

**Analiza czynników ryzyka i epidemiologia porodu
przedwczesnego oraz jego wpływ na dobrostan płodu**

Lek. Katarzyna Podsiadło

Praca na stopień doktora nauk medycznych



Promotor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Preis

**Katedra Perinatologii, Klinika Położnictwa
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

Gdańsk 2014 r.

*Mojemu promotorowi
Panu Profesorowi Doktorowi habilitowanemu nauk medycznych
Krzysztofowi Preisowi
składam serdeczne podziękowanie za umożliwienie napisania niniejszej pracy,
opiekę naukową oraz okazaną życzliwość.*

*Serdecznie dziękuję
Panu Profesorowi Doktorowi habilitowanemu nauk medycznych
Jerzemu Mielnikowi
za okazaną wszechstronną pomoc oraz życzliwe rady
podczas realizacji tej pracy.*

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	str. 4
2. Cele	str. 33
3. Material i metody	str. 34
4. Wyniki	str. 87
5. Dyskusja	str. 148
6. Wnioski	str. 165
7. Streszczenie	str. 168
8. Spis skrótów	str. 173
9. Załączniki	str. 176
10. Piśmiennictwo	str. 184

1. WSTĘP

Dzisiejsze położnictwo, mimo obserwowanego w ostatnich latach znacznego postępu technologicznego wspomagającego medycynę, nadal nie jest w stanie rozwiązać wielu problemów klinicznych. Jednym z najbardziej znanych i najczęstszych, a zarazem skrywającym przed położnikami jeszcze wiele tajemnic, jest problem porodu przedwczesnego. Patologia niedojrzałych układów noworodka oraz komplikacje okołoporodowe nadal stanowią główną przyczynę jego śmiertelności okołoporodowej [19, 36, 44, 79, 125, 165, 171, 238, 256].

Odległe i trwałe konsekwencje wcześniactwa są ogromnym problemem zarówno w wymiarze społeczno-socjologicznym, psychologicznym jak i ekonomicznym, gdyż przedwcześnie urodzone dzieci często przez wiele lat wymagają interdyscyplinarnej opieki medycznej i rehabilitacji. Z wcześniactwem ściśle wiąże się wiele ciężkich powikłań takich jak: zespół niewydolności oddechowej (Respiratory Distress Syndrome – RDS), krwawienia dokomorowe, leukomalacja okołokomorowa, martwicze zapalenie jelit (Necrotizing Enterocolitis – NEC), dysplazja oskrzelowo-płucna, retinopatia wcześniacza oraz opóźniony rozwój umysłowy i mózgowo-porażenie dziecięce.

Etiopatogeneza porodu przedwczesnego jest wieloczynnikowa. W około 50% przypadków nie udaje się ustalić jego przyczyny. Problematiczne jest również wykazanie czynników predysponujących do jego wystąpienia [165, 216].

Leczenie porodu przedwczesnego w toku najczęściej jest nieskuteczne i udaje się go odroczyć jedynie na 24-48 godzin. Dlatego zapobieganie występowaniu porodów przedwczesnych powinno być nadrzędnym zadaniem w dążeniu do poprawy wyników pracy oddziałów położniczych i neonatologicznych.

1.1 Poród przedwczesny

Zgodnie z definicją WHO porodem przedwczesnym (Preterm Birth – PTB) nazywamy każdy poród mający miejsce po ukończonym 22. tygodniu ciąży (154. dniu), a przed 37. tygodniem ciąży (lub w ciąży przed upływem 259 dni

od daty ostatniej miesiączki). W celu określenia terminu porodu, u kobiet miesiączkujących regularnie co 28 dni, korzysta się z reguły Naegelego [23, 56].

Termin porodu powinien być zawsze weryfikowany badaniem ultrasonograficznym wykonanym w pierwszym trymestrze ciąży, a w celu oceny wewnątrzmacicznego wzrastania płodu należy oceniać jego wymiary w późniejszym etapie ciąży (w drugim i trzecim trymestrze).

W literaturze poród przedwczesny określa się również jako [132, 166, 235]:

1. poród przedwczesny indukowany ze wskazań medycznych (matczynek lub płodowych) – jatrogeny poród przedwczesny, stanowiący około 25% przypadków,
2. poród przedwczesny spowodowany przez przedwczesne pęknięcie błon płodowych (Preterm Premature Rupture of Membranes – PPRM), występujący w ok. 25% przypadków,
3. idiopatyczny poród przedwczesny, czyli samoistna przedwczesna czynność skurczowa mięśnia macicy, stanowiący około 50 % przypadków.

Światowe piśmiennictwo opisuje, że PPRM stanowi 2/3 całkowitej liczby porodów przedwczesnych [132, 166, 235], natomiast polskie badania donoszą, iż PPRM stanowi 32,6% ogólnej liczby porodów przedwczesnych [54, 55].

Klasyfikacja porodów przedwczesnych, zaproponowana przez R. Czajkę, wydaje się mieć większe znaczenie kliniczne, a wyróżnia następujące kryteria [54]:

1. zagrażający poród przedwczesny (threatened preterm labour) - czynność skurczowa macicy, nie powodująca zmian szyjki macicy,
2. poród przedwczesny w toku (preterm labour) - regularna czynność skurczową mięśnia macicy z rozwieraniem się szyjki macicy,
3. poród przedwczesny dokonany (urodzenie przedwczesne - preterm birth).

Ze względu na tydzień ciąży, w którym dokona się poród przedwczesny dzielimy go na [54]:

1. skrajnie przedwczesny (extremely preterm) – przed 28. tygodniem ciąży,
2. bardzo przedwczesny (very preterm) – przed 32. tygodniem ciąży,
3. umiarkowanie przedwczesny (moderately preterm) – między 33. a 36. tygodniem ciąży.

Największą zachorowalność i umieralność, obserwuje się u dzieci urodzonych przed 28. tygodniem ciąży, jednak aż 75% stanowią dzieci urodzone umiarkowanie przedwcześnie tzw. „późne wcześniaki” (Late Preterm Infant – LPI). W porównaniu do noworodków urodzonych o czasie są one bardziej narażone na zaburzenia termoregulacji, oddychania, bezdech, hipoglikemię, żółtaczkę, leukomalację okołokomorową, posocznicę, trudności w karmieniu oraz ponowną hospitalizację [79, 182, 238].

1.2 Epidemiologia porodu przedwczesnego

Częstość występowania porodu przedwczesnego na świecie jest bardzo zróżnicowana. Największą liczbę porodów odnotowuje się w krajach Afryki i Azji, gdzie ich liczba sięga około 12%, a najmniejszą w Europie – 6,2% (ok. 500 000 dzieci rocznie). Porody przedwczesne stanowią w Polsce około 7,4-8,2% ogólnej liczby porodów [171, 216]. W 2010 r. urodziło się przedwcześnie ponad 27 000 dzieci, co stanowiło 6,7% wszystkich żywych urodzeń [26, 27, 195, 204, 227].

W ciągu ostatnich lat, pomimo poprawy opieki położniczej, częstość porodów przedwczesnych w większości krajów uprzemysłowionych nieznacznie wzrosła [26, 27], co jest spowodowane częściej występującymi wskazaniami medycznymi do ukończenia ciąży (15–20% wszystkich porodów przedwczesnych), wśród których na pierwszym miejscu wymienia się większą liczbę ciąż wielopłodowych oraz zwiększający się odsetek kobiet rodzących po 35. roku życia [120, 257]. Odsetek spontanicznych porodów przedwczesnych, stanowiący połowę wszystkich urodzeń przed terminem, pozostaje względnie stały od co najmniej kilkudziesięciu lat, a niemal 30% porodów przedwczesnych związanych jest z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych [76, 93, 139, 256].

1.3 Etiologia porodu przedwczesnego

Etiologia porodu przedwczesnego jest wieloczynnikowa i niezmiernie trudno wyznaczyć jednoznaczny czynnik determinujący zagrożenie porodem przedwczesnym. Spośród wielu podziałów etiopatogenetycznych, biorących pod uwagę mechanizm porodu przedwczesnego, poniższa klasyfikacja zaproponowana przez G. Chamberlaina wydaje się mieć największe znaczenie w aspekcie klinicznym [44].

A. Czynniki medyczne:

1. przyczyny położnicze prowadzące do indukcji porodu lub operacyjnego zakończenia porodu: nadciśnienie indukowane ciążą, łożysko przodujące, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (Intrauterine Growth Restriction – IUGR), przedwcześnie oddzielające się łożysko, konflikt serologiczny, podejrzenie niewydolności łożyska i cukrzyca;
2. przyczyny położnicze związane z wystąpieniem spontanicznej czynności skurczowej macicy: niewydolność cieśniowo-szyjkowa, wrodzone wady macicy, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, ciąża wielopłodowa i zakażenia wewnątrzmaciczne;

B. Czynniki socjalne:

niski status socjo-ekonomiczny, wiek matki (poniżej 18 lat i powyżej 35 lat), wielorodność, stan cywilny wolny, stosowanie używek (palenie papierosów, picie alkoholu, zażywanie narkotyków), złe odżywianie się przed i podczas ciąży, nieodpowiednia opieka przedporodowa lub jej brak;

C. Czynniki środowiskowe:

1. czynniki fizyczne: promieniowanie radioaktywne, termiczne, jonizujące, pola elektromagnetyczne, wibracje i hałas;
2. czynniki chemiczne: skażenie środowiska związkami siarki, fluoru oraz metalami ciężkimi;

D. Czynniki psychogenne (stresorodne):

choroby własne i w rodzinie, śmierć w rodzinie, sytuacje konfliktowe ze współmałżonkiem, partnerem lub z rodzicami, stres związany

z nadmiernym obciążeniem obowiązkami zawodowymi i domowymi, zła sytuacja mieszkaniowa i materialna oraz lęk związany z zabezpieczeniem finansowym rodziny, obciążony wywiad położniczy, w którym stwierdza się lęk przed potencjalną utratą ciąży, lęk o losy ciąży z powodu aktualnie występujących objawów klinicznych zagrażającego porodu przedwczesnego, sytuacje stresowe wynikające z niedostatecznej opieki nad ciężarną.

Wśród etiologicznych przyczyn wcześniactwa D.A. Savitz wymienia [214]:

- spontaniczny poród przedwczesny następujący w wyniku przedwczesnej czynności skurczowej macicy (29-47% pacjentek),
- przedwczesne pęknięcie pozaołożyskowych błon płodowych (23-38%),
- poród przedwczesny będący następstwem chorób ogólnych lub powikłań położniczych – jatrogeny poród przedwczesny (21-37%).

1.3.1 Przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PPROM)

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych (Premature Rupture of Membranes – PROM) jest to przerwanie błon płodowych w ciąży, wcześniej niż godzinę przed wystąpieniem czynności skurczowej. Najczęstszą przyczyną jest zakażenie dróg rodnych, wady strukturalne macicy oraz szyjki macicy, wielowodzie, wady płodu lub ciąża wielopłodowa [14, 59, 156, 213, 261].

Natomiast przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych (Preterm Premature Rupture of Membrans – PPRM) jest to wg WHO przerwanie błon owodniowych, do którego dochodzi w ciąży wcześniej niż 18 godzin przed rozpoczęciem porodu lub przed 37. tygodniem ciąży [14, 59, 156, 213, 261].

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży niedonoszonej najczęściej spowodowane jest zakażeniem bakteryjnym, a za jedną z przyczyn uważa się zapalenie błon płodowych (*chorioamnionitis*), wywołane drobnoustrojami powodującymi ich osłabienie poprzez produkcję cytokin prozapalnych [19, 171]. Inne czynniki predysponujące to: konizacja chirurgiczna, krwawienia z narządów rodnych, wielowodzie, ciąża wielopłodowa, nikotynizm ciężarnej i niski status

socjo-ekonomiczny. Doświadczenia kliniczne potwierdzają, że około 50% pacjentek z PPROM będzie rodziło w ciągu 7 dni [261].

Najistotniejszym zagrożeniem w przebiegu PPROM jest rozwój infekcji wewnątrzmacicznej, a ryzyko jej wystąpienia rośnie wraz z czasem, który upływa od momentu przerwania ciągłości błon płodowych [216]. Powikłania obserwowane u noworodków wynikają przede wszystkim z wcześniactwa, a także możliwości wystąpienia posocznicy oraz hipoplazji płucnej [23, 40, 56, 148, 158, 166, 252]. Wśród powikłań PPROM najczęściej wymieniane są: zapalenie owodni (30-50%), przedwczesne oddzielenie łożyska (40-50% < 20. tygodnia ciąży), a także wypadnięcie pępowiny (2%). Powikłania i śmiertelność noworodków urodzonych wskutek PPROM jest wysoka i odwrotnie proporcjonalna do wieku ciążowego, a najważniejsze i najczęściej opisywane z nich to: hipoplazja płuc płodu, deformacje kończyn, zapalenie płuc, posocznica, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu oraz wewnątrzmaciczne obumarcie płodu [40, 148, 158, 252].

Częstość występowania zakażeń u noworodków urodzonych ponad 24 godziny po przedwczesnym odpłynięciu płynu owodniowego szacuje się na około 1%. Ze względu na niedojrzałość układu odpornościowego, infekcje są groźnymi powikłaniami i pojawiają się 10 razy częściej, niż w całej populacji noworodków. Ryzyko rozwoju zakażenia u noworodka wzrasta do 3–5%, jeśli są obecne objawy kliniczne zapalenia błon płodowych. Zakażenia okołoporodowe noworodków wzrastają z 1% u dzieci urodzonych o czasie do 17% u wcześniaków urodzonych przed 28. tygodniem ciąży [89, 185].

Najczęstszym powikłaniem ze strony układu oddechowego jest zespół niewydolności oddechowej noworodków (RDS). Szacuje się, że RDS u noworodków z ciąż powikłanych PPROM oscyluje w granicach 10–42% [160]; a w badaniu ORACLE I określono ją na 19–21% [122]. Taki niewielki odsetek RDS odnotowany przez autorów należy wiązać z tym, że do badań włączono wszystkie ciążarne przed 37. tygodniem ciąży, z których ponad 50% w każdej z grup urodziło pomiędzy 32. a 36. tygodniem, kiedy to ryzyko wystąpienia RDS jest stosunkowo niewielkie.

1.3.2 Matczyne czynniki ryzyka porodu przedwczesnego

U kobiet cierpiących na przewlekłe schorzenia układowe lub wielonarządową manifestację choroby, ciąża zawsze obarczona jest zwiększonym ryzykiem zarówno dla zdrowia matki jak i dla płodu, a komplikacje dotyczą całego czasu trwania ciąży [19, 56, 73, 131, 221].

Dominującą rolę w wystąpieniu porodu przedwczesnego odgrywa toczeń rumieniowaty układowy (Systemic Lupus Erythematosus – SLE) oraz zespół przeciwciał antyfosfolipidowych, tzw. zespół antyfosfolipidowy (Antiphospholipid Syndrome – APS). Przeprowadzone badania podają, że czynnik immunologiczny jest odpowiedzialny za wystąpienie porodu przedwczesnego w niemal 33% przypadków. Tak istotna wartość wynika z obecności patologii naczyń maczyno-płodowych obserwowana u 34,1% przypadków kobiet rodzących przedwcześnie [17, 33, 34, 35, 129, 133, 211].

Kolejną grupę stanowią schorzenia endokrynologiczne, z czego najistotniejsze to choroby tarczycy. Niedoczynność tarczycy w ciąży jest uznawana za przyczynę wzrostu ryzyka wystąpienia wielu powikłań, takich jak: poronienie, przedwczesne oddzielenie łożyska, powikłania w okresie noworodkowym czy obniżenie ilorazu inteligencji u potomstwa możliwe do zaobserwowania już w wieku rozwojowym [43, 238, 246, 271]. U dzieci matek stosujących substytucję hormonami tarczycy istotnie częściej obserwujemy niedoczynność tego gruczołu [1, 19, 56, 271]. Natomiast hipertyreoza zawsze niesie ze sobą ryzyko przełomu tarczycowego i przedwczesnego ukończenia ciąży. Nadczynność tarczycy w ciąży zazwyczaj powodowana jest chorobą Gravesa-Basedowa, która związana jest z częstszym występowaniem następujących powikłań ciążowych: poronienia, przedwczesne oddzielenie łożyska, płodowa nadczynność tarczycy, stan przedrzucawkowy i poród przedwczesny [1, 246, 271].

Samoistne pierwotne nadciśnienie tętnicze jest rzadko spotykaną jednostką chorobową w grupie ciężarnych kobiet. Nadciśnienie tętnicze jest chorobą przewlekłą, w przebiegu której dochodzi do remodelingu naczyń krwionośnych, co w konsekwencji może spowodować szybką niewydolność łożyska podnosząc

ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego [19, 90, 182]. Natomiast nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą (Pregnancy-Induced Hypertension – PIH) jest to powikłanie ciąży, stanowiące poważne zagrożenie zarówno zdrowia i życia matki jak i płodu. W klasyfikacji podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego w czasie ciąży wyróżniamy: nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą (PIH), stan przedrzucawkowy (Pre-Eclampsia – PE), któremu mogą towarzyszyć zmiany w badaniach laboratoryjnych pod postacią niedokrwistości hemolitycznej (Hemolysis – H), podwyższonych aktywności transaminaz (Elevated Liver Enzymes – EL) oraz obniżonej liczby płytek krwi (Low Platelets – LP), czyli tzw. zespół HELLP oraz rzucawka [131, 133, 187, 189, 241]. Stan przedrzucawkowy i zespół HELLP bardzo często przyczyniają się do przedwczesnego porodu. Całkowite i skuteczne wyleczenie gwarantuje jedynie zakończenie ciąży, co wiąże się wielokrotnie z jej ukończeniem przed terminem porodu [189].

Najczęstszym zaburzeniem metabolicznym u kobiet ciężarnych jest cukrzyca komplikująca przebieg ciąży w około 3-5% [98, 129, 133, 187]. Niewyrównana glikemia w I trymestrze ciąży może doprowadzić do poronienia, spowolnienia lub zatrzymania rozwoju zarodka oraz wad rozwojowych płodu [190]. Pod względem klinicznym wyróżniamy cukrzycę ciążową (Gestational Diabetes Mellitus – GDM) - zaburzenie tolerancji węglowodanów zdiagnozowane po raz pierwszy w czasie ciąży (najczęściej w 24. tygodniu ciąży) oraz cukrzycę przedciążową (Pregestational Diabetes Mellitus – PGDM), czyli rozpoznaną przed zajściem w ciążę. Udowodniono, że cukrzyca zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego oraz cięcia cesarskiego [98, 184, 265], dlatego nadrzędnym celem jest utrzymanie ciąży do momentu uzyskania dojrzałości płodu [129, 133, 187]. Szacuje się, że 30% pacjentek ze zdiagnozowaną cukrzycą typu I urodzi przedwcześnie [73].

Choroby nerek stanowią kolejny istotny czynnik ryzyka porodu przedwczesnego. Największy problem stanowi przewlekła niewydolność nerek [241]. Ciąża kobiety z przewlekłą, postępującą niewydolnością nerek ma niewielką szansę na prawidłowy przebieg i pomyślne zakończenie o czasie, a stopień niewydolności decyduje o rokowaniu zarówno co do zdrowia noworodka jak i matki. Najczęściej obserwujemy ograniczenie wzrastania

wewnątrzmacicznego płodu, wielowodzie, zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy ciężarnych, wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia – blisko u 79% kobiet ciężarnych, częste krwawienia z dróg rodnych, pogorszenie niedokrwistości na skutek zwiększonego zapotrzebowania na żelazo oraz erytropoetynę i u blisko 30% ciężarnych przedwczesne oddzielenie się łożyska. Wszystkie wyżej wymienione czynniki dodatkowo zwiększają ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego, najczęściej pomiędzy 32. a 36. tygodniem [109, 112, 113, 140].

Pomimo faktu, że ciąża jest dużym obciążeniem dla serca i całego układu krwionośnego kobiety, to jednak wiele kobiet, które cierpią na choroby serca, rodzi o czasie zdrowe dzieci. Wyjątek stanowią siniczne wady serca, które bardzo często prowadzą do przedwczesnego zakończenia ciąży na skutek powikłań krwotocznych, wynikających z upośledzenia czynności i zmniejszenia liczby płytek krwi oraz zmniejszenia aktywności czynnika von Willebranda, towarzyszących sinicy [174, 146, 110, 192].

W trakcie trwania ciąży jednym z najczęściej obserwowanych powikłań hematologicznych jest niedokrwistość zwiększająca możliwość wystąpienia porodu przedwczesnego oraz wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu. Wpływa ona również na ryzyko wystąpienia niedokrwistości u noworodka, wikłając tym samym okres noworodkowy [79, 236, 240].

W aspekcie zaburzeń krzepnięcia krwi u matki najczęstszą patologią w czasie ciąży jest zespół antyfosfolipidowy (Antiphospholipid Syndrome – APS), który stanowi istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny wielu dziedzin medycyny. Niektórzy autorzy wskazują na zwiększony odsetek porodów przedwczesnych (o 30%), wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu – 22% oraz wyższą częstość cięć cesarskich [17]. Badania Brancha i wsp. dotyczące ciężarnych z rozpoznaniem APS wykazały, że aż 92% z nich urodziło dziecko przed 37. tygodniem ciąży, a 31% noworodków prezentowało cechy ograniczenia wzrostu wewnątrzmacicznego [33, 34].

Istnieje także spora grupa trombofilii wrodzonych i nabytych, których związek z nawracającymi poronieniami jest niezaprzeczalny [133].

Do najczęstszych trombofilii wrodzonych należą mutacja czynnika V typu Leiden (G1691A), mutacja genu protrombiny 20210A (G20210A) oraz hiperhomocysteinemia (MTHFR C677T) [129, 197]. MTHFR, czyli reduktaza metylenotetra-hydrofolianowa jest enzymem obecnym we wszystkich tkankach ludzkiego organizmu. Badania epidemiologiczne wskazują, że mutacja genu MTHFR u kobiet w ciąży może zwiększać ryzyko wystąpienia poronienia samoistnego i ryzyko rzucawki, natomiast u potomstwa osób ze stwierdzoną mutacją spodziewamy się niskiej masy urodzeniowej (IUGR), wad cewy nerwowej, rozszczepów wargi i podniebienia, zespołu Downa [129, 197]. Nie udowodniono natomiast ich związku z ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego.

Rzadziej spotykaną chorobą swoistą dla ciąży jest niewydolność cieśniowo-szyjkowa, czyli niezdolność szyjki macicy do utrzymania w macicy zagnieżdżonego jaja płodowego do terminu porodu [98, 223]. Opisywana w literaturze częstość występowania niewydolności cieśniowo-szyjkowej, w zależności od populacji i od stosowanych kryteriów, waha się w przedziale od 0,5 do 9% i jest przyczyną strat około 16-24% ciąż w drugim tryestrze ciąży [5, 31, 267]. W obrazie klinicznym niewydolności cieśniowo-szyjkowej dominują: bezbolesne skracanie się szyjki macicy, rozwieranie się kanału szyjki i wpuklanie się dolnego bieguna błon płodowych do kanału szyjki, a następnie do pochwy [42]. Kryterium rozpoznania niewydolności cieśniowo-szyjkowej jest stwierdzenie w badaniu we wziernikach skracania i rozwierania się szyjki macicy, bez przedwczesnej czynności skurczowej macicy. Wprowadzenie do diagnostyki perinatalnej badania ultrasonograficznego daje lepsze możliwości w ustaleniu rozpoznania i lepszą od klinicznej ocenę zagrożenia niewydolnością cieśniowo-szyjkową, której najczęstszymi powikłaniami są poronienia, porody przedwczesne, przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego bądź infekcje wewnątrzmaciczne. Uznaje się, że istnieje silna zależność między niewydolnością szyjki macicy i infekcją, a porodem przedwczesnym. Niewydolność szyjki macicy powoduje narażenie błon płodowych na zakażenie florą bakteryjną pochwy, natomiast rozwijające się zakażenie może doprowadzić do rozwierania się szyjki macicy, dając objawy jej niewydolności [136, 202]. Zakażenie wstępujące,

na skutek rozwijającego się stanu zapalnego, może powodować skurcze macicy wyzwalające aktywne prostaglandyny oraz częściowe oddzielenie się łożyska i krwawienie [41, 121, 225].

Cholestaza ciążowa jest schorzeniem wątroby, które występuje jedynie podczas ciąży i ustępuje po porodzie [18]. W przeprowadzonych badaniach nie obserwowano by cholestaza ciążowa stanowiła bezpośrednie zagrożenie dla życia matki, ale u 19–60% pacjentek jest odpowiedzialna za poród przedwczesny. Wiąże się natomiast z poważnym zagrożeniem dla płodu, a w 1–4% przypadków może dojść do jego obumarcia, najczęściej po 37.-38. tygodniu ciąży [87]. Do innych powikłań cholestazy ciążowej zalicza się: stres płodowy (21–44% przypadków), bradykardię płodu (14% przypadków) oraz zabarwienie płynu owodniowego smółką (27% przypadków). W związku z tym uzasadnienie znajduje indukcja porodu przed zakończeniem 38. tygodnia ciąży, a w przypadku znacznie nasilonej cholestazy, manifestującej się klinicznie żółtaczką oraz w przypadku, gdy stężenie kwasów żółciowych w surowicy krwi przekracza 40 $\mu\text{mol/l}$ wielu ekspertów zaleca indukcję porodu w 36. tygodniu ciąży, pod warunkiem że płuca płodu osiągnęły dojrzałość [87,200].

1.3.2.1 Patologie łożyska i wady macicy

Od lat pojawiają się doniesienia, że przedwczesne oddzielenie się łożyska jest niezależnym i ważnym czynnikiem w patogenezie porodu przedwczesnego. Jednocześnie często dochodzi do koincydencji z innymi czynnikami ryzyka, co w znaczący sposób zwiększa zagrożenie przedwczesnym zakończeniem ciąży [99, 187, 225]. U ciężarnych z przedwczesnym oddzieleniem łożyska obserwowano przypadki przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, czemu wyraźnie sprzyjało: wielorództwo (powyżej 5 porodów), młody wiek ciężarnej, nadciśnienie indukowane ciążą, łożysko przodujące oraz krwawienia z dróg rodnych w drugim trymestrze ciąży [22, 23, 166]. Analizując stan ogólny noworodków z ciąż powikłanych zaburzeniami łożyskowymi, znacznie częściej niż w populacji noworodków z ciąż niepowikłanych, obserwowano niższą punktację w skali Apgar (poniżej 7 punktów w 5. minucie życia), wady wrodzone,

niedokrwistość poporodową oraz zwiększoną śmiertelność okołoporodową [53, 220, 260].

Kolejną istotną grupą pacjentek zagrożonych porodem przedwczesnym są kobiety ze strukturalną wadą narządów rodnych (macica dwurożna, przegrody wewnątrzmaciczne) oraz kobiety, u których występują mięśniaki macicy [2, 187, 193, 198]. Nieprawidłowa budowa macicy może doprowadzić do niewłaściwego zagnieżdżenia się zarodka lub trudności w utrzymaniu ciąży. Może również powodować przedwczesne pęknięcie błon płodowych lub infekcje wewnątrzmaciczne na skutek przedwczesnego odpływania płynu owodniowego, a także przedwczesne oddzielenie się łożyska i w konsekwencji doprowadzić do porodu przedwczesnego. Wady rozwojowe macicy zwiększają ryzyko porodu przedwczesnego o około 20-30% [2, 187, 193, 198].

1.3.3 Płodowe czynniki ryzyka

Do patologii płodu ściśle związanych z ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego należy zaburzenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, w tym najczęściej opisywane ograniczenie jego wzrastania [38, 150].

W krajach rozwiniętych do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju IUGR zalicza się przede wszystkim palenie papierosów, spożywanie alkoholu, zbyt mały przyrost masy ciała kobiety w trakcie ciąży oraz małą masę ciała matki przed ciążą, stanowiące blisko 60% przypadków. Inne czynniki etiopatogenetyczne to: wcześniejsze porody z małą masą urodzeniową, niski wzrost matki, infekcje wewnątrzmaciczne, zakażenia przezłożyskowe, choroby matki, wady macicy oraz zaburzenia genetyczne i metaboliczne. U kobiet z rozpoznaniem PIH i współistniejącym białkomoczem prawdopodobieństwo wystąpienia hipotrofii zwiększa się 5-8 krotnie, ale do jego rozwoju dochodzi zazwyczaj stosunkowo późno, bo dopiero w 35.-36. tygodniu ciąży. Natomiast stan przedrzucawkowy współistnieje z IUGR w niemal 30% [151, 187, 189].

Brak jednoznacznych wytycznych dotyczących czasu zakończenia ciąży powikłanej IUGR. Uznaje się, że należy je rozważać wtedy, gdy korzyści wynikające z kontynuacji ciąży są niższe, niż ryzyko z tym związane [37, 187, 220].

Znacznie cięższą chorobą płodu jest jego obrzęk uogólniony, zarówno immunologiczny, jak i nieimmunologiczny. Polega on na patologicznym nagromadzeniu płynów – zwykle surowicznych – w co najmniej dwóch jamach ciała i/lub w tkankach miękkich. Nagromadzenie płynu u płodu upośledza jego prawidłowy rozwój i może doprowadzić do hipoplazji płuc, zastoinowej niewydolności serca lub wewnątrzmacicznego obumarcia płodu [74, 106, 196, 245]. Niestety działania terapeutyczne w przebiegu nieimmunologicznego obrzęku płodu możliwe są jedynie w około 50% przypadków, gdy znana jest jego przyczyna [20, 58, 171]. W pozostałych przypadkach pozostaje wyłącznie leczenie objawowe i monitorowanie ciąży. Ze względu na zagrożenia związane z dalszym wzrastaniem wewnątrzmacicznym płodu, mimo ryzyka związanego z problemami wcześniactwa, często należy zakończyć ciążę przed terminem porodu [74, 126, 245].

1.3.4 Czynniki zakaźne

Chociaż z perspektywy biologicznej ciąża jest stanem fizjologicznym, to jednak w trakcie jej trwania, w wyniku działania niektórych hormonów, dochodzi do szeregu zmian w mechanizmach układu odpornościowego. Głównie obserwowane są zmiany w zakresie odpowiedzi komórkowej przy praktycznie niezmiennych mechanizmach odpowiedzi humoralnej [89, 177, 119, 121, 185, 202, 224]. Już ponad pięćdziesiąt lat temu wysunięto hipotezę, że zarówno ogólnoustrojowe infekcje wirusowe, zakażenia układu moczowo-płciowego oraz infekcje narządów rodnych kobiety mogą mieć ogromne znaczenie w patofizjologii porodu przedwczesnego [83, 90, 175, 195].

Coraz częściej u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym w wydzielinie z kanału szyjki macicy stwierdza się obecność drobnoustrojów takich jak: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Chlamydia tracheomatis* [83, 91, 137, 177, 205, 224]. Obecność tych mikroorganizmów zauważono zarówno w przypadkach porodów przedwczesnych, jak również w poronieniach samoistnych i nawykowych [83, 91, 137, 205].

We wszystkich rodzajach infekcji wirusowych poważne konsekwencje dla płodu lub noworodka bezpośrednio związane są z przechodzeniem infekcji

od matki do płodu. Najczęściej cytowaną grupą infekcji mających wpływ na rozwój płodu, przebieg ciąży i dobrostan płodu jest tzw. grupa infekcji TORCH, której nazwa pochodzi od pierwszych liter patogenów (T – Toxoplasmosis, O – Other Infections, R – Rubella, C – Cytomegaliosis, H – Herpes simplex).

W przypadku pierwotniakowego zakażenia *Toksoplazma gondii* ryzyko transmisji dopłodowej wzrasta w zależności od czasu trwania ciąży, a jednocześnie wraz z wiekiem ciążowym maleje odsetek płodów ze stwierdzonymi objawami toksoplazmozy. Aktualnie, ze względu na coraz szerzej rozpowszechnioną świadomość ciężarnych i dostępność do badań serologicznych, w bardzo rzadkich przypadkach u noworodków obserwowana jest triada Sabina-Pinkertona (wodogłowie lub małogłowie, zapalenie siatkówki, zwapnienia śródmózgowe oraz opóźnienie rozwoju psychomotorycznego u dziecka). Rozpoznanie choroby dzięki oznaczeniom serologicznym przeciwciał w klasie IgG i IgM umożliwia niezwłoczne włączenie leczenia u matki, co redukuje istotnie zagrożenie objawowej toksoplazmozy u płodu lub noworodka [177, 224].

Równie niebezpiecznym, jedynym parwowirusem patogennym dla człowieka, jest parwowirus B19 wykazujący powinowactwo do krwinek czerwonych. W przypadku zakażenia matki, wiremia dotyczy również płodu (w 40-60%). Wirus jest również patogenny dla rozwijającego się płodu przez całą ciążę. Udowodniono, że zakażenie tym wirusem jest czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego, wad narządu wzroku u noworodka i stanowi najczęstszą przyczynę nieimmunologicznego obrzęku płodu (między 11-18. tygodniem ciąży), który w konsekwencji doprowadza do zgonu wewnątrzmacicznego lub porodu przedwczesnego [60, 77, 119, 177, 232].

Ze względu na wprowadzone u dziewcząt od 1998 roku obowiązkowe szczepienie przeciwko wirusowi różyczki znacznie zmalała liczba infekcji tym patogenem w grupie kobiet w okresie prokreacyjnym. Zdarzają się jednak przypadki występowania tego zakażenia u kobiet, które przebyły różyczkę, jednak mają niskie miano przeciwciał odpornościowych, a zatem są narażone na infekcję.

Wskaźnik zakażenia płodu jest bardzo wysoki, bo dotyczy niemal 100%, a ryzyko wrodzonej różyczki, podobnie jak w przypadku toksoplazmozy, jest odwrotnie proporcjonalne do wieku ciążowego. U noworodków z objawami wrodzonego zakażenia wirusem różyczki obserwujemy przede wszystkim wady wrodzone serca, głuchotę typu odbiorczego, wady narządu wzroku oraz opóźnienie wewnątrzmacicznego wzrastania, a następnie rozwoju psychomotorycznego [3, 119, 152, 177].

Kolejnym groźnym zakażeniem wirusowym u kobiet w czasie ciąży jest infekcja cytomegalowirusem (CMV). Zakażenie w pierwszym trymestrze ciąży zazwyczaj doprowadza do poronienia, natomiast w drugim i trzecim trymestrze ciąży konsekwencją może być przedwczesny poród, bądź rozwój wad powiązanych z ośrodkowym układem nerwowym [3, 78, 119, 152, 177, 242, 243]. Ponadto wiele noworodków przychodzi na świat z wrodzonym zapaleniem płuc lub żółtaczką, która wymaga leczenia szpitalnego [62, 79, 178, 238].

Do najczęstszych zakażeń na świecie zalicza się zakażenia wywoływane przez wirusa opryszczki pospolitej (Herpes Simplex Virus – HSV) typu 1 i 2. Choroba może przybierać różną postać, a największe zagrożenie dla dziecka stanowi opryszczka narządów płciowych matki. Pierwotna opryszczka płciowa, pojawiająca się przed 20. tygodniem ciąży, wiąże się z częstszym występowaniem poronienia samoistnego, porodu przedwczesnego, niższej masy urodzeniowej noworodka oraz wad wrodzonych płodu [15, 86]. Do czynników zwiększających ryzyko zakażenia wertykalnego u dziecka zalicza się rodzaj infekcji, status serologiczny matki, długość okresu od pęknięcia błon płodowych do porodu, istnienie aktywnych zmian na narządach rodnych i rodzaj porodu. Zakażenia wewnątrzmaciczne są rzadkie, ich częstość szacuje się na mniej niż 5%. Charakterystyczne objawy to zmiany skórne, zajęcie narządu wzroku oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [15, 86, 119, 177]. W przypadku aktywnych zmian opryszczkowych w drogach rodnych lub wystąpienia objawów prodromalnych w III trymestrze ciąży, zaleca się wykonanie elektywnego cięcia cesarskiego, co zmniejsza ryzyko zakażenia noworodka aż o 86% [15, 86].

W etiopatologii porodów przedwczesnych szczególnie wpływ przypisuje się

zakażeniom wewnątrzmacicznym, które doprowadzając do zapalenia błon płodowych przyczyniają się do ich przedwczesnego pęknięcia [97, 121, 135, 173, 202, 225]. W przeprowadzonych badaniach dowiedziono, że stopień ciężkości zapalenia błon płodowych jest ściśle skorelowany ze stopniem ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego, a jedynym badaniem potwierdzającym tę zależność jest ocena histopatologiczna, która nie pozawala na ocenę ryzyka w czasie trwania ciąży [202, 121, 225]. Podczas infekcji zarówno w płynie owodniowym jak i w krążeniu matki oraz płodu wykazano obecność mediatorów stanu zapalnego, gdzie uwolnione prostaglandyny oraz zwiększona aktywność cyklooksygenazy drugiej (COX2) powodują skurcze macicy wywołujące poród przedwczesny. Powyższa teoria potwierdza nieskuteczność tokolizy i antybiotykoterapii w prewencji porodu przedwczesnego przy znacznej skuteczności stosowania inhibitorów COX2 [121, 202, 225].

Istnieją doniesienia na temat związku między zakażeniem wirusem zapalenia wątroby (HBV), a zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego oraz poronieniem, ograniczonym wzrastaniem wewnątrzmacicznym płodu, a także rozwojem cukrzycy ciężarnych. Elektywne cięcie cesarskie zmniejsza ryzyko zakażenia okołoporodowego, powinno więc być zalecanym sposobem rozwiązania ciąży u kobiet zakażonych HBV [134, 177, 194, 224].

Często spotykanym problemem u ciężarnych są infekcje dróg moczowych. Udowodniono, że zakażenia układu moczowego u kobiet są częstym powikłaniem, mogącym mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i stan płodu [66, 203]. Nawet bezobjawowa bakteriuria może koreluje z częstością występowania poronień, wcześniactwa, ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu oraz ze zwiększoną śmiertelnością okołoporodową, stanem przedrzucawkowym oraz niedokrwistością u matki. Częstsze występowanie porodów przedwczesnych związane jest z bezpośrednią stymulacją mięśnia macicy przez endotoksyny bakteryjne [85, 113, 140, 183]. Najczęstszym patogenem wywołującym zakażenie układu moczowego jest *Escherichia coli*, a znacznie rzadziej inne bakterie, wśród których wymienia się przede wszystkim: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Staphylococcus* [85, 113, 140, 183].

1.3.5 Pozostałe czynniki ryzyka porodu przedwczesnego

Czynnikiem sprzyjającym porodowi przedwczesnemu jest wiek matki poniżej 17 lat lub powyżej 35. roku życia [22, 182]. Uznaje się, że prawdopodobną przyczyną przedwczesnego zakończenia ciąży u młodych kobiet poniżej 17. roku życia jest niecałkowite wykształcenie narządów rodnych, zaburzenia hormonalne związane z okresem dojrzewania, niedojrzałość emocjonalna i najczęściej brak pełnej świadomości macierzyństwa. Natomiast w przypadku kobiet po skończonym 35. roku życia uważa się, że zagrożenie porodem przedwczesnym wynika z wielorództwa, częstszego występowania chorób ogólnoustrojowych u matki, bądź ze zmian w gospodarce hormonalnej [131, 271].

Najbardziej powszechnym i łatwo dostępnym parametrem oceniającym stan odżywienia jest BMI (Body Mass Index), czyli wskaźnik wagowo-wzrostowy. Według kryteriów WHO został definiowany następujący podział: BMI poniżej 18,5 – niedowaga, BMI między 18,5 a 24,9 – prawidłowa masa ciała, BMI między 25 a 29,9 – nadwaga oraz BMI powyżej 30 – otyłość [55, 57, 234]. Przeprowadzone dotychczas badania dowiodły, że w porównaniu do kobiet z prawidłową masą ciała, u kobiet ciężarnych z otyłością obserwuje się podwyższone ryzyko wystąpienia cukrzycy ciężarnych, ciążowego nadciśnienia tętniczego, stanu przedrzucawkowego, makrosomii płodu oraz zgonu wewnątrzmacicznego i wad strukturalnych płodu [22, 24, 55, 57, 234]. Inni autorzy sugerują, że u kobiet o BMI wyższym lub równym 30 istnieje zwiększone ryzyko przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i porodu przedwczesnego [22, 24, 55]. Porodem przedwczesnym również zagrożone są kobiety o zbyt niskim BMI, cierpiące głównie z powodu bulimii lub anoreksji [55, 57, 234]. Dodatkowo w tej grupie pacjentek, poza zwiększoną częstością porodów przedwczesnych, obserwuje się niższą masę urodzeniową dzieci w stosunku do wieku płodowego [22, 24, 55, 57, 234].

Oceniając ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego uwzględnić należy również wywiad położniczy dotyczący przebiegu poprzednich ciąż, ich liczby, czasu trwania, liczby przeżytych poronień, drogi porodu oraz ewentualnych

powikłań okołoporodowych. Niewątpliwie ważnym czynnikiem ryzyka jest przebycie porodu przedwczesnego. Po przebytych jednym porodzie przedwczesnym ryzyko ponownego wzrasta trzykrotnie, a po dwóch – sześciokrotnie [22, 23, 24, 55]. Jeżeli poprzedni poród wystąpił przed 28. tygodniem ciąży wówczas ryzyko ponownego jest jeszcze większe i wzrasta do około 20-35 razy [23, 72]. Dwa przebyte porody przedwczesne, zwłaszcza przed 32. tygodniem trwania ciąży, zwiększają ryzyko wystąpienia kolejnego porodu przedwczesnego o 50%, a każdy następny - o kolejne 25%. Natomiast brak porodów przedwczesnych w wywiadzie jest czynnikiem korzystnym zwiększającym szanse utrzymania kolejnej ciąży [72, 105].

Techniki wspomaganego rozrodu (Assisted Reproductive Technology – ART) mogą zwiększać ryzyko porodu przedwczesnego. Zaliczamy do nich: inseminację domaciczną (Intra Uterine Insemination – IUI) oraz zapłodnienie pozaustrojowe (In Vitro Fertilization – IVF). Inną, a zarazem jedną z najczęściej przeprowadzanych procedur medycznych stosowanych w leczeniu niepłodności, jest stymulacja owulacji, zwana także stymulacją hormonalną. Opisuje się, że ciążę wielopłodową, wynikającą z nadmiernej odpowiedzi jajników na hormonoterapię, dwukrotnie zwiększają częstotliwość porodu przedwczesnego i trzykrotnie ryzyko małej masy urodzeniowej [11, 12, 171]. Wśród najczęstszych przyczyn pobytów ciężarnych w szpitalu wymienia się krwawienia z dróg rodnych, nadciśnienie tętnicze oraz leczenie porodu przedwczesnego [11, 12, 101, 171]. Zwraca się również uwagę na zwiększone ryzyko stanu przedrzucawkowego, które wzrasta wprost proporcjonalnie do czasu trwania niepłodności [11, 12, 101, 171, 244].

Jakkolwiek opisuje się wiele czynników ryzyka porodu przedwczesnego, to nadal nie ma jednoznacznych informacji dotyczących genetycznych predyspozycji do jego wystąpienia. Wyniki przeprowadzonych badań w Polsce, wykazały, że u kobiet z porodem przedwczesnym najczęściej stwierdzanym polimorfizmem IL-1beta był genotyp $IL1\beta+3953*1$ u 51,6%, a promotora genu interleukiny-6 genotyp: GC – 2,6%, następnie CC u 31,1% oraz GG u 26,2%. W grupie kobiet rodzących przedwcześnie najczęściej stwierdzono genotyp $TNF\alpha*1$ (72,6%), a najrzadziej $TNF\alpha*2$ (1,6%). Po raz pierwszy naukowo

dowodzono, że w populacji polskiej nosicielstwo allela IL1RN*1/IL1RN*1 jest istotnym czynnikiem ochronnym wystąpienia porodu przedwczesnego (OR=0,49), natomiast nosicielstwo allela IL1RN*1/IL1RN*2 jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. Natomiast jednoczesne występowanie IL1RN*2 oraz co najmniej jednego allela G genu interleukiny-6 dodatkowo zwiększa ryzyko przedwczesnego zakończenia ciąży (gen-gen interaction) [25, 115, 117].

Określenie związku między polimorfizmem genów kodujących wybrane cytokiny a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego w danej populacji może umożliwić w przyszłości wczesną identyfikację kobiet zagrożonych przedwczesnym ukończeniem ciąży oraz przyczynić się do zmniejszenia wcześniactwa i jego negatywnych skutków [114, 116].

W świetle aktualnych badań przeprowadzonych w Finlandii, opisuje się, że w chromosomie X locus q13.1 są prawdopodobnie zlokalizowane dwa geny: jeden kodujący receptor androgenowy oraz jeden kodujący gamma receptor dla IL-2. Nie można również wykluczyć prawdopodobnej roli genów znajdujących się na chromosomie Xq21.1, ponieważ właśnie w tych miejscach odnotowano osłabienie sygnału u kobiet, które urodziły przedwcześnie [118].

Główne czynniki przyczyniające się do wystąpienia porodu przedwczesnego, pozostające w związku z prowadzonym przez ciężarną stylem życia, to: wyczerpująca praca, stres, niski poziom higieny osobistej, złe, nieregularne odżywianie, nadmierny wysiłek fizyczny oraz stosowanie używek [23, 54, 56, 90, 182]. Badania naukowe potwierdzają, że w/w czynniki nie tylko zwiększają ryzyko przedwczesnego ukończenia ciąży, ale również mają wpływ na niską masę urodzeniową noworodka [23, 54, 56, 182]. Jednocześnie w przeprowadzonych przez R. Czekanowskiego badaniach więcej porodów przedwczesnych obserwowano u kobiet niezamężnych pozostających w konkubinatach lub wolnych związkach [56].

Ryzyko porodu przedwczesnego jest szczególnie związane z przewlekłym stresem, gdzie ekspozycja na czynniki wyzwalające jest długotrwała. Nawet prawidłowo przebiegająca ciąża może powodować niepokój i uczucie lęku u ciężarnej, wynikające z poczucia niepewności jaką niesie nowa sytuacja, czyli

narodziny dziecka, ale również sytuacja finansowa rodziny, niestabilność zarobkowa lub brak stałych dochodów [23, 54, 56, 90, 182].

Jakkolwiek ciąża przebiegająca prawidłowo nie stanowi przeciwwskazania do aktywności zawodowej, o tyle w przypadku jakiegokolwiek zagrożenia należy prowadzić oszczędzający tryb życia i niejednokrotnie zrezygnować z pracy zawodowej. W przeprowadzonych badaniach udowodniono, że obciążająca praca fizyczna lub umysłowa, związany z nią stres, większa niż przeciętnie liczba godzin spędzanych w pracy, stojący tryb pracy, przebywanie w dużym hałasie i pośród różnych czynników szkodliwych, ekotoksyczne rejony przemysłowe (skażenie środowiska – związki siarki, metali ciężkich, fluoru), przebywanie matki w polu promieniowania (pole elektromagnetyczne) oraz wibracje stanowią istotny czynnik ryzyka porodu przedwczesnego [264, 191]. Największe znaczenie wydaje się mieć ciężka praca fizyczna wykonywana przez pacjentkę ciężarną, zwiększająca ryzyko porodu przedwczesnego o 22% [23, 50, 54, 56, 90, 143, 182].

1.4 Problem wcześniactwa

Noworodek przedwcześnie urodzony, to dziecko urodzone przed 38. tygodniem ciąży [238]. Dojrzałość płodu i rokowanie co do przeżycia wśród wcześniaków najlepiej koreluje z masą ciała noworodka i czasem trwania ciąży [79, 238]. Od około 60 lat pomimo znacznego rozwoju perinatologii, oceniając dobrostan płodu w pierwszych minutach życia, nadal stosuje się skalę opracowaną przez Virginię Apgar. Kryteria skali uwzględniają liczbę oddechów, akcję serca, napięcie mięśniowe, reakcję na wprowadzenie cewnika do nosa oraz kolor skóry. Dodatkowo stan ogólny noworodka należy ocenić analizując okres adaptacyjny, a więc pierwsze godziny po urodzeniu. W Polsce co roku przychodzi na świat około 28 tysięcy wcześniaków, które ze względu na niedojrzałość w zakresie układu odpornościowego, oddechowego, neurologicznego i pokarmowego wymagają intensywnej opieki neonatologicznej [26, 206, 220]. Uważa się, że dolna granica przeżywalności noworodków to ukończony 24. tydzień ciąży i masa ciała powyżej 500g [26, 78, 236], chociaż nasze badania [M. Korzon i wsp.] dowodzą, że realna szansa przeżycia pojawia się od 26. tygodnia ciąży.

Jednym z najczęściej obserwowanych zaburzeń w zakresie układu oddechowego jest zespół zaburzeń oddychania. Częstość występowania i ciężkość przebiegu ściśle koreluje ze stopniem dojrzałości noworodka. U noworodków urodzonych w 25. tygodniu ciąży ryzyko wystąpienia RDS szacuje się na 90%, podczas gdy u noworodków urodzonych pomiędzy 28. a 30. tygodniem ciąży na 70%, a powyżej 36. tygodnia na 0,1%. [220, 238]. Klasyfikacja kliniczna (w zależności od stopnia ciężkości opisywane są cztery stopnie RDS od I do IV) określa sposób leczenia, rokowanie i ryzyko rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej.

Kolejnym problemem wynikającym z wcześniactwa są bezdechy, będące skutkiem fizjologicznej niedojrzałości ośrodka oddechowego w pniu mózgu, powodującej występowanie tzw. bezdechów ośrodkowych. Bezdechy mogą być spowodowane również przyczynami takimi jak infekcje dróg oddechowych, czy wady anatomiczne w obrębie klatki piersiowej, jak również być wyrazem niedojrzałości układu nerwowego [67, 249].

Stosunkowo często obserwowana jest przewlekła choroba płuc (Chronic Lung Disease – CLD), zwana również dysplazją oskrzelowo-płucną (Broncho-Pulmonary Dysplasia – BPD), rozwijająca się u noworodków leczonych tlenem i sztuczną wentylacją z dodatnim ciśnieniem końcowo-wydechowym, z powodu zespołu zaburzeń oddychania. Częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej jest odwrotnie proporcjonalna do dojrzałości noworodka, jego masy urodzeniowej i wieku ciążowego. Badania przeprowadzone w grupie noworodków przedwcześnie urodzonych dowiodły, że u tych z urodzeniową masą ciała poniżej 800g w niemal 65% rozwija się BPD, podczas gdy u noworodków z masą ciała 1250-1500g BPD rozpoznawana jest u 13%, a w populacji noworodków z masą ciała powyżej 1500g BPD występuje w około 0,5% [212, 220].

