

# Wytyczne postępowania klinicznego ISUOG: Ultrasonografia jako metoda badania przesiewowego i monitorowania stanu przedrzucawkowego

Thumaczyła lek. Dagmara Filipecka-Tyczka dla „Medycyny Praktycznej – Ginekologii i Położnictwa”

## Komitet ds. Standardów Klinicznych

Międzynarodowe Towarzystwo Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology – ISUOG), zaleca stosowanie praktyki klinicznej opartej na naukowych przesłankach i wysokiej jakości szkoleniu. Zadanie opracowania standardów i publikowanie stosownych zaleceń należy do Komisji Standardów Klinicznych (Clinical Standards Committee – CSC) przy ISUOG. Standardy Kliniczne, będące materiałami edukacyjnymi, są oparte na opiniach ekspertów i mają być źródłem informacji dla klinicystów stosujących różne metody obrazowania u kobiet w ciąży. W zamierzeniu ISUOG Standardy Kliniczne mają odzwierciedlać najwyższej jakości wiedzę medyczną, dostępną w czasie publikacji. Chociaż ISUOG dokłada wszelkich starań, aby wytyczne cechowały się w chwili wydania wiarygodnością, ani ISUOG, ani żaden z jego pracowników lub członków nie bierze odpowiedzialności za konsekwencje jakichkolwiek niedokładnych lub błędnych danych, opinii bądź stwierdzeń rozpowszechnionych przez CSC. Dokumenty tego komitetu nie mają na celu ustalenia standardów prawnych opieki medycznej, ponieważ na interpretację danych leżących u podstaw wytycznych mogą wpływać indywidualne okoliczności, lokalne protokoły oraz dostępne środki. Zaakceptowane wytyczne można rozpowszechniać bezpłatnie za zgodą ISUOG (info@isuog.org).

## WPROWADZENIE

Nadciśnienie ciążowe dotyka blisko 10% ciężarnych<sup>1</sup>, a łączną częstość występowania stanu przedrzucawkowego (PE) na świecie oszacowano na około 3%<sup>2</sup>. Znaczne różnice w częstości PE między krajami rozwiniętymi i rozwijającymi się można przypisać rozbieżnościom rzeczywistym lub wynikającym ze sposobu pozyskiwania danych. Stan przedrzucawkowy i jego konsekwencje stanowią jeden z głównych czynników ryzyka powikłań okołoporodowych oraz zgonów matek, płodów i noworodków na całym świecie<sup>1,3</sup>. Biorąc pod uwagę, że opieka sprawowana skutecznie i we właściwym czasie może poprawić wyniki uzyskiwane w przebiegu PE<sup>3</sup>, opracowanie efektywnych strategii przewidywania i profilaktyki tego zaburzenia jawi się jako istotny cel opieki prenatalnej i badań naukowych.

Stan przedrzucawkowy jest chorobą wieloukładową uwarunkowaną różnorodnymi czynnikami, takimi jak nieprawidłowa placentacja, stres oksydacyjny, mechanizmy autoimmunologiczne, aktywacja płytek krwi i trombiny, zapalenie wewnątrznaczyniowe, dysfunkcja śródbłonna, brak równowagi w procesie angiogenezy i nieprawidłowa adaptacja układu sercowo-naczyniowego matki<sup>4,5</sup>. Nieprawidłowa inwazja łożyska wykazuje silną korelację z większością wczesnych i ciężkich przypadków PE<sup>4</sup>, ma jednak przypuszczalnie mniejsze znaczenie w razie późnego wystąpienia tego zaburzenia, na przykład po 34. tygodniu ciąży. W porównaniu z ciążami powi-

kłanymi wczesnym PE, w przypadku jego wystąpienia w ciąży donoszonej lub w terminie porodu znamienne rzadziej stwierdza się w badaniach histologicznych nieprawidłowości w budowie łożyska<sup>6</sup>, a stosunkowo większe znaczenie mają czynniki matczyne (np. zespół metaboliczny lub przewlekłe nadciśnienie tętnicze)<sup>4</sup>. Różnice między wczesnym a późnym PE są zauważalne także w odniesieniu do czynników ryzyka<sup>7</sup>, reaktywności naczyń krwionośnych matki<sup>8</sup> oraz efektywności badań przesiewowych<sup>9</sup> i działań profilaktycznych<sup>10</sup>.

Pogłębienie wiedzy na temat patofizjologii PE znalazło odzwierciedlenie w aktualnej strategii badań przesiewowych, opartej na ocenie danych z wywiadu, czynników demograficznych, biomarkerów (w tym ciśnienia tętniczego) oraz badaniu dopplerowskim tętnic macicznych (UtA)<sup>11</sup>.

Obecnie dostępne jest ponad 10 000 artykułów indeksowanych w PubMed dotyczących badań przesiewowych w kierunku PE, co świadczy o ogromnym zainteresowaniu tym tematem. Mniej niż 1/5 z nich odnosi się do badań przesiewowych we wczesnej ciąży, które rozwinęły się w ostatnim dziesięcioleciu. Celem niniejszej publikacji jest przegląd najnowszych danych oraz sformułowanie, o ile to możliwe, opartych na danych naukowych zaleceń dotyczących roli ultrasonografii w badaniach przesiewowych i monitorowaniu PE. Wytyczne skupiają się na technicznych/klinicznych aspektach badań przesiewowych, nie uwzględniają natomiast kwestii ekonomicznych ani polityki zdrowotnej, w tym celowości czy opłacalności badań przesiewowych. Ponadto zalecenia opracowano przy założeniu, że dostępne są zasoby niezbędne do wdrożenia badań przesiewowych i dalszego postępowania (sprzęt, badacze, doświadczenie). Czynności i procedury opisane w niniejszych wytycznych nie wyznaczają prawnego standardu postępowania klinicznego.

## TERMINOLOGIA: BADANIE PRZESIEWOWE A PREDYKCJA

Chociaż terminy „badanie przesiewowe” i „predykcja” są często używane zamiennie, pierwszy z nich jest w rzeczywistości szerszym pojęciem, obejmującym proces od zaproszenia populacji do udziału w testach aż do leczenia pacjentów zidentyfikowanych jako osoby z grupy ryzyka<sup>12</sup>. Predykcja lub szacowanie ryzyka wystąpienia konkretnej choroby stanowi integralny element

skriningu, ale nie jest z nim równoważne, ponieważ badanie przesiewowe obejmuje również interwencję, którą proponuje się osobom z grupy ryzyka w celu zmiany przebiegu naturalnego choroby i ostatecznie poprawy wyników końcowych<sup>13</sup>. Badania przesiewowe w opiece prenatalnej są powszechnie wykonywane po to, by w przypadku rozpoznania u płodu nieuleczalnej choroby zaproponować rodzicom w odpowiednim czasie przerwanie ciąży; postępowanie takie rozszerza definicję celu badań przesiewowych, jakim według World Health Organization jest profilaktyka chorób. Na potrzeby niniejszych wytycznych w kontekście PE preferuje się termin „badanie przesiewowe”, gdy zidentyfikowanie osób z grupy ryzyka może prowadzić do zapobiegania rozwojowi choroby. Natomiast pojęcie „predykcja” jest używane wówczas, gdy nie ma dowodów, że zidentyfikowanie kobiet z grupy ryzyka poprawi ostatecznie ich wyniki położnicze.

## WAŻNE INFORMACJE DLA OSOBY WYKONUJĄCEJ BADANIE

### Zalecenie

- Osoby wykonujące badania przesiewowe w kierunku PE powinny posiadać aktualną wiedzę na temat najważniejszych czynników ryzyka tego zaburzenia **[ZASADA DOBREJ PRAKTYKI]**.

Biorąc pod uwagę, że przesiewowe badanie ultrasonograficzne (USG) w kierunku PE powinno być wykonywane w ramach ogólnej opieki prenatalnej, wskazane jest, aby osoby przeprowadzające badania przesiewowe w kierunku PE posiadały aktualną wiedzę na temat uodwodnionych czynników ryzyka tego zaburzenia i dążyły do ich identyfikacji. Ogólna ocena ryzyka powinna obejmować 4 rozległe obszary: profil ryzyka indywidualnego (w tym wiek, pochodzenie etniczne, rodność, palenie tytoniu, wywiad medyczny i położniczy oraz metodę poczęcia), profil ryzyka metabolicznego (obejmujący wskaźnik masy ciała [BMI]) i wywiad w kierunku cukrzycy, profil ryzyka sercowo-naczyniowego (w tym choroby sercowo-naczyniowe i średnie ciśnienie tętnicze) oraz profil ryzyka łożyskowego (obejmujący dopplerowską ocenę przepływu w UtA i oznaczenie biomarkerów w surowicy matki)<sup>11</sup>.

## ULTRASONOGRAFIA JAKO METODA BADANIA PRZESIEWOWEGO W KIERUNKU STANU PRZEDRZUCAWKOWEGO

Wykorzystanie USG jako narzędzia skriningu/predykcji PE oparte jest na fakcie, że nieprawidłowa placentacja stanowi przyczynę niepełnej transformacji tętnic spiralnych macicy. Zmiany histologiczne w kosmkach łożyska oraz naczyniach w przypadku PE występują 4–7 razy częściej niż w ciążach niepowikłanych tym zaburzeniem<sup>14</sup> i powodują zwiększony opór dla przepływu krwi w UtA<sup>15</sup>. Pomiar impedancji (oporu) przepływu w UtA w badaniu dopplerowskim umożliwia ilościowe określenie niepełnej transformacji tętnic spiralnych.

### Które wskaźniki dopplerowskie należy wykorzystywać

#### Zalecenie

- W ramach skriningu w kierunku PE do badania oporu w UtA należy wykorzystywać wskaźnik pulsacji (PI) [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].

Jak opisano w wytycznych ISUOG dotyczących wykorzystania ultrasonografii dopplerowskiej w położnictwie<sup>16</sup>, wskaźniki: skurczowo/rozkurczowy (S/D), oporu (RI) i PI są trzema najbardziej znanymi parametrami opisującymi krzywą prędkości przepływu w tętnicach. Najczęściej wykorzystywany jest w tym celu PI. Jego przewaga nad RI w ocenie fali przepływu w UtA wynika z faktu, że w obliczeniach uwzględnia się uśrednioną wartość maksymalnych prędkości, a nie tylko 2 punkty w cyklu pracy serca, jak w przypadku RI. Co więcej, PI jest bardziej stabilny, a jego wartość nie zbliża się do nieskończoności w przypadku wstecznego przepływu rozkurczowego lub braku tego przepływu<sup>16</sup>.

W badaniach przesiewowych w kierunku PE wykorzystywano również wcięcie wczesnorozkurczowe (*notch*) w UtA<sup>17</sup>. Jego obustronne występowanie powiązane z matczynymi zaburzeniami funkcji śródbłonna (mniejsze rozszerzenie tętnicy ramiennej zależne od przepływu krwi)<sup>18</sup>. Teoretycznie jest to wiarygodny marker badania przesiewowego w kierunku PE, jednak obustronne wcięcie stwierdza się dość często w I trymestrze niepowikłanych ciąż (43% przypadków<sup>19</sup>), co zmniej-

sza swoistość tego parametru. Analogicznie obecność wcięcia wczesnorozkurczowego w UtA w II trymestrze ciąży cechuje się podobną czułością jak zwiększony PI, ale przy większym odsetku wyników dodatnich skriningu<sup>17</sup>. Ponadto rozpoznawanie wcięcia cechuje się pewną subiektywnością, co dodatkowo ogranicza wartość tego parametru jako markera przesiewowego.

W metaanalizie z 2008 roku wykazano, że zwiększony PI, sam lub w połączeniu z wcięciem wczesnorozkurczowym, jest najlepszym wskaźnikiem dopplerowskim w predykcji PE<sup>20</sup>. Wiele danych opublikowanych od tego czasu wskazuje na wyższość zwiększonego średniego PI w UtA jako wskaźnika dopplerowskiego w badaniach przesiewowych w kierunku PE. W I trymestrze ciąży parametr ten jest stosowany zarówno w tym celu, jak i w profilaktyce PE<sup>21-23</sup>.

### I trymestr ciąży

#### Zalecenie

- Dopplerowskie badanie UtA w 11.<sup>+0</sup>–13.<sup>+6</sup> tygodniu ciąży można wykonywać przezbrzusnie lub przezpochwowo, w zależności od lokalnych preferencji i dostępnych zasobów [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].

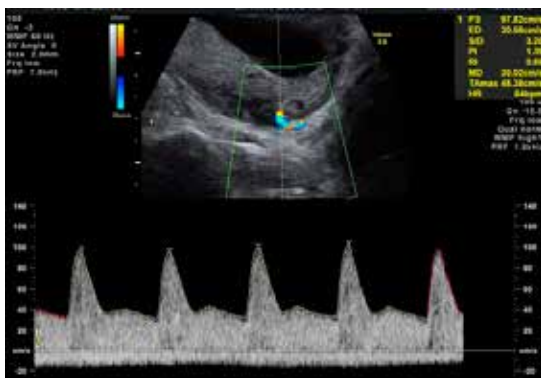
#### Porada techniczna

- Wykrycie w przesiewowym badaniu UtA w I trymestrze ciąży PI przekraczającego 90. centyl pozwala zidentyfikować 48% kobiet, u których dojdzie do wczesnego PE, i 26% kobiet, u których rozwinie się jakakolwiek postać PE, przy częstości wyników dodatnich skriningu na poziomie 10% [**POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++**].

