

Anetta Traczyk - Łoś

**„Zastosowanie elastografii w ocenie stanu szyjki macicy
w czasie ciąży ”**

Praca na stopień doktora medycyny

Promotor: Dr hab. n. med. Małgorzata Świątkowska-Freund

Klinika Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk 2015

Spis treści

I	WSTĘP	3
II	CEL PRACY	37
III	MATERIAŁ I METODA	38
IV	WYNIKI	46
V	DYSKUSJA	98
VI	WNIOSKI	114
VII	STRESZCZENIE	115
VIII	SUMMARY	118
IX	SPIS RYCIN	121
X	SPIS TABEL	126
XI	PIŚMIENNICTWO	127

I Wstęp

Szyjka macicy jest narządem odpowiedzialnym za utrzymanie ciąży do terminu porodu, a zmiany w niej zachodzące umożliwiają ten proces. Dojrzewanie szyjki macicy, obok czynności skurczowej mięśnia macicy oraz pęknięcia błon płodowych stanowi jedną ze składowych postulowanej obecnie „wspólnej drogi porodu”. Wiele badań koncentruje się na zmianach w obrębie szyjki macicy zachodzących w przebiegu ciąży, w celu zrozumienia fizjologii porodu i patologii porodu przedwczesnego.

Szyjka macicy - budowa

Szyjka macicy (cervix uteri) anatomicznie klasyfikowana jest jako składowa macicy. Ma ona kształt cylindryczny bądź stożkowaty. W jej budowie wyróżnia się część nadpochwową (portio supravaginalis) oraz pochwową (portio vaginalis), znajdującą się w świetle pochwy i dostępną badaniu ginekologicznemu. W okresie dojrzałości płciowej, stosunek długości poszczególnych składowych wynosi 2 do 1. W obrębie części pochwowej, kanał szyjki macicy łączy się z pochwą ujściem zewnętrznym, natomiast komunikacja z jamą macicy możliwa jest dzięki ujściu wewnętrznemu (1). Wymiary szyjki

macicy ulegają zmianom w przebiegu cyklu życiowego kobiety, zależą od jej rodności oraz aktualnego stanu hormonalnego (2). Mimo iż szyjka macicy uznawana jest za część dolnego odcinka macicy, jej budowa histologiczna jest odmienna. Zbudowana jest ona głównie z tkanki łącznej włóknistej a układające się okrzężnie włókna mięśniówki gładkiej stanowią jedynie 10% jej objętości. Najważniejszą składową tkanki łącznej szyjki macicy stanowią włókna kolagenowe. Pozostałe jej składniki to: fibroblasty, elastyna oraz macierz pozakomórkowa. Elastyna zlokalizowana jest głównie w okolicy ujścia wewnętrznego szyjki macicy. Włókna kolagenowe typu I i III są rozproszone w obrębie szyjki macicy, podczas gdy włókna kolagenowe typu IV pozostają w ścisłym związku z naczyniami krwionośnymi oraz mięśniówką gładką (3). Wiązania, które występują pomiędzy włóknami kolagenowymi oraz cząsteczkami kolagenu nazywane są krzyżowymi i powstają pod wpływem oksydazy lipidowej. W procesie stabilizacji i zwiększania wytrzymałości sieci włókien kolagenu znaczenie ma ich wiązanie z proteoglikanami (dekorin, biglikan) oraz z białkami macierzy (trombospondyna 2) (4). Proteoglikany to cząsteczki zbudowane z białkowego rdzenia oraz łańcuchów glikozaminoglikanów (5). Są to również proteoglikany, które dzięki możliwości łączenia z cząsteczkami wody gwarantują odpowiednie uwodnienie tkanki łącznej szyjki macicy, a co za tym idzie jej odpowiednie napięcie (4,6). Kanał szyjki macicy wysłany jest nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym, zawierającym gruczoły cewkowo-pęcherzykowe wydzielające gęsty śluz,

natomiast tarczę pokrywa nabłonek wielowarstwowy płaski (1). Szacuje się, iż pod koniec ciąży gruczoły nabłonka wyściełającego kanał szyjki macicy stanowią 50% całkowitej masy szyjki macicy (7). To właśnie dzięki ich rozrostowi i przerostowi oraz wzmożonej produkcji gęstego śluzu, możliwa jest ochrona jaja płodowego przed infekcją wewnątrzmaciczną (4). Badaniom poddane są również inne mechanizmy, dzięki którym komórki gruczołowe chronią jajo płodowe np. indukcja ekspresji „Toll like” receptorów, które wiążą toksyny bakteryjne. Zawierają one znaczne stężenia cytokin i współuczestniczą w syntezie prostaglandyn i hormonów steroidowych (7-9).

Szyjka macicy - funkcja

W trakcie ciąży szyjka macicy spełnia dwie podstawowe, aczkolwiek odmienne funkcje. Po pierwsze stanowi barierę mechaniczną. Przeciwdziałając wzrastającym siłom grawitacji, związanym ze wzrostem ciężarnej macicy, zapobiega przedwczesnemu opróżnieniu jamy macicy, a więc porodowi przedwczesnemu czy też poronieniu. Chroni również jajo płodowe przed patologiczną florą bakteryjną pochwy, a więc zapobiega infekcji wstępującej. Z drugiej zaś strony progresywne zmiany jej konsystencji umożliwiają rozmiękanie, skracanie i rozwieranie szyjki macicy w terminie porodu, a tym samym otwierają kanał rodny i umożliwiają poród (7). Jeśli zmiany te mają miejsce za wcześnie prowadzą do porodu przedwczesnego bądź późnego

poronienia w mechanizmie niewydolności cieśniowo-szyjkowej. Jeśli zaś w terminie porodu nie dochodzi do skracania i rozwierania szyjki macicy, poród drogami natury może okazać się niemożliwy.

Funkcjonalny remodeling szyjki macicy zachodzący w czasie trwania ciąży, polegający na jej rozmiękaniu przy jednoczesnym zachowaniu integralności funkcji ochronnych do terminu porodu jest procesem, który rozpoczyna się już kilka tygodni po zapłodnieniu. Natomiast faza akceleracji dojrzewania szyjki macicy ma miejsce w końcowym okresie ciąży. Potwierdzają to liczne badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych (10-12).

Według Word i wsp. w przebiegu tego procesu wyróżnić można cztery fazy (7).

1. W pierwszej fazie początkowego dojrzewania (rozmiękania) szyjki macicy dochodzi tylko do zmiany jej konsystencji na bardziej miękką na skutek reorganizacji usieciowania włókien kolagenowych. Proces ten ma miejsce już w początkowych tygodniach ciąży, o czym świadczą opisywane już w połowie XIX wieku objawy Hegara czy Chedwicka, związane ze wzmożonym unaczynieniem uwodnieniem szyjki macicy, umożliwiające wczesne rozpoznanie ciąży. Prawdopodobnie proces ten jest zależny od relaksyny, hormonu białkowego, warunkującego w okresie ciąży wydłużenie więzadeł łonowych czy relaksację mięśnia macicy (13). Wykazano również, że hiperrelaksynemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego

(14).

2. Druga faza właściwego dojrzewania szyjki macicy rozpoczyna się na kilka tygodni przed porodem, kiedy nie występuje jeszcze czynność skurczowa mięśnia macicy, i prowadzi do dalszego rozmiękania i skracania szyjki macicy. Proces dojrzewania szyjki macicy jest przede wszystkim bezpośrednio związany ze zmianami jakościowymi i ilościowymi włókien kolagenu. Bardzo długo uważano, iż to degradacja włókien kolagenu pod wpływem zwiększonej aktywności kolagenazy powoduje rozmiękanie szyjki macicy (15). Obecnie, dzięki badaniom Myersa i wsp., którzy nie wykazali ilościowej różnicy w zawartości kolagenu w szyjce macicy w okresie prekoncepcyjnym i w czasie ciąży, bardziej prawdopodobne wydaje się, iż za dojrzewanie szyjki macicy odpowiada rozproszenie włókien kolagenowych (zmiana jakościowa), a nie ich rozkład pod wpływem kolagenazy (16). Badania Yu i wsp. przy wykorzystaniu mikroskopu elektronowego potwierdzają wyżej wymienioną tezę (17). Wykazano, iż to wzrost stężenia hydrofilowych glikozaminoglikanów odpowiada za rozproszenie włókien kolagenowych i zwiększoną ich rozpuszczalność, a tym samym za większe uwodnienie tkanek. Wzrost stężenia hialuronianu osłabia interakcje kolagenu z fibronektyną, natomiast zmniejszenie stężenia dekorinu destabilizuje strukturę kolagenu. Oba te zjawiska sprzyjają rozproszeniu włókien kolagenowych i zwiększonemu uwodnieniu tkanek.

3. W trzeciej fazie przekształceń strukturalnych szyjki macicy, która ma

miejsce podczas właściwego porodu, przy regularnej czynności skurczowej dochodzi do rozwierania szyjki macicy. Proces ten mediowany jest przez leukocyty oraz enzymy z grupy kolagenaz i proteaz – głównie metaloproteinazy (18,19). Prawdopodobnie zwiększone stężenie hialuronianu aktywuje makrofagi (poprzez receptory CD44, znajdujące się na szyjce macicy), które uwalniają interleukiny, głównie IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 oraz czynnik nekrotyzujący guza TNF alfa (20). Substancje te z kolei aktywują proces syntezy prostaglandyn z kwasu arachidonowego pod wpływem fosfolipazy A. Uważa się, iż to działanie prostaglandyn bezpośrednio zwiększa aktywność kolagenaz. Pozostaje to w zgodzie z teorią indukcji porodu przedwczesnego przez czynnik zakaźny, gdzie kaskada kwasu arachidonowego aktywowana jest przez czynnik zakaźny, czyli głównie bakterie beztlenowe (21,22). Teorię tę potwierdzają również badania poświęcone wpływowi prostaglandyn oraz ich analogów podawanych miejscowo w celu stymulacji dojrzewania szyjki macicy (23,24). Z drugiej zaś strony Bengtsson i Batra uważają, iż za uruchomienie kaskady kwasu arachidonowego i syntezę prostaglandyn odpowiada wzmożone napięcie mięśnia macicy, a tym samym jego niedotlenienie (25).

4. Czwarty etap zmian to okres naprawczy, który zachodzi w początkowym okresie połogu i polega na przywróceniu wyjściowej integralności i spoistości szyjki macicy. Zmniejsza się wtedy stopień uwodnienia szyjki macicy, odbudowie ulega zwarta struktura tkanki łącznej, cofają się wszystkie składowe

miejscowej reakcji zapalnej.

Na dojrzewanie szyjki macicy wpływ ma prawdopodobnie również wiele substancji neurohormonalnych. W chwili obecnej nadal prowadzone są badania, których celem jest wyjaśnienie mechanizmów ich działania.

Ze względu na obecność receptorów estrogenowych w obrębie szyjki macicy, przeprowadzono badania nad wpływem estrogenów na jej tkankę. Uważa się, iż podanie estrogenów wpływa pozytywnie na proces dojrzewania szyjki macicy poprzez stymulację wydzielania kolagenaz i prostaglandyn. Potwierdza to badanie Pinto i wsp. z roku 1965 z wykorzystaniem 17-B-estradiolu (26). Natomiast działanie progesteronu na szyjkę macicy nie jest jednoznaczne. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, iż proces dojrzewania szyjki macicy jest u nich poprzedzony znamienym spadkiem stężenia krążącego we krwi progesteronu (27). Nie wykazano takiej zależności u człowieka. Badanie przeprowadzone przez Anthonego i wsp. nie wykazało ani wpływu stymulującego ani hamującego dojrzewanie szyjki macicy (28).

Z drugiej zaś strony badania z użyciem antagonistów progesteronu wykazały ich jednoznaczny wpływ na dojrzewanie szyjki macicy, aczkolwiek nie udało się precyzyjnie wyjaśnić mechanizmu odpowiedzialnego za ten proces (29,30). Postuluje się, iż jest on mediowany przez prostaglandyny, a polega na zmianach w ekspresji izoform receptorów dla progesteronu jak i zmianach metabolizmu samego progesteronu i estrogenów (31,32). Metaanaliza Dodda

i wsp. z roku 2006 wykazała zmniejszenie częstości porodu przedwczesnego w grupie pacjentek wysokiego ryzyka porodu przedwczesnego leczonych preparatami progesteronu. Podobnie badanie DeFranco i wsp. z roku 2007 wskazało na zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego w grupie kobiet ze skróconą szyjką macicy, które stosowały dopochwową formę progesteronu (33).

Podsumowując, należy stwierdzić, że dokładne zrozumienie procesów powodujących rozmiękanie, skracanie i rozwieranie szyjki macicy jest niezbędne, aby móc im zapobiegać, jeśli mają miejsce przed terminem porodu i w konsekwencji prowadzą do późnego poronienia bądź porodu przedwczesnego. Poród przedwczesny to jeden z ważniejszych problemów współczesnego położnictwa. Związany jest on z długotrwałą, często specjalistyczną opieką nad dzieckiem i wywiera ogromny wpływ na życie pojedynczych rodzin, społeczeństwa oraz funkcjonowanie systemu opieki medycznej. Ważne jest zatem dokładne poznanie jego etiopatogenezy oraz wypracowanie narzędzi diagnostycznych, które pomogą prawidłowo identyfikować pacjentki z grupy ryzyka.

Poród przedwczesny - definicja, epidemiologia i etiologia

Poród przedwczesny, zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia z roku 1977, określany jest jako urodzenie noworodka po 22. tygodniu (154).

dniu), a przed ukończonym 37. tygodniem (259. dniem) trwania ciąży, licząc od pierwszego dnia ostatniego cyklu miesięczkowego (8,23). Na podkreślenie zasługuje fakt, iż definicja ta bazuje wyłącznie na kryterium czasowym, a wcześniej wykorzystywany parametr masy ciała noworodka poniżej 2500g, różnicujący poród przedwczesny z porodem o czasie, czy też wartość 500 gram, rozróżniająca poród przedwczesny od poronienia, w chwili obecnej mają głównie znaczenie historyczne, a stosowane są jedynie w przypadku nieznanego bądź wątpliwego wieku ciążowego.

W oparciu o dane Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2010 szacuje się, iż na 135 milionów żywych urodzeń 15 milionów noworodków urodziło się przedwcześnie, zatem częstość porodu przedwczesnego na świecie wynosi 11,1%, w Europie około 10%, a w USA około 12% (34). W Polsce w roku 2010 urodziło się 413000 dzieci, z czego przedwcześnie ponad 27 tysięcy, co stanowi 6,7 % wszystkich porodów. Zatem przedwcześnie w naszym kraju rodzi się około 75 noworodków dziennie. Podsumowując, od 2000 roku w Polsce (6,64%), a w krajach wysoko rozwiniętych od lat 90-tych obserwuje się powolny, aczkolwiek stały wzrost częstości porodów przedwczesnych (35,36).

W odniesieniu do kryterium czasowego, czyli wieku ciążowego, w którym dochodzi do porodu, wyróżniono 3 podgrupy porodu przedwczesnego:

- *) skrajnie przedwczesny (extremely preterm) - przed 28. tygodniem ciąży
- *) bardzo przedwczesny (very preterm) - przed 32. tygodniem ciąży

*) umiarkowanie przedwczesny (moderatey preterm) - pomiędzy 33. a 36. tygodniem ciąży (37). Dzieci urodzone pomiędzy 34. a 36. tygodniem ciąży w piśmiennictwie klasyfikowane są jako „późne wcześniaki” (LPI – Late Preterm Infants).

Kliniczna klasyfikacja porodu przedwczesnego pozwala na wyróżnienie trzech jego faz, od zagrażającego porodu przedwczesnego (niespecyficzne objawy oraz niejednolite kryteria diagnostyczne), poprzez poród przedwczesny w toku, do porodu przedwczesnego dokonanego (25). Kryteria definiujące poród przedwczesny w toku również nie są jednoznaczne. Powszechnie uznawane są te zaproponowane przez Gonika w 1986 roku, czyli udokumentowane skurcze mięśnia macicy 4 na 20 minut, jak i udokumentowane zmiany szyjki macicy lub skrócenie szyjki macicy o 80% lub rozwarcie szyjki 2 cm (38). Inne definicje mówią zaś o postępującym skracaniu i rozwieraniu szyjki macicy, przy częstoci skurczów co 7-10 minut (39).

W wyniku rozwinięcia się samoistnej, przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy dochodzi do porodu przedwczesnego samoistnego, określanego jako „idiopatyczny”, stanowiącego około 50% ogólnej liczby porodów przedwczesnych.

Inną przyczyną porodu przedwczesnego spontanicznego jest przedterminowe, przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego, stanowiące 20-30% porodów przedwczesnych. W ciągu dziesiątek lat dzięki badaniom

Papiernika, Berkowitza, Czekanowskiego, Bigirimana, Giffei'a i Fedricka lista czynników ryzyka porodu przedwczesnego uległa rozszerzeniu i wielokrotnym modyfikacjom. Obecnie znajdują się na niej: poród przedwczesny bądź późne poronienie w wywiadzie, odstęp pomiędzy kolejnymi ciążami krótszy niż 12 miesięcy, ciąża mnoga, infekcje (szczególnie zakażenie układu moczowo-płciowego), zapłodnienie pozaustrojowe, stan po konizacji szyjki macicy, stresująca lub ciężka praca fizyczna, pochodzenie afro-amerykańskie, niska masa ciała przed ciążą, palenie papierosów, niski status społeczno-ekonomiczny, wiek poniżej 18 i powyżej 35 lat.

W 20-30% porodów przedwczesnych ciąża kończona jest na jej wcześniejszym etapie, czy to drogą cięcia cesarskiego, czy też indukcji porodu, ze względu na wskazania matczyne bądź płodowe (40-44). Obecnie głównym płodowym czynnikiem odpowiedzialnym za wcześniejszą indukcję porodu jest ciężkie, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu. Do wskazań matczynych zaś możemy zaliczyć: niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze, choroby metaboliczne – głównie cukrzyca, czy też choroby immunologiczne - głównie zespół antyfosfolipidowy(45).

Poród przedwczesny - patogeneza

Postulowana do tej pory patogeneza porodu przedwczesnego zakładała, iż jest to proces oparty na identycznych mechanizmach co poród o czasie, ale

zainicjowanych na zbyt wczesnym etapie ciąży (46). W roku 1997 Romero i wsp. po raz pierwszy zaproponowali inne wyjaśnienie zjawiska porodu przedwczesnego, które stanowiło rozszerzenie wcześniejszych założeń (47,48). Autorzy zaproponowali termin „wspólnej drogi porodu” - „the common pathway of parturition”, która definiowana jest jako anatomiczne, biochemiczne, immunologiczne, endokrynologiczne czy też kliniczne procesy, zachodzące w obrębie jednostki maczyno- płodowej w trakcie porodu, zarówno o czasie jak i przedwczesnego.

W skład „wspólnej drogi porodu” wchodzi trzy główne komponenty:

- a) czynność skurczowa mięśnia macicy
- b) dojrzewanie szyjki macicy
- c) pęknięcie błon płodowych.

Do tej pory zidentyfikowano tylko jeden czynnik - prostaglandyny, mający zdolność aktywacji trzech w/w składowych porodu. Potwierdzają to badania z ich zastosowaniem w indukcji poronienia, określaniu stężenia prostaglandyn w płynie owodniowym, terapii z zastosowaniem indometacyny lub aspiryny (49). W przypadku porodu w terminie jednocześnie aktywowane są wszystkie składowe „wspólnej drogi porodu”.

Zgodnie z teorią z roku 2006 zaproponowaną przez Romero i wsp. poród przedwczesny ma być następstwem „patologicznej aktywacji” pojedynczej

składowej tej drogi. W wyniku indywidualnej aktywacji poszczególnych składowych „wspólnej drogi porodu” dochodzi do określonych nieprawidłowości: niewydolności cieśniowo-szyjkowej, przedterminowego, przedwczesnego odpływania płynu owodniowego, czy też wygenerowania regularnej czynności skurczowej mięśnia macicy. Następnie, po różnie długim okresie utajenia, pobudzone są pozostałe elementy drogi porodu i ostatecznym efektem jest urodzenie wcześniaka. Wśród bardzo licznych, niepowiązanych ze sobą czynników odpowiedzialnych za inicjalizację kaskady porodu przedwczesnego wymienia się: czynniki zakaźne, niedokrwienie maciczno-łożyskowe, stres matczyno-płodowy, nadmierne rozciągnięcie mięśnia macicy, reakcje alergiczne, choroby szyjki macicy oraz zaburzenia endokrynologiczne (50).

Coraz częściej podkreśla się też udział osobniczych predyspozycji genetycznych w patogenezie porodu przedwczesnego. Na zwiększenie bądź zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego wpływ wywiera unikatowa, osobnicza kompozycja genetyczna (geny i ich polimorfizmy) w korelacji z czynnikami środowiskowymi. Tezę tę potwierdzają doniesienia o zwiększonym ryzyku porodu przedwczesnego u kobiet rasy czarnej, a także u tych, które urodziły przedwcześnie i same były urodzone przedwcześnie (51).

Reasumując, autorzy wprowadzili pojęcie „zespołu porodu przedwczesnego” w celu podkreślenia zróżnicowanej etiologii i skomplikowanej

patogenezy porodu przedwczesnego.

Poród przedwczesny - diagnostyka

W przypadku ciężarnych z objawami porodu przedwczesnego, w zależności od stopnia ich nasilenia i zaawansowania samego porodu możliwe są działania zapobiegawcze bądź przedporodowa farmakoterapia płodu. Rozpoznanie porodu przedwczesnego opiera się przede wszystkim na badaniu ginekologicznym rodzącej oraz ocenie czynności skurczowej mięśnia macicy i w przypadku porodu przedwczesnego w toku nie budzi wątpliwości. Natomiast w każdym innym przypadku wdrożenie odpowiednich działań prewencyjnych bądź leczniczych w dużej mierze zależy od doświadczenia klinicysty oraz dodatkowych możliwości diagnostycznych, którymi dysponuje. Możliwości te pozostają ograniczone, a zatem prawidłowa selekcja pacjentek z realnym ryzykiem porodu przedwczesnego również.

Jednym z ocenianych parametrów w przypadku zagrożenia porodem przedwczesnym jest wspomniana analiza czynności skurczowej mięśnia macicy. Powtarzające się co około 20 minut skurcze wskazują na zagrożenie porodem przedwczesnym, jednak jak pisze Czajkowski „ w praktyce klinicznej działania terapeutyczne niejednokrotnie podejmowane są przy skurczach znacznie rzadszych lub przy zgłaszanych przez ciężarną dolegliwościach bólowych” (52).

Istnieje duża grupa ciężarnych, zgłaszających skurcze macicy, u których nie dochodzi do zmian w obrębie szyjki macicy i u których poród następuje o czasie. Weryfikacja wpływu czynności skurczowej mięśnia macicy na stan szyjki macicy polega na jej badaniu palpacyjnym oraz ultrasonograficznym. Możliwości diagnostyczne jakie oferują wymienione metody zostaną omówione dokładnie poniżej w części dotyczącej diagnostyki szyjki macicy.

Próba znalezienia markerów biochemicznych, których poziom pozytywnie korelowałby z ryzykiem porodu przedwczesnego nie powiodła się. Co prawda istnieją publikacje wskazujące na korelację pomiędzy stężeniem pewnych substancji u matki a ryzykiem porodu przedwczesnego, jednak systematyczny przegląd doniesień naukowych (w przeciągu ostatnich 40 lat przeanalizowano 116 biomarkerów) ujawnia, iż substancje te często charakteryzują się zbyt niską czułością, swoistością bądź wykrywane są zbyt późno. Najwięcej opracowań poświęconych jest fibronektynie płodowej, której stężenie określone jest w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, jednak stanowisko Cochrane Database pozostaje niezmiennie od lat i nie rekomenduje tej metody do powszechnego użytku klinicznego, ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających jej skuteczność (53).

Poród przedwczesny - zapobieganie i leczenie

Dzięki znajomości czynników ryzyka porodu przedwczesnego jesteśmy w stanie zidentyfikować grupę pacjentów, u których działania profilaktyczne mogą odnieść korzyści. Spośród licznych działań prewencyjnych, z założenia mających zapobiegać porodowi przedwczesnemu, najlepiej udokumentowany efekt działania posiadają dwa: zaprzestanie palenia przez ciężarną (54) oraz wdrożenie leczenia lewotyroksyną w przypadku niedoczynności tarczycy (55). Jednym z najczęstszych zaleceń lekarskich w przypadku zagrożenia porodem przedwczesnym jest ograniczenie aktywności fizycznej przez ciężarną i reżim łóżkowy. Przegląd bazy Cochrane z roku 2014, dokonany przez Piso i wsp. nie dostarczył dowodów na efektywność takiego działania. W chwili obecnej brakuje dowodów na to, aby reżim łóżkowy wydłużał czas trwania ciąży czy to bliźniaczej czy pojedynczej (56,110).

Redukcję ryzyka wykazano jedynie w grupie ciężarnych z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego (57). Natomiast na przedłużenie czasu trwania ciąży może wpływać zmiana nawyków żywieniowych np. dieta bogato białkowa, odpowiednia suplementacja magnezu, cynku oraz kwasy omega-3 (58,59,60,61).

Profilaktyczna antybiotykoterapia w grupie kobiet z porodem przedwczesnym zagrażającym, zgodnie z wynikami badania ORACLE II nie jest zalecana (62), tym bardziej, że istnieją doniesienia o efektach ubocznych

u noworodków matek, u których w czasie ciąży zastosowano antybiotykoterapię. Należą do nich: zwiększone ryzyko martwiczego zapalenia jelit oraz dziecięce porażenie mózgowie (63). Antybiotykoterapia powinna być wdrożona w przypadku infekcji manifestujących się klinicznie bądź potwierdzonych badaniami laboratoryjnymi w tym mikrobiologicznymi (64). Kontrowersje budzi leczenie metronidazolem. Z jednej strony jest to lek pierwszego rzutu w leczeniu bakteryjnej waginozy, a z drugiej w grupie ciężarnych z bezobjawową infekcją rzęsistkiem pochwowym wykazano, iż podczas leczenia metronidazolem ryzyko porodu przedwczesnego wzrastało (65).

Rekomendacje większości krajów, na podstawie metaanalizy obejmującej sześć randomizowanych badań klinicznych, zalecają profilaktyczne stosowanie progesteronu i pochodnych w ciążach wysokiego ryzyka porodu przedwczesnego (przebyty poród przedwczesny, poronienia nawracające) oraz u ciężarnych ze skróconą szyjką macicy. Jako że pierwsze dobrze udokumentowane badania dotyczące stosowania preparatów progesteronu pochodzą z roku 2003, nadal analizowana jest ich skuteczność. Pojawiają się jednak doniesienia kwestionujące skuteczność progesteronu w profilaktyce PTB (66). Nie udało się też wykazać skuteczności preparatów progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego w ciążach bliźniaczych (67,103).

Skuteczność założenie szwu okrężnego na szyjkę macicy, jak i jego

nieinwazyjna alternatywa, czyli pessar w prewencji porodu przedwczesnego pozostają tematem licznych, randomizowanych badań. Najnowsze doniesienia naukowe Iamsa oraz Alfirevica wskazują na statystycznie istotne zmniejszenie częstości porodu przedwczesnego w grupie pacjentek wysokiego ryzyka porodu przed czasem z założonym szwem okrężnym (68,69). Sakai i wsp. wykazali zmniejszoną skuteczność szwu okrężnego w grupie pacjentek, u których jednocześnie stwierdzano wysoki poziom interleukiny 8 w szyjce macicy. Wynika z tego, że istotne jest wyeliminowanie czynnika infekcyjnego w obrębie dróg rodnych ciężarnej przed zakwalifikowaniem pacjentki do założenia szwu okrężnego (70).

W przypadku realnego zagrożenia porodem przedwczesnym, celem przedłużenia czasu trwania ciąży stosuje się leki hamujące czynność skurczową mięśnia macicy. Założeniem leczenia tokolitycznego jest przedłużenie czasu trwania ciąży przynajmniej o 48 godzin, aby możliwe było zastosowanie leczenia stymulującego dojrzałość płuc płodu oraz transport „in utero” pacjenta do ośrodka referencyjnego odpowiedniego stopnia (71). Działanie wielu leków wydłużające czas trwania ciąży odpowiednio o 24, 48 godzin wykazano dla beta mimetyków, antagonistów receptora oksytocyny, blokerów kanału wapniowego czy inhibitorów cyclooksygenazy (72).

Biorąc pod uwagę brak selektywności działania większości tokolityków i związanych z tym licznych efektów ubocznych, a z formalnego punktu

widzenia brak wytycznych dotyczących wyboru leku pierwszego rzutu oraz brak rejestracji urzędowej (blokerów kanału wapniowego i inhibitorów cyklooksygenazy) do leczenia porodu przedwczesnego, wybór leczenia każdorazowo powinien być rozpatrywany indywidualnie.

Poród przedwczesny – konsekwencje

Przytoczone stwierdzenia i dane liczbowe nabierają szczególnego znaczenia w kontekście potencjalnych konsekwencji osobniczych, społecznych i ekonomicznych, jakie niesie za sobą poród przedwczesny. W oparciu o „The Global Action Report on Preterm Birth” poród przedwczesny jest niezależnym, pojedynczym czynnikiem odpowiedzialnym za śmierć 35% noworodków spośród 3,1 miliona zgonów w tej grupie (73). Ryzyko zgonu jest tym większe im poród wystąpił wcześniej. Tezę tę potwierdzają wyniki badania EPICure 2 z roku 2008. Wykazano w nim, iż przeżycie noworodków urodzonych w 24. tygodniu ciąży wynosi 47%, a tych z 25. tygodnia ciąży 67%. Natomiast w innym badaniu z roku 2010 Manktelow i wsp. określili szanse na przeżycie dzieci urodzonych w 28. tygodniu ciąży powyżej 90% (74,75).

W perspektywie wieloletniej wcześniactwo wywiera wpływ przede wszystkim na tych, którzy przeżyli, długoterminowo obniżając ich potencjał osobniczy. Im poród występuje na wcześniejszym etapie ciąży, tym ryzyko

powikłań zarówno wczesnych jak i późnych jest większe. Na liście potencjalnych powikłań wczesnych znajdują się zaburzenia związane z niedojrzałością i niedorozwojem każdego z układów i narządów: oddechowego (zespół zaburzeń oddychania, bezdech), nerwowego (krwawienia wewnątrzczaszkowe, leukomalacja okołokomorowa), krążeniowego, pokarmowego (martwicze zapalenie jelit), czy też narządu wzroku (retinopatia wcześniacza) i słuchu.