Przemijający szybki oddech noworodka (Transient Tachypnea of the Newborn lub Transitory Tachypnea of Newborn – TTN) jest łagodną postacią niewydolności oddechowej. Dotyczy on noworodków donoszonych lub urodzonych prawie w terminie porodu, u których po porodzie wystąpił zespół

zaburzeń oddechowych. Wystąpienie TTN jest skutkiem opóźnionego wchłaniania płynu owodniowego przez układ limfatyczny płuc. Zwiększone ryzyko wystąpienia tego zespołu istnieje u dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego, ponieważ w tym mechanizmie nie następuje uciśnięcie klatki piersiowej, do którego dochodzi podczas porodu fizjologicznego, w trakcie przechodzenia przez kanał rodny [206, 238]. Leczenie TTN polega na dostarczeniu odpowiedniej ilości tlenu, w przypadku braku poprawy należy zastosować stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP), a w najcięższych przypadkach wentylację mechaniczną. Rokowanie jest dobre i objawy zazwyczaj ustępują samoistnie w ciągu kilkunastu godzin nie pozostawiając trwałych następstw [78, 206, 238, 239].

Niedojrzałość układu krążenia u noworodków urodzonych przedwcześnie, z wykluczeniem wcześniaków z wrodzoną wadą serca, najczęściej manifestuje się opóźnionym zamykaniem przewodu tętniczego oraz tendencją do obniżenia się wartości ciśnienia tętniczego. Przetrwwały przewód tętniczy (Patent Ductus Arteriosus – PDA) jest pozostałym z okresu życia płodowego naczyniem łączącym tętnicę płucną z aortą. Najczęściej występuje w postaci izolowanej, ale może również towarzyszyć złożonym wadom serca. Izolowany PDA stanowi jedną z najczęstszych wrodzonych wad serca (12%) [238, 263]. W następstwie okołoporodowych zmian hemodynamicznych, spowodowanych wzrostem utlenowania krwi oraz zmniejszeniem stężenia prostaglandyn o działaniu naczynio-rozszerzającym, w ciągu kilkudziesięciu godzin po urodzeniu dochodzi do fizjologicznego zamknięcia się przewodu tętniczego. U wcześniaków komórki przewodu tętniczego są mniej wrażliwe na wzrost ciśnienia parcjalnego tlenu, a katabolizm prostaglandyn w niedojrzałych płucach jest znacznie mniejszy. Dlatego im niższy wiek płodowy tym wyższe jest prawdopodobieństwo przetrwania drożności przewodu tętniczego. Istotny hemodynamicznie przeciek lewo-prawy doprowadza do obniżenia rozkurczowego ciśnienia tętniczego, a w konsekwencji do zmniejszenia przepływu wieńcowego oraz systemowego. W tej grupie noworodków do rzadkich powikłań należą: martwicze zapalenie jelit,

niedokrwienie w zakresie krążenia mózgowego, upośledzenie funkcji nerek oraz bakteryjne zapalenie wsierdzia [238].

U wcześniaków często występuje hipotensja, która dotyczy niemal 30% noworodków z bardzo małą masą urodzeniową. Niezależnie od wieku ciążowego wartość ciśnienia tętniczego wyraźnie zwiększa się w pierwszych 72 godzinach. Wiąże się to z bardzo złym rokowaniem, krwawieniem do OUN, wystąpieniem leukomalacji okołoporodowej i późniejszym nieprawidłowym rozwojem psychomotorycznym. Najczęstsze przyczyny hipotensji są wywołane: hipowolemią, wstrząsem kardiogenym i zakażeniem uogólnionym (posocznica) [100, 162, 169, 268].

Jednym z groźniejszych powikłań dotyczących układu nerwowego noworodka są krwawienia śródczaszkowe, które dzielimy na zewnątrzmożgowe i śródmózgowe. Krwawienia zewnątrzmożgowe (podtwardówkowe i podpajęczynówkowe) spotykane są rzadziej i częściej dotyczą donoszonych noworodków z dużą masą urodzeniową. Natomiast krwawienia śródmózgowe dotyczą głównie noworodków urodzonych przedwcześnie, z małą masą urodzeniową i występują najczęściej pod postacią krwawień okołokomorowych lub do komór bocznych (Intraventricular Hemorrhage – IVH). W zależności od rozległości wyróżniamy cztery stopnie krwawień (I-IV): od krwawienia podwyściółkowego (I stopień), poprzez przerwanie ciągłości wyściółki dolnego sklepienia komory bocznej (II stopień), aż do masywnego wynaczynienia krwi do światła komory (III stopień) i istoty białej okołokomorowej (IV stopień) [78, 236, 239, 240].

Objawy kliniczne zależą od ciężkości krwawień oraz ich rozległości i są bardzo niespecyficzne: od bezdechów, apatii, hipotonii po drgawki i śpiączkę. Przechciamięzkowe badanie ultrasonograficzne potwierdza rozpoznanie, a rokowanie zależy od rozległości krwawienia. W przypadku wystąpienia niedotlenienia lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego noworodki przedwcześnie urodzone znajdują się w grupie ryzyka nieprawidłowego rozwoju psychomotorycznego. W zależności od rozległości oraz miejsca uszkodzenia OUN konsekwencje w zakresie rozwoju funkcji poznawczych oraz psychomotorycznych mogą być różne: zaburzenia rozwoju psychoruchowego

obejmujące rozwój dysharmonijny, uszkodzenie wzroku lub słuchu, zaburzenia emocjonalne (ADHD, nadmierna aktywność, zaburzenia uwagi i koncentracji) lub deficyty powodujące trudności w nauce (dysleksja, dysgrafia, dysortografia) [67, 238].

Innym groźnym powikłaniem ze strony układu nerwowego jest leukomalacja okołokomorowa, czyli rozmiękanie istoty białej mózgu i powstanie torbieli w obrębie tkanki mózgowej. Jest ona najczęściej występującą formą uszkodzenia mózgu występującą u wcześniaków urodzonych przed 32. tygodniem życia płodowego. Częstość występowania leukomalacji jest odwrotnie proporcjonalna do masy urodzeniowej i wieku ciążowego, więc im mniejsze i młodsze wcześniaki, tym ryzyko wystąpienia tego uszkodzenia jest większe [242, 243, 251]. Długoterminowe badania wcześniaków wykazały około 5% częstość występowania leukomalacji okołokomorowej. Jeśli leukomalacja okołokomorowa została potwierdzona badaniami neuroobrazowymi mózgu, istnieje duże ryzyko późniejszych zaburzeń rozwojowych. Około 75% dzieci z leukomalacją okołokomorową jest niepełnosprawnych łagodnie lub ciężko [78, 236, 239, 240, 242, 243, 251].

Niedojrzałość czynnościowa i morfologiczna u noworodków urodzonych przedwcześnie sprzyja nie tylko rozwojowi zakażeń przewodu pokarmowego, ale również schorzeń wymagających interwencji chirurgicznych [63, 102, 208]. Najczęstszym schorzeniem przewodu pokarmowego u wcześniaków, wymagającym leczenia chirurgicznego, jest martwicze zapalenie jelit (Necrotizing Enterocolitis – NEC). W etiopatogenezie NEC podejrzewa się wystąpienie zmian niedokrwienno-niedotlenieniowych i zakażenie w obrębie jelit, które współistnieją z niedojrzałością przewodu pokarmowego noworodka. NEC opisywany jest głównie u noworodków urodzonych przedwcześnie, a częstość występowania wzrasta wraz z obniżaniem dojrzałości, wieku ciążowego i masy urodzeniowej [63, 102, 186, 208].

Kolejnym ważnym aspektem są zaburzenia termoregulacji, które wymagają często umieszczenia dziecka w inkubatorze. Pomimo faktu, że mechanizmy regulacyjne są wykształcone już w życiu płodowym, samodzielna czynność

termoregulacyjna rozpoczyna się dopiero po urodzeniu, wyzwolona na skutek zaciśnięcia pępowiny i przejściowego oziębienia [78, 238].

Niedokrwistość u dziecka to obniżenie stężenia hemoglobiny z lub bez obniżenia liczby erytrocytów, w porównaniu z normami przyjętymi dla określonego wieku rozwojowego [145, 154, 175, 176]. Od 2. tygodnia życia noworodka urodzonego o czasie obserwujemy tzw. „fizjologiczną niedokrwistość”, gdy stężenie hemoglobiny obniża się, osiągając najniższy poziom pomiędzy 2-3. miesiącem życia. Taki stan nie wymaga leczenia, ponieważ jest spowodowany niedoborem erytropoetyny, skróconym czasem przeżycia czerwonych krwinek i wzmożoną hemolizą. U wcześniaków stwierdza się niższe parametry czerwonekrwinkowe niż u zdrowego dziecka donoszonego, a „niedokrwistość fizjologiczna” występuje wcześniej. Stężenie hemoglobiny obniża się już od 5. doby życia, trwa 5-8 tygodni, z maksymalnym nasileniem w 7. tygodniu życia. Istnieje ścisła korelacja między wartością parametrów a masą urodzeniową. Największe obniżenie poziomu hemoglobiny stwierdza się u noworodków najmniejszych i najmniej dojrzałych [154, 176].

U noworodków przedwcześnie urodzonych bardzo częstym zaburzeniem jest hipoglikemia (obniżony poziom glukozy we krwi noworodka). Po urodzeniu wartość glikemii jest fizjologicznie niska i wynosi poniżej 50 mg%. U wcześniaków z niską masą urodzeniową hipoglikemię definiujemy jako wartość glukozy poniżej 25 mg%. W przypadku resuscytacji noworodka należy jak najszybciej podać dożylnie wlew glukozy, aby uniknąć hipoglikemii, gdyż noworodki z hipoglikemią należą do grupy zwiększonego ryzyka uszkodzenia mózgu i niekorzystnych następstw niedotlenieniowo-niedokrwiennych. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie ustalić wartości stężenia glukozy, do których należy dążyć. Wydaje się, że zwiększone stężenie glukozy nie wywołuje szkodliwych następstw [78, 186, 236].

Bardzo istotnym problemem wcześniactwa wklajającym prawidłowy rozwój jest osteopenia wcześniacza, czyli zaburzona mineralizacja kości. Przyczyną jest przede wszystkim niedobór witaminy D3, ale również wapnia i fosforu. Pierwsze objawy obserwowane są między 1.-3. miesiącem życia. Są to m.in. zahamowanie

wzrostu, krzywica i złamania kości kończyn. Profilaktyka osteopenii wcześniaczej powinna uwzględniać zwiększoną dawkę witaminy D3 oraz podaż mieszanek fosforanowych [188, 199, 259].

Retinopatia wcześniacza (Retinopathy of Prematurity – ROP) dawniej była wiązana wyłącznie z wysokimi stężeniami tlenu podawanego w inkubatorach. Aktualnie do przyczyn retinopatii zalicza się przede wszystkim niską urodzeniową masę ciała i wczesny wiek ciążowy noworodka, zaburzenia utlenowania, czyli procesy oksydoredukcyjne, a także inne czynniki ryzyka np. zapalenie płuc czy anemia [45, 95, 250]. ROP polega na nadmiernym rozroście tkanki łącznej, co prowadzi do powstania patologicznych proliferacji włóknisto-naczyniowych, które w konsekwencji podciągając siatkówkę powodują jej odklejenie i krwotoki. Klinicznie wyróżniamy pięć stopni ROP (od 0 do 4), w zależności od tego, na jakim etapie zatrzymał się powyżej opisany proces. Istnieje możliwość całkowitej regresji zmian wczesnych, lecz czasem mogą pozostać drobne zmiany na obwodzie lub nieznaczne przeciągnięcie siatkówki, aż do jej odwarstwienia, z jaskrą wtórną i zaćmą włącznie [95, 248]. Jako że unaczynienie siatkówki prawidłowo kończy się w terminie porodu, to im bardziej dojrzały wcześniak tym mniejszy jest fragment nieunaczyniony siatkówki i nawet jeśli pojawią się tam wczesne stadia retinopatii, zazwyczaj cofają się one samoistnie [95]. Najbezpieczniejszą metodą leczenia ROP jest laseroterapia, polegająca na koagulacji niedojrzałej siatkówki, zapobiegając powstawaniu nieprawidłowych naczyń wraz ze wszystkimi tego konsekwencjami.

Przedwcześnie urodzone noworodki są znacznie częściej narażone na wystąpienie uogólnionego zakażenia (posocnicę) ze względu na intensywne i inwazyjne leczenie. Szacuje się, że częstość występowania posocznicy u noworodków leczonych w oddziałach intensywnej terapii sięga do 50-70% [21, 79, 141, 240]. Do procedur sprzyjających zakażeniom należą: intubacja i wentylacja mechaniczna, kaniulacja naczyń, cewnikowanie pęcherza moczowego oraz przeprowadzane niejednokrotnie interwencje chirurgiczne. Dodatkowo długotrwała antybiotykoterapia oraz zjadliwość bakterii przy niedojrzałości mechanizmów odpornościowych wcześniaków, potęgują ryzyko wystąpienia uogólnionej reakcji zapalnej [79, 239, 240].

Inna charakterystyczna dla wcześniactwa predyspozycja do rozwoju ciężkiej infekcji to zakażenie wirusem oddechowym (Respiratory Syncytial Virus – RSV). Niemowlęta urodzone przed 32. tygodniem ciąży, ze względu na niedojrzałość mechanizmów odpornościowych, są 10-krotnie bardziej narażone na zakażenia dolnych dróg oddechowych, w porównaniu z urodzonymi o czasie, i zazwyczaj wymagają leczenia w warunkach intensywnej terapii [79, 239, 240]. Aktualnie jedyną i skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku zakażeń RSV jest profilaktyka z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych [163, 179].

1.5 Leczenie porodu przedwczesnego

Leczenie tokolitykami w przypadku przedwczesnego porodu w toku jest często nieskuteczne w perspektywie długoterminowej i można go jedynie zahamować na 24-48 godzin [13]. Przede wszystkim należy pamiętać, że tokolizę powinno się włączać tylko wówczas, gdy opóźnienie porodu o 2 doby będzie korzystne dla płodu. Przeciwwskazaniem do podania leków tokolitycznych to: zgon wewnątrzmaciczny, wada letalna płodu, stan zagrożenia życia płodu, znacznego stopnia stan przedrzucawkowy lub rzucawka, krwawienie z dróg rodnych u ciężarnej, zapalenie błon płodowych i łożyska. Głównym celem przedporodowej farmakoterapii płodu jest zapobieganie powikłaniom wcześniactwa u płodu, a w szczególności powstawaniu zespołu błon szklistych. Liczne badania potwierdzają, że podanie glikokortykoidów na około 24-48 godzin przed porodem zmniejsza: ciężkość zespołu błon szklistych, okołoporodową umieralność noworodków, ryzyko wylewów dokomorowych oraz ryzyko martwiczego zapalenia jelita grubego [32, 52, 148, 209]. Wykazano również pozytywne działanie sterydoterapii na układ sercowo-naczyniowy płodu, poprawiając kurczliwość mięśnia serca i zwiększając jego objętość wyrzutową. U noworodków przedwcześnie urodzonych stwierdzono również korzystny wpływ kortykosteroidoterapii na poprawę funkcji nerek oraz na równowagę elektrolitową [148, 209]. Leczenie tokolityczne jest najbardziej skuteczne, gdy zostanie wdrożone przed 33. tygodniem ciąży, ponieważ wiąże się wówczas z istotnym przedłużeniem czasu jej trwania, zmniejszeniem umieralności

okołoporodowej i częstości występowania zespołu zaburzeń oddechowych u noworodków.

Stosowanymi lekami do hamowania przedwczesnej czynności skurczowej macicy są: agoniści receptora β -adrenergicznego, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ), blokery kanałów wapniowych, siarczan magnezu, antagoniści receptora oksytocynowego oraz donory tlenu azotu.

Wydaje się, że lekami pierwszego wyboru powinny być agoniści receptora β -adrenergicznego, blokery kanałów wapniowych lub NSLPZ, dzięki którym możliwe jest odroczenie porodu celem włączenia przedporodowej kortykosteroidoterapii [13, 123, 124]. Istnieją również doniesienia o zastosowaniu plastrów z nitrogliceryną (szczególnie przed 28. tygodniem ciąży) celem tokolizy. Niestety jej zastosowanie wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi u matki, głównie bólami głowy oraz tachyfilaksją [226]. Podanie siarczanu magnezu celem zahamowania czynności skurczowej macicy również niesie ze sobą wiele skutków niepożądanych u matki, takich jak niewydolność oddechowa, nagłe zatrzymanie krążenia, zanik głębokich odruchów ścięgniastych, a także nudności, nadmierne pocenie i zaczerwienienie skóry, jednakże badania wykazały jego neuroprotekcyny wpływ na płód [9, 64, 149, 164, 168, 181, 207, 215]. Wykazano, iż istotnie zmniejsza on częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego [9, 49]. Ryzyko takich powikłań jak: zmniejszenie kurczliwości serca, zmniejszenie częstotliwości rytmu serca oraz ciśnienia skurczowego w lewej komorze serca, może wzrosnąć przy jednoczesnym stosowaniu siarczanu magnezu i blokerów kanałów wapniowych. Wydaje się, że przed 32. tygodniem ciąży można zastosować go z indometacyną (NSLPZ), która niestety zwiększa ryzyko wystąpienia martwiczego zapalenia jelit u noworodka [228, 231]. Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych β -mimetyków należą: tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego, drżenia, kołatania serca, skrócenie oddechu oraz dyskomfort w klatce piersiowej, a u płodu tachykardia, podejrzenie uszkodzenia układu bodźcoprzewodzącego serca oraz niekorzystne efekty behawioralne u dzieci [262]. Antagoniści receptora oksytocynowego (Atosiban) mają porównywalną skuteczność z agonistami

receptora β -adrenergicznego, zaś pozbawione są większości ich działań niepożądanych [167].

Antybiotykoterapia zalecana jest głównie w przypadku zagrożenia porodem przedwczesnym w ciążach powikłanych PPRM oraz zakażeniem wewnątrzowodniowym. W pozostałych przypadkach nie dowiedziono skuteczności jej zastosowania. Udowodniono natomiast, że stosowanie antybiotyków zmniejsza częstość występowania porodów przedwczesnych w ciągu pierwszych 7 dni od odpłynięcia płynu owodniowego redukując liczbę zmian o charakterze zapalenia owodni w łożysku oraz zmniejszając liczbę przypadków posocznicy u noworodków [51, 70, 170]. Leczenie PPRM według niektórych autorów powinno również obejmować podanie leków uspokajających i spazmolitycznych, a także zastosowanie u kobiety reżimu łóżkowego, by zapobiec wypadnięciu pępowiny i zwiększeniu reakumulacji płynu owodniowego [52, 148, 182, 204].

W leczeniu uzupełniającym zagrażającego porodu przedwczesnego stosowane są również spazmolityki, anksjolityki oraz progesteron i jego pochodne.

Planując leczenie należy pamiętać, że porody przedwczesne powinny odbywać się w ośrodkach, które będą mogły zapewnić wysokospecjalistyczną opiekę neonatologiczną wcześniakowi.

2. CELE PRACY

Celem pracy jest:

- Określenie związku między analizowanymi czynnikami a ryzykiem porodu przedwczesnego.
- Opracowanie modelu określającego „grupę wysokiego ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego”, który umożliwi objęcie takich ciężarnych, już w pierwszych tygodniach ciąży, specjalistyczną opieką.
- Ocena wpływu czynników ryzyka porodu przedwczesnego na rokowanie noworodków przedwcześnie urodzonych.

3. MATERIAL

3.1. Dane ogólne dotyczące badanego zagadnienia

Materiał do pracy doktorskiej uzyskano na podstawie danych z historii chorób i szczegółowo zebranego wywiadu od pacjentek hospitalizowanych w Klinice Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed) w latach 2008-2013 oraz danych z historii chorób urodzonych przez nie noworodków, hospitalizowanych w Klinice Neonatologii GUMed w latach 2008-2013. W celu otrzymania wiarygodnych wyników statystycznych przeanalizowano dane antropologiczne, demograficzne i socjoekonomiczne pacjentek, czynniki ryzyka porodu przedwczesnego oraz dane urodzonych noworodków z ciąż pojedynczych w dwóch równolicznych grupach: badanej i kontrolnej. Do badania zakwalifikowano 243 pacjentek: 121 pacjentek do grupy badanej i 122 pacjentek do grupy kontrolnej oraz 243 noworodków: 121 noworodków urodzonych przedwcześnie i 122 noworodków urodzonych o czasie. Do grupy badanej zaliczono pacjentki, które urodziły przedwcześnie tj. po ukończonym 22. tygodniu ciąży a przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży, zaś do grupy kontrolnej zakwalifikowano pacjentki, które urodziły między 38. a 42. tygodniem ciąży. Czas trwania ciąży określono według reguły Naegelego i zweryfikowano na podstawie terminu porodu wyznaczonego przez lekarza prowadzącego badaniem ultrasonograficznym. Zarówno w grupie badanej jak kontrolnej wykluczono noworodki z istotną hemodynamicznie wadą serca, ze względu na ich możliwy wpływ na rokowanie noworodków.

3.2. Kryteria doboru.

Pacjentki do obu grup dobrano losowo. Zakwalifikowano wszystkie pacjentki spełniające kryteria włączenia, natomiast zdyskwalifikowano pacjentki spełniające kryteria wykluczenia.

3.2.1. Kryteria doboru do grupy badanej.

Kryteria włączenia:

1. Pacjentki, które urodziły przedwcześnie tj. po ukończonym 22. tygodniu, a przed ukończonym 37. tygodniem ciąży w Klinice Położnictwa GUMed w latach 2008-2013.
2. Noworodki urodzone przez w/w pacjentki, hospitalizowane w Klinice Neonatologii GUMed.

Kryteria wyłączenia:

1. Pacjentki, u których na ich prośbę przedwcześnie indukowano poród z powodu ciężkiej choroby płodu, uniemożliwiającej prawidłowy rozwój dziecka po porodzie, zgodnie z Ustawą z dnia 7.01.1993 roku o planowaniu rodziny, ochronie płodu ludzkiego i warunkach dopuszczalności przerywania ciąży.
2. Pacjentki, u których przedwcześnie indukowano poród z powodu obumarcia wewnątrzmacicznego płodu.
3. Pacjentki, które urodziły przedwcześnie noworodka z ciężką chorobą płodu, uniemożliwiającą prawidłowy rozwój dziecka po porodzie, nie decydujące się na terminację ciąży z w/w powodu.
4. Pacjentki w ciąży wielopłodowej.
5. Pacjentki, które urodziły noworodki z istotną hemodynamicznie wadą serca.

3.2.2. Kryteria doboru do grupy kontrolnej.

Kryteria włączenia:

1. Pacjentki, które urodziły między 38. tygodniem ciąży a 42. tygodniem ciąży w Klinice Położnictwa GUMed.
2. Noworodki urodzone przez w/w pacjentki, hospitalizowane w Klinice Neonatologii GUMed.

Kryteria wyłączenia:

1. Pacjentki, u których indukowano poród z powodu obumarcia wewnątrzmacicznego płodu.

2. Pacjentki, które urodziły noworodka z ciężką chorobą płodu, uniemożliwiającą prawidłowy rozwój dziecka po porodzie, nie decydujące się na terminację ciąży z w/w powodu.
3. Pacjentki w ciąży wielopłodowej.
4. Pacjentki, które urodziły noworodki z istotną hemodynamicznie wadą serca.

3.3. Metoda badania.

Do zrealizowania założonych celów pracy autorka opracowała formularz ankiety (załącznik nr 1), wypełniany wyłącznie przez nią, celem uzyskania wiarygodnych i rzetelnych informacji. Formularz ankiety opracowano na podstawie szczegółowo zebranego wywiadu przez autorkę pracy doktorskiej oraz informacji zawartych w historiach chorób pacjentek i ich dzieci.

Przeanalizowano m.in. wiek pacjentek, ich wzrost i masę ciała przed ostatnią ciążą lub na początku ciąży oraz masę ciała przed porodem, na podstawie których obliczono BMI ze wzoru: masa ciała (kg)/wzrost² (m²), stan cywilny, wykształcenie, miejsce zamieszkania (miasto lub wieś), pracę zawodową. Analizowano również przyrost masy ciała pacjentek w trakcie trwania ciąży. Ze względu na przedwczesny poród pacjentek z grupy badanej przyrost masy ciała w ciąży oceniano w zależności od BMI sprzed ciąży oraz tygodnia urodzenia noworodka [69] – załącznik nr 2. Kolejna część dotyczy przeszłości medycznej pacjentek. Ankieta zawiera pytania dotyczące: chorób przewlekłych, przebytych operacji w obrębie jamy brzusznej, stosowanej wcześniej antykoncepcji oraz technik wspomaganego rozrodu. Zebrano również dane dotyczące wywiadu położniczego w zakresie pierwszej miesiączki, a także ewentualnych poprzednich ciąż. W ankiecie zawarte zostały pytania dotyczące chorób i niepokojących objawów występujących w trakcie obecnej ciąży takich jak: krwawienia z dróg rodnych, przedwczesne skurcze macicy, choroby tarczycy, zakażenia dróg moczowych, infekcje dróg oddechowych, różyczka, zakażenie Toksoplasmą gondii, wirusem cytomegalii i kiłą, odpływanie płynu owodniowego, niewydolność cieśniowo-szyjkowa i inne.

Uwzględniono również dane dotyczące noworodka jak jego płeć, masa urodzeniowa czy uzyskana punktacja w skali Apgar po porodzie oraz dane z pobytu noworodka w Klinice Neonatologii GUMed takie jak: ewentualny zgon noworodka po urodzeniu, reanimacja noworodka, długość pobytu w inkubatorze, obecność zaburzeń adaptacji i oddychania, infekcje zarówno wrodzone jak i nabyte w trakcie pobytu w szpitalu oraz wyniki badań obrazowych i laboratoryjnych.

Wszystkie dane zawarte w ankiecie objęto tajemnicą lekarską i były tylko do użytku wewnętrznego. Ankiety zostały zakodowane oraz były przetwarzane zgodnie z ustawą o Ochronie Danych Osobowych.

Zastosowane metody statystyczne:

I. Metody opisu statystycznego:

- a) *wskaźnik struktury* (dział procentowy, częstość, frakcja) - stosunek liczby jednostek posiadających daną cechę do ogólnej liczby jednostek populacji (próby);
- b) miary tendencji centralnej: średnia arytmetyczna, mediana, informujące o przeciętnej lub środkowej wartości cechy;
- c) miary dyspersji: *odchylenie standardowe i współczynnik zmienności*, informujące o ile przeciętnie wartości cechy zmiennej odchylają się od średniej arytmetycznej;

II. Metody wnioskowania statystycznego:

- a) do zbadania normalności rozkładu badanych cech wykorzystano *test normalności Shapiro-Wilka*;
- b) do porównania wartości średnich w populacjach wykorzystano statystyki *t* o rozkładzie t-Studenta różnych postaci, w zależności od tego czy pochodziły z populacji o równych lub różnych wariancjach;
- c) do porównania wariancji w populacjach wykorzystano statystykę *F* o rozkładzie F-Snedecora;
- d) do badania zależności między cechami o charakterze jakościowym wykorzystano *test niezależności χ^2* ;

- e) w celu znalezienia najlepszych predyktorów zgonu wykorzystano regresję logistyczną. Zmienne analizy jednoczynnikowej, które okazały się istotne statystycznie uwzględniono następnie w analizie wieloczynnikowej. Przedstawiono oceny parametrów oraz ryzyko względne wraz 95% przedziałem ufności oraz odpowiadającym poziomem istotności.

Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono na poziomie istotności 0,05; w pracy podano prawdopodobieństwa testowe (p-value).

W pracy obliczenia wykonano w programie Statistica 10 PL i PQStat, zaś wykresy sporządzono w programie Microsoft Office Excel.

3.4. Szczegółowy opis grupy badawczej

3.4.1. Informacje o pacjentce

Średnia wieku pacjentek i jego zróżnicowanie w grupie badanej przedstawiono w tablicy I, a strukturę wieku pacjentek na rycinie 1.

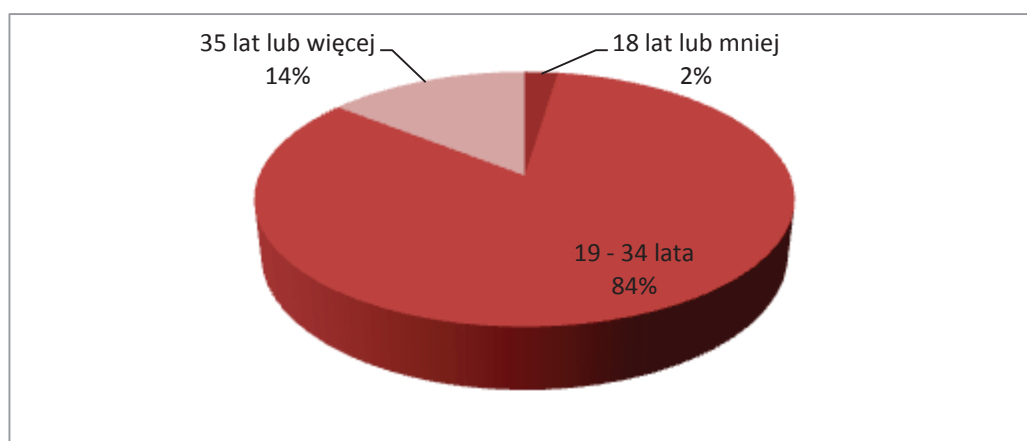
Tab. I. Wiek pacjentek rodzących przedwcześnie

Wyszczególnienie	Wartość (lata)
Średnia	29,8
Mediana	30,0
Odchylenie standardowe	5,4
Minimum	18,0
Maksimum	43,0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Najmłodsza rodząca w grupie badanej miała lat 18, zaś najstarsza była w wieku 43 lat (tab. I).

Ryc. 1. Struktura wieku pacjentek rodzących przedwcześnie



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Średni wiek pacjentek wynosił 29,8 lat. Najwięcej pacjentek (84%) było w wieku między 19 a 34 lat (ryc. 1).

Średnia wieku pacjentek i jego zróżnicowanie w grupie kontrolnej przedstawiono w tabelicy II, a strukturę wieku pacjentek na rycinie 2.

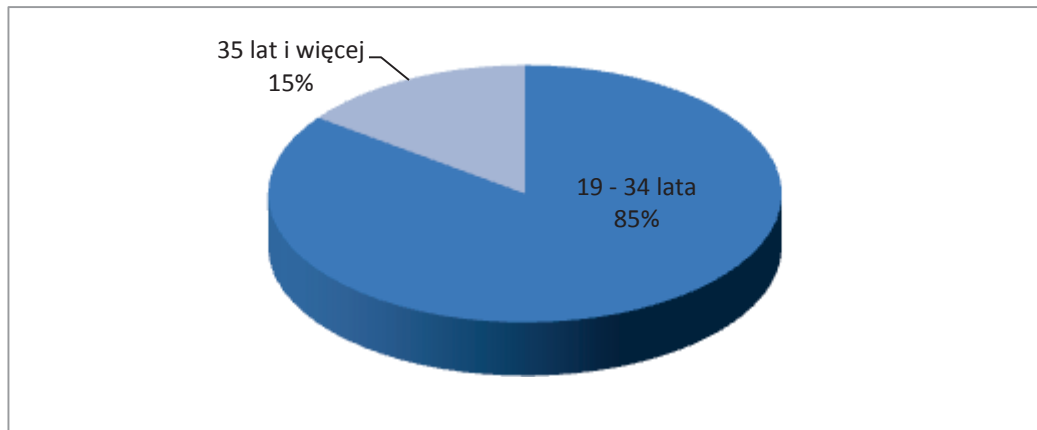
Tab. II. Wiek pacjentek rodzących o czasie

Wyszczególnienie	Wartość (lata)
Średnia	31,2
Mediana	30,5
Odchylenie standardowe	3,9
Minimum	19,0
Maksimum	42,0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie kontrolnej średnia wieku pacjentek wyniosła 31,2 lat. Najmłodsza pacjentka miała 19 lat, a najstarsza 42 lata (tab. II).

Ryc. 2. Struktura wieku pacjentek w grupie kontrolnej

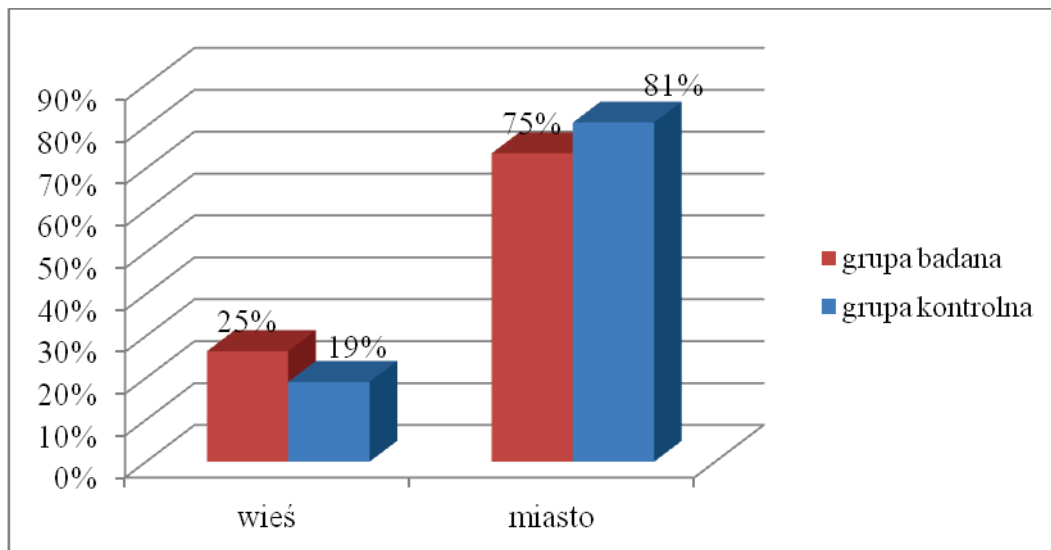


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Najwięcej pacjentek (85%) było w wieku między 19 a 34 lata (ryc. 2).

Miejsce zamieszkania pacjentek w grupie badanej i kontrolnej przedstawia poniższa rycina.

Ryc. 3. Miejsce zamieszkania w grupie badanej i kontrolnej

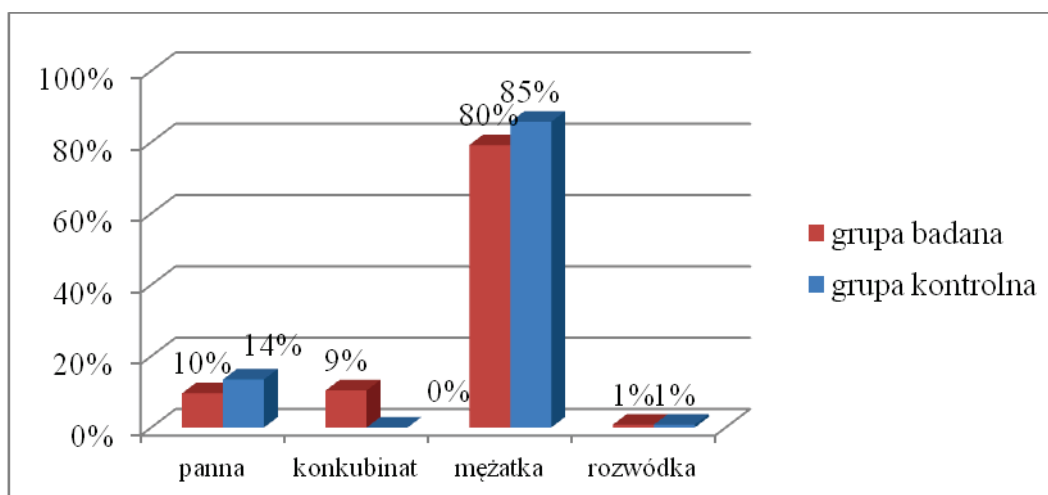


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Miejszem zamieszkania większości pacjentek, zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej (odpowiednio 75% i 81%), było miasto (ryc. 3).

Stan cywilny pacjentek grupy badanej i kontrolnej obrazuje rycina 4.

Ryc. 4. Stan cywilny w grupie badanej i kontrolnej

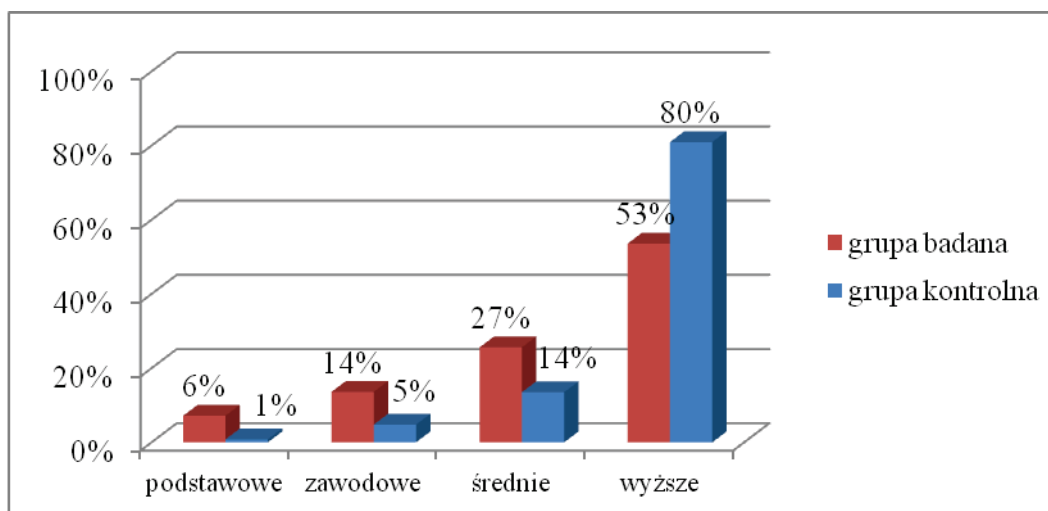


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Zarówno w grupie badanej (80% pacjentek) jak i grupie kontrolnej (85% pacjentek) zdecydowana większość pacjentek była zameżna (ryc. 4).

Poziom wykształcenia pacjentek w grupie badanej i kontrolnej ilustruje poniższa rycina.

Ryc. 5. Poziom wykształcenia w grupie badanej i kontrolnej

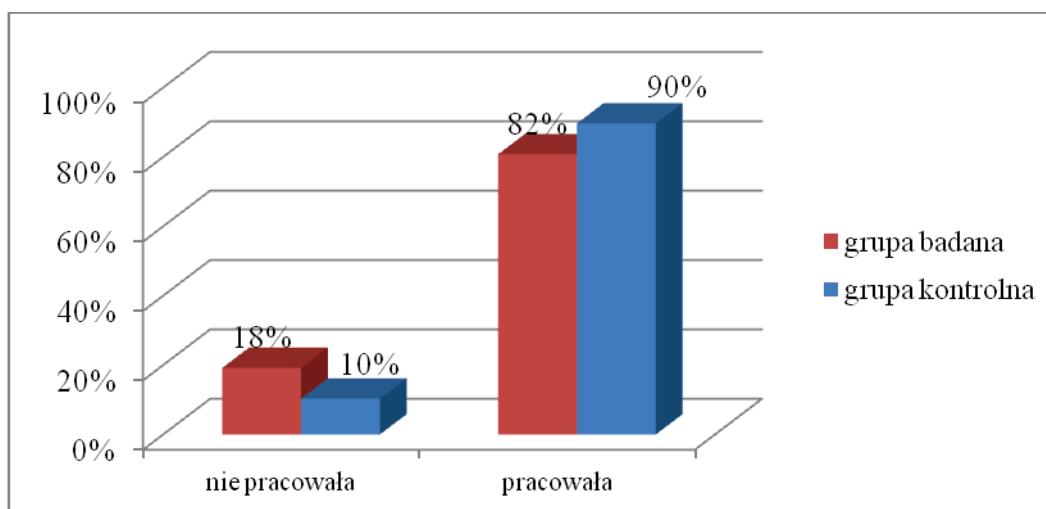


Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej ponad połowa pacjentek miała wyższe wykształcenie. Odsetek ten był zdecydowanie wyższy w grupie kontrolnej (80%) (ryc. 5).

Porównanie liczby pracujących zawodowo pacjentek w grupach badanej i kontrolnej pokazano na rycinie 6, zaś charakter wykonywanej pracy na rycinie 7.

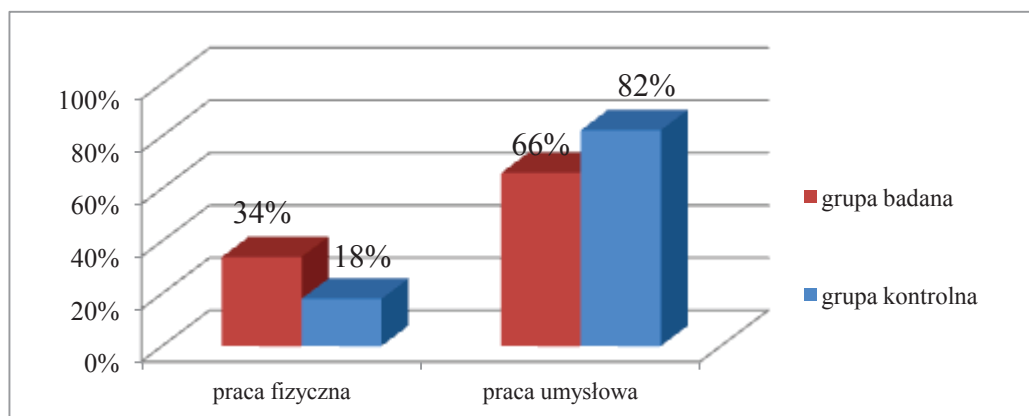
Ryc. 6. Praca zawodowa w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej 18% pacjentek nie pracowało już przed zajściem w ciążę oraz w trakcie jej trwania. Nieco mniej (10%) było niepracujących pacjentek w grupie kontrolnej (ryc. 6).

Ryc. 7. Charakter pracy zawodowej w grupie badanej i kontrolnej

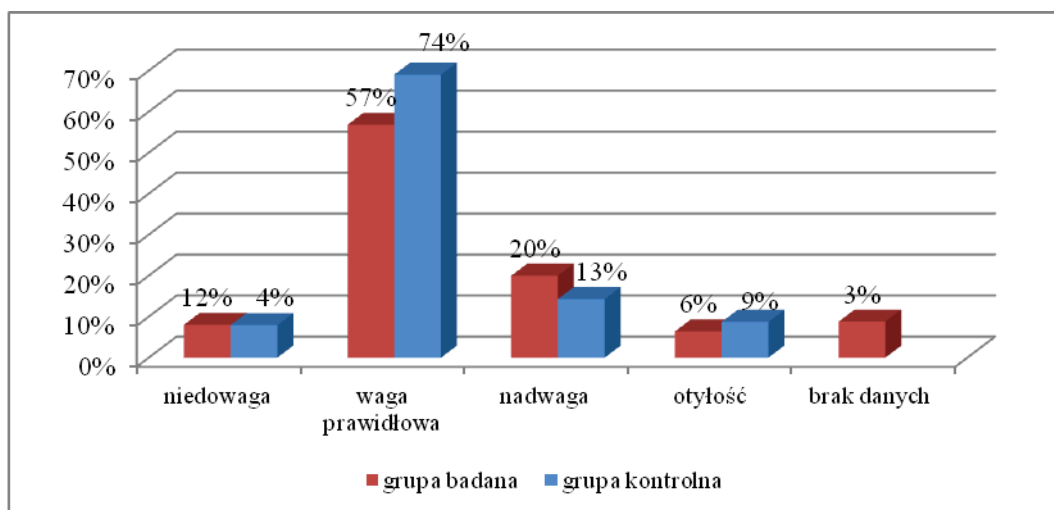


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wśród pacjentek pracujących w trakcie trwania ciąży, zarówno w grupie badanej (66%) jak i kontrolnej (82%), dominowała praca o charakterze umysłowym (ryc. 7).

Jednym z czynników ryzyka porodu przedwczesnego jest nadwaga (BMI: 25-29,9) oraz otyłość (BMI>30). W obu grupach badanej i kontrolnej obliczono BMI tuż przed zajściem w ciążę bądź w I trymestrze ciąży, a następnie podzielono pacjentki na odpowiednie grupy wagowe, co ilustruje poniższa rycina.

Ryc. 8. Masa ciała pacjentek przed ciążą/na początku ciąży w grupie badanej i kontrolnej



Zródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej odsetek kobiet z nadwagą wyniósł 20%, a z otyłością 6%, w tym 7 pacjentek miało otyłość I stopnia (BMI 30,0-34,9) oraz 1 pacjentka otyłość III stopnia (BMI > 40,0). W grupie kontrolnej odsetek pacjentek z nadwagą był niższy o 7% niż w badanej natomiast otyłość występowała częściej (9%) niż w badanej (ryc. 8), przy czym otyłość III stopnia odnotowano u 2 pacjentek, otyłość II stopnia u 1 pacjentki oraz 8 pacjentek z otyłością I stopnia.

Obliczono także przyrost masy ciała pacjentek w trakcie ciąży w grupie badanej i kontrolnej, co pokazuje tablica III. Następnie oceniono przyrost masy ciała w ciąży, dzieląc pacjentki na te ze zbyt niskim przyrostem masy ciała, prawidłowym przyrostem i zbyt wysokim przyrostem masy ciała w ciąży. Niniejszy podział zilustrowano na rycinie 9.

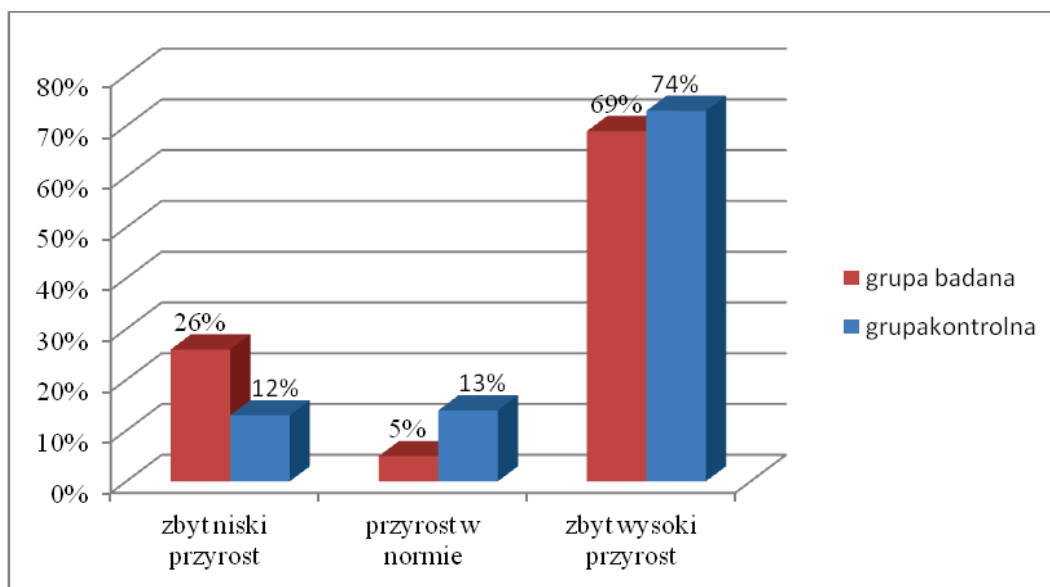
Tab. III. Przyrost masy ciała w ciąży (kg) w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	12,6	15,2
Mediana	12,0	15,0
Odchylenie standardowe	6,1	5,1
Minimum	-6,0	2,0
Maksimum	31,0	33,0
Brak danych	12,0	0,0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Największy przyrost masy ciała w ciąży stwierdzono w grupie kontrolnej i wyniósł on 33 kg (tab. III).

Ryc. 9. Przyrost masy ciała w ciąży (kg) w grupie badanej i kontrolnej



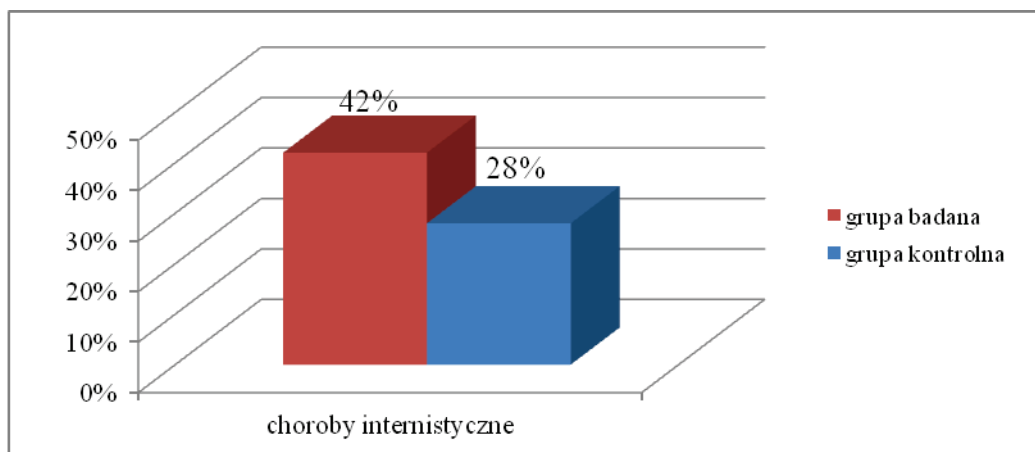
Źródło: Badanie i opracowanie własne

W obu badanych grupach najczęściej obserwowano zbyt wysoki przyrost masy ciała. Zbyt niski przyrost masy ciała w ciąży występował ponad dwukrotnie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (ryc. 9).

3.4.2. Wywiad internistyczny

Częstość występowania chorób internistycznych u pacjentek rodzących przedwcześnie oraz o czasie ukazuje rycina 10. Najczęstsze choroby pokazano na rycinie 11, zaś pozostałe jednostki chorobowe umieszczono w tablicy IV.

