

ISUOG Practice Guidelines 2020: Diagnoza i postępowanie z płodami o małych masach w stosunku do wieku ciążowego oraz z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu

<https://www.isuog.org/resource/isuog-practice-guidelines-diagnosis-and-management-of-sga-and-fgr.html>

Wstęp

Ocena wzrastania płodu jest jednym z kluczowych zadań opieki prenatalnej. Wzrastanie płodu zależy od kilku czynników, w tym od funkcji łożyska, zdrowia matki, funkcji układu sercowo-naczyniowego matki, odżywienia matki, wzrostu, palenia tytoniu oraz używania substancji nielegalnych, a także obecności warunków patologicznych, takich jak infekcja, aneuploidia i inne uwarunkowania genetyczne. Jednakże, niewydolność lub dysfunkcja łożyska stanowi jedną z najczęstszych przyczyn nieprawidłowego wzrastania płodu.

Upośledzone wzrastanie płodu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności i zachorowalności okołoporodowej oraz długoterminowych niekorzystnych wyników u noworodków. Płody z ograniczonym wzrastaniem są częściej narażone na wcześniactwo, mają gorsze wyniki neurologiczne i są bardziej narażone na choroby niezakaźne w dorosłości, takie jak nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, insulinooporność, cukrzyca typu 2, choroba wieńcowa i udar.

Rozpoznanie wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu (FGR) jest głównym czynnikiem identyfikowanym w strategiach mających na celu zapobieganie wewnątrzmacicznemu zgonom, z których aż 30% jest przypisywanych FGR lub niskiej masie w stosunku do wieku ciążowego (SGA) w późnym trzecim tryestrze.

Rozróżnienie pomiędzy małą wagą w stosunku do wieku ciążowego (SGA) a wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu (FGR).

Wzrastanie płodu jest dynamicznym procesem, który należy monitorować wielokrotnie w czasie trwania ciąży.

SGA rozpoznajemy, gdy płód jest mniejszy niż normy referencyjne masy dla danego wieku ciążowego. Najczęstsza definicja SGA to EFW lub AC poniżej 10. percentyla, rzadziej to 5. lub 3. percentyla lub Z-score -2.

FGR najczęściej definiuje się jako sytuację, w której płód nie osiąga swojej genetycznie zaprogramowanej masy ciała. Identyfikacja FGR nie jest prosta, gdyż wzrastanie płodu nie może być wyrażone poprzez pojedynczą ocenę biometryczną, a potencjał wzrastania jest hipotetyczny.

Główna różnica polega na tym, że płód SGA może być konstytucjonalnie mały i nie ma zwiększonego ryzyka śmiertelności okołoporodowej, natomiast płód FGR może mieć wagę powyżej 10. percentyla i jednocześnie mieć zwiększone ryzyko niekorzystnych długoterminowych wyników.

Co ważne optymalna masa urodzeniowa, która wydaje się być powiązana z najmniejszą ilością zgonów okołoporodowych, jest zdecydowanie wyższa niż mediana mas urodzeniowych. Badanie kohortowe wskazało masę urodzeniową pomiędzy 70. a 90. percentylem jako przedział z najmniejszym ryzykiem niekorzystnych wyników okołoporodowych.

Poza pomiarem szacunkowej masy płodu rekomenduje się pomiary przepływów naczyniowych. Masa płodu nie jest wystarczającym elementem do zdiagnozowania FGR, chyba że AC lub EWF jest poniżej 3. percentyla.

Diagnoza, nadzór i postępowanie z FGR

- Należy oszacować indywidualną trajektorię wzrastania płodu i zidentyfikować płody, które nie osiągają swojego potencjału wzrastania.
- Badania mówią, że zahamowanie wzrastania płodu w trzecim trymestrze powiązane jest z wyższym ryzykiem niepożądanych wyników okołoporodowych.
- Zwolnienie prędkości wzrastania płodu (spadek AC lub EWF o >50 percentyli) powinno być powodem do zwiększonego nadzoru nad ciążą

