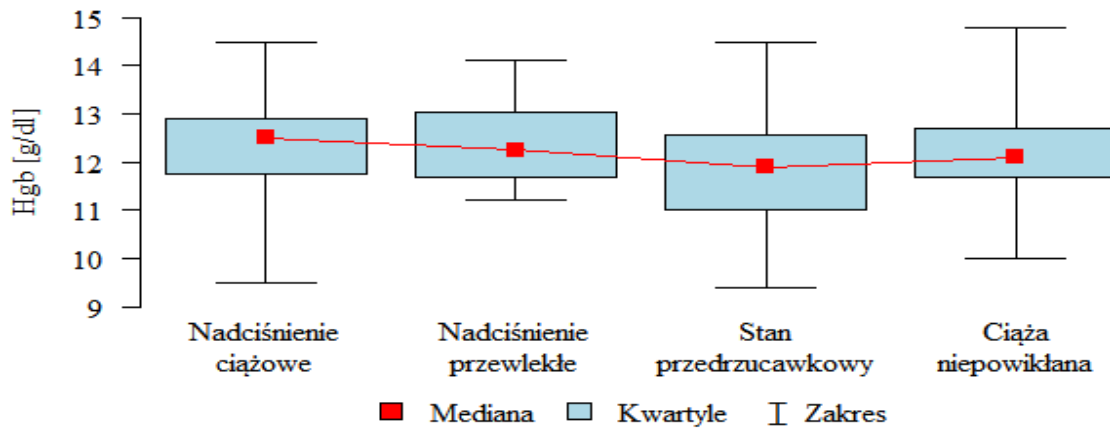
„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedzrzucawkowym”

Wśród pacjentek ze stanem przedzrzucawkowym odnotowano istotnie niższe wartości poziomu płytek krwi, w porównaniu do pacjentek z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym i PIH, a także w odniesieniu do pacjentek zdrowych. Może to wynikać z dysfunkcji śródbłonna naczyń w przebiegu PE, a także jego zaburzonej reendotelizacji. Nieprawidłowe działanie śródbłonna naczyń skutkuje nadmierną produkcją substancji wazokonstrykcyjnych i proagregacyjnych. Skutkuje to nadmiernym skurczem naczyń krwionośnych, pobudzeniem agregacji płytek krwi, które w przebiegu tego procesu są nadmiernie zużywane. Dysfunkcja śródbłonna powoduje również aktywację kaskady krzepnięcia krwi. Co istotne również poziom hemoglobiny w grupie ze stanem przedzrzucawkowym jest obniżony, w porównaniu do wyników uzyskanych w pozostałych grupach. Może to wynikać z kilku przyczyn: po pierwsze z niedoboru żelaza, po drugie z hemolizy, czyli rozpadu czerwonych krwinek, a po trzecie ze wspomnianego powyżej mechanizmu prozakrzepowego i proagregacyjnego w trakcie PE.



Rycina 3. Poziom płytek krwi PLT w poszczególnych grupach.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 4. Poziom hemoglobiny Hb w poszczególnych grupach.

Tabela 4. Porównanie parametrów w grupie badanej i kontrolnej.

Parametr	Grupa		p	
	Ciąża powikłana (N=90)	Ciąża niepowikłana (N=47)		
MVP [cm]	śr±SD	5,5±1,9	5,58±1,66	p=0,885
	mediana	5,36	5	
	kwartyle	4 - 6,78	4,53 - 6,4	
WBC [tys/μl]	śr±SD	11,24±2,68	11,26±3,45	p=0,665
	mediana	11,11	10,87	
	kwartyle	9,63 - 12,77	8,63 - 13,3	
PLT [tys/μl]	śr±SD	242,68±65,3	245,64±58,01	p=0,657
	mediana	236	236	
	kwartyle	196,5 - 274,5	208,5 - 287	
Hgb [g/dl]	śr±SD	12,21±1,15	12,21±0,99	p=0,657
	mediana	12,25	12,1	
	kwartyle	11,6 - 12,9	11,7 - 12,7	
Masa ciała [kg]	śr±SD	89,39±18,47	77,68±18,62	p<0,001 *
	mediana	87,5	75	
	kwartyle	76 - 97	66,5 - 84,5	
BMI [kg/m ²]	śr±SD	33,01±7,07	28,55±6,67	p=0,001 *
	mediana	31,4	28,9	
	kwartyle	28,15 - 37,1	23,4 - 30,85	

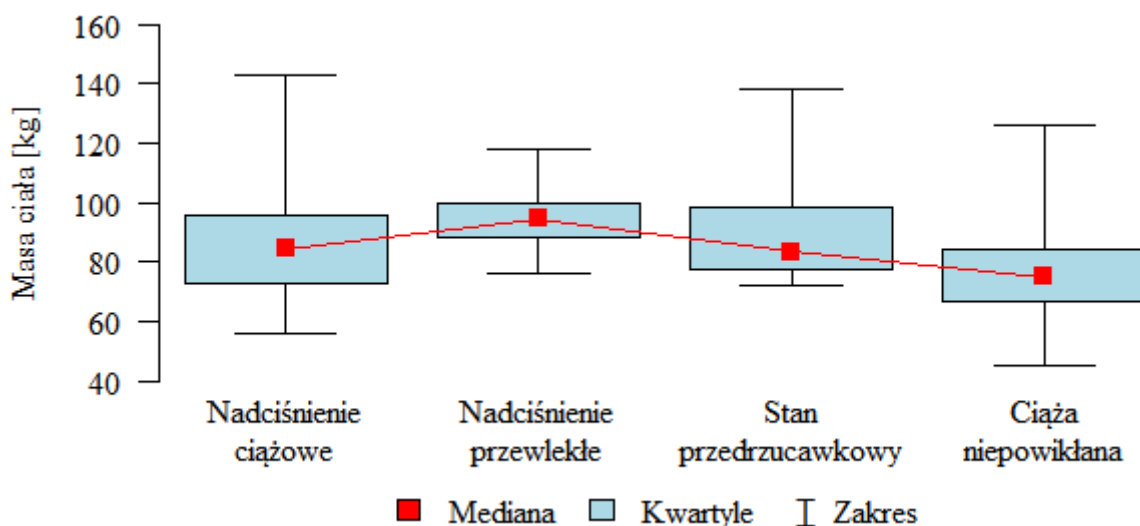
p - test Manna-Whitney'a

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

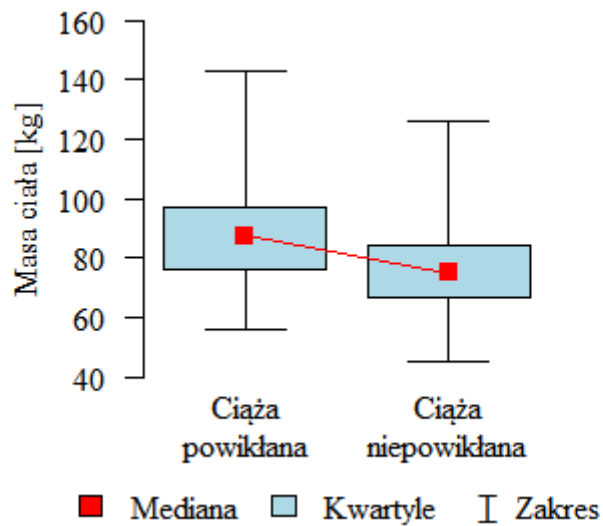
W powyższej tabeli zawarto porównanie omawianych parametrów w dwóch grupach sumarycznie: w grupie badanej i kontrolnej. Co ciekawe w przypadku porównania poziomu płytek krwi i wartości hemoglobiny pomiędzy całą grupą badaną, a grupą kontrolną nie wykryto istotnych statystycznie różnic.

W przypadku oceny masy ciała pacjentek oraz wskaźnika BMI można zauważyć iż najwyższe wartości uzyskano w grupie pacjentek z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym. Otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego zarówno przewlekłego jak i ciążowego. Najwyższa udokumentowana masa ciała u pacjentki ciężarnej wynosiła 143 kg, wyliczone BMI 55,9, co pozwalało zakwalifikować pacjentkę do grupy z otyłością olbrzymią. Porównując całą grupę badaną z grupą kontrolną, wyciągnięto podobne wnioski. W ciążach powikłanych odnotowywano większe wskaźniki BMI oraz masę ciała pacjentek w porównaniu do ciąż niepowikłanych. Średnia masa pacjentek wyliczona w grupie badanej wynosiła 87,5 kg, wyliczone BMI 31,4. Natomiast średnia masa pacjentek zdrowych wynosiła 75 kg, wyliczone BMI 28,9.

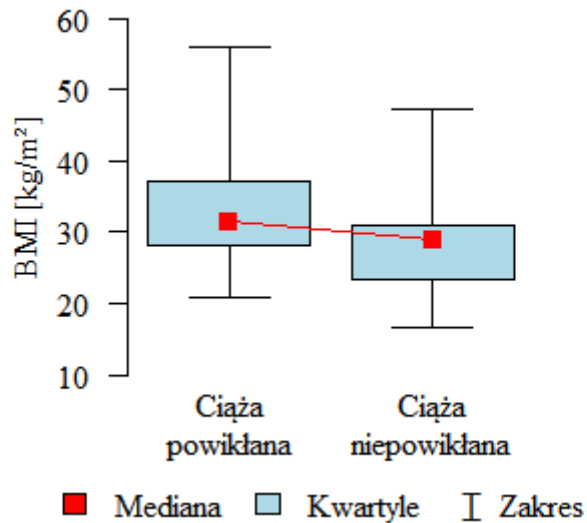


Rycina 5. Masa ciała pacjentek w kg w poszczególnych grupach.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 6. Porównanie masy ciała pacjentek w grupie badanej i kontrolnej.



Rycina 7. Porównanie BMI pacjentek w grupie badanej i kontrolnej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.6.1 Ocena białkomoczu w poszczególnych grupach ciężarnych

Tabela 5. Ocena białkomoczu w grupie badanej.

Białkomocz [mg/dl]	Grupa				p
	Nadciśnienie ciężowe (N=54) - A	Nadciśnienie przewlekłe (N=12) - B	Stan przedrzucawkowy (N=24) - C	Ciąża niepowikłana (N=47) - D	
śr±SD	14,81±73,76	4,17±9,73	900,68±1255,65	2,13±7,05	p<0,001
mediana	0	0	260,5	0	
kwartyle	0 - 0	0 - 0	93,5 - 1293,25	0 - 0	C>A,B,D

p - test Manna-Whitney'a

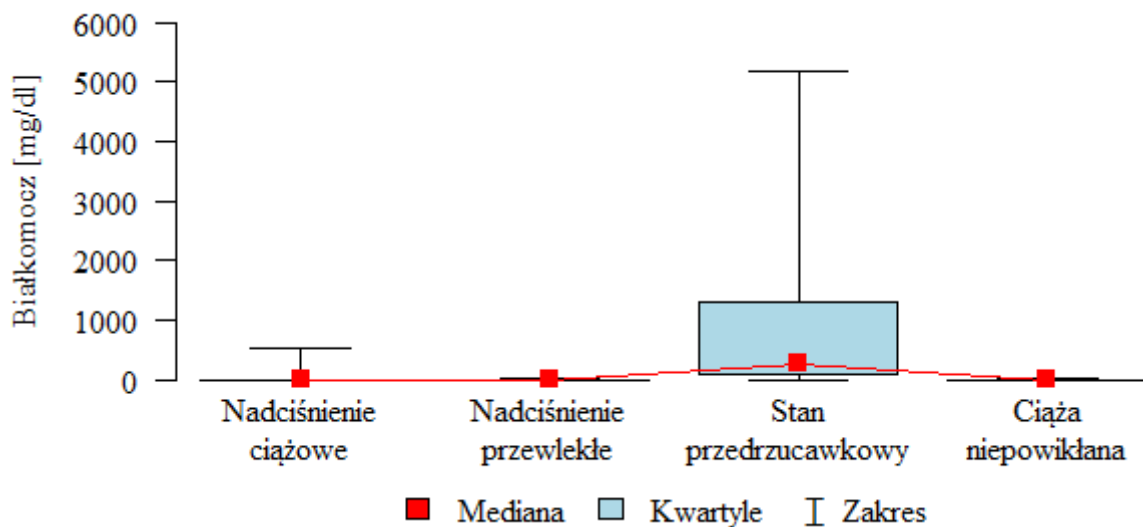
Białkomocz jest jednym z kryteriów pozwalających przy współistniejącym nadciśnieniu na rozpoznanie stanu przedrzucawkowego. Oczywiście w trakcie trwania ciąży możemy mieć do czynienia z izolowanym białkomoczem, niewynikającym z choroby nadciśnieniowej.

W grupie pacjentek w ciąży niepowikłanej w żadnym przypadku nie obserwowano białkomoczu, jedynie u kilku pacjentek mikroalbuminurię bez znaczenia klinicznego (2,13±7,05 mg/dl). W grupie kontrolnej (N=47) u pacjentek wykluczono choroby nerek dróg moczowych.

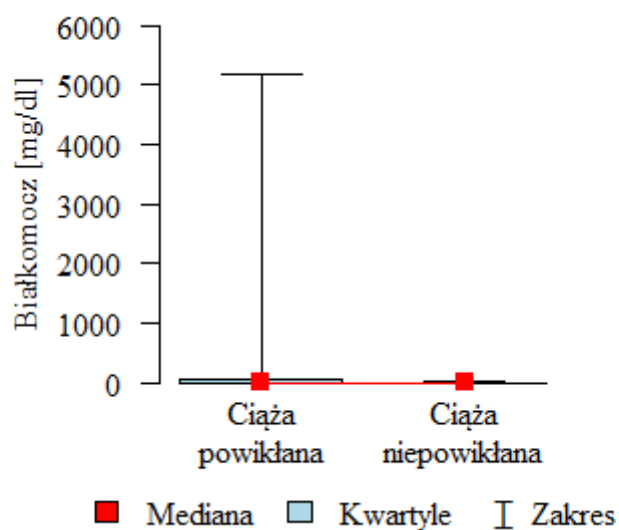
W grupie pacjentek w ciąży powikłanej obserwowano białkomocz oraz mikroalbuminurię. Najniższe wartości białkomoczu odnotowywano w grupie z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym (4,17±9,73). Może to wynikać z dobrze rozwiniętych mechanizmów kompensacyjnych przy długo trwającym nadciśnieniu. W grupie ciężarnych z nadciśnieniem ciążowym poziom białkomoczu był znacznie wyższy (14,81±73,76), zwłaszcza u pacjentek z utrzymującymi się wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego oraz z nieprawidłowymi przepływami naczyniowymi. Najwyższy poziom białkomoczu odnotowywano u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym (900,68±1255,65 mg/dl). Poziom białkomoczu korelował dodatnio ze stopniem ciężkości preeklampsji. Średni poziom białkomoczu w grupie z PE (N=24 pacjentki) wynosił 260,5 mg/dl.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Najwyższy poziom białkomoczu rzędu 5186 mg/dl wykryto u pacjentki u której rozwinął się w 33 tygodniu ciąży pierwszej, ciężki stan przedrzucawkowy. Ze względu na zagrażające niedotlenienie wewnątrzmaciczne ciążę rozwiązano cięciem cesarskim. Urodzono dziecko o masie 2110g , 7 pkt. Apgar. Dziecko przeżyło.