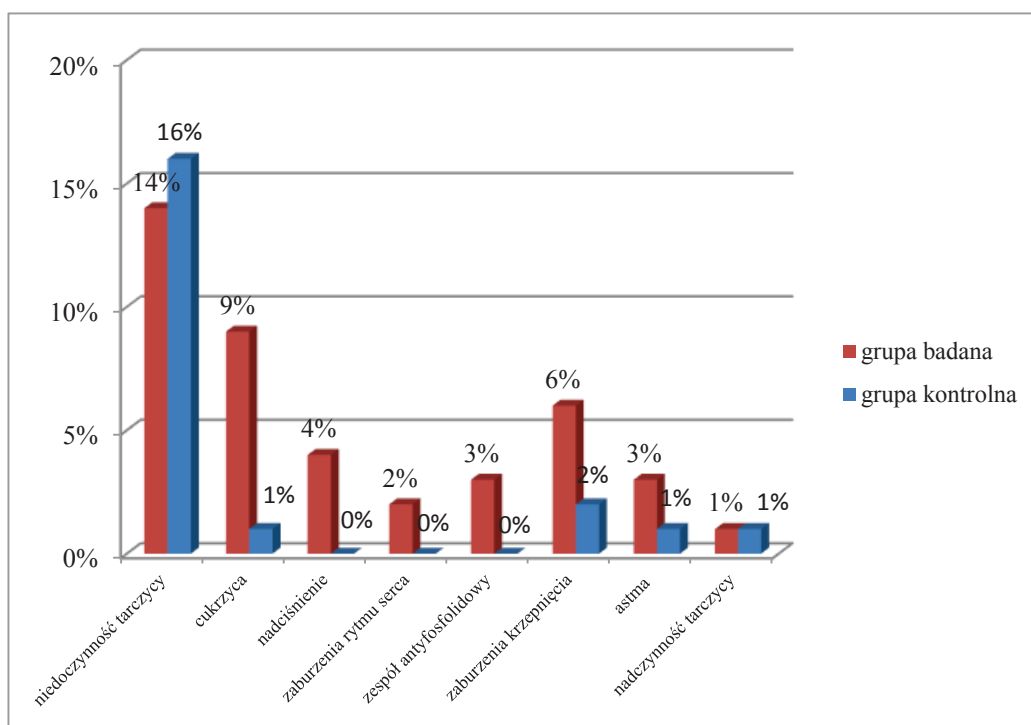
Ryc. 10. Częstość występowania chorób internistycznych w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej odsetek pacjentek obciążonych chorobami internistycznymi był większy w porównaniu z grupą kontrolną (ryc. 10).

Ryc. 11. Najczęstsze choroby internistyczne pacjentek w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej najczęstszą chorobą internistyczną była niedoczynność tarczycy. W grupie badanej jedną z częstszych chorób była cukrzyca, stwierdzona tylko u 1% pacjentek z grupy kontrolnej (ryc. 11).

Tab. IV. Pozostałe choroby ciężarnych w grupie badanej i kontrolnej

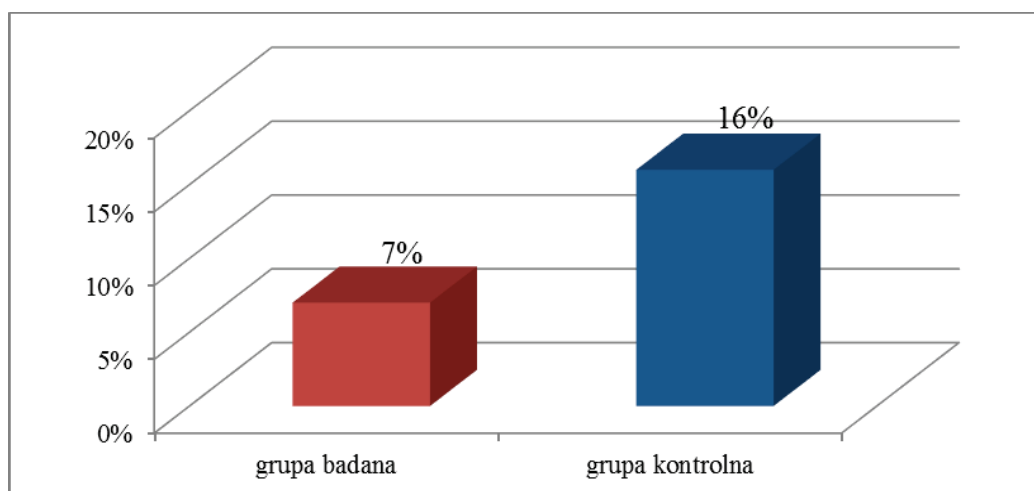
Choroba	liczba pacjentek		udział pacjentek (w%)	
	grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna
Wady macicy	2,0	0,0	1,7	0,0
Mięśniaki macicy	2,0	1,0	1,7	0,8
Wole	2,0	0,0	1,7	0,0
Łuszczyca	1,0	0,0	0,8	0,0
Mukowiscydoza	1,0	0,0	0,8	0,0
Niedokrwistość megaloblastyczna	1,0	0,0	0,8	0,0
Niewydolność nerek	1,0	0,0	0,8	0,0
Toczeń układowy	1,0	0,0	0,8	0,0
Wrodzony obrzęk limfatyczny	1,0	0,0	0,8	0,0
Choroby układu kostno-szkieletowego	0,0	2,0	0,0	1,6
Migrena	0,0	2,0	0,0	1,6
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	0,0	1,0	0,0	0,8
Miastenia gravis	0,0	1,0	0,0	0,8
Padaczka	0,0	1,0	0,0	0,8

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Z rzadziej obserwowanych obciążeń były wady macicy stwierdzone u 2 pacjentek z grupy badanej, pod postacią macicy podwójnej oraz macicy dwurożnej oraz u żadnej pacjentki z grupy kontrolnej (tab. IV).

Zanalizowano częstość oraz rodzaj alergii u pacjentek z obu grup. Uzyskane dane prezentuje odpowiednio rycina 12 i 13.

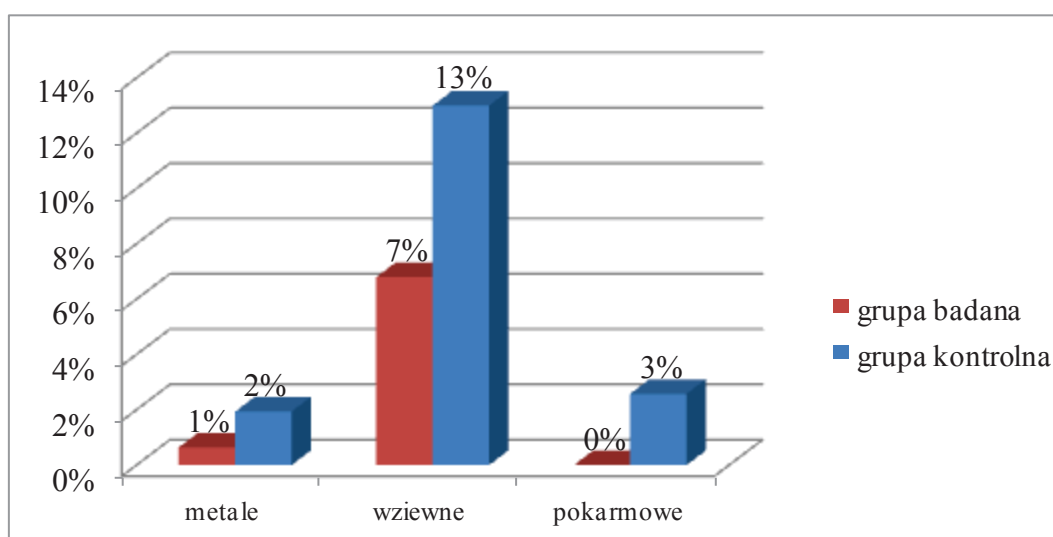
Ryc. 12. Częstość występowania alergii w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Zaburzenia na podłożu alergicznym występowały ponad dwa razy częściej u pacjentek w grupie kontrolnej (ryc. 12).

Ryc. 13. Rodzaje alergii w grupie badanej i kontrolnej

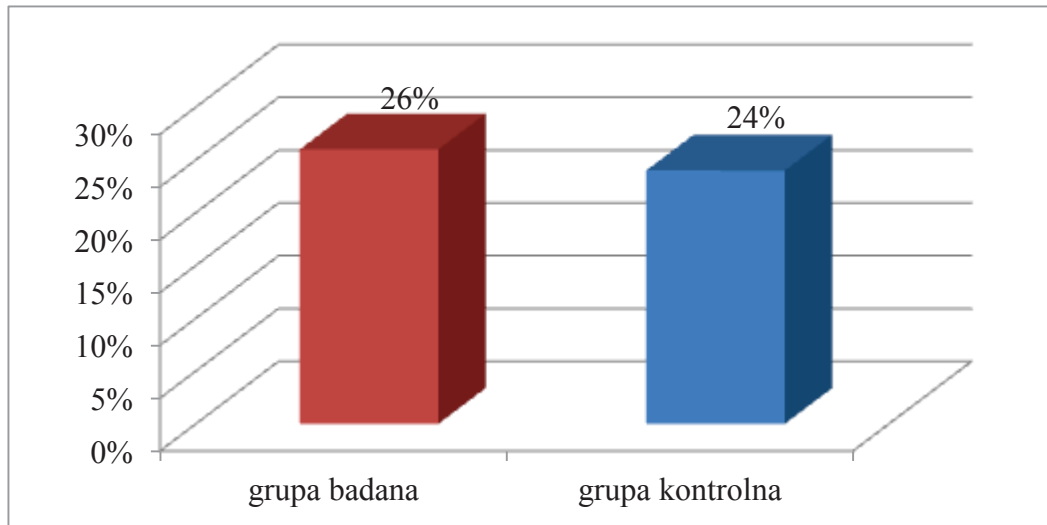


Źródło: Badanie i opracowanie własne

W obu grupach najczęściej występowały alergie wziewne (ryc. 13).

Uzyskano również informacje dotyczące przebytych operacji w obrębie jamy brzusznej. Ich częstość w grupie badanej i kontrolnej pokazuje rycina 14, zaś liczbę powyższych operacji ilustruje rycina 15.

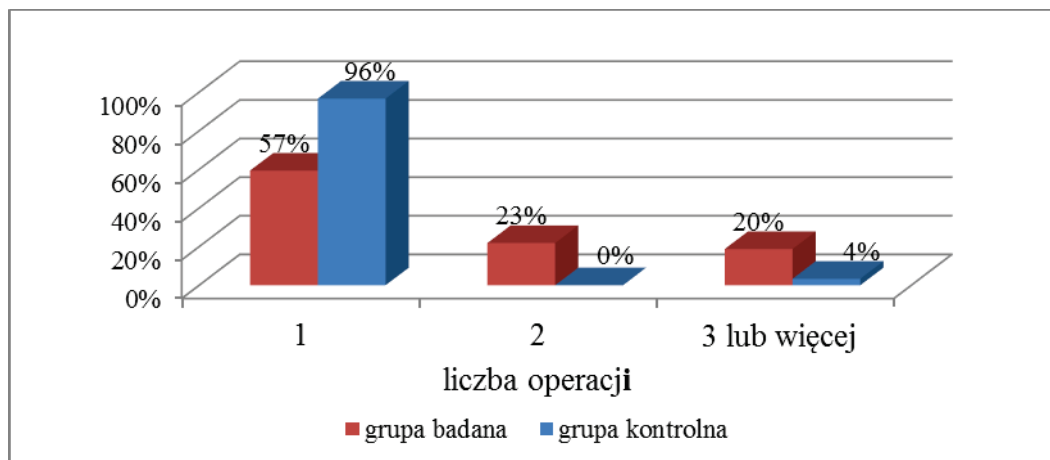
Ryc. 14. Częstość przebytych operacji w obrębie jamy brzusznej w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

W obu grupach częstość przebytych operacji w obrębie jamy brzusznej była porównywalna (ryc. 14).

Ryc. 15. Liczba operacji w obrębie jamie w grupie badanej i kontrolnej



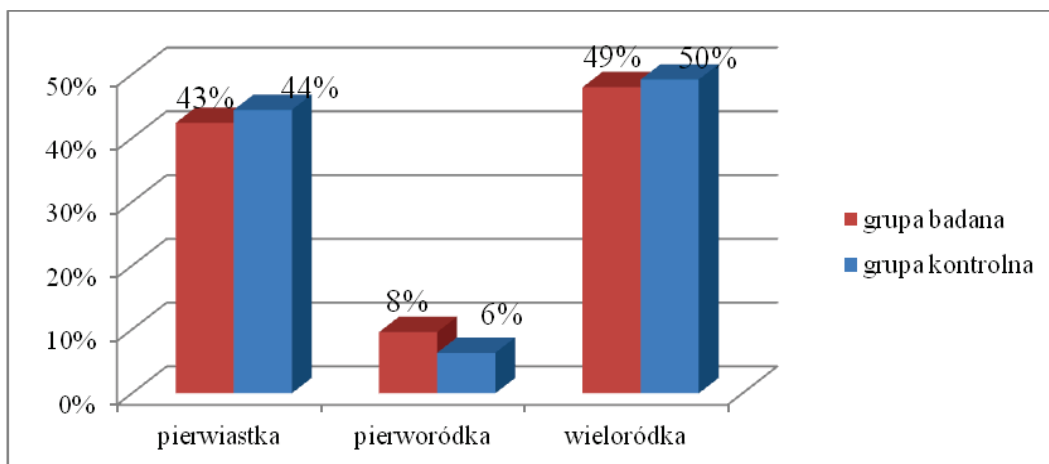
Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie kontrolnej prawie wszystkie pacjentki (96%) przebyły tylko jedną operację w obrębie jamy brzusznej. W przeciwieństwie do grupy badanej, gdzie prawie połowa pacjentek przebyła 2 i więcej operacji jamy brzusznej (ryc. 15).

3.4.3. Wywiad położniczy.

Strukturę rodności w obu grupach pacjentek (badanej i kontrolnej) ilustruje rycina 16, zaś liczbę porodów u wieloródek z obu grup pokazuje rycina 17.

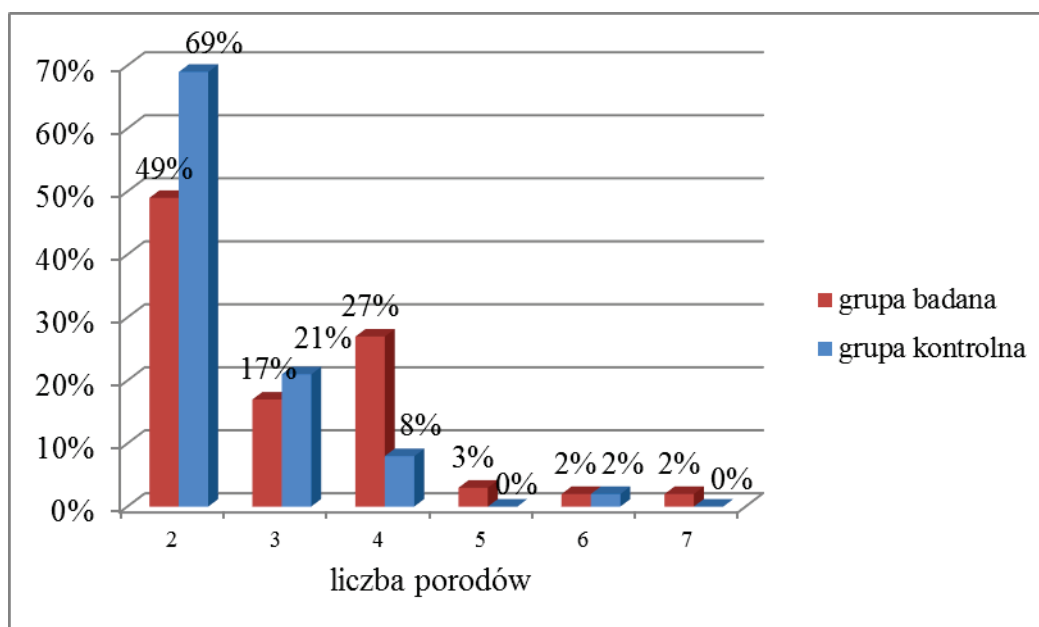
Ryc. 16. Rodność w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

W badanej grupie było 43% pierwiastek, 8% pierworódek oraz 49% wieloródek. Podobną strukturę rodności zaobserwowano w grupie kontrolnej (ryc. 16).

Ryc. 17. Liczba porodów wieloródek w grupie badanej i kontrolnej

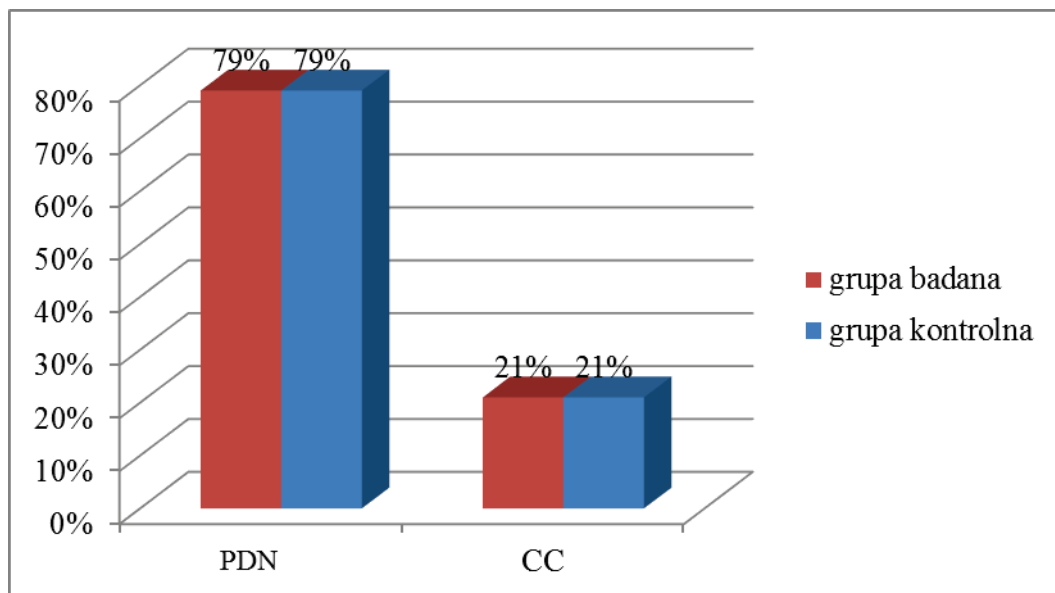


Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej stwierdzono wyższy odsetek multi-wieloródek (rodzących 5 i więcej razy) w porównaniu do grupy kontrolnej (ryc. 17).

Dane dotyczące drogi porodu w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono na poniższej rycinie.

Ryc. 18. Droga porodu w grupie badanej i kontrolnej

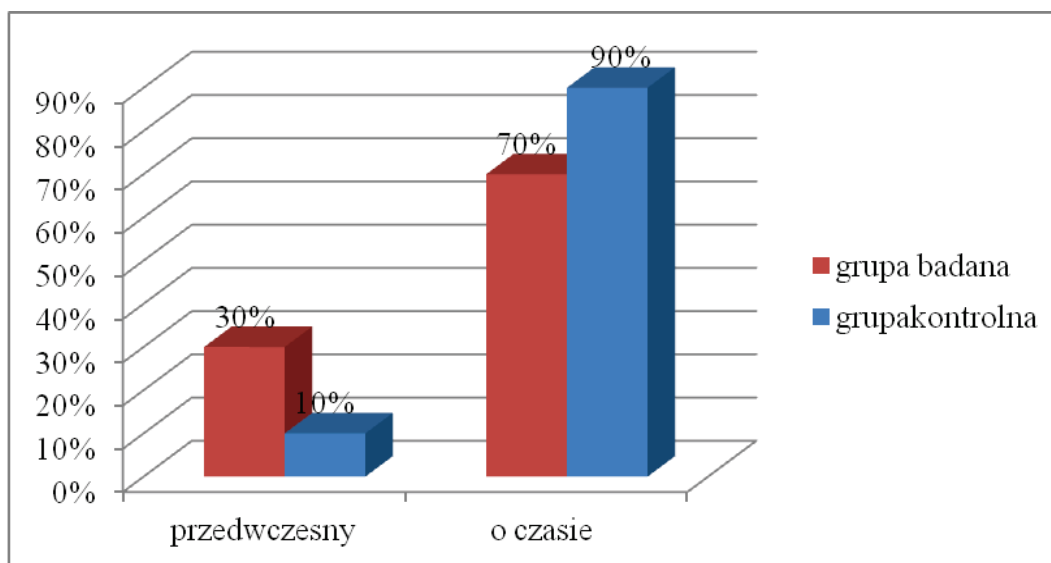


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Najczęściej pacjentki rodziły drogami natury (PDN), zarówno w grupie badanej – 79% jak i kontrolnej – 79% (ryc. 18).

Zebrano wywiad dotyczący przebiegu i zakończenia poprzednich ciąż. Strukturę porodów we wcześniejszych ciążach w grupie badanej i kontrolnej ukazuje rycina 19, a liczbę porodów przedwczesnych we wcześniejszych ciążach w obu grupach rycina 20.

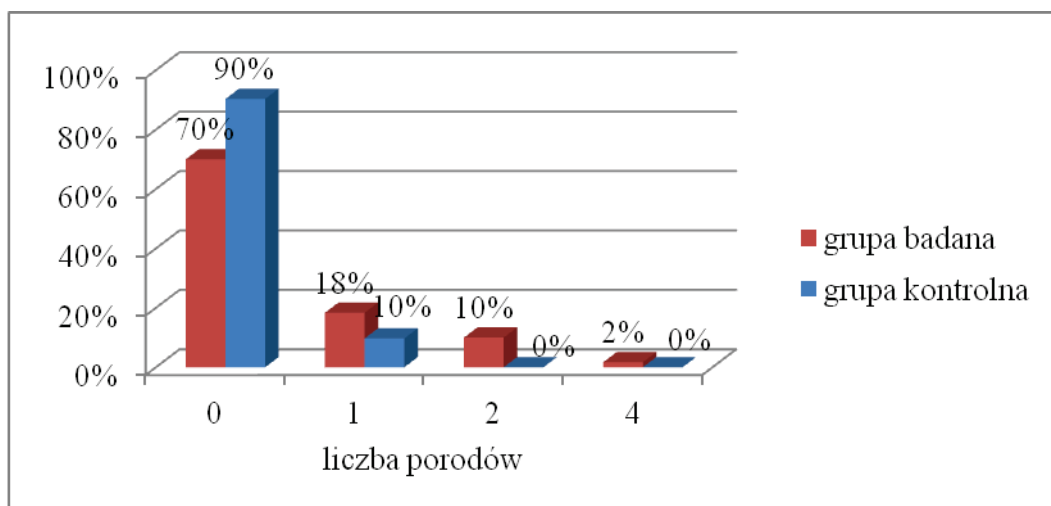
Ryc. 19. Struktura porodów wieloródek we wcześniejszych ciążach w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej odsetek porodów przedwczesnych we wcześniejszych ciążach był trzykrotnie wyższy niż w grupie kontrolnej (ryc. 19).

Ryc. 20. Liczba porodów przedwczesnych w poprzednich ciążach w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Tylko w grupie badanej dwie i więcej poprzednich ciąż zakończyło się porodem przedwczesnym (ryc. 20).

W obu grupach wyszczególniono wcześniejsze porody przedwczesne indukowane z powodu ciężkiej wady płodu lub jego obumarcia

wewnątrzmacicznego, celem wykluczenia ich z późniejszej analizy czynników ryzyka porodu przedwczesnego, uwzględniając przy tym drogę porodu. Uzyskane dane przedstawia poniższa tablica.

Tab. V. Porody przedwczesne w poprzednich ciążach w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem porodów indukowanych oraz drogi porodu

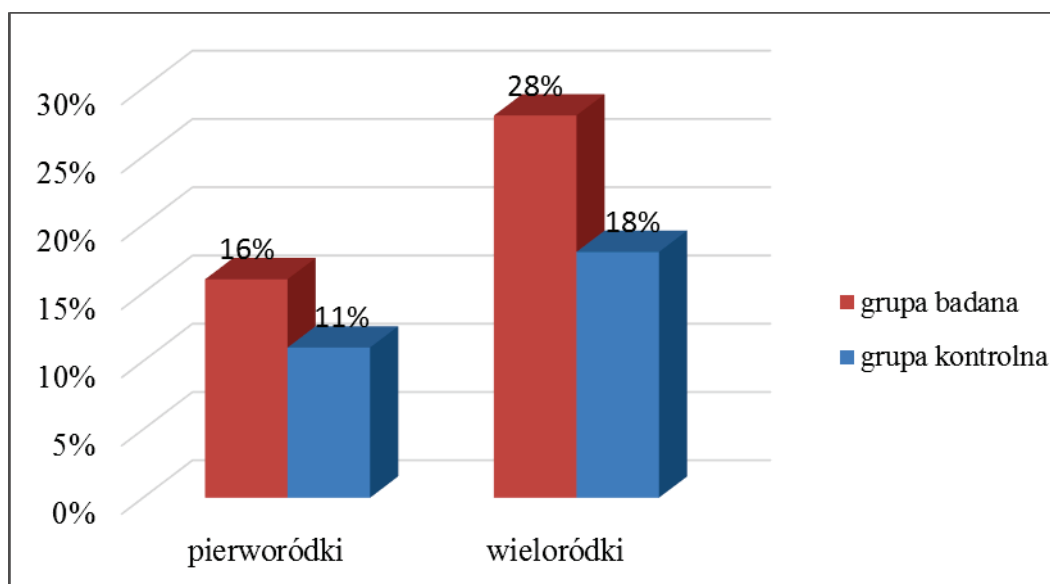
Wyszczególnienie	Liczba kobiet		Liczba porodów	
	grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna
poród przedwczesny indukowany	3	2	3	2
poród przedwczesny	18	6	27	6
w tym:				
PDN	12	4	18	4
CC	6	2	9	2

Źródło: Badanie i opracowanie własne

W obu badanych grupach odsetek indukowanych porodów przedwczesnych we wcześniejszych ciążach był niewielki i porównywalny. Większość pacjentek w obu grupach rodziła drogami natury (tab. V).

Strukturę poronień we wcześniejszych ciążach w grupie badanej i kontrolnej, z uwzględnieniem podziału na pierworódki i wieloródki, prezentuje poniższa rycina.

Ryc. 21. Wcześniejsze poronienia w grupie badanej i kontrolnej

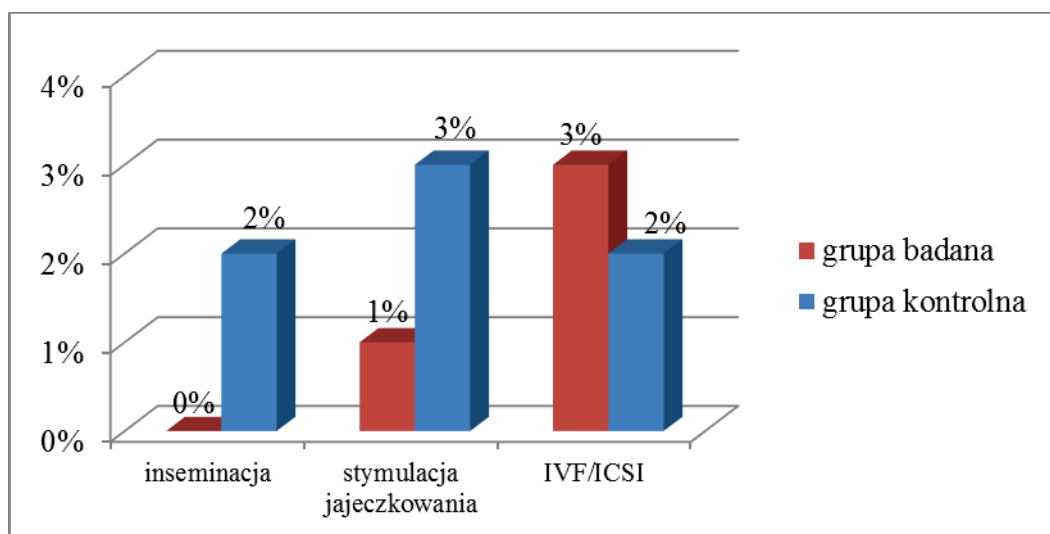


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Liczba poronień we wcześniejszych ciążach była wyższa w grupie badanej zarówno u pierworódek jak i wieloródek (ryc. 21).

Określono sposób zajścia w obecną ciążę: naturalny czy wspomagany stymulacją jajczkowania, inseminacją lub zapłodnieniem pozaustrojowym metodą IVF bądź ICSI. Zastosowanie technik wspomaganego rozrodu w obu badanych grupach przedstawiono na poniższej rycinie.

Ryc. 22. Techniki wspomaganego rozrodu w grupie badanej i kontrolnej

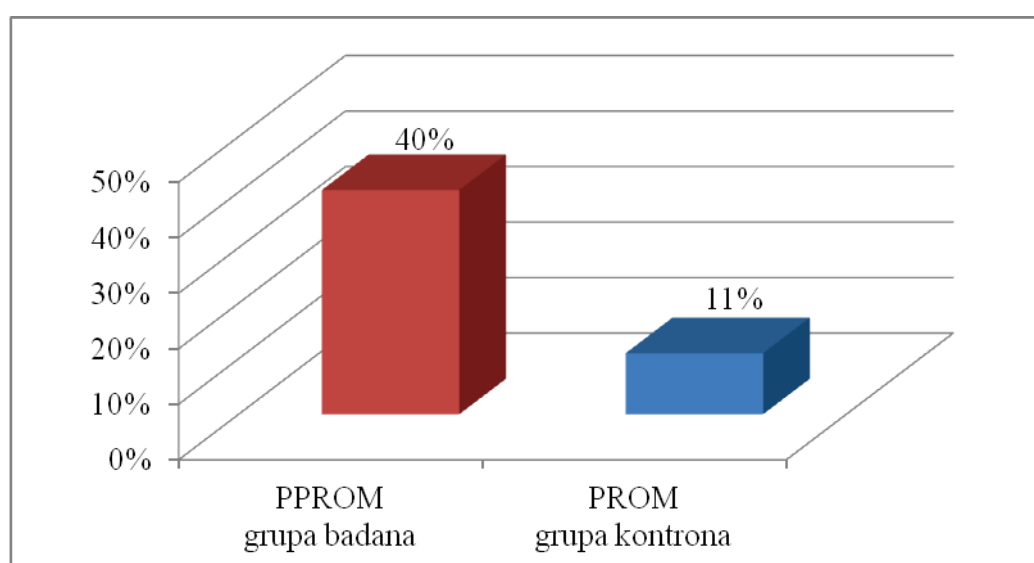


Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej żadna pacjentka nie miała zastosowanej inseminacji, 1 pacjentka miała stymulowaną owulację, a 4 pacjentki zaszły w ciążę dzięki zapłodnieniu in vitro (IVF/ICSI). W grupie kontrolnej 2 pacjentki dokonały inseminacji, 4 miały stymulowaną owulację oraz 3 zaszły w ciążę dzięki IVF/ICSI (ryc. 22).

Jednym z istotnych czynników ryzyka porodu przedwczesnego jest pęknięcie błon płodowych (PPROM/PROM). Częstość PPRM/PROM w obu grupach przedstawia poniższa rycina.

Ryc. 23. Pęknięcie błon płodowych w grupie badanej i kontrolnej

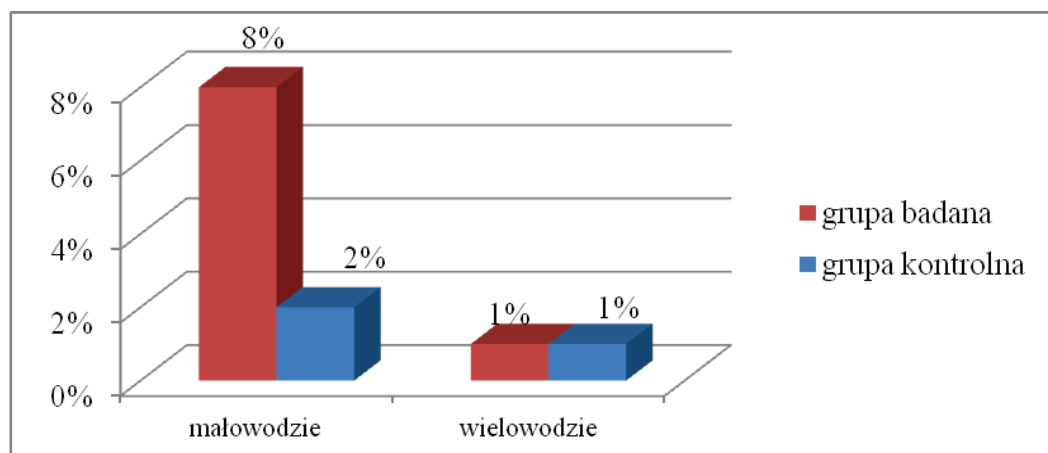


Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej prawie 4-krotnie częściej stwierdzono pęknięcie błon płodowych w porównaniu do grupy kontrolnej (ryc. 23). Z tego powodu wykonano amnioinfuzję u 1 pacjentki z grupy badanej.

Uzyskano dane dotyczące występowania nieprawidłowości w zakresie ilości płynu owodniowego (małowodzie i wielowodzie) w obu grupach. Przedstawia je rycina 24.

Ryc. 24. Nieprawidłowości w zakresie ilości płynu owodniowego w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Małowodzie, którego przyczyną nie było pęknięcie błon płodowych, 4-krotnie częściej obserwowano u pacjentek w grupie badanej. W obu grupach pacjentek odnotowano pojedyncze przypadki wielowodzia (ryc. 24). U żadnej pacjentki nie wykonano amnioredukcji z powodu nasilonego wielowodzia.

W analizowanej grupie z chorób swoistych dla ciąży stwierdzono: cukrzycę ciężarnych (zarówno GDM G1 jak i GDM G2), nadciśnienie indukowane ciążą, stan przedrzucawkowy, zespół HELLP, cholestazę ciężarnych, niewydolność cieśniowo-szyjkową, konflikt serologiczny oraz niedoczynność tarczycy, zdiagnozowaną w trakcie trwania ciąży. Odsetek wymienionych patologii w obu grupach przedstawia poniższa tablica.

Tab. VI. Choroby swoiste dla ciąży w grupie badanej i kontrolnej

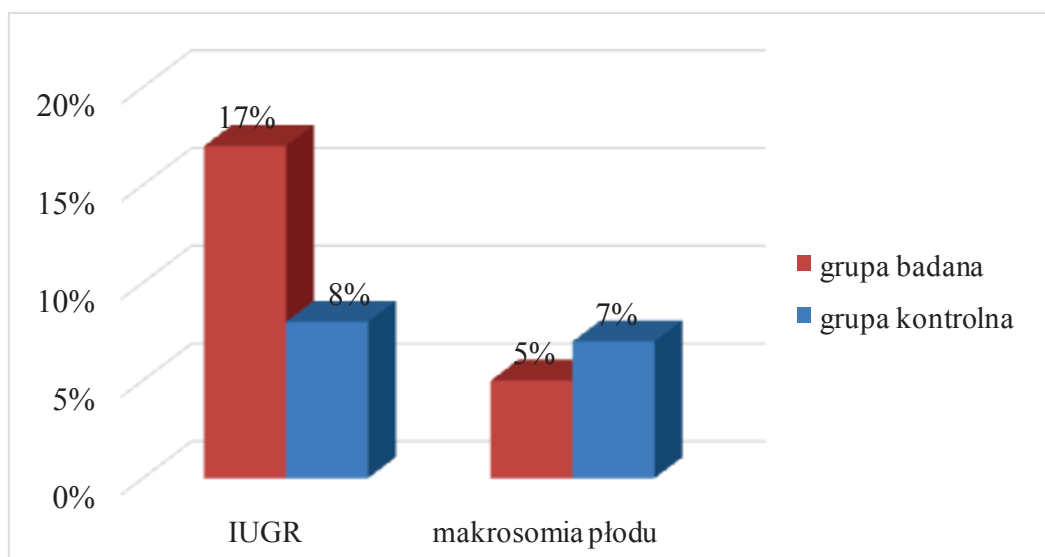
Choroba	grupa badana	grupa kontrolna
niedoczynność tarczycy w ciąży	18%	16%
PIH	17%	5%
GDM	15%	15%
cholestaza ciężarnych	7%	1%
niewydolność cieśniowo-szyjkowa	7%	1%
konflikt serologiczny	1%	1%
zespół HELLP	1%	0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Zwraca uwagę fakt, iż w grupie kontrolnej choroby swoiste dla ciąży występowały rzadziej bądź wcale, z wyjątkiem GDM, która występowała równie często w obu grupach (tab. VI).

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej stwierdzono ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu oraz makrosomię płodu, co obrazuje poniższa rycina.

Ryc. 25. Patologie płodu w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Ograniczenie wzrastania wewnątrzmacicznego płodu występowało częściej w grupie badanej zaś makrosomia płodu w grupie kontrolnej (ryc. 25).

Poddano analizie występowanie krwawień z dróg rodnych w poszczególnych trymestrach ciąży w obu grupach. Uzyskane dane pokazano w poniższej tablicy.

Tab. VII. Krwawienia z dróg rodnych w grupie badanej i kontrolnej

Trymestr	Grupa badana	Grupa kontrolna
I	23	12
II	2	1
I i II	4	1
III	8	2
I i III	1	0
II i III	1	0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej najczęściej występowały krwawienia w pierwszym trymestrze ciąży, podobnie w grupie kontrolnej (tab. VII).

W badanym materiale uwzględniono takie patologie łożyska jak: łożysko niskoschodzące, łożysko brzeżnie przodujące, łożysko centralnie przodujące oraz przedwczesne oddzielenie łożyska. Częstość ich występowania w grupie kontrolnej i badanej ilustruje tablica VIII.

Tab. VIII. Patologie łożyska w grupie badanej i kontrolnej

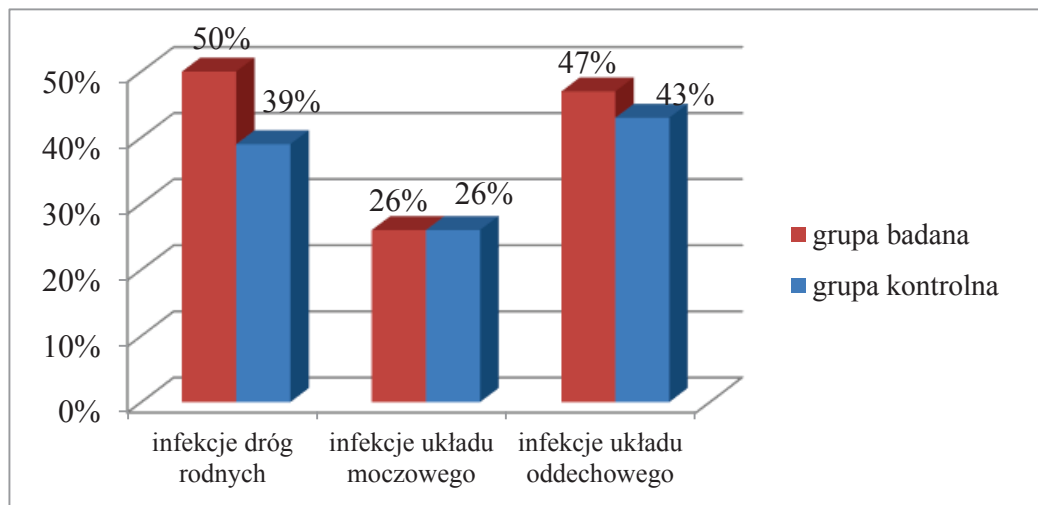
Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Łožysko niskoschodzące	1	0
Łožysko centralnie przodujące	1	0
Łožysko brzeżnie przodujące	1	0
Przedwczesne oddzielenie łożyska	1	0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Stwierdzono pojedyncze przypadki wystąpienia w/w patologii łożyska wyłącznie w grupie badanej (tab. VIII).

W analizowanych grupach na podstawie wywiadu zebranego od pacjentek oraz wyników badań umieszczonych w karcie ciąży odnotowano infekcje dróg rodnych, układu moczowego oraz oddechowego. Dane te umieszczono na poniższej rycinie.

Ryc. 26. Infekcje w grupie badanej i kontrolnej

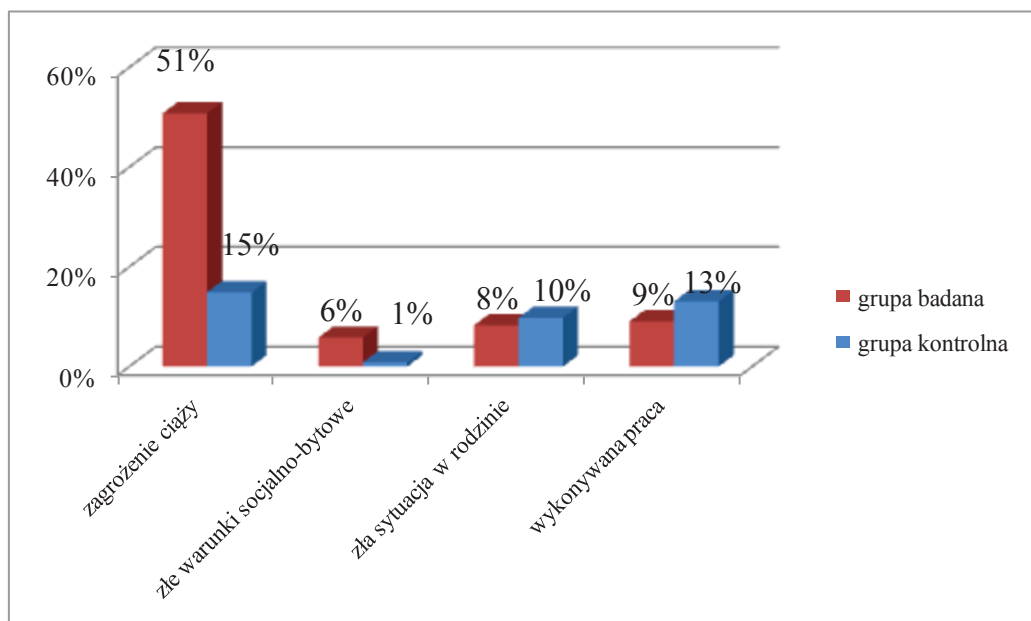


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Częstość infekcji układu moczowego i oddechowego była porównywalna w grupie badanej i kontrolnej. Infekcje dróg rodnych częściej występowały w grupie badanej – 50% pacjentek niż w grupie kontrolnej – 39% pacjentek (ryc. 26).

Oceniono jakie były przyczyny stresu odczuwanego przez pacjentki w trakcie ciąży, co przedstawia rycina 27.

Ryc. 27. Przyczyna stresu w grupie badanej i kontrolnej

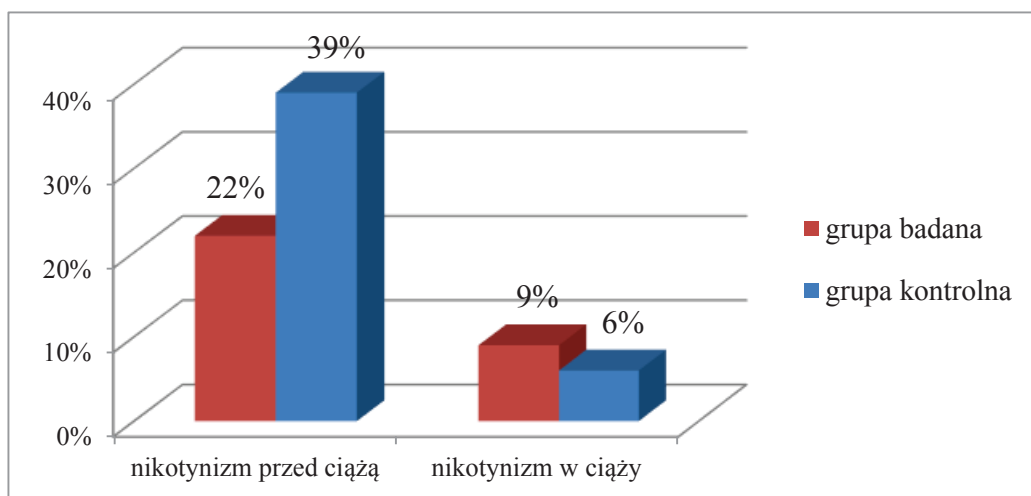


Źródło: Badanie i opracowanie własne

W obu grupach: badanej (51%) oraz kontrolnej (15%) najczęściej był to stres związany z zagrożeniem ciąży (ryc. 27).

Ankietowane pacjentki w grupie badanej i kontrolnej przyznały się jedynie do palenia papierosów, negowały natomiast zażywanie narkotyków oraz picie alkoholu w trakcie trwania ciąży. Poniższa rycina przedstawia odsetek pacjentek palących papierosy zarówno przed jak i w podczas ciąży.

Ryc. 28. Nikotynizm w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

22% pacjentek w grupie badanej paliło papierosy przed ciążą, zaś w ciąży paliło ok. 9% pacjentek. W grupie kontrolnej odsetek pacjentek palących w trakcie ciąży był zbliżony, natomiast aż 39% pacjentek przyznało, iż wcześniej paliło papierosy (ryc. 28).

3.4.4. Dane noworodka.

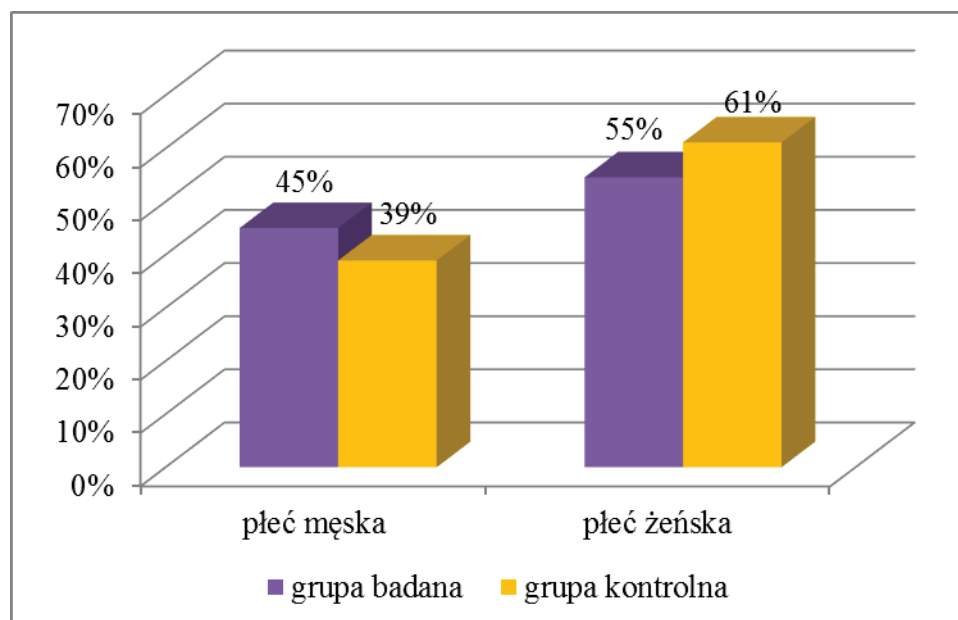
Dobrostan płodu oceniono na podstawie szczegółowej analizy stanu noworodka bezpośrednio po urodzeniu (skala Apgar) oraz w trakcie jego pobytu w Klinice Neonatologii GUMed.

Nie uzyskano historii chorób dotyczących pobytu noworodka w Klinice Neonatologii GUMed u sześciu noworodków z grupy badanej. Ponadto dziewięcioro noworodków z grupy badanej i jeden noworodek z grupy kontrolnej zostało przeniesionych do innych szpitali celem dalszego leczenia.

3.4.4.1. Dane urodzeniowe

Strukturę noworodków według płci w obu grupach prezentuje rycina 29.

Ryc. 29. Płeć noworodków w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej urodziło się więcej noworodków płci żeńskiej (ryc. 29).

Średnią wagę noworodków i jej zróżnicowanie w grupie badanej i kontrolnej ukazuje tablica IX.

Tab. IX. Waga urodzeniowa noworodków (g) w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	2372,0	3472,7
Mediana	2490,0	3455,0
Odchylenie standardowe	809,8	461,3
Minimum	480,0	2300,0
Maksimum	3980,0	4550,0
Liczba	121	122

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Średnia waga urodzeń przedwczesnych wynosiła 2372,0 g z odchyleniem standardowym 809,8 g, zaś średnia waga urodzeniowa w grupie kontrolnej wynosiła 3472,7 g z odchyleniem standardowym 461,3 g. Waga noworodków w grupie kontrolnej charakteryzowała się znacznie większym zróżnicowaniem niż w grupie badanej. Najniższą wagą urodzeniową stwierdzoną w grupie badanej była waga ok. 480,0 g, zaś w grupie kontrolnej była to waga ok. 2300,0 g (tab. IX).

Każdy noworodek zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej miał oceniony stan ogólny wg skali Apgar w pierwszej minucie życia (Apgar 1'). Jeśli jego stan ogólny budził wątpliwości lub pogarszał się, był on powtórnie oceniany w kolejnych minutach życia (drugiej, piątej i dziesiątej minucie). Powyższe dane ilustrują odpowiednio tablice X, XI, XII i XIII.

Tab. X. Ocena stanu ogólnego wg skali Apgar 1' w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	7,4	9,3
Mediana	8,0	10,0
Odchylenie standardowe	2,0	0,9
Minimum	1,0	6,0
Maksimum	10,0	10,0
Liczba	121	122

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Tab. XI. Ocena stanu ogólnego wg skali Apgar 2' w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	6,2	9,0
Mediana	7,0	9,0
Odchylenie standardowe	2,2	1,2
Minimum	0,0	7,0
Maksimum	9,0	10,0
Braki danych	83	115
Liczba	38	7

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Tab. XII. Ocena stanu ogólnego wg skali Apgar 5' w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	7,9	9,5
Mediana	8,0	10,0
Odchylenie standardowe	1,6	0,6
Minimum	2,0	8,0
Maksimum	10,0	10,0
Braki danych	70	51
Liczebność	51	70

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Tab. XIII. Ocena stanu ogólnego wg skali Apgar 10' w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	8,1	10,0
Mediana	8,0	10,0
Odchylenie standardowe	1,5	0,0
Minimum	4,0	10,0
Maksimum	10	10
Braki danych	109	121
Liczebność	12	1

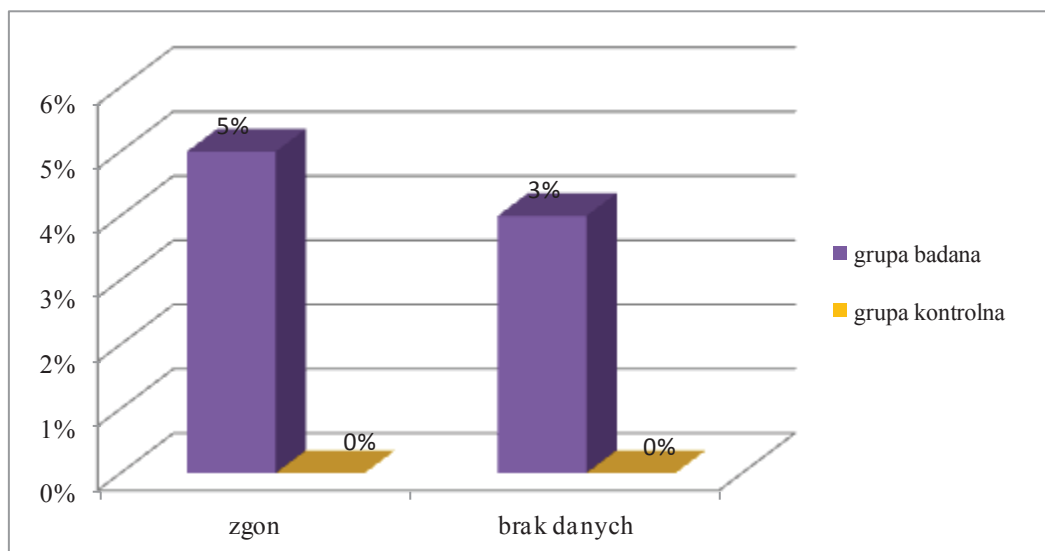
Źródło: Badanie i opracowanie własne

Stan ogólny noworodków z grupy badanej był zdecydowanie gorszy w porównaniu do grupy kontrolnej (tab. X, tab. XI, tab. XII, tab. XIII).