Badanie dopplerowskie

- Poprzez badanie dopplerowskie można rozróżnić SGA i FGR
- Badanie dopplerowskie może pomóc zidentyfikować niewydolność maciczno-łożyskową poprzez pomiary przepływów w tętnicach macicznych (UtA) i tętnicy pępowinowej (UA).
- Poprzez badanie przepływów w tętnicy środkowej mózgu płodu (MCA) i w przewodzie żylnym (DV) można oszacować kardiowaskularną adaptację płodu do hipoksji.
- Brak fizjologicznej przemiany tętnic macicznych z wysoko- do niskooporowych naczyń może świadczyć o nieprawidłowej inwazji trofoblastu do tętnic spiralnych.
- Indeks pulsacji (PI) tętnic macicznych powyżej 95. percentyla jest czynnikiem ryzyka niewydolności łożyska.
- Wzrastający PI w tętnicy pępowinowej jest wiązany ze zmniejszającym się polem powierzchni łożyska zdolnej do wymiany gazowej i odżywczej, a także ze zwiększonym obciążeniem następczego dla serca płodu oraz z niewydolnością łożyska odzwierciedloną przez zanik przepływu późnorozkurczowego (AEDF) a następnie wsteczny przepływ późnorozkurczowy (REDF).
- Zmniejszający się PI w MCA świadczy o wazodylatacji czyli o zjawisku "oszczędzania mózgu" (brain-sparing effect). Jest to odpowiedź na hipokseміe, a preferencyjny przepływ krwi następuje do mózgu, naczyń serca oraz nadnerczy.
- Zanik przepływu lub wsteczna fala a w przewodzie żylnym świadczy o dylatacji przewodu żylnego w celu zwiększenia przepływu krwi do serca.

Profil biofizyczny płodu

- Polega na ocenie czynności serca płodu, napięcia mięśniowego, ruchów płodu, ruchów oddechowych oraz objętości płynu owodniowego.
- Profil biofizyczny ≤ 4 pkt. niesie wysokie ryzyko pH urodzeniowego ≤ 7.20 , a <2 pkt. kwasicy.

Kardiotokografia i zmienność krótkoterminowa (STV)

- Reaktywny zapis KTG wyklucza hipokseміe.
- STV jest parametrem odzwierciedlającym funkcje układu autonomicznego płodu. Niskie STV w kontekście FGR świadczy o hipoksji lub hipokseміi.

Biomarkery

- Index rozpuszczalnej fms-podobnej kinazy tyrozynowej 1 (s-Flt1) i łożyskowego czynnika wzrostu (PlGF) może być krótkoterminowym markerem wykluczającym preeklampsję u pacjentek w grupie ryzyka.
- Index sFlt-1/PlGF jest markerem dodatkowym dla badania ultrasonograficznego.

Definicja FGR o wczesnym początku oraz FGR o późnym początku

	FGR o wczesnym początku	FGR o późnym początku
Główne wyzwanie kliniczne	Postępowanie	Rozpoznanie
Występowanie	30%	70%
Wiek ciążowy występowania	<32 tygodnia	>= 32 tygodnia
Szacowana masa płodu	Płód może być bardzo mały	Płód nie musi być bardzo mały
Badanie doppler	Zmiany obejmujące UA, MCA i DV	Mózgowa redystrybucja przepływu krwi
Profil biofizyczny	Może być nieprawidłowy	Może być nieprawidłowy
Nadciśnienie tętnicze w ciąży	Częste	Nie częste
Łożysko w badaniu histopatologicznym	Nieprawidłowa implantacja łożyska, nieprawidłowości tętnic spiralnych, malperfuzja maczyna	Mniej wyrażone nieprawidłowości łożyskowe, głównie zmieniona dyfuzja
Śmiertelność okołoporodowa	Wysoka	Niska
Maczyny status hemodynamiczny	Niski rzut serca, wysoki opór naczyń obwodowych	Mniej wyrażone nieprawidłowości maczyny