#### Dopplerowskie badanie UtA w I trymestrze: technika.

Dopplerowskie badanie UtA zostało najlepiej ocenione u kobiet w 11.<sup>+0</sup>–13.<sup>+6</sup> tygodniu ciąży. W tym czasie w wielu krajach rutynowo przeprowadza się USG I trymestru, a zatem termin ten jest praktyczny ze względów logistycznych. Nie prowadzono szeroko zakrojonych badań dotyczących badania UtA na wcześniejszym etapie ciąży, ponieważ ocenę taką uniemożliwia wówczas niewystarczający stopień inwazji trofoblastu.

Przebrzusny pomiar oporu w UtA w I trymestrze ciąży rozpoczyna się od uzyskania przekroju pośrodkowego trzonu i szyjki macicy. Następnie należy odchylić głowicę lekko na bok i skorzystać z opcji mapowania przepływu kolorem. Tętnice maciczne można zidentyfikować dzięki dużej prędkości przepływu krwi wzdłuż bocznych ścian trzonu i szyjki macicy (ryc.). W trybie doplera pulsacyjnego kąt insonacji powinien być mniejszy od 30°, a bramka powinna być wąska (ok. 2 mm) i umieszczona na wstępującej lub zstępującej gałęzi UtA, możliwie najbliżej ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy<sup>24</sup>. Szczytowa prędkość skurczowa przekraczająca 60 cm/s pozwala potwierdzić, że zidentyfikowanym naczyniem jest UtA. Po uzyskaniu co najmniej 3 takich samych fal przepływu można oznaczyć PI<sup>25,26</sup>. Szczegółową technikę badania przedstawiono w praktycznym poradniku opublikowanym w „Ultrasound in Obstetrics and Gynecology”<sup>27</sup>. Postępowanie zgodne z powyższymi zaleceniami pozwala oznaczyć PI w UtA w ponad 95% przypadków<sup>25</sup>.



**Ryc.** Przebrzusne badanie dopplerowskie UtA wykonane w I trymestrze ciąży. Pętla UtA znajduje się w odcinku okołoszyjkowym. Należy zarejestrować co najmniej 3 identyczne fale, przy kącie insonacji możliwie najbliższym 0°.

Na tych samych zasadach dokonuje się oceny oporu w UtA w przezpochwowym USG. Kobiętę układa się w pozycji do litotomii, upewniwszy się, że ma opróżniony pęcherz moczowy. Za pomocą głowicy dopochwowej uzyskuje się przekrój strzałkowy szyjki macicy, po czym sondę przesuwają się bocznie aż do uwidocznienia okołoszyjkowego spłotu naczyniowego. Tętnicę maciczną można zobrazować na wysokości ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy. Kąt insonacji mniejszy od 30° jest najbardziej odpowiedni do pomiaru<sup>28</sup>.

### Zalecenie

- Aby oznaczyć wskaźniki przepływów w UtA w badaniu dopplerowskim, należy postępować zgodnie z wystandardyzowaną metodologią, opisaną w niniejszych wytycznych [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].

Uzyskanie powtarzalnych pomiarów jest możliwe dzięki przestrzeganiu wystandardyzowanej metodologii. Jak ujawniły badania oceniające powtarzalność tej techniki, współczynnik zgodności korelacyjnej między obserwatorami/grupami wynosi 0,80–0,85<sup>29,30</sup>. Stwierdzono jednak, że zakresy zgodności dla przezpochwowego i przebrzusznego USG sięgają odpowiednio około 35% i 40%<sup>30</sup>. Na tej podstawie powtarzalność metody należy ocenić jako małą do umiarkowanej<sup>31</sup>. Oprócz odmienności wynikających z przeprowadzania badania przez różnych badających, wartość wskaźników dopplerowskich może się zmieniać podczas badania z powodu czynności skurczowej macicy i zmian częstotliwości rytmu serca. Chociaż nie można uniknąć tego wpływu, konieczne jest przestrzeganie standardowego protokołu badania<sup>27</sup> dla zminimalizowania zmienności zależnej od osoby wykonującej badanie, ponieważ stały błąd w pomiarach może wpływać na odsetek wyników dodatnich skriningu<sup>32</sup>.

### Porady techniczne

- W 11.<sup>+0</sup>–13.<sup>+6</sup> tygodniu ciąży 95. centyl dla średniego PI w UtA oznaczonego w przebrzusznym USG wynosi 2,35 [**POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+**].
- Opór w UtA jest wyższy w przypadku USG przezpochwowego w porównaniu z przebrzusznym; 95. centyl dla średniego PI w UtA oznaczonego w badaniu przezpochwowym wynosi około 3,10 przy długości ciemieniowo-siedzeniowej (CRL) nieprzekraczającej 65 mm i zmniejsza się stopniowo wraz ze zwiększeniem CRL [**POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+**].
- Na PI w UtA mogą również wpływać czynniki matczyne, w tym pochodzenie etniczne, BMI i uprzednie przebiecie PE [**POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++**].

### Zalecenie

- Biorąc pod uwagę wpływ czynników matczynych na PI w UtA, w miarę możliwości powinno się preferować ich włączenie do wieloczynnikowego modelu badań przesiewowych, a nie opierać się na samym PI jako oddzielnym teście z ustalonymi punktami odcięcia [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].

W 11.<sup>+0</sup>–13.<sup>+6</sup> tygodniu ciąży 95. centyl średniego PI w UtA określonego w przezbrzusznym USG wynosi około 2,35<sup>25</sup> i po tym okresie nie ulega zmianom<sup>25</sup> lub wykazuje niewielką tendencję spadkową<sup>30</sup>. W 2 badaniach porównawczych w przezpochwowym USG uzyskiwano znacznie wyższe wartości niż w badaniu przezbrzusznym<sup>30,33</sup>, a średnie wartości PI wynosiły 1,98 w porównaniu z 1,83<sup>33</sup> i 1,60 w porównaniu z 1,52<sup>30</sup>. Może to wynikać z faktu, że głowica dopochwowa znajduje się bliżej badanego naczynia, co pozwala na uzyskanie mniejszego kąta insonacji<sup>30</sup>. W badaniu przezpochwowym 95. centyl średniego PI w UtA wynosi około 3,10 przy CRL nieprzekraczającej 65 mm i stopniowo się zmniejsza, osiągając 2,36 przy CRL równej 84 mm<sup>33</sup>.

U kobiet, u których nie rozwija się PE, na PI w UtA mogą wpływać takie czynniki jak pochodzenie etniczne (afrykańskie wiąże się ze zwiększonym PI), BMI (wraz z jego wzrostem PI maleje) oraz PE w wywiadzie (wiąże się ze zwiększonym PI)<sup>26</sup>. Odwrotnie proporcjonalny związek między PI a BMI nie jest jasny, ale jako potencjalną przyczynę wskazywano działanie wazodylatoryjne zwiększonego stężenia estrogenów w krążeniu macicznym u kobiet otyłych<sup>26,34</sup>. Bez względu na wartość odcięcia dla PI w UtA może zatem nie odzwierciedlać dokładnego oporu, dlatego proponuje się, by wskaźnik ten w I trymestrze ciąży wyrażać jako wielokrotność mediany (MoM), a nie w liczbach bezwzględnych<sup>35</sup>.

### Zalecenie

- Średnia wartość PI w UtA powinna być wskaźnikiem z wyboru w badaniach przesiewowych w I trymestrze ciąży [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].

W jednym z wczesnych badań wykorzystujących standardową obecnie metodologię dopplerowskiej oceny przepływu w UtA w I trymestrze ciąży, średnia wartość PI przekraczająca 95. centyl charakteryzowała się

27- i 60-procentową czułością w wykrywaniu odpowiednio PE i PE wymagającego porodu przed upływem 32 tygodni ciąży<sup>25</sup>. W późniejszych badaniach wykorzystywano mniejszy z dwóch PI w UtA (tj. oznaczony po stronie, po której występuje mniejszy opór), ponieważ oszacowanie punktowe dla powierzchni pola pod krzywą ROC (AUC) było nieznacznie dokładniejsze, gdy w modelu regresji zastosowano najmniejszą, a nie średnią wartość PI (0,91 vs 0,90 dla wczesnego PE)<sup>36</sup>. Jednak przedziały ufności (CI) dla AUC nachodziły na siebie, a wyższość najmniejszego PI nie została potwierdzona w innym dużym badaniu (AUC dla wystąpienia wczesnego PE wynosiło 0,79 dla średniego i 0,76 dla najmniejszego PI przy nakładających się CI)<sup>37</sup>. Obie techniki są akceptowalne, ale średni PI jest najczęściej wykorzystywanym wskaźnikiem dopplerowskim badania UtA w I i II trymestrze ciąży, a do tego znalazł zastosowanie jako domyślna wartość referencyjna w większości komercyjnych programów komputerowych.

Obecność obu stronnie wcięcia wczesnorozkurczowego wiąże się z 22-krotnie zwiększonym ryzykiem PE i prawie 9-krotnie zwiększonym ryzykiem urodzenia dziecka za małego w stosunku do wieku ciążowego (SGA)<sup>38</sup>. Jednak wcięcie takie można wykryć u około 50% ciężarnych w 11.<sup>+0</sup>–13.<sup>+6</sup> tygodniu ciąży<sup>19,25,39</sup> i dlatego marker ten jest bardzo mało swoisty w rozpoznawaniu PE.

Ostatnio przeprowadzona metaanaliza dowodzi, że dopplerowska ocena UtA w I trymestrze ciąży pozwala przewidzieć 47,8% przypadków wczesnego PE (częstość wyników fałszywie dodatnich [FPR]: 7,9%), 39,2% przypadków wczesnego wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostania ([FGR]; FPR: 6,7%) i 26,4% przypadków PE w każdym wieku ciążowym (FPR: 6,6%), a jako punkt odcięcia dla PI lub RI ustanowiono 90. centyl<sup>40</sup>. Jednak test złożony (obejmujący ocenę czynników matczynych, średniego ciśnienia tętniczego matki, dopplerowskie badanie UtA oraz oznaczenie stężenia łożyskowego czynnika wzrostu [PIGF]) odznacza się większą czułością (jak opisano szczegółowo poniżej) i – o ile to możliwe – powinien być preferowany względem skriningu opartego tylko na badaniu dopplerowskim.

## II trymestr ciąży

### Zalecenie

- Dopplerowskie badanie UtA w II trymestrze ciąży można przeprowadzać zarówno przezbrzusznie, jak i przezpochwowo, w zależności od lokalnych preferencji i dostępnych zasobów [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].

### Doplerowskie badanie UtA w II trymestrze: technika.

Opór przepływu w UtA można oceniać zarówno w przezbrzuszny, jak i przezpochwowy USG. Technika przezbrzuszna jest zbliżona do stosowanej w I trymestrze, a główna różnica polega na identyfikowaniu UtA w miejscu jej pozornego krzyżowania z tętnicami biodrowymi zewnętrznymi, a nie w okolicy szyjki macicy. Po zidentyfikowaniu tętnic do oceny fali przepływu wykorzystuje się dopler pulsacyjny. W razie uzyskania co najmniej 3 podobnych kolejnych fal można określić PI oraz stwierdzić wcięcie wczesnorozkurczowe lub jego brak<sup>41</sup>.

W przypadku wykonywania przezpochwowego USG pacjentkę należy poprosić o opróżnienie pęcherza moczowego i zalecić jej przyjęcie pozycji litotomijnej na plecach. Głowicę ultrasonograficzną należy wprowadzić do przedniego sklepienia pochwy i uwidocznić szyjkę macicy w przekroju pośrodkowym. Następnie głowicę przesuwamy w kierunku sklepienia bocznego pochwy. Tętnice maciczne można zidentyfikować w trybie kolorowego doplera po obu stronach szyjki macicy, na wysokości ujścia wewnętrznego jej kanału. Za pomocą doplera pulsacyjnego uwidacznia się 3 podobne, następujące po sobie fale. Można określić PI i RI oraz stwierdzić wcięcie wczesnorozkurczowe lub jego brak<sup>17</sup>. Badanie fal przepływu w UtA według powyższego protokołu jest możliwe u 99% kobiet<sup>42</sup>.

### Porady techniczne

- Podobnie jak w I trymestrze, PI w UtA w II trymestrze ciąży jest wyższy, jeśli jest określany w przezpochwowym USG [**POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++**].
- W 23. tygodniu ciąży 95. centyl średniego PI w UtA wynosi 1,44 w przezbrzuszny USG i 1,58 w przezpochwowym USG [**POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+**].

- 95. centyl średniego PI w UtA zmniejsza się o około 15% od 20. do 24. tygodnia ciąży i o mniej niż 10% od 22. do 24. tygodnia ciąży [**POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++**].

### Zalecenie

- W predykcji PE powinno się wykorzystywać średni PI w UtA. W przypadku położenia łożyska po jednej stronie macicy, jednostronnie zwiększony PI przypuszczalnie nie świadczy o zwiększonym ryzyku wystąpienia PE, jeśli jego średnia wartość mieści się w zakresie wartości prawidłowych [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].

Podobnie jak w I trymestrze ciąży, wykonując przezbrzuszne lub przezpochwowe USG, należy utrzymywać kąt insonacji mniejszy od 30° i upewnić się na podstawie maksymalnej prędkości skurczowej przekraczającej 60 cm/s, że zidentyfikowanym naczyniem jest UtA, a nie tętnica łukowata<sup>24</sup>. Podobnie jak w I trymestrze ciąży, wartości PI określone w przezpochwowym USG są wyższe niż ustalone w badaniu przezbrzuszny. W porównawczej serii 96 przypadków kobiet w 20.–26. tygodniu ciąży średni PI w UtA wynosił 1,07 w badaniu przezpochwowym i 0,96 w badaniu przezbrzuszny. Mediana kąta insonacji była mniejsza w badaniu przezpochwowym (10,0° vs 17,5°); ponieważ jednak PI jest współczynnikiem, o różnicach pomiędzy wynikami uzyskanymi przezpochwowo i przezbrzusznie decyduje najprawdopodobniej odmienna lokalizacja głowicy. Obie techniki charakteryzują się podobną powtarzalnością (współczynnik zgodności między badającymi: 0,86 vs 0,81; granica zgodności: ±35%)<sup>30</sup>.