Rycina 8. Wartość białkomoczu w mg/dl w grupie badanej.



Rycina 9. Porównanie poziomu białkomoczu w grupie badanej i kontrolnej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.6.2 Ocena poziomu kwasu moczowego w grupie pacjentek w ciąży powikłanej

Tabela 6. Poziom kwasu moczowego w mg/dl w grupie badanej.

Kwas moczowy [mg/dl]	Grupa			p
	Nadciśnienie ciężowe (N=54) - A	Nadciśnienie przewlekłe (N=12) - B	Stan przedrzucawkowy (N=24) - C	
śr±SD	5,4±1,15	5,86±1,16	6,39±1,32	p=0,02 6
mediana	5,4	6,38	6,23	
kwartyle	4,53 - 6,27	4,72 - 6,75	5,74 - 6,7	C>A

p - test Kruskala-Wallis + analiza post-hoc (test Dunna)

Kwalifikując pacjentki do każdej z podgrup w obrębie grupy badanej wzięto również pod uwagę poziom kwasu moczowego. Wartości graniczne dla poziomu kwasu moczowego wynoszą 6 mg/dl. W grupie pacjentek z nadciśnieniem tętniczym ciężowym odnotowano najniższe jego wartości(5,4±1,15).

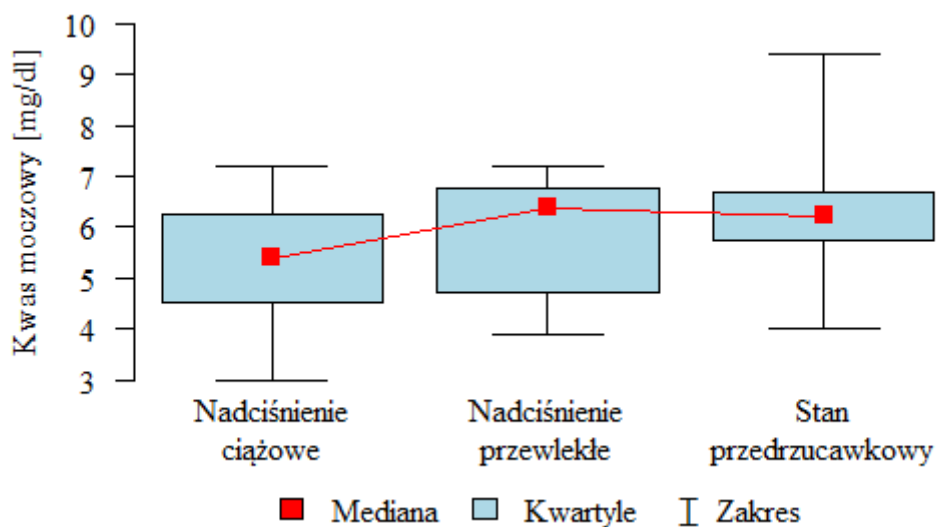
Kwas moczowy jest to końcowa substancja na szlaku przemian purynowych. Wysoki poziom kwasu moczowego jest biochemicznym markerem uszkodzenia nerek (AKI) u kobiet z nadciśnieniem tętniczym i preeklampsją. Podwyższony poziom kwasu moczowego jest również predyktorem ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, porodu przedwczesnego, a także zgonu płodu i noworodka.

W grupie pacjentek z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym odnotowano wysokie wartości kwasu moczowego (5,86±1,16). Prawdopodobnie wynika to z przewlekłego uszkodzenia nerek, a zwłaszcza kanalików proksymalnych przy długo trwającym nadciśnieniu tętniczym.

Wśród pacjentek ze stanem przedrzucawkowym (N=24) badano najwyższe wartości kwasu moczowego (6,39±1,32). W przebiegu preeklampsji dochodzi do ostrego uszkodzenia nerek (AKI) co obserwujemy w badaniach laboratoryjnych jako wzrost kreatyniny i kwasu moczowego.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Zwiększone stężenie kwasu moczowego było badane we prawie we wszystkich przypadkach stanu przedrzucawkowego. Hiperurykemia wynika przede wszystkim ze zmniejszenia filtracji kłębuszkowej z powodu dysfunkcji śródbłonna naczyń nerkowych. Wysokie wartości kwasu moczowego korelowały dodatnio z niższą masą urodzeniową noworodka, porodem przedwczesnym i większą śmiertelnością okołoporodową noworodków[98].



Rycina 10. Poziom kwasu moczowego w grupie badanej.

5.7 Inne nieprawidłowości u ciężarnych

W trakcie kwalifikacji pacjentek do badania w grupie kontrolnej wykluczono wszystkie schorzenia współistniejące. W grupie badanej u 8. pacjentek odnotowano niedoczynność tarczycy. U 4 z nich w trakcie trwania ciąży wykryto FGR stopnia 1, natomiast u 1 SGA. U dwóch pacjentek zdiagnozowano małopłytkowość, a u jednej niedokrwistość. Jedna pacjentka w trakcie hospitalizacji przeżyła zakażenie układu moczowego. U dwóch pacjentek wykryto wielowodzie, a u jednej małowodzie. Jedna pacjentka chorowała na bezobjawowy, nieistotny hemodynamicznie zespół Barlowa (ocenione przez kardiologa w trakcie hospitalizacji).

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.8 Wyniki położnicze

Przebadano łącznie 137 pacjentek. Do grupy badanej zakwalifikowano 90 pacjentek, natomiast do grupy kontrolnej 47 pacjentek. Szczególną uwagę zwrócono nie tylko na przepływy naczyniowe u matki i płodu, ale także na wyniki położnicze i stan noworodka po porodzie. Kryteria które analizowano to: sposób zakończenia ciąży, czas porodu (liczony w tygodniach ciąży), masa noworodka, punktacja w skali Apgar. W przypadku porodów drogami natury analizowano dodatkowo : pęknięcia i nacięcia krocza oraz zastosowanie kleszczy i próżnościągu położniczego, a także łzyczkowanie jamy macicy.

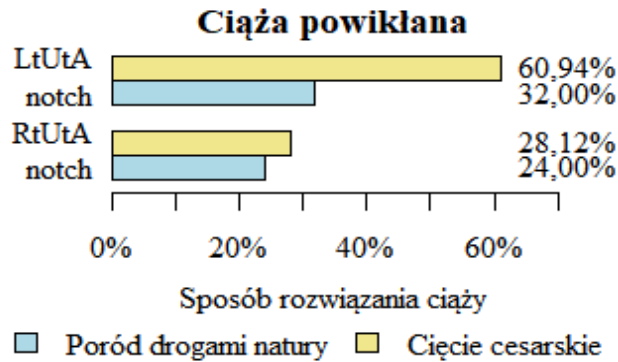
5.8.1 Sposób rozwiązania ciąży, zależność wyników położniczych od przepływów naczyniowych matki i płodu

Pierwszym kryterium, które oceniano analizując wyniki położnicze był sposób rozwiązania ciąży w całej grupie, a także w poszczególnych podgrupach pacjentek. W grupie pacjentek z nadciśnieniem tętniczym ciążowym (N=53) odbyło się 18 porodów drogami natury oraz wykonano 35 cięć cesarskich, natomiast z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym (N=12) odbyły się 4 porody drogami natury oraz 8 cięć cesarskich. W grupie ze stanem przedrzucawkowym (N=24) odbyły się 3 porody drogami natury i 21 cięć cesarskich.

Tabela 28. Sposób zakończenia ciąży w całej grupie badanej w zależności od przepływów naczyniowych.

Parametr	Sposób rozwiązania ciąży		p
	Poród drogami natury (N=25)	Cięcie cesarskie (N=64)	
RtUtAnotch	6 (24,00%)	18 (28,12%)	p=0,898
LtUtAnotch	8 (32,00%)	39 (60,94%)	p=0,026 *

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 49. Sposób zakończenia ciąży w grupie badanej w zależności od obecności „notch” w tętnicach macicznych.

W całej grupie badanej (N=90) odbyło się łącznie 25 porodów drogami natury oraz wykonano 64 cięcia cesarskie. Porównanie sposobu rozwiązania ciąży w całej grupie badanej z przepływami naczyniowymi u matki i płodu wskazują istotne statystycznie zależności (wartości $p < 0,05$). Indeks pulsacji w lewej tętnicy macicznej był istotnie wyższy u pacjentek po cięciu cesarskim ($1,42 \pm 0,69$) niż po porodzie drogami natury ($1,02 \pm 0,41$). Również wcięcie wczesnorozkurczowe w lewej tętnicy macicznej częściej występowało u pacjentek po cięciu cesarskim. W grupie pacjentek zdrowych (N=47) odbyło się 29 porodów drogami natury oraz 17 cięć cesarskich. Indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu był istotnie wyższy u pacjentek po porodzie drogami natury. Podsumowując występuje dodatnia korelacja pomiędzy prawidłowymi przepływami naczyniowymi u płodu, a sposobem porodu drogami natury we wszystkich grupach. Nieprawidłowe przepływy w lewej tętnicy macicznej (hipoperfuzja łożyskowa) korelują dodatnio z rozwojem hipotrofii, nadciśnienia tętniczego i stanu przedrzucawkowego, a także ze sposobem zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego.

5.8.2 Czas porodu, a przepływy naczyniowe u matki i płodu.

Kolejnym kryterium brany pod uwagę przy analizowaniu wyników położniczych był czas porodu. Pacjentki w zależności od tygodnia ciąży, w którym rodziły klasyfikowano do jednej z trzech grup: poród o czasie, poród przedwczesny, poród ekstremalnie przedwczesny. Następnie korelowano czas zakończenia ciąży z uzyskanymi wynikami przepływów naczyniowych u matki i płodu w trakcie trwania ciąży.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

W grupie pacjentek z nadciśnieniem ciążowym 40 pacjentek urodziło o czasie (N=40), u 13 pacjentek wystąpił poród przedwczesny, przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży (N=13), natomiast u jednej pacjentki poród ekstremalnie przedwczesny(N=1), natomiast z nadciśnieniem przewlekłym 6 pacjentek urodziło o czasie (N=6), u 5 pacjentek wystąpił poród przedwczesny, przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży (N=5), natomiast u jednej pacjentki poród ekstremalnie przedwczesny(N=1). Wśród pacjentek ze stanem przedrzucawkowym(N=24) u 10 odnotowano poród o czasie(N=10), u 11 wystąpił poród przedwczesny (N=11), a u 3 poród ekstremalnie przedwczesny(N=3), z czego trójka dzieci zmarła. W grupie pacjentek w ciąży niepowikłanej (N=47) odnotowano jedynie 4 porody przedwczesne(N=4) oraz 43 porody o czasie. Porodów ekstremalnie przedwczesnych nie odnotowano.

W całej grupie badanej (N=90) 56 pacjentek urodziło o czasie(N=56), odnotowano 29 porodów przedwczesnych(N=29) oraz 5 porodów ekstremalnie przedwczesnych(N=5). Troje noworodków zmarło. Indeksy pulsacji w tętnicy pępowinowej ($1,98 \pm 1,39$) oraz indeksy pulsacji w obydwu tętnicach macicznych (prawa - $1,73 \pm 0,38$, lewa - $1,93 \pm 0,35$) były istotnie wyższe w grupie z porodem ekstremalnie przedwczesnym niż w grupie z porodem o czasie. Nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej i nieprawidłowe przepływy w obydwu tętnicach macicznych w sposób istotny i dodatni korelują z wystąpieniem porodu ekstremalnie przedwczesnego i gorszymi wynikami położniczymi w całej grupie badanej.

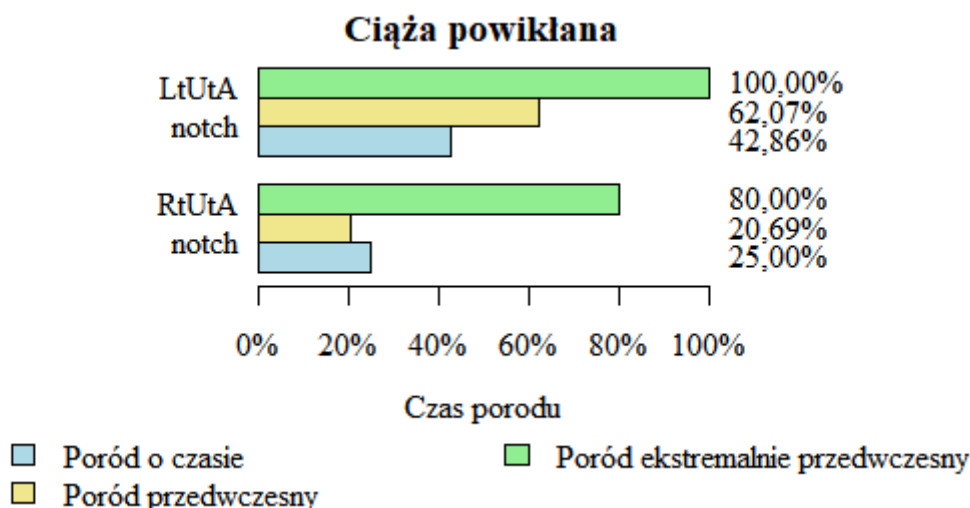
Tabela 29. Obecność „notch” w tętnicach macicznych, a czas porodu.

Parametr	Czas porodu			p
	Poród o czasie (N=56)	Poród przedwczesny (N=29)	Poród ekstremalnie przedwczesny (N=5)	
RtUtAnotch	14 (25,00%)	6 (20,69%)	4 (80,00%)	p=0,031 *
LtUtAnotch	24 (42,86%)	18 (62,07%)	5 (100,00%)	p=0,018 *

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera

* Zależność istotna statystycznie (p<0,05)

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 50. Obecność „notch” w tętnicach macicznych, a czas porodu.

Porównano również obecność „notch”, czyli tak zwanych wcięć wczesnorozkurczowych w tętnicach macicznych i czasu porodu w grupie badanej. Wartości poniżej 0,05 wskazują na istotne różnice pomiędzy grupami. RtUtAnotch i LtUtAnotch najczęściej występowały w grupie z porodem ekstremalnie przedwczesnym. Warto zwrócić uwagę na fakt iż obecność wcięcia wczesnorozkurczowego w lewej tętnicy macicznej w 100% była związana z wystąpieniem porodu ekstremalnie przedwczesnego w grupie badanej. Również bardzo wysokie, 80% prawdopodobieństwo dotyczyło wystąpienia porodu ekstremalnie przedwczesnego w przypadku obecnego wcięcia wczesnorozkurczowego w prawej tętnicy macicznej.

5.8.3 Masa noworodka, a przepływy naczyniowe u matki i płodu.

Kolejnym elementem analizowanym była masa urodzeniowa noworodka podawana w gramach. Noworodki przydzielono do grup zgodnie z poniższymi kryteriami:

1. Prawidłowa urodzeniowa masa ciała ≥ 2500 g
2. Niska urodzeniowa masa ciała - masa poniżej 2500g (LBW)
3. Bardzo niska masa ciała noworodka - masa poniżej 1500 g (VLBW)
4. Ekstremalnie niska masa ciała noworodka - masa poniżej 1000 g (ELBW)

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Wyniki, które uzyskano w każdej z grup przedstawiono poniżej.

Tabela 30. Średnia urodzeniowa masa ciała noworodka w każdej z grup.