W dalszej perspektywie, konsekwencją zaburzeń wczesnych jest ich wpływ na rozwój długoterminowy. Greenough podaje, iż nawet 40% dzieci urodzonych przed 32. tygodniem ciąży cierpi na przewlekłe choroby płuc. Stopień ich nasilenia jest różny, od zmniejszonej tolerancji wysiłku po konieczność stosowania domowej terapii tlenem (73). W grupie noworodków urodzonych przed 28. tygodniem trwania ciąży u 8,5% rozwija się dziecięce porażenie mózgowie (76), choć według innych szacunków w grupie wcześniaków z 25. i 26. tygodnia ciąży jest to aż 19% (77). Brak jest danych statystycznych co do częstości zaburzeń neurologicznych, takich jak: zaburzenia funkcji poznawczych, zachowania, w tym problemy emocjonalne czy też trudności w nauce. W grupie dzieci urodzonych skrajnie przedwcześnie u 25% stwierdza się wysoką krótkowzroczność bądź ślepotę (78). Doyle podaje iż od 5 do 10% w/w dzieci w wieku 5 lat cierpieć będzie na różnego stopnia zaburzenia słyszenia (79). Wśród późnych powikłań wymienia się ponadto: nadciśnienie

tętnicze, astmę, otyłość w wieku dorosłym.

Podsumowując, poród przedwczesny jest jednym z częstszych powikłań ciąży, obarczonych ryzykiem długotrwałych konsekwencji dla „małego pacjenta”, jego otoczenia a także systemu opieki zdrowotnej. Potwierdzają to przytoczone powyżej dane, które wskazują na brak obiektywnych metod i jednoznacznych kryteriów diagnostycznych tego schorzenia a także ograniczone możliwości lecznicze. W tej sytuacji bardzo ważne wydaje się być opracowanie instrumentów diagnostycznych, które umożliwiłyby i ułatwiły prawidłową kwalifikację ciężarnych do grupy wysokiego lub niskiego ryzyka porodu przedwczesnego.

Szyjka macicy – diagnostyka

Szyjkę macicy i stopień jej dojrzałości oceniamy podczas badania ginekologicznego, używając skali punktowej Bishopa. Wprowadzona do użytku w 1964 roku skala numeryczna, jako narzędzie służące do oceny szansy powodzenia elektywnej indukcji porodu, nadal jest szeroko wykorzystywana (80). Ocenia ona poszczególne właściwości szyjki macicy: stopień skrócenia, rozwarcie, konsystencję, zaawansowanie części przodującej płodu w kanale rodnym oraz położenie szyjki macicy, przyznając im wartości punktowe w zakresie 0-3 punktu, co maksymalnie pozwala na uzyskanie 13 punktów.

W roku 1966 skala uległa modyfikacji przez Burnetta. Każdy z parametrów mógł być oceniany maksymalnie na 2 punkty (81). Obecnie obie skale punktowe używane są wymiennie, obie też znane są pod nazwiskiem Bishopa. Szyjka dojrzała, czyli gotowa do porodu to szyjka oceniana na 9 lub 6 punktów odpowiednio w skali 13 i 10 punktowej (80,81). Potwierdzają to badania porównujące wynik elektywnej indukcji porodu w zależności od punktacji szyjki macicy ocenianej w skali Bishopa. Ryzyko niepowodzenia indukcji porodu i konieczności wykonania cięcia cesarskiego wzrasta w grupie kobiet z niską punktacją (82,83,84). Jednak najnowsza metaanaliza z 2013 roku przeprowadzona na 13.757 kobiet przez Kolkmana i wsp., wykazuje, iż skala Bishopa jest słabym czynnikiem predykcyjnym sukcesu indukcji porodu (85). Inne skale oceny szyjki macicy - Nixona oraz Salinga, nie przyjęły się w praktyce klinicznej.

Mimo iż nadal szeroko wykorzystywana, czy to do przewidywania wyniku indukcji porodu, czy też ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego, skala Bishopa pozwala tylko na subiektywną ocenę parametrów szyjki macicy i zależy od umiejętności i doświadczenia badającego. Najbardziej newralgicznym parametrem oceny stanu szyjki macicy okazuje się być jej konsystencja. Jej ocena najsłabiej również koreluje z wynikami położniczymi, w tym z powodzeniem indukcji porodu (86).

Pierwszą metodą biofizyczną zastosowaną do oceny szyjki macicy w czasie

ciąży była ultrasonografia (87), wprowadzona do użytku klinicznego w drugiej połowie lat 80-tych. Obecnie rutynowo wykonywanym badaniem długości kanału szyjki macicy, jak i rozwarcia ujścia wewnętrznego jest badanie przezpochwowe. Fundacja Medycyny Płodowej zaleca dokonywanie trzykrotnego pomiaru w trakcie 2-3 minutowego badania, przy opróżnionym pęcherzu moczowym (88). Badanie przezbrzuszne, przy wypełnionym pęcherzu moczowym może zawyżać pomiar długości szyjki macicy, natomiast przy skróconej szyjce nie zawsze pozwala na jej pełną wizualizację.

Długość kanału szyjki macicy w I i II trymestrze trwania ciąży prawidłowej przyjmuje wartości stałe i wynosi średnio 43 ± 9 mm. Fizjologicznie skrócenie wymiaru szyjki macicy ma miejsce po 30-tym tygodniu trwania ciąży, średni pomiar długości kanału szyjki macicy wynosi wówczas odpowiednio 36 ± 9 mm (89,90). W trakcie badania ultrasonograficznego można zaobserwować także inne cechy szyjki macicy. Fizjologicznie kanał szyjki macicy wraz z ujściem wewnętrznym przyjmują kształt litery T, oznacza to, iż zarówno ujście wewnętrzne, jak i zewnętrzne kanału szyjki macicy są zamknięte.

Ocenianemu ultrasonograficznie skróceniu długości kanału szyjki macicy towarzyszą często dodatkowe markery ultrasonograficzne. Zaliczyć do nich możemy: zmianę kształtu ujścia wewnętrznego, które to przyjmować może kształt litery Y, V bądź U, objaw wpuklania błon płodowych do górnej części kanału szyjki macicy czy też występujący przy znacznie skróconej szyjce

macicy obraz hiperechogenego obszaru w obrębie płynu owodniowego w okolicy ujścia wewnętrznego (91,92).

Ocena długości kanału szyjki macicy jak i innych markerów ultrasonograficznych znalazła oczywiście zastosowanie kliniczne. Od lat trwają badania starające się wykazać korelację pomiędzy uzyskanymi pomiarami a ryzykiem porodu przedwczesnego (93). Przegląd bazy Cochrane z roku 2009 (tylko 5 badań z lat 1966-2008 spełniało kryteria włączenia do analizy) nie zaleca skriningowej oceny szyjki macicy badaniem przezpochwowym w grupie pacjentek niskiego ryzyka, wskazując na brak wystarczających dowodów potwierdzających przydatność badania (94). Zaś najnowsze opracowania wskazują, iż ultrasonograficzna ocena długości szyjki macicy jest badaniem przydatnym w szacowaniu ryzyka porodu przedwczesnego, które to ryzyko jest tym większe im dłuższa jest szyjka macicy. Fundacja Medycyny Płodowej zaleca to badanie jako skrining w populacji niskiego ryzyka pomiędzy 22. a 24. tygodniem ciąży (88). Trudności interpretacyjne przeprowadzanych badań wynikają z faktu przyjmowania różnych wartości długości kanału szyjki macicy (od 15 do 30 mm) jako punktu odcięcia. Wielgoś i wsp. wykazali już stopniowy wzrost ryzyka porodu przedwczesnego przy długości szyjki macicy poniżej 35 mm (95). Obecnie długość kanału szyjki macicy poniżej 25 mm pomiędzy 14. a 24. tygodniem ciąży (czyli poniżej 10 percentyla) uważana jest za nieprawidłową (96). Szacuje się, iż w grupie

pacjentek z szyjką macicy krótszą niż 15 mm, przynajmniej 30% ciężarnych urodzi przed 34. tygodniem ciąży (88,97).

Predykcja wystąpienia porodu przedwczesnego wzrastała, aczkolwiek nieznacznie, jeśli pomiar długości szyjki macicy korelowany był z innymi zmiennymi, na przykład z danymi z wywiadu (przebyte poronienie bądź poród przedwczesny, interwencja chirurgiczna w obrębie szyjki macicy, wada macicy, palenie tytoniu) (98,99).

Spośród innych markerów ultrasonograficznych współistniejących ze skracaniem się szyjki macicy wykazano, iż szerokość ujścia wewnętrznego jest jednym z prognostyków porodu przedwczesnego. Szerokość powyżej 15-16 mm w I trymestrze oraz 19-20 mm w II trymestrze ciąży koresponduje z niewydolnością cieśniowo-szyjkową (100). Wpuklenie błon płodowych do kanału szyjki macicy, stanowiące ponad 25% jego całkowitej długości również wydaje się być markerem przedwczesnego ukończenia ciąży (101).

Obecnie przyjmuje się, iż ultrasonograficzne pomiary długości kanału szyjki macicy jak i innych ultrasonograficznych markerów porodu przedwczesnego mają wyższą wartość predykcyjną dla pacjentek z grupy ryzyka porodu przedwczesnego niż dla całej populacji ciężarnych (102), dlatego też Towarzystwo Medycyny Płodowej zaleca w tej grupie regularne badania przesiewowe co dwa tygodnie pomiędzy 14. a 24. tygodniem ciąży (88).

Alternatywę dla ultrasonograficznego pomiaru długości szyjki macicy

może stanowić CerviLenz, urządzenie jednorazowego użytku, obecnie szeroko testowane w Stanach Zjednoczonych, służące do pomiaru części pochwowej szyjki macicy. W przeprowadzonym badaniu wielośrodkowym porównującym pomiar długości szyjki macicy przy użyciu cerwikometru (CerviLenz) i głowicy przezpochwowej wykazano podobną skuteczność obu metod w prognozowaniu wystąpienia porodu przedwczesnego. Autorzy wskazywali również na wysoką negatywną wartość predykcyjną uzyskanych pomiarów przy użyciu cerwikometru, co klinicznie pozwala na wyodrębnienie ciężarnych nie będących w grupie ryzyka porodu przedwczesnego (103,104).

W roku 2010 pojawiło się również doniesienie na temat pomiaru długości kanału szyjki macicy przy użyciu rezonansu magnetycznego. Pomiar przy użyciu MRI nie różniły się znacząco od pomiaru dokonanego głowicą przezpochwową (105).

W ostatnich latach podjęto próbę oceny objętości szyjki macicy przy użyciu techniki 3D Power Doppler. Użycie ultrasonografii trójwymiarowej w trybie VOCAL umożliwia ocenę zmian objętości szyjki macicy w przebiegu ciąży. Ravas L. i wsp. stworzyli tabelę wartości referencyjnych objętości szyjki macicy dla drugiej połowy ciąży. Wykazali nieznaczne zmniejszenie objętości szyjki macicy zarówno w grupie pierworódek jak i wieloródek dopiero w 41. tygodniu ciąży, natomiast pomiędzy 17. a 40. tygodniem ciąży objętość szyjki macicy w obu badanych grupach pozostawała stała. Autorzy nie dokonali

korelacji uzyskanych wyników z patologiami szyjki macicy w ciąży, z badania wykluczili kobiety, które urodziły przedwcześnie (106).

Kolejnym krokiem była próba wykorzystania ultrasonografii do oceny innego parametru szyjki macicy - jej konsystencji. Jak powszechnie wiadomo, medycyna od wieków posługuje się badaniem palpacyjnym pozwalającym na porównaniem twardości tkanek. Zmiany patologiczne zwykle bywają twardsze niż zmiany łagodne czy zdrowe tkanki. Jednak obszar zmian dostępnych badaniu palpacyjnemu jest ograniczony. Jak już wspomniano, ocena palpacyjna spoistości szyjki macicy przy użyciu skali Bishopa uznawana jest za wysoce subiektywną i zależy od doświadczenia oraz umiejętności badającego. Nie pozwala też na pełną ocenę diagnostyczną. I tak w przypadku zamkniętej szyjki macicy nie jest możliwa palpacyjna ocena jej części nadpochwowej, dlatego też rozpoczęto poszukiwania metody biofizycznej, która zobiektywizowałaby to badanie.

W roku 1999 Wischnik i wsp. poddali analizie obraz ultrasonograficzny szyjki macicy zarówno zdrowych ciężarnych jak i kobiet z rozpoznaniem niewydolności cieśniowo-szyjkowej, przy zastosowaniu „komputerowego programu analizy struktury – Ultra”. Pozwoliło to na stworzenie nowego parametru - TBCS (texture based cervical score). Wykazano korelację dla TBCS z oceną szyjki macicy w skali Bishopa oraz czasem jaki upłynął od badania do porodu, czyli tzw. parametrem RDOP (remaining duration of pregnancy), przy

jednoczesnym braku takiej korelacji dla oceny szyjki macicy w skali Bishopa. Kliniczna implementacja tej metody, oferującej potencjalnie lepszą predykcję czasu trwania ciąży jak i redukującej konieczność badania wewnętrznego nie powiodła się. Skomplikowany program komputerowy konieczny do jej wykorzystania znacznie ograniczył jej zastosowanie (107).

W roku 2010 Kuwata i wsp. przy użyciu podobnej aplikacji również analizowali ultrasonograficzny obraz szyjki macicy. Analizie poddali histogramy skali szarości przedniej i tylnej wargi szyjki macicy, które następnie zostały porównane z wartościami punktowymi konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa. Autorzy podkreślili, iż testowana przez nich metoda wydaje się być bardziej obiektywna w porównaniu z badaniem wewnętrznym, nie dokonali jednak korelacji uzyskanych wyników z czasem jaki upłynął od badania do porodu (108).

Lucovnik M. i wsp. w roku 2013 przedstawili konceptualny model porodu, oparty na pomiarach ilości kolagenu w obrębie szyjki macicy przy wykorzystaniu metody indukowanej światłem fluorescencji - LIF (Light-Induced Fluorescence) (109). Badania nad pomiarem zawartości kolagenu w szyjce macicy przy zastosowaniu Collascopu były już prowadzone w roku 2002 przez Garfielda i wsp.. Wykazali oni możliwość obiektywnej oceny zmian kompozycji szyjki macicy oraz podkreślili nieinwazyjność metody (110).

W roku 2014 podjęto próby oceny konsystencji szyjki macicy poprzez

badanie jej rozciągliwości, przy użyciu innowacyjnego urządzenia, nazwanego Endoflip (Endolumenal Functional Imaging Probe). Jest to sonda, na której końcu znajduje się balonik, który podczas badania wypełniany jest solą fizjologiczną. Sonda umieszczana jest w kanale szyjki macicy, a specjalne czujniki dokonują pomiaru ciśnienia w miarę wypełniania balonika. Doniesienie wstępne, opublikowane przez Hee i wsp. oparte jest na pomiarach dokonanych w grupie 11 ciężarnych. Badacze wykazali, iż zarówno w grupie 5 kobiet we wczesnej ciąży, jak i wśród 6 ciężarnych w okresie okołoporodowym najmniejszą rozciągliwością charakteryzowała się środkowa część kanału szyjki macicy (111).

Diagnostyka elastograficzna

Elastografia jest nowym narzędziem diagnostycznym, pozwalającym na ocenę właściwości mechanicznych tkanek przy użyciu ultradźwięków. Powszechnie nazywana „palpacją przez obrazowanie” pozwala na przedstawienie właściwości sprężystych tkanek, zwykle stwierdzanych badaniem palpacyjnym w formie obrazowej mapy kolorów. Pod wpływem działającej z zewnątrz siły tkanki ulegają odkształceniu i deformacji, zależnej od stopnia ich twardości, co dzięki zastosowaniu sonoelastografii przedstawione zostaje w formie elastogramów – barwnych obrazów. W zależności od mapy kolorystycznej wybranej przez osobę badającą, różnica spistości tkanek

przedstawiona jest jako różne odcienie tego samego koloru bądź jako odmienne kolory. Z fizycznego punktu widzenia, działanie elastografii opiera się na zjawisku odkształcenia tkanek pod wpływem działającej na nie siły, zdefiniowanym przez moduł Younga (E). Przedstawia on zależność pomiędzy względnym odkształceniem ocenianego materiału (ϵ) a jego naprężeniem (δ) (112,113):

$$E = \delta / \epsilon$$

W roku 2013 Europejska Federacja Ultrasonografii w Medycynie i Biologii (EFSUMAB) ogłosiła pierwsze ogólnoeuropejskie zalecenia i wytyczne dla klinicznego zastosowania elastografii, co podyktowane było faktem coraz częstszego wykorzystania i wzrastającego zainteresowania tą metodą diagnostyczną. Autorzy rekomendacji dokonali zarówno usystematyzowania wiedzy na temat dostępnych technik elastograficznych oraz możliwości ich wykorzystania, jak również ograniczeń tej metody (114,115). Zgodnie z tymi wytycznymi, w chwili obecnej wyróżniamy dwa podstawowe rodzaje elastografii: statyczną oraz dynamiczną.

W elastografii statycznej (strain elastography) w zależności od źródła zastosowanego na tkanki ucisku wyróżniamy: aktywny ucisk zewnętrzny dokonywany np. głowicą ultrasonograficzną (freehand elastography), jak i pasywny ucisk wewnętrzny, gdy wykorzystywane jest tętnienie naczyń krwionośnych lub ruchy oddechowe pacjenta (116). Ten rodzaj elastografii

znajduje szersze zastosowanie kliniczne.

W elastografii dynamicznej mapa sztywności tkanek generowana jest w wyniku: reakcji tkanek na impulsy wysyłane przez wibrującą głowicę - elastografia impulsowa (transient elastography), lub ocenę prędkości propagacji fali poprzecznej - elastografia fali poprzecznej (shear wave elastography). Wygenerowana fala poprzeczna rozchodzi się w tkance z prędkością mniejszą niż fala ultradźwiękowa i generuje mierzalne oscylacje tkanek otaczających. Dzięki wykorzystaniu tego zjawiska otrzymujemy pomiar bezwzględnej sztywności tkanek.

Wstępne doniesienia o zastosowaniu fal ultradźwiękowych w ocenie sprężystości tkanek pochodzą z lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych (1987 – Krouskop i wsp., 1990 - Parker i wsp., Lerner i wsp.). Natomiast metoda ta pierwszy raz została zdefiniowana jako sonoelastografia w roku 1991 przez Ophira i wsp. z Texas Medical School w Houston (117). Dopiero rozwój technologiczny ostatnich lat pozwolił na szersze wykorzystanie tej nowej metody diagnostycznej w medycynie – aparaty ultrasonograficzne z oprogramowaniem elastograficznym dostępne są do użytku publicznego od ponad dekady, a pierwsze urządzenia generujące elastografię fali poprzecznej stworzono w roku 2008 (118).

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia w piśmiennictwie medycznym na temat zastosowania elastografii w diagnostyce zmian sutka, tarczycy,

gruczołu krokowego, wątroby czy też trzustki (119,120,121,122,123). Opierając się na wiedzy, iż zmiany nowotworowe o charakterze złośliwym charakteryzują się większą spoistością niż zmiany łagodne czy też tkanki zdrowe, wykorzystując aplikację elastograficzną jesteśmy w stanie z większym prawdopodobieństwem je zlokalizować. Fakt ten nabiera szczególnego znaczenia w przypadku diagnostyki inwazyjnej np. biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, gdy istnieje konieczność precyzyjnego określenia miejsca nakłucia. W diagnostyce chorób sutka elastografia umożliwia bardziej precyzyjną ocenę i kwalifikację zmian radiologicznych w zakresie grup BIRADS II-IV (124).

Elastografia pomocna jest też w śródoperacyjnej lokalizacji niepalpacyjnych zmian ogniskowych, położonych w głębi narządów mięsaszowych np. w wątrobie (125). Trwają badania, oceniające skuteczność elastografii w diagnostyce przewlekłych chorób mięsaszowych wątroby. Ganne-Carrie i wsp. w badaniu przeprowadzonym na grupie 1007 chorych ocenili wartość predykcyjną wyniku dodatniego dla wykrywalności marskości wątroby na 74%, natomiast wartość predykcyjna wyniku ujemnego wynosiła 96%, wykazując tym samym przydatność elastografii w wykluczeniu choroby (126).

Wraz z upływem czasu pojawiają się kolejne informacje dotyczące prób wykorzystania elastografii, czy to w diagnostyce chorób ślinianek, jąder, trzustki, skóry, układu mięśniowo-szkieletowego, węzłów chłonnych, czy też

oceniające elastyczność ścian naczyń przy planowaniu wytworzenia przetoki do dializ (127,128,129).

Pierwsze doniesienie o zastosowaniu elastografii w dziedzinie położnictwa i ginekologii pochodzi z roku 2006. Thomas przedstawił wówczas możliwość wizualizacji szyjki macicy przy zastosowaniu aplikacji sonoelastograficznej (130). Ten sam autor już rok później wykazał, iż obrazy elastograficzne zmian złośliwych szyjki macicy różnią się od jej prawidłowych elastogramów. Autor podkreślił też brak możliwości wyróżnienia zmian o charakterze CIN (131). Preis i wsp. w roku 2011 testowali metodę w diagnostyce patologii endometrium w grupie kobiet okołomenopauzalnych. Wskazali na możliwość jej zastosowania w różnicowaniu patologii rozrostowych endometrium od prawidłowej lub atroficznej błony śluzowej (132). Było to też pierwsze doniesienie sugerujące możliwość klinicznego wykorzystania elastografii w ginekologii i potencjalnego ograniczenia liczby pacjentek poddawanych diagnostyce inwazyjnej.

W roku 2007 Yamaguchi i wsp. analizowali obraz elastograficzny szyjki macicy w trakcie ciąży i wykazali, iż jej elastyczność ulega zmianom w jej przebiegu (133). Świątkowska i Preis przeprowadzili pilotażowe badania elastograficzne szyjki macicy kobiet ciężarnych i podjęli próbę określenia możliwości praktycznego, klinicznego zastosowania uzyskanych wstępnych rezultatów. Zapoczątkowali także nowy nurt położniczych badań elastograficznych na świecie. Stworzyli tzw. index elastograficzny

(Elastography Index – EI), umożliwiającą liczbowy opis poszczególnych części szyjki macicy. W latach 2010-2012 autorzy analizowali przydatność elastograficznej oceny szyjki macicy w prognozowaniu efektu indukcji porodu oraz ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. Wykazali korelację pomiędzy elastograficznym obrazem ujścia wewnętrznego oraz współczynnikiem elastograficznym szyjki macicy a szansą powodzenia indukcji porodu. Uzyskane wyniki mogą wpłynąć na zwiększenie skuteczności prognozowania wyniku indukcji porodu oraz na wybór farmakologicznej metody indukcji porodu (134,135,136,137).

Podobne wyniki autorzy zaprezentowali w odniesieniu do predykcji wystąpienia porodu przedwczesnego: znaczącą korelację dla współczynnika elastograficznego ujścia wewnętrznego i porodu przed terminem (138). Badania nad zastosowaniem elastografii w ocenie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego podjęli również Khalil M. i wsp., Fuchs i wsp. oraz Woźniak i wsp. (139,140,141). W roku 2012 Molina i wsp. uzyskali elastogramy 112 szyjek macicy, już rok później Hernandez-Andrade i wsp. poddali analizie 1557 elastogramów szyjki macicy, natomiast w roku 2014 Fruscalzo i wsp. przebadali elastograficznie kolejne 74 pacjentki (142,143,144). Powyższe badania potwierdziły możliwość zastosowania metody w ocenie zmian konsystencji szyjki macicy w przebiegu ciąży. Wskazywały one również na wysoką powtarzalność uzyskanych wyników zarówno w analizie pomiędzy badaczami jak i u tego samego badacza.

II Cel pracy

Celem pracy jest:

1. Elastograficzna ocena zmian w konsystencji szyjki macicy w czasie ciąży.
2. Korelacja uzyskanych wyników badań elastograficznych z czasem, jaki mija od dnia badania do dnia porodu i odpowiedź na pytanie, czy elastografia oferuje wyższą wartość prognostyczną w określeniu czasu wystąpienia porodu w porównaniu z innymi metodami diagnostycznymi.
3. Ocena, czy elastografia może znaleźć zastosowanie w diagnostyce pacjentek z ryzykiem porodu przedwczesnego.

III Materiał i metoda

Badanie zostało zaplanowane jako badanie prospektywne. Realizację projektu poprzedziło uzyskanie zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym z dnia 26.05.2010.

Rekrutację pacjentek i badania ultrasonograficzne prowadzono wśród ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie pomiędzy czerwcem 2010 roku, a sierpniem roku 2011. Każdorazowo uzyskano zgodę pacjentki na udział w badaniu, w przypadku pacjentki poniżej 18 roku życia pozyskano również zgodę jej rodzica.

Wstępnie zaplanowano włączenie do badania około 200 pacjentek po ukończonym 16-tym tygodniu ciąży. Przy doborze grupy badanej założono, iż 50 procent badanych stanowić będą pierwsiastki, zaś drugą połowę wieloródki. Grupę badaną starano się również tak skonstruować, aby pacjentki hospitalizowane z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego stanowiły co najmniej 33% całości.

Założono następujące kryteria włączenia do badania:

- *) ciężarne pomiędzy 16. a 42. tygodniem ciąży
- *) ciężarne z grupy zarówno niskiego jak i wysokiego ryzyka porodu

przedwczesnego

- *) rozwarcie kanału szyjki macicy równe lub mniejsze niż 4 cm
- *) zachowana ciągłość błon płodowych
- *) zgoda pacjentki na udział w badaniu.

Wśród kryteriów wyłączenia z badania należy wymienić:

- *) przedwczesne odpływanie płynu owodniowego
- *) rozwarcie kanału szyjki macicy powyżej 4 cm
- *) brak zgody pacjentki na udział w badaniu
- *) wcześniejsze zabiegi na szyjce macicy (konizacja).

Spośród przebadanych 286 pacjentek do ostatecznej analizy zdecydowano się włączyć 145 ciężarnych, u których poród wystąpił w czasie od 0 do 149 dni od badania i był następstwem rozwinięcia się samoistnej czynności skurczowej mięśnia macicy. Z końcowej analizy wyłączono wszystkie pacjentki, u których poród był indukowany (84 przypadki) oraz wszystkie ciąży zakończone elektywnym cięciem cesarskim (38 przypadków). W przypadku 19 ciężarnych nie udało się uzyskać informacji na temat porodu, gdyż nie powróciły one do porodu do Kliniki Położnictwa.

Bezpośrednio po przyjęciu do szpitala ciężarne poddawane były badaniu wewnętrznemu, gdzie szyjka macicy oceniana była w punktowej skali Bishopa przez niezaangażowanego w wykonywanie badań ultrasonograficznych lekarza

specjalistę położnictwa i ginekologii. Palpacyjnie oceniano: stopień skrócenia szyjki macicy, jej rozwarcie oraz konsystencję, położenie szyjki macicy oraz pozycję punktu prowadzącego. Poszczególnym parametrom przyznawano wartości punktowe od 0 do maksymalnie 2 punktów. Zatem ocena szyjki macicy w skali Bishopa mogła mieścić się w przedziale od 0 do 10 punktów.

Następnie sondą dopochwową wykonywano badanie ultrasonograficzne z oceną długości kanału szyjki macicy oraz szerokości ujścia wewnętrznego, zgodnie z wytycznymi Towarzystwa Medycyny Płodowej. Przeprowadzenie badania elastograficznego możliwe było jednocześnie z badaniem ultrasonograficznym - przy użyciu tej samej głowicy transwaginalnej, wymagało jedynie zastosowania odpowiedniej aplikacji. Badanie elastograficzne wykonywano przy ustawieniach aparatu ultrasonograficznego identycznych jak dla badania 2D, obraz w skali szarości prezentowany był na ekranie aparatu ultrasonograficznego jednocześnie z obrazem elastograficznym. Po wprowadzeniu sondy ultrasonograficznej do przedniego sklepienia pochwy i uzyskaniu obrazu szyjki macicy wraz z kanałem w przekroju podłużnym, dokonaniu pomiarów ultrasonograficznych włączano aplikację elastograficzną. Obrazy elastograficzne uzyskiwano dzięki fizjologicznym ruchom oddechowym pacjentek a także pulsacji naczyń tętniczych badanej okolicy. Podczas badania nie stosowano dodatkowych ruchów ani ucisku sondą transwaginalną. W przypadku zastosowania ucisku, nadmiernych ruchów oddechowych czy kaszlu pacjentki uzyskanie elastogramu było niemożliwe - większość obrazu była

wtedy miękka, czyli czerwona.

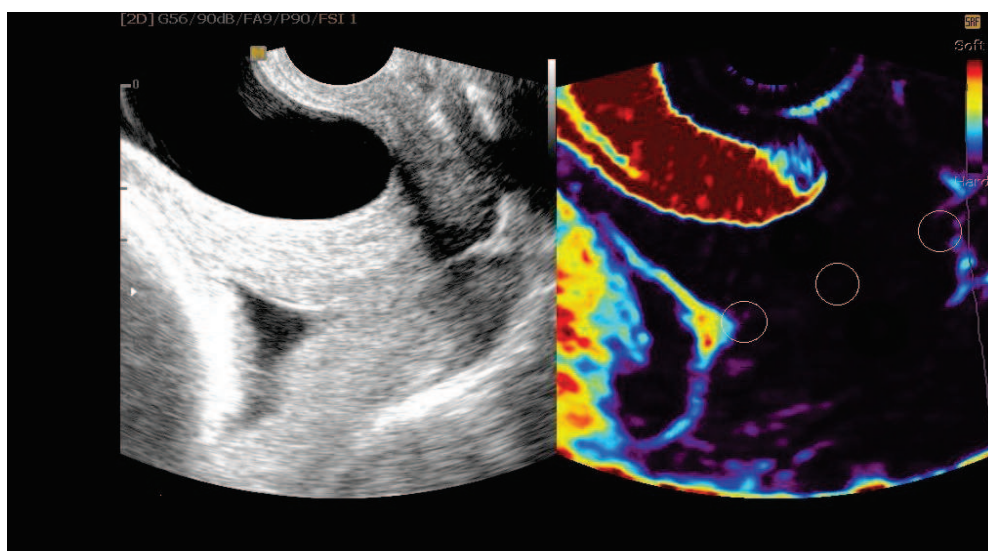
Do oceny ultrasonograficznej i elastograficznej używano aparatu Medison Accuvix V10 z oprogramowaniem ElastoScan (Medison, Seul, Korea). Uzyskane elastogramy (zwykle w liczbie dwóch lub trzech) archiwizowano w pamięci aparatu ultrasonograficznego, a następnie kopiowano na twardy dysk komputera, celem dalszej analizy, która była dokonywana przez niezależnego badacza specjalistę w dziedzinie położnictwa i ginekologii. Do oceny wybierano obraz najlepszej jakości - preferowano zdjęcia z widocznymi kośćmi czaszki płodu wizualizowanymi jako twarde, a więc fioletowe oraz z płynem owodniowym bądź moczem, kodowanym jako czerwony. Do oceny różnic konsystencji szyjki macicy wykorzystano skalę kolorów numer dwa, którą przełożono na 5 stopniową skalę liczbową, zwaną Indexem Elastograficznym - wykreowaną i opublikowaną wcześniej przez Preisa i Świątkowską, gdzie kolorowi fioletowemu (najtwardsza tkanka) odpowiadała cyfra 0, niebieskiemu - 1, zielonemu - 2, żółtemu - 3, a najbardziej miękkiej tkance, czerwonej, przypisano liczbę 4.