W obu grupach badanych noworodków analizie poddano: urodzenia martwe (tj. zgon płodu następujący przed całkowitym wydaleniem lub wydobyciem z ustroju matki, niezależnie od długości ciąży; o zgonie świadczy to, że po takim wydaleniu lub wydobyciu płód nie oddycha, ani nie wykazuje żadnego innego znaku życia jak: czynność serca, tętnienie pępowiny lub wyraźne skurcze mięśni zależnych od woli), zgony neonatalne (tj. zgon wśród urodzeń żywych w ciągu pierwszych 28 pełnych dni życia) oraz „inne zgony” (tj. zgony, które nastąpiły

po okresie neonatalnym, tzn. po 28 pełnym dniu życia). Odsetek zgonów noworodków w grupie badanej i kontrolnej przedstawia rycina 30, a czas ich zgonu rycina 31.

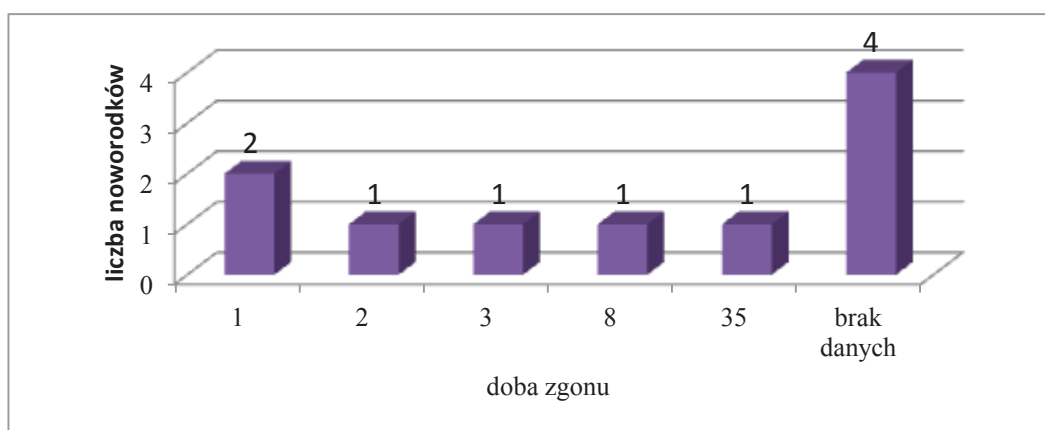
Ryc. 30. Zgony noworodków w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie kontrolnej nie stwierdzono urodzeń martwych, zgonów neonatalnych ani „innych zgonów”. 5% (6) noworodków urodzonych przedwcześnie zmarło, o 3% (4) brak jest danych – zostały przeniesione do innego szpitala (ryc. 30).

Ryc. 31. Doba życia, w której nastąpił zgon noworodka w grupie badanej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Stwierdzono 5 zgonów neonatalnych, w tym 4 wczesne zgony noworodków (tj. następujące w ciągu pierwszych 7 dób życia), 1 późny zgon noworodka

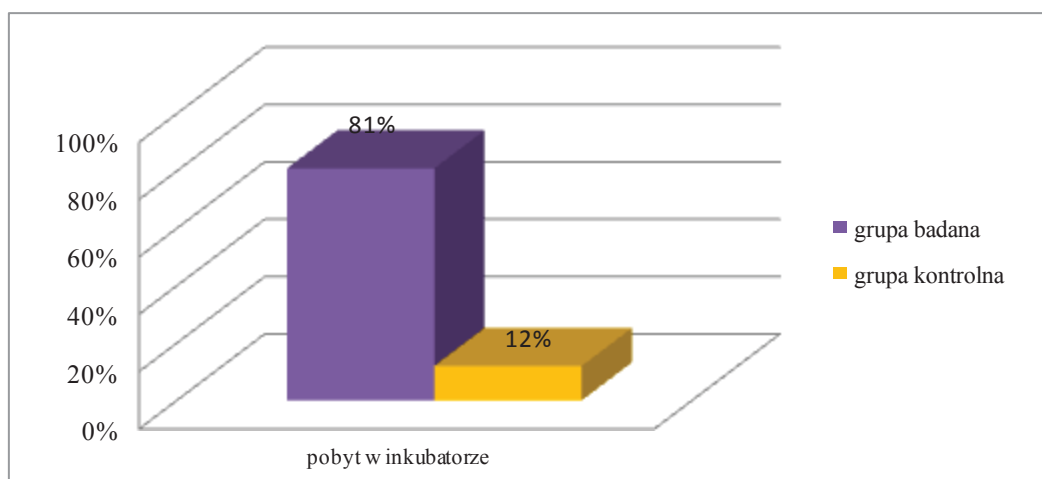
(tj. następujący po upływie 7 dób życia, lecz przed upływem 28 ukończonych dób życia) oraz 1 „inny zgon” (ryc. 31).

3.4.4.2. Dane z pobytu noworodka w Klinice Neonatologii GUMed

W poniższych danych dotyczących pobytu noworodka w inkubatorze, występowania zaburzeń adaptacji i oddychania oraz związanego z nimi stosowania: tlenoterapii biernej, stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP – Continuous Positive Airway Pressure), bądź respiratoroterapii, uwzględniono tylko noworodki, które przeżyły oraz nie zostały przeniesione do innego szpitala.

Częstość umieszczenia noworodków z grupy badanej i kontrolnej prezentuje rycina 32.

Ryc. 32. Pobyt w inkubatorze w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej prawie 7-krotnie częściej umieszczano noworodki w inkubatorze niż w grupie kontrolnej (ryc. 32).

Średnia długość pobytu w inkubatorze noworodków z grupy badanej i kontrolnej oraz jej zróżnicowanie pokazuje tablica XIV.

Tab. XIV. Długość pobytu inkubatorze (dni) w grupie badanej i kontrolnej

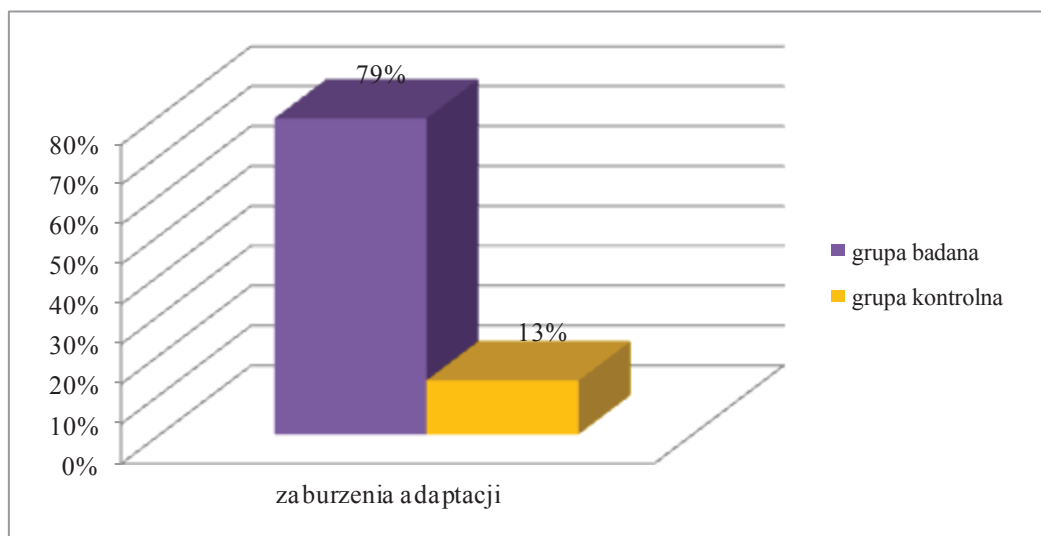
Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	8,9	0,1
Mediana	2,0	0,0
Odchylenie standardowe	14,7	2,0
Minimum	0,0	1,0
Maksimum	62,0	10,0
Brak danych	10	0
Liczebność	111	122

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Średnia długość pobytu w inkubatorze w grupie badanej wyniosła ok. 9 dni, a w grupie kontrolnej ok. 0,13 doby. Wśród noworodków, które przeżyły, najdłużej leżał w inkubatorze noworodek z grupy badanej – 62 dni. W grupie kontrolnej najdłuższy pobyt noworodka w inkubatorze był prawie 6-cio krotnie krótszy w porównaniu z grupą badaną (tab. XIV). Noworodki, które zmarły w trakcie pobytu w Klinice Neonatologii GUMed przebywały w inkubatorze do momentu zgonu.

Częstość zaburzeń adaptacji ukazuje rycina 33. Za zaburzenia adaptacji uznano zarówno zaburzenia termoregulacji (hipotermia) jak i tzw. przejściowe zaburzenia oddychania (TTN).

Ryc. 33. Zaburzenia adaptacji w grupie badanej i kontrolnej

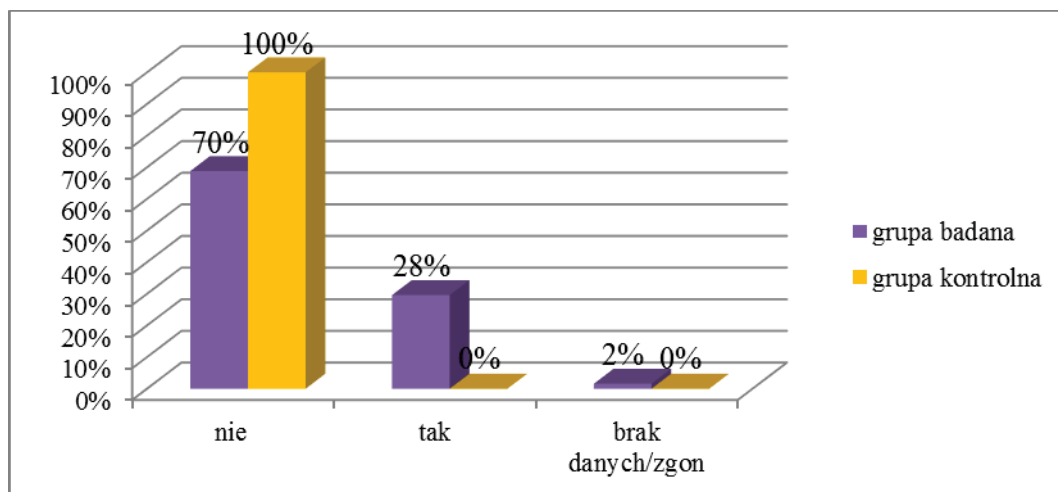


Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej u większości noworodków (79%) wystąpiły zaburzenia adaptacji, zaś w grupie kontrolnej stwierdzono je tylko u 13% noworodków (ryc. 33).

Odsetek zaburzeń oddychania w obydwu grupach noworodków przedstawia poniższa rycina.

Ryc. 34. Zaburzenia oddychania w grupie badanej i kontrolnej

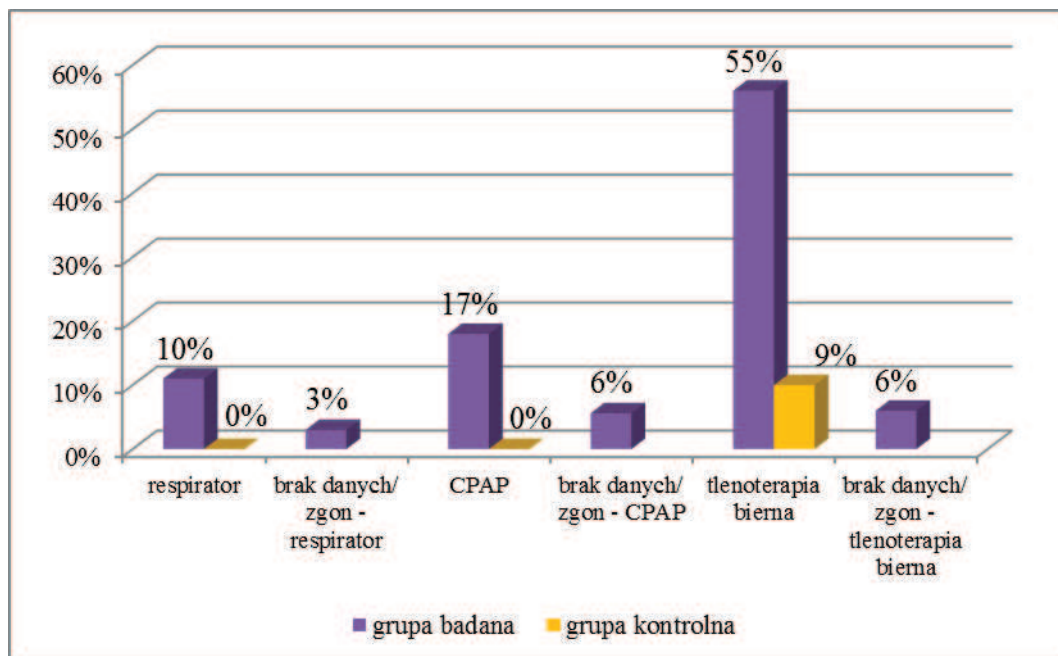


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Zaburzenia oddychania pojawiły się tylko u noworodków w grupie badanej (28%) (ryc. 34).

Częstość stosowania tlenoterapii biernej, CPAP oraz wentylacji mechanicznej w grupie badanej i kontrolnej noworodków ilustruje rycina 35.

Ryc. 35. Wspomaganie oddychania w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Najczęściej, bo u ponad połowy noworodków (55%) z grupy badanej i u 9% z grupy kontrolnej, stosowano tlenoterapię bierną. Zarówno wentylacji mechanicznej jak i CPAP nie stosowano u żadnego z noworodków urodzonych o czasie (ryc. 35).

Średni czas wspomagania oddychania noworodków w obu grupach za pomocą tlenoterapii biernej, CPAP i wentylacji mechanicznej prezentują odpowiednio tablice XV, XVI i XVII.

Tab. XV. Długość stosowania tlenoterapii biernej (dni) w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	3,8	1,1
Mediana	2,0	1,0
Odchylenie standardowe	5,0	0,3
Minimum	1,0	1,0
Maksimum	21,0	2,0
Brak danych	1	0
Liczebność	66	11

Źródło: Badanie i opracowanie własne

U noworodków urodzonych przedwcześnie tlenoterapię bierną najdłużej stosowano przez 21 dni, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej – tylko 2 dni. W obu grupach noworodków najkrótszy czas stosowania tlenoterapii biernej wyniósł 1 dzień (tab. XV).

Tab. XVI. Długość stosowania CPAP (dni) w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	2,8	x
Mediana	3,0	x
Odchylenie standardowe	1,4	x
Minimum	1,0	x
Maksimum	5,0	x
Brak danych	1	0
Liczebność	19	0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

CPAP zastosowano wyłącznie w grupie badanej, czyli u noworodków urodzonych przedwcześnie. Czas jego stosowania wyniósł od 1 do 5 dni, a średnia długość jego stosowania – 2,79 dnia ($\pm 1,36$ dnia) (tab. XVI).

Tab. XVII. Długość stosowania respiratoroterapii (dni) w grupie badanej i kontrolnej

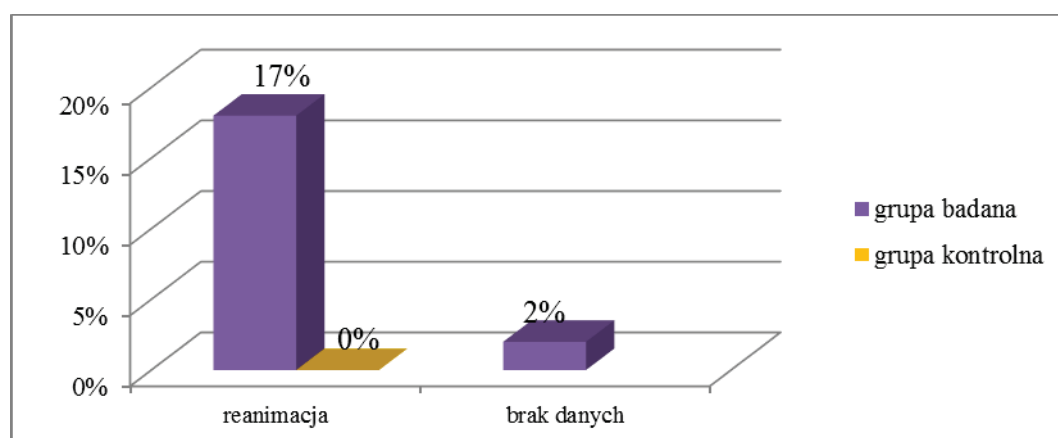
Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	13,8	x
Mediana	8,5	x
Odchylenie standardowe	19,1	x
Minimum	0,0	x
Maksimum	52,0	x
Brak danych	6	0
Liczebność	6	0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wentylację mechaniczną również zastosowano wyłącznie w grupie badanej. Czas respiratoroterapii wyniósł od 0 do 52 dni, średnia długość stosowania wynosiła 14 dni (± 19 dni) a u połowy noworodków stosowano go co najmniej 8,5 dnia (tab. XVII).

Odsetek noworodków w obu analizowanych grupach, u których przeprowadzono reanimację pokazuje poniższa rycina.

Ryc. 36. Zastosowanie reanimacji w grupie badanej i kontrolnej

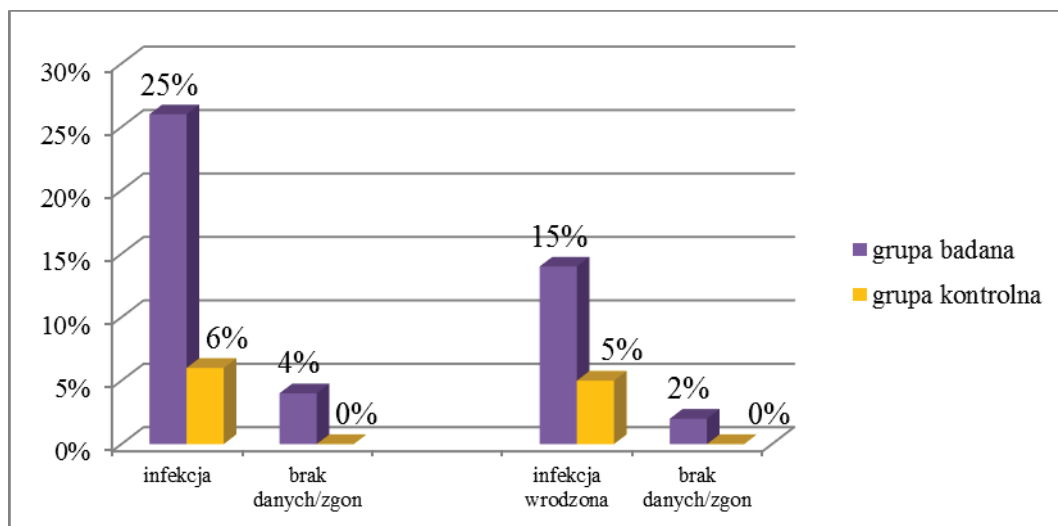


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Reanimowanych, za pomocą wentylacji workiem ambu i/lub masażu serca, było 17% noworodków z grupy badanej i ani jeden z grupy kontrolnej (ryc. 36).

Oceniając stan noworodków w trakcie ich pobytu w Klinice Neonatologii GUMed wzięto pod uwagę częstość oraz rodzaj przebytych infekcji, co przedstawia odpowiednio rycina 37 i tablica XVIII.

Ryc. 37. Infekcje w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem infekcji wrodzonych



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Problem ten dotyczył 25% noworodków z grupy badanej a w 15% przypadków były to infekcje wrodzone. W grupie kontrolnej infekcje stwierdzono tylko u 6% noworodków, przy czym w zdecydowanej większości przypadków były to infekcje wrodzone (ryc. 37).

Tab. XVIII. Rodzaje infekcji w grupie badanej i kontrolnej

Infekcja	Grupa badana	Grupa kontrolna
Układ oddechowy	2	3
Układ moczowy	7	0
Posocznica	12	0
Inne	9	4
Brak danych	2	0

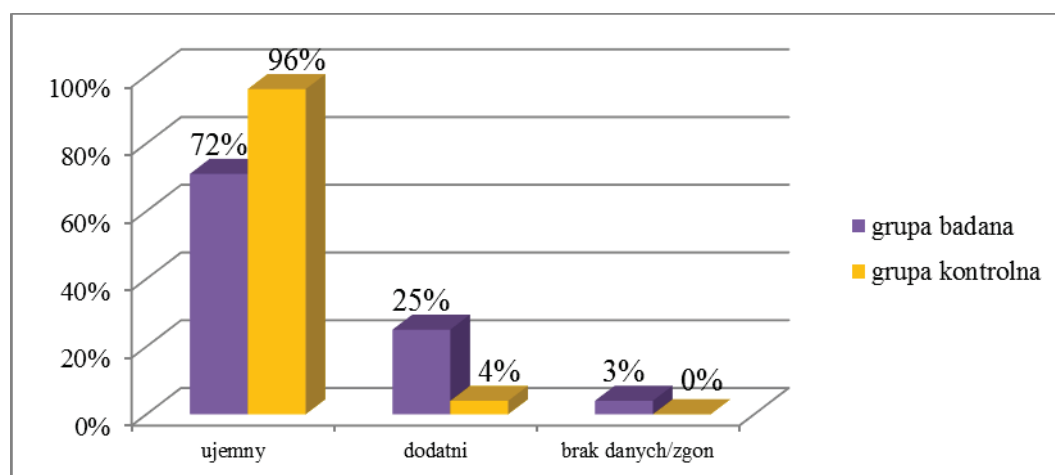
Źródło: Badanie i opracowanie własne

W grupie badanej najczęściej diagnozowano posocznicę. W grupie kontrolnej nie została ona zdiagnozowana u żadnego noworodka. Infekcje układu moczowego

również nie występowały w grupie kontrolnej. Natomiast infekcje układu oddechowego stwierdzono częściej w grupie kontrolnej (tab. XVIII).

Na 30 zdiagnozowanych infekcji w grupie badanej 3 nie zostały potwierdzone dodatnim wynikiem posiewu lecz zdiagnozowano je na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych (głównie poziomu białka C-reaktywnego). W grupie kontrolnej sytuacja taka miała miejsce w 2 przypadkach z 7, gdzie infekcja nie została potwierdzona posiewem. Wyniki posiewów noworodków z grupy badanej i kontrolnej prezentuje poniższa rycina.

Ryc. 38. Wyniki posiewów w grupie badanej i kontrolnej



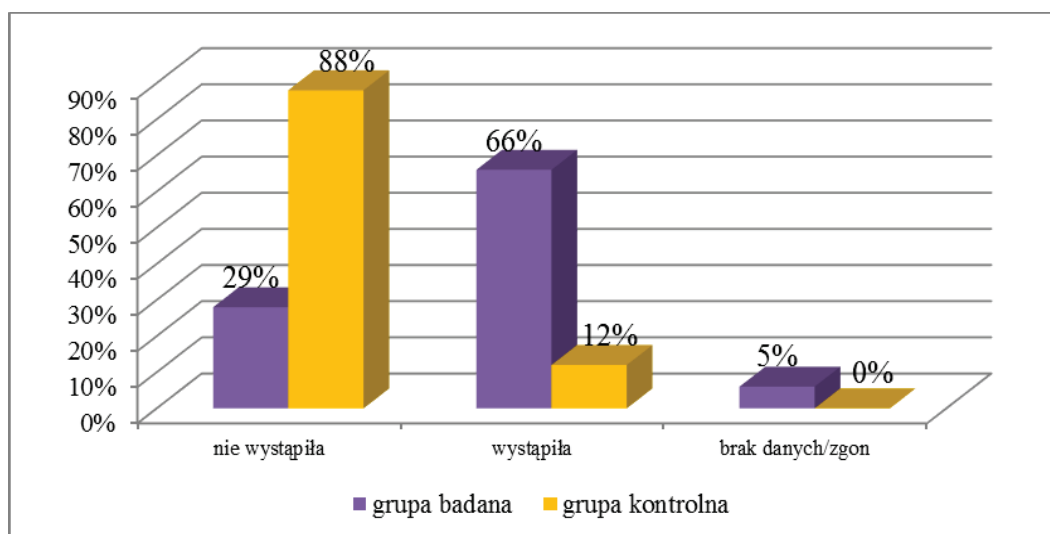
Źródło: Badanie i opracowanie własne

Dodatni wynik posiewu stwierdzono ponad 6-krotnie częściej u noworodków z grupy badanej niż z grupy kontrolnej (ryc. 38).

Przeanalizowano wyniki badań laboratoryjnych noworodków hospitalizowanych w Klinice Neonatologii GUMed. Rozpatrzono następujące nieprawidłowości: hiperbilirubinemię, podwyższony poziom białka C-reaktywnego (C Reactive Protein – CRP), hipoglikemię, niedokrwistość, małopłytkowość oraz hipoalbuminemię.

Najczęściej obserwowaną patologią była hiperbilirubinemia. Odsetek jej występowania w grupie badanej i kontrolnej noworodków obrazuje rycina 39, zaś średnia i zróżnicowanie maksymalnego poziomu bilirubiny całkowitej tablica XIX.

Ryc. 39. Hiperbilirubinemia w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Hiperbilirubinemię zdiagnozowano prawie 6-krotnie częściej u noworodków urodzonych przedwcześnie w porównaniu do tych urodzonych o czasie (ryc. 39).

Tab. XIX. Poziom bilirubiny całkowitej (mg/dl) w grupie badanej i kontrolnej

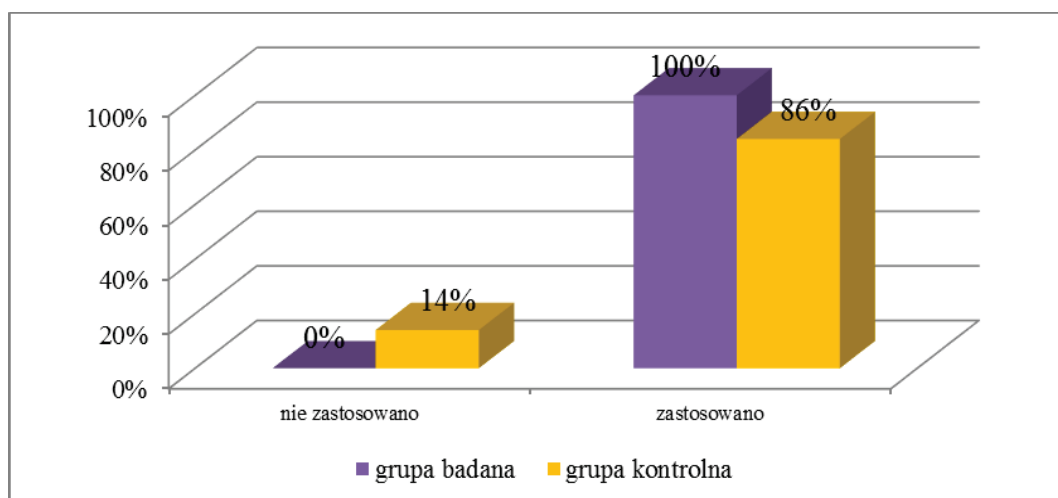
Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	14,8	16,1
Mediana	15,1	16,1
Odchylenie standardowe	2,7	1,9
Minimum	8,1	12,9
Maksimum	21,2	20,0
Brak danych	2	0
Liczebność	78	14

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Maksymalny poziom bilirubiny całkowitej był zbliżony w grupie badanej i kontrolnej (tab. XIX).

Procentowy udział noworodków w obu grupach, u których zastosowano fototerapię, ukazuje rycina 40, natomiast długość jej stosowania tablica XX.

Ryc. 40. Fototerapia w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

U wszystkich noworodków urodzonych przedwcześnie zastosowano fototerapię a u noworodków urodzonych o czasie w 86% przypadków (ryc. 40).

Tab. XX. Czas stosowania fototerapii (dni) w grupie badanej i kontrolnej

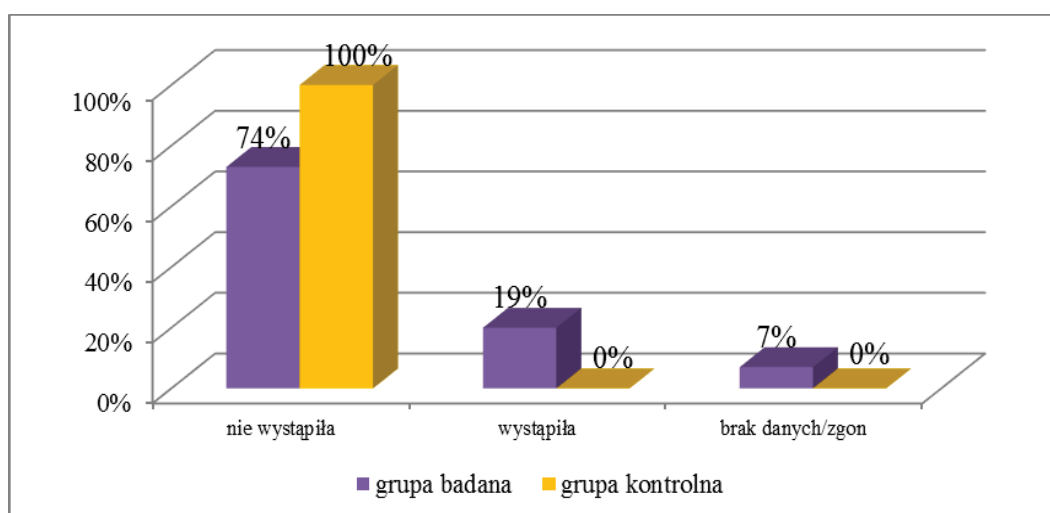
Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	3,8	2,8
Mediana	3,0	2,0
Odchylenie standardowe	2,3	2,3
Minimum	1,0	1,0
Maksimum	12,0	7,0
Brak danych	3	0
Liczebność	76	13

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Maksymalny czas stosowania fototerapii był o 5 dni dłuższy w grupie badanej (średnio 3,75; \pm 2,30) niż w grupie kontrolnej (średnio 2,77; \pm 2,30) (tab. XX).

Innym analizowanym w obu grupach odchyleniem w badaniach laboratoryjnych była niedokrwistość – rycina 41.

Ryc. 41. Niedokrwistość w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Niedokrwistość stwierdzono tylko w grupie badanej u 19% noworodków (ryc. 41).

Niejednokrotnie noworodki wymagały przetoczenia preparatów krwiopochodnych takich jak: koncentrat krwinek czerwonych (KKCz), osocza (FFP – Fresh Frozen Plasma), a czasami również koncentratu krwinek płytkowych (KKP) ze względu na współistniejącą małopłytkowość. Liczbę wykonanych przetoczeń ilustruje poniższa tablica.

Tab. XXI. Przetoczenia preparatów krwiopochodnych w grupie badanej

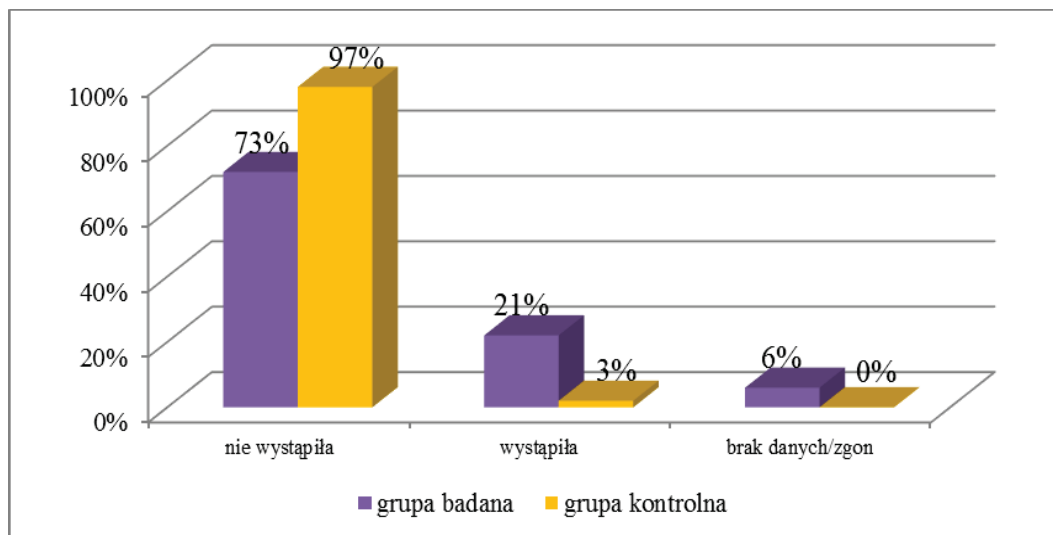
Liczba przetoczeń	Liczba noworodków
0	6
1	12
2	3
3	0
4	2
Razem niedokrwistość	23

Źródło: Badanie i opracowanie własne

87% noworodków grupy badanej wymagało przetoczenia preparatów krwiopochodnych, maksymalnie dokonano czterokrotnego ich przetoczenia (tab. XXI).

Kolejną nieprawidłowością wykrytą w badaniach laboratoryjnych była hipoglikemia. Częstość jej występowania w grupie badanej i kontrolnej przedstawia rycina 42.

Ryc. 42. Hipoglikemia w grupie badanej i kontrolnej

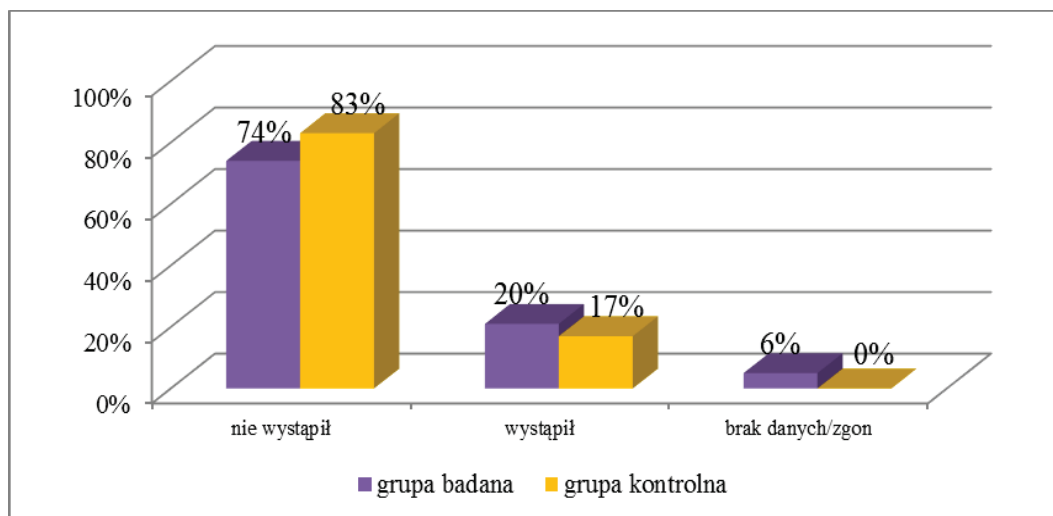


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Hipoglikemię zdiagnozowano 7-krotnie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (ryc. 42).

Innym odchyleniem był podwyższony poziom CRP, którego odsetek występowania w grupie badanej i kontrolnej prezentuje rycina 43. Natomiast średni poziom CRP i jego zróżnicowanie ukazuje tablica XXII.

Ryc. 43. Podwyższony poziom CRP (mg/l) w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Podwyższony poziom CRP odnotowano u zbliżonego odsetka noworodków z grupy badanej (20%) jak i kontrolnej (17%) – ryc. 43.

Tab. XXII. Poziom CRP (mg/l) w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
Średnia	31,8	13,1
Mediana	12,8	10,2
Odchylenie standardowe	31,0	8,5
Minimum	5,0	5,0
Maksimum	96,0	40,0
Liczba	24	21

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Maksymalny poziom CRP był ponad dwukrotnie wyższy w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (tab. XXII).

Aby szczegółowo ocenić patologie zdiagnozowane u noworodków rozpatrzono wyniki wykonanych badań obrazowych takich jak: RTG klatki piersiowej, USG przeziemiączkowe, USG jamy brzusznej oraz echo serca.

Wyniki RTG klatki piersiowej, wykonanych u 77 noworodków z grupy badanej (64%) i u 5 z grupy kontrolnej (4%), obrazuje tablica XXIII.

Tab. XXIII. Patologie stwierdzone w RTG klatki piersiowej w grupie badanej i kontrolnej

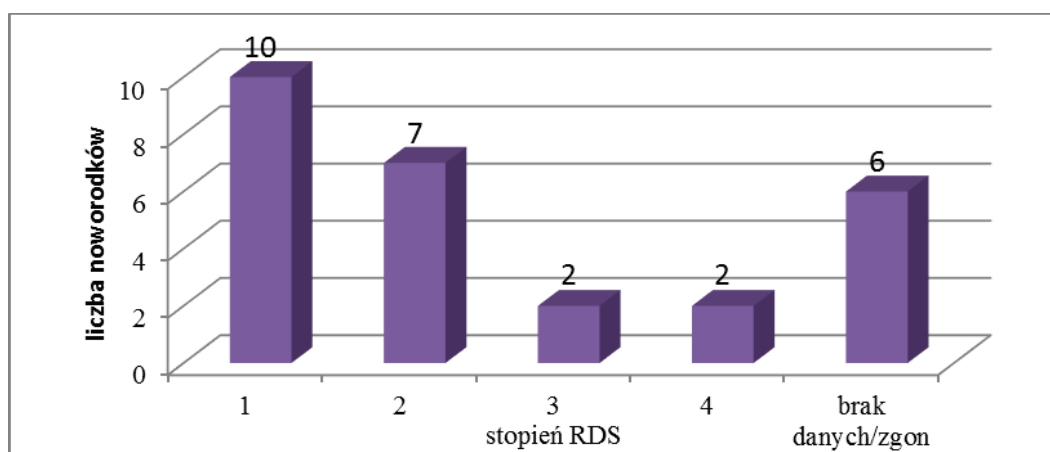
Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
RDS	21	0
Powiększona sylwetka serca	3	0
Niedodma	2	0
Odma opłucnowa	2	0
Zmiany zapalne	2	1
Powiększona grasica	1	0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

RDS był najczęściej występującą patologią stwierdzoną w RTG klatki piersiowej i wystąpił wyłącznie u urodzeń wcześniaczych – 21 noworodków (tab. XXIII).

Rycina 44 ukazuje występowanie RDS w grupie badanej noworodków z uwzględnieniem jego stopnia.

Ryc. 44. Stopień RDS w grupie badanej

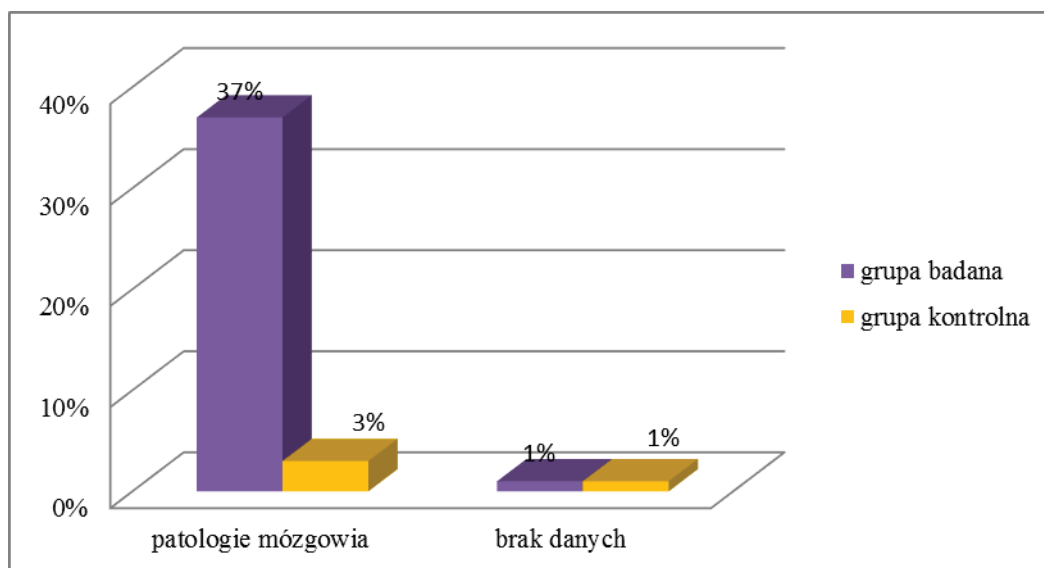


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Najczęściej obserwowany był I stopień RDS (ryc. 44).

USG przezciężarkowe zostało wykonane u 98 noworodków (81%) z grupy badanej oraz u 50 noworodków (41%) z grupy kontrolnej. Odsetek wykrytych, u noworodków z obu grup, patologii ilustruje rycina 45, natomiast ich rodzaje tablica XXIV.

Ryc. 45. Patologie mózgowia stwierdzone w USG przeziemiączkowym w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

W wykonanym przeziemiączkowym USG patologię odnotowano u 37% noworodków z grupy badanej oraz tylko u 3% z grupy kontrolnej (ryc. 45).

Tab. XXIV. Rodzaje patologii stwierdzone w USG przeziemiączkowym w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
cechy niedojrzałości OUN	16	0
krwawienie do OUN (IVH)	6	1
krwiak podokostnowy	1	2
torbiel/torbiele mózgowia	9	2
torbiel/torbiele i asymetria układu komorowego	2	0
hipoplazja/agenezja ciała modzelowatego	1	0
hipoplazja/agenezja ciała modzelowatego, porowatość mózgu, poszerzony układ komorowy	1	0
asymetria układu komorowego	10	0
asymetria układu komorowego i poszerzony układ komorowy	1	0
wodogłowie pokrwotoczne	1	0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wszystkie patologie wymienione w powyższej tabeli, z wyjątkiem krwiaka podokostnowego, występowały zdecydowanie częściej w grupie badanej niż w kontrolnej (tab. XXIV).

Jednym z najgroźniejszych powikłań dotyczących OUN u noworodków przedwcześnie urodzonych są IVH. Występowanie poszczególnych stopni IVH w grupie badanej i kontrolnej przedstawia tablica XXV.

Tab. XXV. Stopień krwawienia dokomorowego (IVH) w grupie badanej i kontrolnej

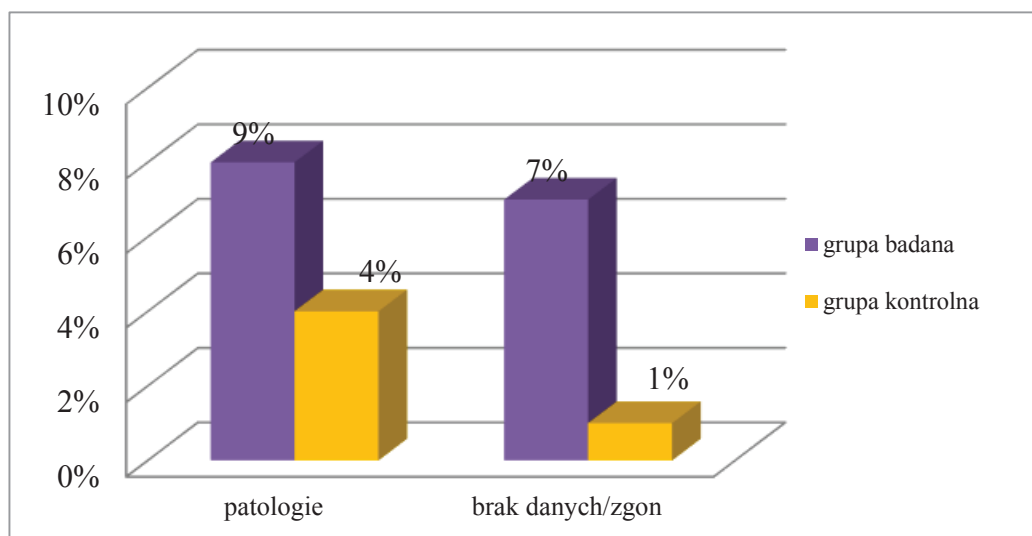
Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
1 stopień	2	1
2 stopień	1	0
3 stopień	2	0
4 stopień	2	0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Tylko IVH stopnia I był obserwowany w obu grupach noworodków (tab. XXV).

USG jamy brzusznej znacznie częściej wykonywano w grupie badanej – 80% (97) noworodków niż w grupie kontrolnej – 42% (51). Odsetek patologii zdiagnozowanych w obu grupach noworodków ilustruje rycina 46, zaś ich rodzaj tablica XXVI.

Ryc. 46. Patologie stwierdzone w USG jamy brzusznej w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Odsetek patologii jamy brzusznej był ponad dwukrotnie niższy w grupie kontrolnej w porównaniu z badaną (ryc. 46).

Tab. XXVI. Patologie jamy brzusznej stwierdzone w USG w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
patologie nerek	9	1
krwiak nadnercza	8	3
cechy niedrożności jelit	0	1
powiększona wątroba	1	1
wodniak jądra	1	0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Dwie najczęściej stwierdzane patologie jamy brzusznej to nieprawidłowości nerek i krwiak nadnercza. W grupie badanej najwięcej było patologii nerek – 9 przypadków i krwiaków nadnercza – 8. W grupie kontrolnej natomiast najwięcej było krwiaków nadnercza – 3 przypadki (tab. XXVI).

Rodzaje patologii nerek prezentuje poniższa tablica.

Tab. XXVII. Patologie nerek stwierdzone w USG w grupie badanej i kontrolnej

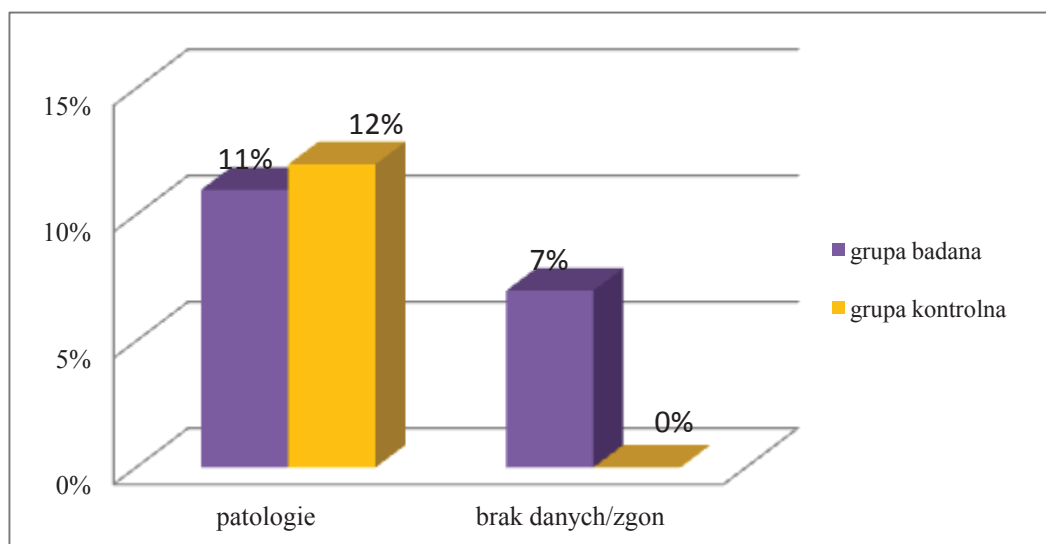
Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
poszerzony UKM/UKMy	4	1
Wodonercze	1	0
podwójny UKM	1	0
hiperechogenne szczyty piramid	1	0
(cechy białkomoczu Tamm-Horsfalla)		
wielotorbielowatość	1	0
asymetria nerek	1	0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Spośród patologii nerek, które wystąpiły wśród noworodków urodzonych przedwcześnie najczęściej stwierdzono poszerzony układ kielichowo-miedniczkowy (UKM) – 4 przypadki, pozostałe patologie wystąpiły w pojedynczych przypadkach. W grupie kontrolnej zdiagnozowano tylko poszerzony UKM/UKMy – 1 przypadek (tab. XXVII).

Echo serca w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie wykonano u 26% (31) noworodków zaś u urodzonych o czasie u 25% (30). Odsetek zdiagnozowanych wad serca pokazuje rycina 47 a ich rodzaj tablica XXVIII.

Ryc. 47. Wady serca stwierdzone badaniem echokardiograficznym w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: badanie i opracowanie własne

Częstość występowania wad serca była zbliżona w obu grupach noworodków i kształtowała się na poziomie 11-12% (ryc. 47).

Tab. XXVIII. Wady serca stwierdzone badaniem echokardiograficznym w grupie badanej i kontrolnej

Wyszczególnienie	Grupa badana	Grupa kontrolna
ASD II st.	4	2
PDA	9	5
VSD	3	1
FoA	0	8
Al.	0	1
idiopatyczne poszerzenie pnia płucnego	0	1

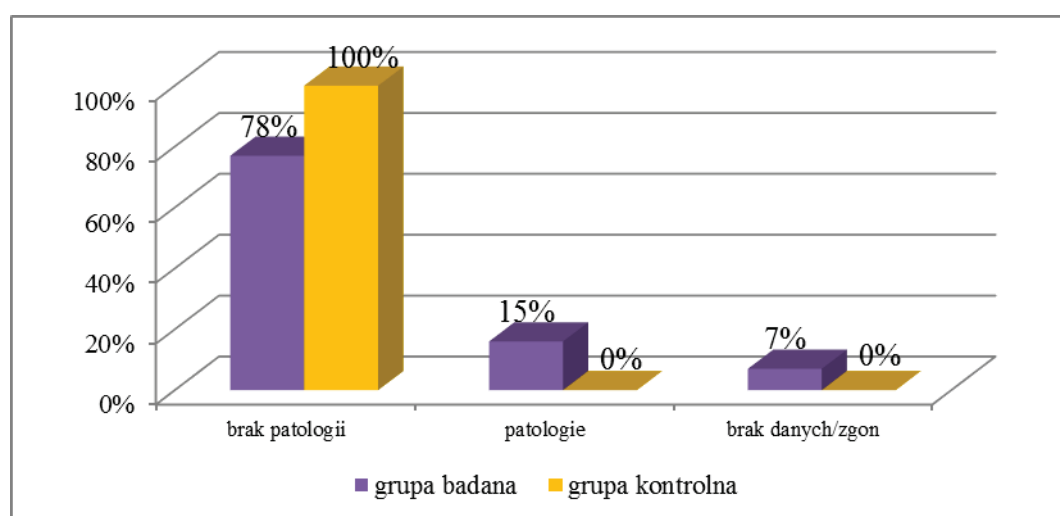
Źródło: Badanie i opracowanie własne

Najczęściej diagnozowaną wadą serca u dzieci urodzonych przedwcześnie było PDA – 9 przypadków zaś w grupie dzieci urodzonych o czasie FoA – 8 przypadków (tab. XXVIII).

