

**Wpływ zmian w postępowaniu
w porodzie przedwczesnym
na przeżywalność i zachorowalność noworodków
w materiale Kliniki Położnictwa GUMed
z lat 1995-2013**

Lek. Dymitr Żukowski

Praca na stopień doktora nauk medycznych

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

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

Gdańsk 2019 r.

SPIS TREŚCI

1. Spis skrótów.....	str. 3
2. Wstęp.....	str. 4
3. Cel.....	str. 40
4. Materiał.....	str. 41
5. Wyniki.....	str. 64
6. Dyskusja.....	str. 208
7. Wnioski.....	str. 222
8. Streszczenie.....	str. 226
9. Piśmiennictwo.....	str. 230

1. SPIS SKRÓTÓW

- CRL - długość ciemieniowo-siedzeniowa (Crown-rump Length)
ENR - wczesne zgony okołoporodowe (Early Neonatal Rate)
FDA - Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FGR – ograniczenie wzrastania płodu (Fetal Growth Restriction)
GBS - paciorkowce grupy B (Group B Streptococcus)
ICD-10 - Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (International Classification of Diseases)
IVH - krwawienie dokomorowe (Intraventricular Haemorrhage)
PMR - współczynnik umieralności okołoporodowej (Perinatal Mortality Rate)
PPROM - przedłużone przedwczesne pęknięcie błon płodowych (Preterm Premature Rupture of Membranes)
PTB - poród przedwczesny (Preterm Birth)
RDS - zespół niewydolności oddechowej (Respiratory Distress Syndrome)
ROP - retinopatia wcześniacza (Retinopathy of Prematurity)
TNF - czynnik martwicy nowotworów (Tumor Necrosis Factor)
WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

2. WSTĘP

Pomimo istotnego postępu w perinatologii, przede wszystkim w czasie ostatnich 20-25 lat, poród przedwczesny pozostaje kompleksowym problemem medyczno-społecznym, związanym z rozstrzygnięciem zadań, mających na celu polepszenie jakości dalszego życia dzieci urodzonych przedwcześnie. Poród przedwczesny jest największym problemem współczesnego położnictwa, ponieważ wiąże się z nim duży odsetek noworodków wcześniaczych w strukturze okołoporodowej zachorowalności i umieralności [11, 44, 94, 128, 147].

W dzisiejszych czasach znacząco obniżył się wiek ciążowy, w którym noworodki przeżywają poza organizmem ciężarnej, ale te urodzone bardzo wcześnie i ze skrajnie niską masą urodzeniową nierzadko wynoszą ciężkie powikłania okulistyczne, pulmonologiczne i neurologiczne na przyszłość. Umieralność okołoporodowa w porodzie przedwczesnym w większości przypadków wiąże się z niedojrzałością płuc (zespół niewydolności oddechowej (*Respiratory Distress Syndrome* – RDS), zespół błon szklistych, utrzymujące się nadciśnienie płucne, dysplazja oskrzelowo-płucna). Noworodki wcześniacze są bardziej narażone na rozwój krwawień dokomorowych w wyniku drgawek lub uszkodzenia hipoksycznego ośrodkowego układu nerwowego, posocznicy, martwiczego zapalenia jelit, epizodów bezdechu i bradykardii [40, 107].

Na przestrzeni ostatnich 20-25 lat podstawowymi zadaniami położników pozostają: rozpoznanie zagrażającego porodu przedwczesnego oraz przygotowanie płodu do przedwczesnego urodzenia przy pomocy odpowiednich i jednocześnie bezpiecznych środków leczniczych. Mimo znacznego rozwoju perinatologii w ciągu ostatnich lat, odsetek porodów przedwczesnych utrzymuje się na stałym poziomie około 6-7% [58]. Z tego powodu ważne jest poddanie krytycznej ocenie oraz wskazanie tylko tych czynników, które znacząco wpłynęły na poprawę przeżywalności i chorobowości noworodków wcześniaczych.