Do analizy przy użyciu Indexu Elastograficznego wyselekcjonowano 5 obszarów szyjki macicy, nazwanych obszarami zainteresowania (ROI - region of interest): ujście wewnętrzne i zewnętrzne a także środek kanału szyjki macicy oraz wargę przednią i tylną szyjki macicy. Każdy z wyżej wymienionych regionów w obrębie kanału szyjki macicy został oznaczony kołem o średnicy 5 mm. Analizie poddano również cały obszar wargi przedniej i tylnej szyjki

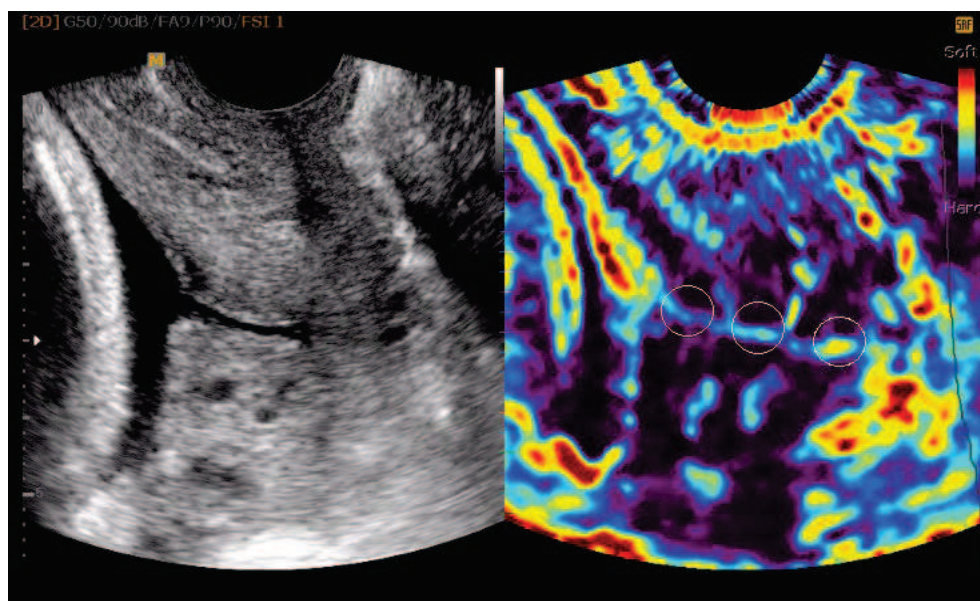
macicy. Jeśli w jego obrębie stwierdzano więcej niż jeden kolor, klasyfikowano dany obszar pod względem najwyższej stwierdzonej wartości liczbowej.

Dla przykładu: jeśli w ROI ujścia wewnętrznego szyjki macicy stwierdzano kolor fioletowy i niebieski, dany obszar opisywano wartością cyfrową 1, odpowiadającą barwie niebieskiej.

Rycina 1: Elastogram szyjki macicy, ocenionej jako twarda.



Rycina 2: Elastogram szyjki macicy, ocenionej jako miękka.



Następnie gromadzono dane na temat wieku pacjentki, daty ostatniej miesiączki, wieku ciąży, liczby wcześniejszych porodów i poronień, przyczyn obecnej hospitalizacji, daty i drogi porodu, czasu trwania poszczególnych faz porodu.

Uzyskano również informacje, czy poród rozpoczął się samoistną czynnością skurczową mięśnia macicy, był indukowany, czy też wykonano elektywne cięcie cesarskie; a także dane co do wskazań do indukcji porodu czy też cięcia cesarskiego. Wiek ciąży wyliczany był przy użyciu reguły Negellego, a w części przypadków korygowany na podstawie badania ultrasonograficznego z I trymestru.

Uwzględniając fakt, iż było to jedno z pierwszych badań nad

zastosowaniem elastografii w ocenie szyjki macicy u ciężarnych, analizie poddano wiele parametrów. Analizowano korelację pomiędzy oceną szyjki macicy w skali Bishopa, wyszczególniając jej składową - konsystencję, długością kanału szyjki macicy a Indeksami Elastograficznymi wszystkich obszarów zainteresowania. Wszystkie wyżej wymienione parametry skorelowano również z czasem, jaki upłynął od badania do dnia porodu.

Dane gromadzono w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

Do przeprowadzenia obliczeń statystycznych posłużono się komputerowym pakietem obliczeniowym opartym o język R (www.r-project.org). Do porównań pomiędzy grupami stosowano testy parametryczne lub nieparametryczne w zależności od tego, czy rozkład próby dawał podstawy do odrzucenia hipotezy o normalnym rozkładzie w populacji. Do tego celu użyto testu Shapiro-Wilka. Dla zmiennych spełniających warunki testów parametrycznych stosowano testy t-Studenta oraz w wybranych przypadkach analizę wariancji (ANOVA). Hipotezy o korelacji pomiędzy zmiennymi weryfikowano za pomocą testu korelacji r Pearson'a.

Do predykcji terminu porodu zaproponowano modele regresji liniowej ze współczynnikami wyznaczonymi metodą najmniejszych kwadratów. Dokonano analizy modelowania statystycznego, celem porównania mocy diagnostycznej sumy parametrów elastograficznych kanału szyjki macicy oraz jej oceny

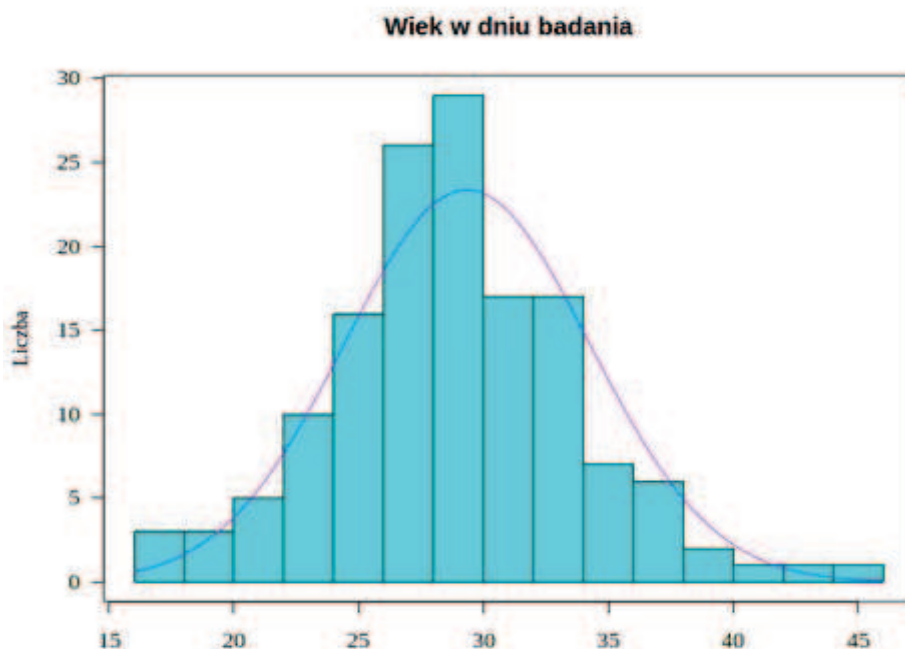
punktowej w skali Bishopa w określaniu czasu wystąpienia porodu. Skonstruowano dwa modele, w każdym z nich uwzględniono wiek ciążowy pacjentki, a dodatkową zmienną stanowiła odpowiednio wartość współczynnika elastograficznego kanału szyjki macicy lub jej ocena punktowa w skali Bishopa.

IV Wyniki

Analiza danych socjologicznych

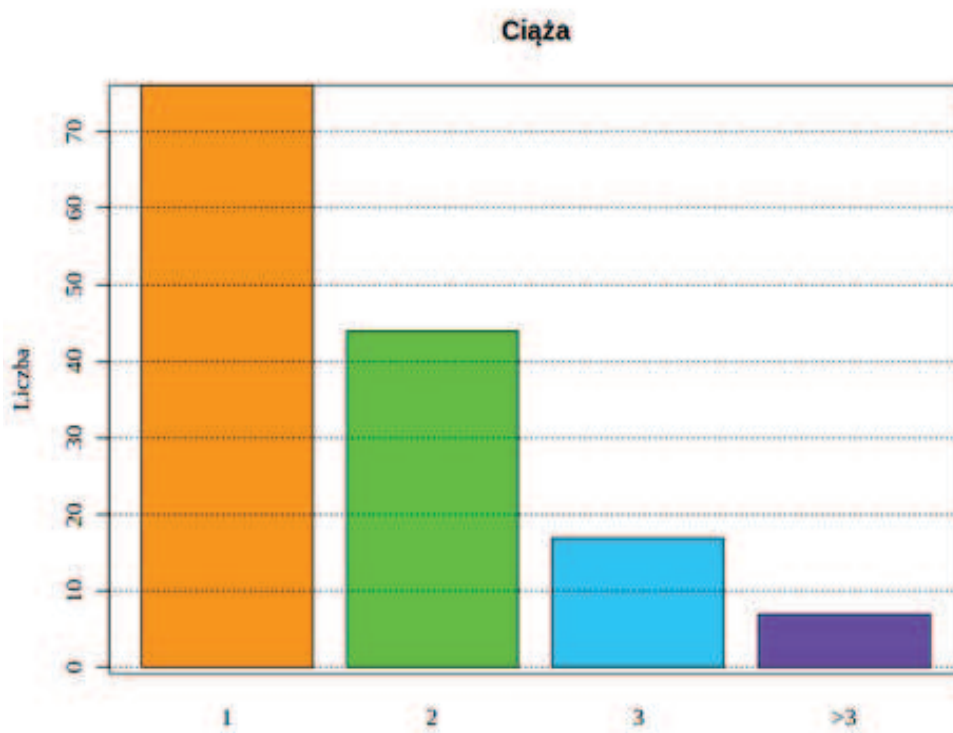
W badanej grupie ciężarnych średnia wieku wynosiła $29,3 \pm 4,9$ lat. Najmłodsza z pacjentek miała 17 lat, zaś najstarsza 45 lat. Najliczniejszą grupę stanowiły ciężarne w wieku 24 - 34 lata.

Rycina 3: Rozkład wieku ciężarnych w dniu badania.



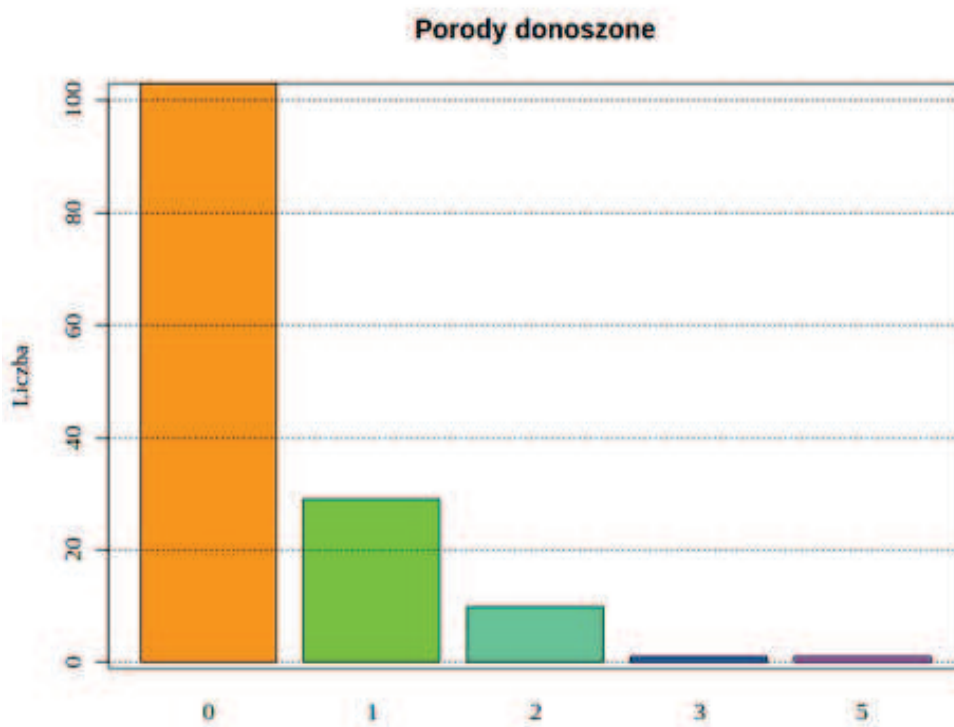
W analizowanej grupie pierwiastki stanowiły 52,8%, ciężarne w drugiej ciąży 30,6%, w trzeciej ciąży 11,8%, powyżej trzech przebytych ciąż zgłosiło 4,8% pacjentek.

Rycina 4: Rozkład pacjentek pod względem liczby przebytych ciąż.



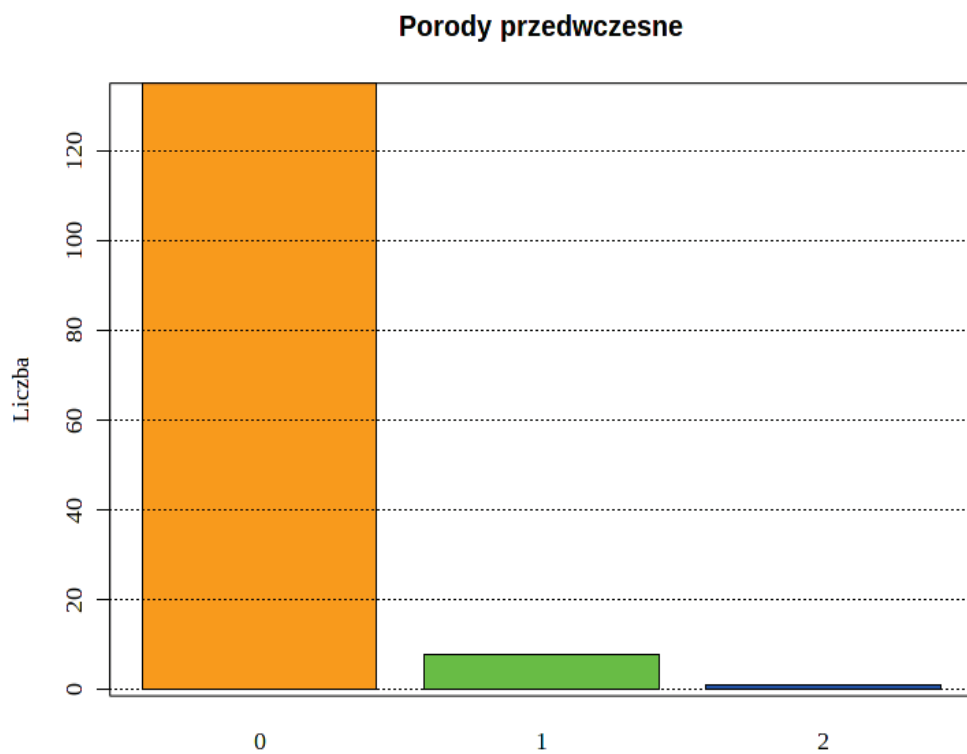
W analizowanej grupie 20,1% pacjentek przebyło 1 poród o czasie, 6,9% dwa porody w terminie i po jednej pacjentce odpowiednio 3 i 5 porodów o czasie.

Rycina 5: Rozkład pacjentek pod względem liczby przebytych porodów o czasie.



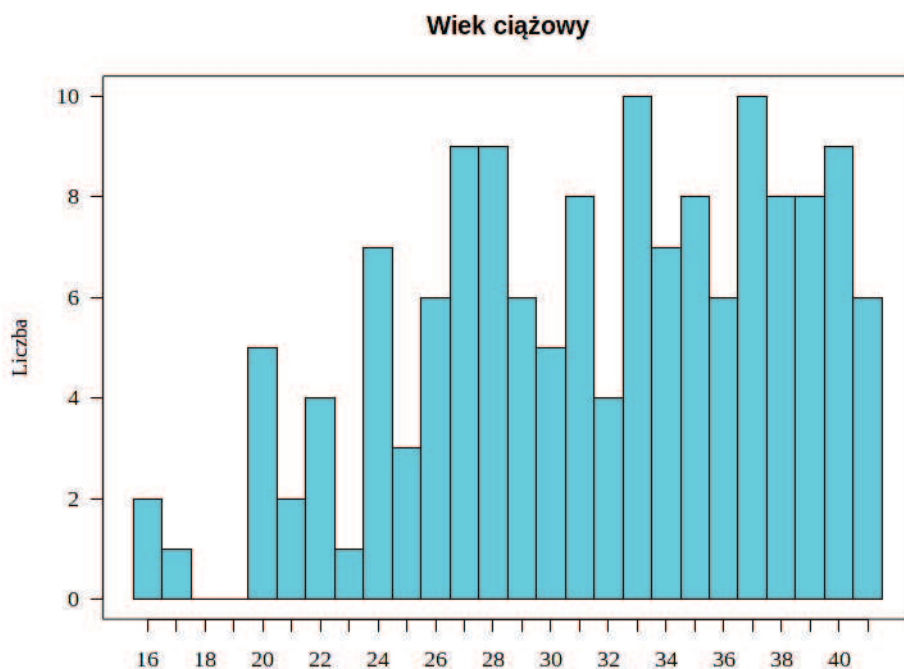
9 pacjentek, czyli 6,2% spośród wszystkich badanych podawało w wywiadzie poród przedwczesny z czego 8 ciężarnych przeżyło 1, a 1 dwa porody przedwczesne.

Rycina 6: Rozkład pacjentek pod względem liczby przeżytych porodów przedwczesnych.



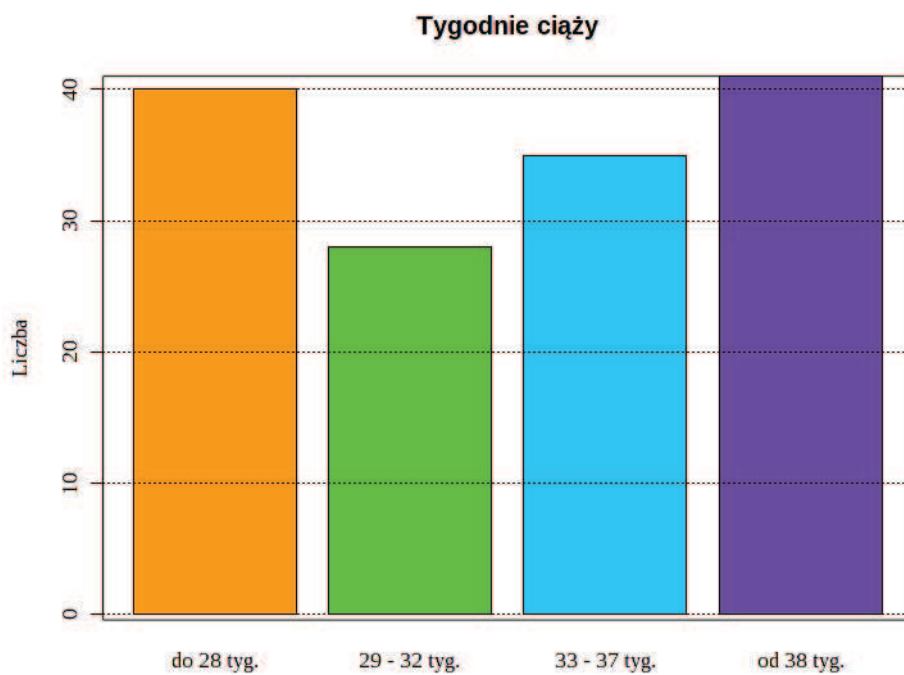
W badanej grupie znajdowały się pacjentki pomiędzy 16. a 41. tygodniem ciąży. Mediana wieku ciążowego w dniu badania wynosiła 32 tygodnie ciąży.

Rycina 7: Rozkład pacjentek według wieku ciążowego w skończonych tygodniach w dniu badania.



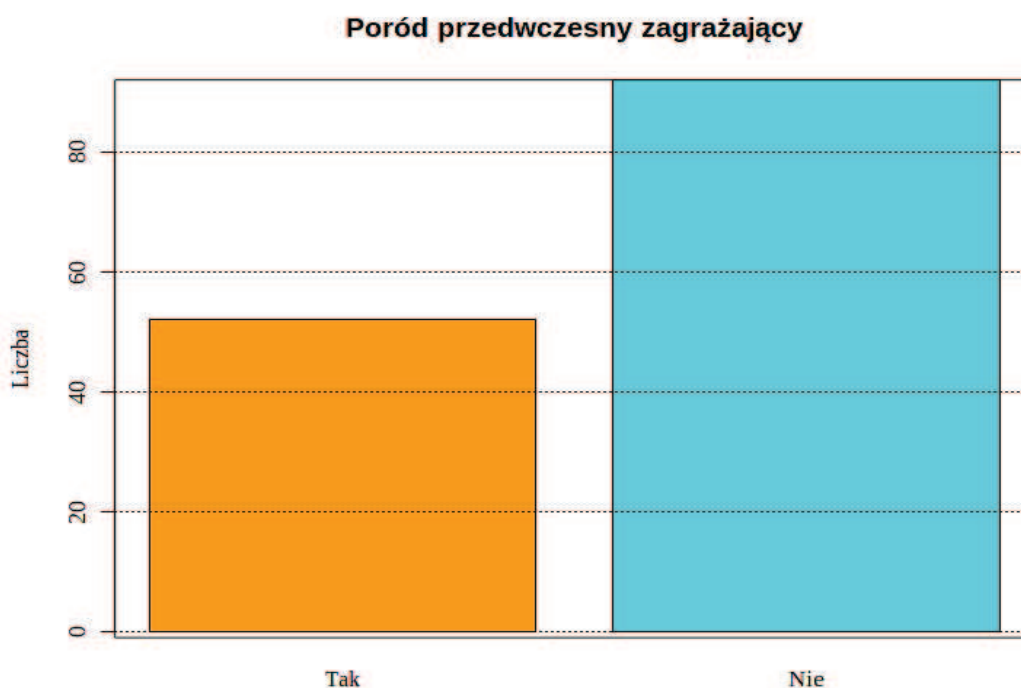
Wiek ciążowy pacjentek w dniu badania przedstawiono również stosując podział na grupy, celem podkreślenia, iż dobór pacjentek w poszczególnych przedziałach tygodniowych rozłożony był równomiernie.

Rycina 8: Rozkład badanej grupy według przedziałów wieku ciążowego w dniu badania.



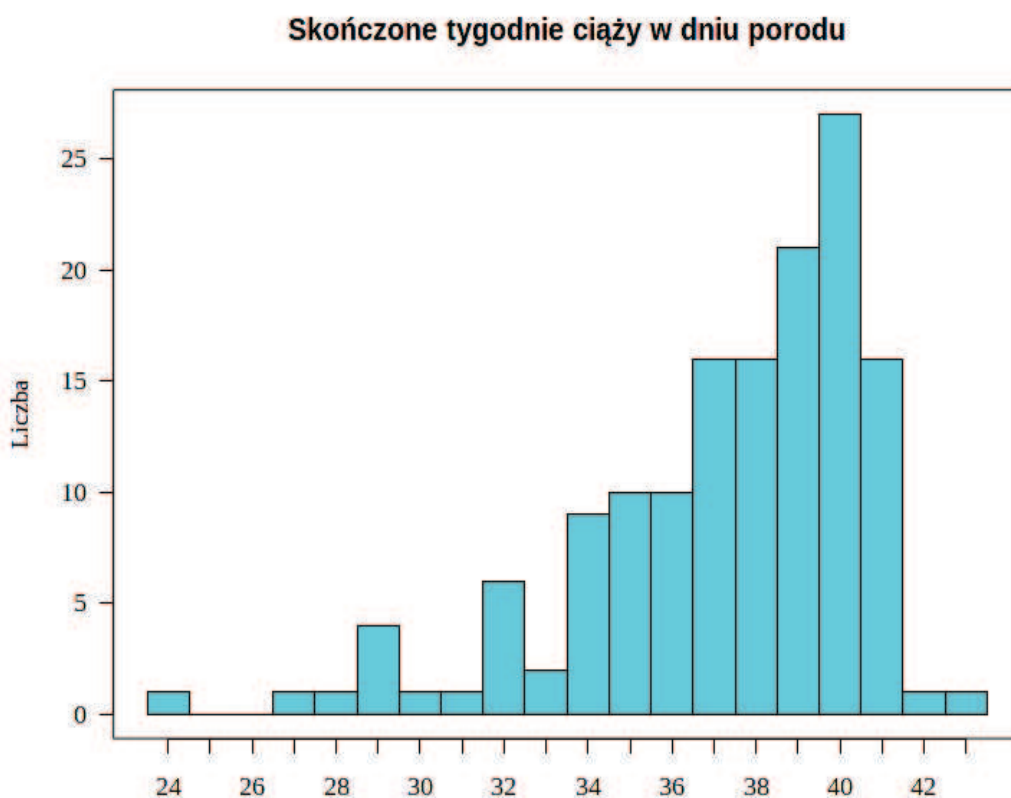
Pacjentki, które zostały włączone do badania to ciężarne hospitalizowane w Klinice Położnictwa zarówno ze względu na schorzenia (cukrzyca ciążowa, nadciśnienie tętnicze, cholestaza ciężarnych) nie wpływające bezpośrednio na stan szyjki macicy w przebiegu ciąży, jak i pacjentki, u których występowała przedwczesna czynność skurczowa mięśnia macicy i które hospitalizowane były ze względu na zagrażający poród przedwczesny. Założeniem badania było włączenie do niego co najmniej 1/3 ciężarnych z powyższym rozpoznaniem. Do badania zakwalifikowano 52 pacjentki z ryzykiem porodu przedwczesnego, co stanowi 36,1% ogółu badanej grupy.

Rycina 9: Rozkład pacjentek, które były hospitalizowane z powodu zagrożenia porodem przedwczesnym.



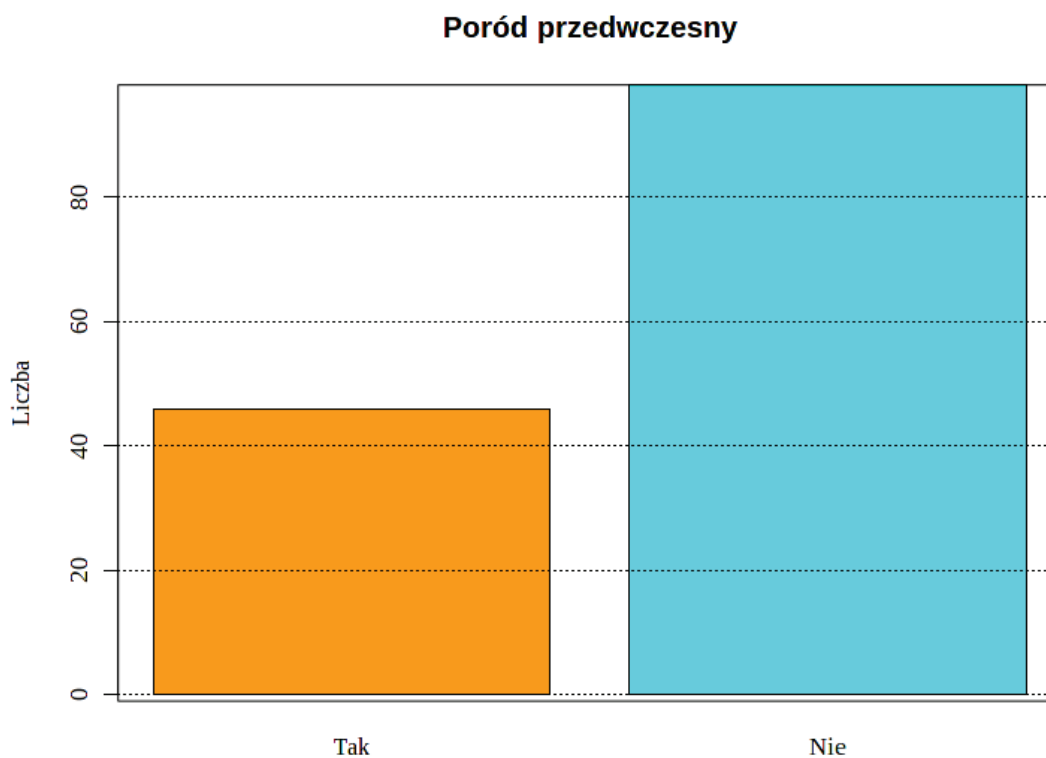
W badanej grupie mediana wieku ciążowego, w którym doszło do porodu wynosiła 38 tygodni. Porody miały miejsce pomiędzy 24. a 43. tygodniem ciąży.

Rycina 10: Rozkład pacjentek według wieku ciążowego, w którym odbył się poród.



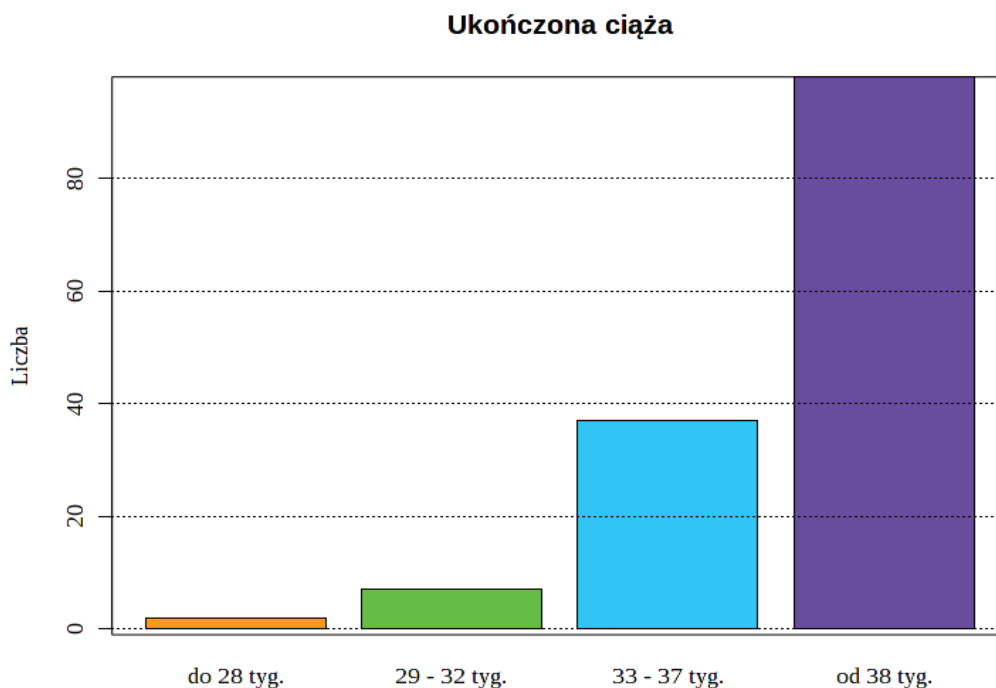
W analizowanej grupie 98 pacjentek urodziło o czasie, czyli po zakończonym 37. tygodniu ciąży, co stanowi 68,1% ogółu badanych ciężarnych. Pozostałe 46 pacjentek, czyli 31,9% urodziło przedwcześnie.