Wczesny FGR Wiek ciążowy < 32 tygodni, bez wrodzonych nieprawidłowości u płodu	Późny FGR Wiek ciążowy $\geq$ 32 tygodni, bez wrodzonych nieprawidłowości u płodu
AC/EFW < 3. centyla lub UA-AEDF	AC/EFW < 3. centyla lub przynajmniej dwa z trzech poniższych:
LUB	- AC/EFW < 10. centyla
- AC/EFW < 10. centyla współistniejące z:	- AC/EFW spadek w centylach > 2 kwartyli na siatce centylowej*
- UtA-Pi > 95. centyla i/lub	- CPR < 5 centyla lub UA-PI > 95 centyla
- UA-PI > 95. centyla	

FGR o wczesnym początku

Wczesny FGR jest przede wszystkim związany z nieprawidłową funkcją łożyska i charakteryzuje się nieprawidłową transformacją tętnic spiralnych, obecnością patologicznych kosmki i zawałów w łożysku. Wszystko to składa się na niewydolność łożyska i jest najczęstszą przyczyną FGR zależnego od łożyska. Przewlekłe niedotlenienie powoduje spadek wydzielania PIGF i wzrost wydzielania sFlt-1, co powoduje wzrost indeksu sFlt-1/PIGF.

Podwyższony PI w UA poprzedza zazwyczaj inne nieprawidłowości w badaniu dopplerowskim, czynności serca płodu oraz zmiany w profilu biofizycznym płodu.

Zmiany w UtA, UA i MCA występują na początku zmian w FGR i mogą być obecne wiele tygodni przed ciężkim kardiowaskularnym i metabolicznym pogorszeniem stanu płodu. Gwałtowność zmian w przepływie UA, od podwyższonego oporu w przepływie do AEDF, determinuje szybkość pogorszenia stanu płodu.

Późne nieprawidłowości we wczesnym FGR, charakteryzującego się ciężką niewydolnością łożyskową, są odzwierciedlone przez UA-REDF oraz zanik lub wsteczną falę a w DV. Te zmiany mogą poprzedzać lub przebiegać równolegle ze zmniejszoną zmiennością krótkoterminową w KTG. Końcową manifestacją są zmiany w profilu biofizycznym, powtarzające się deceleracje w KTG, a na końcu zgon wewnątrzmaciczny płodu.

Obecnie nie ma leczenia wczesnego FGR. Wczesne rozpoznanie preeklampsji i wdrożenie odpowiedniego postępowania może wydłużyć czas trwania ciąży.

Należy rozważyć wdrożenie w odpowiednim czasie terapii sterydowej, MgSO₄ oraz bezpieczną drogę porodu w ośrodku o trzecim stopniu referencyjności. Rozwiązanie ciąży jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną, która może zapobiec wewnątrzmacicznemu niedotlenieniu i kwasicy płodu. Decydując się na rozwiązanie ciąży należy pamiętać o powikłaniach wcześniactwa.

Nadzór nad ciążą

- W momencie rozpoznania wczesnego FGR pacjentkę należy przekazać pod opiekę do ośrodka o trzecim stopniu referencyjności.
- Badanie TRUFFLE pokazuje, że monitoring i poród w odpowiednim momencie, określonym na podstawie przepływu w przewodzie żylnym i zmienności krótkoterminowej w KTG, pozwala na uzyskanie najlepszych wyników okołoporodowych.
- Intensywność nadzoru powinna być określona na podstawie stopnia zaawansowania wczesnego FGR.
- Pogorszenie przepływu w UA - AEDF, REDF - powinno skłonić do nadzoru co 2-3 dni.
- Nieprawidłowy przepływ w MCA jest jednym z pierwszych objawów w FGR.
- Około 70% kobiet ze wczesnym FGR rozwinięciem nadciśnienia tętniczego w ciąży i preeklampsję. Należy u nich monitorować ciśnienie tętnicze, UPCR i funkcje nerek i wątroby.