2.1 Poród przedwczesny

Zgodnie z terminologią Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) porodem przedwczesnym (*Preterm Birth* – PTB) nazywa się zakończenie ciąży pomiędzy 23. a 37. tygodniem lub pomiędzy 154. a 259. dniem trwania ciąży z masą płodu powyżej 500 g. Dla ustalenia terminu porodu u kobiet z regularnym cyklem miesięczkowym trwającym 28 dni używana jest reguła Naegelego [65].

Termin porodu należy weryfikować badaniem ultrasonograficznym ciężarnej, wykonanym w I trymestrze z pomiarami długości ciemieniowo-siedzeniowej płodu (CRL). Ze zwiększeniem wieku ciążowego rozmiary płodu odzwierciedlają jego stan oraz jego cechy dziedziczne (zwłaszcza po 27. tygodniu ciąży).

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) poród przedwczesny określa następująco:

1. poród przedwczesny – O60;
2. przedwczesne pęknięcie błon płodowych – O42:
 - a) przedwczesne pęknięcie błon płodowych, początek czynności porodowej w ciągu 24 godzin – O42.0,
 - b) przedwczesne pęknięcie błon płodowych, początek czynności porodowej po upływie 24 godzin – O42.1,
 - c) przedwczesne pęknięcie błon płodowych, czynność porodowa opóźniona w wyniku działań leczniczych – O42.2.

Klinicznie poród przedwczesny określa się jako [98, 240]:

1. samoistny (70-80%):
 - 1a. regularna czynność skurczowa mięśnia macicy przy zachowanych błonach płodowych (40-50%);
 - 1b. przedwczesne pęknięcie błon płodowych przy braku regularnej czynności skurczowej mięśnia macicy (25-40%);
2. jatrogeny (20-30%):

2a. ze wskazań matczyńskich (ciężkie niewyrównane choroby układowe zagrażające życiu, powikłania ciąży - stan przedrzucawkowy, zagrażająca rzucawka, zespół HELLP, cholestaza ciężarnych itd.);

2b. postępujące pogorszenie się stanu lub wewnątrzmaciczne obumarcie płodu.

W związku ze stopniem zaawansowania wyróżnia się trzy formy porodu przedwczesnego: zagrażający poród przedwczesny, poród przedwczesny w toku, poród przedwczesny dokonany [62, 63]:

1. zagrażający poród przedwczesny jest wczesnym okresem porodu przedwczesnego, możliwym do zatrzymania, charakteryzujący się czynnością skurczową mięśnia macicy, która nie doprowadza do zmian szyjki macicy,

2. poród przedwczesny w toku jest zaawansowanym okresem porodu przedwczesnego, trudnym do zatrzymania, charakteryzujący się regularną czynnością skurczową mięśnia macicy z postępującym rozwieraniem się szyjki macicy,

3. poród przedwczesny dokonany.

Klasyfikacja porodu przedwczesnego, z uwagi na wiek ciążowy, w którym się on odbywa, przedstawia się następująco [62]:

1. do 28. tygodnia (27 tygodni i 6 dni włącznie) – skrajnie przedwczesny poród, 5% wszystkich porodów przedwczesnych. Podczas porodu rodzą się noworodki skrajnie niedonoszone, ze skrajnie niską masą urodzeniową (do ok. 1000 g) i ciężką niedojrzałością płuc (choć w pewnych przypadkach prewencja zespołu niewydolności oddechowej może być skuteczna). Rokowanie dla tych wcześniaków jest bardzo niekorzystne – wskaźniki chorobowości i umieralności są bardzo wysokie.

2. od 28 tygodni i 0 dni do 30 tygodni i 6 dni – bardzo przedwczesny poród, około 15% wszystkich porodów przedwczesnych. Noworodki cechują się bardzo niską masą urodzeniową (do 1500 g), płuca płodu są niedojrzałe. Przy pomocy glikokortykoidów udaje się uzyskać przyspieszone dojrzewanie tkanki płucnej. Efekt porodu dla płodu i rokowanie poporodowe są bardziej korzystne.

3. od 31 tygodni i 0 dni do 33 tygodni i 6 dni – poród przedwczesny, około

20% wszystkich porodów przedwczesnych. Noworodki mają umiarkowane cechy wcześniactwa.