Rycina 11: Rozkład porodów przedwczesnych i porodów o czasie w badanej grupie.



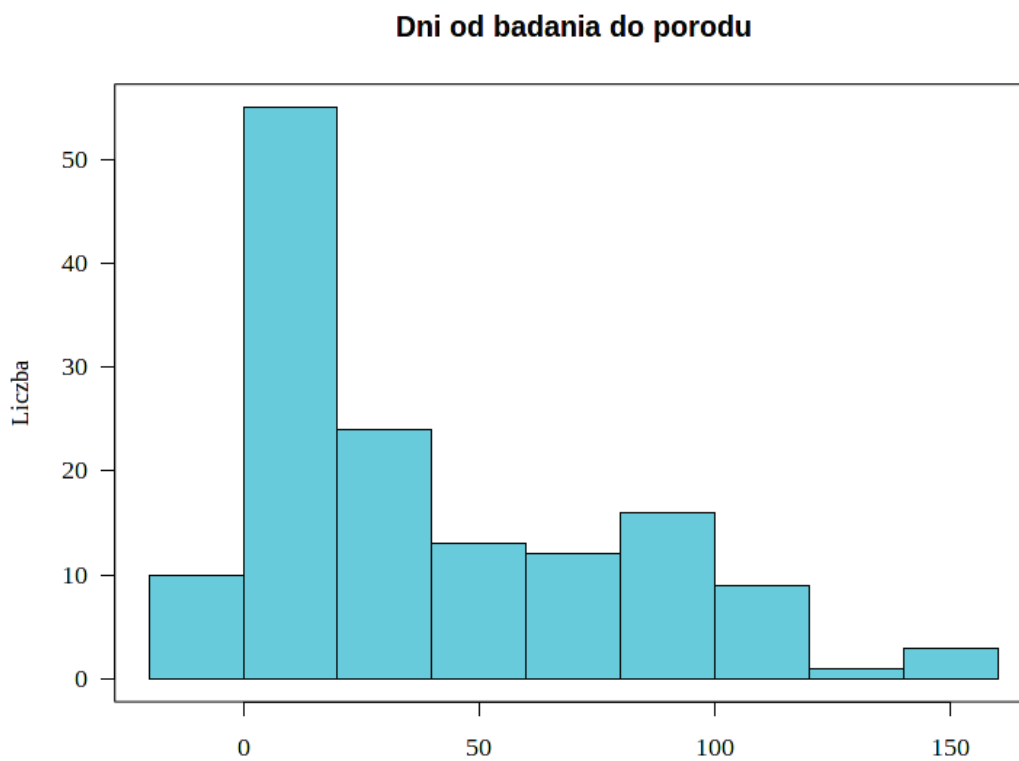
W grupie porodów przedwczesnych najczęściej z nich miało miejsce pomiędzy 33. a 37. tygodniem ciąży, bo aż 37, co stanowi 80,4% porodów przedwczesnych i aż 25,7% ogółu porodów. Ponadto 7 ciężarnych urodziło pomiędzy 29. a 32. tygodniem ciąży, co daje 15,2% porodów przedwczesnych i 4,8% wszystkich porodów. Odnotowano również 2 porody skrajnie przedwczesne, przed skończonym 28. tygodniem ciąży. Stanowiły one 4,4% porodów przedwczesnych i 1,4% ogółu porodów.

Rycina 12: Rozkład pacjentek ze względu na przedział czasowy, w którym doszło do porodu.



W badanej grupie mediana czasu, jaki upłynął od badania do porodu wynosiła 28 dni. W przypadku 10 ciężarnych poród wystąpił w dniu badania. Odnotowano również przypadek porodu 149 dni po badaniu.

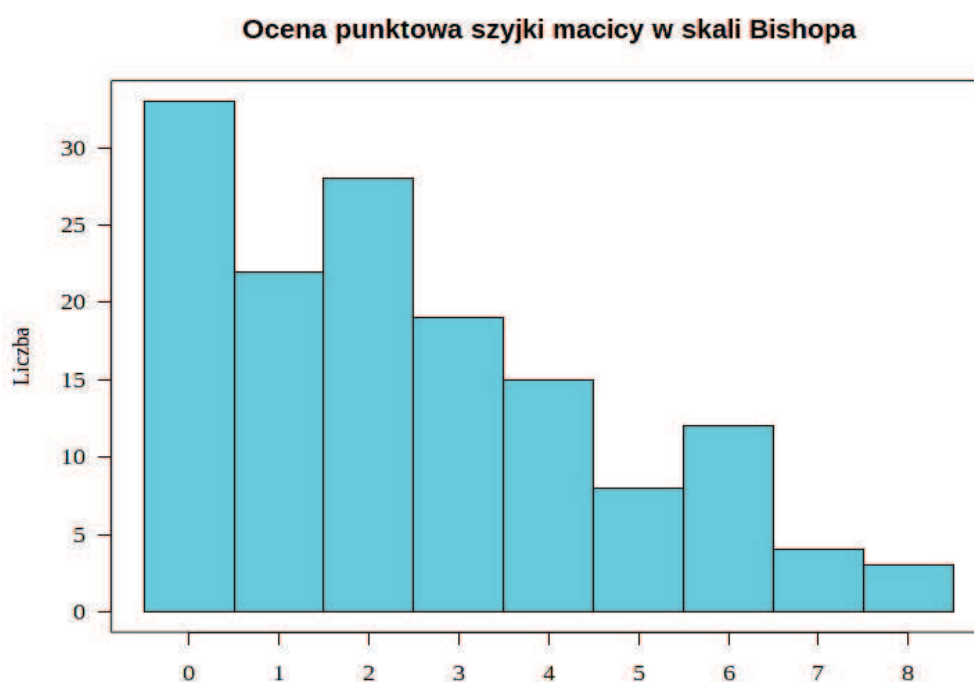
Rycina 13: Rozkład pacjentek ze względu na liczbę dni od daty badania do daty porodu.



Analiza wyników badania wewnętrznego i ultrasonograficznego szyjki macicy.

Pacjentki rutynowo poddawane były badaniu palpacyjnemu z oceną szyjki macicy w skali Bishopa. Ocena minimalna szyjki macicy wynosiła 0 punktów, zaś maksymalna 8 punktów w skali 10 punktowej. Mediana oceny szyjki macicy w skali Bishopa wynosiła 2 punkty.

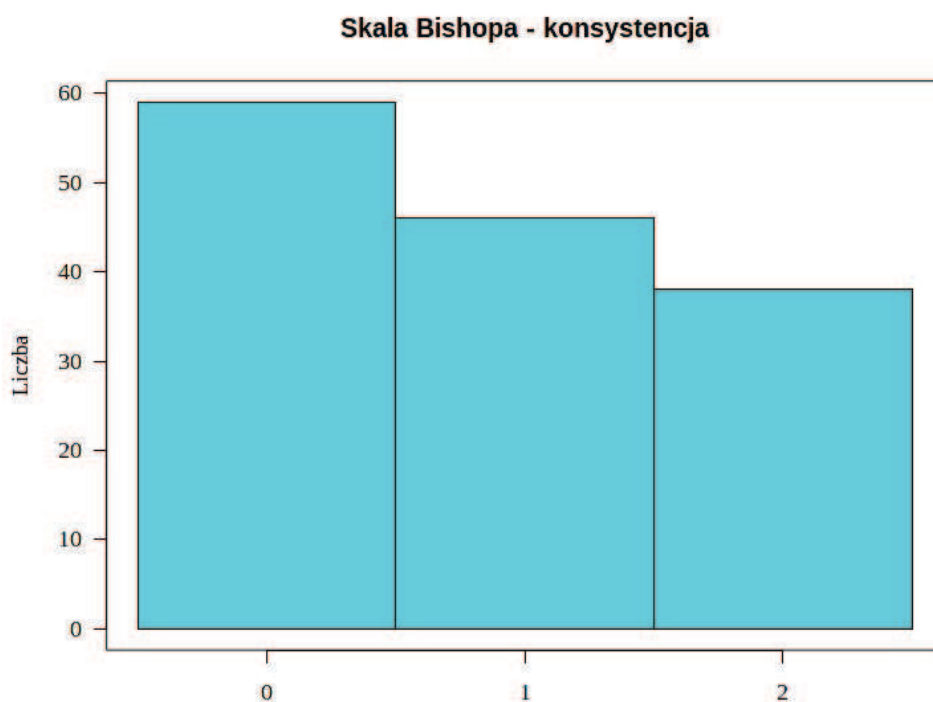
Rycina 14: Rozkład pacjentek ze względu na ocenę szyjki macicy w skali Bishopa.



Konsystencja szyjki macicy jest jedną ze składowych jej oceny w skali Bishopa. Wartości, które może przyjmować zawierają się w zakresie od 0 do 2 punktów. Ocena elastograficzna szyjki macicy to również ocena jej konsystencji, dlatego wyodrębniono tę właściwość i poddano ją indywidualnej analizie.

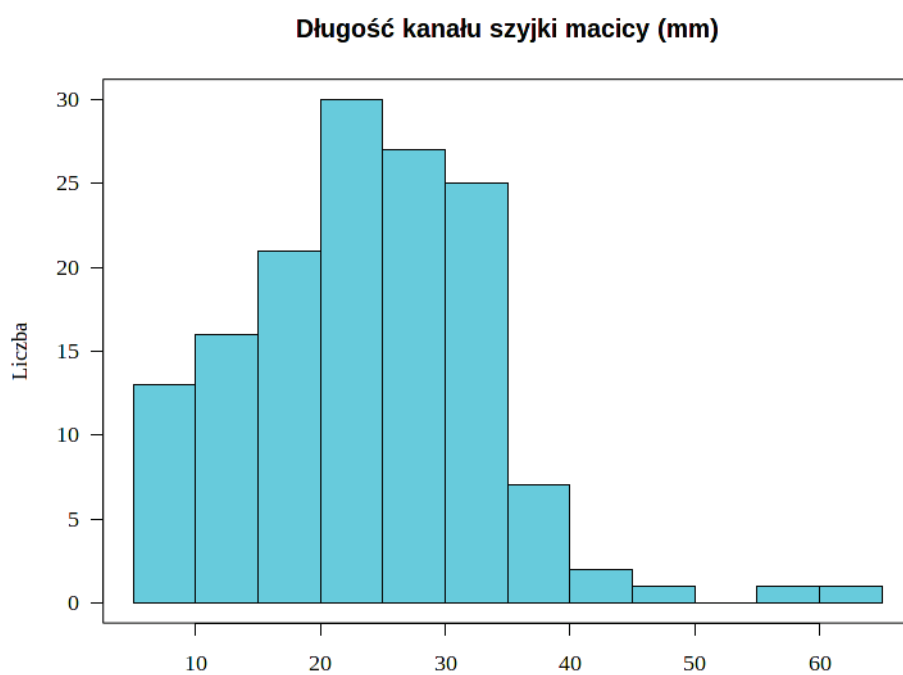
W badanej grupie mediana konsystencji szyjki macicy wynosiła 1, co odpowiada pośredniej twardości szyjki macicy.

Rycina 15: Rozkład oceny punktowej konsystencji szyjki macicy.



Mediana długości funkcjonalnej części kanału szyjki macicy w ocenie ultrasonograficznej wynosiła 24 mm. Najkrótszy pomiar długości kanału wyniósł 6 mm, a najdłuższy 62 mm.

Rycina 16: Rozkład ocenianej ultrasonograficznie długości kanału szyjki macicy (mm) w badanej grupie.



W analizowanej grupie badano również oceniane ultrasonograficznie rozwarście ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy. U 126 pacjentek, co stanowi 87,5% badanych, ujście wewnętrzne pozostawało zamknięte, zatem jego rozwarście zostało ocenione na 0 mm. Maksymalne rozwarście ujścia wewnętrznego wynosiło 19 mm.

Rycina 17: Rozkład ocenianej ultrasonograficznie szerokości ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy w badanej grupie.

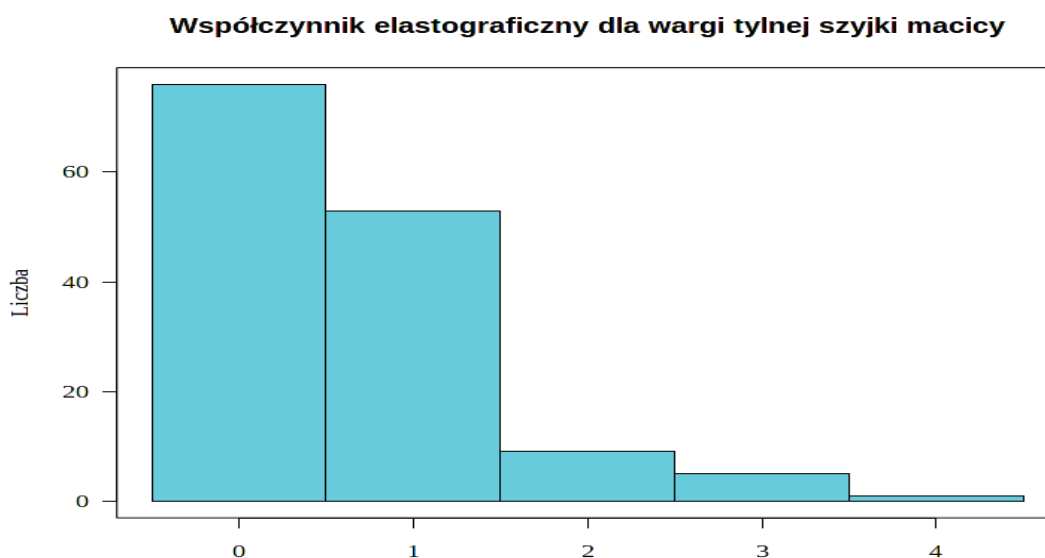


Analiza wyników badania elastograficznego szyjki macicy.

Przedstawiono rozkład wartości wskaźników elastograficznych ujścia wewnętrznego i zewnętrznego oraz środka kanału szyjki macicy, jak i jej wargi przedniej i tylnej. Każdy z wyżej wymienionych indeksów mógł przybrać wartości w zakresie od 0 do 4 punktów.

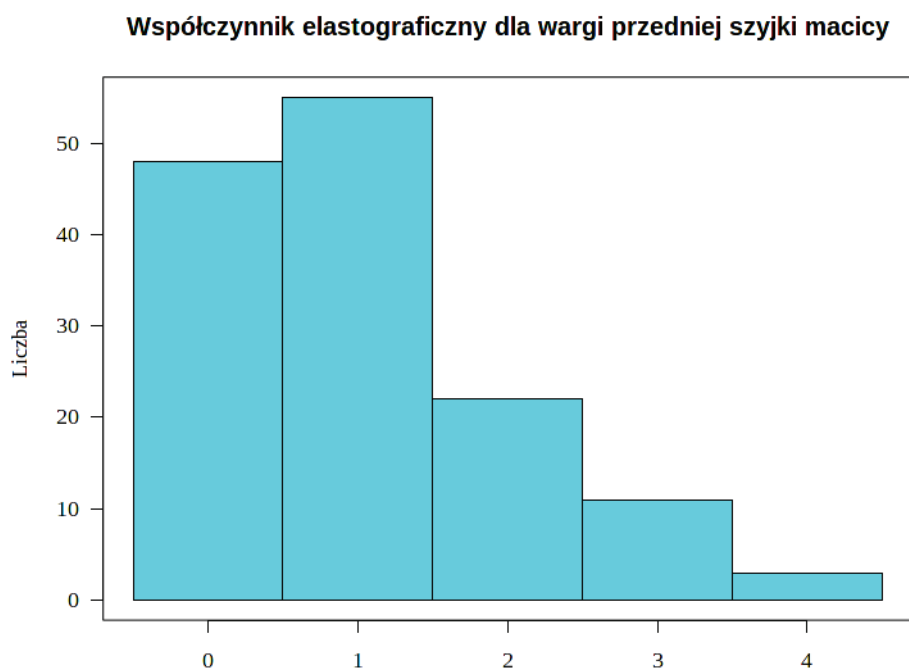
Mediana indeksu elastograficznego wargi tylnej szyjki macicy wyniosła 0. Wartości tego wskaźnika w badanej grupie kształtowały się od 0 do maksymalnie 4 punktów. U 52,1% ciężarnych EI wargi tylnej szyjki macicy miało wartość 0, natomiast u 36,8% wartość 1. Jedynie u 11,1% ciężarnych wskaźnik elastograficzny został oceniony powyżej 1, odpowiednio u 6,9% badanych na 2, u 3,5% na 3, zaś tylko u jednej pacjentki, co stanowi 0,7% badanej grupy miał wartość 4.

Rycina 18: Rozkład wartości EI wargi tylnej szyjki macicy w badanej grupie.



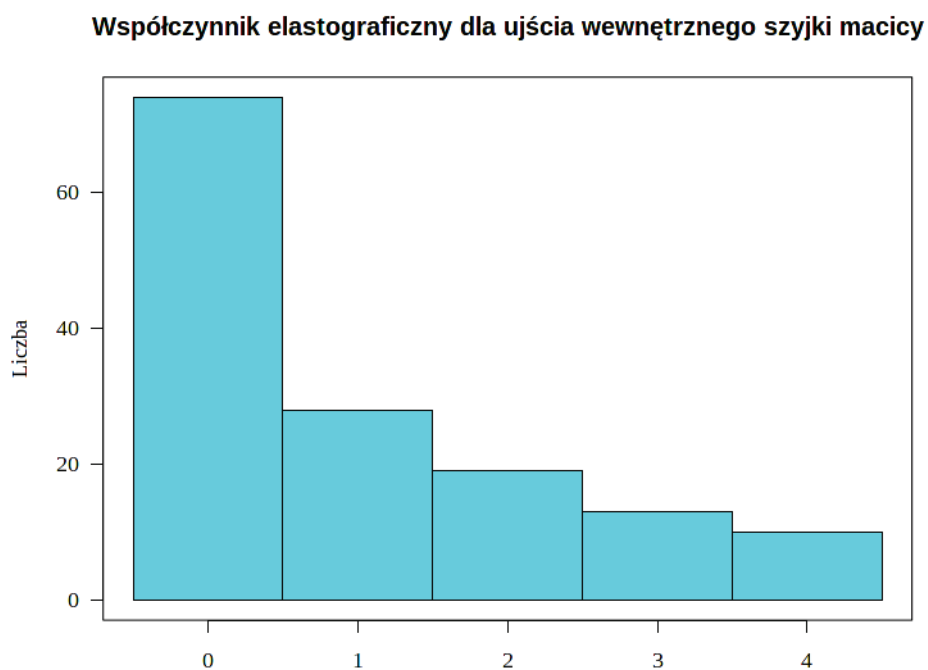
Minimalna wartość indeksu elastograficznego wargi przedniej szyjki macicy wynosiła 0 punktów, zaś maksymalna 4 punkty. Najczęściej, bo aż u 38,6% pacjentek przyjmował on wartość 1. U 15,2% ciężarnych wskaźnik elastograficzny wargi przedniej oceniono na 2, na 3 oceniono u 9% pacjentek, a na 4 u 4,1%. Wartość 0 dotyczyła 33,1% badanych.

Rycina 19: Rozkład wartości EI wargi przedniej szyjki macicy w badanej grupie.



Mediana wskaźnika elastograficznego ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy w badanej grupie wynosiła 0. Wartość minimalna to 0 punktów, a maksymalna 4 punkty. U 51% ciężarnych indeks ten miał wartość 0, u 19,3% wartość 1, u 13,1% był równy 2, u 9,7% 3, a u 6,9% badanych miał wartość 4.

Rycina 20: Rozkład wartości EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy w badanej grupie.



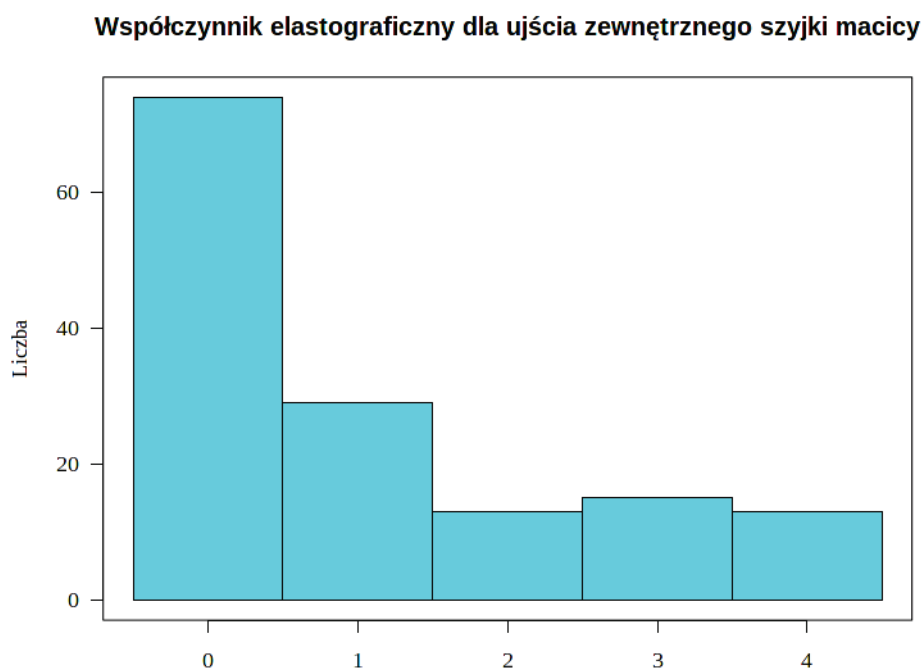
Mediana wskaźnika elastograficznego środka kanału szyjki macicy w badanej grupie wynosiła 0. Wartość minimalna to 0 punktów, a maksymalna to 4 punkty. 54,8% pacjentek miało wartość EI równą 0 punktów, 18,7% wartość 1, u 6,8% wynosiła 2, zaś 3 i 4 punkty odpowiednio u 9,7 i 10% ciężarnych.

Rycina 21: Rozkład wartości EI środka kanału szyjki macicy w badanej grupie.



Mediana wskaźnika elastograficznego ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy w badanej grupie wynosiła 0. Wartość minimalna równa była 0, zaś maksymalna 4 punkty. U 51% pacjentek jego wartość wynosiła 0, 1 u 20,7% ciężarnych, u 7,6% pacjentek 2, 3 u 11,7%, natomiast 4 w grupie 9% badanych.

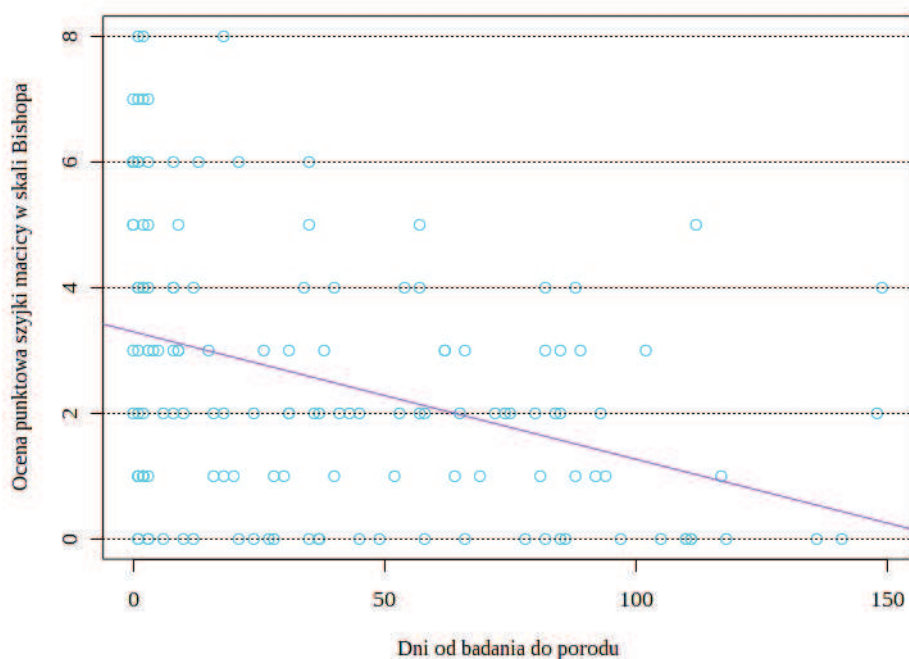
Rycina 22: Rozkład wartości EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy w badanej grupie.



Związki skali Bishopa i oceny ultrasonograficznej szyjki macicy z czasem, jaki upływał od badania do porodu.

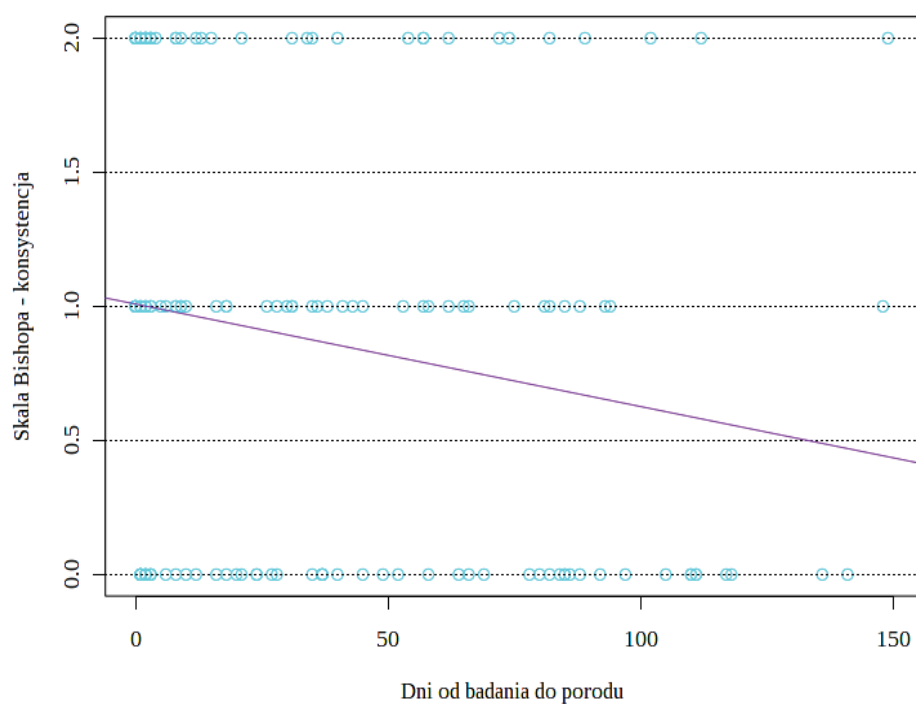
Przeanalizowano zależność pomiędzy czynnikami, względem których porównywano parametry elastograficzne, a czasem, jaki upływał pomiędzy dniem badania a dniem porodu. Stwierdzono istotny statystycznie związek czasu, jaki upłynął od badania do porodu z oceną punktową szyjki macicy w skali Bishopa. Poród występował tym szybciej, im ocena szyjki macicy w skali Bishopa była wyższa (Test korelacji Pearsona; $p < 0,001$; $r = -0,37$).

Rycina 23: Związek oceny punktowej szyjki macicy w skali Bishopa z liczbą dni od badania do porodu.



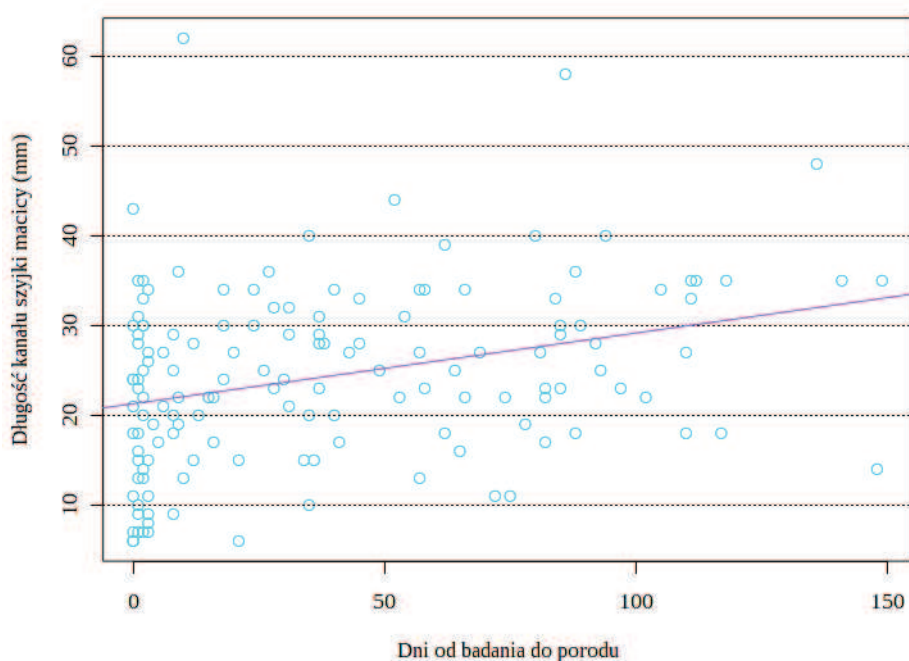
Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy palpacyjną oceną konsystencji szyjki macicy a liczbą dni pomiędzy dniem badania a dniem porodu. Im szyjka macicy oceniana była w badaniu jako bardziej miękka tym czas do porod był krótszy (Test korelacji Pearsona; $p=0,013$; $r=-0,185$).

Rycina 24: Związek oceny konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa z liczbą dni od badania do porodu.