3.4.4.3. Badanie oto i oftalmologiczne.

Badanie wzroku przeprowadzono u 26% (31) noworodków urodzonych przedwcześnie i u 1% (1) urodzonych o czasie. Odsetek stwierdzonych patologii wzroku obrazuje poniższa rycina.

Ryc. 48. Patologie wzroku w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Patologie wzroku stwierdzono wyłącznie u noworodków urodzonych przedwcześnie - 15% (ryc. 48).

Najistotniejszą patologią wzroku była retinopatia wcześniacza (ROP). Częstość jej występowania oraz stopnie ukazuje tablica XXIX.

Tab. XXIX. Stopień ROP w grupie badanej z uwzględnieniem laseroterapii

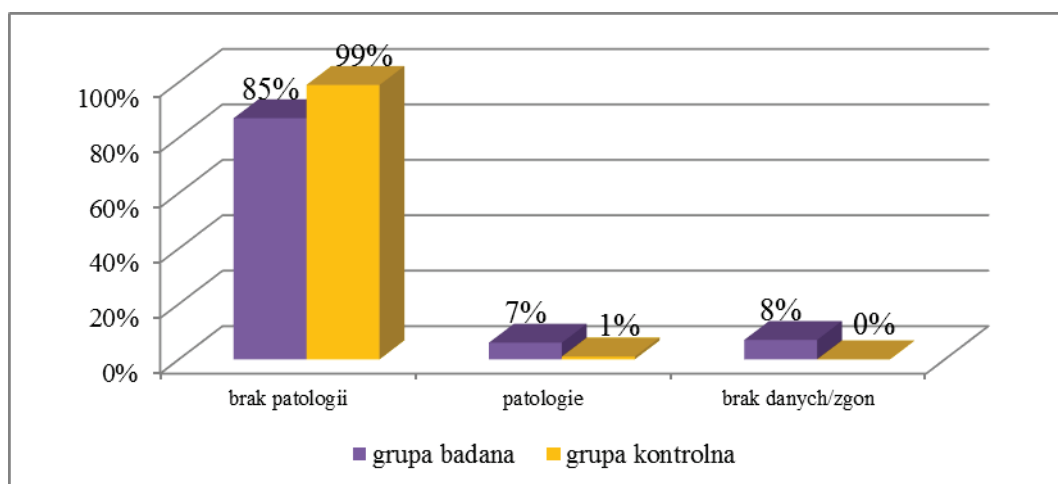
Stopień ROP	liczba	laseroterapia
0	5	0
1	3	0
2	1	1
Razem	9	0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

ROP zdiagnozowano u 9 urodzeń wcześniaczych a u jednego dokonano zabiegu laseroterapii (tab. XXIX). W przypadku zaburzeń wzroku, nie wymagających pilnie bądź wcale leczenia, zlecono dalszą kontrolę w trybie ambulatoryjnym.

Badanie słuchu przeprowadzono u 77% (93) noworodków urodzonych przedwcześnie i u 96% (117) urodzonych o czasie. Zdiagnozowane nieprawidłowości słuchu w grupie badanej i kontrolnej noworodków procentowo ilustruje poniższa rycina.

Ryc. 49. Patologie słuchu w grupie badanej i kontrolnej



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Patologię słuchu zdiagnozowano 7-krotnie częściej w grupie badanej niż w kontrolnej (ryc. 49).

4. WYNIKI

4.1. Dane socjo-demograficzne

W badaniu uwzględniono następujące cechy socjo-demograficzne: wiek, miejsce zamieszkania (miasto/wieś), poziom wykształcenia (podstawowe/zawodowe/średnie/wyższe), pracę zawodową (pracowała/nie pracowała; umysłowa/fizyczna). Rozkład w badanych grupach i prawdopodobieństwa testowe przedstawia poniższa tablica.

Tab. XXX. Wybrane cechy socjo-demograficzne i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Cecha	wiek	grupa badana	grupa kontrolna	p
Wiek	18 -34	85,6%	84,6%	0,411
	35 lat lub więcej	14,4%	15,4%	
Miejsce zamieszkania	wieś	25,4%	18,7%	0,104
	miasto	74,6%	81,3%	
Stan cywilny	niezamężna	20,3%	14,6%	0,122
	zamężna	79,7%	85,4%	
Praca zawodowa	nie pracowała	17,8%	9,8%	<0,001
	pracowała	82,2%	90,2%	
Charakter pracy	fizyczna	34,0%	18,0%	0,004
	umysłowa	66,0%	82,0%	
Poziom wykształcenia	podstawowe	5,9%	0,8%	<0,001
	zawodowe	13,6%	4,9%	
	średnie	27,1%	13,8%	
	wyższe	53,4%	80,5%	

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Należy przyjąć, że wystąpienie porodu przedwczesnego nie zależy od wieku, miejsca zamieszkania oraz stanu cywilnego, ma natomiast istotny statystycznie związek z wykonywaniem pracy zawodowej i jej charakterem oraz poziomem wykształcenia.

W celu identyfikacji predyktorów wystąpienia porodu przedwczesnego wykorzystano regresję logistyczną. Modele konstruowano metodą krokową wsteczną. Zmienne: praca zawodowa i charakter pracy miały nieistotny wpływ na wystąpienie porodu przedwczesnego. Spośród uwzględnionych zmiennych istotny okazał się jedynie wpływ wykształcenia co prezentuje tab. XXXI.

Tab. XXXI. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem poziomu wykształcenia

Wyszczególnienie	Ocena parametru β	p	OR	95% przedział	
Wyraz wolny	2,910207	0,000061	18,360595	4,425486	76,17498
Wykształcenie	-0,832102	0,000026	0,435134	0,295267	0,641254
Test ilorazu wiarygodności: p = 0,000004			czułość modelu = 46,61%		
Pseudo R² = 0,064414			swoistość modelu = 80,44%		

Źródło: Badanie i opracowanie własne

W modelu uwzględniono wykształcenie jako zmienną skategoryzowaną 4-wariantowo oraz wykształcenie wyższe w przypadku, gdy wykształcenie uwzględniono jako 4 zmienne zero-jedynkowe (wykształcenie podstawowe potraktowano jako referencyjne) – tab. XXXII.

Tab. XXXII. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem poziomów wykształcenia

Wyszczególnienie	Ocena parametru β	p	OR	95% przedział	
Wyraz wolny	1,94591	0,068724	7	0,861243	56,89453
Wykształcenie wyższe	-2,397895	0,026557	0,090909	0,010923	0,756593
Wykształcenie średnie	-1,313388	0,236875	0,268908	0,030511	2,370036
Wykształcenie zawodowe	-0,965081	0,409987	0,380952	0,038356	3,783659
Test ilorazu wiarygodności: p = 0,000054			czułość modelu = 46,61%		
Pseudo R² = 0,067092			swoistość modelu = 80,49%		

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wzrost poziomu wykształcenia powoduje zmniejszenie szansy wystąpienia porodu przedwczesnego, najmniejsze szanse na wystąpienie porodu przedwczesnego stwierdzono u kobiet z wykształceniem wyższym. Średnia szansa wystąpienia porodu przedwczesnego u kobiety z danym poziomem wykształcenia stanowi 0,43 części szansy w porównaniu z kobietą o niższym wykształceniu. Szansa wystąpienia porodu przedwczesnego u kobiet z wyższym wykształceniem stanowi 0,09 części szansy w porównaniu z kobietą mającą wykształcenie podstawowe.

4.2. Masa ciała

Kolejnym etapem badania było określenie, czy masa ciała przed ciążą oraz przyrost masy ciała w ciąży mają wpływ na wystąpienie porodu przedwczesnego. Rozkład w badanych grupach i prawdopodobieństwa testowe pokazuje tablica XXXIII.

Tab. XXXIII. Wybrane cechy fizjologiczne i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Cecha		grupa badana	grupa kontrolna	p
BMI przed ciążą*	waga poniżej normy	11,9%	4,1%	0,002
	waga prawidłowa	61,9%	74,0%	
	nadwaga	20,3%	13,0%	
	otyłość	5,9%	8,9%	
Przyrost masy ciała w ciąży*	poniżej normy	26,4%	12,2%	<0,001
	prawidłowy	4,7%	13,0%	
	powyżej normy	68,9%	74,0%	

Źródło: Badanie i opracowanie własne
 • nie uwzględniono braku danych

Obie zmienne są w istotny statystycznie sposób powiązane z wystąpieniem porodu przedwczesnego. Dopatrując się w badanych zmiennych predyktorów wystąpienia porodu przedwczesnego przeprowadzono regresję logistyczną. Wpływ masy ciała oraz przyrost masy ciała w ciąży okazał się nieistotny, obie zmienne nie wносиły żadnej istotnej informacji ($p=0,44849$).

4.3. Wywiad internistyczny

Przeanalizowano związek z wystąpieniem porodu przedwczesnego takich chorób przewlekłych jak: choroby o podłożu immunologicznym, choroby tarczycy, choroby nerek, trombofilie, cukrzyca i nadciśnienie. Rozkład w/w chorób w grupie badanej i kontrolnej oraz ich prawdopodobieństwa testowe obrazują odpowiednio tablice: XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII, XXXVIII.

Tab. XXXIV. Choroby immunologiczne i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Choroby	grupa		p
	badana	kontrolna	
Toczeń	0,8%	0,0%	0,498
Zespół antyfosfolipidowy	3,3%	0,0%	0,060
Astma	3,3%	0,8%	0,187
Razem immunologiczne	7,4%	0,8%	0,096

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego a chorobą matki o podłożu immunologicznym (tab. XXXIV).

Tab. XXXV. Choroby tarczycy i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Choroby	Grupa		p
	badana	kontrolna	
Niedoczynność tarczycy	14,0%	15,6%	0,369
Wole	1,7%	0,0%	0,247
Nadczynność tarczycy	0,8%	0,8%	0,686
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	0,0%	0,8%	0,502
Zaburzenia hormonalne	16,1%	17,2%	0,488

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego a chorobami tarczycy (tab. XXXV).

Tab. XXXVI. Choroby nerek i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Choroby	Poród		P
	przedwczesny	o czasie	
Niewydolność nerek	0,8%	0,0%	0,498
Razem choroby nerek	0,8%	0,0%	0,498

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego a niewydolnością nerek ciężarnej (tab. XXXVI).

Tab. XXXVII. Trombofilie i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Choroby	Grupa		P
	badana	kontrolna	
Zaburzenia krzepnięcia inne	2,5%	1,6%	0,500
Zespół antyfosfolipidowy	3,3%	0,0%	0,060
Mutacja genu MTHFR	0,0%	0,8%	0,502
Razem Trombofilie	5,8%	2,4%	0,164

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego a trombofilią u ciężarnej (tab. XXXVII).

Tab. XXXVIII. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze oraz ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Choroby	Poród		P
	przedwczesny	o czasie	
Cukrzyca	9,1%	0,8%	0,001
Nadciśnienie	4,1%	0,0%	0,029

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Stwierdzono istotny statystycznie związek między wystąpieniem porodu przedwczesnego a cukrzycą i nadciśnieniem (tab. XXXVIII).

W celu identyfikacji cukrzycy i nadciśnienia jako istotnych predyktorów wystąpienia porodu przedwczesnego wykorzystano regresję logistyczną co ukazuje poniższa tablica.

Tab. XXXIX. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem cukrzycy

Wyszczególnienie	Ocena parametru β	p	OR	95% przedział	
Wyraz wolny	-0,09531	0,469389	0,909091	0,702215	1,176913
Cukrzyca	2,493205	0,01787	12,100001	1,537058	95,253379
Test ilorazu wiarygodności: p = 0,001351			czułość modelu = 9,09%		
Pseudo R ² = 0,030491			swoistość modelu = 99,1805		

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wpływ nadciśnienia jest nieistotny (p=0,998445), tzn. nie zwiększa ani nie zmniejsza szansy wystąpienia porodu przedwczesnego, natomiast cukrzyca zwiększa aż dwunastokrotnie wystąpienie porodu przedwczesnego (tab. XXXIX).

Wysunięto przypuszczenie, że alergie, w tym szczególnie alergie wziewne mogą mieć istotny związek z wystąpieniem porodu przedwczesnego. Rozkład w badanych grupach i prawdopodobieństwo testowe jako wynik testu niezależności ilustruje tablica XL.

Tab. XL. Alergie pacjentek i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Cecha	grupa badana	grupa kontrolna	p
Alergie ogółem	6,8%	15,6%	0,016
Alergie wziewne	6,8%	13,0%	0,053

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Częstość alergii u badanych pacjentek była wyższa w grupie kontrolnej (tab. XL).

Kolejnym analizowanym czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego były patologie macicy. Rozkład i prawdopodobieństwa testowe w grupie badanej i kontrolnej przedstawia tablica XLI.

Tab. XLI. Patologie macicy i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Choroby	Poród		p
	przedwczesny	o czasie	
Wady macicy	1,7%	0,0%	0,247
Mięśniaki macicy	1,7%	0,8%	0,497
Razem patologie macicy	3,4%	0,8%	0,088

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego a wadami macicy, czy mięśniakami (tab. XLI).

Jednym z czynników mogącym powodować wystąpienie porodu przedwczesnego są operacje w obrębie jamy brzusznej. Częstość ich występowania i prawdopodobieństwo testowe tego związku przedstawia tablica XLII.

Tab. XLII. Operacje w obrębie jamy brzusznej i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Liczba operacji	grupa badana	grupa kontrolna	p
0	74,6%	76,4%	0,370
1	14,4%	22,8%	
2	5,9%	0,0%	
3 lub więcej	5,1%	0,8%	

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego, a wcześniej wykonanymi operacjami w obrębie jamy brzusznej (tab. XLII). Analiza logitowa wykazała, że wzrost liczby wykonywanych operacji o kolejną nie wnosił istotnych informacji.

4.4. Wywiad położniczy

Oceniono zależność między poronieniami i porodami przedwczesnymi w poprzednich ciążach a wystąpieniem porodu przedwczesnego. Uzyskane wyniki prezentuje poniższa tablica.

Tab. XLIII. Wcześniejsze poronienia i wcześniejsze porody przedwczesne oraz ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Cecha	grupa badana	grupa kontrolna	p
Poronienia	22,9%	15,4%	0,071
Porody przedwczesne	14,4%	4,9%	0,006

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między wystąpieniem porodu przedwczesnego a wcześniejszymi poronieniami. Stwierdzono natomiast statystycznie istotny związek między porodem przedwczesnym we wcześniejszych ciążach a wystąpieniem porodu przedwczesnego w kolejnej ciąży (tab. XLIII).

W celu identyfikacji porodu przedwczesnego we wcześniejszych ciążach oraz liczby jego występowania jako predyktorów porodu przedwczesnego w następnej ciąży wykorzystano regresję logistyczną. Wyniki ujęto odpowiednio w tablicy XLIV i XLV.

Tab. XLIV. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem występowania wcześniejszych porodów przedwczesnych

Wyszczególnienie	Ocena parametru β	p	OR	95% przedział	
Wyraz wolny	-0,147053	0,27895	0,863248	0,661489	1,126545
Poród przedwczesny (tak/nie)	1,188507	0,016112	3,282178	1,246674	8,641148
Test ilorazu wiarygodności: p = 0,019623			czułość modelu = 14,41%		
Pseudo R ² = 0,064414			swoistość modelu = 95,12%		

Źródło: badanie i opracowanie własne

Odbycie porodu przedwczesnego we wcześniejszych ciążach ponad trzykrotnie zwiększa szansę na to, że kolejny poród również będzie przedwczesny.

Tab. XLV. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem liczby wcześniejszych porodów przedwczesnych

Wyszczególnienie	Ocena parametru β	p	OR	95% przedział	
Wyraz wolny	-0,160873	0,2347	0,8514	0,652981	1,110111
Liczba porodów przedwczesnych	1,08921	0,009873	2,971927	1,299324	6,797647
Test ilorazu wiarygodności: p = 0,001924			czułość modelu = 14,41%		
Pseudo R ² = 0,028804			swoistość modelu = 95,12%		

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wraz z kolejnym porodem przedwczesnym ryzyko wystąpienia kolejnego zwiększa się niemal trzykrotnie.

4.5. Techniki wspomaganego rozrodu

Sprawdzono wpływ stosowania technik wspomaganego rozrodu takich jak: inseminacja, stymulacja jajczkowania i IVF/ICSI na ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego co pokazuje tablica XLVI.

Tab. XLVI. Stosowanie techniki wspomaganego rozrodu i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Wspomaganie rozrodu	grupa badana	grupa kontrolna	p
	4,4%	7,1%	0,136

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Zależność taka nie potwierdziła się (tab. XLVI).

4.6. Przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych

Poddano analizie związek przedłużonego przedwczesnego pęknięcia błon płodowych z wystąpieniem porodu przedwczesnego co obrazuje tablica XLVII.

Tab. XLVII. Przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych i ocena istotności jego związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

PPROM/PROM	grupa badana	grupa kontrolna	p
	39,7%	10,7%	<0,001

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Jako, że istnieje statystycznie istotna zależność między przedłużonym przedwczesnym pęknięciem błon płodowych a wystąpieniem porodu przedwczesnego (tab. XLVII) przeprowadzono regresję logistyczną. Uzyskane wyniki zawarto w tablicy XLVIII.

Tab. XLVIII. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem PPROM/PROM

Wyszczególnienie	Ocena		OR	95% przedział	
	parametru β	p			
Wyraz wolny	-0,400888	0,008032	0,669725	0,497923	0,900804
PPROM/PROM (tak/nie)	1,70714	0,000001	5,513172	2,79103	10,890269
Test ilorazu wiarygodności: p < 0.000001			czułość modelu = 39,67%		
Pseudo R ² = 0,084679			swoistość modelu = 89,34%		

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych ponad pięciokrotnie zwiększa szansę wystąpienia porodu przedwczesnego (tab. XLVIII).

4.7. Nieprawidłowości w zakresie ilości płynu owodniowego

Dokonano oceny zależności między nieprawidłowościami ilości płynu owodniowego a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego. Wyniki ilustruje tablica XLIX.

Tab. XLIX. Małowodzie i wielowodzie oraz ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Wyszczególnienie	grupa	grupa	p
	badana	kontrolna	
Małowodzie	8,3%	2,5%	0,022
Wielowodzie	0,8%	0,8%	0,749

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono zależności między wielowodziem a wystąpieniem porodu przedwczesnego. Istnieje natomiast statystycznie istotna zależność między małowodziem i występowaniem porodu przedwczesnego (tab. XLIX), dla której przeprowadzono regresję logistyczną. Uzyskany model logitowy przedstawia tablica L.

Tab. L. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem małowodzia

Wyszczególnienie	Ocena		OR	95% przedział	
	parametru β	p			
Wyraz wolny	-0,078643	0,552122	0,92437	0,713281	1,197928
małowodzie (tak/nie)	1,377926	0,038152	3,966667	1,078175	14,593588
Test ilorazu wiarygodności: p= 0,022463			czułość modelu = 9,09%		
Pseudo R²= 0,015465			swoistość modelu = 97,04%		

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wystąpienie małowodzia zwiększa 4-krotnie szansę wystąpienia porodu przedwczesnego (tab. L).

4.8. Choroby swoiste dla ciąży

Rozpatrzono związek między cukrzycą ciężarnych, zespołem HELLP, niedoczynnością tarczycy w ciąży oraz nadciśnieniem indukowanym ciążą a wystąpieniem porodu przedwczesnego. Wyniki prezentuje tablica LI.

Tab. LI. Występowanie wybranych chorób w obecnej ciąży i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Choroba	grupa	grupa	p
	badana	kontrolna	
GDM	14,9%	14,8%	0,490
Zespół HELLP	0,8%	0%	0,498
Niedoczynność tarczycy w ciąży	18,2%	16,4%	0,356
PIH	17,4%	4,9%	0,001

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między występowaniem porodu przedwczesnego a GDM, zespołem HELLP, czy niedoczynnością tarczycy

w ciąży. Stwierdzono istotny statystycznie związek między wystąpieniem nadciśnienia indukowanego ciążą (PIH) a porodem przedwczesnym (tab. LI).

W celu oceny PIH jako predyktora wystąpienia porodu przedwczesnego przeprowadzono regresję logistyczną co pokazuje poniższa tablica.

Tab. LII. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem PIH

Wyszczególnienie	Ocena		OR	95% przedział	
	parametru β	p			
Wyraz wolny	1,401183	0,276744	0,862069	0,659765	1,126406
PIH (tak/nie)	1,401183	0,003692	4,06	1,576644	10,454864
Test ilorazu wiarygodności: p= 0,001559			czułość modelu = 17,36%		
Pseudo R ² = 0,029709			swoistość modelu = 95,08%		

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wystąpienie PIH czterokrotnie zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego (tab. LII).

Kolejnym badanym czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego była niewydolność cieśniowo-szyjkowa. Rozkład w grupie badanej i kontrolnej oraz prawdopodobieństwa testowe pokazuje tablica LIII.

Tab. LIII. Niewydolność cieśniowo-szyjkowa i ocena istotności jej związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Niewydolność cieśniowo-szyjkowa	grupa badana	grupa kontrolna	p
	6,7%	0,8%	0,017

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Jako, że wykazano statystycznie istotną zależność między niewydolnością cieśniowo-szyjkową a porodem przedwczesnym (tab. LIII) przeprowadzono regresję logistyczną co ujęto w tablicy LIV.

Tab. LIV. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem niewydolności cieśniowo-szyjkowej

Wyszczególnienie	Ocena		OR	95% przedział	
	parametru β	p			
Wyraz wolny	-0,077292	0,555551	0,92562	0,715849	1,196862
niewydolność cieśniowo-szyjkowej	2,156733	0,043588	8,642858	1,064021	70,204465
Test ilorazu wiarygodności: 0,010614			czułość modelu = 6,67%		
Pseudo R ² = 0,019462			swoistość modelu = 99,18%		

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Niewydolności cieśniowo-szyjkowa ponad ośmiokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego (tab. LIV).

Rozpatrzono wpływ cholestazy ciężarnych na ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. Rozkład w obu grupach i prawdopodobieństwo testowe zawarto w tablicy LV.

Tab. LV. Cholestaza ciężarnych i ocena istotności jej związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Cholestaza ciężarnych	grupa badana	grupa kontrolna	p
	7,4%	0,8%	0,009

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Stwierdzono istotny statystycznie związek między wystąpieniem cholestazy ciężarnych i porodem przedwczesnym (tab. LV).

W celu oceny cholestazy ciężarnych jako predyktora wystąpienia porodu przedwczesnego przeprowadzono regresję logistyczną – tablica LVI.

Tab. LVI. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem cholestazy ciężarnych

Wyszczególnienie	Ocena parametru β	p	OR	95% przedział	
Wyraz wolny	-0,077292	0,555551	0,92562	0,715849	1,196862
Cholestaza ciężarnych	2,274516	0,03225	9,723215	1,212419	77,97710
Test ilorazu wiarygodności: p = 0,005507			czułość modelu = 1 7,44%		
Pseudo R ² = 0,022872			swoistość modelu = 94,18%		

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Cholestaza ciężarnych niemal dziesięciokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego (tab. LVI).

Zbadano zależność konfliktu serologicznego z wystąpieniem porodu przedwczesnego. Uzyskane wyniki obrazuje tablica LVII.

Tab. LVII. Konflikt serologiczny i ocena istotności jego związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Konflikt serologiczny	grupa badana	grupa kontrolna	p
	0,8%	0,8%	0,749

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Stwierdzono brak istotnej statystycznie zależności między konfliktem serologicznym a porodem przedwczesnym (tab. LVII).

4.9. Patologie płodu

Badanymi czynnikami ryzyka porodu przedwczesnego były również patologie płodu (IUGR, makrosomia płodu). Rozkład w obu grupach i prawdopodobieństwo testowe zawarto w tablicy LVIII.

Tab. LVIII. Ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu oraz makrosomia płodu i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Choroba	grupa badana	grupa kontrolna	p
IUGR	17,4%	8,2%	0,016
Makrosomia płodu	4,9%	6,6%	0,386

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono natomiast istotnego związku porodu przedwczesnego z makrosomią płodu (tab. LVIII). Stwierdzono natomiast istotną statystycznie zależność między wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu a porodem przedwczesnym. Wyniki przeprowadzonej regresji logistycznej ukazuje tablica LIX.

Tab. LIX. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu

Wyszczególnienie	Ocena		OR	95% przedział	
	parametru β	p			
Wyraz wolny	-0,113329	0,410097	0,892857	0,681825	1,169207
IUGR lub hipotrofia (tak/nie)	0,855266	0,036108	2,352	1,056963	5,233772
Test ilorazu wiarygodności: p = 0,030782			czułość modelu = 17,36%		
Pseudo R ² = 0,013848			swoistość modelu = 85,44%		

Źródło: Badanie i opracowanie własne

IUGR powoduje ponad 2-krotne zwiększenie ryzyka porodu przedwczesnego (tab. LIX).

4.10. Patologie łożyska

Oceniono zależność między patologiami łożyska a wystąpieniem porodu przedwczesnego. Uzyskane wyniki prezentuje tablica LX.

Tab. LX. Patologie łożyska i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Patologia łożyska	grupa badana	grupa kontrolna	p
łożysko nisko schodzące	0,8%	0%	0,498
łożysko centralnie przodujące	0,8%	0%	0,498
łożysko brzeżnie przodujące	0,8%	0%	0,498
przedwczesne oddzielenie łożyska	0,8%	0%	0,498

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między występowaniem patologii łożyska a porodem przedwczesnym (tab. LX).

Jednym z czynników mogącym spowodować wystąpienie porodu przedwczesnego są krwawienia z dróg rodnych. Częstość ich występowania oraz prawdopodobieństwo testowe przedstawia poniższa tablica.

Tab. LXI. Krwawienia z dróg rodnych i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Krwawienia z dróg rodnych	grupa badana	grupa kontrolna	p
	32,2%	13,9%	<0,001

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Stwierdzono istotność związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego a krwawieniami z dróg rodnych (tab. LXI).

W celu identyfikacji krwawienia z dróg rodnych jako predyktora wystąpienia porodu przedwczesnego wykorzystano regresję logistyczną co ukazuje tablica LXII.

Tab. LXII. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem krwawień z dróg rodnych w ciąży

Wyszczególnienie	Ocena parametru β	p	OR	95% przedział	
Wyraz wolny	-0,247241	0,093415	0,78952	0,632982	1,140114
Krwawienie (tak/nie)	1,077589	0,000943	2,937590	1,269326	6,397643
Test ilorazu wiarygodności: p = 0,000614			czułość modelu = 32,32%		
Pseudo R ² = 0,062740			swoistość modelu = 86,12%		

Źródło: badanie i opracowanie własne

Krwawienia z dróg rodnych niemal trzykrotnie zwiększają ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego (tab. LXII).

4.11. Infekcje

W pracy uwzględniono następujące infekcje: układu oddechowego, dróg rodnych i układu moczowego. Rozkład w badanych grupach i prawdopodobieństwa testowe przedstawia poniższa tablica.

Tab. LXIII. Infekcje w obecnej ciąży i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Choroba	grupa badana	grupa kontrolna	p
infekcje układu oddechowego	47,1%	42,6%	0,241
infekcje dróg moczowych	26,4%	26,2%	0,490
infekcje dróg rodnych	50,4%	39,3%	0,042

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między wystąpieniem porodu przedwczesnego a infekcjami układu oddechowego i dróg moczowych. Istotny ze statystycznego punktu widzenia jest związek z infekcjami dróg rodnych (tab. LXIII). Infekcje dróg rodnych nie zwiększają natomiast w sposób istotny szanse wystąpienia porodu przedwczesnego (p=0,083468).

Wysunięto przypuszczenie, że toksoplazmoza i cytomegalia mogą mieć istotny związek z wystąpieniem porodu przedwczesnego. Uzyskane wyniki ilustruje tablica LXIV.

Tab. LXIV. Toksoplazmoza i cytomegalia i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Choroba	grupa badana	grupa kontrolna	p
Toksoplazmoza	0,8%	0%	0,504
Cytomegalia	0%	0,8%	0,496

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między toksoplazmozą i cytomegalią a porodem przedwczesnym (tab. LXIV).

4.12. Stres

Poddano analizie związek stresu z wystąpieniem porodu przedwczesnego co obrazuje tablica LXV.

Tab. LXV. Stres i ocena istotności ich związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego z uwzględnieniem przyczyn stresu

Przyczyna stresu	grupa badana	grupa kontrolna	p
zagrożenie ciąży	50,8%	14,9%	<0,001
złe warunki socjalno-bytowe	5,8%	0,8%	0,032
zła sytuacja w rodzinie	8,3%	9,8%	0,340
wykonywana praca	9,1%	13,1%	0,159

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Stres związany z zagrożeniem ciąży oraz złymi warunkami socjalno-bytowymi to czynniki istotnie statystycznie związane z wystąpieniem porodu przedwczesnego (tab. LXV). Dlatego też przeprowadzono regresję logistyczną. Uzyskane wyniki ujęto w tablicy LXVI.

Tab. LXVI. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem stresu wynikającego z zagrożenia ciąży

Wyszczególnienie	Ocena		OR	95% przedział	
	parametru β	p			
Wyraz wolny	-0,557192	0,000643	0,572816	0,415946	0,788847
Stres wynikający z zagrożenia ciąży (tak/nie)	1,777694	<0.000001	5,916196	3,19706	10,947987
Test ilorazu wiarygodności: p<0.000001			czułość modelu = 68,05%		
Pseudo R ² = 0,110216			swoistość modelu = 85,12%		

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Stres spowodowany zagrożeniem ciąży 6-krotnie zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego (tab. LXVI), natomiast stres wynikający ze złych warunków materialnych nie zwiększa w sposób istotny szansy wystąpienia porodu przedwczesnego (p= 0,062582).

4.13. Używki

Częstość palenia papierosów przed ciążą i w czasie ciąży oraz ich prawdopodobieństwa testowe zawarto w tablicy LXVII.

Tab. LXVII. Nikotynizm i ocena istotności jego związku z wystąpieniem porodu przedwczesnego

Nikotynizm	grupa badana	grupa kontrolna	p
Przed ciążą	22,2%	38,9%	0,003
W ciąży	8,6%	5,7%	0,273

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Większy udział palących kobiet przed ciążą wystąpił w grupie kontrolnej, zaś w czasie ciąży w grupie badanej. Związek palenia papierosów w ciąży z wystąpieniem porodu przedwczesnego jest statystycznie nieistotny (tab. LXVII).

4.14. Podsumowanie badanych czynników ryzyka PTB

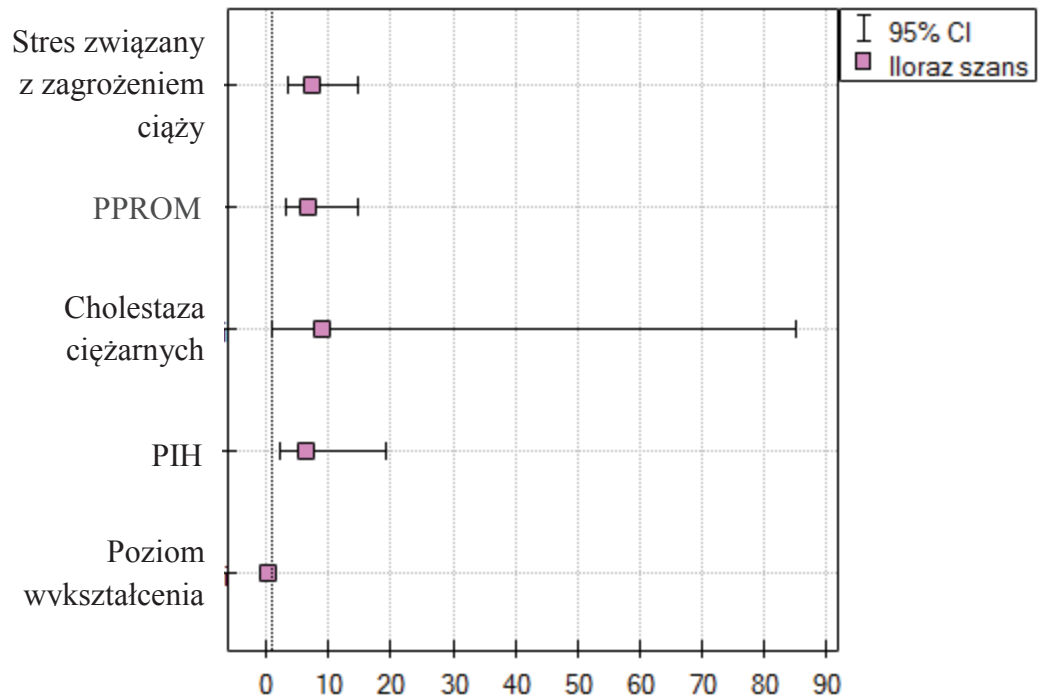
W wyniku przeprowadzonej analizy, której celem była identyfikacja istotnych predyktorów wystąpienia porodu przedwczesnego, do konstrukcji ostatecznego modelu wykorzystano: poziom wykształcenia, PIH, cholestazę ciężarnych, PPRM, a także stres związany z zagrożeniem ciąży. Uwzględniając wyżej wymienione czynniki otrzymano następujący model (tab. LXVIII, ryc. 50 i ryc. 51):

Tab. LXVIII. Wyniki estymacji modelu logitowego dla porodu przedwczesnego z uwzględnieniem wykształcenia, przedłużonego przedwczesnego pęknięcia błon płodowych oraz określonych chorób w czasie ciąży oraz stresu związanego z zagrożeniem ciąży

Wyszczególnienie	Ocena		OR	95% przedział	
	parametru β	p			
Wyraz wolny	1,675053	0,052249	5,339079	0,98383	28,974268
Poziom wykształcenia	-0,850216	0,000353	0,427323	0,268055	0,681222
PIH	1,857574	0,000972	6,408172	2,125041	19,324175
Cholestza ciężarnych	2,190375	0,056707	8,938563	0,939379	85,053925
PPROM	1,92149	0,000001	6,831131	3,153602	14,797154
Stres wynikający z zagrożenia ciąży (tak/nie)	1,976534	<0.000001	7,217684	3,565428	14,611139
Test ilorazu wiarygodności: p <0.000001		czułość modelu = 84,17%			
Pseudo R ² = 0,297611		swoistość modelu = 72,73%			

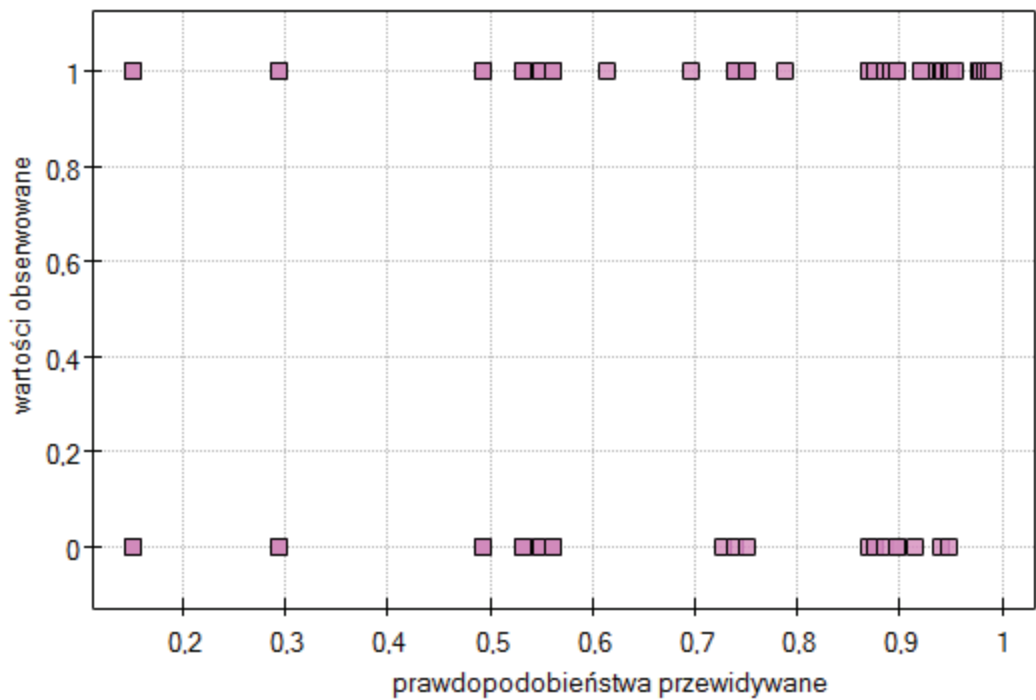
Źródło: Badanie i opracowanie własne

Ryc. 50. Wartości OR i przedziały ufności predyktorów porodu przedwczesnego



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Ryc. 51. Wartości obserwowane i prawdopodobieństwa predyktorów porodu przedwczesnego

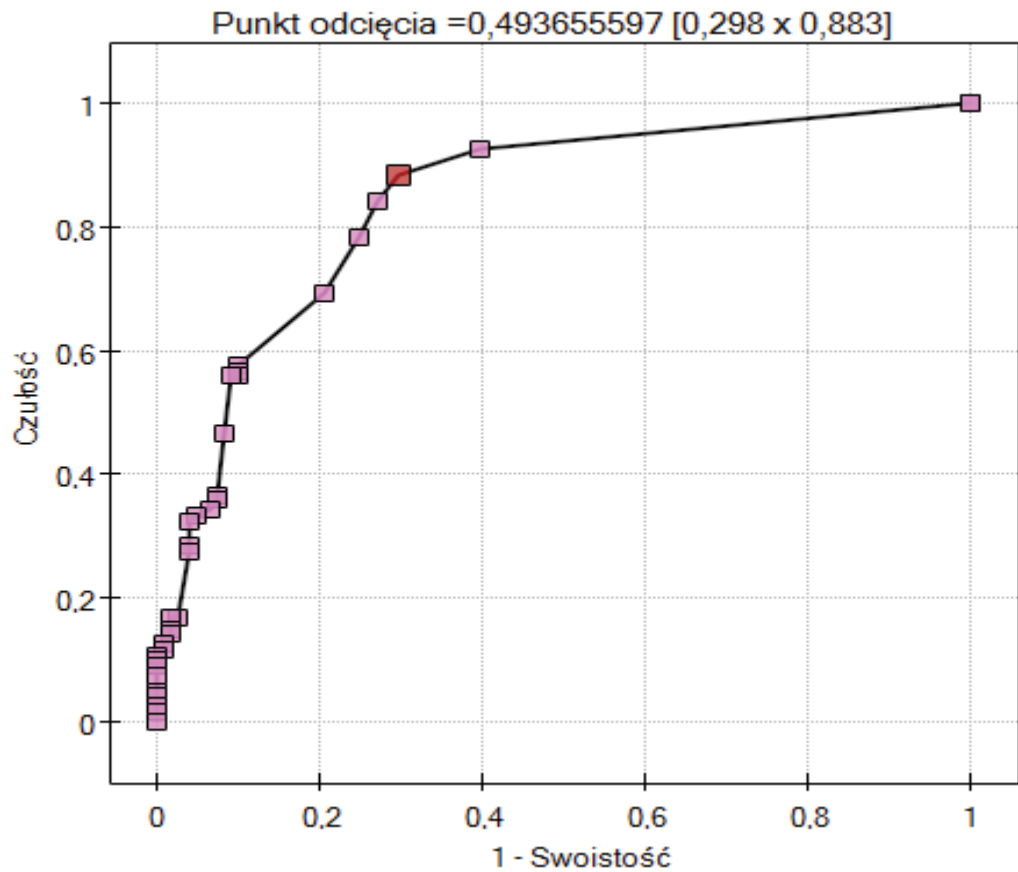


Źródło: Badanie i opracowanie własne

Jakość dopasowania modelu jest zadowalająca, model jest istotny statystycznie, wszystkie zmienne uwzględnione w modelu wywierają istotny wpływ na wystąpienie porodu przedwczesnego (w przypadku cholestazy ciężarnych wynik można przyjąć jako istotny statystycznie). Szansa wystąpienia porodu przedwczesnego u kobiety, u której wystąpiło przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PPROM) jest niemal 7-krotnie większa niż u kobiety, u której on nie wystąpił. Szansa wystąpienia porodu przedwczesnego u kobiety z PIH jest ponad 6-krotnie większa niż u kobiety, u której on nie wystąpił. Stres związany z zagrożeniem ciąży 7-krotnie zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego, a wystąpienie cholestazy ciężarnych niemal 9-krotnie. Wraz ze wzrostem wykształcenia matki maleje natomiast ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. Średnia szansa wystąpienia porodu przedwczesnego u kobiety z danym poziomem wykształcenia stanowi 0,43 części szansy w porównaniu z kobietą o niższym wykształceniu.

Przedstawiony wyżej model można wykorzystać do prognozowania wystąpienia porodów przedwczesnych. Pole pod krzywą AUC wynosi 0,842 i jest istotnie większe od 0,5 ($p < 0,000001$). Klasyfikacja na podstawie punktu przecięcia 0,4934 daje 78,42% przypadków zaklasyfikowanych poprawnie, z czego zaklasyfikowanych poprawnie wartości „tak” jest 84,17% (czułość [95% CPI] = [76,38%; 90,19%]), wartości „nie” jest 72,73% (swoistość [95% CPI] = [63,88%; 80,43%]) co przedstawia rycina 52.

Ryc. 52. Krzywa ROC dla chorób w ciąży (punkt przecięcia 0,494, p<0,0001)



Źródło: Badanie i opracowanie własne

Klasyfikacja na podstawie modelu jest zadowalająca, można zatem wyliczyć prognozowaną wartość zmiennej zależnej dla dowolnie zadanych warunków. Prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego można oszacować na podstawie wzoru:

P (poród przedwczesny = tak | PIH, Cholestaza, PPRM, Stres, Poziom

$$\text{wykształcenia}) = \frac{e^{1,6750 + 1,8575\text{PIH}_{(0,1)} + 2,1904\text{Cho}_{(0,1)} + 1,9215\text{PPROM}_{(0,1)} + 1,9765\text{Stres}_{(0,1)} - 0,8502\text{W}_k(1-4)}}{1 - e^{1,6750 + 1,8575\text{PIH}_{(0,1)} + 2,1904\text{Cho}_{(0,1)} + 1,9215\text{PPROM}_{(0,1)} + 1,9765\text{Stres}_{(0,1)} - 0,8502\text{W}_k(1-4)}}$$

Oszacowane prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego z uwzględnieniem różnych kombinacji w/w zmiennych przedstawia tablica LXIX.

Tab. LXIX. Prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego z uwzględnieniem wykształcenia (podstawowego i wyższego), określonych chorób w czasie ciąży oraz stresu związanego z zagrożeniem ciąży

Patologia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
PIH	1	1	1	1	0
Cholestaza ciężarnych	1	1	1	0	1
PPROM	1	1	0	1	1
Stres	1	0	1	1	1
Wykształcenie podstawowe	0,99984	0,999906	0,99894	0,99861	0,99900
Wykształcenie wyższe	0,99801	0,98585	0,98660	0,98253	0,98741

Patologia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
PIH	1	1	0	1	0	0
Cholestaza ciężarnych	1	0	1	0	1	0
PPROM	0	1	1	0	0	1
Stres	0	0	0	1	1	1
Wykształcenie podstawowe	0,99241	0,99009	0,99287	0,99061	0,99325	0,99119
Wykształcenie wyższe	0,91069	0,88628	0,91576	0,89171	0,91991	0,89773

Patologia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
PIH	0	0	0	1	0
Cholestaza ciężarnych	0	0	1	0	0
PPROM	0	1	0	0	0
Stres	1	0	0	0	0
Wykształcenie podstawowe	0,94275	0,93971	0,95326	0,93598	0,69526
Wykształcenie wyższe	0,56235	0,54876	0,61410	0,53289	0,151124

Źródło: Badanie i opracowanie własne

4.15. Rokowania noworodków

Aby określić, który z istotnych statystycznie czynników ryzyka porodu przedwczesnego mógłby mieć wpływ na rokowanie noworodka podzielono noworodki na trzy grupy: dobre, średnie i złe rokowniczo. Do noworodków o złym rokowaniu zakwalifikowano te, u których stosowano wentylację mechaniczną oraz które zmarły. Noworodki, u których stwierdzono takie patologie jak: zaburzenia oddychania, cechy niedojrzałości OUN oraz IVH

stwierdzone w USG przeciętnym, noworodki które wymagały przetoczenia preparatów krwiopochodnych oraz reanimacji, a także noworodki hospitalizowane dłużej niż 30 dni zakwalifikowano do średnich rokowniczo. Pozostałe noworodki zakwalifikowano jako rokowniczo dobre. Obliczenia, dokonane na podstawie poniższych tablic, potwierdzają trafność takiego podziału.

Tab. LXX. Struktura urodzeń wczesnych według rokowania

Rokowanie	dobre		średnie		złe	
	liczba	udział (w %)	liczba	udział (w %)	liczba	udział (w %)
	69	57,0%	40	33,1%	12	9,9%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wśród urodzeń wczesnych stwierdzono 69 urodzeń (57,0%) o rokowaniu dobrym, 40 urodzeń (33,1%) o rokowaniu średnim i 12 urodzeń (9,9%) o rokowaniu złym (tab. LXX).

Tab. LXXI. Urodzenia wczesne według tygodnia urodzenia a rokowania

Tydzień	dobre		średnie		złe	
	liczba	udział (w %)	liczba	udział (w %)	liczba	udział (w %)
23	0	0,0%	0	0,0%	2	16,7%
24	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
25	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
26	1	1,4%	0	0,0%	2	16,7%
27	0	0,0%	0	0,0%	2	16,7%
28	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%
29	0	0,0%	2	5,0%	1	8,3%
30	0	0,0%	3	7,5%	1	8,3%
31	0	0,0%	4	10,0%	0	0,0%
32	0	0,0%	3	7,5%	2	16,7%
33	1	1,4%	2	5,0%	0	0,0%
34	4	5,8%	10	25,0%	0	0,0%
35	9	13,0%	9	22,5%	0	0,0%
36	19	27,5%	3	7,5%	1	8,3%
37	35	50,7%	4	10,0%	0	0,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Urodzenia o rokowaniu dobrym wystąpiły głównie między 33. a 37. tygodniem ciąży, z czego 50,7% w 37. tygodniu a jedno w 26. tygodniu. Urodzenia o rokowaniu średnim odbyły się między 29. a 37. tygodniem ciąży, z czego niemal połowa w 34. i 35. tygodniem ciąży. Urodzenia o rokowaniu złym miały miejsce między 23. a 36. tygodniem, a najwięcej między 26. a 30. tygodniem ciąży. Stwierdzono, że rozkłady urodzeń według tygodnia urodzenia dla noworodków o rokowaniu dobrym i średnim oraz złym różnią się istotnie ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat=120,981, $p < 0,001$) (tab. LXXI).

Tab. LXXII. Zgony wśród urodzeń wczesnych a rokowania

Wyszczególnienie	rokowanie			Ogółem
	dobrze	średnie	złe	
urodzenie wczesne ogółem	69	40	12	121
noworodki, które przeżyły do momentu wypisania ze szpitala	67	39	5	111
zgon w trakcie pobytu w szpitalu	0	0	6	6
brak danych - przeniesienie do innego szpitala	2	1	1	4

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Zgony wystąpiły jedynie wśród noworodków/niemowląt o złym rokowaniu, stwierdzono ich 6 (tab. LXXII).

Tab. LXXIII. Zgony według doby w której wystąpił i tygodnia urodzenia

Doba zgonu	Tydzień urodzenia	Liczba dzieci
1	27 i 29	2
2	23	1
3	23	1
8	26	1
35	32	1
Razem	X	6

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Zgony noworodków objęły urodzenia między 23. a 32. tygodniem ciąży. Wśród zgonów odnotowano 2 w pierwszej dobie życia, a najpóźniejszy zgon wystąpił w 35. dobie życia (tab. LXXIII).

Tab. LXXIV. Urodzenia wczesne według płci dziecka a rokowania

Płeć	dobrze		średnie		złe	
	liczba	udział (w %)	liczba	udział (w %)	liczba	udział (w %)
Dziewczynka	38	55,1%	18	45,0%	10	83,3%
Chłopiec	31	44,9%	22	55,0%	2	16,7%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wśród urodzeń o rokowaniu dobrym chłopcy stanowili 44,9% (31), o rokowaniu średnim 55,0% (22) i 16,7% (2) o rokowaniu złym. Stwierdzono istotny statystycznie związek między płcią a rokowaniem (chi kwadrat = 5,489; p=0,032) (tab. LXXIV).

Tab. LXXV. Waga (g) urodzeń wczesnych według rokowania

Rokowanie	Liczba	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
dobrze	69	2780,2	2760,0	492,1	1710,0	3980,0
średnie	40	2090,0	2155,0	731,6	870,0	3520,0
złe	12	965,0	915,0	515,2	480,0	2420,0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Średnia waga urodzeniowa noworodków o rokowaniu dobrym wynosiła 2780 g (± 492 g), o rokowaniu średnim 2090 g (± 732 g) i 965 g (± 915 g) w przypadku noworodków o rokowaniu złym (tab. LXXV). Stwierdzono istotne różnice w poziomie wagi urodzeniowej noworodków o różnym rokowaniu. Waga noworodków o rokowaniu dobrym była istotnie statystycznie wyższa od wagi noworodków o rokowaniu średnim ($t=5,311$, $p<0,001$), a waga noworodków o rokowaniu średnim była istotnie wyższa od wagi dzieci o rokowaniu złym ($t=5,971$, $p<0,001$).