Jak ustalono, 95. centyl średniego PI w UtA ocenianego w przezbrzuszny USG w 23. tygodniu ciąży wynosił 1,44<sup>41</sup>, a w przezpochwowym USG – 1,58<sup>43</sup>. Zmniejszał się o około 15% między 20. a 24. tygodniem ciąży i o mniej niż 10% między 22. a 24. tygodniem ciąży<sup>44</sup>.

W przypadku łożyska położonego z jednej strony macicy wzrasta zwykle opór przepływu w przeciwległej UtA. Jednostronnie zwiększony PI nie świadczy prawdopodobnie o wzroście ryzyka PE, jeśli średnia wartość PI mieści się w zakresie wartości prawidłowych<sup>45</sup>.

*Prognoza PE w II trymestrze ciąży.* Prognoza PE na podstawie dopplerowskiego badania UtA jest skuteczniejsza w przypadkach wczesnego wystąpienia tego zaburzenia. Badanie z udziałem ponad 32 000 kobiet wykazało, że przy FPR wynoszącej 10% oznaczenie PI w UtA pozwala przewidzieć 85% przypadków wczesnego PE i 48% przypadków późnego PE, o ile uwzględni się czynniki matczyne<sup>46</sup>. Ponadto ryzyko wczesnego PE wydaje się zwiększać wraz ze wzrostem oporu w UtA. Średnie wartości PI wynoszące 1,60, 1,80 i 2,20 wiązały się z dodatnim wskaźnikiem wiarygodności (LR+) ustalonym odpowiednio na 3,07, 8,00 i 27,08 (przezpochwowe USG)<sup>46</sup>. Dopplerowskie pomiary prędkości w UtA pozwalają zwykle lepiej przewidzieć cięższe i bardziej powikłane przypadki. Stwierdzono na przykład, że średni PI przekraczający 1,65 (w przezpochwowym USG) pozwalał przewidzieć 41% wszystkich przypadków PE, ale po przeprowadzeniu analiz w podgrupach możliwość prognozy określono na 69% dla PE ze współistniejącym FGR i 24% dla PE w sytuacji prawidłowego wzrastania płodu<sup>17</sup>. Można to wytłumaczyć faktem, że duży opór w UtA odzwierciedla nieprawidłową placentację, która jednocześnie wywiera niekorzystny wpływ na wzrastanie płodu.

Obustronne wcięcia wczesnorozkurczowe w UtA uwidocznione w badaniu dopplerowskim również świadczą o zwiększonym ryzyku wystąpienia PE<sup>17,41,42,46,47</sup>. Przy takiej samej FPR, PI w UtA charakteryzuje się jednak większą czułością niż obecność wcięcia wczesnorozkurczowego<sup>42</sup>, co sprawia, że poszerzenie skriningu o obecność wcięć nie jest konieczne, chociaż nie wszystkie badania to potwierdzają<sup>47</sup>.

W celu oceny stanu zdrowia 491 ciężarnych w II trymestrze podczas skriningu w kierunku PE wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne. Wykazano, że u kobiet ze średnim PI w UtA przekraczającym 90. centyl (w tym badaniu: 1,25) częściej niż u kobiet z prawidłowym średnim PI w UtA wykrywano niezdiagnozowaną wcześniej, istotną czynnościowo wadę serca (4,4% vs 0,3%). Częstość ta była szczególnie duża wśród imigrantek<sup>48</sup>.

### III trymestr ciąży

#### Porady techniczne

- Chociaż przepływ w UtA można ocenić w przezpochwowym USG, najczęstszą metodą badania dopplerowskiego w III trymestrze jest jednak badanie przezbrzusne [**POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 4**].
- W 30.–34. tygodniu ciąży 95. centyl dla średniego PI w UtA przy zastosowaniu głowicy przezbrzuszej wynosi 1,17 [**POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+**].

#### Zalecenia

- Dotychczas nie przeprowadzono badań z randomizacją dotyczących wpływu skriningu w kierunku PE w III trymestrze ciąży na wyniki matczyne, płodowe ani noworodkowe; w związku z tym obecnie nie zaleca się jego wdrożenia do rutynowej praktyki [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].
- W prognozie PE w III trymestrze ciąży, o ile się ją przeprowadza, powinno się stosować średni PI w UtA [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].

W III trymestrze ciąży UtA ocenia się standardowo, podobnie jak w II trymestrze, w przezbrzusznym badaniu dopplerowskim<sup>24,41</sup>.

W dużym, wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii 90. i 95. centyl dla średniego PI w UtA mierzonego w 30.<sup>+0</sup>–34.<sup>+6</sup> tygodniu ciąży wynosił odpowiednio 1,03 i 1,17<sup>49</sup>. Sam średni PI w UtA przekraczający 95. centyl (przy FPR równej 5%) pozwala przewidzieć 54% przypadków PE przed 37. tygodniem i 14% występujących począwszy od 37. tygodnia ciąży. Odpowiednie wskaźniki dla średniego PI powyżej 90. centyla (przy FPR równej 10%) wynosiły 68% i 14%, co podkreśla niewielką skuteczność samego badania dopplerowskiego w przewidywaniu PE w ciąży donoszonej<sup>49</sup>. Ta sama grupa oceniała skuteczność badania przesiewowego w 35.–37. tygodniu ciąży, stwierdzając, że samo dopplerowskie badanie UtA było niewystarczającym narzędziem prognostycznym dla PE. Nawet w połączeniu z oceną czynników matczynych wykrywalność wynosiła 26% przy FPR równej 5% i 37% przy FPR równej 10%<sup>50</sup>.



Opisano nieliczne przypadki wstecznego przepływu rozkurczowego w UtA w III trymestrze ciąży, który u kobiet z niewydolnością łożyska wiązał się z niekorzystnym wynikiem położniczym, takim jak rzucawka lub zgon wewnątrzmaciczny<sup>51,52</sup>.

### Zmiany wartości wskaźników dopplerowskich zachodzące w czasie

#### Porada techniczna

- Zwiększony opór w UtA utrzymujący się od I do II trymestru ciąży pozwala zidentyfikować kobiety o zwiększonym ryzyku wystąpienia PE **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2++]**.

#### Zalecenie

- Biorąc pod uwagę, że strategie zapobiegawcze (np. podawanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego) są skuteczne w zmniejszaniu ryzyka PE, o ile zostaną wdrożone w I trymestrze ciąży, u kobiet z grupy ryzyka należy możliwie najszybciej rozpocząć ich stosowanie, nie czekając na ocenę zmian w badaniu dopplerowskim w II trymestrze **[ZASADA DOBREJ PRAKTYKI]**.

W celu prognozowania PE, oprócz przekrojowych badań wskaźników dopplerowskich prowadzono także obserwację zmian w czasie. W analizie obejmującej badanie dopplerowskie UtA w 11.–14. i 19.–22. tygodniu ciąży ( $n = 870$ ) stwierdzono, że w 73% przypadków zwiększony PI w I trymestrze uległ normalizacji w następnym trymestrze. U kobiet, u których wykryto podwyższony PI zarówno w I, jak i II trymestrze ciąży, odnotowano najwyższe (37,5%) ryzyko powikłań położniczych, na przykład FGR lub nadciśnienia tętniczego. I odwrotnie, u kobiet z prawidłowym PI w I trymestrze prawdopodobieństwo stwierdzenia prawidłowych przepływów w II trymestrze wynosiło 95%; ciężarne te stanowiły grupę o najniższym odsetku niekorzystnych wyników (5,3%)<sup>53</sup>.

Innym wskaźnikiem poddanym ocenie jest różnica pomiędzy PI w UtA w I i II trymestrze ciąży, wyrażona jako MoM dla odpowiedniego wieku ciążowego. Zwiększająca się różnica między tymi wskaźnikami wyrażona w ten sposób, odzwierciedlająca nieprawidłową transformację tętnic spiralnych, okazała się najdokładniejszym

predykatorem PE wczesnego (AUC: 0,85) i występującego w ciąży niedonoszonej (AUC: 0,79)<sup>54</sup>. Jak wykazało inne badanie, obejmujące 104 kobiety ze zwiększonym PI w UtA w 20.–22. tygodniu ciąży, nieprawidłowe wyniki utrzymywały się w 26.–28. tygodniu w 59,6% przypadków; w porównaniu z ciężarnymi, u których wskaźnik ten uległ normalizacji, u kobiet z trwale podwyższonym PI odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia PE (16% vs 1%), urodzenia dziecka SGA (32% vs 1%) i przyjęcia dziecka na oddział intensywnej terapii (26% vs 4%)<sup>55</sup>.

W przypadku sekwencyjnej oceny dopplerowskiej traci się jednak możliwość podjęcia interwencji zapobiegawczej (tzn. <16. tc.), jeśli postępowanie zostanie opóźnione do czasu kolejnego USG.

### Objętość łożyska

#### Zalecenie

- Chociaż parametry objętości i unaczynienia łożyska poddano analizie jako czynniki prognostyczne dla PE, nie można zalecać ich oceny w ramach badań przesiewowych, ponieważ powtarzalność takiego badania jest ograniczona, wymaga ono specjalnego sprzętu i jest czasochłonne **[ZASADA DOBREJ PRAKTYKI]**.

Krótko po wprowadzeniu w ultrasonografii rekonstrukcji trójwymiarowej oceniano objętość łożyska w I trymestrze ciąży jako potencjalny czynnik prognostyczny wystąpienia PE. W jednym z pierwszych badań ocenę objętości łożyska w 12. tygodniu ciąży porównywano z dopplerowskim badaniem UtA w 22. tygodniu; wskaźniki predycyjne obu metod były następujące: odpowiednio 20% i 28% dla PE nieskutkującego urodzeniem dziecka SGA, 31% i 46% dla PE związanego z urodzeniem dziecka SGA oraz 50% i 50% dla wczesnego PE<sup>56</sup>. Podobnie objętość łożyska odznaczała się porównywalną z odnotowaną dla średniego PI w UtA w I trymestrze wartością predycyjną w odniesieniu do PE (56% vs 50%) i PE wymagającego porodu przed 32. tygodniem ciąży (67% vs 67%)<sup>57</sup>. Jednak wyników tych nie udało się potwierdzić w innych badaniach<sup>58,59</sup>. Oceniano również wskaźniki unaczynienia łożyska w rekonstrukcji trójwymiarowej<sup>58-62</sup>, ale ich kliniczną przydatność ograniczają zakłócenia spowodowane osłabieniem sygnału



na styku tkanek i związanym z głębokością, stosowanie różnych ustawień aparatury oraz niewystarczająca powtarzalność (współczynniki korelacji między badającymi a poszczególnymi badaniami wykonywanymi przez tę samą osobę wyniosły odpowiednio  $<0,66$  i  $<0,48$ )<sup>63</sup>.

W przypadku oceny objętości łożyska odnotowano dużą powtarzalność wyników<sup>64,65</sup>, jednak zakres wartości prawidłowych jest szeroki (średnia objętość łożyska w I trymestrze mieści się w granicach 45–74 ml<sup>59,61,64–66</sup>). Ponadto obliczanie objętości łożyska nie jest obecnie zautomatyzowanym pomiarem niezależnym od badającego i może być czasochłonne ze względu na liczbę ramek stosowanych do analizy<sup>67</sup>.

## STRATEGIE ZŁOŻONYCH BADAŃ PRZESIEWOWYCH

### Zalecenia

- Najskuteczniejszy model skринingu w kierunku PE stanowią przypuszczalnie złożone testy obejmujące ocenę czynników matczyńskich, pomiar ciśnienia tętniczego, oznaczenie stężenia PIGF w 11.–13. tygodniu ciąży oraz dopplerowskie badanie UtA [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].
- Mając na względzie wyższość złożonych badań przesiewowych, o ile tylko są dostępne, należy unikać stosowania oceny dopplerowskiej jako jedynego testu przesiewowego [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].
- Przechwyt USG jest preferowaną metodą szacowania indywidualnego ryzyka u pacjentki w I trymestrze ciąży, ponieważ większość algorytmów badań przesiewowych opracowano z wykorzystaniem tego sposobu badania [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].

Znane są matczyne (wywiad, dane demograficzne, stan układu sercowo-naczyniowego oraz profil metaboliczny) oraz łożyskowe (opór w UtA i biomarkery) czynniki ryzyka wystąpienia PE. Aktualna tendencja w badaniach przesiewowych polega zatem na łącznej ocenie obecności lub braku wielu czynników w celu oszacowania indywidualnego ryzyka, a następnie wdrożenia postępowania „skrojonego na miarę”, podobnie jak w przypadku badań przesiewowych w kierunku nieprawidłowości chromosomowych<sup>11</sup>. W populacji ogólnej złożone badania przesiewowe odznaczają się większą czułością

niż pojedynczy marker przesiewowy i jednocześnie mniejszą FPR.