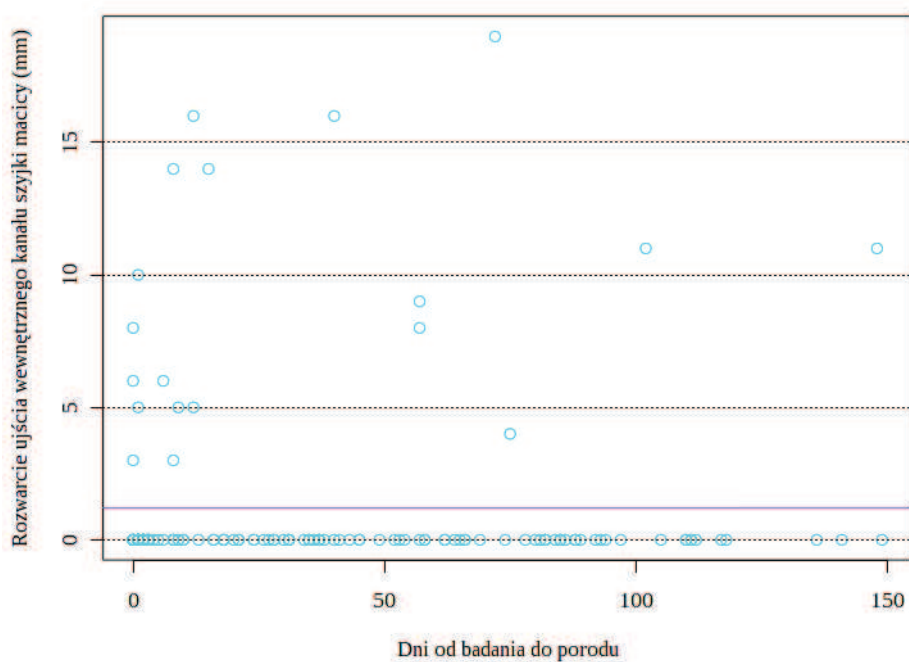
Zaobserwowano istotną statystycznie zależność pomiędzy czasem, jaki dzielił dzień badania od dnia porodu a ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy. Wraz ze zmniejszeniem długości kanału szyjki macicy czas, jaki upływał od badania do wystąpienia porodu ulegał skróceniu (Test korelacji Pearsona; $p < 0,001$; $r = 0,31$).

Rycina 25: Związek ocenianej ultrasonograficznie długości kanału szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.



Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy ocenianym ultrasonograficznie rozwarciem ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy a czasem, jaki upłynął od badania do porodu (Test korelacji Pearsona; $p=0,997$; $r=0,0003$).

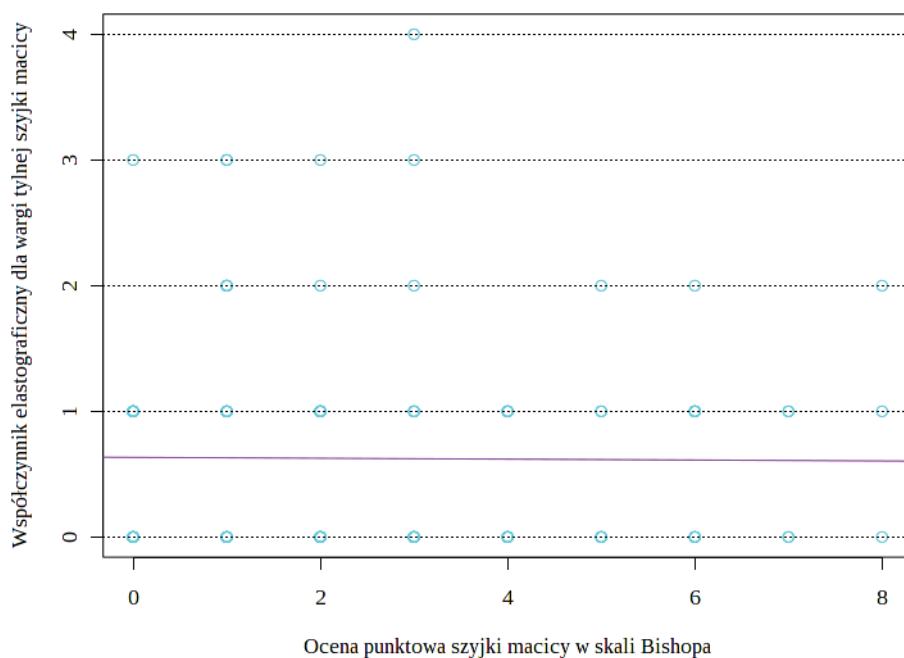
Rycina 26: Związek ocenianej ultrasonograficznie szerokości ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.



Wskaźnik elastograficzny wargi tylnej szyjki macicy.

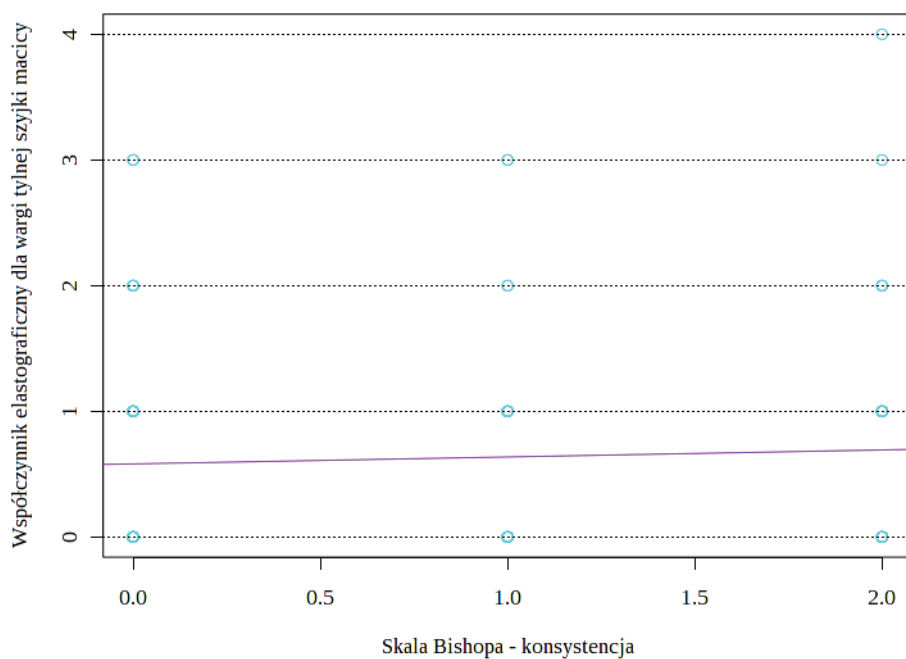
Przeanalizowano zależność pomiędzy wskaźnikiem elastograficznym wargi tylnej szyjki macicy a oceną szyjki macicy w skali Bishopa. Test korelacji Pearsona nie wykazał związku pomiędzy ocenianymi parametrami (Test korelacji Pearsona; $p=0,91$; $r=-0,009$).

Rycina 27: Związek EI wargi tylnej szyjki macicy z oceną szyjki macicy w skali Bishopa.



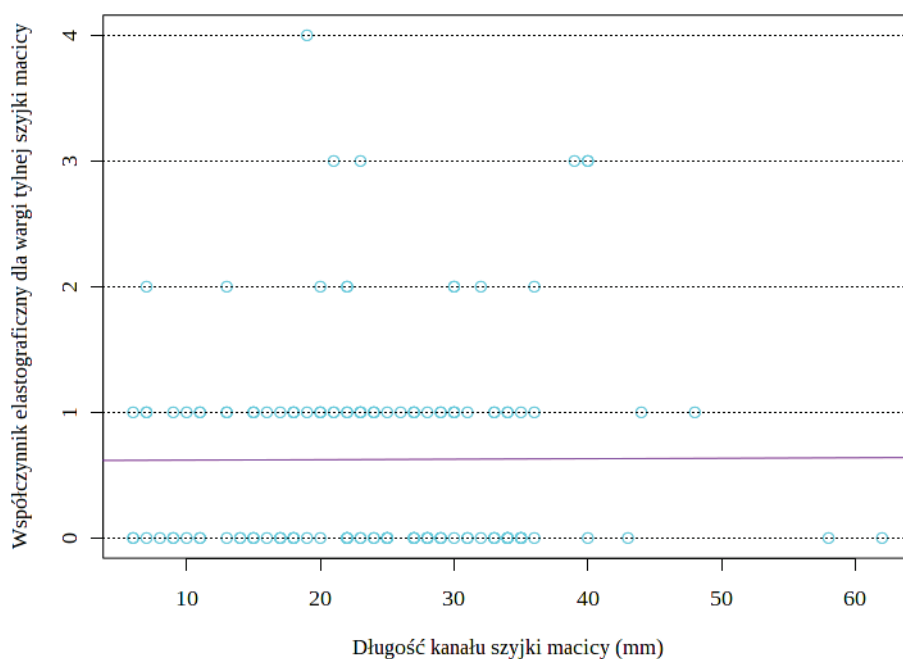
Analizowano również zależność pomiędzy indeksem elastograficznym wargi tylnej szyjki macicy a jej konsystencją ocenianą palpacyjnie. Nie wykazano korelacji pomiędzy EI wargi tylnej szyjki macicy a konsystencją szyjki macicy ocenianej w skali Bishopa (Test korelacji Pearsona; $p=0,509$; $r=0,06$).

Rycina 28: Związek EI wargi tylnej szyjki macicy z oceną konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa.



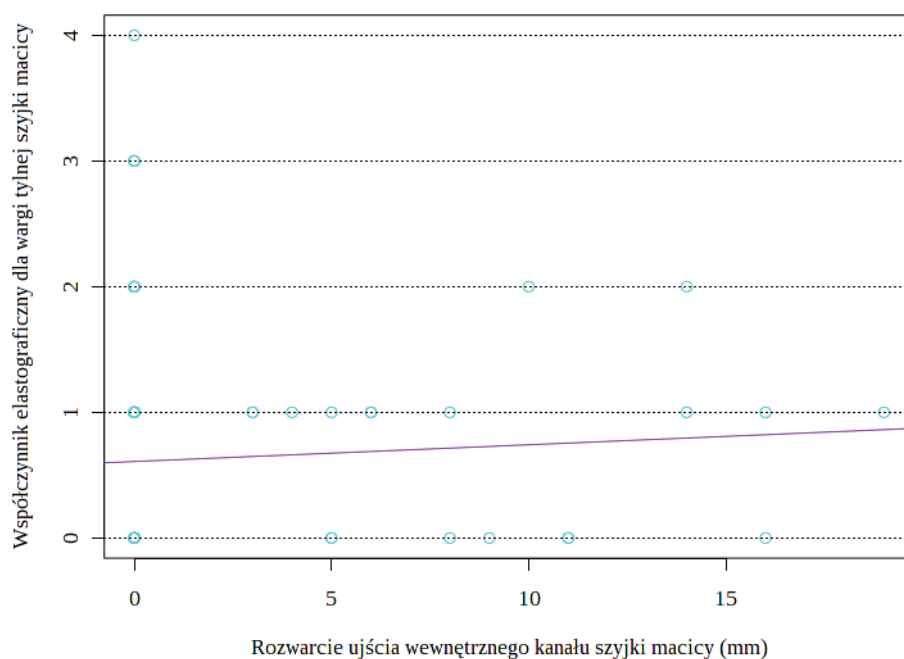
Wartość powyższego wskaźnika elastograficznego korelowano również z (funkcjonalną) długością kanału szyjki macicy, ocenianej ultrasonograficznie. W teście korelacji Pearsona nie wykazano związku pomiędzy analizowanymi zmiennymi (Test korelacji Pearsona; $p=0,955$; $r=0,005$).

Rycina 29: Związek EI wargi tylnej szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy.



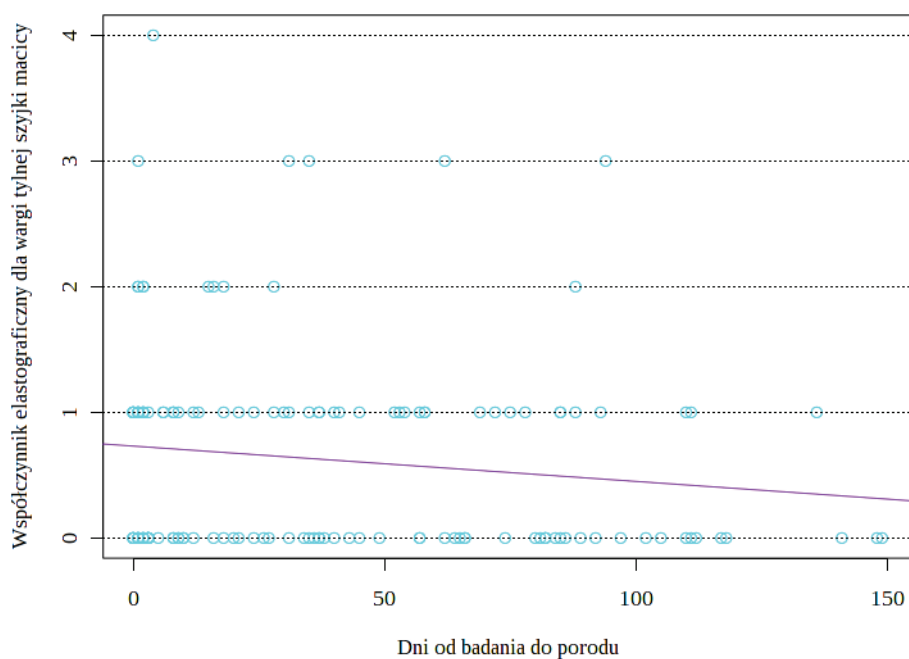
Podobnej analizie poddano kolejną zmienną ocenianą ultrasonograficznie - szerokość ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy. Nie wykazano zależności pomiędzy stopniem rozwarcia ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy a wartością indeksu elastograficznego dla wargi tylnej szyjki macicy (Test korelacji Pearsona; $p=0,488$; $r=0,058$).

Rycina 30: Związek EI wargi tylnej szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy.



Wartość wskaźnika elastograficznego wargi tylnej szyjki macicy skorelowano także z czasem, jaki upływa od dnia badania do dnia porodu. Nie stwierdzono, aby pomiędzy analizowanymi parametrami istniała statystycznie istotna zależność (Test korelacji Pearsona; $p=0,104$; $r=-0,137$).

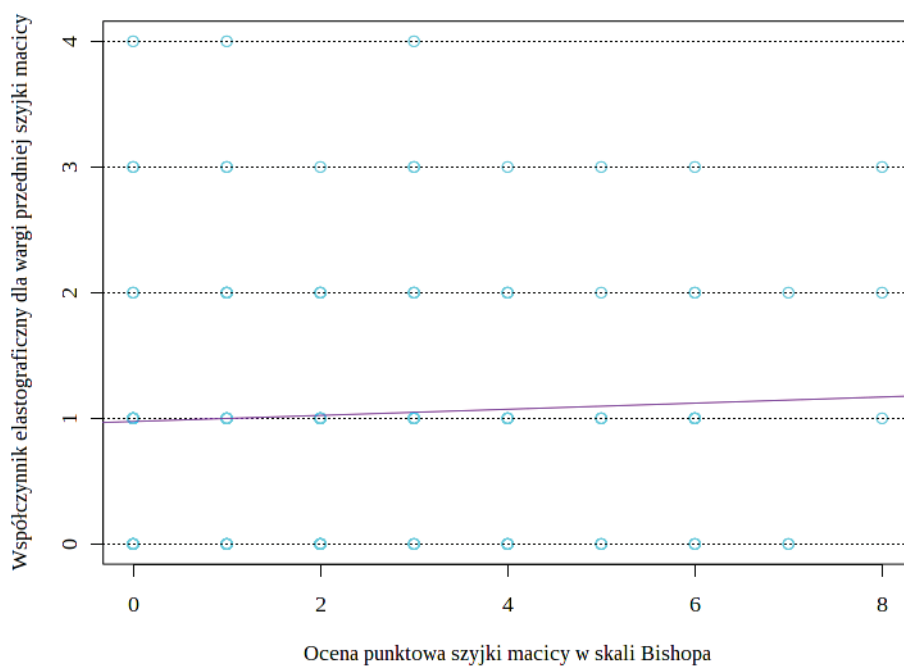
Rycina 31: Związek EI wargi tylnej szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.



Wskaźnik elastograficzny wargi przedniej szyjki macicy.

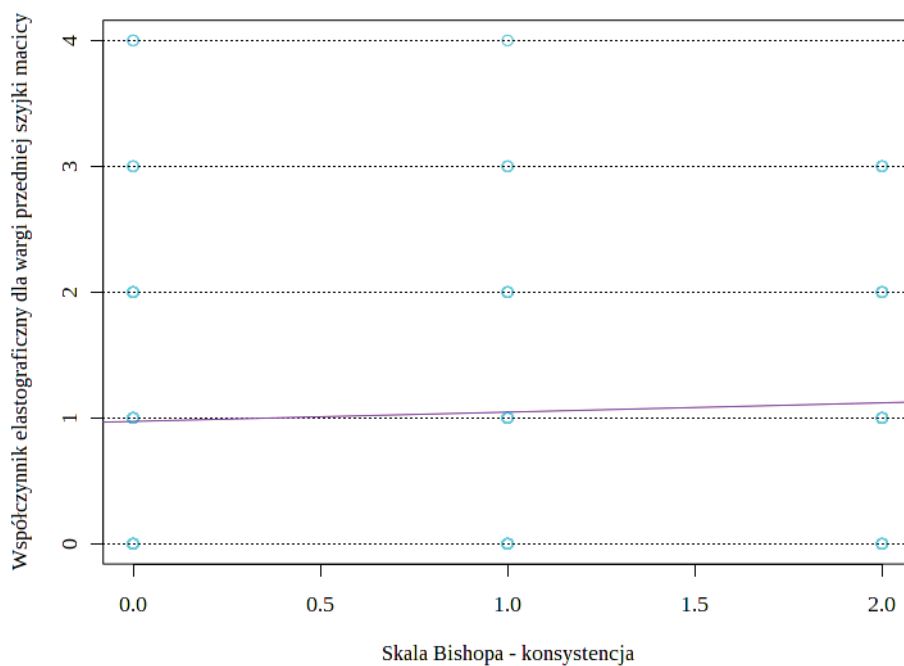
Nie wykazano zależności wartości wskaźnika elastograficznego wargi przedniej szyjki macicy od oceny punktowej szyjki macicy w skali Bishopa (Test korelacji Pearsona; $p=0,545$; $r=0,052$).

Rycina 32: Związek EI wargi przedniej szyjki macicy z oceną szyjki macicy w skali Bishopa.



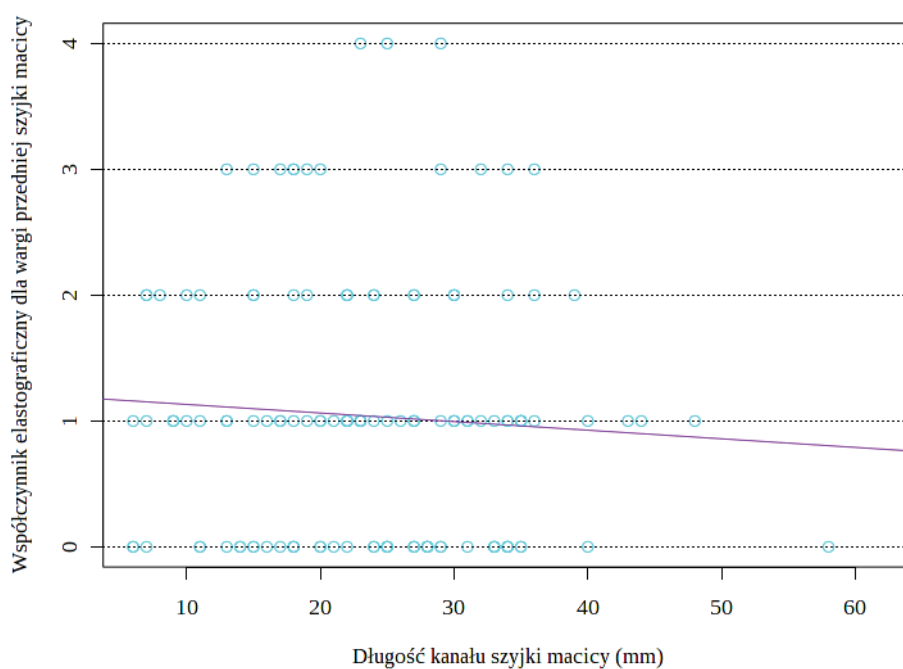
Podobnie, nie odnotowano zależności pomiędzy wartością wskaźnika elastograficznego wargi przedniej szyjki macicy, a konsystencją szyjki macicy ocenianą palpacyjnie w skali Bishopa (Test korelacji Pearsona; $p=0,489$; $r=0,059$).

Rycina 33: Związek EI wargi przedniej szyjki macicy z oceną konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa.



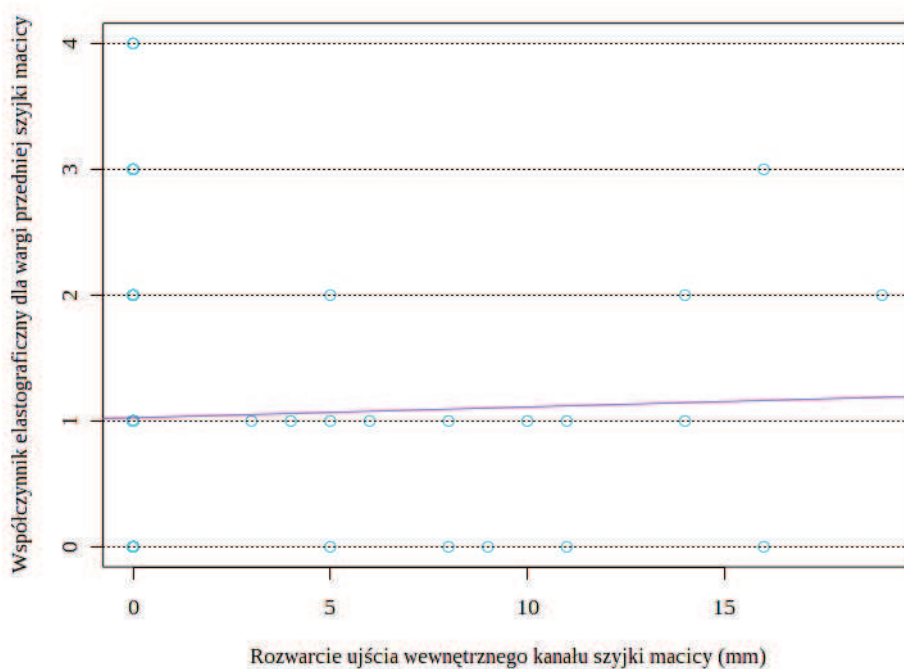
Badano korelację pomiędzy wskaźnikiem elastograficznym wargi przedniej szyjki macicy, a ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy. Nie wykazano istnienia statystycznie istotnej zależności (Test korelacji Pearsona; $p=0,45$; $r=-0,065$).

Rycina 34: Związek EI wargi przedniej szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy.



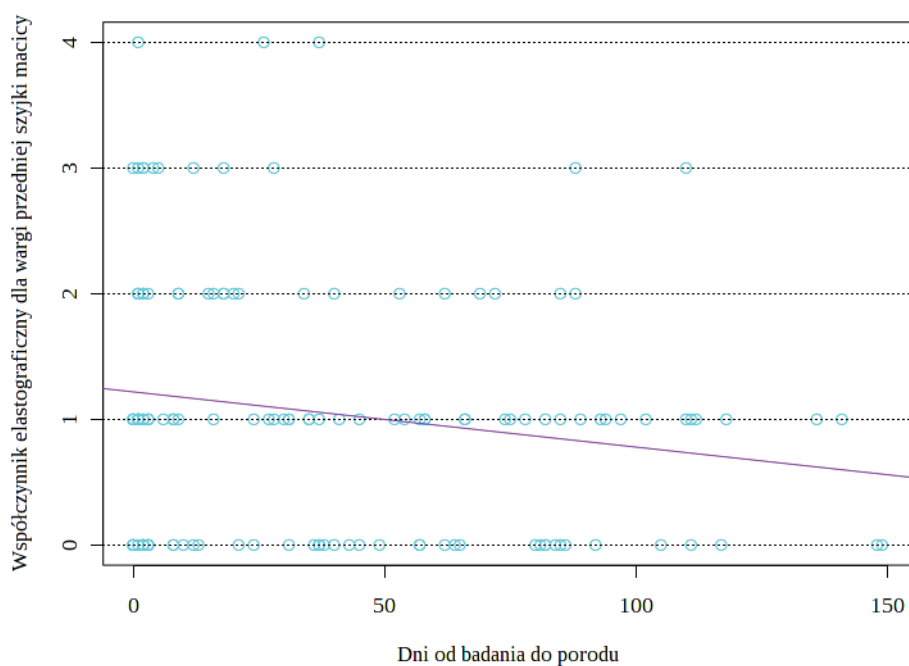
Test korelacji Pearsona nie wykazał korelacji pomiędzy indeksem elastograficznym wargi przedniej szyjki macicy, a ocenianym ultrasonograficznie rozwarciem ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy (Test Pearsona; $p=0,723$; $r=0,030$).

Rycina 35: Związek EI wargi przedniej szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy.



Wykazano natomiast istotną statystycznie zależność wartości wskaźnika elastograficznego wargi przedniej szyjki macicy od liczby dni, które dzieliły dzień badania od dnia porodu. Okres ten był tym krótszy im wartości EI były wyższe (Test korelacji Pearsona; $p=0,021$; $r=-0,173$).

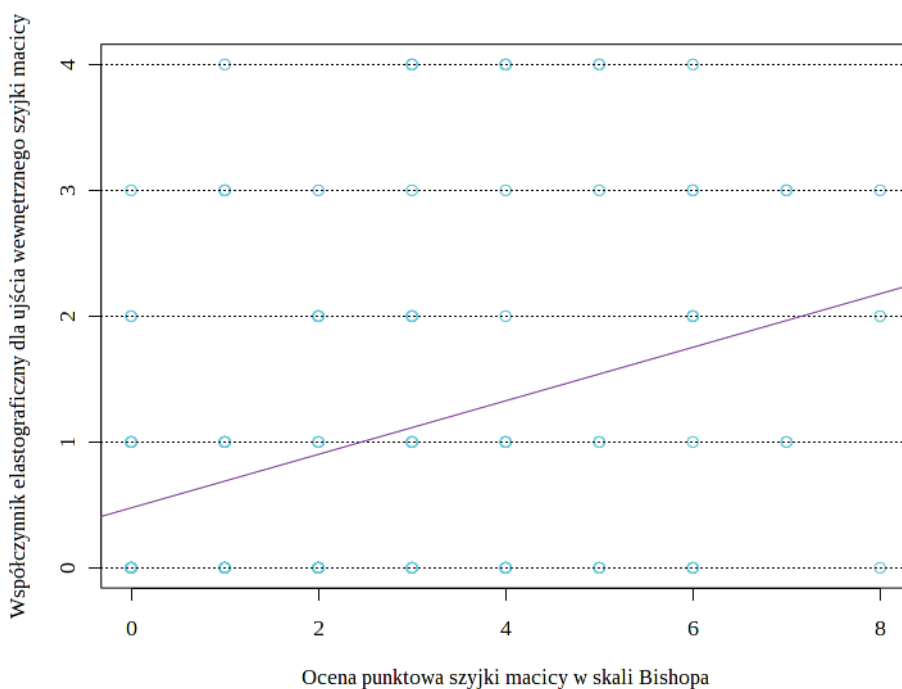
Rycina 36: Związek EI wargi przedniej szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.



Wskaźnik elastograficzny ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy.

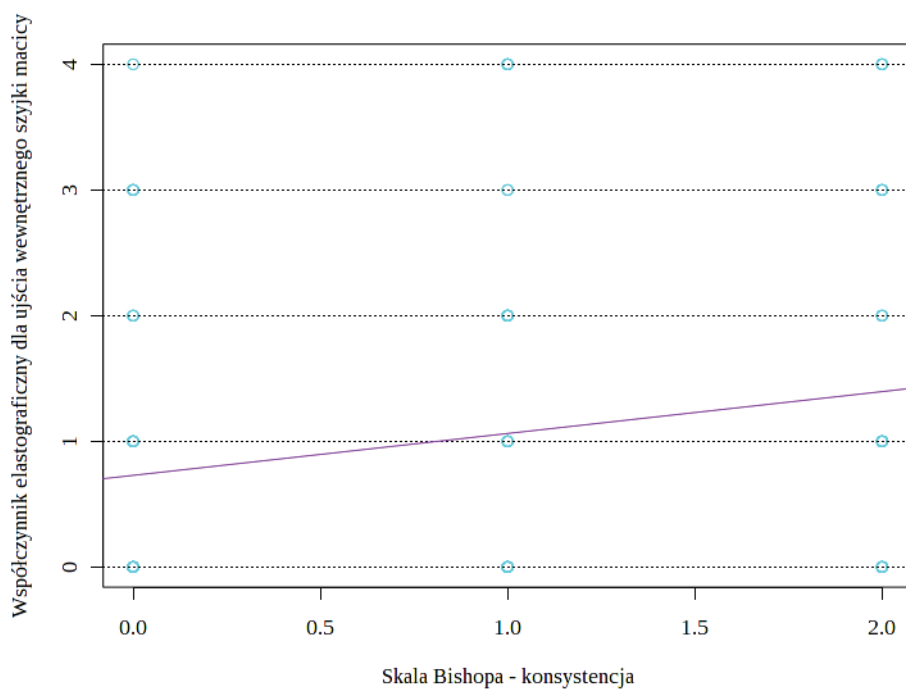
Badano zależność wartości indeksu elastograficznego ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy od punktowej oceny szyjki macicy w skali Bishopa. Test korelacji Pearsona wykazał znamiennej statystycznie korelację pomiędzy ocenianymi parametrami (Test korelacji Pearsona; $p < 0,001$; $r = 0,359$). Im szyjka macicy była oceniana wyżej w skali Bishopa, tym wyższe wartości przyjmował wskaźnik elastograficzny ujścia wewnętrznego.

Rycina 37: Związek EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z oceną szyjki macicy w skali Bishopa.



Wartość indeksu elastograficznego ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy znamienne statystycznie korelowała z palpacyjną oceną konsystencji szyjki macicy. Im bardziej miękka była szyjka macicy w badaniu palpacyjnym, tym wartości EI ujścia wewnętrznego przyjmowały wyższe wartości (Test korelacji Pearsona; $p=0,006$; $r=0,211$).