Masa noworodka [g]	Grupa				p
	Nadciśnienie ciążowe (N=54)	Nadciśnienie przewlekłe (N=12)	Stan przedrzucawkowy (N=24)	Ciąża niepowikłana (N=47)	
śr±SD	3089,48±803,57	2894,92±796,8	2491,17±1054,31	3094,89±533,38	p=0,07 ₃
mediana	3120	3065	2860	3080	
kwartyle	2785 - 3615	2521,25 - 3289,5	1897,5 - 3122,5	2840 - 3410	

p - test Kruskala-Wallis

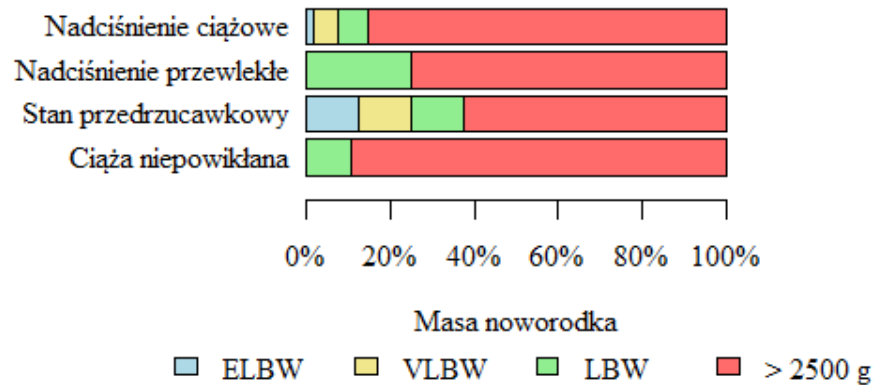
Najniższą średnią masę urodzeniową noworodka[g] uzyskano w grupie pacjentek ze stanem przedrzucawkowym (2491,17±1054,31 g), natomiast najwyższą porównywalnie w grupie pacjentek zdrowych (3094,89±533,38 g) oraz w grupie z nadciśnieniem ciążowym (3089,48±803,57 g).

Tabela 31. Procentowy udział noworodków o różnej masie ciała w każdej z grup.

Masa noworodka	Grupa				p
	Nadciśnienie ciążowe (N=54)	Nadciśnienie przewlekłe (N=12)	Stan przedrzucawkowy (N=24)	Ciąża niepowikłana (N=47)	
ELBW	1 (1,85%)	0 (0,00%)	3 (12,50%)	0 (0,00%)	p=0,02 ₃
VLBW	3 (5,56%)	0 (0,00%)	3 (12,50%)	0 (0,00%)	
LBW	4 (7,41%)	3 (25,00%)	3 (12,50%)	5 (10,64%)	
> 2500 g	46 (85,19%)	9 (75,00%)	15 (62,50%)	42 (89,36%)	

p - dokładny test Fishera

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”



Rycina 51. Procentowy udział noworodków o różnej masie ciała w każdej z grup.

W grupie pacjentek w ciąży niepowikłanej (N=47) odnotowano największy odsetek noworodków z prawidłową urodzeniową masą ciała (42 - 89,36%). Zaledwie u 5. noworodków odnotowano niską urodzeniową masę ciała (10,64%). W grupie kontrolnej nie było noworodków urodzonych z bardzo niską oraz z ekstremalnie niską urodzeniową masą ciała. W ciąży powikłanej (N=90) odnotowano 70 porodów noworodków z prawidłową masą ciała (77,78%). W dziesięciu przypadkach noworodki uzyskały niską urodzeniową masę ciała (11,11%), przy czym udział procentowy w poszczególnych podgrupach rozkładał się równomiernie. Natomiast w 6. przypadkach odnotowano bardzo niską urodzeniową masę ciała (6,67%), z czego 3 przypadki dotyczyły podgrupy z nadciśnieniem ciążowym, a kolejne 3 ze stanem przedrzucawkowym. W czterech przypadkach uzyskano ekstremalnie niską urodzeniową masę ciała (4,44%), z czego 3 przypadki wystąpiły w ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym, a jeden przypadek w ciąży powikłanej PIH.

W całej grupie masa noworodka korelowała istotnie ($p < 0,05$) i ujemnie ($r < 0$) z indeksem pulsacji w tętnicy pępowinowej oraz z indeksem pulsacji w obydwu tętnicach macicznych, a więc im wyższa masa urodzeniowa noworodka tym niższe były wartości tych parametrów. Podsumowując prawidłowe przepływy w tętnicach macicznych oraz w tętnicy pępowinowej korelowały z prawidłową masą urodzeniową noworodka. Im wyższy był opór w tętnicach macicznych oraz w tętnicy pępowinowej tym niższa była masa urodzeniowa noworodka w całej grupie badanej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.8.4 Skala Apgar, a przepływy naczyniowe u matki i płodu.

Analizując wyniki położnicze pacjentek zwrócono również uwagę na punktację noworodków w skali Apgar w każdej z grup oraz na stan w jakim urodził się noworodek. W zależności od punktacji jaką uzyskał noworodek w skali Apgar, wyszczególniono poniższe grupy:

1. 8–10 punktów - stan noworodka dobry
2. 4–7 punktów - stan noworodka średni
3. 0–3 punktów - stan zły, rokowanie poważne

Tabela 32. Średnia punktacja noworodka w skali Apgar w każdej z grup.

Skala Apgar	Grupa				p
	Nadciśnienie ciążowe (N=54) - A	Nadciśnienie przewlekłe (N=12) - B	Stan przedrzucawkowy (N=24) - C	Ciąża niepowikłana (N=47) - D	
śr±SD	9,22±1,3	8,42±1,93	7,67±2,53	9,77±0,6	p<0,001
mediana	10	9	8,5	10	
kwartyle	9 - 10	7,75 - 10	7 - 9,25	10 - 10	D>A,B,C A>C

p - test Kruskala-Wallis + analiza post-hoc (test Dunna)

Tabela 33. Średnia punktacja noworodka w skali Apgar w ciąży powikłanej i niepowikłanej.

Skala Apgar	Grupa		p
	Ciąża powikłana (N=90)	Ciąża niepowikłana (N=47)	
śr±SD	8,7±1,89	9,77±0,6	p<0,001
mediana	9	10	
kwartyle	8 - 10	10 - 10	

p - test Manna-Whitney'a

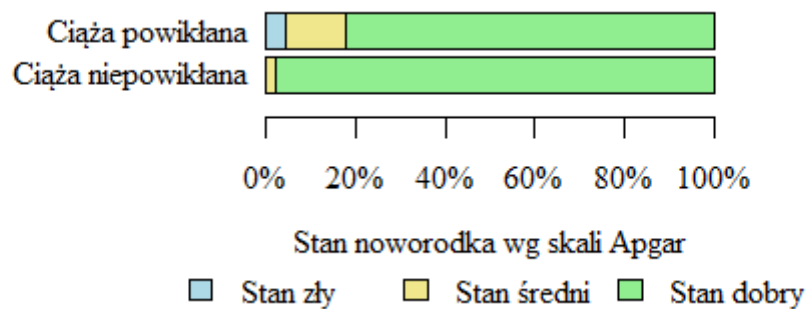
Analizując wyniki we wszystkich grupach wykazano zależności istotne statystycznie (p<0,05). Liczba punktów w skali Apgar była istotnie wyższa w ciążach niepowikłanych (9,77±0,6) niż w ciążach powikłanych (8,7±1,89), a ponadto przy nadciśnieniu ciążowym (9,22±1,3) punktacja była istotnie wyższa niż przy stanie przedrzucawkowym (7,67±2,53).

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Tabela 34. Stan noworodka w zależności od punktacji w skali Apgar w poszczególnych grupach.

Stan noworodka wg skali Apgar	Grupa				p
	Nadciśnienie ciążowe (N=54)	Nadciśnienie przewlekłe (N=12)	Stan przedrzucawkowy (N=24)	Ciąża niepowikłana (N=47)	
Stan zły	1 (1,85%)	0 (0,00%)	3 (12,50%)	0 (0,00%)	p<0,001
Stan średni	3 (5,56%)	3 (25,00%)	6 (25,00%)	1 (2,13%)	
Stan dobry	50 (92,59%)	9 (75,00%)	15 (62,50%)	46 (97,87%)	

p - dokładny test Fishera

**Rycina 52.** Stan noworodka w zależności od punktacji w skali Apgar w grupie badanej i kontrolnej.

W ciąży niepowikłanej (N=47) w 97,87% przypadków stan noworodka po porodzie był określany jako dobry (46 przypadków). Tylko w jednym przypadku dziecko urodziło się w stanie średnim z punktacją < 8 wg skali Apgar (2,13%). W ciąży powikłanej cztery noworodki urodziły się w stanie złym (4,44%) z punktacją Apgar < 4 pkt. Troje z nich zmarło. Dwanaście noworodków urodziło się w stanie średnim (13,33%) z punktacją Apgar pomiędzy 4-7 pkt. Natomiast 74. dzieci urodziło się w stanie dobrym (82,22%). Stan przedrzucawkowy koreluje dodatnio z niską punktacją noworodka w skali Apgar i gorszym stanem noworodka po porodzie.

Udowodniono w całej grupie, że im wyższe indeksy pulsacji i oporu w tętnicy pępowinowej oraz w obydwu tętnicach macicznych tym niższa punktacja w skali Apgar. Hipoperfuzja łożyskowa koreluje z gorszym stanem noworodka po porodzie.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

5.8.5 Powikłania porodu drogami natury

W grupie pacjentek, które urodziły drogami natury, zarówno w ciąży powikłanej jak i niepowikłanej przeanalizowano również powikłania okołoporodowe.

W ciąży niepowikłanej dane przedstawiają się następująco:

1. Łyzeczkowanie jamy macicy – 7
2. Pęknięcie krocza - 14
3. Nacięcie krocza - 5
4. Zastosowanie kleszczy wyjściowych - 0
5. Zastosowanie próżnociągu położniczego - 0

W ciąży powikłanej dane przedstawiają się następująco:

- 5 Łyzeczkowanie jamy macicy – 6
- 6 Pęknięcie krocza - 14
- 7 Nacięcie krocza - 7
- 8 Zastosowanie kleszczy wyjściowych - 0
- 9 Zastosowanie próżnociągu położniczego – 1

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

6 Dyskusja

W Polsce nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy i rzucawkę notuje się łącznie u 5 do 10 % ciężarnych[1]. Niestety w dalszym ciągu są to przyczyny stanowiące znaczącą przyczynę zachorowalności i umieralności okołoporodowej matek i noworodków. Pomimo różnic w definicji i metodach diagnostycznych istnieje konsensus dotyczący konieczności szczególnego nadzoru nad ciążami powikłanymi nadciśnieniem tętniczym. Sytuację tą pogłębia fakt coraz starszego wieku rodzących i późnego macierzyństwa. Nadciśnienie tętnicze zarówno ciążowe jak i przewlekłe mogą skutkować wystąpieniem określonych powikłań zarówno u matki jak i u płodu. Stopień ciężkości powikłań jest wprost proporcjonalny do długości trwania nadciśnienia, stopnia nadciśnienia tętniczego oraz braku efektywnego leczenia[1][3][4].

Tabela 35. Podział powikłań nadciśnienia tętniczego i stanu przedrzucawkowego[20].

Powikłania u matki	Powikłania u płodu
choroby układu krążenia	IUGR
choroba wieńcowa	niedotlenienie wewnątrzmaciczne
zawał serca	wcześnieactwo
rozwarstwienie aorty	przedwczesne oddzielenie łożyska
encefalopatia nadciśnieniowa	zgon
udar mózgu	
zespół uogólnionego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	
cukrzyca	
niewydolność nerek	
niewydolność wątroby	
powikłania stosowanych leków	
zgon	

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Obecnie badanie ultrasonografii dopplerowskiej naczyń płodu oraz tętnic macicznych ma ugruntowaną pozycję na świecie. Jest badaniem dostępnym, powtarzalnym i nieinwazyjnym. Natomiast ocena przepływu przez tętnicę szyjną wewnętrzną i przez tętnicę środkową mózgu u ciężarnej w dalszym ciągu nie jest badaniem stosowanym rutynowo. Biorąc pod uwagę łatwość wykonania, bezpieczeństwo i powtarzalność wyników, ultrasonografia dopplerowska przezczaszkowa mogłaby się stać metodą stosowaną rutynowo w codziennej praktyce klinicznej[1][2].

W pracy doktorskiej podjęłam próbę oceny przepływów dopplerowskich w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy środkowej mózgu matki, a także przepływów jednostki maciczno – łożyskowej i wpływu nadciśnienia na te przepływy, a także określenia wzajemnej korelacji pomiędzy parametrami i wpływu tych korelacji na wyniki położnicze w poszczególnych grupach pacjentek.

Spektrum przepływów naczyniowych u kobiety ciężarnej w poszczególnych grupach

Podstawowym aspektem pracy doktorskiej była ocena przepływów naczyniowych u kobiet ciężarnych. Skupiono się na badaniu przepływów przez tętnicę szyjną wewnętrzną oraz przez tętnicę środkową mózgu kobiety ciężarnej. Istotnym założeniem badań była ocena wpływu nadciśnienia tętniczego na zmiany przepływu krwi w tętnicy szyjnej wewnętrznej i w tętnicy środkowej mózgu ciężarnej, co udało się zrealizować, natomiast kolejne założenie dotyczące potwierdzenia obecności zjawiska przełomu naczyniowego, czyli „breakthrough of cerebral autoregulation” w obrębie tętnicy środkowej mózgu matki w badaniach nie potwierdziło się. Wyniki przepływów naczyniowych, uzyskanych w tętnicy środkowej mózgu u kobiet z grupy badanej są zgodne z aktualnym piśmiennictwem dotyczącym hemodynamiki krążenia mózgowego u ludzi, natomiast nie pokrywają się z częścią badań prowadzonych na modelach zwierzęcych [54][58][59][60][61][63][64][65][66][67][94][95][100][101][115][116]

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Badanie dopplerowskie przeprowadzano po uzyskaniu normalizacji wartości ciśnienia tętniczego lekami z grupy agonistów oraz antagonistów receptorów adrenergicznych, blokerów kanałów wapniowych oraz leków rozszerzających naczynia krwionośne bezpośrednio.

α - Metylodopa jest agonistą receptora α_2 adrenergicznego o działaniu ośrodkowym. Jest to lek rozszerzający naczynia krwionośne na skutek zmniejszenia wyrzutu katecholamin. Obniża również opór systemowy, bez wpływu na objętość wyrzutową serca. Nie wpływa znacząco na przepływ w krążeniu maciczno-łożyskowym[74][75][78][79]. **Labetalol** jest inhibitorem receptorów β -adrenergicznych oraz receptorów α -1adrenergicznych[74]. Jest to lek używany w leczeniu gwałtownych wzrostów ciśnienia tętniczego i ciężkiego nadciśnienia, ponieważ szybko i skutecznie obniża ciśnienie, zmniejsza opór obwodowy i w niewielkim stopniu wpływa na rzut serca. Może powodować bradykardię u płodu oraz hipoglikemię u noworodka[75]. Labetalol obniża ciśnienia śródczaszkowe, nie wywołując przy tym hipotensji oraz tachykardii[76][81][82]. **Nifedypina** jest blokerem kanału wapniowego i działa w obrębie obwodowego układu krążenia[75][76][77]. Blokuje napływ jonów wapnia, co skutkuje rozszerzeniem naczyń krwionośnych. Silnie obniża ciśnienie tętnicze co może skutkować gwałtownym spadkiem przepływu w naczyniach krążenia maciczno-łożyskowego, zaburzeniami czynności serca płodu, niedotlenieniem, a nawet zgonem wewnątrzmacicznym, a także może wywołać hipoperfuzję krążenia mózgowego[86]. **Hydralazyna** jest lekiem stosowanym doraźnie w przypadku ciężkiego nadciśnienia u kobiet w ciąży, który selektywnie rozkurcza mięśnie gładkie naczyń[87]. Według badań Gudmundsson i wsp. hydralazyna u ciężarnych wywołuje przyspieszenie czynności serca oraz spadek ciśnienia tętniczego krwi, natomiast w dawkach terapeutycznych nie wpływa na przepływ krwi przez jednostkę maciczno – łożyskową[132].