Około 400 artykułów opublikowanych w PubMed do kwietnia 2018 roku poświęcono problemowi złożonych badań przesiewowych. W wielu wykazano, że u kobiet, u których rozwija się PE, w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi stwierdza się wyższe średnie ciśnienie tętnicze<sup>68</sup>, zwiększone stężenia rozpuszczalnej w surowicy Fms-podobnej kinazy tyrozynowej 1 (sFlt-1)<sup>69,70</sup> i  $\alpha$ -fetoproteiny<sup>71</sup> oraz mniejsze stężenia ciążowego białka osocznego A (PAPP-A)<sup>72</sup> i PIGF<sup>70,73</sup>, a także wyższe opory w UtA<sup>74</sup>. Wszystkie te czynniki predykcyjne okazały się skuteczniejsze w wykrywaniu wczesnego niż późnego PE<sup>9,70</sup> i były bardziej efektywne po 11.–13. tygodniu ciąży, czyli bliżej wystąpienia PE<sup>68–71,73–75</sup>.

Jak ujawniły prospektywne dane obejmujące blisko 36 000 ciąż pojedynczych, przy FPR równej 10% same czynniki matczyne (np. wiek, masa ciała, pochodzenie etniczne, dane z wywiadu medycznego i położniczego oraz palenie tytoniu) pozwalają przewidzieć 49% przypadków PE przed 37. tygodniem ciąży. Po uwzględnieniu w analizie stężenia PIGF odsetek ten zwiększył się do 60, a skojarzenie badań przesiewowych z czynnikami matczynymi, średnim PI w UtA, średnim ciśnieniem tętniczym oraz stężeniem PIGF w 11.–13. tygodniu pozwoliło przewidzieć 75% i 47% przypadków PE odpowiednio przed ukończeniem 37. tygodnia i po 37. tygodniu ciąży<sup>9</sup>. Ten sam protokół zastosowano w badaniu ASPRE, w którym złożony skринing u osób z grupy ryzyka poszerzono o randomizację do grupy przyjmującej kwas acetylosalicylowy lub placebo<sup>21,76</sup>. Algorytm ten, łączący czynniki matczyne, średnie ciśnienie tętnicze, średnią wartość PI w UtA i stężenie PIGF, osiągnął wykrywalność PE rzędu 100%, 75% i 43% w przypadku zaburzenia rozwijającego się odpowiednio przed ukończeniem 32. i 37. tygodnia i po 37. tygodniu ciąży, przy FPR równej 10%. Również odsetek wolnego pozakomórkowego DNA płodu w krążeniu matki wykazuje znaczącą korelację z matczynymi i płodowymi czynnikami ryzyka PE – istnieje istotna zależność między jego małą wartością a zwiększonym ryzykiem PE<sup>77</sup>; jednak znaczenia tego zjawiska w skринingu w I trymestrze ciąży nie oceniano w badaniach prospektywnych.

Podobnie jak w I trymestrze ciąży, stosowany w II trymestrze model wykorzystujący PI w UtA, czynniki matczyne (w tym BMI, pochodzenie etniczne, wcześniejszy

wywiad położniczy, palenie tytoniu, sposób poczęcia, wywiad medyczny) oraz średnie ciśnienie tętnicze pozwala zidentyfikować nawet 100% kobiet, u których rozwinie się wczesny PE, przy FPR wynoszącej 10%; czułość tego badania w odniesieniu do predykcji późnego PE i nadciśnienia ciążowego wynosi odpowiednio 56,4% i 54,1%<sup>78</sup>.

W III trymestrze ciąży połączenie czynników matczynych i stężenia sFlt-1 pozwala przewidzieć 83% i 38% przypadków PE odpowiednio przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży i po nim, przy FPR wynoszącej 5%; w przypadku FPR na poziomie 10% częstość ta wynosi odpowiednio 94% i 51%<sup>49</sup>. Wcześniejsze badanie przesiewowe w I i/lub II trymestrze ciąży nie zwiększa dokładności predykcyjnej w porównaniu ze skriningiem przeprowadzanym tylko w III trymestrze<sup>79</sup>. Pochodzenie etniczne wpływa na czułość i FPR w III trymestrze, przy czym oba wskaźniki są wyższe u kobiet pochodzenia afrokaraimskiego<sup>80</sup>. Czynniki matczyne i markery biochemiczne stają się ważniejsze w predykcji późnego PE. Zatem wśród kilku potencjalnych czynników na predykcję PE w 30.–34.<sup>81</sup> oraz 35.–37. tygodniu ciąży pozwalały średnie ciśnienie tętnicze oraz stężenia PIGF i sFlt-1<sup>82</sup>. Natomiast dołączenie wartości PI w UtA i matczynych parametrów sercowo-naczyniowych nie zwiększało skuteczności predykcji PE po 35.–36. tygodniu<sup>83</sup>. Stosunek stężeń sFlt-1 i PIGF jako niezależny marker pozwala przewidzieć ponad 75% przypadków, w których PE rozwinie się w ciągu 4 tygodni, ale czułość tego parametru jest znacznie większa w 31.–34. tygodniu niż w 35.–37. tygodniu ciąży (przy FPR równej 1,7% vs 9,6%)<sup>84</sup>.

Powszechną obawą związaną ze złożonymi schematami badań przesiewowych jest możliwość uzyskiwania odmiennych wyników wówczas, gdy są stosowane prospektywnie w populacjach innych niż te, w których zostały opracowane<sup>85</sup>. Efektywność złożonego schematu przesiewowego użytego w badaniu ASPRE (czynniki matczyne, średnie ciśnienie tętnicze, średni PI w UtA, stężenie PIGF) była niemal identyczna zarówno po zastosowaniu zestawu danych wykorzystanego do jego opracowania, jak i w warunkach badania klinicznego<sup>9,76</sup>. W rzeczywistości ten model badania przesiewowego okazał się znamienne skuteczniejszy w przewidywaniu wczesnego PE niż oparte na danych z wywiadu strategię badań przesiewowych zalecane zarówno przez American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), jak

i brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>22,86</sup>.

## OCENA STANU HEMODYNAMICZNEGO CIĘŻARNEJ

### Zalecenie

- Ocena stanu hemodynamicznego ciężarnej może być przydatna w predykcji PE, wciąż jednak dostępnych jest zbyt mało danych, aby można ją było zastosować jako samodzielny test w rutynowej praktyce klinicznej [ZASADA DOBREJ PRAKTYKI].

Kluczową zmianą hemodynamiczną, do której dochodzi w niepowikłanej ciąży, jest adaptacja matczynego układu sercowo-naczyniowego. Jej zaburzenie i ewentualna subkliniczna ciążowa niewydolność układu krążenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju PE<sup>87-89</sup>. U kobiet, u których dochodzi do tego powikłania, występują przed ciążą sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, takie jak zwiększona sztywność tętnic oraz upośledzona czynność serca w momencie rozpoznania klinicznego, jak również kilka tygodni przed klinicznym ujawnieniem się zaburzenia oraz kilka miesięcy po ciąży<sup>90-101</sup>. Wydaje się, że wpływ PE na układ sercowo-naczyniowy utrzymuje się w dłuższym czasie, o czym świadczy częstsze długotrwałe subkliniczne upośledzenie kurczliwości komór serca<sup>102</sup> i funkcji śródbłonna<sup>103</sup> oraz zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w późniejszym okresie życia<sup>104-106</sup>. U kobiet z ciężkim PE / rzucawką współczynnik ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej w przyszłości wynosi 5,4<sup>105</sup>. Co więcej, u kobiet, u których rozwinął się PE w kolejnej ciąży, w porównaniu z kobietami bez nawrotu, występuje tendencja w kierunku zmienionych parametrów sercowo-naczyniowych pomiędzy ciążami, co może utrudniać prawidłową adaptację w następnej ciąży<sup>107</sup>.

Najprostszym parametrem hemodynamicznym o ustalonej wartości w kontekście złożonego badania przesiewowego jest średnie ciśnienie tętnicze u ciężarnej<sup>9,76,78,108</sup>. Dodatkowo można ocenić sztywność tętnic na podstawie USG. Stwierdzono, że parametr ten różni się znamienne u kobiet z PE i kobiet w niepowikłanej ciąży. Jak ujawnił przegląd systematyczny 23 badań oceniających sztywność tętnic w związku z nadciśnieniem

ciążowym<sup>90</sup>, u kobiet z PE była ona zwiększona zarówno podczas ciąży, jak i po jej zakończeniu, a ponadto w większym stopniu niż u kobiet z samym nadciśnieniem ciążowym. Co ciekawe, PE o cięższym przebiegu wiązała się z większą sztywnością tętnic<sup>90</sup>. Zauważono, że prędkość fali tętna i współczynnik wzmocnienia ciśnienia były podwyższone w subklinicznym stadium rozwijającego się PE<sup>91,92</sup>. Badania przekrojowe i podłużne wykazały, że ocenę sztywności tętnic można stosować już w 11. tygodniu ciąży jako test przesiewowy w przewidywaniu rozwoju wczesnego i późnego PE, szczególnie w połączeniu z oceną innych zmiennych matczyńskich, takich jak ośrodkowe skurczowe ciśnienie tętnicze<sup>91,92</sup>. W I i II trymestrze ciąży u kobiet z grupy ryzyka PE, u których doszło później do jego rozwoju, stwierdzono mniejsze rozszerzenie tętnic zależne od przepływu<sup>109,110</sup>.

Objętość wyrzutowa serca była znamienne większa w 11.–13. tygodniu ciąży u kobiet, u których wykryto później PE lub nadciśnienie ciążowe, niż u kobiet w ciąży niepowikłanej<sup>94</sup>. W połączeniu z innymi zmiennymi matczyńskimi, przy FPR na poziomie 10% wykrywalność wynosiła 43,4% dla wszystkich typów PE, 52% dla PE bez urodzenia dziecka SGA i 23,3% dla nadciśnienia ciążowego<sup>94</sup>. Udokumentowano, że u kobiet, u których rozwija się PE, w połowie ciąży dochodzi do koncentrycznej przebudowy lewej komory serca<sup>97</sup>.

Wprawdzie stan hemodynamiczny ciężarnej jest obiecującym markerem PE, to jednak stworzenie przydatnego klinicznie modelu predykcyjnego wymaga złożonego podejścia, uwzględniającego charakterystykę kobiety i markery biochemiczne. Tymczasem ocena stanu hemodynamicznego u ciężarnych jest coraz częściej wykonywana w badaniach nad PE, dlatego konieczne jest zastosowanie w tej grupie kobiet odpowiednich urządzeń i technik<sup>111</sup>.

## POSTĘPOWANIE PO BADANIU PRZESIEWOWYM

### Zalecenie

- Istnieją przekonujące dowody na to, że kwas acetylosalicylowy w małych dawkach może znamienne zmniejszać ryzyko rozwoju wczesnego PE, o ile leczenie rozpoczyna się od razu po badaniu przesiewowym w I trymestrze ciąży [STOPIEŃ ZALECENIA: A].

### I trymestr ciąży

Obecnie ACOG<sup>112</sup>, NICE<sup>113</sup>, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)<sup>114</sup> oraz inne towarzystwa specjalistyczne zalecają rozpoczęcie podawania kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach przed 16. tygodniem ciąży u kobiet z grupy ryzyka niewydolności łożyska.

W większości badań, na których oparte są obecne zalecenia, kobiety klasyfikowano do grupy ryzyka, biorąc pod uwagę czynniki medyczne lub wywiad, a nie aktualne wyniki badań przesiewowych (tj. czynniki matczyne, wynik badania dopplerowskiego i parametry biochemiczne). W badaniu ASPRE 1776 kobiet obciążonych dużym ryzykiem PE, określonym na podstawie złożonych badań przesiewowych w I trymestrze ciąży, przydzielono losowo do grupy przyjmującej kwas acetylosalicylowy (150 mg/24 h przed snem) lub placebo od 11.–14. do 36. tygodnia ciąży<sup>10</sup>. Wybrano dawkę 150 mg, ponieważ znaczna część (10–30%) pacjentek wykazuje oporność na mniejsze dawki kwasu acetylosalicylowego<sup>115</sup>, a dane z badań *in vitro* wskazują, że optymalna dawka w celu poprawienia funkcji trofoblastu jest odpowiednikiem 150 mg *in vivo*<sup>116</sup>. Czas podawania ustalono, biorąc pod uwagę dane wskazujące na istnienie zmienności dobowej odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy, z optymalną skutecznością podawania przed snem<sup>117</sup>. W badaniu ASPRE wykazano, że kwas acetylosalicylowy zmniejszył ryzyko wystąpienia PE przed ukończeniem 37. tygodnia o 62% (z 4,3% do 1,6%), a przed ukończeniem 34. tygodnia o 82%, ale efekt ten nie osiągnął istotności statystycznej z powodu małej częstości bezwzględnej (0,4% vs 1,8%)<sup>10</sup>. Korzystny wpływ kwasu acetylosalicylowego wydaje się zależeć od stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych, przy czym największy spadek ryzyka następował u kobiet, które przestrzegały zaleceń co najmniej w 90%<sup>118</sup>.

Badania przesiewowe w I trymestrze ciąży z interwencyjnym włączeniem kwasu acetylosalicylowego wydają się opłacalne, umożliwiają bowiem zapobieganie znacznej liczbie przypadków wczesnych zachorowań i jednocześnie obniżenie kosztów systemu opieki zdrowotnej<sup>119</sup>.