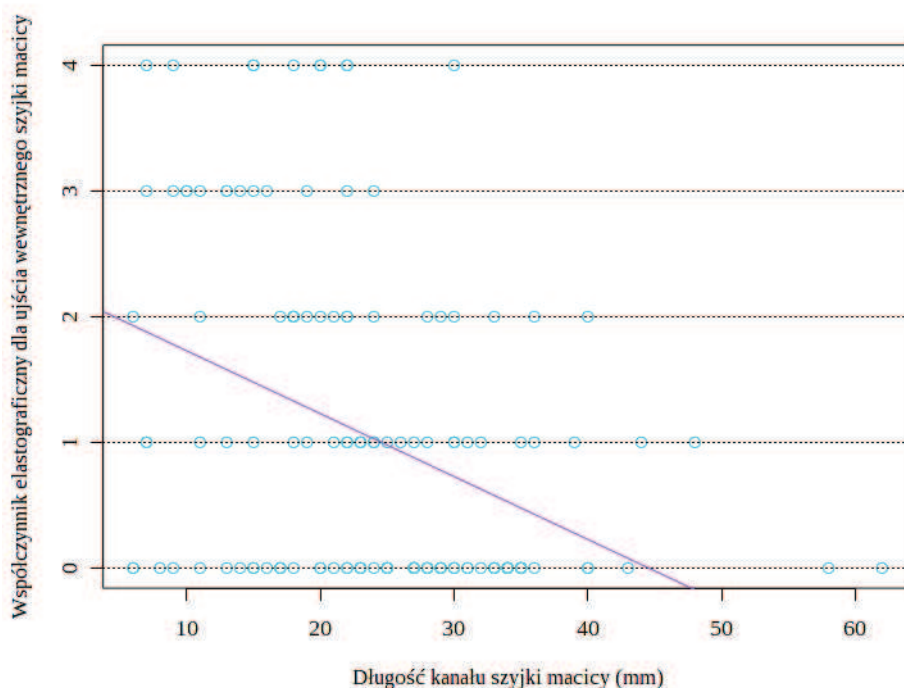
Rycina 38: Związek EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z oceną konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa.



Sprawdzono zależność pomiędzy wskaźnikiem elastograficznym ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy, a ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy i rozwarciem jej ujścia wewnętrznego.

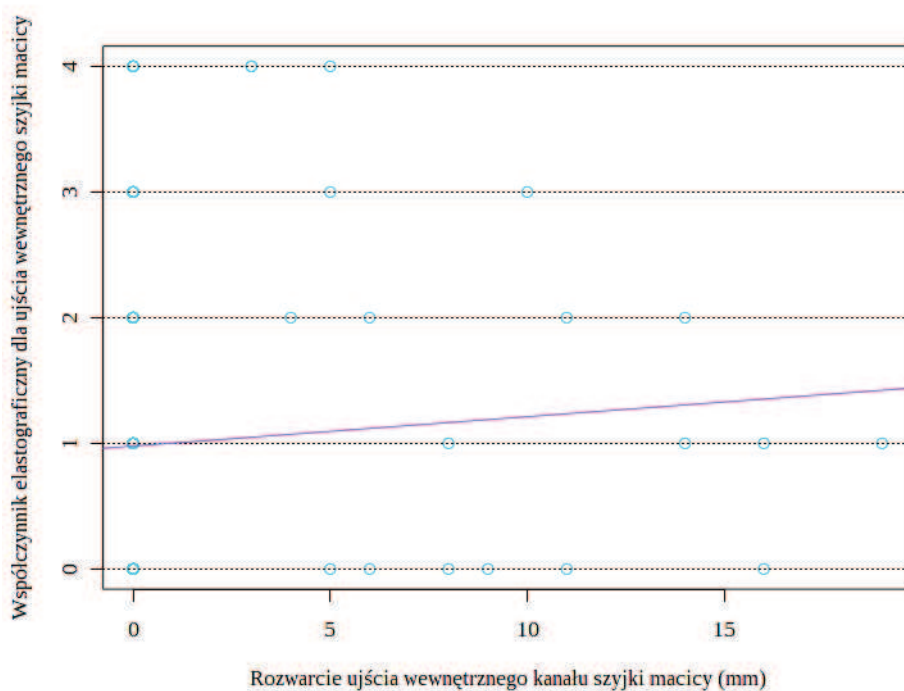
Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy długością kanału szyjki macicy a wartością EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy. Im pomiar długości kanału szyjki macicy był większy, tym parametr elastograficzny oceniający ujście wewnętrzne przyjmował niższe wartości (Test korelacji Pearsona; $p < 0,001$; $r = -0,391$).

Rycina 39: Związek EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy.



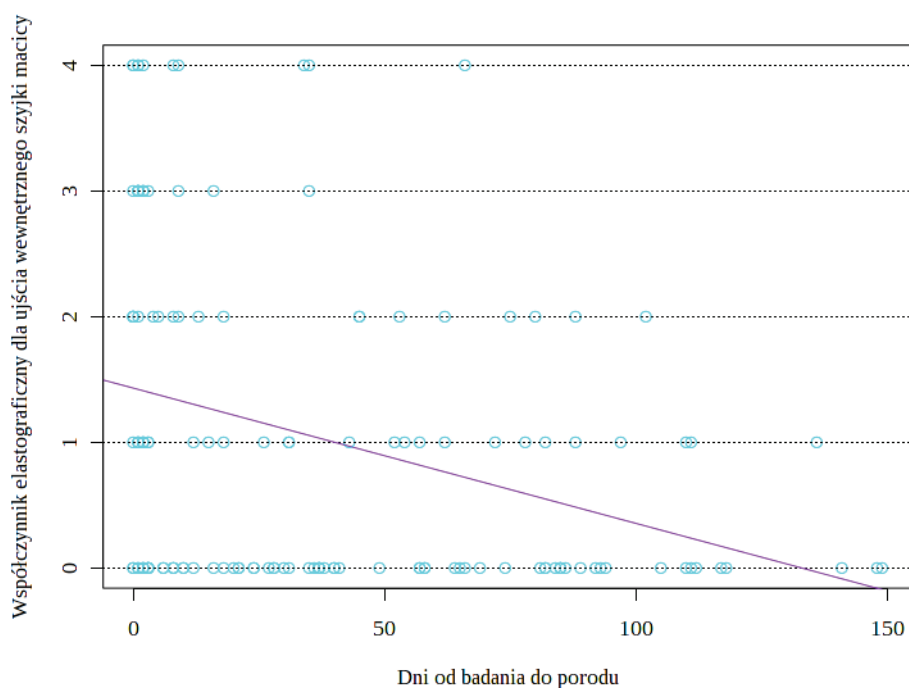
Uzyskane wyniki nie wykazały natomiast zależności pomiędzy EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy a ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy (Test korelacji Pearsona; $p=0,443$; $r=0,065$).

Rycina 40: Związek EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy.



Analiza wykazała istotną statystycznie zależność pomiędzy wartością wskaźnika elastograficznego ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy, a czasem, jaki upływa od dnia badania do dnia porodu. Im wskaźnik elastograficzny ujścia wewnętrznego oceniany był wyżej, tym krótszy był czas do wystąpienia porodu (Test korelacji Pearsona; $p < 0,001$; $r = -0,331$).

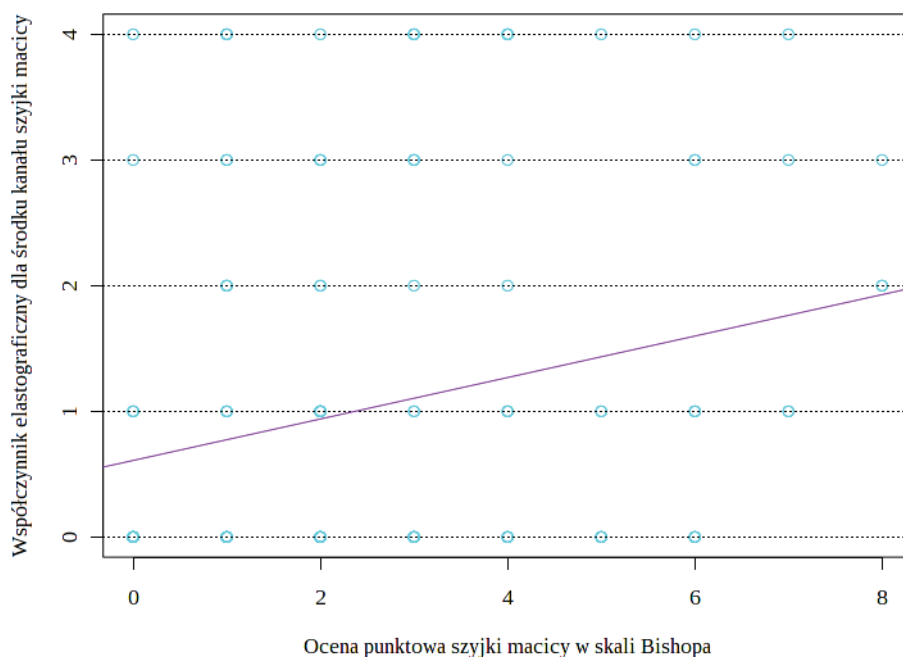
Rycina 41: Związek EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z liczbą dni od dnia badania do dnia porodu.



Wskaźnik elastograficzny środka kanału szyjki macicy.

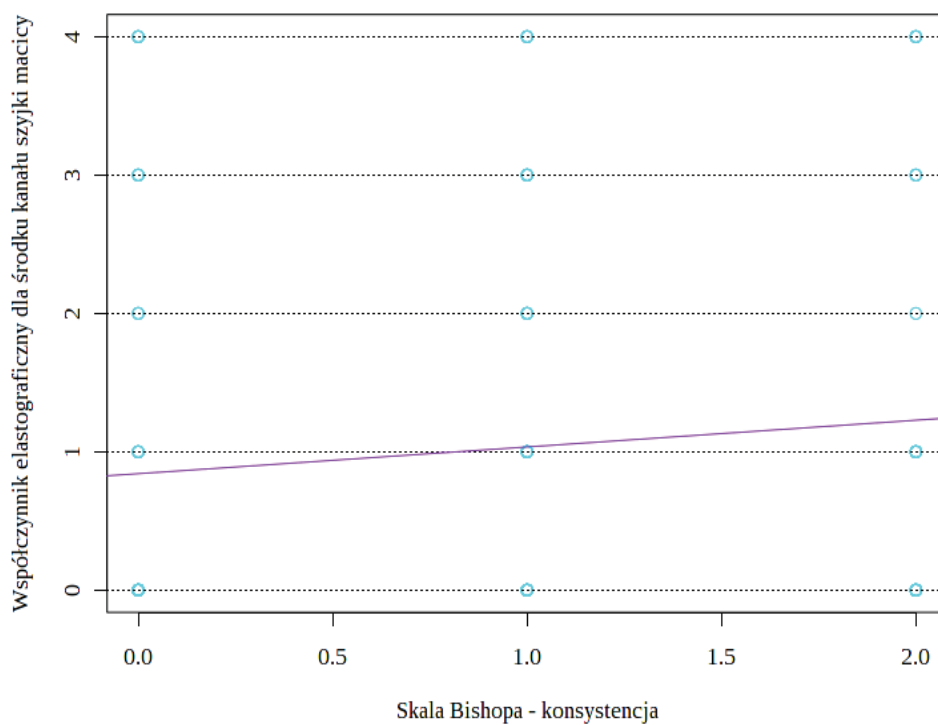
Badano związek pomiędzy wartością wskaźnika elastograficznego środka kanału szyjki macicy z jej oceną w skali Bishopa. Wykazano znamiennej statystycznie korelację pomiędzy analizowanymi składowymi. Wyższa wartość wskaźnika elastograficznego środka kanału szyjki macicy odpowiadała wyższej punktacji szyjki macicy w skali Bishopa (Test korelacji Pearsona; $p < 0,001$; $r = 0,256$).

Rycina 42: Związek wartości EI środka kanału szyjki macicy z oceną szyjki macicy w skali Bishopa.



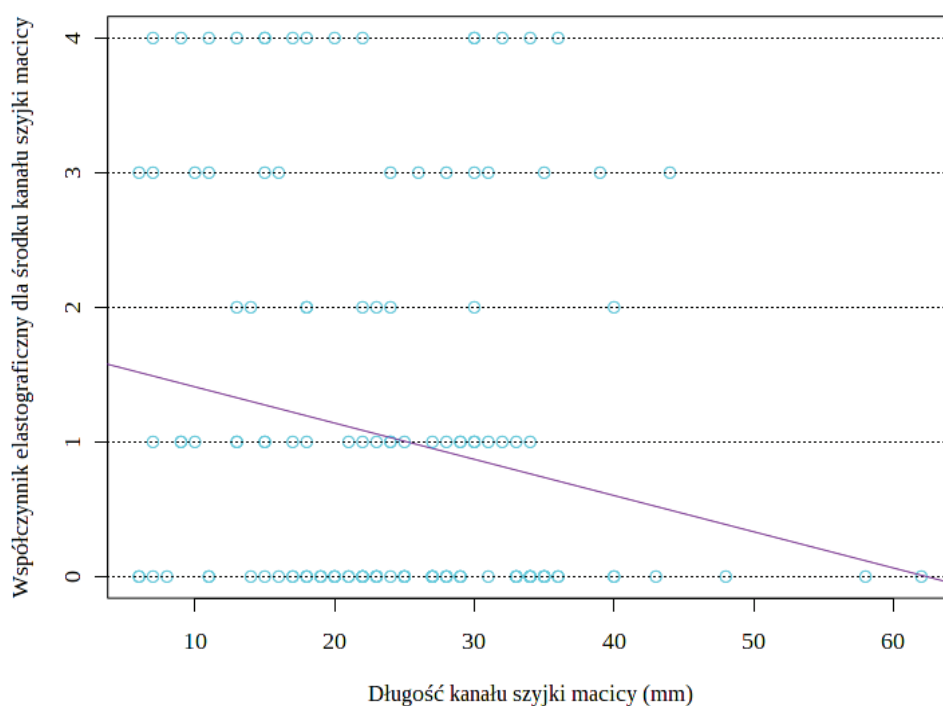
Zależność pomiędzy wartościami EI środka kanału szyjki macicy i ocenianą palpacyjnie w skali Bishopa konsystencją szyjki macicy okazała się być nieistotna statystycznie (Test korelacji Pearsona; $p=0,179$; $r=0,113$).

Rycina 43: Związek EI środka kanału szyjki macicy z oceną konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa.



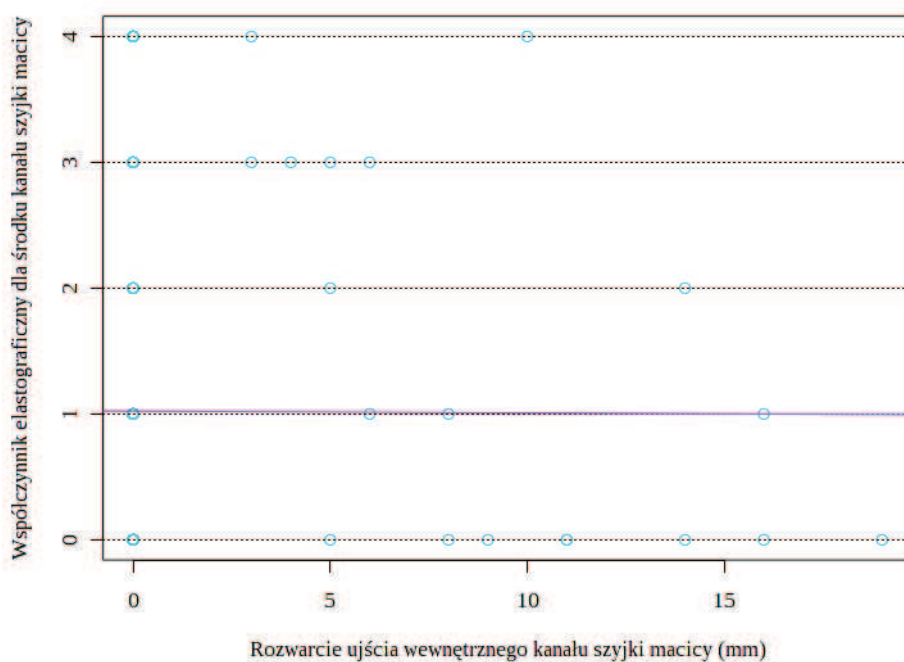
Stwierdzono statystycznie znamiennej korelację pomiędzy elastograficzną oceną środka kanału szyjki macicy a ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy. Niższym wartościom wskaźnika elastograficznego odpowiadała większa długość kanału szyjki macicy (Test korelacji Pearsona; $p=0,01$; $r=-0,193$).

Rycina 44: Związek EI środka kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy.



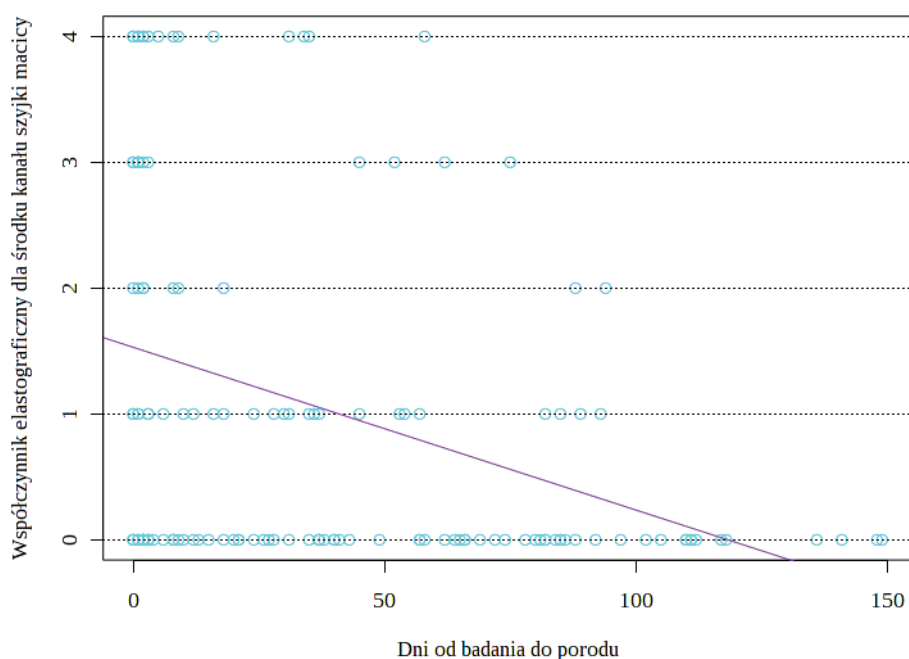
Nie wykazano natomiast korelacji pomiędzy wartościami indeksu elastograficznego środka kanału szyjki macicy a rozwarciem ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy, ocenianego ultrasonograficznie (Test korelacji Pearsona; $p=0,965$; $r=-0,004$).

Rycina 45: Związek EI środka kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy.



Test korelacji Pearsona ujawnił statystycznie znamiennej korelację dla wskaźnika elastograficznego środka kanału szyjki macicy i czasu, jaki mija od badania do porodu. Wartości EI były tym wyższe im krótszy czas dzielił badanie od porodu. (Test Pearsona; $p < 0,001$; $r = -0,365$).

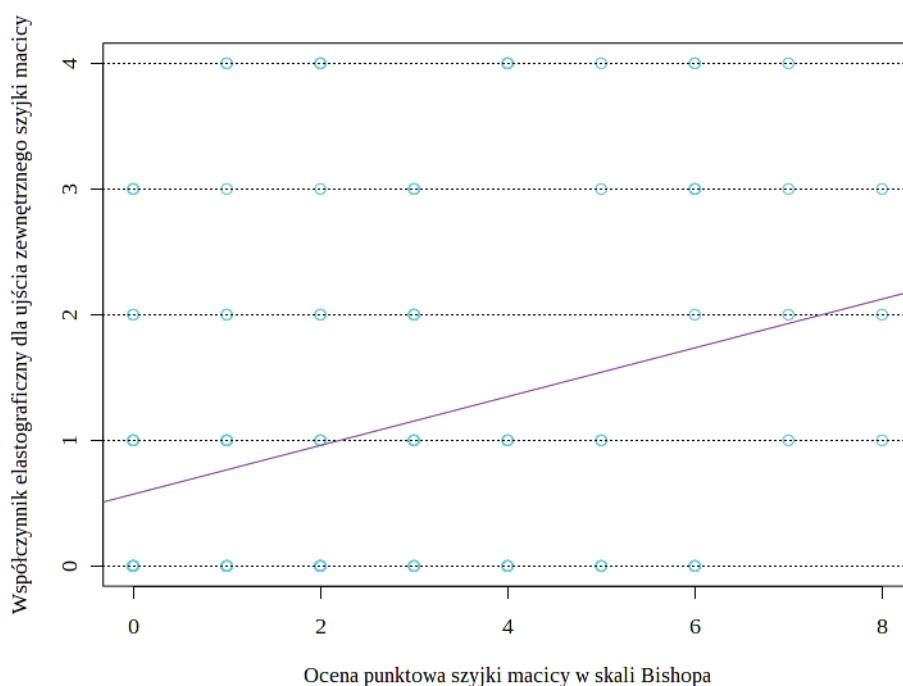
Rycina 46: Związek EI środka kanału szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.



Wskaźnik elastograficzny ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy.

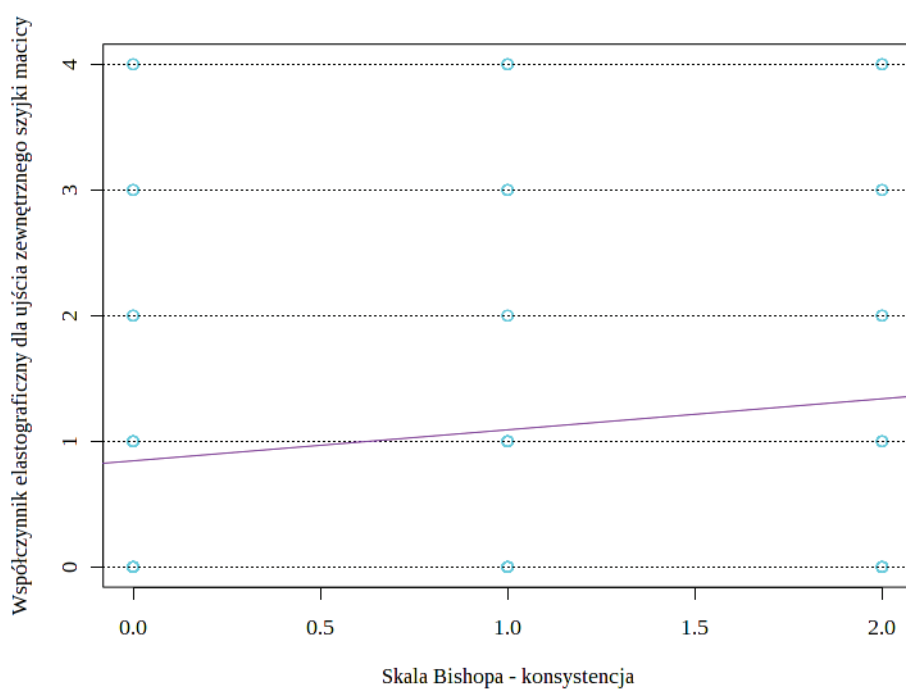
W teście korelacji Pearsona stwierdzono statystycznie znamiennej korelację dla oceny szyjki macicy w skali Bishopa i elastograficznej oceny ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy. Wyżej punktowanej w skali Bishopa szyjce macicy, a więc szyjce o gotowości porodowej, odpowiadały wyższe wartości EI ujścia zewnętrznego (Test korelacji Pearsona; $p=0,001$; $r=0,309$).

Rycina 47: Związek EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy z oceną szyjki macicy w skali Bishopa.



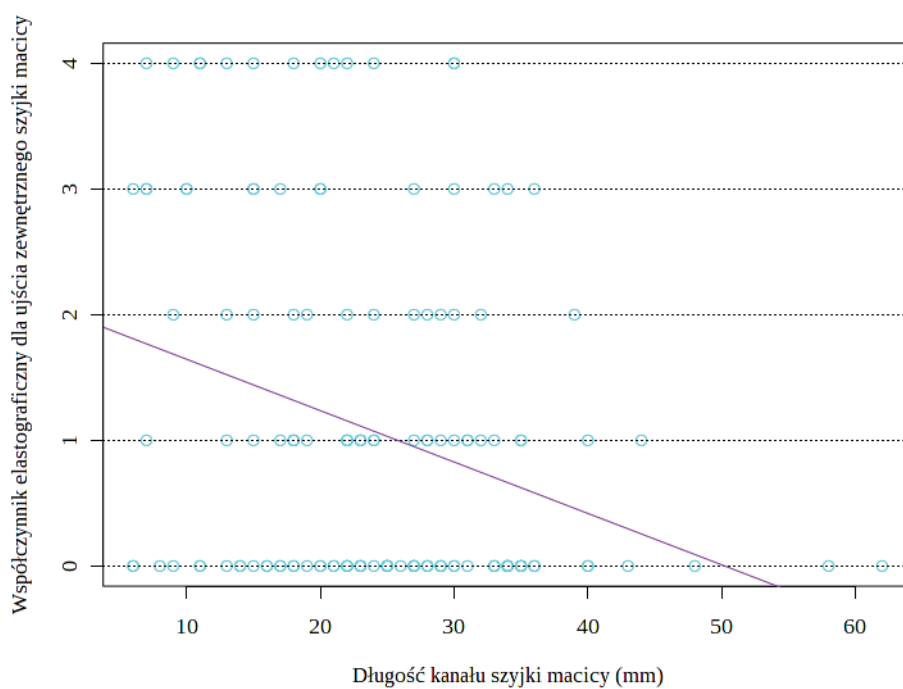
Podobnie, statystycznie istotną zależność wykazano dla indeksu elastograficznego ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy i palpacyjnej oceny konsystencji szyjki macicy. Wyższe wartości EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy odpowiadały bardziej miękkiej szyjce, ocenionej palpacyjnie (Test korelacji Pearsona; $p=0,039$; $r=0,147$).

Rycina 48: Związek EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy z oceną konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa.



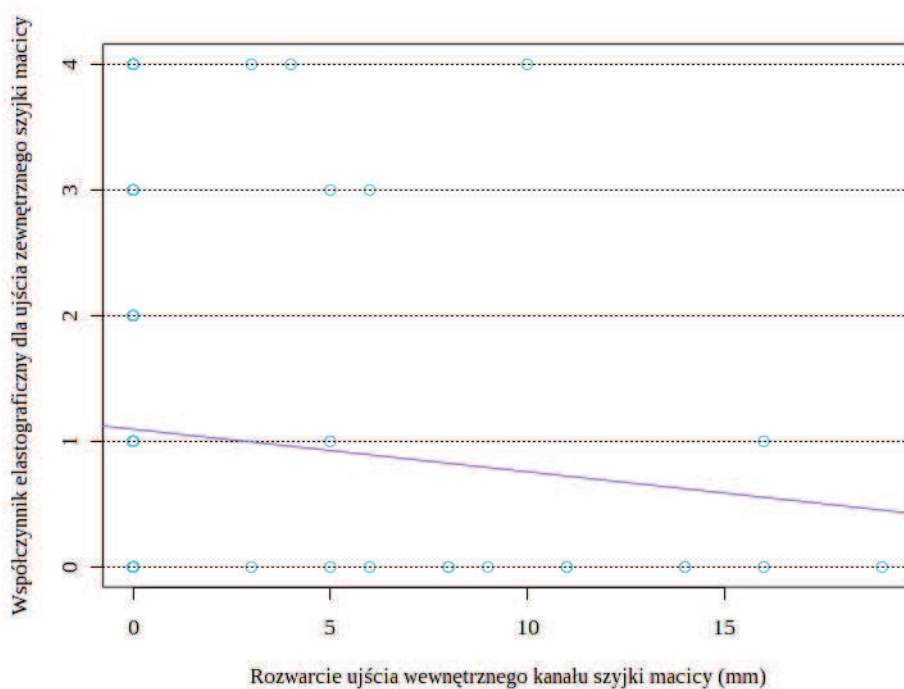
Test korelacji Pearsona ujawnił istotną statystycznie korelację pomiędzy ultrasonograficzną oceną długości kanału szyjki macicy a elastograficzną oceną ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy. Im kanał szyjki macicy był dłuższy, tym wartości indeksu elastograficznego ujścia zewnętrznego były niższe (Test korelacji Pearsona; $p < 0,001$; $r = -0,301$).

Rycina 49: Związek EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy.



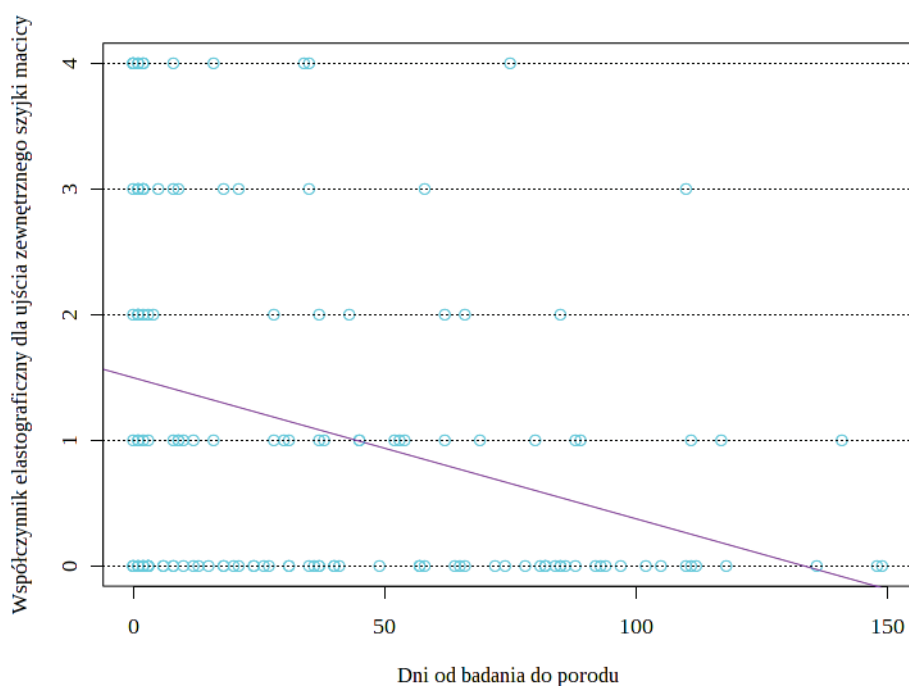
Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy elastograficznym obrazem ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy, a ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy (Test korelacji Pearsona; $p=0,293$; $r=-0,088$).

Rycina 50: Związek EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy.



Test korelacji Pearsona wykazał statystycznie znamiennej korelację pomiędzy EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy a czasem, jaki upływa od badania do porodu. Również w przypadku tego parametru elastograficznego kanału szyjki macicy jego wartości były tym wyższe im czas do porodu krótszy (Test korelacji Pearsona; $p < 0,001$; $r = -0,326$).