Po uzyskaniu normalizacji wartości ciśnienia tętniczego < 140/90mmHg przystępowano do oceny ultrasonografii dopplerowskiej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

W grupie pacjentek zdrowych w porównaniu do grupy badanej uzyskano istotnie niższe wartości indeksów pulsacji i oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA PI, ICA RI) oraz w tętnicy środkowej mózgu (MCA PI i MCA RI). Natomiast najwyższe wartości indeksu pulsacji i oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej odnotowano w grupie pacjentek z nadciśnieniem tętniczym ciążowym ($1,43 \pm 0,58$), następnie ze stanem przedrzucawkowym ($1,31 \pm 0,47$) oraz na końcu z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym ($1,3 \pm 0,45$). Jest to zgodne z aktualną wiedzą medyczną oraz wynikami badań prowadzonych przez Nevo i in. [94][95][100][101].

Natomiast największy problem zaistniał przy interpretacji wyników dotyczących przepływu krwi przez tętnicę środkową mózgu matki. W przebiegu ultrasonografii dopplerowskiej pacjentek z grupy badanej odnotowano najwyższe wartości indeksów pulsacji i oporu w tętnicy środkowej mózgu, zwłaszcza w grupie ze stanem przedrzucawkowym (MCA PI - $1,08 \pm 0,49$, MCA RI - $0,6 \pm 0,14$), w porównaniu do pacjentek zdrowych (MCA PI - $0,77 \pm 0,18$, MCA RI - $0,51 \pm 0,08$). Wstępnie założono iż w grupie badanej, zwłaszcza wśród pacjentek ze stanem przedrzucawkowym dojdzie do biernego rozszerzenia naczyń krwionośnych, wzrostu przepływu krwi i spadku oporu obwodowego. Takie wyniki uzyskano dotychczas w wielu badaniach Cippola, Chapman, Faraci i in. na modelach zwierzęcych. W badaniach tych u ciężarnych samic szczurów z bardzo wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego, obserwowano zjawisko oszczędzania mózgu. Przy wartościach ciśnień przekraczających górną granicę mechanizmów kompensacyjnych, dochodziło u badanych ciężarnych samic do gwałtownego rozszerzania naczyń mózgowych, liniowego wzrostu CBF i spadku oporu obwodowego, badanego jako spadek PI i RI w MCA. Podobne wyniki osiągnięto w dostępnym piśmiennictwie praktycznie wyłącznie w modelach zwierzęcych. Prawdopodobną przyczyną rozbieżności osiągniętych wyników były same warunki przeprowadzenia badania. W przypadku modeli zwierzęcych badania dopplerowskie wykonywano podczas bardzo wysokich wartości ciśnienia tętniczego u ciężarnych szczurów, przekraczających możliwości autoregulacyjne, natomiast u ludzi badania prowadzono po wstępnym wyrównaniu stanu pacjentki i normalizacji wartości ciśnienia tętniczego, tak aby wykluczyć ryzyko dla zdrowia i życia matki oraz płodu. Warto również dodać, że pomimo iż w grupie badanej osiągnano istotnie wyższe wartości PI i RI w

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz w tętnicy środkowej mózgu w porównaniu do grupy kontrolnej to w obrębie każdej z grup wyniki zwykle nie przekraczały górnej granicy normy ($1,18 \pm 0,22$) [58][59][60][61][62][63][64][65][66][67].

Kolejnym aspektem, na który zwrócono uwagę w przebiegu badania była maksymalna prędkość skurczowa oraz prędkość końcowo rozkurczowa, które w badaniach osiągały wyższe wartości u pacjentek z PIH ($64,96 \pm 35,89$), nadciśnieniem przewlekłym ($62,48 \pm 21,29$) i ze stanem przedrzucawkowym ($61,77 \pm 29,79$). Najniższe wartości odnotowywano w ciąży niepowikłanej ($47,81 \pm 25,12$). Grupa badana i kontrolna obejmowała wyłącznie pacjentki młode, z nieobciążonym dotychczas wywiadem sercowo – naczyniowym. Pomimo iż w grupie badanej osiągnęto wyższe wartości PSV oraz EDV, w żadnej z grup wartości nie przekraczały punktów odcięcia dla rozpoznania zwężeń w tętnicy szyjnej wewnętrznej. Dane z piśmiennictwa podają podobne zależności [54][100][101].

Poniżej przedstawiono tabelę z oceną zwężenia naczynia w zależności od PSV i EDV w tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Tabela 36. Ocena zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w zależności od PSV i EDV w ICA wg Lee i wsp. [96].

Zwężenie naczynia(%)	PSV cm/sek.	EDV cm/sek.
Brak	<125	<40
<50	<125	<40
50-69	125-230	40-100
≥70	>230	>100
Prawie całkowite	Zmienne	Zmienne
Całkowite	Niewykrywalne	Niewykrywalne

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Poziom mózgowego przepływu krwi w dużym stopniu jest niezależny od wartości ciśnienia tętniczego i od frakcji wyrzutowej serca. Jest to związane z funkcjonowaniem sprawnego mechanizmu autoregulacji przepływu krwi przez mózg. Autoregulacja polega na zachowaniu prawidłowej i stałej perfuzji mózgowej, niezależnie od zmian wartości ciśnienia tętniczego krwi. Istnieją trzy zasadnicze mechanizmy kontrolujące CBF: miogeny, neurogeny i metaboliczny[101].

Analizując przyczyny powyższych wyników zwrócono uwagę zwłaszcza na miogeny mechanizm autoregulacji przepływu krwi przez mózg. Polega on na skurczu mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych w odpowiedzi na ich rozciąganie, co prowadzi do wzrostu ciśnienia śródściennego. Konsekwencją tego stanu jest zwężenie naczyń mózgowych, wzrost oporu naczyniowego i utrzymanie mózgowego przepływu krwi na niezmiennym poziomie, mimo wzrostu BP – ciśnienia tętniczego krwi. Analogicznie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi skutkuje rozkurczem naczyń mózgowych, spadkiem oporu obwodowego i utrzymaniem perfuzji mózgowej na niezmiennym poziomie. Mechanizm miogeny działa sprawnie w obrębie przedziału ciśnienia tętniczego od 60 do 160 mmHg. Spadek ciśnienia tętniczego poniżej dolnej granicy prowadzi do spadku mózgowego przepływu krwi, pomimo maksymalnego rozszerzenia naczyń. Natomiast w przypadku wzrostu ciśnienia tętniczego powyżej górnej granicy, pomimo pierwotnie maksymalnego skurczu naczyń, w dalszej kolejności dochodzi do niekontrolowanego zwiększania mózgowego przepływu krwi w konsekwencji biernego rozszerzenia drobnych tętniczek przedwłosowatych. Dalszy wzrost CBF jest już wprost proporcjonalny do wzrostu ciśnienia tętniczego, po wyczerpaniu mechanizmów kompensacyjnych[101]. W sytuacji gdy wartość ciśnienia tętniczego będzie wyższa od górnej granicy autoregulacji, CBF wzrośnie pomimo maksymalnego oporu naczyniowego. W pewnym momencie na skutek nieprzerwanego wzrostu RR w drobnych tętniczkach dochodzi do spadku oporu, co umożliwia dalszy niepocharnowany wzrost mózgowego przepływu krwi. Dochodzi do tak zwanego przełomu naczyniowego, czyli z ang. „breakthrough of cerebral autoregulation”.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Konsekwencją takiego stanu rzeczy może być wystąpienie obrzęku mózgu, uszkodzenie bariery krew-mózg oraz wystąpienie krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego na skutek pęknięcia naczynia[101].

Dlatego tak ważne z punktu widzenia powyższych badań jest zrozumienie patogenezy preeklampsji oraz mechanizmu autoregulacji mózgowego przepływu krwi. Pozwoli ona na wcześniejsze wychwycenie pacjentek z grup ryzyka, celem zapobiegania określonym powikłaniom położniczym oraz prewencji powikłań sercowo – naczyniowych u matek w przyszłości.

Spektrum przepływów naczyniowych u płodu w poszczególnych grupach

Następnym analizowanym w przedstawionej pracy doktorskiej elementem były przepływy naczyniowe u płodu. Zgodnie z przewidywaniami w grupie pacjentek z ciążą niepowikłaną obserwowano niższe wartości indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej ($0,89 \pm 0,15$), niż w grupie z nadciśnieniem ciążowym ($PI 0,96 \pm 0,24$) oraz ze stanem przedrzucawkowym ($PI 1,15 \pm 0,77$), gdzie odnotowano najwyższe wartości PI. Według badań Eik-Nes i wsp. przepływ przez tętnicę pępowinową jest przepływem niskooporowym, z przepływem zawsze w kierunku łożyska, ze względu na konieczność nieustannej wymiany produktów przemiany materii oraz poboru tlenu i substancji odżywczych z krwiobiegu matki. W przypadku ograniczonej wydolności łożyska przepływ przez tętnicę pępowinową staje się wyskooporowy, co można uwidocznic jako wzrost indeksu pulsacji. Bardzo ciekawy wynik dotyczył grupy pacjentek z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym, gdzie obserwowano najniższe wartości indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej ($0,85 \pm 0,17$). Może to świadczyć o sprawnie rozwiniętych mechanizmach kompensacyjnych przy długo trwającym nadciśnieniu tętniczym[10].

W obrębie tętnicy środkowej mózgu płodu obserwowano wyższe wartości indeksu pulsacji w ciążach niepowikłanych ($PI 1,96 \pm 0,65$). Natomiast u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym obserwowano obniżanie się wartości PI w MCA, a zatem przepływ stawał się niskooporowy i występował efekt „brain sparing”.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

W całej grupie badanej indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu wynosił $1,43 \pm 0,38$. Najniższe wartości odnotowano u pacjentek z nadciśnieniem przewlekłym $PI 1,2 \pm 0,25$.

Zmiany hemodynamiki krążenia mózgowego u płodu opisywane już prawie 20 lat temu przez Cheema R i wsp. znajdują potwierdzenie w prowadzonych przeze mnie badaniach. Fizjologicznie przepływ przez tętnicę środkową mózgu płodu jest przepływem wysokooporowym w trakcie trwania ciąży. Badania dopplerowskie dowodzą iż mózg płodu reaguje na hipoksemię zjawiskiem „brain sparing”, czyli efektem „oszczędzania mózgu”. Jest to mechanizm kompensacyjny, zapobiegający niedotlenieniu centralnego układu nerwowego. Wynika on zazwyczaj z niewydolności łożyska, na którą płód reaguje adaptacją układu krążenia, aby zachować dostarczanie substancji odżywczych i tlenu do ważnych życiowo narządów. W przypadku takiej sytuacji dochodzi do rozszerzania naczyń mózgowych i redystrybucji przepływu krwi do mózgu, co obserwujemy w badaniu USG Doppler jako spadek indeksu oporu w tętnicy środkowej mózgu płodu. Przepływ staje się niskooporowy, ze wzrostem prędkości rozkurczowej[3][13][15].

Zgodnie z pracą J. Bindera i wsp. obejmującą grupę 5887 ciąż powikłanych stanem przedrzucawkowym rozwój nadciśnienia, stanu przedrzucawkowego i hipotrofii płodu w trzecim trymestrze ciąży jest związany głównie z wysokim indeksem pulsacji w tętnicach macicznych w połowie ciąży oraz dalszym wzrostem w trzecim trymestrze ciąży[103][104]. Również badania Khalil i in. na dużej grupie ciężarnych wykazały istotny wzrost oporu w tętnicach macicznych u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w zaawansowanej ciąży. Autorzy powyższego badania wykazali, że wzrost oporu w tętnicach macicznych może być badaniem przesiewowym do wykrywania stanu przedrzucawkowego i jest negatywnym predyktorem długotrwałej chorobowości kobiet z przyczyn sercowo – naczyniowych[103][104]. Odnosząc się do wyników powyższych badań, w ramach opracowania pracy doktorskiej uzyskano bardzo podobne wyniki. W całej grupie badanej, a zwłaszcza w podgrupie ze stanem przedrzucawkowym odnotowano znacznie wyższe wartości indeksów pulsacji w tętnicach macicznych, zarówno w prawej ($0,96 \pm 0,42$) jak i w lewej ($1,3 \pm 0,64$), w porównaniu do przepływów w ciążach niepowikłanych ($Rt 0,81 \pm 0,7,33$; Lt

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

0,79±0,32) . Najwyższe wartości indeksu oporu odnotowywano w lewej tętnicy macicznej, w porównaniu do prawej tętnicy macicznej. Może to wynikać z anatomii i przebiegu obydwu tętnic macicznych, a tak że z procesu implantacji łożyska. Analizując wyniki położnicze zwrócono uwagę , podobnie jak w badaniach Blinder i Khalil i. in., że wzrost UtA-PI może wiązać się z dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego matki, a więc wpływać na wzrost oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz w tętnicy środkowej mózgu u matki[103][104].

Ważnym aspektem analizy było stwierdzenie obecności lub braku wcięć wczesnorozkurczowych, czyli tak zwanych „notch” w obrębie fali przepływu prawej i lewej tętnicy macicznej. W grupie pacjentek zdrowych (N=47) tylko u jednej pacjentki, wyłącznie w lewej tętnicy macicznej wystąpił „notch”. Brak implikacji klinicznej w postaci nieprawidłowego przebiegu ciąży. Wcięcie wczesnorozkurczowe odnotowywano istotnie częściej w lewej niż w prawej tętnicy macicznej (52,22% vs 26,67%), natomiast obustronnie w 26%. „Notch” występował najczęściej w grupie ze stanem przedrzucawkowym (62,5%), następnie z podobną częstością w PIH i nadciśnieniu przewlekłym (48 % i 50%). Obecność „notch”, czyli wcięć wczesnorozkurczowych w kształcie fali przepływu po 26-28 tygodniu ciąży jest wskaźnikiem zwiększonego oporu w tętnicach macicznych i świadczy o upośledzeniu krążenia macicznego. Wyniki uzyskane w pracy doktorskiej były zbieżne z pracami wielu autorów w tym Polat i wsp.[97][105][106][107]

Ocena przepływu przez przewód żylny płodu wykazała najwyższe wartości indeksu pulsacji w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (0,61±0,2 vs 0,49±0,14).Dynamika zmian przepływu w przewodzie żylnym ma znaczenie w monitorowaniu stanów płodu które wynikają z niewydolności łożyska. Wyniki badan znajdują potwierdzenie w pracach wielu autorów[99][108][109][110].