## II trymestr ciąży

Prognoza PE w II trymestrze ciąży wydaje się co najmniej tak samo czuła jak w I trymestrze<sup>70,78</sup>, ale jej wartość ogranicza niedostępność skutecznych metod interwencji na tym etapie ciąży. Podczas gdy rozpoczęcie podawania kwasu acetylosalicylowego w I trymestrze ciąży przypuszczalnie zmniejsza ryzyko rozwoju PE<sup>120,121</sup>, ta sama interwencja po 20. tygodniu ciąży jest prawdopodobnie nieskuteczna<sup>120</sup>. Chociaż w II trymestrze jest za późno, by zapobiec PE, to wiedza o istniejącym ryzyku nadal może być przydatna w prowadzeniu obserwacji i monitorowaniu zagrożonej ciąży<sup>122,123</sup>. Dotychczas jednak nie udowodniono korzystnego wpływu wzmoczonej obserwacji. W przeprowadzonym w Hiszpanii badaniu 11 667 ciężarnych objętych rutynowym USG II trymestru przydzielono losowo do grupy badania dopplerowskiego lub grupy, której nie poddano temu badaniu. Stwierdzono, że dopplerowska ocena prędkości przepływu umożliwiła zidentyfikowanie 60% kobiet, u których rozwinął się PE, ale intensyfikacja opieki nie skutkowała lepszymi krótkoterminowymi wynikami matczynymi i okołoporodowymi u płodów/norodków w porównaniu z kobietami, u których nie wykonano badania dopplerowskiego w II trymestrze ciąży<sup>124</sup>.

## III trymestr ciąży

Badanie w III trymestrze ciąży pozwala zidentyfikować większość kobiet, u których w następnych tygodniach rozwinie się PE<sup>80,125</sup>. Opisano długoterminowy program oceny ryzyka skoncentrowany głównie na wczesnym wykrywaniu, obejmujący szczegółowe badania przesiewowe w I trymestrze ciąży w celu stratyfikacji ryzyka wszystkich głównych powikłań położniczych, a następnie warunkowe badania przesiewowe oparte na ponownej ocenie ryzyka podczas każdej wizyty<sup>125,126</sup>. Walidacja i kontrola tej strategii stanowią przedmiot trwających badań.

## CIĄŻE WIELOPŁODOWE

### Zalecenia

- Ze względu na zwiększoną masę łożyska w ciąży bliźniaczej, skutkującą niższym średnim oporem w UtA,

w badaniu dopplerowskim powinny być stosowane, o ile są dostępne, zakresy wartości prawidłowych dla bliźniąt **[STOPIEŃ ZALECENIA: B]**.

- Złożone badanie przesiewowe (obejmujące ocenę czynników matczynych, PI w UtA, średniego ciśnienia tętniczego i stężenia PIGF) dla ciąży pojedynczych może być również stosowane w ciążyach bliźniaczych i pozwala zidentyfikować ponad 95% kobiet, u których rozwinie się PE. Należy jednak mieć świadomość, że jest to osiągnięte kosztem 75-procentowej częstości wyników dodatnich skriningu **[STOPIEŃ ZALECENIA: B]**.

Ciąża bliźniacza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań położniczych, w tym PE<sup>127</sup>. Zwiększona masa łożyska w ciąży bliźniaczej powoduje obniżenie średniego oporu w UtA w porównaniu z ciążą pojedynczą o takim samym zaawansowaniu<sup>128-131</sup>, co jest widoczne już w I trymestrze<sup>128,132</sup>. W związku z tym stosowanie u takich kobiet zakresów norm dla ciąży pojedynczych, wyższych niż dla ciąży bliźniaczych, może skutkować zmniejszoną czułością skriningu dopplerowskiego. W badaniu porównującym te dwa podejścia stwierdzono, że zakresy norm dla bliźniąt osiągają czułość 36,4% w przypadku FPR równej 12%. Natomiast gdy zastosowano u nich standardowe wartości odcięcia dla ciąży pojedynczych, czułość wynosiła 18% przy FPR na poziomie 1,7%<sup>130</sup>.

Po wyłączeniu przypadków zespołu przetoczenia między bliźniętami, średni PI w UtA w I trymestrze ciąży bliźniaczych, w których rozwinął się wczesny lub późny PE, był wyższy odpowiednio o 46% i 22% w porównaniu z niepowikłaną ciążą bliźniaczą<sup>128</sup>.

W badaniu dotyczącym bliźniaczych ciąży dwukosmówkowych przeprowadzonym między 17. a 38. tygodniem 95. centyl dla średniego PI w UtA, ocenianego w przezbrzusznym USG, wynosił 1,21, 1,16, 1,12 i 1,09 odpowiednio po 21., 22., 23. oraz 24. tygodniu ciąży<sup>133</sup>. Czulość przezpochwowego USG wykonanego w 22.–24. tygodniu ciąży w celu wykrycia PE wynosiła 33,3% przy FPR na poziomie 3,3% (badano zarówno bliźnięta jedno-, jak i dwukosmówkowe), gdy dla średniego PI w UtA ustalono punkt odcięcia wynoszący 1,5<sup>129</sup>.

Kosmówkowość może teoretycznie wpływać na zakres adaptacji hemodynamicznej macicy, ponieważ łożyska bliźniąt jedno- i dwukosmówkowych różnią się masą i budową. Na podstawie analizy czasu przeżycia obliczono, że w populacji referencyjnej znormalizowanej pod

względem cech matek ryzyko PE przed 37. tygodniem ciąży wynosi 8% dla ciąż dwukosmówkowych i 14% dla jednokosmówkowych, w porównaniu z 0,6% dla ciąż pojedynczych<sup>127</sup>. W I trymestrze stwierdzono większy opór w UtA w przypadku ciąż jednokosmówkowych w porównaniu z dwukosmówkowymi; w rzeczywistości jednak w przypadku tych pierwszych parametr ten był podobny jak w ciążach pojedynczych<sup>132</sup>.

Podobnie jak w ciąży pojedynczej, złożone badania przesiewowe w przypadku ciąż bliźniaczych są skuteczniejsze niż zastosowanie osobno pojedynczych markerów. W niedawno opublikowanym badaniu analizowano skrining w I trymestrze obejmujący ocenę czynników matczyńskich, PI w UtA, średniego ciśnienia tętniczego oraz stężeń PAPP-A i PIGF. Stwierdzono, że wskaźnik wykrywalności PE wymagającego porodu przed 32. i 37. tygodniem ciąży wynosił odpowiednio 100% i 99%, przy częstości wyników dodatnich skriningu na poziomie 75%. Zastosowanie zakresów norm dla ciąż bliźniaczych zwiększyło wydajność modelu jedynie w niewielkim stopniu<sup>131</sup>.

### BADANIE ULTRASONOGRAFICZNE U KOBIET Z ROZPOZNANYM STANEM PRZEDRZUCAWKOWYM

Pogorszenie stanu płodu u kobiet z rozpoznaniem PE jest jednym ze wskazań do ukończenia ciąży; dlatego do czasu porodu potrzebny jest ścisły nadzór nad płodem<sup>134,135</sup>. Podstawę monitorowania stanu płodu stanowi USG. Dotychczas jednak nie przeprowadzono badań z randomizacją; dlatego należy określić optymalną strategię nadzoru i jej wpływ na wyniki położniczo-noworodkowe. Trzy główne elementy oceny płodu w praktyce klinicznej obejmują: 1) ultrasonografię w prezentacji B, 2) badanie dopplerowskie i 3) monitorowanie częstotliwości rytmu serca<sup>136</sup>.

#### Zalecenia

- Ponieważ u kobiet z rozpoznaniem PE pogorszenie stanu płodu stanowi wskazanie do ukończenia ciąży, w tej grupie ciężarnych stan płodu należy oceniać regularnie [ZASADA DOBREJ PRAKTYKI].
- Monitorowanie ultrasonograficzne ciąż powikłanych PE obejmuje ocenę wzrastania i profilu biofizycz-

negu płodu oraz dopplerowskie badania przepływów [ZASADA DOBREJ PRAKTYKI].

- Ponieważ nie przeprowadzono badań z randomizacją, dotychczas nie określono składowych, częstotliwości ani znaczenia monitorowania ultrasonograficznego w przypadku ciąż powikłanych PE [ZASADA DOBREJ PRAKTYKI].
- U kobiet zgłaszających ból głowy, ból brzucha, krwawienie i/lub słabsze odczuwanie ruchów płodu należy rozważyć badanie biometrii płodu, ocenę objętości płynu owodniowego, przepływów (PI) w UtA matki, tętnicy pępowinowej (UA) i tętnicy środkowej mózgu (MCA) płodu oraz ustalenie wskaźnika mózgowo-łożyskowego, a także obrazowanie łożyska w celu wykluczenia jego przedwczesnego oddzielenia się [ZASADA DOBREJ PRAKTYKI].
- Przeprowadzenie takich badań powinno się także rozważyć u ciężarnych hospitalizowanych z powodu PE lub jego podejrzenia, z rozpoznaniem ciężkim PE lub z zespołem HELLP (niedokrwistość hemolityczna, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i mała liczba płytek krwi) [ZASADA DOBREJ PRAKTYKI].

Zwykle PE współwystępuje z FGR. W przypadku PE częściej dochodzi do porodów przedwczesnych dzieci obciążonych ograniczeniem wzrastania, a ich stan ogólny pogarsza się szybciej niż dzieci wykazujących ograniczenie wzrastania, których matki mają prawidłowe ciśnienie tętnicze<sup>137</sup>. Dlatego rozpoznanie FGR i nadzór nad obciążonymi nim płodami ma istotne znaczenie dla optymalizacji wyników okołoporodowych w ciążach powikłanych PE.

#### Badanie ultrasonograficzne w prezentacji B

*Biometria.* Biometrię płodu można oceniać w celu zidentyfikowania dzieci SGA i predykcji urodzenia dziecka SGA<sup>138</sup>.

*Wskaźnik płynu owodniowego.* Ilość płynu owodniowego można ocenić na podstawie wskaźnika płynu owodniowego (AFI) lub pionowego wymiaru największej kieszonki płynowej (MVP): MVP mniejszy od 2 cm i/lub AFI mniejszy od 5 cm stanowią punkty odcięcia, wyznaczające kryterium rozpoznania zmniejszonej ilości płynu owodniowego lub małowodzia<sup>139,140</sup>.



W porównaniu z AFI pomiar MVP może skutkować mniejszą liczbą interwencji bez zwiększenia odsetka niekorzystnych wyników okołoporodowych<sup>141</sup>.

**Ruchy płodu.** W ramach oceny profilu biofizycznego płodu należy obserwować jego ruchy oddechowe, ruchy ciała/kończyn i napięcie mięśni (np. wyprost i zgięcie kończyn lub otwieranie i zamykanie dłoni)<sup>142</sup>. Te 3 elementy, a także ocena objętości płynu owodniowego i częstotliwości rytmu serca płodu składają się na profil biofizyczny. Każdemu parametrowi przypisano wartość 2 punktów, a całkowita ocena profilu biofizycznego mieści się w zakresie 0–10 punktów. Wynik wynoszący co najmniej 8 punktów jest uważany za prawidłowy i będący przejawem dobrego stanu płodu. Uzyskanie 6 punktów stanowi wynik niejednoznaczny i wiąże się z koniecznością powtórzenia testu. Wynik nieprzekraczający 4 punktów jest objawem zagrażającej zmartwicy wewnątrzmacicznej i wskazuje na konieczność rozważenia porodu<sup>143,144</sup>. Badanie profilu biofizycznego wykorzystuje się głównie w USA, podczas gdy postępowanie kliniczne w Europie opiera się raczej na wynikach badań dopplerowskich. Nie są dostępne dane porównujące opłacalność obu metod.

**Łożysko.** Badanie ultrasonograficzne łożyska może pozwolić na wykluczenie objawów wskazujących na ciężki PE, takich jak pogrubienie i niejednorodna echogeniczność narządu wywołane obrzękiem. Niekiedy wykrywa się łożysko cienkie, o zmniejszonym unaczynieniu<sup>145,146</sup> bądź też w jego obrębie uwidaczniają się torbielowate obszary odpowiadające zawałom lub krwiałom<sup>147,148</sup>. U kobiet z PE ważną jest ocena powierzchni przylegania łożyska do *myometrium* ze względu na zwiększone ryzyko jego częściowego lub całkowitego przedwczesnego oddzielenia<sup>149,150</sup>. Objawy ultrasonograficzne tego zaburzenia obejmują krwiak pozałożyskowy (hiper-, izo- lub hipoechogeniczny), krwiak przedłożyskowy, zwiększoną grubość i echogeniczność łożyska oraz podkoscówkowe lub brzeżne obszary wypełnione krwią. Czułość ultrasonografii w wykrywaniu oddzielenia się łożyska jest jednak mała – w USG nie rozpoznaje się około 50–75% takich przypadków<sup>151,152</sup>. U kobiet z PE może dojść do przewlekłego przedwczesnego oddzielenia się łożyska, które w USG uwidacznia się w postaci bezechowej przestrzeni założyskowej i małowodzia<sup>153</sup>.

## Badanie dopplerowskie

W ocenie stanu płodu i ciężarnej w badaniu dopplerowskim uwzględnia się zazwyczaj 4 struktury: 1) UA, 2) płodową MCA, 3) płodowy przewód żylny (DV) i 4) UtA.