Rycina 51: Związek EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.



Modele statystyczne

Poniżej przedstawiono tabele z zawartymi w nich parametrami dla których przeprowadzono analizę modelowania statystycznego za pomocą regresji liniowej ze współczynnikami wyznaczonymi metodą najmniejszych kwadratów. Celem analizy było porównanie siły diagnostycznej parametrów oceniających szyjkę macicy w przewidywaniu liczby dni, które dzielą dzień badania od dnia porodu.

Tabela I. Regresja liniowa zmiennej: dni od badania do porodu – współczynnik elastograficzny kanału szyjki macicy.

	Współczynnik	Odch. stand.	Statystyka t	Wartość p
Stała	197	10,2	19,3	< 0,001
Współczynnik elastograficzny	-2,47	0,583	-4,25	< 0,001
Wiek ciążowy	-4,71	0,317	-14,9	< 0,001

Tabela II. Regresja liniowa zmiennej: dni od badania do porodu – ocena punktowa szyjki macicy w skali Bishopa.

	Współczynnik	Odch. stand.	Statystyka t	Wartość p
Stała	198	10,7	18,4	< 0,001
Ocena punktowa szyjki macicy w skali Bishopa	-3,49	1,04	-3,37	0,00105
Wiek ciążowy	-4,77	0,33	-14,4	< 0,001

W tabeli I zawarto współczynnik elastograficzny, będący sumą poszczególnych wskaźników elastograficznych kanału szyjki macicy oraz wiek ciążowy.

Tabela II zawiera punktową ocenę szyjki macicy w skali Bishopa i ponownie wiek ciążowy. Wiek ciążowy wyrażony jest w ukończonych tygodniach ciąży. Model pierwszy dotyczy grupy pacjentek, u których łączna wartość współczynnika elastograficznego kanału szyjki macicy wynosi więcej niż 0, podobnie w modelu drugim, wartość punktowa oceny szyjki macicy również jest większa niż 0.

Na podstawie przeprowadzonej analizy oceniono, iż wartość predykcyjna obu modeli w szacowaniu terminu porodu jest podobna. Dla modelu analizującego współczynnik elastograficzny, współczynnik determinancji R^2 wynosi 0,745. Oznacza to, iż 74,5% wariacji przewidywanego terminu porodu jest wyjaśnione przez model. Odchylenie standardowe błędu tego modelu wynosi +/- 18,9 dnia.

Współczynnik determinancji R^2 drugiego modelu równy jest 0,693 przy odchyleniu standardowym wynoszącym 20,3 dnia. W tym przypadku 69,3% wariacji przewidywanego terminu porodu jest objaśnione przez model. Największy relatywny wkład w siłę takiego modelu ma wiek ciążowy, wyrażony w skończonych tygodniach ciąży.

Poziom istotności w przypadku obu modeli okazał się być istotny

statystycznie ($p < 0,001$).

Opierając się na skonstruowanych modelach opracowano wzory, które umożliwiają wyliczenie liczby dni, dzielących dzień badania od dnia porodu.

Dla współczynnika elastograficznego kanału szyjki macicy:

dni od badania do porodu = stała + (-2,47 x wartość współczynnika
elastograficznego kanału szyjki macicy) + wiek ciążowy

Dla punktowej oceny szyjki macicy w skali Bishopa:

dni od badania do porodu = stała + (-3,39 x ocena punktowa szyjki macicy
w skali Bishopa) + wiek ciążowy

V Dyskusja

Obok czynności skurczowej mięśnia macicy oraz pęknięcia błon płodowych proces dojrzewania szyjki macicy jest jedną z trzech głównych komponent „wspólnej drogi porodu”(47,48). Funkcjonalna przebudowa szyjki macicy, która ma miejsce w przebiegu ciąży rozpoczyna się już w kilka tygodni po zapłodnieniu i zgodnie z teorią propagowaną przez A. Word i wsp. składa się z czterech faz. Dwie pierwsze polegają na rozmiękaniu i skracaniu szyjki macicy, przy jednoczesnym zachowaniu jej funkcji ochronnych i często mają miejsce przed wystąpieniem czynności skurczowej mięśnia macicy. Faza akceleracji dojrzewania szyjki macicy, polegająca na jej rozwieraniu, zachodzi w końcowym okresie ciąży, głównie podczas porodu. Faza czwarta to okres poporodowej regeneracji (7).

O ile ewidentne zmiany w obrębie szyjki macicy, takie jak jej rozwieranie, skracanie jesteśmy w stanie stwierdzić podczas badania palpacyjnego, o tyle te bardziej subiektywne, jak na przykład ocena jej konsystencji, okazują się trudne do jednoznacznej interpretacji. Ponadto, w przypadku zamkniętej szyjki macicy nie jesteśmy w stanie zbadać długości jej części nadpochwowej ani ocenić okolicy ujścia wewnętrznego. Naszą wiedzę możemy poszerzyć stosując diagnostykę ultrasonograficzną. Możliwe wtedy jest zmierzenie długości kanału

szyjki macicy oraz określenie szerokości jego ujścia wewnętrznego. Nadal jednak nie jesteśmy nic w stanie powiedzieć o konsystencji części szyjki macicy niedostępnej badaniu palpacyjnemu.

Celem pracy była elastograficzna ocena zmian konsystencji szyjki macicy w czasie ciąży i korelacja uzyskanych wyników z czasem, jaki mija od badania do porodu. Opierając się na teorii przedporodowych zmian szyjki macicy założono, iż proces ten zarówno w przypadku porodu o czasie, jak i porodu przedwczesnego przebiega identycznie. Elementem różnicującym jest wiek ciążowy, w którym te zmiany mają miejsce. Dlatego też nie korelowano obrazu szyjki macicy z poszczególnymi tygodniami ciąży, a starano się przedstawić jej elastogramy w odniesieniu do czasu, jaki dzielił dzień badania od dnia porodu. Zastosowanie elastografii w położnictwie to próba obiektywizacji metody oceny spoistości tkanek szyjki macicy oraz stworzenia alternatywy dla palpacyjnej oceny jej konsystencji, a także uzyskania odpowiedzi na pytanie: czy elastografia sama lub w połączeniu z innymi metodami diagnostycznymi może zaoferować bardziej precyzyjną ocenę czasu wystąpienia porodu i czy możliwe byłoby jej wykorzystanie w szacowaniu ryzyka porodu przedwczesnego?

Ocena punktowa szyjki macicy w skali Bishopa wykorzystywana była i jest do prognozowania sukcesu indukcji porodu, a tym samym do kwalifikacji pacjentek do tej procedury (80,81). Wiele wcześniejszych publikacji wskazuje na jej przydatność w tej kwestii, aczkolwiek metaanaliza z roku 2013, oparta na

13757 pacjentkach, nie zaleca stosowania tej metody podczas kwalifikacji pacjentek do indukcji porodu (85). Podobnie skala ta przez jednych autorów zalecana jest do oceny ryzyka porodu przedwczesnego, podczas gdy inni negują jej przydatność, ze względu na zbyt małą powtarzalność wyniku badania pomiędzy badaczami (145,146). Niemniej jednak palpacyjna ocena szyjki macicy jest podstawowym badaniem oceniającym jej stan w przebiegu ciąży.

W naszym materiale wykazano korelację pomiędzy punktową oceną szyjki macicy w skali Bishopa a czasem, jaki upłynął od dnia badania do dnia porodu. Im wyższa punktacja w skali Bishopa, tym czas ten ulegał skróceniu. Podobną zależność odnotowano dla oceny konsystencji szyjki macicy i liczby dni dzielącej badanie od porodu. W analizowanej grupie było stosunkowo dużo ciężarnych w okresie okołoporodowym, u których często stwierdzano skróconą, miękką szyjkę macicy z rozwartym kanałem. Cechy te warunkowały wyższą ocenę w skali Bishopa, a co się z tym wiąże korelację z czasem do wystąpienia porodu. Z drugiej zaś strony tak dobry wynik może być warunkowany faktem, iż ocena palpacyjna szyjki macicy przeprowadzana była przez lekarzy specjalistów w dziedzinie Położnictwa i Ginekologii, dokumentujących się ponad dwudziestoletnią praktyką. Podobne wnioski przedstawia badanie Robsona z roku 2006, w którym wykazano, iż doświadczony klinicysta na podstawie badania ginekologicznego oraz wywiadu prognozował wystąpienie porodu przedwczesnego z 42% prawdopodobieństwem (147).

W analizowanej grupie wykazano, iż im krótsza była oceniana ultrasonograficznie długość kanału szyjki macicy, tym krótszy był czas do wystąpienia porodu. Zbieżne wyniki prezentowane są w literaturze (91,94).

W chwili obecnej parametr oceny ultrasonograficznej długości kanału szyjki macicy uznawany jest klinicznie za wiarygodny w prognozowaniu wystąpienia porodu przedwczesnego (95,96).

Rekomendacje poszczególnych towarzystw ginekologicznych zalecają ocenę ultrasonograficzną długości kanału szyjki macicy bezwzględnie w grupie wysokiego ryzyka porodu przedwczesnego, ale i sugerują wykonywanie tego badania w grupie ryzyka niskiego (88). Niejednoznaczne są dane co do wartości granicznej długości kanału szyjki macicy, przy której ryzyko to wzrasta znacząco. Obecnie wartości te znajdują się w przedziale od 15 do 25 mm (96,148). W grupie pacjentek, u których w badaniu przesiewowym wykonanym pomiędzy 14. a 24. tygodniem ciąży pomiar długości kanału szyjki macicy będzie poniżej wartości referencyjnej, w około 30% dojdzie do porodu przed 34. tygodniem ciąży. Większość pacjentek zatem z grupy ryzyka nie urodzi przedwcześnie, a jednocześnie duży odsetek porodów przed czasem dotyczyć będzie pacjentek z prawidłową długością kanału szyjki macicy.

Opisywane jest, iż oceniane ultrasonograficznie rozwarście ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy informuje o zwiększonym ryzyku porodu przed czasem szczególnie w korelacji z długością kanału szyjki macicy

(100,101). W naszym materiale nie zaobserwowano takiej zależności, podobnie jak w publikacjach Berghalla i Iamsa. Być może było to spowodowane zbyt małą liczbą pacjentek z rozwarciem ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy włączonych do badania (94,96).

Interpretacja i porównywanie publikowanych wyników badań elastograficznych jest skomplikowane. Jest to wynikiem zarówno ograniczonej jeszcze liczby doniesień naukowych na ten temat, jak i braku jednolitych standardów badania elastograficznego szyjki macicy. Pierwsza próba zastosowania elastografii w ocenie konsystencji szyjki macicy miała miejsce w roku 2006 (130). W Klinice Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego badania prowadzone są od roku 2010. Do tej pory pojawiło się kilkanaście publikacji analizujących zastosowanie tej nowatorskiej metody diagnostycznej w położnictwie. Autorzy prac badali zastosowanie elastografii statycznej, bądź to wykorzystując aparaty, których działanie opiera się na generowaniu aktywnego ucisku zewnętrznego głowicą ultrasonograficzną (Yamaguchi, Molina, Hernandez-Andrade, Fuchs, Fruscalzo, Khalil) bądź, podobnie jak autorka, na wykorzystaniu pasywnego ucisku wewnętrznego, czyli ruchów oddechowych pacjenta lub tętnienia jego naczyń krwionośnych (Świątkowska-Freund, Preis, Woźniak, Muscatello). Wyniki publikowane przez pierwszą grupę badaczy porównują twardość analizowanych obszarów szyjki macicy podczas ucisku i relaksacji i wyrażane są w procentach jako tzw.

współczynnik odkształcenia „strain ratio” , określający o ile procent dany obszar tkankowy jest twardszy bądź bardziej miękki względem drugiego. W drugiej grupie interpretacja uzyskanych obrazów elastograficznych opiera się na 4 lub 5-stopniowej skali kolorystycznej przełożonej odpowiednio na skalę opisową lub liczbową, czyli tzw. Indeks Elastograficzny.

Autorzy poddawali też badaniu różne obszary szyjki macicy. Najczęściej koliste znaczniki średnicy 5 (Fruscalzo, Świątkowska-Freund), 6 (Molina) lub 10 mm (Fuchs) umiejscawiane są w interesujących nas rejonach szyjki macicy, nazywanych odpowiednio ROI (region of interest). Mogą to być również obrysowywane ręcznie, nieregularnego kształtu fragmenty (Hernandez-Andrade), czy też poszczególne części szyjki macicy np. warga przednia lub warga tylna (Świątkowska-Freund, Preis). Yamaguchi i Muscatello badali elastyczność całej szyjki macicy. Dokładna analiza opublikowanych prac ujawnia, iż rejon zainteresowania wargi przedniej szyjki macicy może być usytuowany w różnych jej częściach, zarówno na wysokości ujścia wewnętrznego jak i zewnętrznego. Natomiast rejon zainteresowania ujścia wewnętrznego szyjki macicy najczęściej jest umiejscowiony na wysokości tegoż ujścia, uzyskanego w przekroju strzałkowym, ale może to być, tak jak u Hernandesa-Andrade przekrój poprzeczny. Ponadto analiza interesujących nas obszarów szyjki macicy (poszczególnych ROI) odbywa się względem rejonu odniesienia. W przypadku szyjki macicy trudno o jej wzorzec twardości, który

mógłby być wartością stałą w czasie trwania ciąży.

Niejednorodne są również grupy analizowanych pacjentek. Molina, Hernandez-Andrade, Fruscalzo badali możliwość zastosowania elastografii w grupie ciężarnych pomiędzy 8. a 40. tygodniem ciąży. Fuchs do grupy badanej włączył pacjentki pomiędzy 28. a 39. tygodniem ciąży. Preis, Świątkowska i Muscatello badali możliwość zastosowania elastografii w grupie pacjentek powyżej 38 tygodnia ciąży w predykcji sukcesu indukcji porodu. Analizowano też ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego w odniesieniu do zmiennych elastograficznych, zatem w grupie badanych pacjentek znalazły się ciężarne przed 37. tygodniem ciąży. Podczas gdy badanie Woźniaka opierało się na grupie asymptomatycznych ciężarnych z grupy niskiego ryzyka populacyjnego porodu przedwczesnego, Świątkowska poddała analizie grupę pacjentek wysokiego ryzyka.

W naszym materiale wartość wskaźnika elastograficznego ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy bardzo dobrze korelowała z czasem, jaki upływał pomiędzy dniem badania a dniem porodu. Im ujście wewnętrzne oceniane było jako bardziej miękkie, tym czas do porodu był krótszy. Podobną zależność wykazano dla pozostałych parametrów elastograficznych kanału szyjki macicy - ujścia zewnętrznego oraz środka kanału. Wizualizacja elastograficzna kanału szyjki macicy prawdopodobnie związana jest z dojrzewaniem strefy gruczołowej kanału szyjki macicy oraz zmianami

zalegającego w nim śluzu. Ilość gruczołów cewkowo-pęcherzykowych wyściełających kanał szyjki macicy w przebiegu ciąży sukcesywnie wzrasta i w okresie przedporodowym może stanowić do 50% masy szyjki macicy (7).

W pracy Hernandez-Andrade „strain”, czyli odkształcenie rejonu endocerwikalnego było średnio o 33% większe niż całej szyjki macicy (143). Podobnie w badaniach elastograficznych Khalila, rejon kanału szyjki macicy odróżniał się od jej pozostałych części i widoczny był jako zielony i czerwony, czyli średnio twardy i miękki, podczas gdy warga przednia i tylna szyjki macicy widoczne były jako niebieskie, czyli twarde (139).

Preis i Świątkowska w ocenie szans powodzenia indukcji porodu wykazali, że im bardziej miękki w obrazie elastograficznym było ujście wewnętrzne, tym większe były szanse powodzenia indukcji porodu. Badania tych autorów nie ujawniły podobnej korelacji dla ujścia zewnętrznego i środka kanału szyjki macicy, aczkolwiek niepublikowane opracowania, przeprowadzone na większej grupie ciężarnych wskazują na istnienie takiej zależności (134,135,136). Woźniak i wsp. dokonali oceny ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy pomiędzy 18. a 22. tygodniem ciąży w grupie pacjentek niskiego ryzyka porodu przedwczesnego. Wykazali oni, iż 81% ciężarnych u których region ten określili jako średnio miękki lub miękki urodziło przedwcześnie (141). Autorzy Ci nie dokonali podobnej korelacji dla ujścia zewnętrznego i środka kanału szyjki macicy. Świątkowska w grupie pacjentek hospitalizowanych z powodu

zagrożającego porodu przedwczesnego wykazała korelację wartości wskaźnika elastograficznego ujścia wewnętrznego i zewnętrznego oraz środka kanału szyjki macicy, z czasem jaki upływał od badania do porodu oraz z ryzykiem porodu przedwczesnego. Wskaźnik elastograficzny ujścia wewnętrznego okazał się być najbardziej czułym markerem w przewidywaniu czasu wystąpienia porodu. Świątkowska skupiła się na grupie pacjentek z zagrożającym porodem przedwczesnym, spośród których 48% urodziło przedwcześnie (138). Prawdopodobnie większa dojrzałość porodowa szyjki macicy odpowiada za wyższe wartości wszystkich wskaźników elastograficznych kanału szyjki macicy i ich dobrą korelację z czasem, jaki mijał do dnia porodu.

Ponadto w badanej grupie ciężarnych istniała silna zależność pomiędzy długością kanału szyjki macicy, a jego wskaźnikami elastograficznymi.

U pacjentek z krótszą szyjką macicy rejon ujścia wewnętrznego, zewnętrznego i centralna część kanału szyjki macicy były bardziej miękkie w porównaniu do ciężarnych z dłuższą szyjką macicy. Woźniak i wsp. dwukrotnie w przebiegu ciąży w odstępie około 10 tygodni, oceniali badaniem ultrasonograficznym długość kanału szyjki macicy, a następnie stopień jej skrócenia odnieśli do elastograficznej oceny ujścia wewnętrznego. Autorzy ci wskazali, iż im ujście wewnętrzne oceniane było jako bardziej miękkie w badaniu przeprowadzonym około 20 tygodnia ciąży tym szyjka macicy ulegała skróceniu w większym stopniu (141). Podobne wnioski prezentowane są w pracy Hernandez-Andrade

i wsp., którzy przebadali 262 pacjentki pomiędzy 8. a 40. tygodniem ciąży. Wykazali oni, iż odkształcenie tkanek szyjki macicy przy jej długości pomiędzy 25 a 30 mm było średnio o 13% większe niż w przypadku szyjki macicy, której długość przekraczała 30 mm (143).

Analizy przeprowadzone przez innych badaczy wykazały istnienie podobnych zależności dla długości kanału szyjki macicy i konsystencji innych jej obszarów. Fuchs i wsp. przeanalizowawszy elastogramy szyjek macicy 59 ciężarnych pomiędzy 28. a 39. tygodniem ciąży wykazali korelację pomiędzy elastycznością jej wargi przedniej, a długością kanału szyjki macicy (140).

Autorka, w badanej grupie, nie stwierdziła podobnej korelacji ani dla wargi przedniej ani dla wargi tylnej szyjki macicy. Fruscalzo na grupie 74 ciężarnych pomiędzy 12. a 42. tygodniem ciąży wykazał, iż szyjka macicy była tym bardziej miękka im jej długość była mniejsza (144). Badania te pozostają w zgodzie z teorią, iż rozmiękanie szyjki wyprzedza proces jej skracania, ale na kilka tygodni przed porodem intensyfikacja tych zmian zachodzi już równolegle (7). Z jednej strony badanie elastograficzne mogłoby zatem stanowić uzupełnienie dla ultrasonograficznego pomiaru długości kanału szyjki macicy, a z drugiej strony być może istnieje szansa na odnalezienie markera elastograficznego, który jeszcze przed rozpoczęciem skracania szyjki macicy, czyli przy jej prawidłowej długości, na podstawie zmian jej konsystencji, identyfikowałby pacjentki z grupy ryzyka porodu przed czasem.

W badanej grupie ciężarnych najniższe wartości wskaźnika elastograficznego dotyczyły wargi tylnej szyjki macicy, u ponad połowy pacjentek została ona oceniona na 0 punktów, czyli jako twarda. Wcześniej takich obserwacji dokonali Preis i wsp. oraz Molina i wsp. (135,142). Różnica pomiędzy badaczami polegała na tym, iż pierwszy z nich oceniał środkową część wargi tylnej szyjki macicy, a drugi część wewnętrzną. W pracach Świątkowskiej średnia wartość wskaźnika elastograficznego wargi tylnej szyjki macicy również była najniższa spośród pozostałych wskaźników elastograficznych (134,136,138). Molina wyjaśnia ten wynik działaniem praw fizyki (142). Moduł Younga, na którym oparte jest działanie elastografii zakłada, iż stopień odkształcenia tkanek zależy od działającej na nie siły. Teoretycznie więc, im dalej od uciskającej głowicy, na skutek wygaszenia działającej siły, tym stopień odkształcenia tkanek może być mniejszy i wskazywać na większą ich twardość. Khalil sugerował również, że wpływ na obraz elastograficzny szyjki macicy może mieć fakt, iż jej część pochwowa jest labilna, gdy tymczasem część nadpochwowa jest bezpośrednio przytwierdzona do macicy i dodatkowo stabilizowana więzadłami, w związku z tym część generowanej siły ucisku jest zużywana na przesunięcie całej szyjki macicy, a nie na odkształcenie tkanek (139).

Autorka rozprawy doktorskiej, podobnie jak część wspomnianych powyżej autorów, badała rodzaj elastografii statycznej oparty nie na generowaniu ucisku

zewnętrznego, ale na wykorzystaniu ruchów oddechowych pacjenta oraz tętnienia jego naczyń krwionośnych. Można zatem uznać, iż uzyskany wynik nie powinien być zależny od działania siły zewnętrznej. Potwierdzenie dla tego wniosku stanowić może analiza powtarzalności oceny elastograficznej szyjki macicy w obserwacji u jednego badacza, jak i między badaczami. Preis

i Świątkowska podają, iż w analizowanej grupie 282 elastogramów ujścia wewnętrznego szyjki macicy „zmiennosc między badaczami oraz odtwarzalność wyników nie przekraczały 10%, odpowiednio 2,0 oraz 1,8%, co jest powszechnie przyjętą granicą wiarygodnych metod” (137). Rezultat ten ma szczególne znaczenie, jeśli uwzględnimy fakt, iż testowana metoda jest metodą półilościową, a ocena punktowa wskaźnika elastograficznego jest częściowo subiektywna. Podobnie w badaniach z zastosowaniem ucisku zewnętrznego (Molina, Hernandez-Andrade) podawana jest wysoka zgodność uzyskanych rezultatów w obserwacji tak u jednego badającego, jak i pomiędzy badającymi (142,143).

Najnowsze aparaty ultrasonograficzne, wykorzystujące ucisk głowicą ultrasonograficzną, posiadają już znacznik siły ucisku, tak aby możliwe było ujednoczenie siły ucisku stosowanej przez badającego. W modelach tych dostępna jest również kwantyfikacja uzyskanego pomiaru elastograficznego, co zwiększa obiektywność pomiaru. Pomimo tych wszystkich udoskonaleń nadal pozostaje problem, stanowiący wydaje mi się główne ograniczenie metody,

problem doboru miejsca wzorcowej twardości szyjki macicy. Pytanie, która część szyjki macicy ma stanowić punkt odniesienia dla innych pomiarów pozostaje otwarte. W Klinice Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego testowana była nakładka na transwaginalną głowicę ultrasonograficzną. Znacznik odniesienia lokalizowany był w obrębie elastogramu generowanego przez nakładkę i stanowił wartość stałą. Idealnym narzędziem byłaby elastografia fali poprzecznej, która pozwala na pomiar bezwzględnej sztywności tkanek. Niestety, w chwili obecnej powyższa aplikacja nie jest możliwa do stosowania w położnictwie. Poza wymienionymi powyżej ograniczeniami testowanej przez autorkę metody badawczej należy jeszcze wymienić brak możliwości odniesienia prezentowanych wyników badań elastograficznych względem wyników badań histopatologicznych, czy też względem badań sprężystości tkanek szyjki macicy. Badania takie pomogłyby w rzeczywistej ocenie wiarygodności i skuteczności proponowanej metody badawczej.

Wobec braku możliwości dokonania takiego porównania, uzyskane wyniki badania elastograficznego szyjki macicy odniesiono do jej oceny w skali Bishopa, jedynej dostępnej i praktykowanej obecnie metody oceny szyjki macicy. Odrębnej analizie poddano ocenianą palpacyjnie konsystencję szyjki macicy. Nie wykazano związku pomiędzy punktacją szyjki macicy w skali Bishopa i palpacyjną oceną jej konsystencji a wskaźnikami elastograficznymi

wargi przedniej i tylnej szyjki macicy. Korelacja taka istniała dla elastograficznej oceny ujścia wewnętrznego, zewnętrznego i środka kanału szyjki macicy. Nie wykazano aczkolwiek korelacji pomiędzy elastograficzną oceną środkowej części kanału szyjki macicy a palpacyjnie ocenioną jej twardością. Spośród autorów badających zastosowanie elastografii w położnictwie porównań takich dokonali tylko Preis i Świątkowska (135,138). Świątkowska w grupie pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym nie wykazała zależności pomiędzy oceną szyjki macicy w skali Bishopa a parametrami elastograficznymi wargi przedniej i tylnej szyjki macicy oraz środka kanału szyjki macicy. Natomiast w badanej przez nią grupie pacjentek istniała korelacja pomiędzy oceną szyjki macicy w skali Bishopa a indeksami elastograficznymi ujścia wewnętrznego i zewnętrznego szyjki macicy. Analiza Preisa, gdzie badano obrazy elastograficzne szyjek macicy uzyskane w różnych tygodniach ciąży pośród bezobjawowych ciężarnych takiej zależności nie ujawniła.

Wydaje się, iż związek oceny szyjki macicy w skali Bishopa z parametrami elastograficznymi kanału szyjki macicy dotyczy grup pacjentek z większą dojrzałością porodową szyjki macicy. Wśród tych pacjentek szacować można ryzyko porodu przedwczesnego zarówno stosując badanie palpacyjne jak i badanie elastograficzne szyjki macicy. Przeprowadzona przez autorkę analiza przy użyciu modeli, porównująca siłę diagnostyczną parametrów oceniających

szyjkę macicy w przewidywaniu liczby dni, które dzielą dzień badania od dnia porodu, udowodniła, że elastografia zwiększa siłę modelu w stopniu porównywalnym, a nawet nieznacznie większym względem badania palpacyjnego. Zatem elastograficzna ocena szyjki macicy stanowić może alternatywę dla badania ręcznego.

Ma to znaczenie szczególnie w przypadku pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym jak i ciężarnych, które ze względów psychologicznych wolałyby uniknąć badania palpacyjnego. Wydaje się, iż model taki mógłby mieć zastosowanie praktyczne w przypadku ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym, szczególnie pomiędzy 20. a 30. tygodniem ciąży. Kwalifikacja pacjentki do odpowiedniej grupy ryzyka porodu przedwczesnego umożliwiłaby właściwe postępowanie. Zdaniem autorki na podkreślenie zasługuje fakt, iż w przypadku przewidywanego odległego terminu porodu (np. za 90 dni) możliwe byłoby zrezygnowanie z niepotrzebnego leczenia, hospitalizacji czy też ograniczania aktywności życiowej pacjentki. Wszystkie te czynniki wpływają nie tylko na życie ciężarnej i jej rodziny, ale w szerszej perspektywie na społeczeństwo oraz funkcjonowanie systemu opieki zdrowotnej.

Jednocześnie warto zaznaczyć, iż badania nad zastosowaniem elastografii w ocenie zmian szyjki macicy dopiero się rozpoczęły. Jeśli rzeczywiście możliwa byłaby sugerowana przez Woźniaka i wsp. identyfikacja parametrów elastograficznych, poprzedzających dojrzewanie szyjki macicy, być może

możliwe byłoby wyselekcjonowanie pacjentek z ryzykiem porodu przedwczesnego spośród pacjentek bezobjawowych.

VI Wnioski

1. Elastografia może być wykorzystywana do oceny zmian konsystencji szyjki macicy w przebiegu ciąży.
2. Ocena elastograficzna ujścia wewnętrznego, zewnętrznego i środkowej części kanału szyjki macicy może być wykorzystywana do prognozowania czasu wystąpienia porodu, a być może nawet lepiej przewidywać czas porodu niż ocena szyjki macicy w skali Bishopa.
3. Badanie elastograficzne szyjki macicy może stanowić alternatywę dla jej badania palpacyjnego.
4. Być może oceniane elastograficzne zmiany konsystencji szyjki macicy pozwolą na wcześniejszą identyfikację pacjentek z grupy ryzyka porodu przedwczesnego w grupie asymptomatycznych pacjentek.
5. Konieczne są dalsze projekty badawcze, celem standaryzacji badania elastograficznego szyjki macicy i porównania dostępnych metod jej oceny elastograficznej.

VII Streszczenie

Szyjka macicy jest narządem odpowiedzialnym za utrzymanie ciąży do terminu porodu. Mimo, iż zmiany jej konsystencji rozpoczynają się już w kilka tygodni po zapłodnieniu, przez wiele miesięcy pełni funkcję ochronną zabezpieczając przed zbyt wczesnym wydaleniem płodu. Intensyfikacja tych zmian umożliwia rozmiękanie, skracanie i rozwieranie szyjki macicy, a tym samym poród. Jeżeli proces dojrzewania szyjki macicy ma miejsce na zbyt wczesnym etapie ciąży w konsekwencji dochodzi do porodu przedwczesnego. Od wielu lat jego częstość pozostaje na niezmiennie wysokim poziomie 11% w skali świata. Szacuje się, iż jako niezależny czynnik poród przedwczesny odpowiada za śmierć około 1 miliona noworodków każdego roku, jak i wszelkie konsekwencje tzw. wcześniactwa.

Współcześnie w ocenie zmian szyjki macicy posługujemy się skalą Bishopa, wprowadzoną do użytku w roku 1964 oraz pomiarami ultrasonograficznymi. Metody te uznawane są za wysoce subiektywne, zależne od badającego, jego umiejętności i doświadczenia; przez wielu autorów kwestionowane. Elastografia to nowa, ultrasonograficzna technika obrazowania tkanek, ukazująca różnicę w ich konsystencji, kodowaną kolorami. Obecnie

znajduje zastosowanie w radiologicznej diagnostyce guzów sutka, tarczycy, gruczołu krokowego i ślinianek.

Celem pracy było zastosowanie elastografii w ocenie zmian konsystencji szyjki macicy w czasie ciąży oraz sprawdzenie czy metoda ta może stanowić alternatywę dla badania wewnętrznego. Autorka badania podjęła próbę korelacji uzyskanych wyników z czasem jaki mija od badania do porodu.