4. od 34 tygodni i 0 dni do 36 tygodni i 6 dni – późny poród przedwczesny, 70% wszystkich porodów przedwczesnych. Płuca płodu są praktycznie dojrzałe i nie potrzebują podania środków w celu stymulacji dojrzewania (surfaktantu). Częstość występowania chorób infekcyjnych u noworodków urodzonych powyżej 34. tygodnia ciąży jest znacznie niższa, niż u urodzonych we wcześniejszych tygodniach trwania ciąży. Kontynuowanie ciąży w tym wieku ciążowym nie wywiera istotnego wpływu na wskaźniki umieralności noworodków [94].

2.2 Opieka nad kobietą ciężarną w świetle rozwoju perinatologii – rys historyczny

W wieku XX dokonano odkrycia, że przez ścianę brzuszną pacjentki ciężarnej można osłuchiwać tony serca płodu. Odkrycia tego dokonał chirurg z Genewy Franciszek Izaak Mayor w 1914 roku [259]. W 1821 roku francuski lekarz Jean Alexandre Le Jumeau (1788-1877) publicznie zademonstrował osłuchiwanie akcji serca płodu [225, 246]. W 1858 roku Schwarz polecił osłuchiwanie akcji serca płodu jako znaczącej miary w celu wykrycia zagrożenia obumarciem wewnątrzmacicznym [225]. Odkrycie osłuchiwania akcji serca płodu umożliwiło interwencję w okolicznościach zagrożenia życia płodu [258]. Fundamentalnym zwrotem w medycynie perinatalnej, który zaszedł w drugiej połowie XX wieku, było wdrożenie nowych technologii (aparatury elektronicznej). Kolejnym krokiem w dążeniu do wzrostu bezpieczeństwa płodu było wprowadzenie w 1957 roku kardiokografii [34]. Metoda zapisu zbieranego z powłok brzusznych kobiety ciężarnej, opracowana przez Konrada Hammachera, została szeroko uznaną metodą oceny stanu płodu w ciąży [101, 127]. W drugiej połowie lat 70. wprowadzono nową metodę obrazowania – ultrasonografię. Na skutek tego od 1975 roku, w ośrodkach położniczych bardziej skrupulatny nadzór nad ciążą wysokiego ryzyka umożliwił wczesne wykrycie zagrożenia

niedotlenieniem wewnątrzmacicznym, co prowadziło do jatrogennego przedwczesnego zakończenia ciąży. Nowe możliwości doprowadziły do obniżenia umieralności okołoporodowej, ale również do zwiększenia odsetka porodów przedwczesnych [45, 97].

Na przestrzeni wieków dzieci urodzone przed końcem 37. tygodnia ciąży miały małe perspektywy przeżycia. Konieczność ochrony noworodków wcześniaczych przed przechłodzeniem była znana położnikom od dawnych czasów. Rewolucyjnymi wydawały się jednak uwagi naukowca Henri Milne-Edwardsa (1800-1885) i lekarza Louis-René Villermégo (1782-1863), którzy w latach 30. XIX wieku dostrzegli, że umieralność noworodków jest mniejsza latem niż zimą [261]. Pierwszy opisany inkubator, jest osiągnięciem Johanna Georga von Rühla (1768-1846), osobistego lekarza carowej Marii Fiodorówny, żony cara Pawła I. W 1835 roku dla petersburskiego szpitala dla podrzutków zbudował wanienkę z podwójnymi ściankami, pomiędzy które wlewało się gorącą wodę [48]. Jednak za pierwszego twórcę inkubatora uważa się paryskiego położnika Stéphane'a Tarnier'a (1828-1897). Urządzenie jego autorstwa zostało użyte w szpitalu położniczym Maternité de Paris. W 1883 roku w Paryżu otworzył się pierwszy w historii medycyny prekursorski oddział dla noworodków wcześniaczych z inkubatorami, zaś kilka lat później umieralność noworodków z masą urodzeniową poniżej 2000 g obniżyła się tam z 68% do 38% [13, 16, 52, 247]. Wskutek zastosowania tlenu u wcześniaków (Tarnier 1889), połączenia zdrowia ciężarnej ze zdrowiem płodu (John Ballentyne) i pewnych chorób jak na przykład mózgowego porażenia dziecięcego z okresem okołoporodowym (William Little 1861), w wieku XIX stworzono mocną podstawę rozwoju perinatologii [52, 74, 202, 241, 246, 247].