Brak przepływu końcoworozkurczowego lub przepływ wsteczny w UA silnie korelują z ryzykiem powikłań / zgonów okołoporodowych<sup>154,155</sup>. Zmniejszenie PI w MCA poniżej 10. centyla stanowi objaw rozszerzenia naczyń mózgowych i wiąże się z ryzykiem nagłego cięcia cesarskiego z powodu nieprawidłowej czynności serca u płodów z FGR<sup>156-158</sup>. Wskaźnik mózgowo-łożyskowy poniżej 10. centyla jest uważany za oznakę restrykcji hemodynamicznej. Wynik taki uzyskuje się jeszcze przed pojawieniem się nieprawidłowych przepływów w UA i jest wskazaniem do zwiększenia nadzoru nad płodem<sup>159-161</sup>. Wsteczna fala a w DV stanowi silny objaw pogorszenia czynności serca płodu i wiąże się z dużym ryzykiem zgonu okołoporodowego lub ciężkich powikłań u noworodka<sup>162,163</sup>. W badaniu TRUFFLE uzyskano dane na temat nadzoru nad płodami z FGR w ciążyach powikłanych PE, ponieważ u większości uczestniczek zaburzenie to zostało wykryte w momencie włączenia do badania lub rozwinęło się w jego trakcie. Jak stwierdzono, optymalne wyniki odległe płodów z FGR i nieprawidłowym przepływem w UA osiąga się w przypadku odłożenia porodu do czasu odwrócenia fali a w DV, pod warunkiem że wcześniej nie dojdzie do zmniejszenia zmienności krótkoterminowej w teście niestresowym, co stanowi wskazanie do natychmiastowego porodu<sup>137,164,165</sup>. Zwiększony opór w UtA świadczy o nieprawidłowej transformacji tętnic spiralnych i nie jest wskazaniem do wcześniejszego porodu.

Zalecenia dotyczące badania przepływów u płodu opisano we wcześniejszej publikacji<sup>16</sup>; dokładniejsze przedstawienie oceny dopplerowskiej wykracza poza zakres niniejszych wytycznych.

## Porady techniczne

- Podawanie leków hipotensyjnych nie powoduje istotnych zmian wskaźników dopplerowskich u matki i płodu **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]**.
- Prenatalna kortykosteroidoterapia wiąże się z przemiłującym obniżeniem oporu naczyniowego w UA i DV **[POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2+]**.

- Dane dotyczące potencjalnego wpływu siarczany magnezu na wskaźniki dopplerowskie u matki i płodu są niejednoznaczne [**POZIOM WIARYGODNOŚCI DANYCH: 2-**].

Nie stwierdzono związku między podawaniem labetalolu, nifedypiny lub hydralazyny a zmianami przepływów w UA lub UtA<sup>166-169</sup>. Jednak Grzesiak i wsp.<sup>170</sup> oraz Lima i wsp.<sup>171</sup> opisali niewielkie obniżenie PI w MCA po podaniu nifedypiny, bez zmian w innych naczyniach. Również metyldopa nie wykazuje wpływu na opór w UtA u kobiet z ciężowym nadciśnieniem tętniczym<sup>172</sup>.

Wpływ kortykosteroidoterapii prenatalnej na krążenie płodowe został szczegółowo udokumentowany. Zwykle obserwuje się przemijające obniżenie oporu naczyniowego oraz PI w UA i DV. Po podaniu kortykosteroidów dochodzi na ogół do poprawy w zakresie nieobecnego lub wstecznego przepływu końcoworozkurczowego albo przedśionkowego. Efekt ten utrzymuje się zwykle 48–72 godzin, ale u części płodów może trwać dłużej. Niektórzy badacze donoszą również o niewielkim obniżeniu PI w MCA, nie stwierdzono natomiast wpływu kortykosteroidów na kształt fal dopplerowskich w UtA<sup>173-176</sup>.

Nie określono wpływu siarczany magnezu na hemodynamikę. W niektórych badaniach stwierdzono po jego podaniu zmniejszenie PI lub RI w UtA, UA i MCA<sup>177-179</sup>. Inne analizy nie dowiodły jednak takiego wpływu<sup>180</sup>.

## PRZYSZŁE BADANIA

### Zalecenie

- Badania naukowe dotyczące oceny przepływów w badaniu dopplerowskim powinny spełniać kryteria jakości, mieć charakter prospektywny, obejmować obrazowanie odpowiednie do celów badawczych i dotyczyć wszystkich pacjentek (rekrutacja nieoportunistyczna) [**STOPIEŃ ZALECENIA: C**].

Dopplerowskie badanie naczyń matczyńnych i płodowych jest prowadzone od około 2 dekad i wywarło istotny korzystny wpływ na zdrowie matek i płodów. Jednak zarówno starsze, jak i nowsze badania dotyczące dopplerowskiego USG mogą być z różnych powodów przekłamane. W starszych badaniach używano ultrasonografów o niższej rozdzielczości obrazu niż obecnie i trudno

powiedzieć, czy wyniki byłyby takie same, gdyby wykorzystano współczesną technologię. Nowsze badania przeprowadzono w czasie, gdy wartość badania dopplerowskiego została już ustalona, co mogło stanowić przyczynę 2 rodzajów błędów: zakłócenia analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (co oznacza, że wyniki badania dopplerowskiego mogły mieć wpływ na leczenie, a tym samym na przebieg naturalny dowolnej zdiagnozowanej choroby) oraz błędu oczekiwanego wyniku, polegającego na tym, że odgąd znane są zakresy prawidłowych wartości parametrów dopplerowskich, badacze mogli podświadomie korygować swoje pomiary do oczekiwanego zakresu normy, potencjalnie przekłamując wszelkie retrospektywne badania z wykorzystaniem tych danych. Niedawny przegląd systematyczny wykazał, że zdecydowana większość badań dotyczących techniki dopplerowskiej ma ograniczenia metodologiczne<sup>181</sup>. W niniejszej publikacji zaproponowano zestaw kryteriów, które powinny zostać zastosowane w przyszłych badaniach o wysokiej jakości. Kryteria te obejmują między innymi: prospektywne zbieranie danych, obrazowanie odpowiednie do celów badawczych i badanie wszystkich pacjentek (tj. rekrutacja nieoportunistyczna)<sup>181</sup>.

## PODSUMOWANIE ZALECEŃ

### Ważne informacje dla osoby wykonującej badanie

- Osoby wykonujące badania przesiewowe w kierunku PE powinny posiadać aktualną wiedzę na temat najważniejszych czynników ryzyka tego zaburzenia [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].

### Badania przesiewowe w kierunku PE z zastosowaniem USG

*Które wskaźniki dopplerowskie należy wykorzystywać?*

- W ramach skriningu w kierunku PE do badania oporu w UtA należy wykorzystywać PI [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].

### *I trymestr ciąży*

- Dopplerowskie badanie UtA w 11.<sup>+0</sup>–13.<sup>+6</sup> tygodniu ciąży można wykonywać przezbrzusnie lub prze-



zpochwowo, w zależności od lokalnych preferencji i dostępnych zasobów [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].

- Aby oznaczyć wskaźniki przepływów w UtA w badaniu dopplerowskim, należy postępować zgodnie z wystandardyzowaną metodologią, opisaną w niniejszych wytycznych [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].
- Średnia wartość PI w UtA powinna być wskaźnikiem z wyboru w badaniach przesiewowych w I trymestrze ciąży [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].
- Biorąc pod uwagę wpływ czynników matczynych na PI w UtA, w miarę możliwości powinno się preferować ich włączenie do wieloczynnikowego modelu badań przesiewowych, a nie opierać się na samym PI jako oddzielnym teście z ustalonymi punktami odcięcia [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].

### II trymestr ciąży

- Dopplerowskie badanie UtA w II trymestrze ciąży można przeprowadzać zarówno przezbrzusnie, jak i przezpochwowo, w zależności od lokalnych preferencji i dostępnych zasobów [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].
- W predykcji PE powinno się wykorzystywać średni PI w UtA. W przypadku położenia łożyska po jednej stronie macicy, jednostronnie zwiększony PI przypuszczalnie nie świadczy o zwiększonym ryzyku wystąpienia PE, jeśli jego średnia wartość mieści się w zakresie wartości prawidłowych [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].

### III trymestr ciąży

- Dotychczas nie przeprowadzono badań z randomizacją dotyczących wpływu skriningu w kierunku PE w III trymestrze ciąży na wyniki matczyne, płodowe ani noworodkowe; w związku z tym obecnie nie zaleca się ich wdrożenia do rutynowej praktyki [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].
- W predykcji PE w III trymestrze, jeśli się ją przeprowadza, powinno się stosować średni PI w UtA [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].

### Zmiany wartości wskaźników dopplerowskich zachodzące w czasie

- Biorąc pod uwagę, że strategie zapobiegawcze (np. podawanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego) są skuteczne w zmniejszaniu ryzyka PE, o ile zostaną wdrożone w I trymestrze ciąży, u kobiet z grupy dużego ryzyka należy możliwie najszybciej rozpocząć ich stosowanie, nie czekając na ocenę zachodzących zmian w badaniu dopplerowskim w II trymestrze [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].

### Objętość łożyska

- Chociaż objętość i unaczynienie łożyska poddano analizie jako czynniki prognostyczne dla PE, nie można zalecać ich oceny w ramach badań przesiewowych, ponieważ powtarzalność takiego badania jest ograniczona, wymaga ono specjalnego sprzętu i jest czasochłonne [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].

### Strategie złożonych badań przesiewowych

- Najskuteczniejszy model skriningu w kierunku PE stanowią przypuszczalnie złożone testy obejmujące ocenę czynników matczynych, pomiar ciśnienia tętniczego, oznaczenie stężenia PIGF w 11.–13. tygodniu ciąży oraz dopplerowskie badanie UtA [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].
- Mając na względzie wyższość złożonych badań przesiewowych, o ile tylko są dostępne, należy unikać stosowania oceny dopplerowskiej jako jedyne testu przesiewowego [**STOPIEŃ ZALECENIA: B**].
- Przezbrzusne USG jest preferowaną metodą szacowania indywidualnego ryzyka u pacjentki w I trymestrze ciąży, ponieważ większość algorytmów badań przesiewowych opracowano z wykorzystaniem tego sposobu badania [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].

### Ocena stanu hemodynamicznego ciężarnej

- Ocena stanu hemodynamicznego ciężarnej może być przydatna w predykcji PE, wciąż jednak dostępnych jest zbyt mało danych, aby można ją było zastosować jako samodzielny test w rutynowej praktyce klinicznej [**ZASADA DOBREJ PRAKTYKI**].

### Postępowanie po badaniu przesiewowym

- Istnieją przekonujące dowody na to, że kwas acetylosalicylowy w małych dawkach może znamienne zmniejszyć ryzyko rozwoju wczesnego PE, o ile leczenie to rozpoczyna się po badaniu przesiewowym w I trymestrze ciąży [STOPIEŃ ZALECENIA: A].

### Ciąże wielopłodowe

- Ze względu na zwiększoną masę łożyska w ciąży bliźniaczej, skutkującą niższym średnim oporem w UtA, w badaniu dopplerowskim powinny być stosowane, o ile są dostępne, zakresy wartości prawidłowych dla bliźniąt [STOPIEŃ ZALECENIA: B].
- Złożone badanie przesiewowe (obejmujące ocenę czynników matczyńskich, PI w UtA, średniego ciśnienia tętniczego i stężenia PlGF) dla ciąży pojedynczych może być również stosowane w ciążyach bliźniaczych i pozwala zidentyfikować ponad 95% kobiet, u których rozwinie się PE. Należy jednak mieć świadomość, że jest to osiągnięte kosztem 75-procentowej częstości wyników dodatnich skriningu [STOPIEŃ ZALECENIA: B].

### Badanie ultrasonograficzne u kobiet z rozpoznaniem stanem przedzruciawkowym

- Ponieważ u kobiet z rozpoznaniem PE pogorszenie stanu płodu stanowi wskazanie do ukończenia ciąży, w tej grupie ciężarnych stan płodu należy oceniać regularnie [ZASADA DOBREJ PRAKTYKI].
- Monitorowanie ultrasonograficzne ciąży powikłanych PE obejmuje ocenę wzrastania płodu i profilu biofizycznego oraz dopplerowskie badanie przepływów [ZASADA DOBREJ PRAKTYKI].
- Ponieważ nie przeprowadzono badań z randomizacją, dotychczas nie określono składowych, częstotliwości ani znaczenia monitorowania ultrasonograficznego w przypadku ciąży powikłanych PE [ZASADA DOBREJ PRAKTYKI].
- U kobiet zgłaszających ból głowy, ból brzucha, krwawienie i/lub słabsze odczuwanie ruchów płodu należy rozważyć badanie biometrii płodu, ocenę objętości płynu owodniowego, przepływów (PI) w UtA matki, UA i MCA płodu oraz ustalenie wskaźnika mózgowo-

łożyskowego, a także obrazowanie łożyska w celu wykluczenia jego przedwczesnego oddzielenia się [ZASADA DOBREJ PRAKTYKI].

- Przeprowadzenie takich badań powinno się także rozważyć u ciężarnych hospitalizowanych z powodu PE lub jego podejrzenia, z rozpoznaniem ciężkim PE lub z zespołem HELLP (hemoliza, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i mała liczba płytek krwi) [ZASADA DOBREJ PRAKTYKI].

### Kierunki przyszłych badań

- Badania naukowe dotyczące oceny przepływów w badaniu dopplerowskim powinny spełniać kryteria jakości, mieć charakter prospektywny, obejmować obrazowanie odpowiednie do celów badawczych i dotyczyć wszystkich pacjentów (rekrutacja nieoportunistyczna) [STOPIEŃ ZALECENIA: C].