Tab. LXXVI. Średnia waga (g) urodzeniowa wcześniaków według tygodnia urodzenia i rokowania

Tydzień	Dobre	Średnie	Złe
23	-	-	490,0
26	2490,0	-	840,0
27	-	-	875,0
28	-	-	930,0
29	-	1250,0	620,0
30	-	1463,3	1100,0
31	-	1432,0	-
32	-	1813,3	1050,0
33	2420,0	1350,0	-
34	2168,7	2083,0	-
35	2568,9	2802,0	-
36	2668,7	2670,0	-
37	2983,6	2195,0	-

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Obserwowano istotną statystycznie dodatnią korelację między tygodniem urodzenia a wagą urodzeniową ($p < 0,001$) (tab. LXXVI).

Tab. LXXVII. Liczba punktów w skali Apgar urodzeń wczesnych według rokowania

Rokowanie		Apgar 1'	Apgar 2'	Apgar 5'	Apgar 10'
dobrze	Ważne	69	10	21	6
	N				
	Braki danych	0	59	48	63
	Średnia	8,4	8,2	8,8	9,0
	Mediana	8,0	8,0	9,0	9,0
	Odchylenie standardowe	1,0	0,6	0,8	0,6
	Minimum	6,0	7,0	7,0	8,0
	Maksimum	10,0	9,0	10,0	10,0
średnie	Ważne	40	17	23	5
	N				
	Braki danych	0	23	17	37
	Średnia	6,6	5,9	7,8	7,8
	Mediana	7,0	6,0	8,0	8,0
	Odchylenie standardowe	1,5	2,0	0,9	0,4
	Minimum	4,0	2,0	6,0	7,0
	Maksimum	9,0	9,0	10,0	8,0
złe	Ważne	12	11	7	1
	N				
	Braki danych	0	1	5	11
	Średnia	3,3	4,8	5,3	4,0
	Mediana	3,0	5,0	5,0	4,0
	Odchylenie standardowe	2,1	2,3	2,0	0
	Minimum	1,0	0,0	2,0	4,0
	Maksimum	7,0	8,0	8,0	4,0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

W przypadku Apgar 1' średni wynik dla urodzeń o rokowaniu dobrym wynosił 8,4 pkt. ($\pm 1,0$ pkt.) i był statystycznie istotnie wyższy niż dla urodzeń

o rokowaniu średnim, dla których wynosił 6,6 pkt. ($\pm 1,5$ pkt.) ($t= 6,601$; $p<0,001$). Wynik dla urodzeń o rokowaniu złym wynosił 3,3 pkt. ($\pm 2,1$ pkt.) był istotnie niższy niż dla urodzeń o rokowaniu średnim ($t= 5,984$; $p<0,001$).

W przypadku Apgar 2' średni wynik dla urodzeń o rokowaniu dobrym wynosił 8,2 pkt. ($\pm 0,6$ pkt.) i był statystycznie istotnie wyższy niż dla urodzeń o rokowaniu średnim, dla których wynosił 5,9 pkt. ($\pm 2,0$ pkt.) ($t= 3,543$; $p<0,001$). Wynik dla urodzeń o rokowaniu złym wynosił 4,8 pkt. ($\pm 2,3$ pkt.) i nie różnił się istotnie statystycznie od wyniku dla urodzeń o rokowaniu średnim ($t= 1,252$; $p<0,226$).

W przypadku Apgar 5' średni wynik dla urodzeń o rokowaniu dobrym wynosił 8,8 pkt. ($\pm 0,8$ pkt.) i był statystycznie istotnie wyższy niż dla urodzeń o rokowaniu średnim, dla których wynosił 7,8 pkt. ($\pm 0,9$ pkt.) ($t= 3,830$; $p<0,001$). Wynik dla urodzeń o rokowaniu złym wynosił 5,3 pkt. ($\pm 2,0$ pkt.) i był istotnie niższy niż od wyniku dla urodzeń o rokowaniu średnim ($t= 3,231$; $p=0,007$).

W przypadku Apgar 10' średni wynik dla urodzeń o rokowaniu dobrym wynosił 9,0 pkt. ($\pm 0,6$ pkt.) i był statystycznie istotnie wyższy niż dla urodzeń o rokowaniu średnim, dla których wynosił 7,8 pkt. ($\pm 0,4$ pkt.) ($t= 3,553$; $p<0,003$). Wynik dla urodzeń o rokowaniu złym wynosił 4,0 pkt. ($\pm 0,0$ pkt.), badaniu poddano jednego noworodka (tab. LXXVII).

Tab. LXXVIII. Długość pobytu (dni) w szpitalu noworodków urodzonych przedwcześnie a rokowanie

Rokowanie	Liczba	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
dobrze	67*	8,6	8	4,6	0	27
średnie	39**	27,2	23	16,8	6	59
złe	5***	60,0	69	26,6	15	83

Źródło: Badanie i opracowanie własne

*brak danych o 2 noworodkach, **brak danych o 2 noworodku, *** 6 zgonów

Średnia długość hospitalizacji noworodków o rokowaniu dobrym wynosiła 8,6 dni ($\pm 4,6$ dni) i była istotnie krótsza, niż noworodków o rokowaniu średnim 27,2 dni ($\pm 16,8$ dni) ($t=8,533$, $p<0,001$). Średnia długość hospitalizacji noworodków o rokowaniu złym wynosiła 60,0 dni ($\pm 26,6$ dni) i była istotnie

statystycznie dłuższa, niż noworodków o rokowaniu średnim ($t=3,834$, $p=0,001$) (tab. LXXVIII).

Tab. LXXIX. Umieszczenie w inkubatorze noworodków urodzonych przedwcześnie a rokowanie

Inkubator		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie	liczebność	22	1	0	23
	%	31,9%	2,5%	0,0%	19,0%
tak	liczebność	47	39	12	98
	%	68,1%	97,5%	100,0%	81,0%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Spośród noworodków o rokowaniu dobrym w inkubatorze umieszczono 68,1% (47) noworodków, o rokowaniu średnim umieszczono w inkubatorze 97,5% (40) noworodków oraz wszystkie o rokowaniu złym (tab. LXXIX). Związek między pobytem w inkubatorze a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia ($\chi^2 = 17,328$; $p < 0,001$).

Tab. LXXX. Długość pobytu (dni) w inkubatorze noworodków urodzonych przedwcześnie a rokowanie

Rokowanie	Liczba	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
dobrze	45*	2,1	1,0	2,7	0,0	11,0
średnie	39**	15,9	10,0	16,1	0,0	62,0
złe	5***	44,8	55,0	21,7	7,0	58,0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

*brak danych o 2 noworodkach, **brak danych o 1 noworodku, *** 7 zgonów

Średnia długość pobytu w inkubatorze noworodków o rokowaniu dobrym wynosiła 2,1 dni ($\pm 2,7$ dnia), o rokowaniu średnim 15,9 dni ($\pm 16,1$ dni) i 44,8 dni ($\pm 21,7$ dnia) w przypadku noworodków o rokowaniu złym (tab. LXXX).

Stwierdzono istotne statystycznie różnice między rozkładami dni pobytu w inkubatorze (chi kwadrat = 52,978; $p < 0,001$).

Tab. LXXXI. Zaburzenia adaptacji w grupie badanej a rokowanie

Zaburzenie adaptacji		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie wystąpiły	liczba	24	0	0	24
	%	34,8%	0,0%	0,0%	20,0%
Wystąpiły	liczba	44	40	12	96
	%	63,8%	100,0%	100,0%	79,3%
brak danych	liczba	1	0	0	1
	%	1,4%	0,0%	0,0%	0,8%
Ogółem	liczba	69	40	10	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Zaburzenia adaptacji stwierdzono wśród 63,8% (44) urodzeń o rokowaniu dobrym, u wszystkich noworodków o rokowaniu średnim i u wszystkich o rokowaniu złym (tab. LXXXI). Związek między zaburzeniem adaptacji a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 23,747; $p < 0,001$).

Tab. LXXXII. Zaburzenia oddychania w grupie badanej a rokowanie

Zaburzenia oddychania		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie wystąpiły	liczebność	67	17	1	85
	%	97,1%	42,5%	8,3%	70,2%
Wystąpiły	liczebność	0	23	11	34
	%	0,0%	57,5%	91,7%	28,1%
brak danych	liczebność	2	0	0	2
	%	2,9%	0,0%	0,0%	1,7%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Zaburzenia oddychania stwierdzono u 57,5% (23) urodzeń przedwczesnych o rokowaniu średnim i u 91,7% (11) noworodków o rokowaniu złym (tab. LXXXII). Związek między zaburzeniem oddychania a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 66,611; $p < 0,001$).

Tab. LXXXIII. Zastosowanie tlenoterapii biernej w grupie badanej a rokowanie

Tlenoterapia bierna		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stosowano	liczebność	42	4	1	47
	%	60,9%	10,0%	8,3%	38,8%
Stosowano	liczebność	25	36	6	67
	%	36,2%	90,0%	50,0%	55,4%
brak danych	liczebność	2	0	1	3
	%	2,9%	0,0%	8,3%	2,5%
wczesny zgon	liczebność	0	0	4	4
	%	0,0%	0,0%	33,4%	3,3%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Tlenoterapię bierną zastosowano u 36,2% (25) noworodków przedwcześnie urodzonych o rokowaniu dobrym, u 90,0% (36) noworodków o rokowaniu średnim i u 50,0% noworodków (6) o rokowaniu złym (tab. LXXXIII). Związek między stosowaniem tlenoterapii biernej a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 72,384; $p < 0,001$).

Tab. LXXXIV. Długość stosowania tlenoterapii biernej (dni) w grupie badanej a rokowanie

Rokowanie	Liczba	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
dobrze	25	1,5	1,0	0,7	1,0	3,0
średnie	35*	4,0	2,0	4,1	1,0	20,0
złe	6	12,8	14,0	8,8	3,0	21,0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

*brak danych o 1 noworodku,

U noworodków przedwcześnie urodzonych o rokowaniu dobrym tlenoterapię bierną stosowano średnio 1,5 dnia ($\pm 0,7$ dnia). Średni okres

stosowania tlenoterapii u noworodków o rokowaniu średnim wynosił 4 dni ($\pm 4,1$ dni), zaś o rokowaniu złym 12,8 dni ($\pm 8,8$ dnia) (tab. LXXXIV). Rozkłady czasu stosowania tlenoterapii między badanymi grupami rokowania różnią się statystycznie (chi kwadrat = 23,862; $p < 0,001$).

Tab. LXXXV. Zastosowanie CPAP w grupie badanej a rokowanie

CPAP		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stosowano	liczebność	66	25	3	94
	%	95,7%	62,5%	25,0%	77,7%
Stosowano	liczebność	1	14	5	20
	%	1,4%	35,0%	41,7%	16,5%
brak danych	liczebność	2	1	0	3
	%	2,9%	2,5%	0,0%	2,5%
wczesny zgon	liczebność	0	0	4	4
	%	0,0%	0,0%	33,3%	3,3%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wspomaganie oddychania pod postacią CPAP zastosowano u 1,4% (1) noworodków urodzonych przedwcześnie o rokowaniu dobrym, u 35,0% (14) noworodków o rokowaniu średnim i u 41,7% (5) noworodków o rokowaniu złym (tab. LXXXV). Związek między stosowaniem CPAP a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 67,359; $p < 0,001$).

Tab. LXXXVI. Długość stosowania CPAP (dni) w grupie badanej a rokowanie

Rokowanie	Liczba	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
dobrze	1	1	1	0	1	1
średnie	14	2,5	2,5	1,3	1	4
złe	4*	4,3	4,0	0,5	4	5

Źródło: Badanie i opracowanie własne
*brak danych o 1 noworodku

U noworodka urodzonego przedwcześnie o rokowaniu dobrym CPAP stosowano średnio 1 dzień. Średni okres stosowania CPAP u noworodków o rokowaniu średnim wynosi 2,5 dnia ($\pm 1,3$ dnia), zaś o rokowaniu złym 4,3 dnia ($\pm 0,5$ dnia) (tab. LXXXVI). Średni okres stosowania CPAP u noworodków o rokowaniu złym jest istotnie statystycznie dłuższy niż noworodków o rokowaniu średnim ($t=4,249$ $p<0,001$).

Tab. LXXXVII. Respiratoroterapia w grupie badanej a rokowanie

Respiratoroterapia		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stosowano	liczebność	67	39	0	106
	%	97,1%	97,5%	0,0%	87,6%
Stosowano	liczebność	0	0	12	12
	%	0,0%	0,0%	100,0%	9,9%
brak danych	liczebność	2	1	0	3
	%	2,9%	2,5%	0,0%	2,5%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Respirator zastosowano jedynie u wszystkich noworodków przedwcześnie urodzonych o rokowaniu złym (tab. LXXXVII). Związek między stosowaniem respiratora a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 121,000; $p<0,001$).

Tab. LXXXVIII. Długość stosowania respiratoroterapii (dni) w grupie badanej a rokowanie

Rokowanie	Liczba	Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
dobrze	0	0	0	0	0	0
średnie	0	0	0	0	0	0
złe	6*	13,8	8,5	19,1	1,0	52,0

Źródło: Badanie i opracowanie własne

*brak danych o 6 noworodkach

Średni czas stosowania respiratoroterapii u noworodków przedwcześnie urodzonych o rokowaniu złym wynosił 13,8 dni ($\pm 19,1$ dni), najdłuższej stosowano ją 52 dni (tab. LXXXVIII).

Tab. LXXXIX. Zastosowanie reanimacji w grupie badanej a rokowanie

Reanimacja		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stosowano	liczebność	67	30	1	98
	%	97,1%	75,0%	8,3%	81,0%
Stosowano	liczebność	0	9	11	20
	%	0,0%	22,5%	91,7%	16,5%
brak danych	liczebność	2	1	0	3
	%	2,9%	2,5%	0,0%	2,5%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Reanimację przeprowadzono u 22,5% (9) noworodków przedwcześnie urodzonych o rokowaniu średnim i u 91,7% (11) noworodków o rokowaniu złym. Nie przeprowadzono reanimacji u noworodków o rokowaniu dobrym (tab. LXXXIX). Związek między stosowaniem reanimacji a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 62,306; $p < 0,001$).

Tab. XC. RTG klatki piersiowej w grupie badanej a rokowanie

RTG klatki piersiowej		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie wykonano	liczebność	40	0	0	40
	%	58,0%	0,0%	0,0%	33,1%
Wykonano	liczebność	27	40	10	77
	%	39,1%	100,0%	83,3%	63,6%
brak danych	liczebność	2	0	0	2
	%	2,9%	0,0%	0,0%	1,7%
wczesny zgon	liczebność	0	0	2	2
	%	0,0%	0,0%	16,7%	1,7%
Ogółem	liczebność	69	42	14	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

RTG klatki piersiowej wykonano u 39,1% (27) noworodków przedwcześnie urodzonych o rokowaniu dobrym, u wszystkich noworodków o rokowaniu średnim i u 83,3% (10) o rokowaniu złym (tab. XC). U 2 noworodków o rokowaniu złym, u których nie wykonano RTG klatki piersiowej wystąpił wczesny zgon. Związek między wykonywaniem RTG klatki piersiowej a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 65,374; $p < 0,001$).

Tab. XCI. Stopień zaburzeń oddychania (RDS) w grupie badanej a rokowanie

Stopień RDS		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
Nie stwierdzono RDS					
	liczebność	27	26	1	54
	%	100%	65,0%	10,0%	70,1%
1	liczebność	0	9	1	10
	%	0,0%	22,5%	10,0%	13,0%
2	liczebność	0	4	3	7
	%	0,0%	10,0%	30,0%	9,1%
3	liczebność	0	0	2	2
	%	0,0%	0,0%	16,7%	2,6%
4	liczebność	0	0	2	2
	%	0,0%	0,0%	20,0%	2,6%
brak danych					
	liczebność	0	1	1	2
	%	0,0%	2,5%	10,0%	2,6%
ogółem					
	liczebność	27	40	10	77
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

U żadnego z noworodków przedwcześnie urodzonych z rokowaniem dobrym, u których wykonano RTG klatki piersiowej, nie stwierdzono RDS. U noworodków o rokowaniu średnim RDS stwierdzono u 32,0% (13) noworodków, z czego większość stopnia 1. U noworodków o złym rokowaniu RDS stwierdzono u 90,0% (8) noworodków, najczęściej stopnia 2. Jedynie w tej grupie stwierdzono RDS stopnia 3. i 4. (tab. XCI). Związek między stopniem RDS a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 51,582; $p < 0,001$).

Tab. XCII. USG przeziemiączkowe w grupie badanej a rokowanie

USG przeziemiączkowe		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie wykonano	liczebność	18	0	0	18
	%	26,1%	0,0%	0,0%	14,9%
Wykonano	liczebność	49	40	9	98
	%	71,0%	100,0%	75,0%	81,0%
brak danych	liczebność	2	0	0	2
	%	2,9%	0,0%	0,0%	1,7%
wczesny zgon	liczebność	0	0	3	3
	%	0,0%	0,0%	25,0%	2,5%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

USG przeziemiączkowe wykonano u 71,0% (49) noworodków przedwcześnie urodzonych o rokowaniu dobrym, u wszystkich noworodków o rokowaniu średnim i u 75,0% (9) o rokowaniu złym. U 3 noworodków o rokowaniu złym, u których nie wykonano USG przeziemiączkowego wystąpił wczesny zgon (tab. XCII). Związek między wykonywaniem USG przeziemiączkowego a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 45,008; $p < 0,001$).

Tab. XCIII. Patologie stwierdzone w USG przeziemiączkowe w grupie badanej a rokowanie

Patologia		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	43	18	0	61
	%	87,8%	45,0%	0,0%	63,5%
Stwierdzono	liczebność	6	21	9	36
	%	12,2%	52,5%	100,0%	36,7%
brak danych	liczebność	0	1	0	1
	%	0,0%	2,5%	0,0%	1,0%
Ogółem	liczebność	49	40	9	98
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

U 36,7% (36) noworodków przedwcześnie urodzonych, u których wykonano USG przeziemiączkowym stwierdzono patologie. Patologie stwierdzono u wszystkich noworodków o złym rokowaniu (tab. XCIII), u 52,5% (21) noworodków o średnim rokowaniu i tylko u 12,2% (6) noworodków o rokowaniu dobrym. Związek między wystąpieniem patologii mózgowia a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 35,130; $p < 0,001$).

Tab. XCIV. Rodzaj patologii stwierdzonej w USG przeziemiączkowym w grupie badanej a rokowanie

Patologie	rokowanie			Ogółem
	dobrze	średnie	złe	
cechy niedojrzałości	0	10	6	16
krwawienie dokomorowe (IVH)	0	2	4	6
krwiak podkostnowy	0	0	1	1
torbiel/torbiele	5	4	0	9
torbiel/torbiele i asymetria układu komorowego	0	2	0	2
hipoplazja/agenezja ciała modzelowatego	0	1	0	1
hipoplazja/agenezja ciała modzelowatego, porowatość mózgu, poszerzony układ komorowy	0	0	1	1
asymetria układu komorowego	1	7	2	10
asymetria układu komorowego i poszerzony układ komorowy	0	0	1	1
wodogłowie pokrwtoczne	0	0	1	1
brak danych	0	1	0	1

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wśród noworodków przedwcześnie urodzonych, u których wykonano USG przeziemiączkowe najczęściej występującą patologią były cechy niedojrzałości. Zaobserwowane je u 16 noworodków, z czego u 6 noworodków o złym rokowaniu. Asymetrię układu komorowego stwierdzono u 10 noworodków zaś torbiele mózgowia u 9. Torbiele najczęściej obserwowano u noworodków

o rokowaniu dobrym, zaś asymetrię układu komorowego u noworodków o rokowaniu średnim (tab. XCIV).

Tab. XCV. Cechy niedojrzałości w USG przeziemiączkowym w grupie badanej a rokowanie

Cechy niedojrzałości w USG		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	49	30	3	82
	%	100,0%	75,0%	33,3%	83,7%
Stwierdzono	liczebność	0	10	6	16
	%	0,0%	25,0%	66,7%	16,3%
Ogółem	liczebność	49	40	9	98
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Cechy niedojrzałości mózgowia stwierdzono u 25% (10) noworodków o rokowaniu średnim i u 66,7% (6) o rokowaniu złym (tab. XCV), nie stwierdzono u żadnego noworodka o rokowaniu dobrym. Związek między występowaniem cech niedojrzałości mózgowia a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 28,459; $p < 0,001$).

Tab. XCVI. Krwawienie dokomorowe (IVH) w grupie badanej a rokowanie

Krwawienie dokomorowe (IVH)		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	49	38	5	92
	%	100,0%	95,0%	55,6%	93,9%
Stwierdzono	liczebność	0	2	4	6
	%	0,0%	5,0%	44,4%	6,1%
Ogółem	liczebność	49	40	9	98
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Krwawienie dokomorowe (IVH) zaobserwowano u 5,0% (2) wcześniaków o rokowaniu średnim i u 44,4% (4) o rokowaniu złym (tab. XCVI). U noworodków o dobrym rokowaniu nie zaobserwowano krwawienia dokomorowego (IVH). Związek między IVH a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 26,729; p<0,001).

Tab. XCVII. USG jamy brzusznej w grupie badanej a rokowanie

USG jamy brzusznej		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie wykonano	liczebność	18	0	0	18
	%	26,1%	0,0%	0,0%	14,9%
Wykonano	liczebność	49	40	8	97
	%	71,0%	100,0%	66,7%	80,2%
brak danych	liczebność	2	0	0	2
	%	2,9%	0,0%	0,0%	1,7%
wczesny zgon	liczebność	0	0	4	4
	%	0,0%	0,0%	33,3%	3,3%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

USG jamy brzusznej wykonano u 71% (49) noworodków przedwcześnie urodzonych o rokowaniu dobrym, u wszystkich o rokowaniu średnim i praktycznie u wszystkich o rokowaniu złym (z wyjątkiem wczesnego zgonu) (tab. XCVII). Związek między wykonaniem USG jamy brzusznej a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 15,289; p<0,001).

Tab. XCVIII. Patologia stwierdzona w USG jamy brzusznej w grupie badanej a rokowanie

Patologia		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	45	35	4	84
	%	91,8%	87,5%	75,0%	86,6%
Stwierdzono	liczebność	4	4	3	11
	%	7,2%	10%	37,5%	11,3%
brak danych	liczebność	0	1	1	2
	%	0,0%	2,5%	12,5%	2,1%
Ogółem	liczebność	49	40	8	97
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wśród wcześniaków, u których wykonano USG jamy brzusznej u 11,3% (11) stwierdzono patologie. U noworodków z rokowaniem złym patologie stwierdzono u 37,5% (3) noworodków, z rokowaniem średnim u 10,0% (4) i 7,2% (4) z rokowaniem dobrym (tab. XCVIII). Związek między rokowaniem a wystąpieniem patologii jamy brzusznej jest istotny statystycznie (chi kwadrat = 7,314; p=0,013).

Tab. XCIX. Rodzaje patologii USG jamy brzusznej w grupie badanej a rokowanie

Rodzaje patologii	rokowanie			Ogółem
	dobrze	średnie	złe	
patologie nerek	4	3	2	9
powiększona wątroba	0	1	0	1
wodniak jądra	0	0	1	1
krwiak nadnercza	4	3	1	8
brak danych	0	1	1	2

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Najczęstszymi patologiami stwierdzonymi w USG jamy brzusznej były: patologia nerek – 9 noworodków oraz krwihak nadnercza – 8 noworodków, które wystąpiły głównie u noworodków z dobrym rokowaniem (tab. XCIX).

Tab. C. Patologia nerki/nerek w USG jamy brzusznej w grupie badanej a rokowanie

Patologia nerki/nerek w USG		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	45	36	5	86
	%	91,8%	90,0%	62,5%	88,6%
Stwierdzono	liczebność	4	3	2	9
	%	7,2%	7,5%	25,0%	9,3%
brak danych	liczebność	0	1	1	2
	%	0,0%	2,5%	12,5%	2,1%
Ogółem USG jamy brzusznej	liczebność	49	40	8	97
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wśród 97 wcześniaków, którym wykonano USG jamy brzusznej patologię nerek stwierdzono u 9 noworodków, z czego 4 wśród noworodków o rokowaniu dobrym, 3 u noworodków o rokowaniu średnim i 2 złym (tab. C). Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku między patologią nerek a rokowaniem ($\chi^2 = 4,034$; $p=0,067$).

Tab. CI. Echo serca w grupie badanej a rokowanie

Echo serca		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie wykonano	liczebność	56	24	2	82
	%	81,2%	60,0%	16,7%	67,8%
Wykonano	liczebność	12	15	4	31
	%	17,4%	37,5%	33,3%	25,6%
brak danych	liczebność	1	1	0	2
	%	1,4%	2,5%	0,0%	1,7%
wczesny zgon/zgon	liczebność	0	0	6	6
	%	0,0%	0,0%	42,9%	5,0%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Echo serca wykonano u 17,4% (12) noworodków przedwcześnie urodzonych o rokowaniu dobrym, u 37,5% (15) o rokowaniu średnim i u 33,3% (4) o rokowaniu złym (tab. CI). Związek między wykonaniem echa serca a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat =10,293; $p < 0,001$).

Tab. CII. Wady serca stwierdzone w echo serca w grupie badanej a rokowanie

Wady serca		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	6	10	1	17
	%	50,0%	66,7%	25,0%	54,8%
stwierdzono	liczebność	6	5	2	13
	%	50,0%	33,3%	50,0%	41,9%
brak danych	liczebność	0	0	1	1
	%	0,0%	0,0%	25,0%	3,3%
ogółem	liczebność	12	15	4	31
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wśród wcześniaków o rokowaniu dobrym, u których wykonano echo serca wady stwierdzono u 50,0% (6) noworodków o dobrym rokowaniu, 33,3% (5) o średnim i u 50,0% (2) noworodków o złym rokowaniu (tab. CII). Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku między patologią serca a rokowaniem ($\chi^2 = 1,493$; $p=0,237$).

Tab. CIII. Infekcje w grupie badanej a rokowanie

Infekcja		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	61	25	0	86
	%	88,4%	62,5%	0,0%	71,1%
Stwierdzono	liczebność	6	15	9	30
	%	8,7%	37,5%	75,0%	24,8%
w tym wrodzone	liczebność	2	9	7	18
	%	2,9%	21,4%	50%	14,9%
brak danych	liczebność	2	0	0	2
	%	2,9%	0,0%	0,0%	1,6%
wczesny zgon/zgon	liczebność	0	0	3	3
	%	0,0%	0,0%	25,0%	2,5%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Infekcje zdiagnozowano u 24,8% przedwcześnie urodzonych noworodków. Wśród noworodków o rokowaniu dobrym udział noworodków, u których wystąpiła infekcja wynosił 8,7% (6), o rokowaniu średnim 37,5% (15) i o rokowaniu złym 75,0% (9) (tab. CIII). Stwierdzono istotny statystycznie związek między występowaniem infekcji a rokowaniem (chi kwadrat = 31,112; $p < 0,001$). Spośród 30 infekcji 18 było wrodzonych, z czego 2 wystąpiły u noworodków o rokowaniu dobrym, 9 o rokowaniu średnim i 7 o rokowaniu złym (tab. CIII).

Tab. CIV. Rodzaje stwierdzonych infekcji w grupie badanej a rokowanie

Infekcja		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
układ oddechowy	liczebność	0	1	1	2
	w tym wrodzone	0	1	1	2
układ moczowy	liczebność	3	4	0	7
	w tym wrodzone	1	2	0	3
Posocznica	liczebność	0	9	3	12
	w tym wrodzone	0	5	2	7
Inne	liczebność	2	1	6	9
	w tym wrodzone	1	1	4	6
Razem infekcje		5	15	9	30
	w tym wrodzone	2	9	7	18

Źródło: Badanie i opracowanie własne

U 30 spośród zbadanych wcześniaków stwierdzono infekcje. Najczęściej była to posocznica, którą zdiagnozowano u 12 noworodków (9,9% ogółu noworodków). Posocznicy nie zdiagnozowano u żadnego noworodka o rokowaniu dobrym, 9 przypadków (22,5%) zdiagnozowano u noworodków o rokowaniu średnim i 3 (25,0%) o rokowaniu złym. 7 przypadków posocznicy miało charakter wrodzony (tab. CIV). Stwierdzono istotny statystycznie związek między występowaniem posocznicy a rokowaniem (chi kwadrat = 19,231; $p < 0,001$).

Tab. CV. Podwyższony poziom CRP (mg/l) w grupie badanej a rokowanie

CRP		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
Nie	liczebność	58	30	2	90
	%	84,1%	75,0%	16,6%	74,4%
Tak	liczebność	9	10	5	24
	%	13,0%	25,0%	41,7%	19,8%
brak danych	liczebność	2	0	0	2
	%	2,9%	0,0%	0,0%	1,7%
wczesny	liczebność	0	0	5	5
zgon/zgon	%	0,0%	0,0%	41,7%	4,1%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Podwyższony poziom CRP stwierdzono u 19,8% urodzeń wczesnych. Wśród noworodków o rokowaniu dobrym udział ten wynosił 13,0% (9), o rokowaniu średnim 25,0% (10) i o rokowaniu złym 41,7% (5) (tab. CV). Stwierdzono istotny statystycznie związek między podwyższonym poziomem CRP a rokowaniem (chi kwadrat = 13,404; $p < 0,001$).

Tab. CVI. Poziom CRP (mg/l) w grupie badanej a rokowanie

Parametry	rokowanie			Ogółem
	dobrze	średnie	złe	
Liczebność	9	10	5	24
Średnia	10,5	44,1	44,7	30,8
Mediana	9,8	38,1	25,8	12,07
Odchylenie standardowe	4,4	34,4	36,6	30,1
Minimum	5,4	7,9	8,6	5,4
Maksimum	19,7	96,2	88,0	96,2

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Średni poziom CRP był najwyższy w grupie wcześniaków o rokowaniu złym i wynosił 44,7 mg/l (tab. CVI). Rozkłady maksymalnego poziomu CRP noworodków o różnym rokowaniu różniły się istotnie statystycznie (chi kwadrat=6,824; p=0,016).

Tab. CVII. Hiperbilirubinemia w grupie badanej a rokowanie

Hiperbilirubinemia		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	28	6	1	35
	%	40,6%	15,0%	8,3%	28,9%
Stwierdzono	liczebność	39	34	7	80
	%	56,5%	85,0%	58,3%	66,1%
brak danych	liczebność	2	0	0	2
	%	2,9%	0,0%	0,0%	1,7%
wczesny zgon/zgon	liczebność	0	0	4	4
	%	0,0%	0,0%	33,3%	3,2%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Hiperbilirubinemię, wymagającą fototerapii stwierdzono u 66,1% (80) urodzonych przedwcześnie noworodków. Wśród noworodków o rokowaniu dobrym udział ten wynosił 56,5% (39), o rokowaniu średnim 85,0% (34) i o rokowaniu złym 58,3% (7) (tab. CVII). Stwierdzono istotny statystycznie związek między występowaniem hiperbilirubinemii a rokowaniem (chi kwadrat = 7,979; p=0,003).

Tab. CVIII. Długość stosowania fototerapii (dni) w grupie badanej a rokowanie

Parametry	rokowanie			Ogółem
	dobrze	średnie	złe	
Liczebność	39	32	5	80
Średnia	3,3	4,2	4,2	3,8
Mediana	3,0	4,0	5,0	3,0
odchylenie standardowe	1,9	2,7	2,2	2,3
Minimum	1	1	2	1
Maksimum	9	12	7	12

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Średnio u noworodka, u którego stwierdzono hiperbilirubinemię fototerapia trwała 3,75 dnia. Średni czas stosowania fototerapii w grupie noworodków o rokowaniu średnim i złym wynosił 4,20 dnia (tab. CVIII). Czas ten nie różnił się istotnie statystycznie od okresu stosowania fototerapii u dzieci o rokowaniu dobrym ($t=0,961$; $p=0,342$).

Tab. CIX. Hipoglikemia w grupie badanej a rokowanie

Hipoglikemia		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	56	28	4	88
	%	81,2%	70,0%	33,3%	72,7%
Stwierdzono	liczebność	10	12	3	25
	%	14,5%	30,0%	25,0%	20,7%
brak danych	liczebność	3	0	0	3
	%	4,3%	0,0%	0,0%	2,5%
wczesny zgon/zgon	liczebność	0	0	5	5
	%	0,0%	0,0%	41,7%	4,1%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Hipoglikemię stwierdzono u 20,7% (25) urodzeń wczesnych. Wśród noworodków o rokowaniu dobrym udział ten wynosił 14,5% (10), o rokowaniu średnim 30,0% (12) i o rokowaniu złym 25,0% (3) (tab. CIX). Stwierdzono istotny statystycznie związek między występowaniem hipoglikemii a rokowaniem (chi kwadrat = 5,049; p=0,020).

Tab. CX. Niedokrwistość w grupie badanej a rokowanie

Niedokrwistość		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	67	23	0	90
	%	97,1%	57,5%	0,0%	74,4%
Stwierdzono	liczebność	0	16	7	23
	%	0,0%	40,0%	58,3%	19,0%
brak danych	liczebność	2	1	0	3
	%	2,9%	2,5%	0,0%	2,5%
wczesny zgon/zgon	liczebność	0	0	5	5
	%	0,0%	0,0%	41,7%	4,1%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Niedokrwistość stwierdzono u 19,0% (23) urodzeń wczesnych. Wśród noworodków o rokowaniu dobrym niedokrwistości nie stwierdzono. Natomiast wśród noworodków o rokowaniu średnim udział ten wynosił 40,0% (16) a o rokowaniu złym 58,3% (7) (tab. CX). Stwierdzono istotny statystycznie związek między występowaniem niedokrwistości a rokowaniem (chi kwadrat = 54,794; p<0,001).

Tab. CXI. Badanie wzroku w grupie badanej a rokowanie

Badanie wzroku		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie wykonano	liczebność	62	19	1	82
	%	89,9%	47,5%	8,3%	67,8%
Wykonano	liczebność	5	20	6	31
	%	7,2%	50,0%	50,0%	25,6%
brak danych	liczebność	2	1	0	3
	%	2,9%	2,5%	0,0%	2,5%
wczesny zgon/zgon	liczebność	0	0	5	5
	%	0,0%	0,0%	41,7%	6,4%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Badanie wzroku wykonano u 7,2% (5) noworodków przedwcześnie urodzonych o rokowaniu dobrym, u 50,0% (20) o rokowaniu średnim i u niemal wszystkich (z wyjątkiem jednego oraz zgonów) o rokowaniu złym (tab. CXI). Związek między badaniem wzroku a rokowaniem jest istotny ze statystycznego punktu widzenia (chi kwadrat = 36,509; $p < 0,001$).

Tab. CXII. Patologie wzroku w grupie badanej a rokowanie

Patologia		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	3	9	1	13
	%	60,0%	45,0%	16,7%	41,9%
stwierdzono	liczebność	2	11	5	20
	%	40,0%	55,0%	83,3%	58,1%
Ogółem	liczebność	5	20	6	33
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wśród wcześniaków, którym badano wzrok, patologię stwierdzono u 40,0% (2) noworodków o dobrym rokowaniu, 55,5% (11) o średnim i u 83,3% (5) noworodków o złym rokowaniu (tab. CXII). Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku między patologią wzroku a rokowaniem (chi kwadrat = 2,321; p=0,157).

Tab. CXIII. ROP w grupie badanej a rokowanie

ROP		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie	liczebność	4	17	2	23
	%	66,7%	85,0%	33,3%	71,9%
stwierdzono	liczebność	2	3	4	9
	%	33,3%	15,0%	67,7%	22,1%
Ogółem	liczebność	6	20	6	32
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

W trakcie badania wzroku retinopatię wcześniaczą (ROP) stwierdzono u 22,1% (9) noworodków. ROP zdiagnozowano u 33,3% (2) noworodków o dobrym rokowaniu, 15,0% (3) o średnim i u 67,7% (4) noworodków o złym rokowaniu (tab. CXIII). Stwierdzono istotny statystycznie związek między występowaniem ROP a rokowaniem (chi kwadrat = 6,194; p<0,023).

Tab. CXIV. Badanie słuchu w grupie badanej a rokowanie

Badanie słuchu		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie wykonano	liczebność	10	7	2	19
	%	14,5%	17,5%	16,7%	15,7%
Wykonano	liczebność	57	32	4	93
	%	82,6%	80,0%	33,3%	76,9%
brak danych	liczebność	2	1	0	3
	%	2,9%	2,5%	0,0%	2,5%
zgon/wczesny	liczebność	0	0	6	6
zgon	%	0,0%	0,0%	50,0%	4,8%
Ogółem	liczebność	69	40	12	121
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Badanie słuchu wykonano u 82,6% (57) wcześniaków o rokowaniu dobrym, u 80,0% (32) o rokowaniu średnim i u 33,3% (4) o rokowaniu złym (tab. CXIV). Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku między badaniem słuchu a rokowaniem ($\chi^2 = 1,366$; $p=0,252$).

Tab. CXV. Patologie słuchu w grupie badanej a rokowanie

Patologia słuchu		rokowanie			Ogółem
		dobrze	średnie	złe	
nie stwierdzono	liczebność	52	30	2	84
	%	91,2%	93,8%	50,0%	90,3%
stwierdzono	liczebność	5	2	1	8
	%	8,8%	6,2%	25,0%	8,6%
brak danych	liczebność	0	0	1	1
	%	0,0%	0,0%	25,0%	1,1%
Ogółem	liczebność	57	32	4	93
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Wśród noworodków przedwcześnie urodzonych, którym badano słuch patologie stwierdzono u 8,8% (5) noworodków o dobrym rokowaniu, u 6,2% (2) o średnim i u 25% (1) noworodka o złym rokowaniu (tab. CXV). Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku między występowaniem patologii słuchu a rokowaniem (chi kwadrat = 2,535; p=0,141).

Tab. CXVI. Istotne statystycznie czynniki ryzyka porodu przedwczesnego a rokowanie

Rokowanie	dobre		średnie		złe		p
	liczba	udział (w %)	liczba	udział (w %)	liczba	udział (w %)	
Wykształcenie							
-podstawowe	4	5,8%	2	5,0%	1	8,3%	0,097
-zawodowe	8	11,6%	8	20,0%	0		
-średnie	21	30,4%	6	15,0%	5	41,7%	
-wyższe	36	52,2%	24	60,0%	6	50,0%	
PIH	11	15,9%	6	15,0%	4	33,3%	0,180
Cholestaza ciężarnych	7	10,1%	2	5,0%	0	0%	0,117
PPROM/ PROM	28	40,6%	16	40,0%	4	33,3%	0,446
Stres związany z zagrożeniem ciąży	30	44,1%	25	62,5%	6	50,0%	0,091

Źródło: Badanie i opracowanie własne

Żaden z istotnie statystycznych czynników ryzyka porodu przedwczesnego nie okazał się mieć statystycznie istotnego wpływu na rokowanie dla noworodka (tab. CXVI).

5. DYSKUSJA

Poród przedwczesny stanowi jeden z głównych problemów położnictwa zarówno w Polsce jak i na świecie. Literatura światowa podaje, że 7-12% wszystkich ciąż zakończy się przed upływem 37. tygodnia ciąży [6, 8]. Mimo spadku umieralności okołoporodowej obserwowany jest wzrost częstości porodów przedwczesnych w większości krajów uprzemysłowionych (np. w Wielkiej Brytanii czy w krajach skandynawskich) [26, 27]. Wzrost taki można tłumaczyć zwiększeniem się liczby ciąż wielopłodowych, głównie związanym z rozpowszechnieniem metod wspomaganego rozrodu. Odsetek porodów przedwczesnych wśród ciąż wielopłodowych (40-60%) jest zdecydowanie wyższy niż w przypadku ciąż pojedynczych (5-10%) [29]. J. Zeitlin i wsp. w swojej wielośrodkowej pracy przeanalizowali częstość porodów przedwczesnych wśród 19 krajów europejskich w latach 1996, 2000, 2004 i 2008 [270]. Dowiedli oni wzrostu odsetka porodów przedwczesnych ciąż pojedynczych w 8 analizowanych krajach europejskich oraz spadku tego odsetka w przypadku 3 krajów. W 13 krajach stwierdzono zdecydowany wzrost odsetka porodów przedwczesnych wśród ciąż wielopłodowych, a w żadnym kraju nie odnotowano jego spadku. W Polsce, Francji oraz Portugalii 17% porodów przedwczesnych było związanych z ciążą wielopłodową w przeciwieństwie do Irlandii i Słowacji, gdzie odsetek ten wyniósł 27%.

Dzięki polepszeniu metod leczenia oraz opieki perinatologicznej obserwowany jest spadek umieralności okołoporodowej, natomiast nie stwierdzono poprawy wyników zapobiegania porodom przedwczesnym. Jego wieloczynnikowa etiologia sprawia, że niezmiernie trudno jest wyznaczyć czynnik determinujący zagrożenie porodem przedwczesnym. Wiedza taka umożliwiłaby ścisły nadzór nad pacjentką ciężarną z wysokim ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego, a co za tym idzie wczesne wdrożenie profilaktyki i leczenia, a w konsekwencji opóźnienie lub uniknięcie wystąpienia porodu przedwczesnego.

W niniejszej pracy podjęto próbę wyodrębnienia czynników ryzyka porodu przedwczesnego, umożliwiających oszacowanie ryzyka jego wystąpienia

u pacjentek w ciąży pojedynczej oraz opracowania wzoru, który umożliwia wyliczenie prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego, na podstawie modelu, który wyodrębnił grupę ciężarnych z wysokim ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego. Oceniono również stan zdrowia noworodków w trakcie ich pobytu w Klinice Neonatologii GUMed pod kątem rokowania co do ich dalszego rozwoju. Pozwoliło to ocenić wpływ czynników ryzyka porodu przedwczesnego na rokowanie noworodków przedwcześnie urodzonych.

Według niektórych badań przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych stanowi nawet do 40% przyczyn porodów przedwczesnych [261]. W swojej wcześniejszej pracy E. Maymon i wsp. stwierdzili, iż w 30-40% porodów przedwczesny był spowodowany przedłużonym przedwczesnym pęknięciem błon płodowych [155]. Analizując własne wyniki stwierdzono podobny odsetek PPRM (39%). Za pomocą modelu logitowego wyliczono, że przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych ponad pięciokrotnie zwiększa szansę wystąpienia porodu przedwczesnego.

Niektórzy autorzy postulują, że czynnik immunologiczny jest odpowiedzialny za wystąpienie porodu przedwczesnego w niemal 33% przypadków. Wynika to z obecności patologii naczyń maczyno-płodowych, stwierdzanych w 34,1% przypadków kobiet rodzących przedwcześnie [17, 33, 34, 35, 129, 133, 211]. W analizowanym materiale nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego a chorobą matki o podłożu immunologicznym, taką jak SLE oraz APS. Brak takiej zależności wynikać może z niezdiagnozowanej choroby u matki oraz ze skuteczności leczenia powyższych zaburzeń.

Według licznych autorów schorzenia endokrynologiczne, zwłaszcza choroby tarczycy, mają wpływ na wystąpienie porodu przedwczesnego. Mogą być również przyczyną poronień, przedwczesnego oddzielenia łożyska, stanu przedrzucawkowego oraz powikłań w okresie noworodkowym [1, 43, 238, 246, 271]. Choroby tarczycy stwierdzono u 16,1 % pacjentek z grupy badanej oraz u 17,2% pacjentek z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnie statystycznego

związku między zaburzeniami tarczycy a wystąpieniem porodu przedwczesnego. Również niedoczynność tarczycy zdiagnozowana w trakcie trwania ciąży nie wpływała na ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. Prawdopodobnie wynika to z polepszenia opieki ambulatoryjnej nad kobietą ciężarną, związanego z częstszą kontrolą poziomu tyreotropiny, co umożliwia skuteczniejszą farmakoterapię.

Kolejnym analizowanym czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego było nadciśnienie tętnicze. W opracowaniu P. J. Meis i wsp. udowodniono, że przewlekłe nadciśnienie tętnicze czterokrotnie zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego (OR = 4,06) [161]. W materiale własnym u 4,1% pacjentek z grupy badanej zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze przed ciążą natomiast u żadnej pacjentki z grupy kontrolnej. Stwierdzono istotny statystycznie związek między wystąpieniem porodu przedwczesnego a nadciśnieniem tętniczym. Chcąc określić wpływ nadciśnienia tętniczego na ryzyko porodu przedwczesnego wykorzystano regresję logistyczną stwierdzając, iż nadciśnienie tętnicze nie zwiększa ani nie zmniejsza szansy jego wystąpienia. Wpływ nadciśnienia tętniczego na wystąpienie porodu przedwczesnego najprawdopodobniej potwierdziłby się przy większym odsetku pacjentek z taką jednostką chorobową, zważywszy na uzyskane graniczne wartości prawdopodobieństwa testowego.

Konsekwencją cukrzycy typu I może być przedwczesny poród [184, 265]. Inge M. Evers podaje w swojej prospektywnej pracy, że ponad 30% pacjentek z cukrzycą typu I urodzi przedwcześnie [73]. W badanym materiale odsetek pacjentek, które urodziły przedwcześnie i były obciążone cukrzycą typu I wyniósł 9,1%. Był on dziewięciokrotnie wyższy niż w grupie kontrolnej. Analizując własne wyniki wykazano, że cukrzyca typu I zwiększa aż dwunastokrotnie ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego.

Kolejnym problemem położniczym są kobiety ciężarne obciążone chorobami nerek, a w szczególności ich niewydolnością. Najczęściej obserwowanymi powikłaniami u takich ciężarnych jest opóźnienie wzrastania wewnątrzmacicznego płodu, wielowodzie, zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy ciężarnych oraz wysokie prawdopodobieństwo pojawienia się

nadciśnienia. Wszystkie wyżej wymienione czynniki dodatkowo zwiększają ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego, zwykle pomiędzy 32. a 36. tygodniem ciąży [109, 112, 113, 140]. W analizowanym materiale tylko 0,8% pacjentek z grupy badanej miało niewydolność nerek oraz ani jedna pacjentka z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono w materiale własnym statystycznie istotnego związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego a niewydolnością nerek ciężarnej. Przyczyny takich wyników dopatrywać się można w zbyt małej liczbie pacjentek z takim schorzeniem w badanym materiale.

Uznany w piśmiennictwie czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego są wady serca, zwłaszcza z towarzyszącą sinicą [110, 146, 174, 192] oraz niedokrwistość [79, 236, 240]. W materiale badawczym autorki nie było pacjentek z wadami serca, a niedokrwistość niezwiązaną z ciążą miała tylko 1 pacjentka, co było niewystarczającą liczbą do przeprowadzenia analizy.

Rola trombofilii jako czynnika ryzyka porodu przedwczesnego jest nadal niejasna. Nieliczni autorzy stwierdzają związek między mutacją czynnika V Leiden a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego [71, 94]. W swoim wieloośrodkowym prospektywnym badaniu M. S. Kramer wraz ze wsp. nie wykazali statystycznie istotnej zależności między zmianami zakrzepowymi w łożysku a porodem przedwczesnym [130]. F. Uvuz i wsp. w swojej pracy z 2009 roku nie stwierdzili statystycznie istotnego związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego a trombofilią u matki [254]. Do takich samych wniosków doszła autorka na podstawie obserwacji własnych.

Autorka wysunęła przypuszczenie, że alergie u ciężarnej mogą przyczyniać się do przedwczesnego ukończenia ciąży, mimo braku doniesień o takiej zależności w literaturze. Zależność taka nie potwierdziła się. W analizowanym materiale częstość wystąpienia alergii była wyższa w grupie kontrolnej.

Kolejną istotną grupą pacjentek zagrożonych porodem przedwczesnym są kobiety ze strukturalną wadą macicy taką jak: macica dwurożna, przegrody wewnątrzmaciczne i mięśniaki macicy. W przeciwieństwie do doniesień badaczy, którzy podają, że wady rozwojowe macicy zwiększają ryzyko porodu

przedwczesnego o około 20-30% [2, 187, 193, 198], w badanym materiale nie stwierdzono takiej zależności.

Wysunięto przypuszczenie, iż przebyte operacje w obrębie jamy brzusznej mogą być czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego. Hipoteza taka nie potwierdziła się. W badanym materiale nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego, a wcześniej wykonanymi operacjami w obrębie jamy brzusznej. Analiza logitowa wykazała, że wzrost liczby wykonywanych operacji o kolejną także nie wnosił istotnych informacji. Nie znaleziono również potwierdzenia powyższego związku w literaturze.

Z chorób swoistych dla ciąży jedną z najczęstszych jest cukrzyca ciężarnych, rozwijającą się najczęściej w drugiej połowie ciąży. Ze względu na jej negatywny wpływ na funkcję łożyska autorka uznała, iż może być ona czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego. Nie udało się znaleźć doniesień w piśmiennictwie wykazujących taką zależność. W analizowanym materiale GDM stwierdzono u 14,9% pacjentek w grupie badanej i 14,8% pacjentek w grupie kontrolnej. Nie potwierdzono wysuniętej hipotezy. Cukrzyca ciężarnych okazała się być nieistotna statystycznie w odniesieniu do ryzyka porodu przedwczesnego.

Nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą, stan przedrzucawkowy oraz zespół HELLP często przyczyniają się do wystąpienia porodu przedwczesnego. W badaniu przeprowadzonym w 2001 roku przez M. A. Brown i wsp. udowodniono, iż kobiety z PIH statystycznie częściej rodziły przedwcześnie, średnio w 36+/-3 tygodniu ciąży [39]. W swojej pracy B. M. Sibai szacuje, że wcześniactwo występuje w 13-54% przypadków ciąż powikłanych PIH [219]. Podobne wnioski stwierdzono analizując własny materiał. W grupie pacjentek rodzących przedwcześnie odsetek ciężarnych, u których zdiagnozowano PIH wyniósł 17,4%. Wykazano również istotnie statystycznie związek między nadciśnieniem indukowanym ciążą a porodem przedwczesnym. Stosując regresję logistyczną stwierdzono, że zwiększa ono czterokrotnie ryzyko porodu przedwczesnego. Nie stwierdzono istotnie statystycznej zależności między zespołem HELLP a ryzykiem porodu przedwczesnego, najprawdopodobniej

z powodu zbyt małej liczby przypadków (0,8% pacjentek z grupy badanej i żadnej w grupie kontrolnej).