Oceniając nieprawidłowe spektrum przepływu krwi w obrębie tętnicy pępowinowej zwrócono uwagę na fakt iż zjawisko brak przepływu rozkurczowego lub obecności wstecznego przepływu w tętnicy pępowinowej jest zjawiskiem stosunkowo rzadkim. W grupie 137 pacjentek, obecność AEDV lub REDV zaobserwowano u dwóch pacjentek.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Dotyczyło to wyłącznie pacjentek u których w trakcie trwania ciąży doszło do rozwoju stanu przedrzucawkowego. (8,33% z grupy N=24). W grupie pacjentek zdrowych nie odnotowano nieprawidłowego spektrum przepływu w tętnicy pępowinowej. W trakcie rozwoju stanu przedrzucawkowego dochodzi do ograniczonej wydolności łożyska. Skutkuje to zaburzeniem perfuzji łożyskowej i jest obrazowane za pomocą nieprawidłowych przepływów w ultrasonografii dopplerowskiej. W skrajnych przypadkach, kiedy dochodzi do wyczerpania mechanizmów kompensacyjnych i opór w tętnicy pępowinowej jest wysoki, a w trakcie rozkurczu można uwidocznnić brak przepływu w tętnicy pępowinowej lub przepływ wsteczny. Konsekwencją takiego stanu może być zgon wewnątrzmaciczny płodu[111][112][113][114].

W pierwszym przypadku pacjentka rozwinęła w trakcie ciąży ciężki stan przedrzucawkowy z masywnym białkomoczem rzędu 2170 mg/dl. W trakcie badania USG Doppler zobrazowano AEDV, okresowo REDV w obrębie fali przepływu tętnicy pępowinowej oraz obniżony opór w MCA, a także podwyższony opór w obydwu tętnicach macicznych (notch +/+) i patologiczny przepływ w przewodzie żylnym. Pacjentka została rozwiązana w 24 tygodniu ciąży cięciem cesarskim z powodu zagrożenia życia płodu. Urodzeniowa masa noworodka wyniosła 450 g, dziecko otrzymało 1 pkt Apgar. W 12 minucie życia dziecko zmarło. W drugim przypadku pacjentka również rozwinęła ciężki stan przedrzucawkowy przed ukończeniem 28 tygodnia ciąży. Obserwowano białkomocz 810 mg/dl. W trakcie badania USG również centralizację krążenia u płodu, zjawisko „brain sparing”, patologicznych przepływ w DV oraz AEDV w tętnicy pępowinowej. Ze względu na ciężki stan przedrzucawkowy i zagrożenie życia płodu ciążę ukończono cięciem cesarskim, Urodzeniowa masa płodu wynosiła 650g. Dziecko otrzymało 3 pkt. Apgar. Dziecko przeżyło. Było operowane z powodu niedrożności smółkowej. Wypisane w 98 dobie życia z ileostomią, dysplazją oskrzelowo-płucną, retinopatią wcześniaczą, niedokrwistością.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Korelacja pomiędzy przepływami płodu i matki w poszczególnych grupach

Bardzo istotnym z punktu widzenia pracy doktorskiej podsumowaniem zależności pomiędzy opisywanymi parametrami jest ocena korelacji pomiędzy przepływami naczyniowymi u matki i płodu w grupie badanej oraz grupie kontrolnej. Dotychczas w piśmiennictwie pojawiały się opracowania dotyczące wpływu nadciśnienia na przepływy naczyniowe u matki w trakcie trwania oraz po zakończeniu ciąży, a także wpływ tych przepływów na wyniki położnicze. Trudno jednak znaleźć w piśmiennictwie światowym publikacje traktujące o wzajemnej zależności pomiędzy przepływami naczyniowymi u matki i płodu, a także wpływem tych wzajemnych korelacji na dalsze losy ciąży. Powyższy problem stał się podstawą do statystycznego opracowania zależności pomiędzy omawianymi przepływami[115][116][117].

Analizując korelację pomiędzy przepływami naczyniowymi matki i płodu w grupie kontrolnej (pacjentki zdrowe $N=47$) nie wykazano istotnych statystycznie zależności (wszystkie $p>0,05$). W grupie badanej wykazano jednoznacznie iż indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu (MCA PI) koreluje istotnie ($p<0,05$) i dodatnio ($r>0$) z prędkością końcowo rozkurczową w tętnicy szyjnej wewnętrznej u matki (ICA EDV), natomiast indeks pulsacji w przewodzie żylnym (DV PI) koreluje istotnie ($p<0,05$) i dodatnio ($r>0$) z indeksem pulsacji w tętnicy szyjnej wewnętrznej u matki (ICA PI). Interpretując powyższe zależności wysunięto wnioski iż wzrost oporu obwodowego i przyspieszenie CBF (z ang. cerebralbloodflow) w obrębie naczyń doprowadzających krew do mózgu matki koreluje dodatnio z pogorszeniem przepływów u płodu. Podobne zależności wykazano w całej grupie (zarówno wśród pacjentek zdrowych jak i chorych). Wykazano istotną i ujemną korelację pomiędzy pulsacją i oporem w tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz tętnicy środkowej mózgu matki, a indeksem pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu, a więc im wyższe MCA PI u matki, tym niższe MCA PI u płodu. Odwrotnie niższy indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu u matki tym wyższy indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu. Zjawisko „brain sparing” koreluje dodatnio ze wzrostem oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz tętnicy środkowej mózgu matki.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Podwyższenie indeksu oporu w lewej tętnicy macicznej koreluje istotnie ($p < 0,05$) i dodatnio ($r > 0$) z ICA PSV matki, ICA EDV matki i MCA RI matki. Natomiast obecność „notch”, czyli wcięcia wczesnorozkurczowego w lewej tętnicy macicznej koreluje dodatnio ze wzrostem ICA PI, ICA RI, ICA PSV w tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz ze wzrostem MCA PI i RI matki. Wartości indeksów pulsacji i oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz tętnicy środkowej mózgu matki oraz maksymalna prędkość skurczowa w tętnicy szyjnej wewnętrznej były istotnie wyższe w grupie z obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w lewej tętnicy macicznej. Podsumowując nieprawidłowa perfuzja w obrębie jednostki maciczno – łożyskowej koreluje dodatnio ze wzrostem oporu i prędkości przepływu w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz tętnicy środkowej mózgu u ciężarnej, a więc jest dodatnim czynnikiem prognostycznym wystąpienia powikłań ciążowych (IUGR, PIH, PE) oraz wystąpienia powikłań sercowo – naczyniowych u matki[102].

W ciąży powikłanej poziom kwasu moczowego koreluje dodatnio z indeksem pulsacji w tętnicy pępowinowej oraz w lewej tętnicy macicznej, a także obecnością „notch” w tętnicach macicznych, a więc im wyższy poziom kwasu moczowego tym wyższe wartości tych parametrów. Podsumowując wyższy poziom kwasu moczowego koreluje dodatnio z ograniczeniem perfuzji łożyskowej, jest dodatnim czynnikiem prognostycznym wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu oraz rozwoju nadciśnienia i stanu przedrzucawkowego.

Charakterystyka badanych grup

Krótkiego omówienia wymaga również charakterystyka grupy kontrolnej i grupy badanej. W obrębie badanych grup odnotowano istotne zależności dotyczące poziomu hemoglobiny oraz płytek krwi. Wśród pacjentek ze stanem przedrzucawkowym odnotowano istotnie niższe wartości poziomu płytek krwi oraz hemoglobiny, w porównaniu do pacjentek z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym i ciążowym, a także w odniesieniu do pacjentek zdrowych. Prawdopodobny patomechanizm wynika z dysfunkcji śródbłonna naczyń w przebiegu preeklampsji, a także jego zaburzonej reendotelizacji.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Według Akolekar R. i wsp. nieprawidłowe działanie śródbłonna naczyń skutkuje nadmierną produkcją substancji wazokonstrykcyjnych i proagregacyjnych. W przypadku oceny masy ciała pacjentek oraz wskaźnika BMI można zauważyć iż najwyższe wartości uzyskano w grupie badanej, zwłaszcza w podgrupie z nadciśnieniem przewlekłym. Otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego zarówno przewlekłego jak i ciążowego. Najwyższa udokumentowana masa ciała u pacjentki ciężarnej wynosiła 143 kg[1][4][6].

W grupie pacjentek w ciąży powikłanej obserwowano zdecydowanie wyższe wartości białkomoczu oraz podwyższone stężenie kwasu moczowego. Najwyższy poziom białkomoczu odnotowywano u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym ($900,68 \pm 1255,65$ mg/dl). Poziom białkomoczu korelował dodatnio ze stopniem ciężkości preeklampsji. Najwyższy poziom białkomoczu (5186 mg/dl) wykryto u pacjentki u której rozwinął się w 33 tygodniu ciąży pierwszej, ciężki stan przedrzucawkowy. Ze względu na zagrażające niedotlenienie wewnątrzmaciczne ciążę rozwiązano cięciem cesarskim. Urodzono dziecko o masie 2110 g, 7 pkt. Apgar. Dziecko przeżyło. W grupie pacjentek z nadciśnieniem przewlekłym odnotowano wysokie wartości kwasu moczowego ($5,86 \pm 1,16$), natomiast jego najwyższy poziom ($6,39 \pm 1,32$) stwierdzono wśród pacjentek ze stanem przedrzucawkowym (N=24). W przebiegu preeklampsji dochodzi do ostrego uszkodzenia nerek (AKI) co obserwujemy w badaniach laboratoryjnych jako wzrost kreatyniny i kwasu moczowego. Zwiększone stężenie kwasu moczowego było badane we prawie we wszystkich przypadkach stanu przedrzucawkowego. W badaniach Ryu, Aelie i wsp. Wykazano iż hiperurykemia wynika przede wszystkim ze zmniejszenia filtracji kłębuszkowej z powodu dysfunkcji śródbłonna naczyń nerkowych. Wysokie wartości kwasu moczowego korelowały dodatnio z niższą masą urodzeniową noworodka, porodem przedwczesnym i większą śmiertelnością okołoporodową noworodków[16][17][18][19][20][21][22][98].

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Wpływ przepływów naczyniowych płodu i matki na wyniki położnicze

Szczególną uwagę w omawianej pracy zwrócono nie tylko na przepływy naczyniowe u matki i płodu, ale także na wyniki położnicze i stan noworodka po porodzie. W piśmiennictwie istnieje wiele opracowań dotyczących porównania wyników położniczych z przepływami u płodu, natomiast nie znaleziono pracy, która porównywałaby przepływy w ośrodkowym układzie nerwowym u matki z powyższymi zależnościami [118][119][120][121][122][123][124].

W grupie badanej odnotowano 25 porodów drogami natury i 64 cięcia cesarskie. Indeks pulsacji w lewej tętnicy macicznej był istotnie wyższy u pacjentek po cięciu cesarskim ($1,42 \pm 0,69$) niż po porodzie drogami natury ($1,02 \pm 0,41$). Również wcięcie wczesnorozkurczowe w kształcie fali przepływu lewej tętnicy macicznej częściej występowało u pacjentek po cięciu cesarskim. W grupie pacjentek zdrowych odbyło się 29 porodów drogami natury oraz 17 cięć cesarskich. Indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu był istotnie wyższy u pacjentek po porodzie drogami natury. Można wysunąć wnioski dotyczące dodatniej korelacji pomiędzy pogorszeniem przepływów naczyniowych u płodu, a większym odsetkiem cięć cesarskich. Również nieprawidłowe przepływy w lewej tętnicy macicznej (hipoperfuzja łożyskowa) oraz podwyższony opór w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki korelują dodatnio ze sposobem porodu drogą cięcia cesarskiego w całej grupie.

W grupie badanej 56 pacjentek urodziło o czasie, odnotowano 29 porodów przedwczesnych oraz 5 porodów ekstremalnie przedwczesnych. Troje noworodków zmarło. W grupie pacjentek w ciąży niepowikłanej odbyły się 4 porody przedwczesne oraz 43 porody o czasie. Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy przepływami naczyniowymi, a czasem zakończenia ciąży. Indeksy pulsacji w tętnicy pępowinowej ($1,98 \pm 1,39$) oraz indeksy pulsacji w obydwu tętnicach macicznych (prawa - $1,73 \pm 0,38$, lewa - $1,93 \pm 0,35$) były istotnie wyższe w grupie z porodem ekstremalnie przedwczesnym niż w grupie z porodem o czasie.

Nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej i nieprawidłowe przepływy w obydwu tętnicach macicznych w sposób istotny i dodatni korelują z wystąpieniem porodu ekstremalnie

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

przedwczesnego i gorszymi wynikami położniczymi w całej grupie badanej. RtUtAnotch i LtUtAnotch najczęściej występowały w grupie z porodem ekstremalnie przedwczesnym. Warto zwrócić uwagę na fakt iż obecność wcięcia wczesnorozkurczowego w lewej tętnicy macicznej w badanej grupie w 100% była związana z wystąpieniem porodu ekstremalnie przedwczesnego. Również bardzo wysokie, 80% prawdopodobieństwo dotyczyło wystąpienia porodu ekstremalnie przedwczesnego w przypadku obecnego wcięcia wczesnorozkurczowego w prawej tętnicy macicznej w grupie badanej. Poród o czasie wykazywał istotną i dodatnią korelację z prawidłowymi przepływami u matki i płodu. Natomiast poród ekstremalnie przedwczesny korelował dodatnio z nieprawidłowymi przepływami naczyniowymi, zwłaszcza w prawej tętnicy macicznej. Zauważono również dodatnią korelację pomiędzy wzrostem oporu w tętnicy środkowej mózgu u matki, a ryzykiem porodu ekstremalnie przedwczesnego.

W ciąży niepowikłanej odnotowano największy odsetek noworodków z prawidłową urodzeniową masą ciała (42 - 89,36%). Zaledwie u 5. noworodków odnotowano niską urodzeniową masę ciała (10,64%). W ciąży powikłanej odnotowano 70 porodów noworodków z prawidłową masą ciała (77,78%). W dziesięciu przypadkach noworodki uzyskały niską urodzeniową masę ciała (11,11), natomiast w 6. przypadkach odnotowano bardzo niską urodzeniową masę ciała (6,67%). W czterech przypadkach uzyskano ekstremalnie niską urodzeniową masę ciała (4,44%), z czego 3 przypadki wystąpiły w ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym, a jeden przypadek w ciąży powikłanej PIH. Wśród pacjentek w ciąży niepowikłanej prawidłowe przepływy naczyniowe u matki i płodu są predyktorem prawidłowej masy noworodka. W grupie badanej masa noworodka koreluje ujemnie z indeksem pulsacji w tętnicy pępowinowej oraz z indeksem pulsacji w obydwu tętnicach macicznych, a więc prawidłowe przepływy w tętnicach macicznych oraz w tętnicy pępowinowej korelują z prawidłową masą urodzeniową noworodka. Im wyższy opór w tętnicach macicznych oraz w tętnicy pępowinowej tym niższa masa urodzeniowa noworodka.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Liczba punktów w skali Apgar była istotnie wyższa w ciążach niepowikłanych ($9,77 \pm 0,6$) niż w ciążach powikłanych ($8,7 \pm 1,89$), a ponadto przy nadciśnieniu ciążowym ($9,22 \pm 1,3$) punktacja była istotnie wyższa niż przy stanie przedrzucawkowym ($7,67 \pm 2,53$). W ciąży niepowikłanej w 97,87% przypadków stan noworodka po porodzie był określany jako dobry. W ciąży powikłanej cztery noworodki urodziły się w stanie złym (4,44%) z punktacją Apgar < 4 pkt. Troje z nich zmarło. Dwanaście noworodków urodziło się w stanie średnim (13,33%) z punktacją Apgar pomiędzy 4 - 7 pkt. Natomiast 74. dzieci urodziło się w stanie dobrym (82,22%). Stan przedrzucawkowy koreluje dodatnio z niską punktacją noworodka w skali Apgar i gorszym stanem noworodka po porodzie. Reasumując, prawidłowe przepływy w naczyniach u płodu oraz w tętnicach macicznych prognozują wyższą punktację w skali Apgar u noworodków. Natomiast im wyższe PI w UA i RtUtA i LtUtA tym niższa punktacja w ww skali.