## AUTORZY WYTYCZNYCH

Niniejsze wytyczne zostały opracowane przez ISUOG CSC Preeclampsia Task Force: A. Sotiriadis, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Saloniki, Grecja; E. Hernandez-Andrade, Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Women Hospital, Wayne State University, Detroit, MI, USA; F. da Silva Costa, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazylia i Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia; T. Ghi, Obstetrics and Gynecology Unit, University of Parma, Parma, Włochy; P. Glanc, Department of Radiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Kanada; A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania i Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, Londyn, Wielka Brytania; W.P. Martins, SEMEAR Fertilidade, Reproductive Medicine and Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Brazylia; A. O. Odibo, Department of Obstetrics and Gynecology, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL, USA; A. T. Papageorgiou, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania i Nuffield Department of Obstetrics and Gynecology, University of Oxford, Women's Center, John Radcliffe Hospital, Oksford, Wielka Brytania; L.J. Salomon, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Mala-

des, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paryż, Francja; B. Thilaganathan, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania i Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, Londyn, Wielka Brytania.

## JAK CYTOWAĆ

Niniejsze wytyczne należy cytować następująco: „Sotiriadis A., Hernandez-Andrade E., da Silva Costa F., Ghi T., Glanc P., Khalil A., Martins W.P., Odibo A.O., Papageorgiou A.T., Salomon L.J., Thilaganathan B.: ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018. DOI: 10.1002/uog.20105”.

## PIŚMIENNICTWO

- Duley L.: The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin. Perinatol.*, 2009; 33: 130–137
- Dolea C., Abouzahr C.: Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. Evidence and Information for Policy (EIP). World Health Organization: Geneva, 2003. [http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\\_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf)
- WHO: WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. WHO: Geneva, Switzerland, 2011. [www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241548335/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/)
- Chaiworapongsa T., Chaemsaitong P., Yeo L., Romero R.: Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2014; 10: 466–480
- Melchiorre K., Sharma R., Thilaganathan B.: Cardiovascular implications in pre-eclampsia: an overview. *Circulation*, 2014; 130: 703–714
- Mifsud W., Sebire N.J.: Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn. Ther.*, 2014; 36: 117–128
- Llurba E., Carreras E., Gratacos E., et al.: Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet. Gynecol. Int.*, 2009; 2009: 275–613
- Stergiotou I., Crispi F., Valenzuela-Alcaraz B., Bijns B., Gratacos E.: Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013; 209: 558.e1–558.e14
- O’Gorman N., Wright D., Syngelaki A., et al.: Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2016; 214: 103.e1–103.e12
- Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., et al.: Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 377: 613–622
- Baschat A.A.: First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2015; 45: 119–129
- World Health Organization: Screening for various cancers. Secondary screening for various cancers 2018. [www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/](http://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/)
- Public Health England: Guidance: Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. Secondary guidance: criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme 2015. [www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme](http://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme)
- Falco M.L., Sivanathan J., Laoreti A., Thilaganathan B., Khalil A.: Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 50: 295–301
- Orabona R., Donzelli C.M., Falchetti M., Santoro A., Valcamonica A., Frusca T.: Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 580–585
- Bhide A., Acharya G., Bilardo C.M., et al.: ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2013; 41: 233–239
- Papageorgiou A.T., Yu C.K., Bindra R., Pandis G., Nicolaides K.H.; Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group: Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2001; 18: 441–449
- Brodski J., Lanne T., Laurini R., Strevens H., Wide-Svensson D., Marsal K.: Vascular mechanical properties and endothelial function in pre-eclampsia with special reference to bilateral uterine artery notch. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2008; 87: 154–162
- Melchiorre K., Leslie K., Prefumo F., Bhide A., Thilaganathan B.: First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2009; 33: 524–529
- Nossen J.S., Morris R.K., ter Riet G., et al.: Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*, 2008; 178: 701–711
- Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C.Y., et al.: ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 50: 492–495
- Tan M.Y., Wright D., Syngelaki A., et al.: Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018; 51: 743–750
- Tan M.Y., Poon L.C., Rolnik D.L., et al.: Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018; 52: 52–59
- Tayyar A., Guerra L., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H.: Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2015; 45: 689–697
- Martin A.M., Bindra R., Curcio P., Cicero S., Nicolaides K.H.: Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2001; 18: 583–586
- Plasencia W., Maiz N., Bonino S., Kaihura C., Nicolaides K.H.: Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2007; 30: 742–749
- Khalil A., Nicolaides K.H.: How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2013; 42: 478–479
- Gomez O., Martinez J.M., Figueras F., et al.: Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2005; 26: 490–494
- Ridding G., Schluter P.J., Hyett J.A., McLennan A.C.: Uterine artery pulsatility index assessment at 11–13 weeks’ gestation. *Fetal Diagn. Ther.*, 2014; 36: 299–304
- Ferreira A.E., Mauad Filho F., Abreu P.S., Mauad F.M., Araujo Junior E., Martins W.P.: Reproducibility of first- and second-trimester uterine artery pulsatility index measured by transvaginal and transabdominal ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2015; 46: 546–552
- Martins W.P., Nasti C.O.: Interpreting reproducibility results for ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2014; 43: 479–480
- Rolnik D.L., da Silva Costa F., Sahota D., Hyett J., McLennan A.: Quality assessment of uterine artery Doppler measurement in first-trimester combined screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018. DOI: 10.1002/uog.19116
- Plasencia W., Barber M.A., Alvarez E.E., Segura J., Valle L., Garcia-Hernandez J.A.: Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11–13 + 6 weeks. *Hypertens. Pregnancy*, 2011; 30: 414–420
- Resnik R., Killam A.P., Battaglia F.C., Makowski E.L., Meschia G.: The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. *Endocrinology*, 1974; 94: 1192–1196
- Poon L.C., Nicolaides K.H.: Early prediction of preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Int.*, 2014; 2014: 297–397

36. Poon L.C., Staboulidou I., Maiz N., Plasencia W., Nicolaides K.H.: Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2009; 34: 142–148
37. Napolitano R., Rajakulasingam R., Memmo A., Bhide A., Thilaganathan B.: Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2011; 37: 534–537
38. Harrington K., Carpenter R.G., Goldfrad C., Campbell S.: Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997; 104: 674–681
39. Alves J.A., Silva B.Y., de Sousa P.C., Maia S.B., Costa F da S.: Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2013; 35: 357–362
40. Velauthar L., Plana M.N., Kalidindi M., et al.: First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2014; 43: 500–507
41. Albaiges G., Missfelder-Lobos H., Lees C., Parra M., Nicolaides K.H.: One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet. Gynecol.*, 2000; 96: 559–564
42. Papageorgiou A.T., Yu C.K., Erasmus I.E., Cuckle H.S., Nicolaides K.H.: Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG*, 2005; 112: 703–709
43. Yu C.K., Khouri O., Onwudiwe N., Spiliopoulos Y., Nicolaides K.H.; Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group: Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2008; 31: 310–313
44. Gomez O., Figueras F., Fernandez S., et al.: Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2008; 32: 128–132
45. Contro E., Maroni E., Cera E., et al.: Unilaterally increased uterine artery resistance, placental location and pregnancy outcome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2010; 153: 143–147
46. Yu C.K., Smith G.C., Papageorgiou A.T., Cacho A.M., Nicolaides K.H.; Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group: An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005; 193: 429–436
47. Espinoza J., Kusanovic J.P., Bahado-Singh R., et al.: Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J. Ultrasound Med.*, 2010; 29: 1103–1115
48. Melchiorre K., Sutherland G.R., Liberati M., Bhide A., Thilaganathan B.: Prevalence of maternal cardiac defects in women with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2011; 37: 310–316
49. Tsiakkas A., Saïd Y., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H.: Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks' gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2016; 215: 87.e1–87.e17
50. Andrietti S., Silva M., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H.: Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 48: 72–79
51. Lau W.L., Lam H.S., Leung W.C.: Reversed diastolic flow in the uterine artery – a new Doppler finding related to placental insufficiency? *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2007; 29: 232–235
52. Ekici E., Vicdan K., Dayan H., Danisman N., Gokmen O.: Reverse end-diastolic uterine artery velocity in a pregnant woman complicated by mild preeclampsia and severe growth retardation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1996; 66: 79–82
53. Gomez O., Figueras F., Martinez J.M., et al.: Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2006; 28: 802–808
54. Napolitano R., Melchiorre K., Arcangeli T., Dias T., Bhide A., Thilaganathan B.: Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat. Diagn.*, 2012; 32: 180–184
55. Ghi T., Contro E., Youssef A., et al.: Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2010; 36: 577–581
56. Hafner E., Metzgenbauer M., Hofinger D., et al.: Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2006; 27: 652–657
57. Rizzo G., Capponi A., Cavicchioni O., Vendola M., Arduini D.: First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2008; 138: 147–151
58. Odeh M., Ophir E., Maximovsky O., Grinin V., Bornstein J.: Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat. Diagn.*, 2011; 31: 367–371
59. Odibo A.O., Goetzinger K.R., Huster K.M., Christiansen J.K., Odibo L., Tuuli M.G.: Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta*, 2011; 32: 230–234
60. Hafner E., Metzgenbauer M., Stumpfien I., Waldhor T., Philipp K.: First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta*, 2010; 31: 756–763
61. Plasencia W., Gonzalez-Davila E., Gonzalez Lorenzo A., Armas-Gonzalez M., Padron E., Gonzalez-Gonzalez N.L.: First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat. Diagn.*, 2015; 35: 1247–1254
62. Demers S., Girard M., Roberge S., et al.: First-trimester placental and myometrial blood perfusion measured by three-dimensional power Doppler in preeclampsia. *Am. J. Perinatol.*, 2015; 32: 920–926
63. Martins W.P., Lima J.C., Welsh A.W., et al.: Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2012; 40: 200–206
64. Burstein E., Sheiner E., Hershkovitz R.: Three-dimensional placental volume measurements between 11 and 13 weeks' gestation. *Am. J. Perinatol.*, 2009; 26: 169–171
65. Cabezas Lopez E., Martinez-Payo C., Engels Calvo V., San Frutos Llorente L., Perez-Medina T.: Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2016; 201: 156–160
66. Aye C.Y., Stevenson G.N., Impey L., Collins S.L.: Comparison of 2-D and 3-D estimates of placental volume in early pregnancy. *Ultrasound Med. Biol.*, 2015; 41: 734–740
67. Martins W.P., Ferriani R.A., Ferreira A.C., et al.: [The reproducibility of VOCAL endometrial volume measurement – importance of the step rotation]. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2006; 28: 38–43
68. Tayyar A., Krithinakis K., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H.: Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 573–579
69. Tsiakkas A., Mendez O., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H.: Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 478–483
70. Khalil A., Maiz N., Garcia-Mandujano R., Penco J.M., Nicolaides K.H.: Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 324–331
71. Bredaki F.E., Mataliotakis M., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H.: Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 466–471
72. Spencer K., Cowans N.J., Nicolaides K.H.: Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat. Diagn.*, 2008; 28: 7–10
73. Tsiakkas A., Czacu R., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H.: Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 472–477
74. O'Gorman N., Tampakoudis G., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H.: Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 565–572
75. Wright A., Guerra L., Pellegrino M., Wright D., Nicolaides K.H.: Maternal serum PAPP-A and free beta-hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 762–767
76. O'Gorman N., Wright D., Poon L.C., et al.: Accuracy of competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 49: 751–755
77. Rolnik D.L., da Silva Costa F., Lee T.J., Schmid M., McLennan A.C.: Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018. DOI: 10.1002/ulog.18993