Profilaktyka kortykosteroidowa

- Jeśli rozwiązanie ciąży jest oczekiwane przed 34+0 tygodniem ciąży należy wdrożyć profilaktykę kortykosteroidami. RCOG rekomenduje profilaktykę do nawet 35+6 tygodnia ciąży.
- Nie ma badań potwierdzających, że wpływ steroidów u dzieci ze wczesnym FGR jest taki sam, jak u dzieci urodzonych przedwcześnie bez FGR.
- We wczesnym FGR zmniejszony jest metabolizm steroidów przez mniej wydolne łożysko, co więcej w FGR odnotowuje się podwyższone stężenie endogennych nadnerczowych kortykosteroidów, co może uszkadzać istotę białą i upośledzać mielinację. Płody z UA-AEDF i UA-REDF należy nadzorować codziennie.

Neuroprotekcja siarczanem magnezu

- Udowodniono skuteczność $MgSO_4$ w neuroprotekcji płodu urodzonego przedwcześnie.
- Obecnie wiek ciążowy, do którego powinno się stosować wlew $MgSO_4$, różni się pomiędzy różnymi wytycznymi i w związku z tym należy się kierować lokalnymi lub krajowymi wytycznymi.

Poród

Wczesny wiek ciążowy i niska masa urodzeniowa mają największy wpływ na stan zdrowia noworodka. Przed 27 tygodniem każdy dzień życia płodowego poprawia wyniki po urodzeniu. **Ciąża o jeden dzień dłuższa to 2% mniejsze ryzyko śmiertelności.** Po 27. tygodniu najważniejszym czynnikiem prognostycznym jest przepływ w przewodzie żylnym.

Badanie TRUFFLE jest największym badaniem randomizowanym, związanym z określeniem optymalnego czasu porodu u dzieci z wczesnym FGR. Opierało się na 3 ramionach, do których były randomizowane pacjentki:

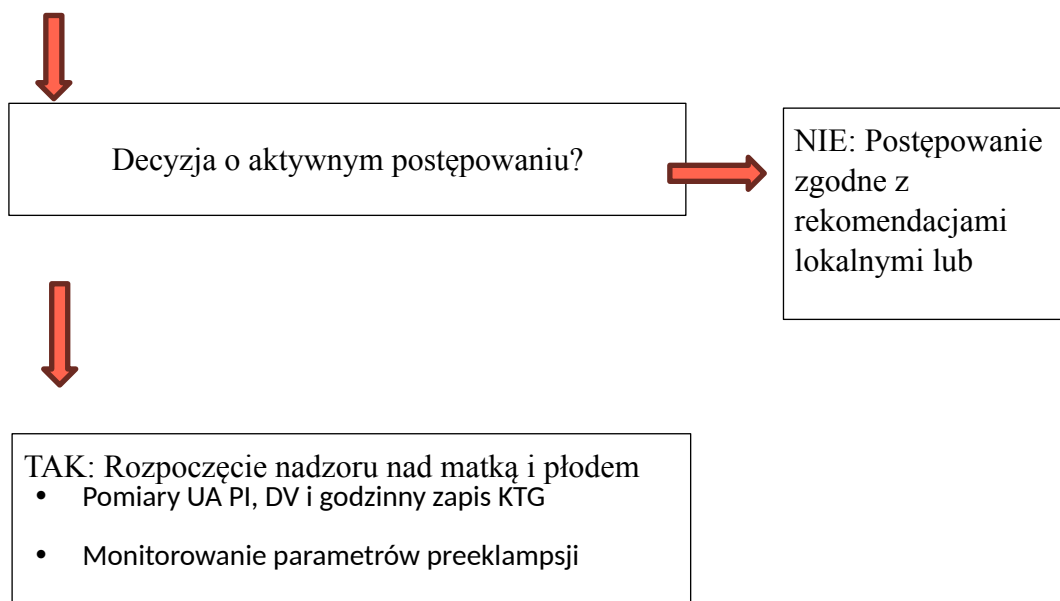
- Wczesne zmiany w przepływie w przewodzie żylnym ($PI > 95$ pc)
 - Późne zmiany w przepływie żylnym (fala a zerowa lub wsteczna)
 - STV poniżej 3.5 ms przed 29 tyg i poniżej 4 sek w kolejnych tygodniach
- Do porodu skłonić powinny: powtarzające się deceleracje w zapisie KTG w każdej grupie lub STV poniżej 2.5 ms między 26-28+6 tyg i poniżej 3ms między 29-31+6 tyg w przypadku grupy z nieprawidłowym przepływem w przewodzie żylnym.