Porównując wyniki innych autorów zauważono dużą zbieżność uzyskanych rezultatów z danymi z piśmiennictwa światowego w zakresie korelacji pomiędzy przepływaniami naczyniowymi u płodu, a wynikami położniczymi[118][119][120][121][122][123].

Podsumowanie

Podsumowując wyniki powyższego badania, a także analizując i porównując z danymi z piśmiennictwa światowego można zauważyć pewne tendencje w zakresie wpływu nadciśnienia i stanu przedrzucawkowego na hemodynamikę krążenia macicznego oraz płodowego, a także implikacje kliniczne jakie niosą ze sobą te zmiany na odległe wyniki położnicze. Dokładna ocena dopplerowska przepływów w obrębie jednostki maczyno – płodowej, a także w obrębie naczyń ośrodkowego układu nerwowego u matki pozwala na precyzyjną ocenę dobrostanu płodu, a także ocenę ryzyka wystąpienia u matki określonych powikłań sercowo naczyniowych i może być predyktorem wystąpienia określonych powikłań położniczych.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Powyższe badania mogą stanowić użyteczną, prostą, powtarzalną i ogólnodostępną metodę monitorowania ciężarnych z grup ryzyka jednak wymagają one potwierdzenia na większej grupie pacjentek. Wykrycie pacjentek z grup ryzyka pozwala na wcześniejsze wdrożenie odpowiednich procedur i metod mogących zapobiegać określonym powikłaniom położniczym, wydłużyć czas trwania ciąży i doprowadzić do urodzenia noworodka w lepszym stanie ogólnym i wyższą punktacją Apgar niż u kobiet u których interwencji nie podjęto.

7 Wnioski

- 1.** Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy przepływami dopplerowskimi w tętnicy środkowej mózgu i tętnicy szyjnej wewnętrznej matki, a parametrami dopplerowskimi w naczyniach jednostki maciczo – łożyskowej. Zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy zmianami przepływów naczyniowych w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz krążenia mózgowego matki, a zmianami przepływów w tętnicach macicznych oraz naczyniach płodu. Istnieje związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym, a zaburzeniami krążenia mózgowego u matki i centralizacją krążenia u płodu.
- 2.** Nadciśnienie tętnicze oraz stan przedrzucawkowy korelują dodatnio z wysokimi wartościami indeksów pulsacji i oporu w tętnicy środkowej mózgu oraz w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki. Pomimo iż w grupie badanej osiągnęto istotnie wyższe wartości tych parametrów u matki w porównaniu do grupy kontrolnej to w obrębie każdej z grup wyniki zwykle nie przekraczały górnej granicy normy dla zdrowych osób dorosłych. Szczytowa prędkość skurczowa oraz prędkość końcowo rozkurczowa w badaniach osiągały wyższe wartości u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do pacjentek zdrowych. W żadnej z grup wartości nie przekraczały jednak punktów odcięcia dla rozpoznania zwężeń w tętnicy szyjnej wewnętrznej.
- 3.** Nieprawidłowy przepływ przez tętnicę pępowinową i nieprawidłowe przepływy w obydwu tętnicach macicznych, wraz z obecnością wcięć wczesnorozkurczowych dodatnio korelują z wystąpieniem porodu przedwczesnego i gorszymi wynikami położniczymi.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

8 Streszczenie

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy i rzucawka to stany, które wikłają około 10% ciąż i stanowią znaczącą przyczynę zachorowalności i umieralności okołoporodowej matek i płodów[1]. Pomimo różnic w definicji i metodach diagnostycznych istnieje konsensus dotyczący konieczności szczególnego nadzoru nad ciążami powikłanymi, gdyż stany te mają wpływ na zmiany krążenia u kobiety ciężarnej, mogące skutkować określonymi powikłaniami neurologicznymi, a także na zmiany krążenia płodowego. W poniższej pracy pragnę podkreślić, że ultrasonografia dopplerowska tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz tętnicy środkowej mózgu ciężarnych jest prostym, powtarzalnym, dostępnym i wiarygodnym narzędziem pozwalającym z wyprzedzeniem monitorować zmiany hemodynamiki krążenia mózgowego matki, niosące ze sobą określone implikacje kliniczne, a także ich zależność od zmian przepływów naczyniowych w krążeniu maczyno – płodowym i wpływ na określone wyniki położnicze[1][3][4].

Cel pracy

Celem badań jest analiza zmian przepływów naczyniowych w obrębie tętnicy środkowej mózgu, tętnicy szyjnej wewnętrznej u ciężarnej oraz tętnic macicznych i tętnic płodu w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym. Badanie ma rozszerzyć wiedzę na temat funkcjonowania krążenia mózgowego u matki w nadciśnieniu tętniczym ciążowym oraz stanie przedrzucawkowym i jego zmiany w zależności od stopnia nasilenia zmian w krążeniu płodowym, a także określenie wzajemnych korelacji między nimi i wpływu tych korelacji na wyniki położnicze.

Metodologia

Osoby rekrutowane to pacjentki Kliniki Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy w latach 2020 -2021, które podpisały dobrowolną, świadomą i uświadomioną zgodę.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Projekt badawczy został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną. W badaniu wzięło udział 90 pacjentek w ciąży powikłanej oraz 47 zdrowych pacjentek. Po normalizacji wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mmHg pacjentki miały wykonywane badanie ultrasonografii dopplerowskiej przepływów w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz tętnicy środkowej mózgu u matki oraz przez naczynia jednostki maczyno-łożyskowej.

Wyniki

W pracy doktorskiej uzyskano ostatecznie dane dla 90 kobiet z grupy badanej i 47 kobiet z grupy kontrolnej. Opracowane dane stanowiły istotne źródło wiedzy, niezbędne do zrozumienia hemodynamiki krążenia płodowego, a także autoregulacji mózgowego przepływu krwi u matki. Zwrócono uwagę, że najwyższe wartości białkomoczu i kwasu moczowego odnotowywano u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym. Wśród pacjentek z nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym obserwowano częściej, zdecydowanie niższe wartości indeksu pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu, a także podwyższone indeksy pulsacji w tętnicy pępowinowej i przewodzie żylnym. W grupie badanej odnotowano znacznie wyższe wartości indeksów pulsacji w tętnicach macicznych, zarówno w prawej jak i w lewej, w porównaniu do przepływów w ciążach niepowikłanych. W grupie pacjentek chorych w porównaniu do grupy zdrowej uzyskano istotnie wyższe wartości indeksów pulsacji i oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz w tętnicy środkowej mózgu, zwłaszcza ze stanem przedrzucawkowym. Na uwagę zwraca fakt iż wyniki zwykle nie przekraczały górnej granicy normy dla zdrowych osób dorosłych. Również ICA PSV oraz ICA EDV w badaniach osiągały wyższe wartości u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym ciążowym. W żadnej z grup wartości nie przekraczały jednak punktów odcięcia dla rozpoznania zwężeń w tętnicy szyjnej wewnętrznej. Wyniki wzajemnych korelacji pomiędzy przepływami matki i płodu wskazują iż pogorszenie przepływów naczyniowych u matki koreluje dodatnio z pogorszeniem przepływów u płodu oraz w obrębie jednostki maciczo - łożyskowej. Wykazano ujemną korelację pomiędzy indeksem pulsacji i oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz tętnicy środkowej mózgu matki, a indeksem pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu. Występuje dodatnia korelacja pomiędzy wzrostem indeksów pulsacji i oporu w tętnicy szyjnej

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

wewnętrznej oraz tętnicy środkowej mózgu matki, a podwyższeniem indeksu pulsacji w lewej tętnicy macicznej oraz obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego. Analizując wpływ przepływów naczyniowych na wyniki położnicze stwierdzono wysoki odsetek cięć cesarskich w grupie z podwyższonym indeksem pulsacji oraz obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej, a także podwyższonym oporem w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki. Nieprawidłowy przepływ przez tętnicę pępowinową i nieprawidłowe przepływy w obydwu tętnicach macicznych w sposób dodatni korelują z wystąpieniem porodu ekstremalnie przedwczesnego, niską masą urodzeniową noworodka i obniżoną punktacją noworodka w skali Apgar.

Wnioski

1. Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy przepływami dopplerowskimi w tętnicy środkowej mózgu i tętnicy szyjnej wewnętrznej matki, a parametrami dopplerowskimi w naczyniach jednostki maciczo – łożyskowej. Zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy zmianami przepływów naczyniowych w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz krążenia mózgowego matki, a zmianami przepływów w tętnicach macicznych oraz naczyniach płodu. Istnieje związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym, a zaburzeniami krążenia mózgowego u matki i centralizacją krążenia u płodu.
2. Nadciśnienie tętnicze oraz stan przedrzucawkowy korelują dodatnio z wysokimi wartościami indeksów pulsacji i oporu w tętnicy środkowej mózgu oraz w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki. Pomimo iż w grupie badanej osiągnęto istotnie wyższe wartości tych parametrów u matki w porównaniu do grupy kontrolnej to w obrębie każdej z grup wyniki zwykle nie przekraczały górnej granicy normy dla zdrowych osób dorosłych. Szczytowa prędkość skurczowa oraz prędkość końcowo rozkurczowa w badaniach osiągały wyższe wartości u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do pacjentek zdrowych. W żadnej z grup wartości nie przekraczały jednak punktów odcięcia dla rozpoznania zwężeń w tętnicy szyjnej wewnętrznej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

3. Nieprawidłowy przepływ przez tętnicę pępowinową i nieprawidłowe przepływy w obydwu tętnicach macicznych, wraz z obecnością wcięć wczesnorozkurczowych dodatnio korelują z wystąpieniem porodu przedwczesnego i gorszymi wynikami położniczymi.

9 Summary

Introduction

Hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia are conditions that complicate approximately 10% of pregnancies and are a significant cause of maternal and fetal morbidity and mortality[1]. Despite differences in definitions and diagnostic methods, there is a consensus on the need for special surveillance of complicated pregnancies as these conditions are influence on changes in circulation in a pregnant woman, which may result in certain neurological complications, as well as on changes in the fetal circulation. In the following paper, I would like to emphasize that Doppler ultrasonography of the internal carotid artery and the middle artery of the brain of pregnant women is a simple, repeatable, accessible and reliable tool that allows in advance to monitor changes in the hemodynamics of the mother's cerebral circulation, with specific clinical implications, as well as their dependence on changes in blood flow vascular in the maternal-fetal circulation and influence on specific obstetric outcomes[1][3][4].

Purpose of the work

The aim of the research is to analyze the changes in vascular flow within the middle cerebral artery, internal carotid artery in a pregnant woman, as well as uterine and fetal arteries in pregnancy complicated by arterial hypertension and pre-eclampsia. The aim of the study is to broaden the knowledge about the functioning of the mother's cerebral circulation in gestational hypertension and pre-eclampsia and its changes depending on the severity of changes in the fetal circulation, as well as to determine the mutual correlations between them and the impact of these correlations on obstetric results.

Methodology

The recruited people are patients of the Department of Obstetrics, Women's Diseases and Gynecological Oncology, University Hospital No. 2 in Bydgoszcz in 2020-2022, who signed a voluntary, informed and informed consent. The research project was approved by the Bioethics Committee. The study involved 90 patients with complicated pregnancy and 47 healthy patients. After the blood pressure was normalized below 140/90 mmHg, the patients

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

underwent Doppler ultrasound examination of the flows within the internal carotid artery and the middle cerebral artery in the mother and through the vessels of the maternal-fetal unit.

Results

The doctoral dissertation finally obtained data for 90 women from the study group and 47 women from the control group. The compiled data provided an important source of knowledge for understanding the haemodynamics of the fetal circulation as well as the autoregulation of maternal cerebral blood flow. It was noted that the highest values of proteinuria and uric acid were recorded in patients with pre-eclampsia. Among patients with arterial hypertension and pre-eclampsia, significantly lower values of the pulsation index in the middle artery of the fetal brain, as well as increased pulsation indexes in the umbilical artery and venous duct were observed more often. In the study group, significantly higher values of the pulsation indices in the uterine arteries, both in the right and in the left, were noted, compared to the flows in uncomplicated pregnancies. In the group of patients, compared to the healthy group, the values of pulsation and resistance indices were significantly higher in the internal carotid artery and in the middle cerebral artery, especially with pre-eclampsia. It is noteworthy that the results usually did not exceed the upper limit of the norm for healthy adults. Also, MCA PSV and MCA EDV in the studies achieved higher values in patients with gestational hypertension. However, the values did not exceed the cut-off points for the diagnosis of stenosis in the internal carotid artery in any of the groups. The results of mutual correlations between maternal and fetal flows indicate that the deterioration of vascular flows in the mother positively correlates with the deterioration of flows in the fetus and within the uteroplacental unit. A negative correlation was found between the pulsation and resistance index in the internal carotid artery and the middle artery of the mother's brain and the pulsation index in the middle cerebral artery of the fetus. There is a positive correlation between the increase in pulsation and resistance indices in the internal carotid artery and the middle artery of the mother's brain, and the increase in the pulsation index in the left uterine artery and the presence of the early diastolic notch. Analyzing the influence of vascular flows on obstetric results, a high percentage of cesarean sections was

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

found in the group with an increased pulsation index and the presence of "notch" in the left uterine artery, as well as increased resistance in the internal carotid artery of the mother. Abnormal umbilical artery flow and abnormal flow in both uterine arteries positively correlate with extremely preterm labor, low birth weight, and decreased neonatal Apgar score.

Conclusions

1. A statistically significant correlation was found between the Doppler flow in the maternal vessels and the Doppler parameters in the vessels of the uteroplacental unit. A positive correlation was observed between the changes in the vascular flow within the internal carotid artery and the mother's cerebral circulation, and the changes in the flows in the uterine arteries and the vessels of the fetus. There is an association between hypertension and pre-eclampsia, and disturbed cerebral circulation in the mother and centralization of circulation in the fetus.
2. Hypertension and pre-eclampsia positively correlate with high values of pulsation and resistance indices in the middle cerebral artery and in the internal carotid artery of the mother. Although the study group achieved significantly higher values of these parameters in the mother compared to the control group, in each group the results usually did not exceed the upper limit of normal for healthy adults. The peak systolic velocity and end diastolic velocity in the studies were higher in patients with arterial hypertension compared to healthy patients. However, the values did not exceed the cut-off points for the diagnosis of stenosis in the internal carotid artery in any of the groups.
3. Abnormal umbilical artery flow and abnormal flow in both uterine arteries, together with the presence of early diastolic notches, positively correlate with the occurrence of preterm labor and worse obstetric outcomes.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

10 Spis rycin

Ryciny

Rycina 1.