78. Onwudiwe N., Yu C.K., Poon L.C., Spiliopoulos I., Nicolaides K.H.: Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2008; 32: 877–883
79. Andrietti S., Carlucci S., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H.: Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 50: 221–227
80. Panaitescu A., Ciobanu A., Syngelaki A., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H.: Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018; 52: 501–506
81. Valino N., Giunta G., Gallo D.M., Akolekar R., Nicolaides K.H.: Biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 194–202
82. Valino N., Giunta G., Gallo D.M., Akolekar R., Nicolaides K.H.: Biophysical and biochemical markers at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 203–209
83. Guy G.P., Ling H.Z., Garcia P., Poon L.C., Nicolaides K.H.: Maternal cardiac function at 35–37 weeks' gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 49: 61–66
84. Dragan I., Wright D., Fiolna M., Leipold G., Nicolaides K.H.: Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PlGF ratio > 38: comparison of performance at 31–34 vs 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 49: 209–212
85. Oliveira N., Magder L.S., Blitzer M.G., Baschat A.A.: First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2014; 44: 279–285
86. O'Gorman N., Wright D., Poon L.C., et al.: Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 49: 756–760
87. Magnussen E.B., Vatten L.J., Lund-Nilsen T.J., Salvesen K.A., Davey Smith G., Romundstad P.R.: Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*, 2007; 335: 978
88. Hale S.A., Badger G.J., McBride C., Magness R., Bernstein I.M.: Prepregnancy vascular dysfunction in women who subsequently develop hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertens.*, 2013; 3: 140–145
89. Mahendru A.A., Everett T.R., Wilkinson I.B., Lees C.C., McEnery C.M.: A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J. Hypertens.*, 2014; 32: 849–856
90. Hausvater A., Giannone T., Sandoval Y.H., et al.: The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J. Hypertens.*, 2012; 30: 17–33
91. Khalil A., Akolekar R., Syngelaki A., Elkhoul M., Nicolaides K.H.: Maternal hemodynamics at 11–13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2012; 40: 28–34
92. Khalil A., Garcia-Mandujano R., Maiz N., Elkhoul M., Nicolaides K.H.: Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2014; 44: 197–204
93. Valensise H., Vasapollo B., Gagliardi G., Novelli G.P.: Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*, 2008; 52: 873–880
94. De Paco C., Kametas N., Rencoret G., Strobl I., Nicolaides K.H.: Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet. Gynecol.*, 2008; 111: 292–300
95. Melchiorre K., Sutherland G.R., Liberati M., Thilaganathan B.: Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension*, 2011; 58: 709–715
96. Melchiorre K., Sutherland G.R., Baltabaeva A., Liberati M., Thilaganathan B.: Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension*, 2011; 57: 85–93
97. Melchiorre K., Sutherland G., Sharma R., Nanni M., Thilaganathan B.: Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG*, 2013; 120: 496–504
98. Stott D., Nzulu O., Nicolaides K.H., Kametas N.A.: Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018; 52: 359–364
99. Gagliardi G., Tiralongo G.M., LoPresti D., et al.: Screening for pre-eclampsia in the first trimester: role of maternal hemodynamics and bioimpedance in non-obese patients. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 50: 584–588
100. Milic N.M., Milin-Lazovic J., Weissgerber T.L., Trajkovic G., White W.M., Garovic V.D.: Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 49: 110–115
101. De Haas S., Ghossein-Doha C., Geerts L., van Kuijk S.M.J., van Drongelen J., Spaanderman M.E.A.: Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 50: 683–696
102. Orabona R., Vizzardi E., Sciatti E., et al.: Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: an echocardiographic study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 49: 124–133
103. Breetveld N.M., Ghossein-Doha C., van Neer J., et al.: Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018; 52: 196–204
104. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J.: Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007; 335: 974
105. McDonald S.D., Malinowski A., Zhou Q., Yusuf S., Devereaux P.J.: Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J.*, 2008; 156: 918–930
106. Brown M.C., Best K.E., Pearce M.S., Waugh J., Robson S.C., Bell R.: Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.*, 2013; 28: 1–19
107. Ghossein-Doha C., Spaanderman M.E., Al Douh R., Van Kuijk S.M., Peeters L.L.: Maternal cardiac adaptation to subsequent pregnancy in formerly pre-eclamptic women according to recurrence of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 96–103
108. Poon L.C., Karagiannis G., Leal A., Romero X.C., Nicolaides K.H.: Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2009; 34: 497–502
109. Savvidou M.D., Hingorani A.D., Tsikas D., Frolich J.C., Vallance P., Nicolaides K.H.: Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet*, 2003; 361: 1511–1517
110. Noori M., Donald A.E., Angelakopoulou A., Hingorani A.D., Williams D.J.: Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*, 2010; 122: 478–487
111. Foo F.L., McEnery C.M., Lees C., Khalil A.; International Working Group on Maternal H.: Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 50: 324–331
112. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2018; 132: e44–e52
113. NICE: Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Secondary Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/chapter/1-Guidance#reducing-the-risk-of-hypertensive-disorders-in-pregnancy>
114. Lausman A., McCarthy F.P., Walker M., Kingdom J.: Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2012; 34: 17–28
115. Caron N., Rivard G.E., Michon N., et al.: Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2009; 31: 1022–1027
116. Panagodage S., Yong H.E., Da Silva Costa F., et al.: Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am. J. Pathol.*, 2016; 186: 3217–3224
117. Ayala D.E., Uceda R., Hermida R.C.: Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol. Int.*, 2013; 30: 260–279
118. Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., et al.: Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2017; 217: 685.e1–685.e5
119. Ortved D., Hawkins T.L., Johnson J.A., Hyett J., Metcalfe A.: Cost-effectiveness of first-trimester screening and early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018. DOI: 10.1002/uoq.19076
120. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y., et al.: Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, 2010; 116: 402–414

121. Roberge S., Demers S., Nicolaides K.H., Bureau M., Cote S., Bujold E.: Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 548–553
122. Litwinska M., Wright D., Efturk T., Ceccacci I., Nicolaides K.H.: Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 50: 367–372
123. Litwinska M., Syngelaki A., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H.: Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018; 52: 365–372
124. Garcia B., Lurba E., Valle L., et al.: Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 47: 680–689
125. Wright D., Dragan I., Syngelaki A., Akolekar R., Nicolaides K.H.: Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 30–34 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 49: 194–200
126. Nicolaides K.H.: Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn. Ther.*, 2011; 29: 183–196
127. Francisco C., Wright D., Benko Z., Syngelaki A., Nicolaides K.H.: Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 50: 88–92
128. Rizzo G., Pietrolucci M.E., Aiello E., Capponi A., Arduini D.: Uterine artery Doppler evaluation in twin pregnancies at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2014; 44: 557–561
129. Yu C.K., Papageorgiou A.T., Boli A., Cacho A.M., Nicolaides K.H.: Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2002; 20: 535–540
130. Geipel A., Berg C., Germer U., et al.: Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2002; 20: 541–545
131. Francisco C., Wright D., Benko Z., Syngelaki A., Nicolaides K.H.: Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 50: 589–595
132. Swirsky R., Yagel S., Ben-Ami I., Cuckle H., Klug E., Maymon R.: First trimester markers of preeclampsia in twins: maternal mean arterial pressure and uterine artery Doppler pulsatility index. *Prenat. Diagn.*, 2014; 34: 956–960
133. Geipel A., Hennemann F., Fimmers R., et al.: Reference ranges for Doppler assessment of uterine artery resistance and pulsatility indices in dichorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2011; 37: 663–667
134. Shear R.M., Rinfret D., Leduc L.: Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005; 192: 1119–1125
135. Belghiti J., Kayem G., Tsatsaris V., Goffinet F., Sibai B.M., Haddad B.: Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2011; 205: 465.e1–465.e6
136. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2012; 119: 396–407
137. Lees C., Marlow N., Arabin B., et al.: Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2013; 42: 400–408
138. Sovio U., White I.R., Dacey A., Pasupathy D., Smith G.C.: Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet*, 2015; 386: 2089–2097
139. Williams K.: Amniotic fluid assessment. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1993; 48: 795–800
140. Moise K.J., Jr: Toward consistent terminology: assessment and reporting of amniotic fluid volume. *Semin. Perinatol.*, 2013; 37: 370–374
141. Lim K.I., Butt K., Naud K., Smithies M.: Amniotic fluid: technical update on physiology and measurement. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2017; 39: 52–58
142. Manning F.A.: Fetal biophysical profile: a critical appraisal. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2002; 45: 975–985
143. Chari R.S., Friedman S.A., O'Brien J.M., Sibai B.M.: Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995; 173: 1207–1210
144. Ullah N., Usman M., Khan A.R.: Sonographic biophysical profile in detection of foetal hypoxia in 100 cases of suspected high risk pregnancy. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.*, 2010; 22: 77–80
145. Predoi C.G., Grigoriu C., Vladescu R., Mihart A.E.: Placental damages in preeclampsia – from ultrasound images to histopathological findings. *J. Med. Life*, 2015; (8 Spec. Issue): 62–65
146. Chen C.Y., Wang K.G., Chen C.P.: Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2013; 26: 1616–1622
147. Proctor L.K., Whittle W.L., Keating S., Viero S., Kingdom J.C.: Pathologic basis of echogenic cystic lesions in the human placenta: role of ultrasound-guided wire localization. *Placenta*, 2010; 31: 1111–1115
148. Auriolles-Garibay A., Hernandez-Andrade E., Romero R., et al.: Prenatal diagnosis of a placental infarction hematoma associated with fetal growth restriction, preeclampsia and fetal death: clinicopathological correlation. *Fetal Diagn. Ther.*, 2014; 36: 154–161
149. Ananth C.V.: Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin. Perinatol.*, 2014; 38: 131–132
150. Minire A., Mirton M., Imri V., Lauren M., Aferdita M.: Maternal complications of preeclampsia. *Med. Arch.*, 2013; 67: 339–341
151. Glantz C., Purnell L.: Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J. Ultrasound Med.*, 2002; 21: 837–840
152. Jha P., Melendres G., Bijan B., et al.: Trauma in pregnant women: assessing detection of post-traumatic placental abruption on contrast-enhanced CT versus ultrasound. *Abdom. Radiol. (NY)*, 2017; 42: 1062–1067
153. Walker M., Whittle W., Keating S., Kingdom J.: Sonographic diagnosis of chronic abruption. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2010; 32: 1056–1058
154. Hartung J., Kalache K.D., Heyna C., et al.: Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2005; 25: 566–572
155. Montenegro N., Santos F., Tavares E., Matias A., Barros H., Leite L.P.: Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (ARED flow) in the umbilical arteries. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1998; 79: 43–46
156. Prior T., Mullins E., Bennett P., Kumar S.: Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013; 208: 124.e1–124.e6
157. Cruz-Martinez R., Figueras F., Hernandez-Andrade E., Oros D., Gratacos E.: Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet. Gynecol.*, 2011; 117: 618–626
158. Eser A., Zulfikaroglu E., Eserdag S., Kilic S., Danisman N.: Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2011; 284: 307–311
159. Piazzè J., Padula F., Cerekija A., Cosmi E.V., Anceschi M.M.: Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2005; 91: 233–237
160. Mose J.C.: The role of maternal & fetal doppler in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*, 2014; 4: 242
161. Yalti S., Oral O., Gurbuz B., Ozden S., Atar F.: Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic & hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome. *Indian. J. Med. Res.*, 2004; 120: 44–50
162. Cruz-Lemini M., Crispi F., Van Mieghem T., et al.: Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn. Ther.*, 2012; 32: 116–122
163. Baschat A.A.: Ductus venosus Doppler for fetal surveillance in high-risk pregnancies. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2010; 53: 858–868
164. Lees C.C., Marlow N., van Wassenaer-Leemhuis A., et al.; TRUFFLE study group: 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet*, 2015; 385: 2162–2172
165. Bilardo C.M., Hecher K., Visser G.H.A., et al.: Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2017; 50: 285–290
166. Baggio M.R., Martins W.P., Calderon A.C., et al.: Changes in fetal and maternal Doppler parameters observed during acute severe hypertension treatment with hydralazine or labetalol: a randomized controlled trial. *Ultrasound Med. Biol.*, 2011; 37: 53–58

167. Erkinaro T., Haapsamo M., Kavasmaa T., Makikallio K., Acharya G., Rasanen J.: Fetal cardiac function after labetalol or pindolol for maternal hypertension in a sheep model of increased placental vascular resistance. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2013; 166: 18–22
168. Ulubasoglu H., Ozmen Bayar U., Kaya C., Ungan B.: The effect of nifedipine tocolysis on Doppler indices of the uterine and umbilical arteries. *J. Clin. Ultrasound*, 2015; 43: 322–326
169. de Heus R., Mulder E.J., Derks J.B., Visser G.H.: The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2009; 22: 485–490
170. Grzesiak M., Ahmed R.B., Wilczynski J.: 48-hours administration of nifedipine in spontaneous preterm labor – Doppler blood flow assessment of placental and fetal circulation. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2013; 34: 687–692
171. Lima M.M., Souza A.S., Diniz C., Porto A.M., Amorim M.M., Moron A.F.: Doppler velocimetry of the uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in pregnant women undergoing tocolysis with oral nifedipine. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2009; 34: 311–315
172. Khalil A., Harrington K., Muttukrishna S., Jauniaux E.: Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyldopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2010; 35: 688–694
173. Thuring A., Malcus P., Marsal K.: Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2011; 37: 668–672
174. Nozaki A.M., Francisco R.P., Fonseca E.S., Miyadahira S., Zugaib M.: Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2009; 88: 350–354
175. Shojaei K., Mohammadi N.: Comparing the effects of antenatal betamethasone on Doppler velocimetry between intrauterine growth restriction with and without preeclampsia. *Glob. J. Health Sci.*, 2015; 7: 344–350
176. Piazzze J., Dillon K.C., Cerekja A.: Betamethasone effects on umbilical arteries and ductus venosus Doppler velocity waveforms in growth-restricted fetuses. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2012; 25: 1179–1182
177. Souza A.S., Amorim M.M., Coutinho I.C., Lima M.M., Noronha Neto C., Figueroa J.N.: Effect of the loading dose of magnesium sulfate (MgSO4) on the parameters of Doppler flow velocity in the uterine, umbilical and middle cerebral arteries in severe preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy*, 2010; 29: 123–134
178. Souza A.S., Amorim M.M., Coelho I.C., Lima M.M., Noronha Neto C., Figueroa J.N.: [Doppler of the umbilical and fetal middle cerebral arteries after magnesium sulfate in preeclampsia]. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, (1992) 2008; 54: 232–237
179. Farshchian N., Rezavand N., Mohammadi S.: Effect of magnesium sulfate on Doppler parameters of fetal umbilical and middle cerebral arteries in women with severe preeclampsia. *J. Clin. Imaging Sci.*, 2012; 2: 85
180. Twickler D.M., McIntire D.D., Alexander J.M., Leveno K.J.: Effects of magnesium sulfate on preterm fetal cerebral blood flow using Doppler analysis: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.*, 2010; 115: 21–25
181. Oros D., Ruiz-Martinez S., Staines Urias E., et al.: Reference ranges for Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: a systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018. DOI: 10.1002/uog.20102

## ZALĄCZNIK. Klasyfikacja wiarygodności danych i siły zaleceń

### poziom wiarygodności danych

- 1++ dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest bardzo małe
- 1+ dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest małe
- 1– dane pochodzące z metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest duże
- 2++ dane pochodzące z wysokiej jakości przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych albo z wysokiej jakości badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest bardzo małe, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego duże
- 2+ dane pochodzące z dobrze zaplanowanych badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest małe, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego umiarkowane
- 2– dane pochodzące z badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest duże, a prawdopodobieństwo związku nieprzyczynowego istotne
- 3 dane pochodzące z badań nieeksperymentalnych, takich jak opisy przypadków i opisy serii przypadków
- 4 opinie ekspertów

### stopnie zaleceń

- A co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie z randomizacją, których poziom wiarygodności oceniono na 1++ i których wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji  
przegląd systematyczny badań z randomizacją albo dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 1+, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników
- B dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2++, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników  
ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 1++ albo 1+
- C dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2+, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników  
ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2++