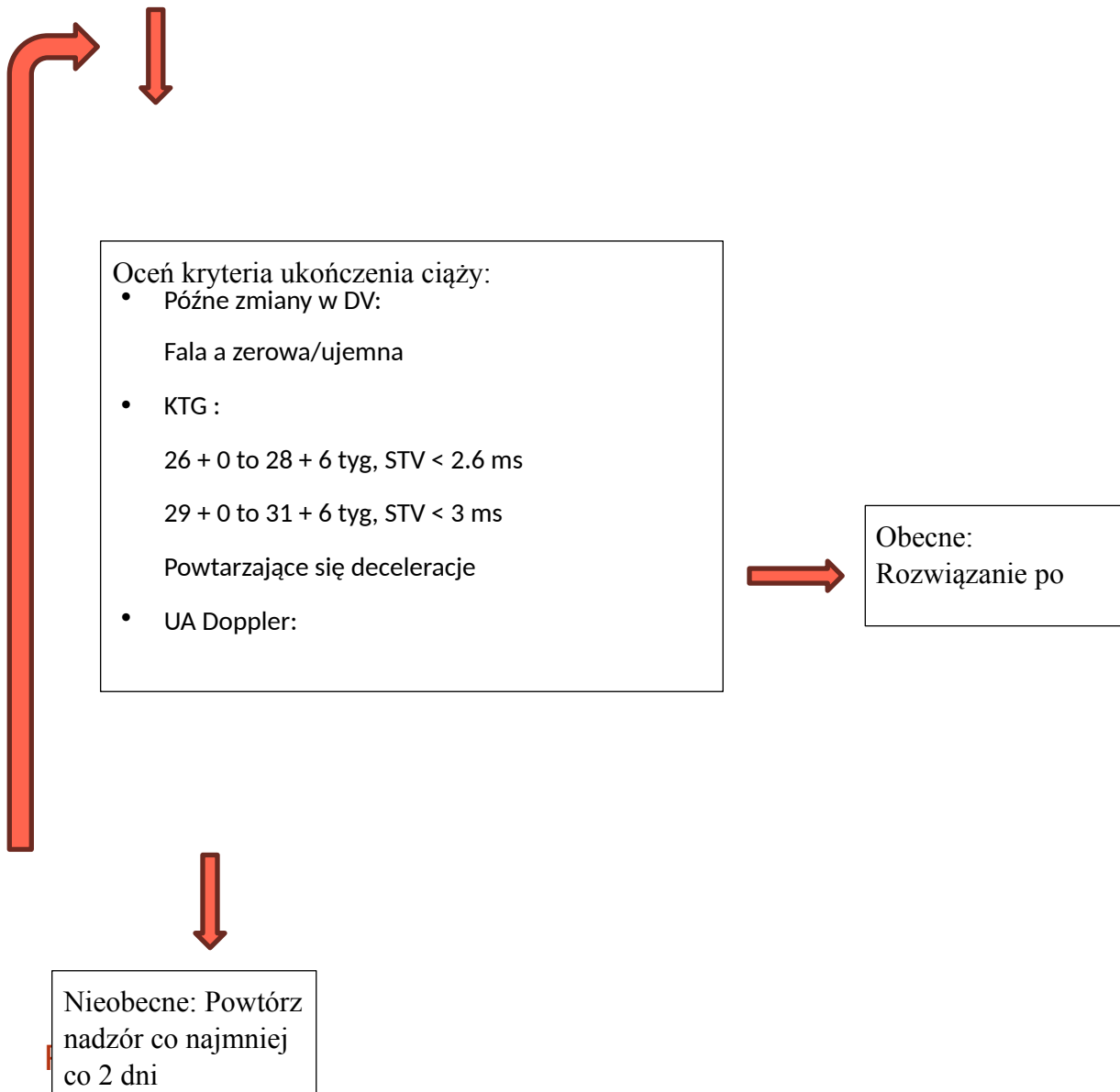
- Wskazaniem do porodu jest wsteczny UA-EDF po 30 tyg lub brak przepływu UA- EDF po 32 tyg.
- Ukończenie ciąży wg badania TRUFFLE powinno opierać się na przepływie w DV w połączeniu z zapisem KTG.
- Do zakończenia ciąży skłaniają też wskazania matczyne tzn. : ciężka preeklampsja, eclampsia, zespół HELLP lub ostre stany położnicze np. oddzielenie łożyska