W roku 1976 w USA *Committee on Perinatal Health* zaproponował istotną zmianę systemu organizacji opieki na kobietą ciężarną. Wprowadzono system trójstopniowej opieki, wydzielając jednocześnie ośrodki tzw. III stopnia referencji przygotowane sprzętowo i kadrowo do opieki nad noworodkami wcześniaczymi [250].

Uzasadnieniem konieczności realizacji systemu trójstopniowej opieki w Polsce były złe wskaźniki perinatalne w latach 90. Wskaźnik umieralności

okołoporodowej w 1992 roku wynosił 17,4‰; w 1995 roku – 15,3‰; w 1996 roku – 12,2‰ i był jednym z maksymalnych w Europie [35, 165]. Ponad 55% zgonów obejmowało noworodki ze skrajnie i bardzo niską masą urodzeniową, a 70% kończyło życie w ciągu pierwszych 28 dni. Przyjęto do wiadomości, że przyczyny umieralności noworodków mają jawne powiązania z okresem okołoporodowym [36, 90]. Procent porodów przedwczesnych w Polsce również był wysoki – około 8% w 1993 roku w porównaniu do około 3% w Finlandii [165, 248]. Ważna zmiana zaszła w 1993 roku, kiedy powstał Ogólnopolski Program Poprawy Opieki Perinatalnej z celem operacyjnym: „Zapobieganie występowaniu i skutkom wcześniactwa oraz małej masie urodzeniowej ciała” [35, 250]. Realizacja upowszechnienia polepszenia opieki okołoporodowej posuwała się stopniowo; z czasem w kolejnych ośrodkach akademickich organizowano ośrodki III stopnia referencji [90, 169, 203, 248]. W 1995 roku decyzją Ministerstwa Zdrowia został opracowany Program Poprawy Opieki Perinatalnej, który miał doprowadzić m.in. do:

- zróżnicowania uprawnień oddziałów położniczych na trzy stopnie referencji;
- rozwoju systemu przewozu noworodków [35, 84, 93, 220].

W wyniku wdrożenia programu w jednostkach intensywnej opieki ukazały się standardy opieki, a w ślad za tym polepszył się stan noworodków wcześniaczych.

2.3 Sposób postępowania lekarskiego w porodzie przedwczesnym

Na przestrzeni ostatnich 25 lat modyfikował się również algorytm postępowania lekarskiego w profilaktyce porodu przedwczesnego oraz postępowanie w porodzie przedwczesnym w toku. Głównym efektem tych zmian stało się wdrożenie profilaktycznego podawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu [159]. Liczne prace nad porodem przedwczesnym dowodziły, że za niemalże 80% porodów

przedwczesnych odpowiadają procesy infekcyjne, w przeważającej mierze drogą wstępującą. Na skutek tego coraz częściej lekarze w praktyce ambulatoryjnej wykonują profilaktyczne badania mikrobiologiczne dróg rodnych, a pobieranie wymazów bakteriologicznych u każdej ciężarnej przyjmowanej do szpitala stało się już praktyką rutynową [100, 214]. Nowsze podręczniki w zakresie położnictwa wyszczególniają antybiotykoterapię pośród leków tokolitycznych [224]. W końcu powiększył się krąg dostępnych leków tokolitycznych, które wypierają z systematycznej praktyki od dawna używane betamimetyki [70]. Aktualnie mamy wyjątkowo efektywnego antagonistę receptorów oksytocynowych [191]. Na przestrzeni ostatnich 25 lat ewoluowała również postawa wobec wyboru drogi porodu w porodzie przedwczesnym, przede wszystkim przy nieprawidłowym położeniu płodu, co ma wpływać na lepszy stan urodzonego noworodka wcześniaczego, a także obniżać częstotliwość występowania urazów porodowych [68, 114, 117, 235].