Autoregulacja przepływu krwi przez mózg.

Rycina 2.

Schemat kwalifikacji pacjentek do badania.

Rycina 3.

Poziom płytek krwi PLT w poszczególnych grupach.

Rycina 4.

Poziom hemoglobiny Hb w poszczególnych grupach.

Rycina 5.

Masa ciała pacjentek w kg w poszczególnych grupach.

Rycina 6.

Porównanie masy ciała pacjentek w grupie badanej i kontrolnej.

Rycina 7.

Porównanie BMI pacjentek w grupie badanej i kontrolnej.

Rycina 8.

Wartość białkomoczu w mg/dl w grupie badanej.

Rycina 9.

Porównanie poziomu białkomoczu w grupie badanej i kontrolnej.

Rycina 10.

Poziom kwasu moczowego w grupie badanej .

Rycina 11.

Wartość indeksu pulsacji w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w poszczególnych grupach.

Rycina 12.

Wartość indeksu oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w poszczególnych grupach.

Rycina 13.

Indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu matki w poszczególnych grupach.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Rycina 14.

Indeks oporu w tętnicy środkowej mózgu matki w poszczególnych grupach.

Rycina 15.

Maksymalna prędkość skurczowa w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w poszczególnych grupach.

Rycina 16.

Prędkość końcowo rozkurczowa w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w poszczególnych grupach.

Rycina 17.

Indeks pulsacji w tętnicy szyjnej wewnętrznej u matki w grupie badanej i kontrolnej.

Rycina 18.

Indeks oporu w tętnicy szyjnej wewnętrznej u matki w grupie badanej i kontrolnej.

Rycina 19.

Maksymalna prędkość skurczowa w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w grupie badanej i kontrolnej.

Rycina 20.

Prędkość końcowo rozkurczowa w tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w grupie badanej i kontrolnej.

Rycina 21.

Indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu matki w grupie badanej i kontrolnej.

Rycina 22.

Indeks oporu w tętnicy środkowej mózgu matki w grupie badanej i kontrolnej.

Rycina 23.

Zależność między indeksem pulsacji w MCA matki, a obecnością „notch” w prawej tętnicy macicznej we wszystkich grupach

Rycina 24.

Zależność między indeksem pulsacji w ICA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Rycina 25.

Zależność między indeksem oporu w ICA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

Rycina 26.

Zależność między PSV w ICA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

Rycina 27.

Zależność między EDV w ICA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

Rycina 28.

Zależność między indeksem oporu w MCA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

Rycina 29.

Zależność między indeksem oporu w MCA matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

Rycina 30.

Porównanie PI w tętnicy pępowinowej w grupie ciąż powikłanych i niepowikłanych.

Rycina 31.

Porównanie PI w tętnicy środkowej mózgu płodu w grupie ciąż powikłanych i niepowikłanych.

Rycina 32.

Wartość indeksu pulsacji w prawej tętnicy macicznej w 4 grupach.

Rycina 33.

Wartość indeksu pulsacji w lewej tętnicy macicznej w 4 grupach.

Rycina 34.

Porównanie PI w tętnicy macicznej prawej w grupie ciąż powikłanych i niepowikłanych.

Rycina 35.

Porównanie PI w tętnicy macicznej lewej w grupie ciąż powikłanych i niepowikłanych.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Rycina 36.

Udział procentowy nieprawidłowości w spektrum przepływu tętnicy pępowinowej oraz tętnic macicznych w 4 grupach

Rycina 37.

Udział procentowy nieprawidłowości w spektrum przepływu tętnicy pępowinowej oraz tętnic macicznych w grupie badanej i kontrolnej.

Rycina 38.

Wykres (mapa ciepła) przedstawiający korelacje pomiędzy przepływami u matki i płodu w grupie kontrolnej.

Rycina 39.

Wykres (mapa ciepła) przedstawiający korelacje pomiędzy przepływami u matki i płodu w grupie badanej.

Rycina 40.

Wykres (mapa ciepła) przedstawiający korelacje pomiędzy przepływami u matki i płodu w podgrupie z nadciśnieniem tętniczym ciążowym.

Rycina 41.

Wykres (mapa ciepła) przedstawiający korelacje pomiędzy przepływami u matki i płodu w całej grupie (N=137).

Rycina 42.

Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w całej grupie.

Rycina 43.

Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w grupie kontrolnej.

Rycina 44.

Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w grupie badanej.

Rycina 45.

Korelacja pomiędzy poziomem kwasu moczowego [mg/dl], a UA PI.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Rycina 46.

Korelacja pomiędzy poziomem kwasu moczowego [mg/dl], a indeksem pulsacji w lewej tętnicy macicznej.

Rycina 47.

Korelacja pomiędzy obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w lewej tętnicy macicznej, a poziomem kwasu moczowego w podgrupie ze stanem przedrzucawkowym.

Rycina 48.

Korelacja pomiędzy obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w lewej tętnicy macicznej, a poziomem kwasu moczowego w grupie badanej.

Rycina 49.

Sposób zakończenia ciąży w grupie badanej w zależności od obecności „notch” w tętnicach macicznych.

Rycina 50.

Obecność „notch” w tętnicach macicznych, a czas porodu.

Rycina 51.

Procentowy udział noworodków o różnej masie ciała w każdej z grup.

Rycina 52.

Stan noworodka w zależności od punktacji w skali Apgar w grupie badanej i kontrolnej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

11 Spis tabel

Tabele

Tabela 1.

Podział nadciśnienia tętniczego, definicje wg ESC i ESH.

Tabela 2.

Klasyfikacja nadciśnienia wg ACOG.

Tabela 3.

Charakterystyka ogólna badanych grup.

Tabela 4.

Porównanie parametrów w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela 5.

Ocena białkomoczu w grupie badanej.

Tabela 6.

Poziom kwasu moczowego w mg/dl w grupie badanej.

Tabela 7.

Przepływy naczyniowe u pacjentek w grupie badanej.

Tabela 8.

Porównanie przepływów naczyniowych matki w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela 9.

Porównanie zależności pomiędzy przepływami u matki, a obecnością „notch” w prawej tętnicy macicznej w grupie badanej.

Tabela 10.

Porównanie zależności pomiędzy przepływami u matki, a obecnością „notch” w prawej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

Tabela 11.

Porównanie zależności pomiędzy przepływami u matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej w grupie badanej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Tabela 12.

Porównanie zależności pomiędzy przepływami u matki, a obecnością „notch” w lewej tętnicy macicznej we wszystkich grupach.

Tabela 13.

Porównanie przepływów naczyniowych u płodu w 4 grupach.

Tabela 14.

Porównanie przepływów naczyniowych u płodu w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela 15.

Ocena nieprawidłowości w spektrum przepływu tętnicy pępowinowej oraz tętnic macicznych w 4 grupach.

Tabela 16.

Ocena nieprawidłowości w spektrum przepływu tętnicy pępowinowej oraz tętnic macicznych w grupie badanie i grupie kontrolnej.

Tabela 17.

Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w ciąży niepowikłanej.

Tabela 18.

Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w ciąży powikłanej.

Tabela 19.

Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w podgrupie z nadciśnieniem tętniczym ciążowym.

Tabela 20.

Porównanie przepływów naczyniowych u matki i płodu w całej grupie (N=137).

Tabela 21.

Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w całej grupie.

Tabela 22.

Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w grupie kontrolnej.

Tabela 23.

Korelacja pomiędzy MCA PI matki, a MCA PI płodu w grupie badanej.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Tabela 24.

Przepływy matki i płodu, a białkomocz.

Tabela 25.

Korelacja pomiędzy przepływami matki i płodu, a kwasem moczowym w ciąży powikłanej.

Tabela 26.

Korelacja pomiędzy obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w tętnicach macicznych, a poziomem kwasu moczowego w podgrupie ze stanem przedrzucawkowym.

Tabela 27.

Korelacja pomiędzy obecnością wcięcia wczesnorozkurczowego w tętnicach macicznych, a poziomem kwasu moczowego w grupie badanej.

Tabela 28.

Sposób zakończenia ciąży w całej grupie badanej w zależności od przepływów naczyniowych.

Tabela 29.

Obecność „notch” w tętnicach macicznych, a czas porodu.

Tabela 30.

Średnia urodzeniowa masa ciała noworodka w każdej z grup.

Tabela 31.

Procentowy udział noworodków o różnej masie ciała w każdej z grup.

Tabela 32.

Średnia punktacja noworodka w skali Apgar w każdej z grup.

Tabela 33.

Średnia punktacja noworodka w skali Apgar w ciąży powikłanej i niepowikłanej.

Tabela 34.

Stan noworodka w zależności od punktacji w skali Apgar w poszczególnych grupach.

Tabela 35.

Podział powikłań nadciśnienia tętniczego i stanu przedrzucawkowego.

Tabela 36.

Ocena zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej matki w zależności od PSV i EDV w ICA.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

12 Piśmiennictwo

1. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. SAGE Open Med. 2019;7:2050312119843700. Published 2019 Apr 10.
2. Prejbisz A., Dobrowolski P., Kosiński P. i wsp. Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie i odległe rokowanie. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2019 tom 4, nr 2, strony 43–111.
3. Cheema R, Dubiel M, Gudmundsson S. Fetalbrain sparing is strongly related to the degree of increased placental vascular impedance. J PerinatMed 2006 ;34(4):318-22 Department of Obstetrics and Gynecology, Malmö University Hospital, Malmö, Sweden.
4. Kornacki J, Koźlik J, Dubiel M, Skrzypczak J. Ocena stresu oksydacyjnego i jego korelacji z przepływami krwi w tętnicach macicznych u kobiet ze stanem przedrzucawkowym [Estimation of oxidative stress and its correlation with uterine arteries Doppler velocimetry in women with preeclampsia]. Ginekol Pol. 2004 Sep;75(9):681-91. Polish.
5. Campbell S. A ShortHistory of Sonography in Obstetrics and Gynaecology 2013; 5(3): 213–229.
6. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and BiochemicalMarkers. FetalDiagnTher. 2013;33:8–15.
7. Campbell S. Prediction of fetal maturity by ultrasonic measurement of the biparietal diameter. J ObstetGynaec Br Commonw. 1969;76:603–9.
8. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. Lancet. 1983;26:675–7.
9. Donald I, MacVicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. Lancet. 1958;1:1188–95.
10. Eik-Nes SH, Marsal K, Brubakk AO, et al. Ultrasonic measurement of human fetal blood flow. J BiomedEng. 1982;4:28–36.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

11. Harrington K, Cooper D, Lees C, et al. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7:182–8.
12. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:441–9.
13. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93:471–5.
14. Payne BP., Hanson C., Sharma S., i wsp. *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension; Epidemiology of the hypertensive disorders of pregnancy*; 2016 ISBN: 978-0-9927545-5-6
15. Leszczyńska-Gorzela B., Mierzyński R., Poniedziałek-Czajkowska E. Rozdział 3.2 Nadciśnienie tętnicze. Bręborowicz G. H. *Położnictwo tom I*, Warszawa PZWL 2020. 237-262.
16. Wilkinson H. Saving Mothers Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. *BJOG* 2011;118(S1):1–203
17. Rey E, Morin F, Boudreault J, Pilon F, Vincent D, Ouellet D. Blood pressure assessments in different subtypes of hypertensive pregnant women: office versus home patient- or nurse-measured blood pressure. *Hypertens Pregnancy* 2009 05;28(2):168–177
18. Martin J, James N., Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and Severe Preeclampsia and Eclampsia: A Paradigm Shift Focusing on Systolic Blood Pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105(2): 246–254
19. Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P et al. Management of hypertension in pregnancy—prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. A position statement based on expert consensus of the Polish Society of Hypertension, Polish Cardiac Society and Polish Society of Gynecologists and Obstetricians, *Arterial Hypertension.* 2019; 3(23):19 DOI: 10.5603/AH.a2019.01
20. Umesawa, M., Kobashi, G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res* 40, 213–220 (2017)

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

21. Kobashi G . Genetic and environmental factors associated with the development of hypertension in pregnancy. *J Epidemiol* 2006; 16: 1–8.
22. Vogel JP, Souza JP, Mori R, Morisaki N, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Ortiz-Panozo E, Hernandez B, Pérez-Cuevas R, Roy M, Mittal S, Cecatti JG, Tunçalp Ö, Gülmezoglu AM WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014;
23. Stanek, J. (2018). Placental pathology varies in hypertensive conditions of pregnancy. *Virchows Archiv*, 472(3), 415-423.
24. Braunthal, S., & Brateanu, A. (2019). Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE open medicine*, 7, 2050312119843700.
25. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *ObstetGynecol*. 2013 Nov;122(5):1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88. PMID: 24150027.
26. Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:907-19.
27. Sibai BM. Anti hypertensive drugs during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001;25:159-64.
28. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *ObstetGynecol* 2005;105:402-10
29. Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, et al. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999–2008. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e36171.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *ObstetGynecol* 2013; 122: 1122–1131.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

31. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *ObstetGynecol.* 2019 Jan;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018. PMID: 30575675.
32. Butalia S, Audibert F, Cote AM, et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Can J Cardiol* 2018; 34(5): 526–531.
33. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *EurHeart J* 2018; 39: 3165–3241.
34. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executives ummary. *J ObstetGynaecolCan* 2014; 36: 416–441.
35. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4(2): 97–104.
36. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291–310.
37. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. The SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J ObstetGynaecol* 2015; 55: 11–16.
38. Redman CW. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart* 2011; 97(23): 1967–1969.
39. Nowicki A.: *Podstawy ultrasonografii dopplerowskiej*. PWN, Warszawa 1995: 248.
40. Wasden SW, Ragsdale ES, Chasen ST, et al. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4(4): 259–263.
41. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13(1): 291–310.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

42. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *EurHeart J.* 2018; 39(34): 3165-3241.
43. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019; 5(1): 1–86.
44. Zhou M, Daubresse M, Stafford RS, et al. National trends in the ambulatory treatment of hypertension in the United States, 1997–2012. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119292, doi:10.1371/journal.pone.0119292, indexed in Pubmed: 25738503.
45. Williams B, Mancia G, Spiering W, i wsp. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *EurHeart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *EurHeart J.* 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
46. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. The SOMANZ Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014. *AustN Z J ObstetGynaecol.* 2015; 55(1): 11–16.
47. Garovic V. D., Dechend R., Easterling T. i wsp. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association; Originally published 15 Dec 2021 *Hypertension.* 2022;79:e21–e41
48. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *JHypertens.* 2014; 32:849–856.
49. Shen M, Tan H, Zhou S, Smith GN, Walker MC, Wen SW. Trajectory of blood pressure change during pregnancy and the role of pre-gravid blood pressure: a functional data analysis approach. *Sci Rep.* 2017; 7:6227.
50. August P, Mueller FB, Sealey JE, Edersheim TG. Role of renin-angiotensin system in blood pressure regulation in pregnancy. *Lancet.* 1995; 345:896–897.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