Protokół postępowania na podstawie badanie TRUFFLE, dotyczący monitorowania i postępowania z pacjentkami z wczesnym FGR :

Diagnoza wczesnego FGR

- Ciąża pojedyncza
- 26-32 tyg
- Brak nieprawidłowości anatomicznych/ aberracji chromosomowych
- AC< 10 pc
- UA PI> 95 pc
- Dodatni DV
- KTG:





- ✓ Ciężarne z wczesnym FGR powinny być monitorowane i pod opieką ośrodków o 3 stopniu referencyjności.
- ✓ Wieloskładnikowa ocena zawierająca KTG, przepływy w UA, MCA i DV jest rekomendowana
- ✓ Jeśli dostępne jest komputerowe KTG, pomiar zmienności krótkoterminowej (STV) powinien być głównym ocenianym parametrem
- ✓ Monitorowanie powinno być oparte na ciężkości FGR i zmianach w badaniu dopplerowskim
- ✓ Ukończenie ciąży powinno opierać się na ocenie biofizycznej i matczynych powikłaniach:
 - Bez względu na wiek ciążowy obecność matczynych powikłań np. PE czy HELLP lub położniczych wskazań np. oddzielenie łożyska konieczne jest ukończenie ciąży
 - 24 + 0 to 25 + 6 tyg-indywidualne postępowanie
 - $\geq 26 + 0$ tyg poród jeśli: pojawiają się deceleracje w zapisie KTG lub wynik mniej lub równo 4 pkt w profilu biofizycznym płodu
 - 26 + 0 to 28 + 6 tyg: poród jeśli DV fala a zerowa/ujemna lub STV poniżej 3ms
 - 32 + 0 to 33 + 6 tyg poród jeśli UA-REDF lub STV < 3.5 ms

- $\geq 34 + 0$ tyg poród jeśli UA-EDF lub STV < 4.5 ms
- ✓ Sterydoterapia w przypadku porodu planowanego przed 34+0 tyg
 - ✓ Elektywne CC rekomendowane jest w przypadku nieprawidłowego KTG i STV, zmian w DV, UA REDF lub AEDF, nieprawidłowego profilu biofizycznego lub wskazań matczynych

Późne zahamowanie wzrastania płodu

Patofizjologia późnego FGR różni się od wstecznego FGR. **Późny FGR ma łagodniejszy przebieg** i rzadziej występują w jego przebiegu nieprawidłowości w przepływie w przewodzie żylnym czy UA.

Kilka badań zwróciło uwagę na wpływ zmniejszenia MCA PI lub nieprawidłowości w CPR na efekty poporodowe, w tym urodzenie martwego dziecka, większe ryzyko porodu przez cesarskie cięcie oraz zwiększone ryzyko nieprawidłowego neurologicznych po urodzeniu i w wieku 2 lat.

Ocena CPR może poprawić przewidywanie niekorzystnych wyników okołoporodowych u płodów z ograniczeniem wzrastania.

Nieprawidłowości biofizyczne, charakteryzujące późny FGR, obejmują zmiany w ruchach oddechowych płodu, zmniejszenie objętości płynu owodniowego i utrata reaktywności w KTG.

Monitorowanie

Najważniejsza jest ocena USG Doppler MCA PI i CPR.

W przypadku UA-PI > 95 . pc, wskazane jest monitorowanie co najmniej raz lub dwa razy w tygodniu.

Duże badanie retrospektywne wykazało, że w przypadku ciąży FGR po 34+0 tygodniu ciąży, średni odstęp pomiędzy niskim MCA-PI a urodzeniem martwego dziecka wynosił ≤ 5 dni, dlatego jest konieczna obserwacja dopplerowska dwa razy w tygodniu po 34 tygodniu.