2.3.1 Profilaktyczne podawanie glikokortykoidów

Wdrożenie różnych systemów skryningowych w celu wykrycia ciężarnych z ryzykiem porodu przedwczesnego oraz zastosowanie szerokiej gamy dostępnych leków tokolitycznych na przestrzeni ostatnich 30 lat, nie przyniosło odczuwalnej poprawy. Profilaktyczne zastosowanie glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu pozwala w pewnym stopniu polepszyć przeżywalność noworodków wcześniaczych. W badaniu doświadczalnym na zwierzętach wykazano, że glikokortykoidy, które mają potencjał teratogeny, powodują anomalie rozwojowe u płodu, brakuje jednak danych o ich podobnym działaniu na człowieka [31]. Fakt ten powinien zmniejszyć zaniepokojenie ciężarnych, którym zalecano te leki w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu. Ponadto glikokortykoidy, w celu szybszego wytwarzania surfaktantu płucnego, stosuje się w późniejszym wieku ciążowym, tzn. po upływie czasu, kiedy kształtowanie narządów i kończyn u płodu dobiegło już końca.

Jednym z najczęściej występujących nieprawidłowości w układzie oddechowym jest zespół niewydolności oddechowej. Zachorowalność na zespół zaburzeń oddychania i przebieg schorzenia są dokładnie związane z poziomem dojrzewania tkanki płucnej płodu [206]. U noworodków wcześniaczych urodzonych w 25. tygodniu trwania ciąży niebezpieczeństwo pojawienia się RDS wynosi 90%, podczas gdy u wcześniaków urodzonych pomiędzy 28. a 30. tygodniem ciąży ryzyko to szacuje się na 70%, a powyżej 36. tygodnia na 0,1% [231, 242]. Postępowanie skierowane na obniżenie umieralności noworodka wcześniaczego zawiera się w profilaktycznym zastosowaniu glikokortykoidów w celu profilaktyki RDS.

W 1969 roku Graham Liggins, podczas badania enzymów, zawartych w tkance płucnej płodów owiec, dokonał odkrycia, że użycie glikokortykoidów przyspiesza dojrzewanie płuc owiec. Przypuszczono, że podawanie kobiecie ciężarnej deksametazonu będzie powodowało zwiększenie wytwarzania surfaktantu. Steroidoterapię używa się u ciężarnych od roku 1972, kiedy Ross Howie i G. Liggins potwierdzili pierwotną hipotezę Ligginsa, publikując pierwszą analizę randomizowaną z zastosowaniem betametazonu u ludzi [158]. J. Harding i in. przeprowadzili badanie z udziałem 282 pacjentek w wieku ciążowym pomiędzy 24. a 34. tygodniem ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego, które otrzymywały betametazon. Powtórna dawka leku podawano w odstępie 24-godzinny, jeżeli poród się nie odbywał. Ciężarne z grupy kontrolnej otrzymywały 6 mg octanu kortyzonu, którego działanie glikokortykoidowe jest siedmiokrotnie mniejsze w porównaniu do betametazonu. Częstość występowania RDS w grupie badanej wynosiła 11,8%, a w grupie kontrolnej 69,6%. Przypadków zgonów noworodków wcześniaczych z powodu RDS w grupie badanej nie ujawniono. Jest spowodowane to tym, że betametazon i deksametazon zawierają w swojej cząsteczce atom fluoru, dzięki któremu te substancje pokonują barierę łożyskową i wywierają aktywne działanie farmakologiczne na organizm płodu. Podstawienie atomu fluoru do cząsteczki steroidów powoduje wzmocnienie działania glikokortykoidowego i obniża aktywność

mineralokortykoidową. Oba wymienione leki przy ich krótkotrwałym zastosowaniu są pozbawione zauważalnego działania immunosupresyjnego. P. Crowley [52], D. Dudley [73] dostrzegli, że te badania otrzymały światowy rozgłos i były przyczyną ogromnej liczby wypowiedzi. Przeprowadzono osiemnaście wielośrodkowych badań naukowych, dotyczących prewencji RDS, które wykazały, że podanie betametazonu lub deksametazonu w dwóch dawkach po 12 mg w odstępie 24-godzinny w ciągu 48 godzin przed urodzeniem obniża umieralność noworodków wcześniaczych o połowę.