Wśród czynników ryzyka porodu przedwczesnego J. Robinson i A. Norwitz wymieniają niewydolność cieśniowo-szyjkową [201]. Opisywana w literaturze częstość występowania niewydolności cieśniowo-szyjkowej waha się w przedziale od 0,5 do 9% i jest przyczyną strat około 16-24% ciąż w drugim trymestrze ciąży [5, 31, 267]. Według licznych badaczy niewydolność cieśniowo-szyjkowa odpowiedzialna jest za ok. 15% porodów przedwczesnych [7, 16, 65, 218]. W niniejszej pracy odsetek pacjentek z niewydolnością cieśniowo-szyjkową, które urodziły przedwcześnie wyniósł 6,7%. Potwierdziła się zależność między tą jednostką chorobową a porodem przedwczesnym. Wyliczono, że niewydolność cieśniowo-szyjkowa ponad ośmiokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego.

Najczęstszym powikłaniem cholestazy ciężarnych jest poród przedwczesny zaś najcięższym obumarciem wewnątrzmaciczne płodu, którego ryzyko wg A. Kowalskiej-Kańki obecnie wynosi ok. 3,5% [128]. Autorzy wielu prac podają, że cholestaza ciężarnych zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego o 19-60% [18, 75, 200]. Według innych badaczy odsetek ten wynosi 30-40% [48, 81]. A. M. Germain i wsp. dowodzą, że podwyższony poziom kwasów żółciowych skutkuje zwiększoną wrażliwością mięśnia macicy na oxytocynę oraz zwiększoną ekspresją receptorów oxytocynowych [82]. Oceniając czynniki ryzyka porodu przedwczesnego potwierdzono, iż cholestaza ciężarnych jest dobrym predyktorem porodu przedwczesnego. Obliczono, że zwiększa ona niemal dziesięciokrotnie (OR = 9,7) ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. Wyliczone ryzyko porodu przedwczesnego jest wyższe niż podawane przez V. Geenes i wsp. w ich pracy z 2014 roku (OR = 5,39) [80].

Autorka postawiła hipotezę, że konflikt serologiczny mógłby wpływać na ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. Jak wynika z piśmiennictwa konsekwencją konfliktu serologicznego dla płodu może być ciężka niedokrwistość, prowadząca do obrzęku uogólnionego. Śmiertelność w tej grupie płodów jest bardzo wysoka i sięga od 70% do 85% [74, 106, 196]. Ze względu

na tak wysokie ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodu często ciąża musi być ukończona przedwcześnie. W analizowanym materiale tylko u 2 pacjentek stwierdzono konflikt serologiczny, po jednej w grupie badanej i grupie kontrolnej. Mała liczba przypadków mogła przyczynić się do nie stwierdzenia zależności między występowaniem konfliktu serologicznego a porodem przedwczesnym.

Wśród czynników ryzyka porodu przedwczesnego opisane zostały patologie łożyska. Światowe piśmiennictwo dowodzi, że przedwczesne oddzielenie się łożyska jest niezależnym i bardzo ważnym czynnikiem w patogenezie porodu przedwczesnego [99, 187, 225]. C. V. Ananth i wsp. w swojej pracy wykazali, iż przedwczesne oddzielenie się łożyska zwiększa 4-6-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego [10]. W badanej grupie stwierdzono takie patologie łożyska jak: łożysko niskoschodzące (0,8% pacjentek z grupy badanej), łożysko brzeżnie przodujące (0,8% pacjentek z grupy badanej), łożysko centralnie przodujące (0,8% pacjentek z grupy badanej) oraz przedwczesne oddzielenie się łożyska (0,8% pacjentek z grupy badanej). Niestety zależność taka nie potwierdziła się. Patologie łożyska okazały się być nieistotne statystycznie jako czynniki ryzyka porodu przedwczesnego. Zależność taka mogłaby się potwierdzić, gdyby w badanym materiale wystąpiło więcej takich patologii, zwłaszcza że wystąpiły one tylko w grupie badanej czyli u pacjentek, które urodziły przedwcześnie.

Przeanalizowano również krwawienia w ciąży jako czynnik ryzyka porodu przedwczesnego. Badanie przeprowadzone przez J. Yang i wsp. obejmujące 2829 ciężarnych wykazało niewielki związek między krwawieniem w ciąży a ryzykiem porodu przedwczesnego (RR = 1.3) [266]. Ryzyko to było wyższe przy uwzględnieniu krwawień w dwóch trymestrach (RR = 3,6). Wyliczyli oni również, że liczne epizody krwawień z większą łączną utratą krwi zwiększają dwukrotnie ryzyko porodu przedwczesnego, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych oraz wczesnego porodu przedwczesnego (przed 34 tygodniem ciąży). Analizując własny materiał stwierdzono, że wystąpienie krwawienia z dróg rodnych w ciąży, niezależnie od liczby epizodów oraz trymestru w którym wystąpiły, niemal trzykrotnie zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego (OR = 2,94).

G. Guin i wsp. w swojej pracy zbadali wpływ zaburzeń ilości płynu owodniowego na przebieg ciąży. Okazało się, że 40% ciąż z wielowodziem zakończyła się porodem przedwczesnym. Natomiast małowodzie było związane głównie z ciążą przenoszoną i po terminie porodu [96]. Odwrotnie jak w przypadku danych uzyskanych przez G. Guin i wsp. w analizowanym materiale nie stwierdzono zależności między wielowodziem a przedwczesnym ukończeniem ciąży, ale znaleziono statystycznie istotną zależność między małowodziem a porodem przedwczesnym. Wykazano, że wystąpienie małowodzia w ciąży zwiększa czterokrotnie ryzyko porodu przedwczesnego. Za małowodzie uznano zmniejszoną ilość płynu nie wynikającą z pęknięcia błon płodowych.

Liczni autorzy podają, że wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu może być ważnym czynnikiem ryzyka przedwczesnego porodu [84, 104, 253]. Według zaleceń Brytyjskiego Towarzystwa Położników i Ginekologów ciążę powikłaną IUGR należy rozwiązać po 34. tygodniu jej trwania. Autorka potwierdziła istotną statystycznie zależność między zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrastania płodu a przedwczesnym zakończeniem ciąży. Wykazano, że wystąpienie IUGR powoduje ponad dwukrotne zwiększenie ryzyka porodu przedwczesnego.

Opublikowane badania dowodzą, że nadmierne rozciągnięcie mięśnia macicy może doprowadzić do porodu przedwczesnego. Jednakże mechanizm, na skutek którego do tego dochodzi, jest nie do końca poznany. W swoich badaniach C. W. Ou i wsp. oraz V. Terzidou i wsp. dowodzą, że rozciągnięcie mięśnia macicy powoduje ekspresję takich białek jak: koneksyna-43 (CX-43 – connexin-43) i koneksyna-24 (CX-24 – connexin-24), a także receptorów ocytocynowych [180, 147]. Z kolei S. R. Sooranna i wsp. pokazali, że rozciąganie pasm mięśniówki macicy *in vitro* zwiększa poziom syntazy prostaglandyny G/H-2 (Prostaglandin G/H synthase – 2 – PGHS-2) i prostaglandyny-E (Prostaglandin-E – PGE) [230]. Zauważono również, że rozciąganie dolnego odcinka macicy zwiększa poziom interleukiny-8 (Interleukin-8 – IL-8) oraz zwiększa produkcję kolagenaz, co ułatwia rozwieranie się szyjki macicy [142, 147]. Wydaje się, że do zwiększonej ekspresji PGHS-2

i IL-8, wynikającej z rozciągnięcia macicy, dochodzi na skutek pobudzenia kinaz białkowych aktywowanych miogenami (MAPK system) [229]. Badania in vivo na szczurach pokazują, że progesteron może blokować ekspresję CX-43, będącej następstwem rozciągnięcia mięśnia macicy [180]. Do takich procesów dochodzi w macicy szczurów, u których w połowie ciąży wysoki poziom progesteronu blokuje ekspresję CX-43 w mięśniówce macicy, a następujący przedporodowy spadek poziomu progesteronu umożliwia ekspresję białka CX-43 [258]. Na podstawie powyższych danych wnioskować można, iż makrosomia płodu może zwiększać ryzyko porodu przedwczesnego. Jednakże analizując materiał własny autorka nie stwierdziła takiej zależności.

Jednym z uznanych w piśmiennictwie czynników wystąpienia porodu przedwczesnego jest czynnik infekcyjny. Udowodniono, że zakażenia układu moczowego u kobiet są częstym powikłaniem mogącym mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i stan płodu [66, 203]. Nawet bezobjawowa bakteriuria może korelować z: poronieniem, wcześniactwem, ograniczeniem wewnątrzmacicznego wzrostania płodu, zwiększoną śmiertelnością okołoporodową (ze względu na częstszą obecność infekcji wrodzonej), stanem przedrzucawkowym oraz niedokrwistością u matki. W przebiegu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek w ciąży stwierdzono wzrost częstości występowania porodów przedwczesnych do około 15-25% oraz zwiększoną do 6% umieralność okołoporodową płodów i noworodków. Częstsze występowanie porodów przedwczesnych związane jest z bezpośrednią stymulacją mięśnia macicy przez endotoksyny bakteryjne [85, 113, 140, 183]. Coraz częściej u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym w wydzielinie z kanału szyjki macicy stwierdza się obecność drobnoustrojów takich jak: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Chlamydia tracheomatis* [83, 91, 137, 177, 205, 224]. Obecność tych mikroorganizmów zauważono zarówno w przypadku porodów przedwczesnych, jak i w poronieniach samoistnych i nawykowych [83, 91, 137, 205]. Niestety autorka w większości przypadków nie miała wglądu do wyników posiewów wykonanych ambulatoryjnie i opierała się na wywiadzie zebrany od pacjentek oraz wynikach badań laboratoryjnych umieszczonych w karcie ciąży. W grupie badanej infekcje układu oddechowego w ciąży wystąpiły u 47,1%

pacjentek, infekcje układu moczowego u 26,4% a infekcje dróg rodnych u 50,4%. Wykazano istotny ze statystycznego punktu widzenia związek z infekcjami dróg rodnych. Jednak okazało się, że nie zwiększają one w sposób istotny szansy wystąpienia porodu przedwczesnego ($p=0,083468$). Wynikać to może z lepszej opieki ambulatoryjnej tzn. częstszych badań w kierunku infekcji układu moczowego oraz dróg rodnych. Umożliwia to szybkie włączenie leczenia zapobiegając ich niekorzystnemu wpływowi na przebieg ciąży.

Z innych czynników infekcyjnych przeanalizowano wpływ cytomegalii, toksoplazmozy oraz różyczki na wystąpienie porodu przedwczesnego. Autorka nie znalazła w piśmiennictwie dowodów potwierdzających związek toksoplazmozy oraz różyczki z porodem przedwczesnym. Liczni autorzy dowiedli natomiast, iż zakażenie CMV w drugim i trzecim tryestrze może doprowadzić do przedwczesnego porodu [3, 78, 119, 152, 242, 243]. W badanej grupie cytomegalia wystąpiła tylko w grupie kontrolnej u 0,8% pacjentek, nie było pacjentek z różyczką, a tylko 0,8% ciężarnych z grupy badanej miało toksoplazmozę. Ze względu na brak lub zbyt małą liczbę przypadków nie udowodniono wpływu powyższych czynników na ryzyko przedwczesnego zakończenia ciąży. Mimo dowodów w literaturze na związek między infekcją parwowirusem B19 [60, 77, 119, 177, 232], wirusem opryszczki pospolitej [15, 86] oraz wirusem zapalenia wątroby [134, 177, 194, 224] nie udało się wykazać takiej zależności, ze względu na nie wystąpienie w materiale własnym takiego zakażenia (parwowirusem B19, HSV typu 1 i 2 oraz HBV) u pacjentek, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej.

Zdaniem wielu badaczy ważnymi czynnikami wpływającymi na dobrostan płodu jest wiek matki i stan jej odżywienia. W analizowanym piśmiennictwie czynnikiem sprzyjającym porodowi przedwczesnemu jest wiek matki poniżej 17 lat lub powyżej 35. roku życia [22, 182]. Przyczyny przedwczesnego porodu u ciężarnej w wieku poniżej 17. roku życia należy doszukiwać się w niecałkowitym wykształceniu narządów rodnych, zaburzeniach hormonalnych związanych z okresem dojrzewania, niedojrzałości emocjonalnej i najczęściej braku pełnej świadomości macierzyństwa. Natomiast w przypadku kobiet po skończonym 35. roku życia uważa się, że zagrożenie porodem przedwczesnym

wynika albo z wielorództwa, częstszego występowania chorób ogólnoustrojowych u matki, bądź ze zmian w gospodarce hormonalnej [131, 133]. Według P. J. Meis i wsp. wiek ciężarnej powyżej 30. roku życia zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego prawie dwu i pół krotnie (OR = 2,42) [161]. Jednakże mimo tych doniesień w analizowanym materiale nie udowodniono zależności między wiekiem ciężarnej a wystąpieniem porodu przedwczesnego. Wynikać to może z przesunięcia się w ostatnich latach krzywej wiekowej rodzących. Obecnie kobiety decydują się na posiadanie dziecka w coraz późniejszym okresie życia.

Analizowano wpływ nieprawidłowej masy ciała kobiety, zwłaszcza otyłości, na ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. W Polsce obserwuje się coraz większe rozpowszechnienie otyłości, której odsetek wśród kobiet wynosi już około 22% [24, 57, 234]. Wielu autorów sugeruje, że u kobiet o BMI wyższym lub równym 30 istnieje zwiększone ryzyko przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i porodu przedwczesnego [22, 24, 55]. Do przeciwnych wniosków doszedł I. Hendler i wsp., którzy twierdzą, że kobiety otyłe mają zmniejszone ryzyko porodu przedwczesnego [103]. Liczni autorzy podają, że porodem przedwczesnym również zagrożone są kobiety o zbyt niskim BMI, cierpiące głównie z powodu bulimii lub anoreksji [55, 57, 234]. R. L. Goldenberg i wsp. w swoim badaniu dowiedli, że niski BMI silnie koreluje z porodem przedwczesnym zwiększając ryzyko jego wystąpienia dwu i pół krotnie [92]. Do ciekawych wniosków doszli H. Honest i wsp., którzy wykazali że zarówno BMI przed zajściem w ciążę jak i przyrost masy ciała w ciąży są słabymi predyktorami porodu przedwczesnego [107]. Takie same wnioski wyciągnięto analizując własny materiał. Przeanalizowano zarówno BMI kobiet tuż przed zajściem w ciążę lub na początku I trymestru ciąży jak i przyrost masy ciała w ciąży. Zgodnie z wytycznymi WHO za niedowagę uznano BMI poniżej 18,5, BMI między 18,5 a 24,9 – za prawidłową masę ciała, BMI między 25 a 29,9 – nadwaga oraz BMI powyżej 30 – otyłość. Ze względu na przedwczesny poród pacjentek z grupy badanej przyrost masy ciała w ciąży oceniano jako prawidłowy/nieprawidłowy w zależności od BMI sprzed ciąży oraz tygodnia urodzenia noworodka opierając się na pracy E. Ehmke vel Emczyńskiej [69]. Podaje ona, że prawidłowe przyrosty masy ciała w ciąży pojedynczej

w poszczególnych trymestrach powinny być następujące: dla kobiety z BMI poniżej 18,5 kg/m² w I trymestrze – 2,3 kg, a w kolejnych 0,5 kg na tydzień, dla kobiety z BMI 18,5–24,9 kg/m² w I trymestrze – 1,6 kg, a w kolejnych 0,4 kg na tydzień oraz dla kobiety z BMI powyżej 25 kg/m² w I trymestrze – 1,1 kg, a w kolejnych 0,3 kg na tydzień. Zarówno BMI sprzed ciąży jak i przyrost masy ciała w ciąży okazały się być w istotny statystycznie sposób powiązane z wystąpieniem porodu przedwczesnego. Po przeprowadzeniu regresji logistycznej wpływ masy ciała oraz przyrost masy w ciąży okazał się jednak nieistotny, gdyż nie wpływały one na wzrost ryzyka porodu przedwczesnego.

Obserwuje się częstsze występowanie porodu przedwczesnego u kobiet z niskim wykształceniem, pracujących ciężko fizycznie, źle i słabo odżywionych zarówno w czasie poczęcia jak i trwania ciąży [23, 50, 54, 56, 143, 182]. Jednocześnie w przeprowadzonych przez R. Czekanowskiego badaniach więcej porodów przedwczesnych obserwowano u kobiet niezamężnych pozostających w konkubinatach lub wolnych związkach [56]. Inni autorzy donoszą, że praca w trakcie ciąży zwiększa prawie półtorakrotnie (OR = 1,49) ryzyko porodu przedwczesnego [161]. Z powyższych czynników ryzyka porodu przedwczesnego okazało się, że istotny statystycznie związek ma tylko praca zawodowa i jej charakter oraz poziom wykształcenia. Jednakże wykorzystując regresję logistyczną stwierdzono, że praca zawodowa i charakter pracy, nie wpływały na wzrost ryzyka porodu przedwczesnego. Wykazano natomiast, iż wzrost poziomu wykształcenia powoduje zmniejszenie szansy wystąpienia porodu przedwczesnego. Najmniejsze szanse na wystąpienie porodu przedwczesnego stwierdzono u kobiet z wykształceniem wyższym. Średnia szansa wystąpienia porodu przedwczesnego u kobiety z danym poziomem wykształcenia stanowi 0,43 części szansy w porównaniu z kobietą o niższym wykształceniu. Szansa wystąpienia porodu przedwczesnego u kobiet z wyższym wykształceniem stanowi 0,09 części szansy w porównaniu z kobietą mającą wykształcenie podstawowe. Stan cywilny ciężarnej okazał się nie mieć wpływu na wystąpienie porodu przedwczesnego.

W analizowanym piśmiennictwie stres jest czynnikiem mającym duży wpływ na przedwczesne zakończenie ciąży. Uwalniana w czasie stresu, zwłaszcza

przewlekłego, adrenalina może powodować skurcze macicy doprowadzając do porodu przedwczesnego. Jednocześnie adrenalina zwęża naczynia krwionośne, zmniejszając ilość krwi przepływającej przez łożysko, a w konsekwencji zmniejszając dopływ tlenu i substancji odżywczych do płodu. Niewątpliwie najczęstszą przyczyną wyzwalającą uczucie niepokoju i powodującą sytuację stresogenną jest lęk o zdrowie swoje i dziecka, a wsparcie najbliższych pozwala chociaż trochę zredukować to napięcie [23, 54, 56, 90, 182]. Przeanalizowano wpływ stresu wynikającego z zagrożenia ciąży, złych warunków socjalno-bytowych, złej sytuacji rodzinnej oraz wykonywanej pracy. Stres związany z zagrożeniem ciąży oraz złymi warunkami socjalno-bytowymi okazały się być czynnikami istotnie statystycznie związanymi z wystąpieniem porodu przedwczesnego. Wystąpienie stresu spowodowanego zagrożeniem ciąży niemal 6-krotnie zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego. Natomiast stres wynikający ze złych warunków materialnych nie zwiększa w sposób istotny szansy wystąpienia porodu przedwczesnego ($p= 0,062582$).

Efektom ubocznym zastosowania technik wspomaganego rozrodu takich jak: IVF/ICSI, inseminacja czy stymulacja owulacji, stosowanych w leczeniu niepłodności, często jest ciąża wielopłodowa. Zarówno w krajach europejskich jak i w Polsce odsetek takich ciąż na przestrzeni ostatnich lat utrzymuje się na poziomie ok. 20-25% [101, 171]. Zwraca się uwagę na zwiększoną częstość hospitalizacji kobiet leczonych z powodu niepłodności. Przyczyną hospitalizacji najczęściej są krwawienia z dróg rodnych, nadciśnienie tętnicze oraz zagrażający poród przedwczesny [11, 12, 101, 171]. Pozaustrojowe zapłodnienie, poprzez zwiększone ryzyko ciąży wielopłodowej, zwiększa ryzyko PIH/PE, GDM, przedwczesnego oddzielenia się łożyska oraz niemal trzykrotnie przodowania łożyska [244], a co za tym idzie może zwiększać ryzyko przedwczesnego ukończenia ciąży. Niektórzy autorzy dowodzą, że kobiety które zaszły w ciążę pojedynczą dzięki zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu mają dwukrotnie wyższe ryzyko przedwczesnego urodzenia dziecka [111, 217, 255]. Zależność taka nie potwierdziła się, jako że w analizowanym materiale badawczym prawie dwukrotnie większa liczba kobiet, u których ciąża była rezultatem w/w technik wspomaganego rozrodu, została stwierdzona w grupie kontrolnej.

Analizując czynniki ryzyka porodu przedwczesnego wzięto również pod uwagę wpływ obciążonego wywiadu położniczego takiego jak poronienia czy poród przedwczesny w poprzednich ciążach. Po przebytym jednym porodzie przedwczesnym ryzyko ponownego wzrasta trzykrotnie, a przy dwóch – sześciokrotnie [22, 23, 24, 55]. W cytowanych doniesieniach wykazano, że dwa przebyte porody przedwczesne, zwłaszcza przed 32. tygodniem trwania ciąży, zwiększają ryzyko wystąpienia kolejnego porodu przedwczesnego o 50%, a każdy następny o kolejne 25%. Natomiast brak porodów przedwczesnych w wywiadzie jest czynnikiem korzystnym, zwiększającym szanse utrzymania kolejnej ciąży [72, 105]. Inni autorzy podają, że ryzyko przedwczesnego porodu u kobiet z jednym porodem przedwczesnym w poprzednich ciążach waha się między 14% a 22%, rośnie do 28-42% przy dwóch porodach przedwczesnych w poprzednich ciążach, a przy trzech wcześniejszych porodach przedwczesnych sięga 67% [28, 159]. Zależność taka potwierdziła się. Wykazano, że wystąpienie porodu przedwczesnego we wcześniejszych ciążach ponad trzykrotnie zwiększa szansę na to, że kolejny poród również będzie przedwczesny. Wraz z kolejnym porodem przedwczesnym ryzyko wystąpienia kolejnego zwiększa się niemal trzykrotnie. Podobnie jak w pracy W. Yuan w analizowanym materiale nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między wystąpieniem porodu przedwczesnego a poronieniami we wcześniejszych ciążach [269]. Autorka sprawdziła także czy wystąpienie niewydolności cieśniowo-szyjkowej, PIH, GDM oraz obumarcia wewnątrzmacicznego płodu w poprzednich ciążach zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego. Zależność taka nie potwierdziła się, najprawdopodobniej z powodu zbyt małej liczby pacjentek z tak obciążonym wywiadem położniczym.

Wiadomo z literatury, że palenie papierosów oraz inne używki takie jak kokaina czy alkohol są czynnikami ryzyka porodu przedwczesnego [4, 30]. W analizowanym materiale ciężarne zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej negowały picie alkoholu i stosowanie narkotyków w ciąży. Analizując wpływ palenia papierosów, w trakcie trwania ciąży i przed zajściem w ciążę, stwierdzono większy udział kobiet palących przed ciążą w grupie kontrolnej zaś w czasie ciąży w grupie badanej. Związek palenia papierosów w ciąży z wystąpieniem porodu przedwczesnego okazał się być statystycznie nieistotny.

Co roku dochodzi do 3,6 milionów zgonów noworodków z czego 99% w krajach wysoko rozwiniętych [138]. Główną przyczyną śmiertelności okołoporodowej noworodka i okołopłodowej matki jest poród przedwczesny [19, 44, 125, 165, 171]. W ogólnej umieralności okołoporodowej zgony wcześniaków stanowią około 75% przypadków [222]. Wyższy odsetek (sięgający 80%) zgonów noworodkowych wynikających z wcześniactwa podają w swojej pracy z 2011 roku Y. Y. Choi i wsp. [47]. T. J. Mathews i wsp. podają, że umieralność noworodków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży jest 70 razy większa niż noworodków urodzonych między 37. a 41. tygodniem ciąży [153]. Stwierdzili oni, że prawie 1/5 noworodków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży nie przeżyje 1. roku życia, podczas gdy tylko 1% noworodków urodzonych między 32. a skończonym 36. tygodniem ciąży i 0,3% noworodków urodzonych między 37. a 41. tygodniem ciąży umrze przed ukończeniem 1. roku życia. Pamiętać należy, że przeżywające noworodki obarczone są zwiększonym ryzykiem nieprawidłowego rozwoju psycho-ruchowego. Do najcięższych należy: mózgowy porażenie dziecięce, opóźniony rozwój umysłowy oraz zaburzenia wzroku i słuchu. W materiale własnym wszystkie zgony wystąpiły u noworodków urodzonych przed ukończonym 32. tygodniem ciąży. Uzyskane wyniki są podobne jak te uzyskane przez T. J. Mathews i wsp. [153].

Jednym z istotniejszych zaburzeń wpływających na stan noworodka są zaburzenia oddychania wymagające tlenoterapii biernej, oddechu wspomaganego bądź intubacji i respiratoroterapii. Najczęściej obserwowanym jest zespół zaburzeń oddychania. Częstość jego występowania i ciężkość przebiegu ściśle koreluje ze stopniem dojrzałości noworodka. Istnieje ścisła zależność między wystąpieniem RDS a tygodniem ciąży, w którym nastąpił poród. Im niższy wiek ciążowy tym większa jest szansa na jego wystąpienie. Szacuje się, że ok. 80% noworodków urodzonych przed ukończonym 27. tygodniem ciąży rozwinię RDS [108]. Potwierdzeniem powyższych wniosków są uzyskane przez autora wyniki. W grupie badanej zaburzenia oddychania wystąpiły u 75,2% noworodków. Ponad 90% noworodków z zaburzeniami oddychania zakwalifikowano jako złe rokowniczo. Wszystkie one wymagały respiratoroterapii, a zdecydowana większość noworodków urodziła się przed

ukończonym 32. tygodniem ciąży. RDS zaobserwowano u 32,5% noworodków przedwcześnie urodzonych, najwięcej u noworodków źle rokujących. Tylko w tej grupie stwierdzono trzeci i czwarty stopień RDS, czyli w grupie o najniższej średniej urodzeniowej masie ciała oraz niskim tygodniu ciąży, w którym nastąpił poród.

Groźnym i jednym z ważniejszych czynników ryzyka wcześniactwa jest krwawienie dokomorowe będące najczęstszą postacią krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego u noworodków [157]. Badacze przyczyny tego stanu rzeczy dopatrują się w dużej podatności na urazy istoty białej otaczającej komory mózgu oraz bardzo unaczynionej warstwy macierzystej, obecnej u noworodków przedwcześnie urodzonych [61, 88, 144]. Najczęstszymi objawami uszkodzenia centralnego układu nerwowego są: krwawienia dokomorowe (IVH), krwawienia śródmózgowe (IPH) oraz uszkodzenia istoty białej (w tym leukomalacja). Ryzyko IVH oraz RDS zwiększa również wentylacja mechaniczna stosowana w intensywnej terapii wcześniaków [46], co potwierdzają badania własne. U prawie 45% noworodków ze złym rokowaniem (wszystkie wymagały respiratoroterapii) stwierdzono IVH. W tej grupie noworodków najczęściej stwierdzano w USG przeciemiążkowym cechy niedojrzałości, jak również tylko w tej grupie zdiagnozowano wodogłowie pokrwotoczne.

Do innych powikłań noworodkowych, współistniejących z wcześniactwem, zaliczyć należy infekcje wrodzone i nabyte. Przedłużona hospitalizacja oraz inwazyjne procedury diagnostyczne lub lecznicze mają istotny wpływ na rozwój infekcji [210]. Po przeanalizowaniu materiału autorka wyciągnęła podobne wnioski. W grupie badanej najwyższy odsetek infekcji (75%) wykazano w grupie noworodków o złym rokowaniu, charakteryzujących się najdłuższym pobytem w szpitalu, gdzie średni czas hospitalizacji w tej grupie wcześniaków wyniósł 57,3 dni. Należy nadmienić, że połowa tych infekcji była nabyta. Nieco niższy odsetek (ok. 65%) podają w swojej pracy B. J. M. Stoll i wsp., obserwowany wśród noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 1000 g [233]. W materiale własnym średnia urodzeniowa masa ciała w grupie noworodków źle rokujących również wyniosła mniej niż 1000 g (965,0 g).

Jednym z cięższych powikłań na tle infekcyjnym u noworodków z niską masą urodzeniową jest posocznica. Liczne badania dowiodły, iż stanowi ona główną przyczynę zgonów noworodkowych [68, 127, 237]. Nie uzyskało to potwierdzenia w badanym materiale, gdyż odsetek zgonów wśród noworodków z posocznicą wyniósł niecały 1%. Zauważono, że u noworodków, u których wystąpiła posocznica częściej stwierdzano mózgowie porażenie dziecięce oraz upośledzenie funkcji poznawczych. Dowiedziono również, że noworodki te często wymagają intensywnego leczenia pod postacią respiratoroterapii [233]. Do podobnych wniosków doszła autorka, jako że 25 % przypadków posocznicy zdiagnozowano u noworodków, u których stosowano wentylację mechaniczną.

Analizując stan noworodków przedwcześnie urodzonych pod kątem rokowniczym wykazano, iż żaden z czynników ryzyka porodu przedwczesnego nie miał istotnie statystycznego wpływu na rokowanie noworodków.

Podsumowując, nie wszystkie z analizowanych czynników okazały się mieć istotny statystycznie wpływ na wystąpienie porodu przedwczesnego. Część z nich najprawdopodobniej nie znalazła potwierdzenia ze względu na zbyt małą liczbę przypadków. Należałoby kontynuować badania powiększając próbę, co umożliwiłoby opracowanie ostatecznego modelu oraz wzoru pozwalającego na obliczenie prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego u konkretnej ciężarnej.

6. WNIOSKI

6.1. Czynniki zwiększającymi ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego są:

- przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych zwiększające ponad 5-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego,
- cukrzyca zwiększająca 12-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego,
- nadciśnienie indukowane ciążą zwiększające 4-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego,
- niewydolność cieśniowo-szyjkowa zwiększająca ponad 8-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego,
- cholestaza ciężarnych zwiększająca prawie 10-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego,
- krwawienie z dróg rodnych w ciąży, zwiększające prawie 3-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego, niezależnie od liczby epizodów oraz trymestru w którym wystąpiło,
- małowodzie zwiększające prawie 4-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego,
- ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu zwiększające ponad 2-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego,
- lepsze wykształcenie powodujące zmniejszenie szansy wystąpienia porodu przedwczesnego
- stres wynikający z zagrożenia ciąży zwiększający prawie 6-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego,
- poród przedwczesny w poprzednich ciążach zwiększający ponad 3-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego,
- liczba przebytych porodów przedwczesnych; wraz z następnym porodem przedwczesnym w poprzednich ciążach ryzyko wystąpienia kolejnego zwiększa się prawie 3-krotnie.

6.2. Czynniki nie wpływającymi na wystąpienie porodu przedwczesnego okazały się:

- choroby autoimmunologiczne (APS, SLE)
- schorzenia endokrynologiczne
- nadciśnienie tętnicze
- choroby nerek (niewydolność nerek)
- wady serca ciężarnej
- trombofilie
- alergie
- wady strukturalne macicy
- operacje w obrębie jamy brzusznej
- cukrzyca ciężarnych
- zespół HELLP
- konflikt serologiczny
- patologie łożyska
- wielowodzie
- makrosomia płodu
- infekcje (układu moczowego, dróg rodnych, układu oddechowego, toxoplazmoza, cytomegalia)
- wiek
- masa ciała przed ciążą oraz przyrost masy ciała w ciąży
- techniki wspomaganego rozrodu
- poronienia w poprzednich ciążach
- nikotynizm.

6.3. Dzięki stworzonemu modelowi wyodrębniono grupę ciężarnych z wysokim ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego. Zakwalifikowano do niego takie czynniki ryzyka porodu przedwczesnego jak: przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych, nadciśnienie indukowane ciążą, cholestazę ciężarnych, wykształcenie, stres wynikający z zagrożenia ciążą.

6.4. Na podstawie powyższego modelu opracowano wzór umożliwiający wyliczenie prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego:

P (poród przedwczesny = tak | PIH, Cholestaza, PPRM, Stres, Poziom

$$\text{wykształcenia}) = \frac{e^{1,6750 + 1,8575\text{PIH}_{(0,1)} + 2,1904\text{Cho}_{(0,1)} + 1,9215\text{PPROM}_{(0,1)} + 1,9765\text{Stres}_{(0,1)} - 0,8502\text{Wyk}_{(1-4)}}}{1 - e^{1,6750 + 1,8575\text{PIH}_{(0,1)} + 2,1904\text{Cho}_{(0,1)} + 1,9215\text{PPROM}_{(0,1)} + 1,9765\text{Stres}_{(0,1)} - 0,8502\text{Wyk}_{(1-4)}}$$

6.5. Skonstruowany model oraz wzór może umożliwić wczesne wdrożenie profilaktyki pierwotnej i wtórnej.

6.6. Żaden z badanych czynników ryzyka porodu przedwczesnego nie ma wpływu na rokowanie dla noworodków.

7. STRESZCZENIE

Poród przedwczesny stanowi jeden z głównych problemów położnictwa. Jego wieloczynnikowa etiologia sprawia, że niezmiernie trudno jest wyznaczyć czynnik determinujący zagrożenie porodem przedwczesnym.

W niniejszej pracy podjęto próbę wyodrębnienia czynników ryzyka porodu przedwczesnego, umożliwiających oszacowanie ryzyka jego wystąpienia u pacjentek w ciąży pojedynczej. Oceniono również stan zdrowia noworodków w trakcie ich pobytu w Klinice Neonatologii GUMed pod kątem rokowania co do ich dalszego rozwoju.

Aby tego dokonać przeanalizowano dane zebrane od 121 pacjentek z dokonanym porodem przedwczesnym i noworodków przez nie urodzonych – grupy badane oraz 122 pacjentki, które urodziły o czasie i noworodków przez nie urodzonych – grupy kontrolne.

Z analizowanych czynników ryzyka porodu przedwczesnego istotne statystycznie okazały się być: przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych zwiększające ponad 5-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego, cukrzyca zwiększająca 12-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego, nadciśnienie indukowane ciążą zwiększające 4-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego, niewydolność cieśniowo-szyjkowa zwiększająca ponad 8-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego, cholestaza ciężarnych zwiększająca prawie 10-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego, krwawienie z dróg rodnych zwiększające prawie 3-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego, małowodzie zwiększające prawie 4-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego, ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu zwiększające ponad 2-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego, lepsze wykształcenie zmniejszające szansę wystąpienia porodu przedwczesnego, stres wynikający z zagrożenia ciąży zwiększający prawie 6-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego, poród przedwczesny w poprzednich ciążach zwiększający ponad 3-krotnie ryzyko porodu przedwczesnego, liczba przeżytych porodów przedwczesnych – wraz z następnym porodem przedwczesnym w poprzednich ciążach ryzyko wystąpienia kolejnego zwiększa się prawie 3-krotnie.

Nie wykazano istotnego statystycznie związku między wystąpieniem porodu przedwczesnego a: chorobami immunologicznymi, schorzeniami endokrynologicznymi, nadciśnieniem tętniczym, chorobami nerek, wadami serca, trombofiliami, alergiami, wadami strukturalnymi macicy, operacjami w obrębie jamy brzusznej, cukrzycą ciężarnych, zespołem HELLP, konfliktem serologicznym, patologiami łożyska, wielowodziem, makrosomią płodu, infekcjami, wiekiem, masą ciała przed ciążą oraz przyrostem masy ciała w ciąży, technikami wspomaganego rozrodu, poronieniami w poprzednich ciążach oraz niktynizmem.

Stworzono model, który można wykorzystać do prognozowania wystąpienia porodu przedwczesnego. Do jego konstrukcji zakwalifikowano najistotniejsze czynniki ryzyka porodu przedwczesnego, takie jak: poziom wykształcenia, nadciśnienie indukowane ciążą, cholestazę ciężarnych, przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych, a także stres związany z zagrożeniem ciąży. Jakość dopasowania modelu jest zadowalająca i jest on istotny statystycznie (czułość [95% CPI] = [76,38%; 90,19%], swoistość [95% CPI] = [63,88%; 80,43%]).

Na podstawie tego modelu opracowano wzór, który umożliwia wyliczenie prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego:

$$P(\text{poród przedwczesny} = \text{tak} \mid \text{PIH, Cholestaza, PPRM, Stres, Poziom wykształcenia}) = \frac{e^{1,6750 + 1,8575\text{PIH}_{(0,1)} + 2,1904\text{Cho}_{(0,1)} + 1,9215\text{PPROM}_{(0,1)} + 1,9765\text{Stres}_{(0,1)} - 0,8502\text{Wyk}_{(1-4)}}}{1 - e^{1,6750 + 1,8575\text{PIH}_{(0,1)} + 2,1904\text{Cho}_{(0,1)} + 1,9215\text{PPROM}_{(0,1)} + 1,9765\text{Stres}_{(0,1)} - 0,8502\text{Wyk}_{(1-4)}}$$

Skonstruowany model oraz wzór może umożliwić wczesne wdrożenie profilaktyki pierwotnej i wtórnej.

Aby określić, który z istotnych statystycznie czynników ryzyka porodu przedwczesnego mógłby mieć wpływ na rokowanie noworodka podzielono je na trzy grupy: dobre, średnie i złe rokowniczo. Do noworodków o złym rokowaniu zakwalifikowano te, u których stosowano wentylację mechaniczną oraz które zmarły. Noworodki, u których stwierdzono takie patologie jak: zaburzenia oddychania, cechy niedojrzałości OUN oraz IVH stwierdzone w USG przeziemiączkowym, noworodki, które wymagały przetoczenia preparatów krwiopochodnych oraz reanimacji, a także noworodki hospitalizowane dłużej niż

30 dni zakwalifikowano do średnich rokowniczo. Pozostałe noworodki zakwalifikowano jako rokowniczo dobre. Trafność takiego podziału potwierdzono metodami statystycznymi. Żaden z istotnych statystycznie czynników ryzyka porodu przedwczesnego nie miał wpływu na rokowanie dla noworodków.

SUMMARY

Premature labour is one of the main problems of obstetrics. Its multi-factor aetiology makes it extremely difficult to specify the factor which determines the threat with premature labour.

The work herein tries to distinguish the premature labour risk factors, which allow for assessing the risk of its occurrence in patients in single pregnancy. The health condition of the newborns during their stay at Medical University of Gdańsk Neonatology Clinic was also assessed in terms of the prognosis of their further development.

In order to do it, data collected from 121 patients who gave birth prematurely and their newborns – the examined groups and 122 patients who gave birth on time and their newborns – control groups, were analyzed.

Among the analyzed premature labour risk factors, the following appeared to be statistically significant: preterm premature rupture of membranes, which increases the premature labour risk 5-fold, diabetes, which increases the premature labour risk 12-fold, pregnancy induced hypertension, which increases the premature labour risk 4-fold, cervical incompetence, which increases the premature labour risk 8-fold, cholestasis of pregnancy, which increases the premature labour risk almost 10-fold, bleeding from reproductive tract, which increases the premature labour risk almost 3-fold, oligohydramnios, which increases the premature labour risk almost 4-fold, intrauterine growth restriction, which increases the premature labour risk almost 2-fold, education – increase of the education level causes the decrease of chance for premature labour, stress resulting from pregnancy hazard, which increases the premature labour risk almost 6-fold, premature labour in previous pregnancies, which increases the

premature labour risk over 3-fold, a number of premature labours in previous pregnancies – another premature labour in history increases the premature labour risk almost 3-fold.

No statistically significant relations between the occurrence of premature labour and: autoimmune diseases, endocrine diseases, hypertension, kidney diseases, heart defects, thrombophilias, allergies, uterine structural defects, surgeries within the abdominal cavity, HELLP syndrome, serological conflict, placenta pathologies, polyhydramnios, fetal macrosomia, infections, age, body weight and body weight increase during pregnancy, assisted reproductive technologies, miscarriages in previous pregnancies and smoking was proven.

A model was prepared, which can be used for the purposes of prognosis of premature labour occurrence. The most essential premature labour risk factors were qualified for its structure; these are: education level, pregnancy induced hypertension, cholestasis of pregnancy, preterm premature rupture of membranes and also stress related to pregnancy hazards. The quality of the model adjustment is satisfactory and it is statistically significant (sensitivity [95% CPI] = [76.38%; 90.19%], specificity [95% CPI] = [63.88%; 80.43%]).

Based on the model, a pattern was prepared which allows to calculate the probability of premature labour occurrence:

$$P(\text{premature labour} = \text{yes} \mid \text{PIH, Cholestasis, PPRM, Stress, Education level}) = \frac{e^{1,6750 + 1,8575\text{PIH}_{(0,1)} + 2,1904\text{Cho}_{(0,1)} + 1,9215\text{PPROM}_{(0,1)} + 1,9765\text{Stres}_{(0,1)} - 0,8502\text{W}y_{k(1-4)}}}{1 - e^{1,6750 + 1,8575\text{PIH}_{(0,1)} + 2,1904\text{Cho}_{(0,1)} + 1,9215\text{PPROM}_{(0,1)} + 1,9765\text{Stres}_{(0,1)} - 0,8502\text{W}y_{k(1-4)}}$$

The model and formula constructed may allow for early implementation of primary and secondary prophylactics.

In order to determine which of the statistically significant factors of premature labour risk would influence on the prognostic markers of the newborns, they were divided into three groups of: good, mediocre and poor prognosis. The newborns with regard to whom mechanical ventilation was applied and who died were classified as those of poor prognosis. The newborns with such pathologies stated as breathing disorders, central nervous system immaturity

features and IVH observed in the transfontanelle ultrasound, the newborns that required transfusion of blood derivatives or resuscitation as well as newborns hospitalized for more than 30 days were qualified as those of mediocre prognosis. Other newborns were qualified as those of good prognosis. The accuracy of such division was confirmed with statistical methods. None of the statistically significant risk factors of premature labour appeared to have influence on the prognosis of the newborns.

8. SPIS SKRÓTÓW

- AI – niedomykalność zastawki aortalnej (Aortic Insufficiency)
- ALP – fosfataza alkaliczna (Alkaline Phosphatase)
- APS – zespół antyfosfolipidowy (Antiphospholipid Syndrome)
- ART – techniki wspomaganego rozrodu (Assisted Reproductive Technology)
- ASD – ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej (Atrial Septal Defect)
- AVSD – wspólny kanał przedsionkowo-komorowy (Atrioventricular Septal Defect)
- BMI – wskaźnik wagowo-wzrostowy (Body Mass Index)
- BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna (Broncho-Pulmonary Dysplasia)
- CC – poród drogą cięcia cesarskiego
- CLD – przewlekła choroba płuc (Chronic Lung Disease)
- CMV – wirus cytomegalii (Cytomegalovirus)
- COX – cyklooksygenaza (Cyclooxygenase)
- CPAP – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (Continuous Positive Airway Pressure)
- CX-43 – koneksyna-43 (Connexin-43)
- CX-24 – koneksyna-24 (Connexin-24)
- FoA – drożny otwór owalny (Permanent Foramen Ovale)
- GDM – cukrzyca ciążowa (Gestational Diabetes Mellitus)
- GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza (Gamma Glutamyl Trans Peptidase)
- HBV – wirus zapalenia wątroby (Hepatitis B Virus)
- HSV – wirus opryszczki pospolitej (Herpes Simplex Virus)
- ICSI – docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika (Intracytoplasmic Sperm Injection)
- IL-8 – interleukina-8 (Interleukin-8)
- IUGR – wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (Intrauterine Growth Restriction)
- IUI – inseminacja domaciczna (Intra Uterine Insemination)
- IVF – zapłodnienie pozaustrojowe (In Vitro Fertilization)
- IVH – krwawienia okołokomorowe lub do komór bocznych (Intraventricular Hemorrhage)

LPI – „późne wcześniaki” (Late Preterm Infant)

MTHFR – reduktaza metylenotetra-hydrofolianowa

NEC – martwicze zapalenie jelit (Necrotizing Enterocolitis)

NSLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PDA – przetrwały przewód tętniczy (Patent Ductus Arteriosus)

PDN – poród drogami natury

PE – stan przedrzucawkowy (Pre-Eclampsia)

PGDM – cukrzycę przedciążową (Pregestational Diabetes Mellitus)

PGE – prostaglandyna-E (Prostaglandin-E)

PGHS-2 – syntaza prostaglandyny G/H-2 (Prostaglandin G/H synthase-2)

PIH – nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą (Pregnancy Induced Hypertension)

PPROM – przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych (Preterm Premature Rupture of Membranes)

PROM – przedwczesne pęknięcie błon płodowych (Premature Rupture of Membranes)

PTB – poród przedwczesny (Preterm Birth)

RDS – zespół niewydolności oddechowej (Respiratory Distress Syndrome)

ROP – retinopatia wcześniacza (Retinopathy of Prematurity –)

RSV – wirus oddechowy (Respiratory Syncytial Virus)

RVH – idiopatyczne poszerzenie pnia płucnego ()

SLE – toczeń rumieniowaty układowy (Systemic Lupus Erythematosus)

TORCH – grupa infekcji, której nazwa pochodzi od pierwszych liter patogenów (Toxoplasmosis – T, Other Infections – O, Rubella – R, Cytomegaliosis – C, Herpes simplex – H)

TRAP – zespół odwróconej perfuzji tętniczej (Twin Reversed Arterial Perfusion Syndrome)

TTN – przemijający szybki oddech noworodka (Transient Tachypnea of the Newborn lub Transitory Tachypnea of Newborn)

TTTS – zespół przetoczenia krwi między płodami (Twin-to-Twin Transfusion Syndrome)

UKM – układ kielichowo-miedniczkowy

VSD – ubytek w przegrodzie międzykomorowej (Ventricular Septal Defect)

Zespół HELLP – zespół objawów: niedokrwistość hemolityczna (Hemolysis – H), podwyższona aktywność transaminaz (Elevated Liver Enzymes – EL), obniżona liczba płytek krwi (Low Platelets – LP)

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Załącznik nr 1

INFORMACJA O BADANIU

Tytuł programu badawczego: Czynniki ryzyka i epidemiologia porodu przedwczesnego oraz jego wpływ na dobrostan płodu.

Poród przedwczesny jest to poród który dokonuje się między 23. a 37. tygodniem ciąży i dotyczy od 4-20% wszystkich ciąż. Pomimo olbrzymiego postępu jaki obserwujemy w dziedzinie perinatologii częstość przedwczesnego porodu nie tylko nie maleje, ale w ostatnich latach obserwuje się jej znaczny wzrost. Poród przedwczesny jest najsilniejszym czynnikiem wpływającym za zachorowalność i umieralność noworodków. W rozwiniętych państwach wcześniactwo stanowi przyczynę 60-80% zgonów noworodków. Jest również jedną z najczęstszych przyczyn powikłań okołoporodowych zarówno u noworodka jak i u matki.

Celem pracy jest ustalenie i opisanie czynników ryzyka porodu przedwczesnego, jak również stopnia zagrożenia jakie powodują, zarówno dla płodu jak i dla matki. Celem dalszym jest sformułowanie zaleceń, dotyczących zapobiegania wystąpieniu porodu przedwczesnego oraz zmniejszenia jego skutków.

Wszystkie Pani odpowiedzi zawarte w ankiecie objęte będą tajemnicą lekarską i pozostaną tylko do użytku wewnętrznego oraz będą przetwarzane zgodnie z ustawą o Ochronie Danych Osobowych.

FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY PACJENTA

Zgoda Pacjenta na udział w badaniu:

Zapoznawszy się z podaną informacją, zgadzam się na udział w badaniu:

Podpis pacjenta..... Podpis badacza

Adres:

Telefon: Pesel:

Gdańsk, dnia

KOD

ANKIETA

1. Wieklat.
2. Zamieszkanie: wieś miasto (nazwa)
3. Proszę podać swoją:
 - wagę przed ostatnią ciążą/na początku ciąży: kg, wzrost:cm
 - wagę przed porodem:kg
4. Stan cywilny: wolny, konkubinat, mężatka, rozwódka
5. Wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie, wyższe
6. Zawód wykonywany: praca umysłowa, praca fizyczna.
7. Czy choruje pani na jakieś choroby przewlekłe: Nie, Tak:
 - astma, cukrzyca, nadciśnienie, choroby serca, jaskra
 - inne alergia, jeśli tak:
 - jakie alergie?
 - czy została zdiagnozowana przez lekarza?
 Nie, Tak
8. Czy chorowała/choruje Pani na: Nie, Tak:
 - WZW (zapalenie wątroby) opryszczkę wargową opryszczkę narządów płciowych
9. Czy Pani pali? Nie, Tak
10. Czy paliła Pani w ciąży? Nie, Tak
11. Ile razy była Pani w ciąży:, ile było porodów przedwczesnych, ile było poronień
12. Czy u dzieci z wcześniejszych ciąż występowały wady wrodzone?
 Nie, Tak, jakie?
13. Czy w trakcie poprzednich ciąż przebywała Pani w szpitalu?
 Nie, Tak, jeśli tak:
 - z jakiego powodu?.....
 -

- jakie zastosowano leczenie?

.....

- inne ważne informacje:

.....

14. Czy pracuje pani zawodowo: Nie, Tak, od którego roku życia?

.....

15. Od którego tygodnia ciąży/miesiąca ciąży przerwała Pani pracę zawodową?
(dotyczy obecnej ciąży)

16. Czy stosowała pani antykoncepcję hormonalną: Nie Tak

17. Stan po IVF: Nie Tak

18. Inseminacja: Nie Tak

19. Stymulacja owulacji: Nie Tak

20. Operacje w obrębie jamy brzusznej: Nie Tak: ile

21. Pierwsza miesiączka (wiek):lat

22. Ostatnia miesiączka (data):

23. Czy podczas obecnej ciąży przebywała Pani w szpitalu?

Nie, Tak:

I pobyt:

Rozpoznanie:.....

.....

Jakie stosowano leczenie?.....

.....

II pobyt:

Rozpoznanie:.....

.....

Jakie stosowano leczenie?.....

.....

III pobyt:

Rozpoznanie:.....

.....

Jakie stosowano leczenie?.....

.....