51. Green LJ, Mackillop LH, Salvi D, Pullon R, Loerup L, Tarassenko L, Mossop J, Edwards C, Gerry S, Birks J, et al.. Gestation-specific vital sign reference ranges in pregnancy. *ObstetGynecol.* 2020; 135:653–664.
52. Loerup L, Pullon RM, Birks J, Fleming S, Mackillop LH, Gerry S, Watkinson PJ. Trends of blood pressure and heart rate in normal pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2019; 17:167.
53. Macdonald-Wallis C, Silverwood RJ, Fraser A, Nelson SM, Tilling K, Lawlor DA, de Stavola BL. Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy: findings from a prospective cohort. *JHypertens.* 2015; 33:96–105.
54. Abbie C. Johnson and Marilyn J. Cipolla: *The Cerebral Circulation During Pregnancy: Adapting to Preserve Normalcy; Physiology (Bethesda).* 2015 Mar; 30(2): 139–147.
55. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem*153: 13–19, 2013.
56. Siegel GJ. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects (6th ed.).* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
57. McHenry LC Jr, West JW, Cooper ES, Goldberg HI, Jaffe ME. Cerebral autoregulation in man. *Stroke*5: 695–706, 1974.
58. Buelke-Sam J, Nelson CJ, Byrd RA, Holson JF. Blood flow during pregnancy in the rat: I. Flow patterns to maternal organs. *Teratology*26: 269–277, 1982.
59. Cipolla MJ, Sweet JG, Chan SL. Cerebral vascular adaptation to pregnancy and its role in the neurological complications of eclampsia. *J Appl Physiol*110: 329–339, 2011
60. Chapman AC, Cipolla MJ, Chan SL. Effect of pregnancy and nitric oxide on the myogenic vasodilation of posterior cerebral arteries and the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Reprod Sci*20: 1046–1054, 2013.
61. Cipolla MJ, Bishop N, Chan SL. Effect of pregnancy on autoregulation of cerebral blood flow in anterior versus posterior cerebrum. *Hypertension*60: 705–711, 2012.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

62. Aukes AM, Vitullo L, Zeeman GG, Cipolla MJ. Pregnancy prevents hypertensive remodeling and decreases myogenic reactivity in posterior cerebral arteries from Dahl salt-sensitive rats: a role in eclampsia? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H1071–H1076, 2007.
63. Baumbach GL, Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension* 13: 968–972, 1989.
64. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol* 28: 220–231, 1902.
65. Cipolla MJ, Vitullo L, McKinnon J. Cerebral artery reactivity changes during pregnancy and the postpartum period: a role in eclampsia? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H2127–H2132, 2004.
66. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res* 66: 8–17, 1990.
67. Faraci FM, Heistad DD, Mayhan WG. Role of large arteries in regulation of blood flow to brainstem in cats. *J Physiol* 387: 115–123, 1987.
68. Faraci FM, Mayhan WG, Heistad DD. Segmental vascular responses to acute hypertension in cerebrum and brainstem. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 252: H738–H742, 1987.
69. Cipolla MJ, DeLance N, Vitullo L. Pregnancy prevents hypertensive remodeling of cerebral arteries: a potential role in the development of eclampsia. *Hypertension* 47: 619–626, 2006.
70. Cipolla MJ, Smith J, Bishop N, Bullinger LV, Godfrey JA. Pregnancy reverses hypertensive remodeling of cerebral arteries. *Hypertension* 51: 1052–1057, 2008.
71. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL Jr. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 234: H371–H383, 1978.
72. MacKenzie ET, Farrar JK, Fitch W, Graham DI, Gregory PC, Harper AM. Effects of hemorrhagic hypotension on the cerebral circulation. I. Cerebral blood flow and pialarteriolar caliber. *Stroke* 10: 711–718, 1979.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

73. Osol G, Mandala M. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Physiology*24: 58–71, 2009.
74. Magee LA. Drugs in pregnancy. Antihypertensives. *Best practice&research Clinicalobstetrics&gynaecology*. 2001;15(6):827–845.
75. Anderson GD, Carr DB. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of antihypertensive drugs. *Clinical pharmacokinetics*. 2009;48(3):159–168.
76. Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension*. 2008;51(4):960–969.
77. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart*. 2004;90(12):1499–1504.
78. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982;1(8273):647–649.
79. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyldopa on uterineartery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound in obstetrics&gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(6):688–694.
80. Magee LA. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2001;24(6):457–474.
81. Rothberger S, Carr D, Brateng D, Hebert M, Easterling TR. Pharmacodynamics of clonidine therapy in pregnancy: a heterogeneous maternal response impacts fetalg rowth. *American journal of hypertension*. 2010;23(11):1234–1240.
82. Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smart DJ, Child A, Tiller DJ. Clonidine hydrochloride--a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1985;66(5):634–638.
83. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Bmj*. 1990;301(6752):587–589.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

84. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *Bmj*. 2003;327(7421):955–960.
85. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007;(1) CD002252.
86. Magee LA, Schick B, Donnerfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(3):823–828.
87. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2001;97(2):122–140.
88. Widerlov E, Karlman I, Storsater J. Hydralazine-induced neonatal thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*. 1980;303(21):1235.
89. Shoemaker CT, Meyers M. Sodium nitroprusside for control of severe hypertensive disease of pregnancy: a case report and discussion of potential toxicity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984;149(2):171–173.
90. Johnson A, Tremble S, Cipolla M. Decreased seizure threshold during pregnancy and experimental preeclampsia: roles for GABA_A receptors and microglial activation. *ReprodSci*21: 100A, 2014.
91. Krauss T, Pauer HU, Augustin HG. Prospective analysis of placenta growth factor (PlGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*23: 101–111, 2004.
92. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *PhysiolRev*39: 183–238, 1959.
93. Martinez-Lemus LA, Hill MA, Meininger GA. The plastic nature of the vascular wall: a continuum of remodeling events contributing to control of arteriolar diameter and structure. *Physiology*24: 45–57, 2009.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

94. Nevo O, Soustiel JF, Thaler I. Maternal cerebral blood flow during normal pregnancy: a cross-sectional study. *Am J ObstetGynecol*203: e471–e476, 2010.
95. Hamid R, Tahmasebpour, Anne R, Buckley, Peter L, Cooperberg, Cathy H. Fix. Sonographic Examination of the Carotid Arteries; Published Online:Nov 1 2005; RSNA EducationExhibits
96. Lee W. General principles of carotid Doppler ultrasonography. *Ultrasonography*. 2014 Jan; 33(1): 11–17. Published online 2013 Dec 11.
97. Oloyede OA, Iketubosin F. Uterineartery Doppler study in second trimester of pregnancy. *Pan AfrMed J*. 2013;15:87. Published 2013 Jul 5.
98. Ryu, Aelie MD, PhD; Cho, Nam Jun MD, PhD; Kim, YunSook MD, PhDi wsp. Predictive value of serum uric acid levels for adverse perinatal outcomes in preeclampsia; *Medicine*: May 2019 - Volume 98 - Issue 18 - p e15462
99. Braga M, Moleiro ML, Guedes-Martins L. Clinical Significance of Ductus Venosus Waveform as Generated by Pressure- volume Changes in the Fetal Heart. *CurrCardiolRev*. 2019;15(3):167-176. - PMC - PubMed
100. Wiśniewski K., Bryl M., Bobeff E. J. i wsp. Ciśnienie śródczaszkowe a mózgowy przepływ krwi. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2017. 13 (2): 57–62Via Medica
101. Kowiański P., Lietzau G., Karwacki Z. i wsp. Morphological and functional circumstances of the cerebral blood flow regulation; 2013 Via Medica ISSN 1897–3590
102. Słowakiewicz K., Perenc M., Sieroszewski P. Biochemical prenatal tests and uterine artery Doppler examination in prediction of PIH and IUGR in the third trimester of pregnancy; *Ginekol Pol*. 2010, 81, 352-357
103. Khalil A, Morales-Roselló J, Townsend R, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. - Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of still birth and perinata lloss. *UltrasoundObstetGynecol*. 2016 Jan;47(1):74-80.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

- 104.J Binder, C Monaghan, B Thilaganathan, S Carta, A Khalil - De-novo abnormal uteroplacental circulation in third trimester: pregnancy outcome and pathological implications; *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jul;52(1):60-65.
- 105.Polat I., Gedikbasi A., Kiyak H. i wsp. Double notches: association of uterine artery notch forms with pregnancy outcome and severity of preeclampsia, *Hypertension in Pregnancy* Pages 90-101. Published online: 28 Jan 2015 doi: 10.2399/prn.14.S001084
- 106.Coomarasamy A., Papaioannou S., Gee H. i wsp. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery doppler: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* Volume 98, Issue 5, Part 1, November 2001, Pages 861-866
- 107.Bower S, Bewley S, Campbell S – Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstetrics and Gynecology*, 01 Jul 1993, 82(1):78-83 PMID: 8515930
- 108.Hidaka N, Sato Y, Kido S, Fujita Y, Kato K. Ductus venosus Doppler and the postnatal outcomes of growth restricted fetuses with absent end-diastolic blood flow in the umbilical arteries. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017 Oct;56(5):642-647.
- 109.Karakoç G, Yavuz A, ErişYalçın S, Akkurt MÖ, Danişman N. The significance of reverse flow in ductus venosus between sixteen and twenty weeks' gestation [published correction appears in *Turk J Obstet Gynecol.* 2017 Dec;14(4):261]. *Turk J Obstet Gynecol.* 2017;14(1):23-27.
- 110.Hofstaetter C., Gudmundsson S., Dubiel M., Marsál K. Ductus venosus velocimetry in high-risk pregnancies; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Dec 27;70(2):135-40.
- 111.Anjuri J. Roy, Archana A. Bhosale - Role of Color Doppler in predicting perinatal outcome in preeclampsia; *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* (Vol. 7, Issue 2) Feb. 2018
- 112.Wang, K., Chen, C., & Chen, Y. (2009). The effects of absent or reversed end-diastolic umbilical artery Doppler flow velocity. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 48 3, 225-31 .

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

113. Rashma Gera - Doppler Velocimetry of Umbilical Artery in Hypertensive Disorders of Pregnancy; *The RMJ* : Volume - 14, Issue- 3, Dec 2020
114. Adekanmi AJ, Roberts A, Akinmoladun JA, Adeyinka AO. Uterine and umbilical artery doppler in women with pre-eclampsia and their pregnancy outcomes. *Niger PostgradMed J*. 2019 Apr-Jun;26(2):106-112.
115. Williams K., McLean C. Maternal Cerebral Vaso spasm in Eclampsia Assessed by Transcranial Doppler; *Am J Perinatol* 1993; 10(3): 243-244.
116. Zunker P, Happe S, Georgiadis AL, Louwen F, Georgiadis D, Ringelstein EB, Holzgreve W. Maternal cerebral hemodynamics in pregnancy-related hypertension. A prospective transcranial Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Aug;16(2):179-87.
117. Czosnyka M., Richards H.K., Whitehouse H.E. i wsp. Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: an experimental study; *Journal of Neurosurgery*, Volume 84: Issue 1
118. Zimmermann P, Eiriö V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 May;9(5):330-8.
119. Backes, C. H., Markham, K., Moorehead, P., Cordero, L., Nankervis, C. A., & Giannone, P. J. (2011). Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *Journal of pregnancy*, 2011, 214365.
120. Murphy DJ, Stirrat GM. Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2000;19(2):221-31. doi: 10.1081/prg-100100138. PMID: 10877990.
121. Parra-Pingel, P. E., Quisiguiña-Avellán, L. A., Hidalgo, L., Chedraui, P., & Pérez-López, F. R. (2017). Pregnancy outcomes in younger and older adolescent mothers with severe preeclampsia. *Adolescent health, medicine and therapeutics*, 8, 81–86.
122. Bramham, K., Briley, A. L., Seed, P., Poston, L., Shennan, A. H., & Chappell, L. C. (2011). Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

- prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(6), 512.e1–512.e5129.
123. Mostello, Dorothea MD, Jen Chang. I wsp. Recurrent Preeclampsia The Effect of Weight Change Between Pregnancies. *Obstetrics&Gynecology*. September 2010 - Volume 116 - Issue 3 - p 667-672.
124. Tuuli MG, Rampersad R, Stamilio D, Macones G, Odibo AO. Perinatal outcomes in women with preeclampsia and super imposed preeclampsia: do they differ? *Am J ObstetGynecol*. 2011 Jun;204(6):508.e1-7.
125. Bathala L, Mehndiratta MM, Sharma VK. Transcranial doppler: Technique and common findings (Part 1). *Ann Indian AcadNeurol*. 2013;16(2):174-179.
126. Martínez-Sánchez P, Serena J, Alexandrov AV, Fuentes B, Fernández-Domínguez J, Díez-Tejedor E. Update on ultrasound techniques for the diagnosis of cerebral ischemia. *CerebrovascDis*. 2009;27:9–18.
127. Yeo LL, Sharma VK. Role of transcranial Doppler ultrasonography in cerebrovascular disease. *Recent Pat CNS DrugDiscov*. 2010;5:1–13.
128. Hennerici, M .D., W . Rautenberg, M.D ., G. Sitzler, M .D., and A . Schwartz, M .D . - Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity-- Part 1. Examination technique and normal values; Published 1 May 1987 *Surgical neurology*
129. Hamid R. Tahmasebpour, Anne R. Buckley, Peter L. Cooperberg, Cathy H. Fix – Sonographic Examination of the Carotid Arteries; Published Online: Nov 1 2005; *RSNA EducationExhibits*
130. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *SeminNeurol*. 2012 Sep;32(4):411-20. doi: 10.1055/s-0032-1331812. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23361485; PMCID: PMC3902805.
131. The FetalMedicine Foundation – Fetal Doppler Calculators based on the analysis of Doppler in Obstetrics - KyprosNicolaidis, Giuseppe Rizzo, Kurt Hecker and Renato Ximenes, 2012.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

132.Gudmundsson S, Gennser G, Marsal K. Effects of hydralazine on placental and renal circulation in pre-eclampsia. *Acta ObstetGynecolScand.* 1995 Jul;74(6):415-8.

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

Stwierdzam zgodność z oryginałem

Data 08.09.2020

Pieczętka imienna

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 417/2020

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 złożyła kierownik badania:

lek. Sawa Wiśniewska-Cymbaluk
Katedra Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

- prof. dr hab. n. med. Mariusz Dubiel, dr hab. n. med. Paweł Sokal, prof. UMK,
lek. Sawa Wiśniewska-Cymbaluk, lek. Magdalena Konieczna-Brazis, lek. Iwona Rutkowska, lek. Violetta Palacz-Duda,

w sprawie badania:

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym.”

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

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

2

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

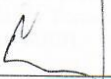

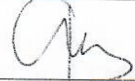
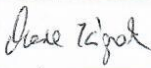
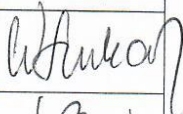
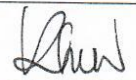

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

lek. Sawa Wiśniewska-Cymbaluk
Katedra Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

„Rola badań dopplerowskich u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedrzucawkowym”

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 <i>medycyna sądowa</i>	
2.	Mgr prawa Joanna Poletek-Żygas	Z – ca przewodniczącego <i>prawniczka</i>	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	<i>pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca</i>	
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń	<i>pediatria, nefrologia</i>	
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	<i>położnictwo, ginekologia onkologiczna</i>	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	<i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i>	
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK	<i>organizacja ochrony zdrowia, otolaryngologia</i>	
8.	Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka	<i>choroby wewnętrzne, gastroenterologia</i>	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	<i>duchowny</i>	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	<i>pediatria, choroby płuc</i>	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	<i>prawniczka</i>	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adameczyk	<i>farmaceutka</i>	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	<i>pielęgniarska</i>	