Profil biofizyczny ma niską wartość predykcyjną w przypadku późnego FGR.

Sterydoterapia

Brakuje konsensusu pomiędzy wytycznymi w odniesieniu do profilaktyki kortykosteroidami pomiędzy 34 i 36. tygodniem ciąży. Większość wytycznych dotyczących FGR zaleca profilaktykę kortykosteroidową w przypadku porodu, który prawdopodobnie nastąpi przed 34+0 tygodniem, jednakże RCOG zaleca profilaktykę kortykosteroidami do 35 + 6 tygodni.

Poród

Brak jest międzynarodowego konsensusu w sprawie terminu porodu w późnym FGR, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych, opartych na wskaźnikach dopplerowskich w tych ciążach. Narodowe wytyczne są bardzo zmienne.

Badanie DIGITAT porównało wpływ indukcji porodu vs monitorowania i postępowania wyczekującego w przypadku ciąży pojedynczych powyżej 36+0 tyg z podejrzeniem FGR. Indukcja porodu w porównaniu z postępowaniem wyczekującym nie miała wpływu na częstość występowania powikłań u noworodków oraz na wyniki neurorozwojowe i behawioralne w wieku 2 lat, z wyjątkiem dzieci urodzonych z masą ciała poniżej 3 percentyla. Nie miała też wpływu na częstość porodów zabiegowych czy cięć cesarskich

W przypadku dzieci w terminie porodu z masą urodzeniową poniżej 3. percentyla istnieje ryzyko urodzenia martwego dziecka rzędu około 1:100, stąd te ciążę nie powinny trwać dłużej niż 37 + 6 tygodni ciąży.

W ciążach z późnym FGR i UA-PI powyżej 95. pc, zdaniem ekspertów ukończenie ciąży powinno mieć miejsce pomiędzy 36+0 tygodni a 37+6 tygodniem ciąży.

Rekomendacje

W przypadku późnego FGR decyzja o porodzie powinna opierać się na ocenie biofizycznej i matczynych czynnikach:

- Bez względu na wiek ciąży poród powinien mieć miejsce w przypadku:
 - ✓ Powtarzających się deceleracji
 - ✓ Wynik poniżej 4 w profilu biofizycznym
 - ✓ Czynniki matczyne: PE, HELLP
 - ✓ Wskazania położnicze wymagające ukończenia ciąży
 - ✓ KTG STV < 3.5 ms pomiędzy 32+0 a 33 + 6 tyg i < 4.5 ms ≥ 34 + 0 tyg
 - ✓ Brak lub wsteczny UA EDF
- Między 36 + 0 a 37 + 6 tyg: poród jeśli UA-PI > 95 pc lub AC/EFW < 3 pc
- Między 38 + 0 to 39 + 0 tyg: poród jeśli nieprawidłowy CPR lub inna cecha FGR

W przypadku braku przeciwwskazań indukcja porodu jest wskazana.

Podczas porodu rekomendowany jest ciągły zapis KTG.

SGA

Płód SGA jest często uważany za konstytucyjnie mały, poza tym jest zdrowy; często zdarza się, że ma prawidłową anatomię i przepływy w badaniu dopplerowskim.

Monitorowanie

W przypadku rozpoznania SGA należy ocenić przepływy w tętnicy pępowinowej i środkowej mózgu, a także przepływy w tętnicach macicznych.

Jeśli mamy do czynienia z późnym SGA (po 32 tygodniu), wystarczy jednorazowa ocena przepływu w tt. macicznych (najczęściej pozostają niezmiennie do porodu).

USG należy wykonywać co 2 tygodnie.

W przypadku późnego SGA z nieprawidłowymi przepływami w tt. macicznych częściej dochodzi do „przejścia” w FGR.

Por

Należy rozważyć poród po 38+0 tyg, ale nie później niż 39+0, aby zmniejszyć ryzyko ciężkiego ograniczenia wzrostu lub obumarcia wewnątrzmacicznego.

W trakcie indukcji porodu należy prowadzić ciągły zapis KTG