Analizie poddano 145 ciężarnych pomiędzy 16. a 42. tygodniem ciąży hospitalizowanych w Klinice Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2010-2011. Każda z pacjentek poddawana była badaniu palpacyjnemu, ultrasonograficznemu oraz elastograficznemu. Wynik badania elastograficznego opisywany był przy użyciu Indexu Elastograficznego – kolory badanych obszarów szyjki macicy przekłózone zostały na wartości liczbowe w zakresie od 0 do 4. Uwzględniając fakt, iż było to jedno z pierwszych badań nad zastosowaniem elastografii w ocenie szyjki macicy u ciężarnych analizie poddano wiele parametrów.

Analiza danych pozwoliła na wskazanie istotnej statystycznie korelacji pomiędzy parametrami elastograficznej oceny kanału szyjki macicy a czasem jaki upływa do dnia porodu. Podobna zależność charakteryzowała również palpacyjną ocenę szyjki macicy w skali Bishopa, aczkolwiek przeprowadzona przez autorkę analiza modelowania statystycznego porównująca siłę diagnostyczną parametrów oceniających szyjkę macicy w przewidywaniu liczby

dni, które dzielą dzień badania od dnia porodu, udowodniła, że elastografia zwiększa siłę modelu w stopniu porównywalnym, a nawet nieznacznie większym względem badania palpacyjnego.

W dyskusji dokonano analizy przeprowadzonych na świecie do dziś badań elastograficznych szyjki macicy oraz porównano do nich grupę badaną przez autorkę jak i uzyskane wyniki.

Podsumowując, elastografia może być stosowana do oceny zmian konsystencji szyjki macicy w przebiegu ciąży jako badanie alternatywne względem oceny palpacyjnej szyjki macicy. Obie metody mogą być też wykorzystywane w prognozowaniu czasu wystąpienia porodu.

Elastograficzna ocena szyjki macicy wymaga dalszych badań, przede wszystkim celem standaryzacji metody.

VIII Summary

The uterine cervix is an organ responsible for maintaining the pregnancy until the delivery at term. Although the consistency changes begin a few weeks after insemination, throughout the months this organ functions as the protection against premature delivery of fetus. Intensification of these changes enables softening, shortening and dilating of the uterine cervix and the labour at the same time. If a ripening process of the uterine cervix begins too early in pregnancy, as a consequence it leads to preterm birth. For many years its incidence has been on a permanently high level of 11% worldwide. It is estimated, that as an independent factor preterm labor is responsible for death of around one million neonates every year and the consequences of prematurity.

Nowadays to assess the changes in the uterine cervix the Bishop scale and ultrasound measurements are being used. These methods, which are questioned by many researchers, are considered as highly subjective dependent on practitioner's skills and experience. Elastography is a new ultrasound technique for tissue visualization and demonstration of the differences in their elasticity, which is color coded. These days it is being used in radiological diagnostics of breast, prostate or thyroid, and salivary glands abnormalities.

The purpose of my doctoral thesis was application of elastography in

evaluation of changes in consistency of uterine cervix during the pregnancy and verification whether this method might be an alternative for vaginal examination. The author of this research made an attempt to correlate the obtained results with the time from examination to delivery.

145 pregnant women between 16 and 42 weeks of pregnancy hospitalized in Medical University of Gdansk were included in the research. Each of the patients first was examined vaginally, then ultrasound and elastographical examination was performed. The finding of the elastographical examination was assessed with the use of Elastography Index (EI), five-step color scale, which visualizes tissue elasticity by encoding numerical values in specific colours. Taking into consideration the fact that it was one of the first projects on elastography application in uterine cervix assessment in pregnant women, a lot of parameters were analyzed.

The analysis of data revealed a strong correlation between elastographical parameters of uterine cervical canal and the time from examination to delivery. Similar relation characterized the uterine cervix assessed during vaginal examination in the Bishop score and the time between examination and labour. The analysis of statistic modelling comparing strength of diagnostical parameters evaluating uterine cervix in predicting date of delivery proved that elastography increases the strength of the model in comparable degree or even slightly more significant than vaginal examination. The results obtained by the author were compared to findings of elastographical examinations conducted in

the world.

In conclusion, elastography may be applied in evaluation of changes of uterine cervix during pregnancy as an alternative tool to vaginal examination. Both methods might be used for establishing the time of the labor. To standardize the method of elastographical assessment of uterine cervix further researches need to be carried out.

IX Spis rycin

Ryc. 1: Elastogram szyjki macicy, ocenionej jako twarda.....	42
Ryc. 2: Elastogram szyjki macicy, ocenionej jako miękka.....	43
Ryc. 3: Rozkład wieku ciężarnych w dniu badania.....	46
Ryc. 4: Rozkład pacjentek pod względem liczby przebytych ciąży.....	47
Ryc. 5: Rozkład pacjentek pod względem liczby przebytych porodów o czasie.....	48
Ryc. 6: Rozkład pacjentek pod względem liczby przebytych porodów przedwczesnych.....	49
Ryc. 7: Rozkład pacjentek według wieku ciążowego w skończonych tygodniach w dniu badania.....	50
Ryc. 8: Rozkład badanej grupy według przedziałów wieku ciążowego w dniu badania.....	51
Ryc. 9: Rozkład pacjentek, które były hospitalizowane z powodu zagrożenia porodem przedwczesnym.....	52
Ryc. 10: Rozkład pacjentek według wieku ciążowego, w którym odbył się poród.....	53
Ryc. 11: Rozkład porodów przedwczesnych i porodów o czasie w badanej grupie.....	54

Ryc. 12: Rozkład pacjentek ze względu na przedział czasowy, w którym doszło do porodu.....	55
Ryc. 13: Rozkład pacjentek ze względu na liczbę dni od daty badania do daty porodu.....	56
Ryc. 14: Rozkład pacjentek ze względu na ocenę szyjki macicy w skali Bishopa.....	57
Ryc. 15: Rozkład oceny punktowej konsystencji szyjki macicy.....	58
Ryc. 16: Rozkład ocenianej ultrasonograficznie długości kanału szyjki macicy (mm) w badanej grupie.....	59
Ryc. 17: Rozkład ocenianej ultrasonograficznie szerokości ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy w badanej grupie.....	60
Ryc. 18: Rozkład wartości EI wargi tylnej szyjki macicy w badanej grupie.....	61
Ryc. 19: Rozkład wartości EI wargi przedniej szyjki macicy w badanej grupie.....	62
Ryc. 20: Rozkład wartości EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy w badanej grupie.....	63
Ryc. 21: Rozkład wartości EI środka kanału szyjki macicy w badanej grupie.....	64
Ryc. 22: Rozkład wartości EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy w badanej grupie.....	65
Ryc. 23: Związek oceny punktowej szyjki macicy w skali Bishopa z liczbą dni	

od badania do porodu.....	66
Ryc. 24: Związek oceny konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa z liczbą dni od badania do porodu.....	67
Ryc. 25: Związek ocenianej ultrasonograficznie długości kanału szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.....	68
Ryc. 26: Związek ocenianej ultrasonograficznie szerokości ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.....	69
Ryc. 27: Związek EI wargi tylnej szyjki macicy z oceną szyjki macicy w skali Bishopa.....	70
Ryc. 28: Związek EI wargi tylnej szyjki macicy z oceną konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa.....	71
Ryc. 29: Związek EI wargi tylnej szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy.....	72
Ryc. 30: Związek EI wargi tylnej szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy.....	73
Ryc. 31: Związek EI wargi tylnej szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.....	74
Ryc. 32: Związek EI wargi przedniej szyjki macicy z oceną szyjki macicy w skali Bishopa.....	75
Ryc. 33: Związek EI wargi przedniej szyjki macicy z oceną konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa.....	76
Ryc. 34: Związek EI wargi przedniej szyjki macicy z ocenianą	

ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy.....	77
Ryc. 35: Związek EI wargi przedniej szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy.....	78
Ryc. 36: Związek EI wargi przedniej szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.....	79
Ryc. 37: Związek EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z oceną szyjki macicy w skali Bishopa.....	80
Ryc. 38: Związek EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z oceną konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa.....	81
Ryc. 39: Związek EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy.....	82
Ryc. 40: Związek EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy.....	83
Ryc. 41: Związek EI ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy z liczbą dni od dnia badania do dnia porodu.....	84
Ryc. 42: Związek wartości EI środka kanału szyjki macicy z oceną szyjki macicy w skali Bishopa.....	85
Ryc. 43: Związek EI środka kanału szyjki macicy z oceną konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa.....	86
Ryc. 44: Związek EI środka kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie	

długością kanału szyjki macicy.....	87
Ryc. 45: Związek EI środka kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy.....	88
Ryc. 46: Związek EI środka kanału szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.....	89
Ryc. 47: Związek EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy z oceną szyjki macicy w skali Bishopa.....	90
Ryc. 48: Związek EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy z oceną konsystencji szyjki macicy w skali Bishopa.....	91
Ryc. 49: Związek EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie długością kanału szyjki macicy.....	92
Ryc. 50: Związek EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy z ocenianą ultrasonograficznie szerokością ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy.....	93
Ryc. 51: Związek EI ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy z liczbą dni od badania do porodu.....	94

X Spis tabel

Tabela I. Regresja liniowa zmiennej: dni od badania do porodu – współczynnik elastograficzny kanału szyjki macicy.....95

Tabela II. Regresja liniowa zmiennej: dni od badania do porodu – ocena punktowa szyjki macicy w skali Bishopa.....95

XI Bibliografia

1. Berek J.S, Novak E. „Ginekologia” t.I 2008,II,5.
2. Danforth, D.N. The morphology of the human cervix. Clin. Obstet. Gynecol. 1983;26: 7-13
3. Minamoto T., Arai K., Hirakawa S., et al. Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987;156: 138-144.
4. Bręborowicz G.H., „Medycyna matczyno- płodowa I”, 2012, 9.1:112.
5. Kitamura K., Ito A., Mori Y., et al. Glycosaminoglycans of human uterine cervix: heparan sulfate increase with reference to cervical ripening. Biochem. Med. 1980;23:159-167.
6. Scott J.E. Proteoglycan-collagen interactions. Ciba Found. Symp. 1986;124: 104-124.
7. Word A.R., Xiang-Hong L., Hnat M., et al. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. Semin. Reprod. Med. 2007, 25:69-76.
8. Barclay C.G., Brennand J.E., Kelly R.W., et al. Interleukin-8 production by the human cervix. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169(3): 625-632
9. Becher N., Hein M., Danielsen C.C., et al. Matrix metalloproteinases and

- their inhibitors in the cervical mucus plug at term of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;191(4):1232-1239.
10. Shi L., Shi S.Q., Chwalisz K., et al. Studies of cervical ripening in pregnant rats: effects of various treatments. *Mol. Hum. Reprod.* 2000;6(4):382-389
11. Kokenyesi R., Armstrong L.C., Agah A., et al. Thrombospondin 2 deficiency in pregnant mice results in premature softening of the uterine cervix. *Biol. Reprod.* 2004;70(2):385-390
12. Buhimschi I.A., Dussably L., Buhimschi C.S., et al. Physical and biomechanical characteristics of rat cervical ripening are not consistent with increased collagenase activity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;191(5):1695-1704
13. Goldsmith L.T., Weiss G., Steinetz B.G. Relaxin and its role in pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1995;24(1):171-186
14. Weiss G., Goldsmith L.T. Mechanisms of relaxin-mediated premature birth. *Ann NY Acad. Sci.* 2005;1041:345-350
15. Uldbjerg N., Ekman G., Malmstrom A., et al. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983;147:662-666
16. Myers K.M. i wsp.: Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue. *Acta Biomater.*, 2008, 4:104.
17. Yu S.Y. i wsp.: Collage changes in rat cervix in pregnancy- Polarized

- Light and Electron Microscope Studies. P.S.E.B.M., 1995, 209:360
18. Stygar D., Wang H., Vladic Y.S., et al. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix. Biol. Reprod. 2002;67:889-894
 19. Osmer R., Rath W., Adelman-Grill B.C., et al. Origin of cervical collagenase during parturition. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992;166(5):1455-1460
 20. Sakamoto Y., Moran P., Bulmer J.N., et al. Macrophages and not granulocytes are involved in cervical ripening. J. Reprod. Immunol. 2005;66(2):161-173
 21. Keelan J.A., Marvin K.W., Sato T.A., et al. Cytokine abundance in placental tissues: Evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999;181(1):112-115
 22. Słomko S., Stasiak A. Zakażenia w etiologii porodu przedwczesnego. Klin. Perinatol. Ginekol. 1994;10:5-29
 23. Hobel C.J. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20th weeks gestations in pregnancies ending in preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1999; 180(1), part3: 257-263.
 24. Hoffman H.J., Baketeig L.S., Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. Clin. Obstet. Gynecol. 1984; 27:539-552.
 25. Batra S., Bengtsson L.P. Mechanism for increased production of

- prostaglandinin labour. *Lancet* 1976;1(7970);1164-5.
26. Pinto R.M., Rabow W., Votta R.A.: Uterine cervix ripening in term pregnancy due to the action of estradiol-17 β . A histological and histochemical study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 92: 319-324.
27. Virgo B.B., Bellward G.D. Serum progesterone levels in the pregnant and postpartum laboratory mouse. *Endocrinology* 1974;95(5):1486-1490
28. Anthony G.S. *et al.*: The effect of exogenous hormones on the resistance of the early pregnant human cervix. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1984, 91: 1249-1253
29. Elliott C.L., Brennan J.E., Calder A.A. The effects of mifepristone on cervical ripening and labor induction in primigravidae. *Obstet. Gynecol.* 1998;92(5):804-809
30. Giacalone P.L., Daures J.P., Faure J.M., *et al.* The effects of mifepristone on uterine sensitivity to oxytocine and on fetal heart rate patterns. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001;97(1):30-34
31. Deng D., Keller P.K., Lo J., *et al.* Estrogen and progesterone receptor isoform distribution in cervical stroma during human pregnancy. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003;10(2):256
32. Wang H., Stjernholm Y., Ekman G., *et al.* Different regulation of oestrogen receptors alpha and beta in the human cervix at term pregnancy. *Mol. Hum. Reprod.* 2001;7(3):293-300
33. DeFranco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D., *et al.*: Vaginal progesterone is

- associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: A secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 30:697-705,2007.
34. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., et al., National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379(9832):2162-72.
35. Joseph K.S., Huang L., Liu S., et al., Reconciling the high rates of preterm and postterm birth in the United States. *Obstet. Gynecol.* 2007;109(4):813-22.
36. Martin J.A., Osterman M.J. *MMWR Surveill Summ.* 2013; 62 Suppl 3:136-8.
37. Behrman R.E., Butler A.S., *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention.* National Academies Press (US), Washington 2007.
38. Czajka R.: *Poród przedwczesny.* W: *Ciąża wysokiego ryzyka*, red. G.H. Bręborowicz, Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2010.
39. Bręborowicz G.H., „*Medycyna matczyno- płodowa II*”, 2012;3:19
40. Moutquin J.M., Milot Roy V., Irion O. Preterm prevention: effectiveness of current strategies. *J. Soc. Obstet. Gynaecol. Can.* Volume: 18, (1996), 571-588.
41. Beck S. et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic

- review of maternal mortality and morbidity. Bull, World Health Organisation, 2010, 88: 31-38
42. Parry S, Strauss J.F. III, Premature rupture of the fetal membranes. N. Engl. J. Med. 338:663-670, 1998.
43. Moutquin J.M.: Classification and heterogeneity of preterm birth. BJOG 110(suppl 20):30-33,2003.
44. Goldenberg R.L., Gravett M.G., Iams J., et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012;206(2):113-8
45. Preis K., Świątkowska-Freund M.: Poród przedwczesny ze wskazań medycznych - jatrogeny poród przedwczesny. W: Poród przedwczesny, red. Bręborowicz G.H., Paszkowski T., Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2006.
46. Gibbs R.S., Romero R., Hillier S.L., et al. A review of premature birth and subclinical infection. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992;166(5):1515-28.
47. Gotsch F., Romero R., Erez O., et al. The preterm parturition syndrome and its complications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2009;29 Suppl 2:5-23.
48. Romero R., Mazor M., Munoz H, et al., The preterm labor syndrome. In Elder M.G., Lamont R.F. Preterm Labor, Churchill Livingstone, 1997, pp 29-49.

49. MacDonald P.C., Schultz F.M., Duenhoelter J.H., et al. Initiation of human parturition. I: Mechanism of action of arachidonic acid. *Obstet. Gynecol.* 44:629-636,1980.
50. Romero R. Lockwood CH.J., Preterm birth, Chapter 28:521-533.
51. Dole N., Savitz D.A., Siega-Riz A.M. Psychosocial Factors and Preterm Birth Among African American and White Women in Central North Carolina. *Am J of Public Health* 2004;94(8):1358-65.
52. Czajkowski K., Diagnostyka porodu przedwczesnego. *Perinat. Neonat. i Gin.* 2009, tom 2, zeszyt 3, 165-268.
53. Ahmed S., Czajkowski K., Jalinik K. et al., The value of fetal fibronectine in cervicovaginal secretion and standard markers of infection in predicting preterm delivery for patient with symptoms and intact membranes. *Arch. Pperinatal Medicine* 15:50-57.
54. Lumley J., Chamberlain C., Dowswell T., et al. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;3:CD001055.
55. Reid S.M., Middleton P., Cossich M.C., et al. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;7:CD007752.
56. Crowther C.A., Han S., Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010:CD000110.
57. Meher S., Abalos E., Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation

- for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4:CD003514.
58. Makrides M., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4:CD000937.
59. Makrides M., Duley L., Olsen S.F. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003402.
60. Ota E., Tobe-Gai R., Mori R., et al. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD000032.
61. Mori R., Ota E., Middleton P., et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD000230.
62. Kenyon S.L. i wsp. Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet*,2001,357:989-994.
63. Kenyon S.L. i wsp.: Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORRACLE II randomised trial. *Lancet*,2008,372:1319-1327.
64. Sangkomkarn U.S., Lumbiganon P., Prasertcharoensook W., et al. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.*

- 2008;2:CD006178.
65. Gulmezoglu M.A., Azhar M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;5:CD000220.
66. Meher S., Duley L. Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD006175.
67. Norman J.E. i wsp.: Progesterone for prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet*, 2009, 373:2034
68. Iams J, Romero R, Culhane J, Goldenberg R. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9607):164–175.
69. Alfirevic Z., Stampalija T., Roberts D., et al. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD008991.
70. Sakai M., Shiozaki A., Tabata M., et al.: Evaluation of effectiveness of prophylactic cerclage of a short cervix according to interleukin-8 in cervical mucus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006, 194:14-9.
71. de Heus R., Mulder E.J.H., Visser G.H.A.: Management of preterm labor: atosiban or nifedipine? *Int. J. Wom. Health*, 2010,2:137-142.
72. Tan T.C., Devendra K., Tan L.K.: Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med. J.*, 2006, 47: 361-366.

- 73.Lawn J.E., Gravett M.G., Nunes T.M. Global report on preterm birth and stillbirth: definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10 Suppl 1:S1.
- 74.Bracewell M.A., Hennessy E.M., Wolke D., et al. The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008,93(2):F108-14.
- 75.Manktelow B.N., Lal M.K., Field D.J. Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010, 95(2):F95-8.
- 76.Hagberg B., Hagberg G., Beckung E., et al. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr* 90(3):271-277.
- 77.Finnstrom O. Otterblad-Olausson P., Sedin G. et al. An extensive study indicates good prognosis for children with extremely low birth weight. *Lakartidningen* 1999,96(13): 1560-2, 1565-7.
- 78.O'Connor A.R., Wilson C.M., Fielder A.R. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye(Lond)* 21(10):1254-1260.
- 79.Doyle L.W., Ford G., Davis N. Health and hospitalizations after discharge in extremely low birth weight infants. *Semin Neonatol* 2003;8(2):137-45.
- 80.Bishop E.H., Pelvic scoring for elective induction. *Obstet. Gynecol.* 1964; 24: 266-268

81. Burnett J.E.Jr: Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor. *Obstet. Gynecol.*, 1966; 28: 479-483
82. Vrouenraets F.P., Roumen F.J., Dehing C.J., Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labour in nulliparous woman. *Obstet. Gynecol.*, 2005; 105: 690-697
83. Ennen C.S., Bofill J.A., Magann E.F., Risk factors for cesarean delivery in preterm, term and post-term patients undergoing induction of labor with an unfavourable cervix. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2009; 67:113-117
84. Glantz J.C.: Term labour induction compared with expectant management. *Obstet. Gynecol.*, 2010; 115: 70-76
85. Kolkman D.G., Verhoeven C.J., Brinkhorst S.J., et al., The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. *Amer. J. Perinatol.*, 2013; 30(08): 625-630
86. Laughon S.K., Zhang J., Troendle J.: Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet. Gynecol.*, 2011; 117: 805-811
87. Balde M., Stolz W., Unteregger B., et al. Transvaginal echography. An application in the diagnosis of cervical incompetence. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1988;17,629-633
88. www.fetalmedicine.com
89. Heath V.C.V., Southall T.R., Souka A.P. Et al. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1998;12:304-311

90. Tongsong T., Kamprapant P., Pitaksakorn J. Cervical length in normal pregnancy as measured by transvaginal sonography. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1997;58:313-315
91. Wielgoś M., Węgrzyn P. Badania przesiewowe i diagnostyka zagrażającego porodu przedwczesnego. [W:] Diagnostyka prenatalna. *Via Medica, Gdańsk*:212-217
92. Shalev J., Maschiach R., Bar-Chara J., et al. The virtual cervical internal os: diagnosis during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003;21:145-148
93. Rozenberg P., Gillet A., Ville Y. Transvaginal sonographic examination of the cervix in asymptomatic pregnant women: review of the literature. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002; 19(3):302-11
94. Berghella V., Baxter J.K., Hendrix N.W. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 8(3):CD007235
95. Wielgoś M., Szymusik I. Ocena długości szyjki macicy w predykcji porodu przedwczesnego w populacji niskiego i wysokiego ryzyka. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2011;4(1),11-15
96. Iams I., Goldenberg R., Meiss P., et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:567
97. Fonseca E.B., Celik E., Parra M., et al. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth

- among women with a short cervix. *N. Engl. J. Med.* 357(5):462-469
98. Celik E., To M., Gajewska K, et al. FMF Second Trimester Screening Group. Cervical length and obstetrics history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008;31:549-554
 99. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., et al. Epidemiology and causes of preterm birth . *Lancet* 2008;371:75-84.
 100. Feingold M., Brook J., Zakut H. Detection of cervical incompetence by ultrasound. *Acta Obstet. Gyneacol. Scand.* 1984;63:407-410
 101. Berghella V, Daly S.F., Tolosa J.E., et al. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high risk pregnancies:does cerclage prevent prematurity? *Am.J. Obstet. Gynecol.* 1999;181:809-815
 102. Tsoi E., Akmal S., Geerts L, et al. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 27(4):368-372
 103. Baxter J.K., Adair C.D., Paidas M.J., et al. Use of a cervicometer in assessing cervical length and risk of preterm birth: a multicenter study. *Obstet. Gynecol.*2014;123 Suppl 1:137S
 104. Justin P., Lavin Jr., Guy M., et al. The use of the Cervilenz device to aid in the diagnosis of premature labor. 2013;26(18):1816-1819

105. Brandao R.S., Pires C.R., de Souza E., et al. Magnetic resonance imaging vs transvaginal ultrasound for cervical length assessment in the second half of pregnancy. *Ultrasound Med. Biol.* 2010;36(4):571-575
106. Ravas L., Sladkevicius P., Strobel E., et al. Reference data representative of normal findings of three-dimensional power Doppler ultrasound examination of the cervix from 17 to 41 gestational weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006;28:761-767
107. Wischnik A., Stocklein R., Werner T. Evaluating the pregnant cervix uteri by ultrasound with computer-assisted texture analysis. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1999;203(3):115-119
108. Lucovnik M., Kuon R., Garfield R.: Assessment of Parturition with Cervical Light-Induced Fluorescence and Uterine Electromyography. *Comp and Math Meth in Med.* 2013, art ID 165913
109. Garfield R.E., Maul H., Maner W., et al.: Uterine electromyography and light-induced fluorescence in the management of term and preterm labor. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9(5):265-75
110. Hee L., Liao D., Sandager P. et al.: Cervical Stiffness evaluated in vivo by Endoflip in pregnant women. *PloS One.* 2014;9(3):e91121
111. Kuwata T., Matsubara S., Taniguchi N., et al. A novel method for evaluating uterine cervical consistency using vaginal ultrasound gray-level histogram. *J. Perinat. Med.* 2010; 38(5):491-494
112. Wells P., Lang H.D. *Medical ultrasound: imaging of soft tissue*

- strain and elasticity. J.R. Soc. Interface. 2011;8:1521-49
113. Li Y., Snedeker J.G. Elastography: modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons. Skeletal Radiol. 2011;40:389-397
114. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F., et al., EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall Med. 2013;34:169-184
115. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. Ultraschall Med. 2013;34:238-253
116. Hall TJ, Zhu Y, Spalding CS. In vivo real-time freehand palpation imaging. Ultrasound Med Biol 2003;29:427-35.
117. Ophir J., Céspedes I., Ponnekanti H., et al. Elastography : a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrason. Imag. 1991;13:111-34
118. www.partner4medicine.pl
119. Itoh A., Ueno E., Tohno E., et al. Breast disease: clinical application of ultrasound elastography for diagnosis. Radiology 2006;239:341-50
120. Farrokh A., Wojcinski S., Degenhardt F. Diagnostic value of strain ratio measurement in the differentiation of malignant and benign breast lesions. Ultraschall. Med. 2011,32(4):400-5.
121. Aigner F., Mitterberger M., Rehder P. et al. Status of transrectal

- ultrasound imaging of the prostate. *J. Endourol.* 2010;24:685-691
122. Dighe M., Kim J., Luo S., et al. Utility of the ultrasound elastographic systolic thyroid stiffness index in reducing fine-needle aspirations. *J. Ultrasound Med.* 2010;29:565-74
123. Cobbold JFL, Morin S., Taylor-Robinson S.D., Transient elastography for the assessment of chronic liver disease: ready for the clinic?, *World J. Gastroenterol.* 2007,28;13(36):4791-97.
124. Wojcinski S., Farrokh A., Weber S., et al. Multicenter Study of ultrasound real-time tissue elastography in 779 cases for the assessment of breast lesions: improved diagnostic performance by combining the BI-RADS classification system with sonoelastography. *Ultraschall. Med.* 2010;31:484-491
125. Inoue Y., Takahashi M., Arita J., et al. Intra-operative freehand real-time elastography for small focal liver lesions: „Visual palpation” for non-palpable tumors. *Surgery* 2010;148:1000-1011
126. Ganne-Carrie N., Ziol M., de Ledinghen V. et al., Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511-1517.
127. Bhatia K., Rasalkar D., Lee Y., et al., Evaluation of real-time qualitative sonoelastography of focal lesions in the parotid and submandibular glands: applications and limitations. 2010, 20(8):1958-64.
128. Hatano M., Watanabe J., Kushihata F., et al. Quantification of

- pancreatic stiffness on intraoperative ultrasound elastography and evaluation of its relationship with postoperative pancreatic fistula. *Int. Surg.* 2015;100(3):497-502.
129. Lee S.S., Spear S., Rymer W.Z. Quantifying changes in material properties of stroke-impaired muscle. *Clin. Biomech.* 2015;30(3):269-75.
130. Thomas A. Imaging of the cervix using sonoelastography. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006;28:356-357
131. Thomas A., Kummel S., Gemeinhardt O., et al. Real-time sonoelastography of the cervix : tissue elasticity of the normal and abnormal cervix. *Acad. Radiol.* 2007;14:193-200
132. Preis K., Zielinska K., Swiatkowska-Freund M., et al. The role of elastography in the differential diagnosis of endometrial pathologies – preliminary report. 2011;82:494-497
133. Yamaguchi S., Kamei Y., Kozuma S., et al. Tissue elastography imaging of the uterine cervix during pregnancy. *J. Med. Ultrasonis* 2007;34:209-10
134. Swiatkowska-Freund M., Preis K. New methods of ultrasonographic assessment of uterine cervix before an induction of labor. *Gin. Pol. Med. Project* 2010;3(17):9-9-15
135. Preis K., Swiatkowska-Freund M., Pankrac Z. Zastosowanie elastografii w ocenie szyjki macicy przed indukcją porodu. *Gin. Pol.* 2010;10:757-61

136. Swiatkowska-Freund M., Preis K. Elastography of the uterine cervix : implication for success of induction of labor. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011;38:52-56
137. Preis K., Swiatkowska-Freund M. Elastografia w ocenie szyjki macicy. *Gin.Pol.Med.Projekt* 2011;2(20):47-51
138. Swiatkowska-Freund M., Traczyk-Los A., Preis K., et al. Prognostic value of elastography in predicting premature delivery. *Gin. Pol.*2014;85:209-212
139. Khalil M.R., Thorsen P., Uldbjerg N. Cervical ultrasound elastography may hold potential to predict risk of preterm birth. *Dan. Med.* 2013;60(1):1-4
140. Fuchs T., Woyton R., Pomorski M., et al. Sonoelastography of the uterine cervix as a new diagnostic tool of cervical assessment in pregnant women – preliminary report. *Ginekol.Pol.* 2013;84(1):12-16
141. Wozniak S., Czuczwar P., Szkodziak P. et al. Elastography in predicting preterm delivery in asymptomatic, low-risk women: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;114:238.
142. Molina F.S., Gomez L.F., Florido J. Et al. Quantification of cervical elastography : a reproducibility study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012;39:685-689.
143. Hernandez-Andrade E., Hassan S.S., Ahn H., et al. Evaluation of

- cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013;41:152-161
144. Fruscalzo A., Londero A.P., Frohlich C., Quantitative elastography for cervical stiffness assessment during pregnancy. *BioMed Research International* 2014;ID:826535,1-9
145. Muscatello A., Di Nicola M., Accurti V. Sonoelastography as method for preliminary evaluation of uterine cervix to predict success of induction of labor. *Fetal Diagn. Ther.* 2014;35(1):57-61
146. Wood C., Bannerman R.H.O., Booth R.T., et al. The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1965;91:396-402
147. Stubbs T.M., VanDorsten J.P., Miller M.C. The preterm cervix and preterm labor: Relative risks, predictive values, and change over time. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986;155:829-834.
148. Robson M., Murphy T., Should every unit have a 24 hour transvaginal ultrasound available? *BJOG* 2006;113 Suppl 3;57-9.
149. Owen J., Yost N., Berghella V., et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* 2011;286(11):1340-8.