24. Czy w trakcie trwania obecnej ciąży wystąpiło:

- krwawienie: Nie, Tak, w którym trymestrze?
- przedwczesne skurcze: Nie, Pojedyncze, Regularne
- nadciśnienie tętnicze: Nie, Tak Zastosowane leczenie
- cukrzyca: Nie, Tak: Dieta Insulinoterapia
- nadczynność/niedoczynność tarczycy (proszę podkreślić właściwe):
 Nie, Tak Zastosowane leczenie
- zakażenie dróg moczowych:
 Nie, Tak: Antybiotykoterapia Nie, Tak
- przeziębienie, zapalenie gardła lub inne infekcje dróg oddechowych?
 Nie, Tak: Antybiotykoterapia Nie, Tak
- różyczka: Nie, Tak
Czy badano poziom przeciwciał z tego powodu? Nie, Tak
- świnka: Nie, Tak
Czy badano poziom przeciwciał z tego powodu? Nie, Tak
- zakażenie Toksoplazmą gondii: Nie, Tak
Czy badano poziom przeciwciał z tego powodu? Nie, Tak
- zakażenie wirusem cytomegalii: Nie, Tak
Czy badano poziom przeciwciał z tego powodu? Nie, Tak
- zakażenie kiłą: Nie, Tak
Czy badano poziom przeciwciał z tego powodu? Nie, Tak
- odpływanie płynu owodniowego: Nie, Tak
- niewydolność cieśniowo-szyjkowa: Nie, Tak
- nieprawidłowy zapis akcji serca płodu: Nie, Tak
- założenie szwu okrężnego na szyjkę macicy: Nie, Tak

24. Czy w trakcie trwania ciąży wystąpiły stany zapalne pochwy?

Nie, Tak Czy wykonano posiew? Nie, Tak

Ile razy w trakcie trwania ciąży?

Jak długo trwały? < 4 dni, 4-7 dni, 8-14 dni, > 14 dni

Jakie leczenie zastosowano? dopochwowe doustne

25. Czy ciąża jest: pojedyncza, wyższej krotności.....

26. Od którego tygodnia ciąży była pani pod opieką lekarza?

27. Ile wizyt u lekarza odbyła pani w trakcie trwania ciąży?

< 6 6-10 10-15 15-20 >20

28. Ile razy i w którym tygodniu ciąży miała pani wykonane USG?

< 5 5-10 10-15 15-20 >20

.....
29. Ile razy i w którym tygodniu ciąży miała pani wykonane USG w trakcie hospitalizacji (stwierdzono patologię – jaką / nie stwierdzono patologii) ?

.....
30. Czy w trakcie trwania ciąży była Pani narażona na:

- stres związany z zagrożeniem ciąży i/lub pobytem w szpitalu? Nie, Tak
- stres związany ze złymi warunkami socjalno-bytowymi (np. brak środków finansowych do życia)? Nie, Tak
- stres związany ze złą sytuacją w rodzinie (znęcanie się psychiczne, fizyczne nad członkami rodziny)? Nie, Tak
- stres związany z wykonywaną pracą lub strachem przed utratą tej pracy, również z powodu ciąży? Nie, Tak

36. Czy w trakcie trwania ciąży otrzymywała Pani wsparcie psychiczne bądź finansowe ze strony bliskich? Nie, Tak

DANE Z HISTORII CHOROBY

37. W którym tygodniu ciąży nastąpił poród?

38. Jaki był poród?

Drogami natury, Cięcie cesarskie, przyczyna.....

.....
Ewentualne powikłania:

39. Ile ważyło dziecko? I: g, II: g, III: g

40. Ile uzyskało pkt. w skali Apgar w

I minucie: 1' 2' 5' 10', II minucie: 1' 2' 5' 10' III minucie: 1' 2' 5' 10'

41. Płeć dziecka: I: syn córka, II: syn córka, III: syn córka

DANE NOWORODKA

1. Czas trwania hospitalizacji: dni
2. Waga (g):
3. Apgar w: 1' 2' 5' 10'
4. Reanimacja: Nie, Tak
5. Zgon: Nie, Tak, w której dobie życia:
6. Inkubator: Nie, Tak, ile dni:
7. Zaburzenia adaptacji: Nie, Tak
8. Zaburzenia oddychania: Nie, Tak
 - respirator: Nie, Tak, ile dni:
 - CPAP: Nie, Tak, ile dni:
 - tlenoterapia bierna: Nie, Tak, ile dni:
 - spadek saturacji: Nie, Tak, do ilu %
9. Infekcje: Nie, Tak:
 - wrodzona Nie, Tak
 - układ oddechowy Nie, Tak
 - układ moczowy Nie, Tak
 - posocznica Nie, Tak
 - dodatni posiew z: moczu krwi odbytu gardła
10. Antybiotykoterapia: Nie, Tak
 - jednolekowa Nie, Tak
 - dwulekowa Nie, Tak
 - wielolekowa Nie, Tak
11. Nieprawidłowości w badaniach obrazowych:
 - USG przeziemiączkowe: Nie, Tak:
 - brak odchyień od normy odchylenia od normy:
 - RTG kl. Piersiowej: Nie, Tak:
 - brak odchyień od normy odchylenia od normy:
 - USG jamy brzusznej: Nie, Tak:
 - brak odchyień od normy odchylenia od normy:
 - Echo serca: Nie, Tak

brak odchyień od normy odchylenia od normy:

- inne badanie obrazowe:

12. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych:

- hiperbilirubinemia: Nie, Tak:

maksymalny poziom bilirubiny całkowitej:

fototerapia: Nie, Tak: ile dni:

- CRP podwyższone: Nie, Tak: maksymalny poziom CRP:

- hipoglikemia: Nie, Tak

- niedokrwistość: Nie, Tak:

przetoczenia preparatów krwiopochodnych nie tak

13. Słuch – norma: Nie, Tak

14. Wzrok – norma: Nie, Tak:

ROP Nie, Tak: który stopień, laseroterapia Nie, Tak

15. Inne ważne informacje:

9.2. Załącznik nr 2

TYDZIEŃ CIAŻY	BMI < 18,5 kg/m ²	BMI: 18,5-24,9 kg/m ²	BMI > 25 kg/m ²
	PRZYROST MASY CIAŁA W CIAŻY (W KG)		
do 14	do 2,30	do 1,60	do 1,10
do 15	2,66-2,94	1,90-2,1	1,33-1,47
do 16	3,14-3,47	2,28-2,52	1,61-1,79
do 17	3,61-3,99	2,66-2,94	1,90-2,1 0
do 18	4,08-4,52	3,04-3,36	2,18-2,42
do 19	4,56-5,04	3,42-3,78	2,47-2,73
do 20	5,03-5,50	3,8-4,2	2,75-3,05
do 21	5,51-6,09	4,18-4,62	3,04-3,36
do 22	5,98-6,62	4,56-5,04	3,32-3,68
do 23	6,46-7,14	4,94-5,46	3,61-3,99
do 24	6,93-7,66	5,32-5,88	3,89-4,31
do 25	7,41-8,19	5,7-6,3	4,18-4,62
do 26	7,88-8,72	6,08-6,72	4,46-4,94
do 27	8,36-9,24	6,46-7,14	4,75-5,25
do 28	8,83-9,77	6,84-7,56	5,03-5,57
do 29	9,31-10,29	7,22-7,98	5,32-5,88
do 30	9,78-10,82	7,60-8,40	5,60-6,20
do 31	10,26-11,34	7,98-8,82	5,89-6,51
do 32	10,73-11,87	8,36-9,24	6,17-6,83
do 33	11,21-12,39	8,74-9,66	6,46-7,14
do 34	11,68-12,92	9,12-10,08	6,74-7,46
do 35	12,16-13,44	9,50-10,50	7,03-7,77
do 36	12,63-13,97	9,88-10,92	7,31-8,09
do 37	13,11-14,49	10,26-11,34	7,60-8,40
do 38	13,58-15,02	10,64-11,76	7,88-8,72
do 39	14,06-15,54	11,02-12,18	8,17-9,03
do 40	14,53-16,07	11,40-12,60	8,45-9,35

Źródło: Opracowanie własne na podstawie badania E. Ehmke vel Emczyńskiej

10. PIŚMIENNICTWO

1. Abalovich M., Amino N., Barbour L.A. et al.: Postępowanie w zaburzeniach czynności tarczycy u kobiet w ciąży i w okresie poporodowym. Wytyczne Endocrine Society. *Medycyna Praktyczna*. 2008. 10: 53-64.
2. Acien P., Acien M., Sanchez- Ferrer M.: Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 2377-2384.
3. Alexander G.R. i wsp.: IOM Report. 2006; 72.
4. Almario C.V., Seligman N.S., Dysart K.C., et al.: Risk factors for preterm birth among opiate-addicted gravid women in a methadone treatment program. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201:326.e1–e6.
5. Althuisius S.M., Dekker G.A., van Geijn H.P., Bedekam D.J., Hummel P.: Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): study design and preliminary results. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 823-829.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin: Assessment of risk factors for preterm birth. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98(4), 709–716.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists: Cervical insufficiency. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102:1091–9.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin: Management of preterm labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2003; 82(1), 127–135.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists and Society for Maternal-Fetal Medicine: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Committee Opinion No. 455. *Obstet. Gynecol.* 2010; 115: 669-671.
10. Ananth C.V., Berkowitz G.S., Savitz D.A. i wsp.: Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA*. 1999; 282 (17): 1646–1651.
11. Andersen A.N., Gianaroli L., Felberbaum R. et al.: Assisted reproductive technology in Europe. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod.* 2002; 21: 1680-1697.

12. Andersen A.N., Goossens V., Gianaroli L. et al.: Assisted reproductive technology in Europe. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod.* 2003; 22:1513-1525.
13. Anotayanonth S., Subhedar N.V., Neilson J.P., Harigopal S.: Betamimetics for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004; Issue 4. Art. No.: CD004352.
14. Anum E.A., Hill L.D., Pandya A., Strauss JF.: Connective Tissue and Related Disorders and Preterm Birth: Clues to Genes Contributing to Prematurity. *Placenta.* 2009; 30(3): 207-15.
15. Avgil M., Ornoy A.: Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reproductive Toxicology.* May 2006; 21, 4: 436-445.
16. Bachmann L.M., Coomarasamy A., Honest H., Khan K.S.: Elective cervical cerclage for prevention of preterm birth: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2003; 82: 398–404.
17. Bacos M.: Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 106: 102-107.
18. Bacq Y., Sapey T., Brechot M.C., Pierre F., Fignon A., Dubois F.: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology.* 1997; 26: 358–364.
19. Beigelman A., Wiznitzer A., Shoham-Vardi I., Vardi H., Holtcberg G., Mazor M.: Premature delivery in diabetes: etiology and risk factors. *Harefuah.* 2000; 1, 138(11): 919-23, 1008, 1007.
20. Bellini C., Hennekam R.: Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am. J. Med. Genet.* 2012; 158A: 597-605.
21. Benjamin D.K., Stoll B.J., Fanaroff A.A., McDonald S.A., Oh W., Higgins R.D.: Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatrics.* 2006; 117, 84-92.
22. Berkowitz G.S., Blackmore-Prince C., Lapinski R.H., Savitz D.A.: Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiol.* 1998; 9: 279-285.

23. Berkowitz G.S., Papiernik E.: Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol. Rev.* 1993; 15, 414-443.
24. Bigirimana P.C., Moutquin J.M., Bernard P.M.: Risk factors of singleton spontaneous preterm labour: a prospective case control study. 52nd Annual Congress Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, Quebec, Canada, June 22–27, 1996.
25. Bitner A., Kalinka J.: IL-1beta, IL-6 promoter, TNF alfa promoter and IL-1RA genes polymorphism and the risk of preterm delivery due to preterm premature rupture of membranes in the population of Polish women. *Archives of Medical Science.* 2010.
26. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. I wsp.: 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. *The Lancet*, 2012. 9;379(9832):2162-72.
27. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. i wsp.: National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systemic analysis and implications. *Estimates for World Health Organization.* 2012.
28. Bloom S.L., Yost N.P., McIntire D.D., Leveno K.J.: Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98: 379–385.
29. Blondel B., Macfarlane A., Gissler M., Breart G., Zeitlin J.: Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG.* 2006; 113: 528–35.
30. Boer K., Smit B.J., van Huis A.M., Hogerzeil H.V.: Substance use in pregnancy: do we care? *Acta Paediatr. Suppl.* 1994; 404: 65–71.
31. Bohmer S., Degenhardt F., Oester-Barkey S., Schneider J.: Indication for benefis of 574 cerclages performed at Medical University of Hanower (1978-1985). *Geburtshilfe Perinatol.* 1990; 194(4): 158-165.
32. Borna S., Saeidi F.M.: Celecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor: randomized trial. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2007; 33: 631–634.
33. Branch D.W.: Antiphospholipid antibodis and fetal compromise. *Trombosis Res.* 2004; 114: 415-418.

34. Branch D.W., Silver R.M., Blackwell J.L. i wsp.: Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80: 614-618.
35. Brewster J.A., Shaw N.J., Farquharson R.G.: Neonatal and pediatric outcome of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome. *J. Perinat. Med.* 1999; 27: 183-187.
36. Bręborowicz G., Markwitz W.: Poród przedwczesny. Rekomendacje postępowania w Medycynie Perinatalnej. 2002: 13 – 16.
37. Bręborowicz G.: Operacje położnicze. [W:] *Położnictwo i Ginekologia*, Pisarski T. 2001, 185-240, 427-436.
38. Brodzki J., Morsing E., Malcus P. i wsp.: Early intervention in management of very preterm growth-restricted fetuses: 2-year outcome of infants delivered on fetal indication before 30 gestational weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 34: 288-296.
39. Brown M.A., Davis G.K., McHugh L.: The prevalence and clinical significance of natural hypertension in pregnancy. *J. Hypert.* 2001; 19: 1437-44.
40. Brzeziński Z.J., Szamotulska K., Mazur J.: Sytuacja zdrowotna matek i noworodków w Polsce. *Medycyna Wieku Rozwojowego.* 1999; I, 2, 18-20.
41. Brzozowski T., Konturek S., Pawlik W.: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i produkty cyklooksygenaz (COX) w doświadczalnych i klinicznych badaniach mechanizmów ochronnych błony śluzowej żołądka. *Gastroenterologia Polska* 2003; 10(1): 41-53.
42. Caruso A., Trivellini C., De Carolis S., Paradisi G. i wsp.: Emergency cerclage in the presence of protruding membranes: is pregnancy outcome predictable? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79: 265-268.
43. Casey B.M., Dashe J.S., Wells C.E. i wsp.: Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105; 239-245.
44. Chamberlain G.: Epidemiology and Aetiology of the Preterm baby. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1984; 11, 297-314.
45. Chen M.L, Guo L., Smith L.E.H. i wsp.: High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2010; 125: 1483-1492.

46. Chmielnicka-Kopaczuk M.: Krwotoki około- i śródkomorowe mózgu a zespół błon szklistych u noworodków – analiza kliniczno-morfologiczna. *Post. Neonatal.* 1994; 5: 463-483.
47. Choi Y.Y., Song E.S., Kim Y.H., Song T.B.: Analysis of high-risk infant births and their mortality: ten years' data from Chonnam National University Hospital Medical School, Gwangju, Korea. *Chonnam Med. J.* 2011; 47(1): 31–38.
48. Cichoż-Lach H.: Patogeneza chorób wątroby związanych z ciążą. *Ginekol. Pol.* 2010; 81: 613-617.
49. Conde-Agudelo A., Romero R.: Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200: 595-609.
50. Creasy R.K.: Preterm labour and delivery. (In): Creasy K.C. Resnik R. (eds). *Maternal-fetal medicine, principles and practice.* 3rd edn. Saunders W.B.. 1994; 494-520.
51. Crowley P.: Antibiotics for preterm prelabour rupture of the membranes. (In): Enkin M.W., Keirse M.J.N.C., Renfrew M.J., Neilson J.P. (eds): *Pregnancy and Childbirth Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews.* 1995.
52. Czajka R.: Leczenie porodu przedwczesnego. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia.* 2009; 2, 3: 169-172.
53. Czajka R.: Poród drogami natury czy cięcie cesarskie w ciąży niedonoszonej. *Med. Wieku Rozw.* 2003; 7(3): 97-103.
54. Czajka R.: Poród przedwczesny. *Klin. Perinat. Ginekol.* 1994; 10: 59-66.
55. Czekanowski R.: Czynność skurczowa macicy w perinatologii. *Białystok.* 1992; 123-140.
56. Czekanowski R.: *Poród przedwczesny.* Warszawa. 1980.
57. Czerwonogrodzka-Senczyna A., Ehmke vel Emczyńska E.: Stan odżywienia kobiety w okresie ciąży a rozwój płodu. *Położna Nauka i Praktyka.* 2011; 1 (13): 46-49.
58. Dąbrowska K., Gadzinowski J.: Czy operacje wewnątrzmaciczne są uzasadnione? – perspektywa neonatologa. – Część III. Zespół

- Przetoczenia Między Bliźniętami (Twin to Twin Transfusion Syndrome – TTTS) i Wrodzone Wady Serca (CHD). *Ginekol. Pol.* 2011; 82: 525-532.
59. Deering S.H., Patel N., Spong C.Y., Pezzullo J.C., Ghidini A.: Fetal growth after preterm premature rupture of membranes: is it related to amniotic fluid volume? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2007; 20(5): 397-400.
 60. De Jong E.P., Walther F.J., Kroes A.C.M., Oepkes D.: Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat. Diagn.* 2011; 31: 419-425.
 61. De Vries L.S., Groenendaal F.: Neuroimaging in the preterm infant. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews.* 2002; 8(4): 273–280.
 62. Dollard S.C., Grosse S.D., Ross D.S.: New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev. Med. Virol.* 2007; 17: 355-363.
 63. Donoghue V.: Neonatal gastrointestinal tract. (In): Carty H., Brunelle F., Shaw D., Kendall B. (eds.). *Imaging Children.* 1994; 1, 283 – 302.
 64. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D.: Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009; 1.
 65. Drakeley A.J., Roberts D., Alfirevic Z.: Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102: 621–7.
 66. Dudkiewicz J., Urban G., Oslislo A., Bazowska G. : Zakażenie układu moczowego w ciąży – problem perinatologiczny. *Ginekol. Pol.* 1999; 69(12): 1077-1081.
 67. Dytrych G.: Analiza rozwoju ruchowego dzieci urodzonych z niską masą urodzeniową usprawnianych metodą Vojty. *Child Neurology.* 2009; 35,18.
 68. Edwards W.H.: Preventing nosocomial bloodstream infection in very low birth weight infants. *Semin. Neonatol.* 2002; 7: 325-333.
 69. Ehmke vel Emczyńska E., Bebelska K., Czerwonogrodzka-Senczyna A.: Znaczenie poradnictwa dietetycznego w prewencji powikłań ciąży. *Nowiny Lekarskie.* 2012; 81, 3: 274.

70. El-Sayed Y., Riley E., Holbrook R., Cohen S.: Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and magnesium sulfate for treatment of preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 1999; 93: 79 – 83.
71. Erhardt E., Stankovics J., Molnar D., Adamovich K., Melegh B.: High prevalence of factor V Leiden mutation in mothers of premature neonates. *Biol. Neonate.* 2000; 78: 145–6.
72. Escobar G.J., Littenberg B., Petitti D.B.: Outcome amongst surviving very low birth weight infants: a meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66: 204-211.
73. Evers I.M., de Valk H.W., Visser G.H.: Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ.* 2004; 328: 915.
74. Favre R., Dreux S., Dommergues M. i wsp.: Nonimmune fetal ascites: a series of 79 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190: 407-412.
75. Fisk N.M., Storey G.N.: Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1988; 95: 1137–1143.
76. French J.I., McGregor J.A.: The pathobiology of premature rupture of membranes. *Semin. Perinatol.* 1996; 20: 344-368.
77. Friedek D., Romanik M., Chelwicki Z., Wiechula B.: Następstwa zakażenia parwowirusem B19 u ciężarnych z poronieniem zagrażającym. *Gin. Prakt.* 2003;
78. Gadzinowski J., Szymankiewicz M.: *Podstawy neonatologii.* Poznań 2006.
79. Gajewska E.: Neonatologia wczoraj, dziś i jutro. *Forum-intensywna terapia noworodka.* 2000; 3-24.
80. Geenes V., Chappell L.C., Seed P.T., Steer P.J., Knight M., Williamson C.: Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014; 59(4): 1482-91.
81. Geenes V., Wiliamson C.: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(17): 2049-2066.
82. Germain A.M., Kato S., Carvajal J.A. i wsp.: Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 577-582.

83. Gibbs R.S., Romero R. i wsp.: A review of premature birth and subclinical infections. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166(5): 1515-1528.
84. Gilbert W.M., Danielsen B.: Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2003; 188(6): 1596–9601.
85. Gilstrap L.G., Hankins G.D., Snyder R.R., Greenberg R.T.: Acute pyelonephritis in pregnanc. *Compr. Ther.* 1986; 12(12): 38-42.
86. Gina L., Little S.E., Caughey A.B.: Herpes Simplex Virus and Pregnancy: A Review of the Management of Antenatal and Peripartum Herpes Infections, Westhoff. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2011; 66, 10: 629-638.
87. Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.A.: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004; 40: 467–474.
88. Gleason C.A., Back S.A.: Developmental physiology of the central nervous system. (In): Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's Diseases of the Newborn.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2005; 903–907.
89. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Romero R.: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371, 75-84.
90. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Romero R.: Preterm birth 1. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371: 75–84.
91. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W.: Intrauterine infection and preterm delivery. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1500-1507.
92. Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M., Meis P.J., Moawad A.H. i wsp.: The preterm prediction study: The value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *American Journal of Public Health.* 1998; 88(2): 233–238.
93. Gomez-Lopez N. i wsp.: The role of chemokines in term and premature rupture of the fetal membranes: A review. *Biol. Reprod.* 2010; 82:809-814.
94. Göpel W., Kim D., Gortner L.: Prothrombotic mutations as a risk factor for preterm birth. *Lancet.* 1999; 353: 1411–12.

95. Grałek M., Niwald A.: Wcześnieactwo a narząd wzroku. Przegląd Pediatryczny. 2000; 30: 14-16.
96. Guin G., Punekar S, Lele A, Khare S.: A prospective clinical study of fetomaternal outcome in pregnancies with abnormal liquor volume. J. Obstet. Gynaecol. India. 2011; 61(6): 652-5.
97. Gutman R.E. i wsp.: Evaluation of Clinical Methods for Diagnosing Bacterial Vaginosis. Obstetrics and Gynecology. 2005; 105: 551-556.
98. Hanretty K.P.: Położnictwo. Wrocław, 2006.
99. Huan R., Berninger H., Chiflings D., Evans S., French N.: Very preterm birth - a regional study Part 1: Maternal & obstetric factors. J. Obstet. Gynaecol. 1996; 103: 230-238.
100. Heckmann M., Wudy S.A., Haack D. i wsp.: Serum cortisol concentration in ill preterm infants less than 30 weeks gestational weeks. Acta Paed. 2000; 89, 1098-1103.
101. Helmerhorst F.M., Perquin D.A., Donker D., Keirse M.J.: Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ. 2004; 328: 261.
102. Helwich E.: Problemy żywienia noworodków urodzonych przedwcześnie. [W]: Helwich E., red. Wcześnieak. Warszawa: WL PZWL; 2002; 6 -81.
103. Hendler I., Goldenberg R.L., Mercer B.M., Iams J.D., Meis P.J. i wsp.: The Preterm Prediction Study: Association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005; 192(3): 882–886.
104. Hodges R.J., Wallace E.M.: Mending a growth-restricted fetal heart: should we use glucocorticoids? Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012; 25(11): 2149–2153.
105. Hoffman H.J., Bakketeig L.S.: Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. Clin. Obstet. Gynecol. 1984; 27: 539-552.
106. Holzgreve W.: The fetus with nonimmune hydrops. The Unborn patient. 1990.
107. Honest H., Bachmann L.M., Ngai C., Gupta J.K., Kleijnen J., Khan K.S.: The accuracy of maternal anthropometry measurements as predictor for spontaneous preterm birth—a systematic review. European Journal

- of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2005; 119(1): 11–20.
108. Hulsey T.C., Alexander G.R., Robillard P.Y., Annibale D.J., Keenan A.: Hyaline membrane disease. The role of ethnicity and maternal risk characteristics. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993; 168(2): 572–576.
 109. Imbasciatti E., Pardi G., Capetta P. i wsp.: Pregnancy in women with chronic renal failure. *Am. J. Nephrol.* 1986; 6: 193-198.
 110. Iserin L.: Management of pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart*. 2001; 85, 493–494.
 111. Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W., Croughan M.S.: Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2004; 103(3): 551–563.
 112. Jones D.C., Hayslett J.P.: Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N. Eng. J. Med.* 1996; 335: 226-232.
 113. Jungers P., Chauveau G., Choukroun G. i wsp.: Pregnancy in women with impaired renal function. *Clin. Nephrol.* 1997; 47: 281-288.
 114. Kalinka J.: Genetyczne uwarunkowania porodu przedwczesnego. V Kongres Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej „Perinatologia XXI wieku”. 2009; 16.
 115. Kalinka J.: Selected cytokines gene polymorphisms and the risk of preterm delivery in the population of Polish women. XXI European Congress of Perinatal Medicine. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine&Neonatal Medicine*. 2008; 21: 119.
 116. Kalinka J., Bitner A.: Interleukin-1 β and Interleukin -1 receptor antagonist genes polimorphisms and the risk of spontaneous preterm delivery in the population of Polish women. *Archives of Perinatal Medicine*. 2008; 14, 4: 33-36.
 117. Kalinka J., Bitner A.: Ocena związku polimorfizmów genów kodujących wybrane cytokinez występowaniem porodu przedwczesnego w populacji kobiet polskich. *Ginekologia Polska*. 2009; 80: 111-117.
 118. Kalinka J., Bitner A.: Selected cytokine gene polymorphisms and the risk of PPRM followed by preterm delivery in the population of Polish

- women. Abstracts of XIX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2009; 107, 2: 403.
119. Kalita J.: Wybrane zagadnienia intensywnego nadzoru położniczego: Ciąża powikłana infekcjami wirusowymi. Wydawnictwo Przegląd Lekarski, Kraków 2001; wyd. 2.
 120. Kalita J., Krzyczkowska-Sendrakowska M., Fugiel A., Lenart K.: Causes of premature labor in pregnancy complicated by diabetes depend on diabetes progression. *Przegl Lek*. 2000; 57(12): 723-6.
 121. Keelan J.A. i wsp.: 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.
 122. Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W.: Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: The ORACLE I randomized trial. *Lancet*. 2001; 357:979–88.
 123. King J.F., Flenady V., Cole S., Thornton S.: Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005, 2.
 124. King J.F., Flenady V., Papatsonis D., Dekker G., Carbonne B.: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003; 1.
 125. Kintraia N.P.: Analysis of premature labor and its causes in the Republic of Georgia. *Georgian Med. News*. 2006; (138): 10-3.
 126. Klinika Terapii Płodu, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Sekcja Terapii Płodu, Sekcja Ultrasonografii PTG: Rekomendacje w terapii płodu. Łódź, 2006; 18-25.
 127. Kociszewska-Najman B., Borek-Dzięcioł B., Kulikowska-Matłosz J.: Stany zagrożenia życia u noworodków urodzonych przedwcześnie. *Gin. Pol*. 2003; 74(10): 1147-1153.
 128. Kowalska-Kańska A., Maciejewski T., Niemiec K.T.: The concentrations of bile acids and erythropoietin in pregnant women with intrahepatic cholestasis and the state of the fetus and newborn. *Med. Wieku Rozwoj*. 2013; 17(3): 232-45.

129. Kovalevsky G., Gracia C.R., Berlin J.A. i wsp.: Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 558-63.
130. Kramer M.S., Kahn S.R., Rozen R., Evans R., Platt R.W., Chen M.F. i wsp.: Vasculopathic and thrombophilic risk factors for spontaneous preterm birth. *Int. J. Epidemiol.* 2009; 38: 715–23.
131. Kubiak-Fortecka A., Wilczyński J.: Ciąża i poród u kobiet w wieku dojrzałym. *Przegląd Menopauzalny.* 2009; 2: 67-71.
132. Kulikowska-Ciecieląg K.: Ocena przydatności fibronektyny okołopłodowej w prognozowaniu ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. 2001; 3-4.
133. Kutteh W.H., Triplett D.A.: Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin. Reprod. Med.* 2006; 24: 54-63.
134. Lam V., Gotsch P., Langan R.: Caring for Pregnant Women and Newborns with Hepatitis B or C. *N. Am. Fam. Physician.* 2010; 15; 82(10): 1225-1229.
135. Lamont R.F.: Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG.* 2003; 110: 71-75.
136. Lamont R.F., Fisk N.: The role of infection in the pathogenesis of preterm labour. (In): Studd J (ed). *Progress in obstetrics and gynaecology.* 1995; 10: 135-158.
137. Lamont R.F., Taylor-Robinson D., Wigglesworth J.S., Furr P.M., Evans R.T., Elder M.G.: The role of mycoplasmas, ureplasmas and chlamydiae in the genital tract of women presenting in spontaneous early preterm labour. *J. Med. Microbiol.* 1987; 24: 253-257.
138. Lawn J.E., Kerber K., Enweronu-Laryea C., Cousens S.: 3.6 million neonatal deaths – what is progressing and what is not? *Semin Perinatol.* 2010; 34(6): 371–386.
139. Lee T., Silver H.: Etiology and epidemiology of preterm premature rupture of membranes. *Clin. Perinatol.* 2001; 28:721-734.
140. Lindheimer M., Grunfeld J.P., Davison J.M.: Renal disorders. (In): Barron W.M., Lindheimer M., eds. *Medical Disorders During pregnancy.* Mosby; 2000: 39.

141. Lopez Sastre J. B., Coto Cotallo D., Fernandez Colomer B.: Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the „Grupo de Hospitales Castrillo”. *J. Perinat. Med.* 2002; 30: 149–157.
142. Loudon J.A., Sooranna S.R., Bennett P.R., Johnson M.R.: Mechanical stretch of human uterine smooth muscle cells increases IL-8 mRNA expression and peptide synthesis. *Molecular Human Reproduction.* 2004; 10: 895–899.
143. Lumley. J.: Preventing and managing prematurity. *Int. J. Technol. Assess Health Care.* 1991; 7; 460-477.
144. Madan A., Good W.V.: Disorders of the eye. (In): Taeusch H.W., Ballard R.A., Gleason C.A., editors. *Avery’s Diseases of the Newborn.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2005; 1471–1483; 1539–1555.
145. Maier R.F., Obladen M., Scigalla P., Linderkamp O. i wsp.: The effect of epoetin beta on the need for transfusion in very low birth weight infants. *European Multicentre Erythropoietin Study Group. N. Engl. J. Med.* 1994; 28; 330(17): 1173-8.
146. Małecka-Dymnicka S., Jagoda J. M.: Cięża u kobiet z wadą wrodzoną serca. (W): *Choroby serca u kobiet.* Red. Świątecka G. Gdańsk 2000; 499–515.
147. Maradny E.E., Kanayama N., Halim A., Maehara K., Terao T.: Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1996; 174: 843–849.
148. Marianowski L. i wsp.: Diagnostyka i postępowanie w porodzie przedwczesnym. *Klinicz. Perinatol. Ginekol.* 1998; 25: 119-126.
149. Marret S., Marpeau L., Zupan-Simunek V., Eurin D., Leveque C., Hellot M. F. i wsp.: Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized controlled PREMAG trial. *BJOG.* 2007; 114: 310-318.
150. Marsál K.: Obstetric management of intrauterine growth restriction *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009; 23: 857-870.
151. Maruniak-Chudek I., Chudek J.: Rzucawka. *Forum Nefrologiczne.* 2009; 2, 4: 254–259.
152. Mathews T.J. i wsp.: *National Vital Statistics Reports.* 2004; 53: 1-32.

153. Mathews T.J., Menacker F., MacDoman M.F.: Infant Mortality Statistics from the 2000 Period Linked Birth/Infant Death Data Sets. 12. Vol. 50. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2002. National Vital Statistics Reports.
154. Matysiak M.: Niedokrwistości - postępowanie diagnostyczne i leczenie. *Klinika Pediatryczna*. 2003; 11; 5: 511-514.
155. Maymon E., Chaim W., Sheiner E., Mazor M.: A review of randomized clinical trials of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1998; 261(4): 173-181.
156. Melis G.B., Orrù M., Uras R., Etzi R., Marotto MF., Zedda P., Angioni S., Paoletti A.M.: Chorioamnionitis. *J. Chemother.* 2007; 19, 2: 17-9.
157. Ment L.R., Oh W., Philip A.G.S.: Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J. Pediatr.* 1992; 121: 776-783.
158. Mercer B.M.: Preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol.* 2003, 101: 178-193.
159. Mercer B.M., Goldenberg R.L., Moawad A.H. i wsp.: The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181: 1216–1221.
160. Mercer B.M., Rabello Y.A., Thurnau G.R., Miodovnik M. i wsp.: The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194: 438-445.
161. Meis P.J., Goldenberg R.L., Mercer B.M., Iams J.D., Moawad A.H. i wsp.: The preterm prediction study: Risk factors for indicated preterm births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1998; 178(3): 562–567.
162. Mesiano S., Jaffe R.B.: Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr. Rev.* 1997; 18, 378-403.
163. Mitchell I., Tough S., Gillis L., Majaesic C.: Beyond randomized controlled trials: a „real life” experience of RSV infection in infancy with and without palivizumab. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41: 1167–1174.
164. Mittendorf R., Covert R., Boman J., Khoshnood B., Lee K. S., Siegler M.:

Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet*. 1997; 350: 1517-1518.

165. Moutquin J.M.: Maternal genital infections and premature delivery. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2000 May; 29(3):302-5.
166. Moutquin J.M., Milot Roy V., Irion O.: Preterm prevention: effectiveness of current strategies. *J. Soc. Obstet. Gynaecol. Can.* 1996; 18, 571-588.
167. Moutquin J. M., Sherman D., Cohen H. i wsp.: Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: A multicenter effectiveness and safety study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2000; 182 (5): 1191-1199.
168. Nelson K.B., Grether J.K.: Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics*. 1995; 95: 263-269.
169. Ng P.C., Lee C.H., Bnur F.L. i wsp.: A Double-Blind, Randomized, Controlled Study of a „stress dose“ of Hydrocortisone for Rescue Treatment of Refractory Hypotension in Preterm Infants. *Pediatrics* 2006; 30, 367-375.
170. Norman K., Pattinson R.C., de Souza J., de Jong P., Moller G., Kirsten G.: Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour - A multicentre, randomised controlled trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994; 101: 404-408.
171. Novey J.M., Mc Gregor J.A., Jams J.D.: New perspectives on the prevention of extreme prematurity. *Clinical Obstet. Gynecol.* 1995; 38; (4): 790-808.
172. Nygren K.G., Andersen A.N.: European IVF-monitoring programme (EIM). *Hum. Reprod.* 2001; 16: 2459-2471.
173. Oakeshott P., Hay P., Hay S. i wsp.: Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *BMJ*. 2002; 325: 1334.
174. Oakley C.M.: Valvular disease in pregnancy. *Curr. Opin. Cardiol.* 1998; 11, 155-159.
175. Obladen M., Diepold K., Maier R.F.: Venous and Arterial Hematologic Profiles of Very Low Birth Weight Infants. *European Multicenter rhEPO Study Group. Pediatrics* 2000; 106: 707-711.
176. Ochocka M., Matysiak M.: Niedokrwistości wieku dziecięcego. *Biblioteka pediatrii. Wydawnictwo Lekarskie, PZWL*; 2000; 21-34, 69-111.

177. Oleszczuk J., Leszczyńska- Gorzelak B., Poniedziałek- Czajkowska E.: Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu: Choroby zakaźne w ciąży. BiFolium. 2002; wyd. 1.
178. Oliver S.E., Cloud G.A., Sanchez P.J.: Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J. Clin. Virol.*, 2009; 46 (4): 22-26.
179. Openshaw P.J., Tregoning J.S.: Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18: 541-555.
180. Ou C.W., Orsino A., Lye S.J.: Expression of connexin-43 and connexin-26 in the rat myometrium during pregnancy and labor is differentially regulated by mechanical and hormonal signals. *Endocrinology.* 1997; 138: 5398–5507.
181. Paneth N., Jetton J., PintoMartin J., Susser M.: Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. The Neonatal Brain Hemorrhage Study Analysis Group. *Pediatrics.* 1997; 99: E1.
182. Papiernik E.: Porody przedwczesne-przyczyny i zapobieganie. *Neonatologia*, red. Gadzinowski J., OWN Poznań, 2000.
183. Patterson T.F., Andriole V.T.: Bacteriuria in pregnancy. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1987; 1(4): 807-822.
184. Pearson D.W., Kernaghan D., Lee R., Penney G.C.: The relationship between prepregnancy care and early pregnancy loss, major congenital anomaly or perinatal death in type I diabetes mellitus. *BJOG.* 2007; 114: 104-107.
185. Pellati D. i wsp.: Genital tract infections and infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 140: 3-11.
186. Pilewska-Kozak A.B., Bałand -Bałdyga A., Skurzak A. i wsp.: Odżywianie noworodka przedwcześnie urodzonego. [W]: Pilewska-Kozak A.B., red. *Opieka nad Wcześnieakiem.* Warszawa: WL PZWL; 2009; 117-134.
187. Pisarski T., Banaszewski S. i wsp.: *Położnictwo i Ginekologia podręcznik dla studentów.* 2000.

188. Płudowski P., Czech-Kowalska J., Del Rio L., Dobrzańska A.: Densytometryczna ocena układu szkieletowego u noworodków urodzonych przedwcześnie oraz donoszonych. *Stand. Med.* 2007; 4: 317-321.
189. Poniedziałek-Czajkowska E., Leszczyńska-Gorzela B., Mierzyński R.: Zespół HELLP – patogeneza i postępowanie kliniczne. *Przegląd Menopauzalny*. 2010; 4: 252–259.
190. Preis K.: *Położnictwo. Wybrane zagadnienia medycyny perinatalnej. Cz. 1.* Gdańsk. 2005.
191. premedicare.pl/new/wp-content/uploads/downloads/2010/10/Prenat-PTG-rekomend.pdf
192. Pryde P.G., Barr M.: Low-dose, short-acting, angiotensin-converting enzyme inhibitors as rescue therapy in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97, 799–800.
193. Pui M.: Imaging diagnosis of congenital uterine malformation. *Comput. Med. Imaging. Graph.* 2004; 28, 425-433.
194. Rapti I.N., Hadziyannis S.J.: Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 5(3): 323-39.
195. Reroń A.: Rola czynnika infekcyjnego w porodach przedwczesnych. *Problemy Współczesnej Perinatologii*. 2001; 87 – 96.
196. Respondek M., Kaczmarek P., Pertyński T.: Fetal echocardiography guidelines to predict survival of fetuses with ascites. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1996; 7: 256-261.
197. Rey E., Kahn S.R., David M. i wsp.: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003; 361: 901-8.
198. Ribeiro S., Tormena R., Peterson T. i wsp.: Mullerian duct anomalies: review of current management. *Sao Paulo Med. J.* 2009; 127, 92-96.
199. Rigo J., Pieltain C., Salle B., Senterre J.: Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2007; 96(7): 969-974.
200. Rioseco A.J., Ivankovic M.B., Manzur A. i wsp.: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 890–895.

201. Robinson J., Norwitz A.: Risk factors for preterm labor and delivery. [Accessed June 6, 2012]. http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F68992&topicKey=OBGYN%2F6761&rank=4%7E150&source=see_link&search=preterm+labor&utdPopup=true
202. Romero R., Gonzalez R., Sepulveda W. i wsp.: Infection and labor: VII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: Prevalence and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 1086-1091.
203. Romero R., Oyarzum E., Mazor M., Sittori M., Hobbins J.C., Bracken M.: Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet. Gynecol.* 1989; 169: 576-582.
204. Ronin-Walknowska E.: Diagnostyka i leczenie porodu przedwczesnego. *Med. Prakt.* 2004; 6, 34: 22 – 29.
205. Roszkowski P. i wsp.: Zagrożenie czynnikiem infekcyjnym kanału szyjki macicy z uwzględnieniem chlamydia trachomatis w zagrażających porodach przedwczesnych. *Gin. Pol.* 1992; 63(3): 126-128.
206. Roth-Kleiner M., Wagner B., Bachmann D., Pfenninger J.: Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly.* 2003; 133, 283-288.
207. Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E., Varner M. W., Spong C.Y., Mercer B.M. i wsp.: A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 895-905.
208. Sadler T.W.: Digestive System. (In): Sadler TW (ed): *Langmans Medical Embryology*. Williams and Wilkins, Baltimore. 1995; 242 – 271.
209. Saigal S., Doyle L.W.: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008; 371: 261–269.
210. Saiman L.: Risk factors for hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *Semin. Perinatal.* 2002; 26: 315-321.
211. Sammaritano L.R.: Antiphospholipid syndrome: review. *South Med. J.* 2005; 98: 617-625.

212. Santos I., Matijasevich A., Silveira M. i wsp.: Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008; 22, 350-359.
213. Santos-Leal E. i wsp.: Premature rupture of membranes and Madrid terrorist attack. *Birth.* 2006; 33(4): 341.
214. Savitz D.A., Blackmore C.H.: Epidemiologic characteristic of preterm delivery: Etiologic heterogeneity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164, 467-471.
215. Schendel D.E., Berg C.J., Yeargin-Allsopp M., Boyle C.A., Decoufle P.: Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA.* 1996; 276: 1805-1810.
216. Sheiner E., Shoham-Vardi I., Hadar A., Hallak M., Hackmon R., Mazor M.: Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption: a retrospective analysis. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2002; 11(1): 34-9.
217. Schieve L.A., Rasmussen S.A., Buck G.M., Schendel D.E., Reynolds M.A., Wright V.C.: Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstetrics and Gynecology.* 2004; 103(6): 1154–1163.
218. Shortle B., Jewelewicz R.: Cervical incompetence. *Fertil Steril.* 1989; 52:181–8.
219. Sibai B.M.: Treatment of hypertension in pregnant women. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 257-265.
220. Signore C, Hemachandra A, Klebanoff M.: Neonatal mortality and morbidity after elective cesarean delivery versus routine expectant management: a decision analysis. *Semin. Perinatol.* 2006; 30, 288-295.
221. Silman A., Kay A., Brennan P.: Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 152-5.
222. Slattery M.M., Morrison J.J.: Preterm delivery. *Lancet.* 2002; 360(9344): 1489–1497.
223. Słomko Z.: Niewydolność cieśniowo-szyjkowa. *Medycyna Perinatalna.* 1985; 1: 511-529.

224. Słomko Z., Drews K.: Zakażenia perinatalne tom I i II. Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej. 2001; wyd.1.11.
225. Słomko Z., Stasiak A.: Zakażenia w etiologii porodu przedwczesnego. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 1994; 10: 5-29.
226. Smith G.N., Walker M. C., Ohlsson A., O'Brien K., Windrim R.: Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196: 37-38.
227. Sommerset D.A., Kilby M.D.: Badanie pacjentek z porodem przedwczesnym w wywiadzie. *Wiadomości położniczo- ginekologiczne.* 1997; 3(6):164-169.
228. Sood B.G., Lulic-Botica M., Holzhausen K.A., Pruder S., Kellogg H., Salari V. i wsp.: The risk of necrotizing Enterocolitis after indomethacin tocolysis. *Pediatrics.* 2011; 128: 54-62.
229. Sooranna S.R., Engineer N., Loudon J.A., Terzidou V., Bennett P.R., Johnson M.R.: The mitogen-activated protein kinase dependent expression of prostaglandin H synthase-2 and interleukin-8 messenger ribonucleic acid by myometrial cells: The differential effect of stretch and interleukin-1b. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2005; 90: 3517–3527.
230. Sooranna S.R., Lee Y., Kim L.U., Mohan A.R., Bennett P.R., Johnson M.R.: Mechanical stretch activates type 2 cyclooxygenase via activator protein-1 transcription factor in human myometrial cells. *Molecular Human Reproduction.* 2004; 10: 109–113.
231. Soraisham A.S., Dalgleish S., Singhal N.: Antenatal indomethacin tocolysis is associated with an increased need for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010; 32: 435-442.
232. Staroselsky A., Klieger-Grossmann Ch., Garcia-Bournissen F., Gideon Koren G.: Exposure to fifth disease in Pregnancy. *Can. Fam. Physician.* 2009; 55(12): 1195–1198.
233. Stoll B.J.M., Hansen N.I.M., Adams-Chapman I.M., Fanaroff A.A.M., Hintz S.R.M., Vohr B.M., Higgins R.D.M.: Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004; 292(19): 2357–2365.

234. Suszczewicz N.: Cięża a masa ciała – nowe wytyczne. www.ginekolog.pl, 07.11.2010.
235. Svigos J.M. i wsp.: Threatened and actual preterm labour including mode of delivery. *High risk pregnancy*. 2000; 999-1013.
236. Szczapa J.: *Neonatologia*. Warszawa, PZWL, 2000.
237. Szczapa J.: Noworodek z ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała. *Forum Intensywna Terapia Noworodka*. 2000; 2: 3-12.
238. Szczapa J.: *Podstawy neonatologii*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie. 2008.
239. Szczapa J., Mazela J., Kornacka M., Andrzejewska R.: Zapobieganie krwawieniom około- i dokomorowym u noworodków. *Postępy w neonatologii*. 1993; 4, 200.
240. Szczapa J., Wróblewska-Seniuk K.: Noworodek z ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała – aktualny problem kliniczny w neonatologii. *Klinika Pediatryczna*. 2003; 11, 83-88.
241. Szczeklik A. (red.) *Choroby wewnętrzne*. tom I, II. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005.
242. Szczerbicki M., Fedyna B.: Przezciążczkowa ultrasonografia mózgu. Część I. – Anatomia prawidłowa struktur wewnątrzczaszkowych. *Probl. Lek*. 1990.
243. Szczerbicki M., Fedyna B.: Przezciążczkowa ultrasonografia mózgu. Część II – Patologia mózgu. *Probl. Lek*. 1990.
244. Szymborska T., Kamiński K., Niemiec K.T., Jakimiuk A.J.: Perinatal outcome analysis of twin pregnancies at the Department of Obstetrics and Gynecology Central Clinical Hospital of Ministry of Interior and Administration in Warsaw in the years 2005-2006. *Folia Histochem. Cytobiol*. 2007; 45 (1): 149-51.
245. Tarasiuk A., Dębska M., Jędrasiak J. i wsp.: Wpływ terapii prenatalnej płodu z nieimmunologicznym obrzękiem uogólnionym na przebieg okresu noworodkowego – opis trzech przypadków. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*. 2010; 3, 4: 313- 318.
246. Taylor R.N., Lebovic D.I.: *The endocrinology of pregnancy*. [W:] Greenspan F.S, Gardner D.G: *Basic and Clinical Endocrinology*, Lange,

7th edition 2004.

247. Terzidoo V., Sooranna S.R., Kim L.U., Thorton S., Bennett P.R., Johnson M.R.: Mechanical stretch up-regulates the human oxytocin receptor in primary human uterine myocytes. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2005; 90: 237–246.
248. The Committee for the Clasification of Retinopathy of Prematurity: An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1984; 74: 127-133.
249. The Merck Manual. Podręcznik diagnostyki i terapii. Wrocław. 2008.
250. Tin W., Milligan D.W., Pennefather P., Hey E.: Pulseoximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2001; 84: F106–F110.
251. Tupieka A., Kornacka M., Madajczak D. i wsp.: Ocena rozwoju noworodków z urodzeniową masą ciała <750g. *Klin Perinat Ginekol*. 2005; 41, 36-43.
252. Tucker J.M., Goldenberg R.I., Doris P.O. i wsp.: Etiologies of preterm birth in an indigent population. *Obstet. Gynecol.*, 1991; 77: 343-347.
253. Tucker J., McGuire W.: Epidemiology of preterm birth. *British Medical Journal*. 2004; 329(7467): 675–678.
254. Uvuz F., Kilic S., Yilmaz N., Tuncay G., Cakar E., Yuksel B., Bilge U.: Relationship between preterm labor and thrombophilic gene polymorphism: a prospective sequential cohort study. *Gynecol. Obstet. Invest*. 2009; 68: 234–8.
255. Van Voorhis B.J.: Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstetrics and Gynecology*. 2006; 107: 183–200.
256. Vadillo-Ortega F., Estrada-Gutierrez G.: Role of matrix metalloproteinases in preterm labour. *BJOG* 2005; 112 (supl.1): 19-22.
257. Vendittelli F., Lachcar P.: Threat of premature labor, stress, psychosocial support and psychotherapy: a review of the literature. *Gynecol. Obstet. Fertil*. 2002; 30(6):503-13.
258. Wathes D.C., Porter D.G.: Effect of uterine distension and oestrogen treatment on gap junction formation in the myometrium of the rat. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1982; 65: 497–505.

259. Wesół-Kucharska D. i wsp.: Zapobieganie osteopenii u wcześniaków. *Medycyna Wieku Rozwojowego*. 2008; XII, 4, cz.I: 924-932.
260. Westgren M., Dolfin T., Halperin M.: Mode of delivery in the low birth weight fetus. Delivery by cesarean section independent of fetal lie versus vaginal delivery in vertex presentation. A study with long-term follow-up. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1985; 64(1): 51-57.
261. Wiberg-Itzel E., Pettersson H., Cnattingius S., Nordstrom L.: Association between lactate in vaginal fluid and time to spontaneous onset of labour for women with suspected prelabour rupture of the membranes. *BJOG*. 2006; 113(12): 1426-30.
262. Witter F.R., Zimmerman A.W., Reichmann J.P., Connors S.L.: In utero beta 2 adrenergic agonist exposure and adverse neurophysiologic and behavioral outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2009; 201: 553-559.
263. Wojtalik M., Mrówczyński W., Skalski J.H.: Przetrzywały przewod tętniczy. (W): Skalski J., Religa Z. (red.). *Kardiochirurgia dziecięca*. Katowice, Wydawnictwo „Śląsk” 2003; 2: 7–12.
264. www.nucleaena.pl/files/rekomendacjaopiekaprzedporodowa.pdf
265. Yang J., Cummings E.A., O’connell C., Jangaard K.: Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet. Gynecol*. 2006; 108: 644-650.
266. Yang J., Hartmann K.E., Savitz D.A., Herring A.H., Dole N., Olshan A.F., Thorp J.M. Jr.: Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *American Journal of Epidemiology*. 2004; 106: 118–125.
267. Yin S.K., Fung T.Y.: Emergency cervical cerclage: a study between duration of cerclage, herniation of forewater and cervical dilatation at presentation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 1998; 78: 63-67.
268. Yoder B.A., Martin H., Mc Curnin D.C. i wsp.: Impaired urinary cortisol excretion and early cardiopulmonary dysfunction in immature baboons. *Pediatr. Res*. 2002; 51, 426-432.
269. Yuan W., Duffner A.M., Chen L., Hunt L.P., Sellers S.M., Bernal A.L.: Analysis of preterm deliveries below 35 weeks' gestation in a tertiary referral hospital in the UK. A case-control survey. *BMC Res. Notes*. 2010; 3: 119.

270. Zeitlin J., Szamotulska K., Drewniak N., Mohangoo A.D. i wsp.: Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. Euro-Peristat Preterm Study Group. BJOG. 2013; 120(11): 1356-65.
271. Zgliczyński W. (red.): Zaburzenia endokryjne a ciąża. Medycyna po Dyplomie. 2009; 6: 10-28.