W Wielkiej Brytanii w latach 80. profilaktyczne używanie glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu w porodzie przedwczesnym wynosiło prawie 10% [55, 159]. Tylko w latach 90. użycie przed porodem przedwczesnym kortykosteroidów zdobyło powszechne wykorzystanie [55].

Na podstawie wyników piętnastu randomizowanych badań na ponad 3000 kobiet ciężarnych w 1994 roku odbył się panel specjalistów *The National Institutes of Health Consensus on the Effect of Corticosteroids for Foetal Maturation on Perinatal Outcomes*, który uznał pozytywny wpływ przedporodowego zastosowania kortykosteroidów w przypadku porodu przedwczesnego [186]. Wyciągnięto następujące wnioski:

- 1) przedporodowe podanie glikokortykoidów redukuje chorobowość noworodków, częstotliwość RDS i IVH (*Intraventricular Haemorrhage*) u noworodków przedwcześnie urodzonych;
- 2) obserwowano wpływ glikokortykoidów zastosowanych wyłącznie pomiędzy 24. a 34. tygodniem ciąży;
- 3) przedporodowa podaż glikokortykoidów powinna być zalecana u kobiet z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego, co może skutkować redukcją noworodkowej chorobowości i umieralności.

RDS rozwija się przy niedoborze surfaktantu płucnego u noworodków wcześniaczych. P. Ballard i R. Ballard uważają, że podstawą efektu klinicznego glikokortykoidów jest ich działanie na pneumocyty typu II, które wytwarzają surfaktant płucny podtrzymujący prawidłową czynność płuc [17]. Powszechnie wiadomo, że glikokortykoidy przyspieszają procesy

dojrzewania rozwijających się regulowanych białek i stymulują procesy komórkowego zróżnicowania licznych rodzajów komórek, w tym pneumocytów.

Obok zwiększenia wytwarzania surfaktantu płucnego glikokortykoidy przyczyniają się do zwiększenia sprężystości tkanki płucnej i maksymalnej pojemności płuc, obniżają uwalnianie białek z naczyń płucnych do przestrzeni powietrznej, a także przyspieszają klirens płynu płucnego przed porodem. Dane z piśmiennictwa pokazują, że dostępność biologiczna glikokortykoidów niesyntetycznych u płodu obniża się wtórnie na skutek metabolizmu w łożysku. Ustalono, że stężenie betametazonu w żyłę pępkowej wynosi 25-30% jego stężenia we krwi żyłnej ciężarnej, zaś glikokortykoidy krążą w krwiobiegu płodowym krótko.

Jednym z podstawowych dylematów przy profilaktycznym podaniu glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu jest wybór najbardziej możliwego do zaakceptowania leku steroidowego. Zgodnie z danymi piśmiennictwa prednizolon i metyloprednizolon zostają unieczynnione wskutek działania hydrolazy łożyskowej tak samo jak hydrokortyzon, który zostaje unieczynniony poprzez enzymy płodu. W związku z tym ww. leków nie zaleca się stosować w celu profilaktyki RDS. Tylko deksametazon i betametazon, które zawierają atom fluoru w swojej cząsteczce, pokonują barierę łożyskową i wywierają aktywne działanie farmakologiczne na organizm płodu. Podstawienie atomu fluoru do cząsteczki steroidów powoduje nasilenie aktywności glikokortykoidowej i obniża działanie mineralokortykoidowe. Przy krótkotrwałym zastosowaniu oba leki nie wywierają znacznego działania immunosupresyjnego. Różnica pomiędzy cząsteczkami betametazonu i deksametazonu polega na orientacji przestrzennej grupy metylowej w pozycji 16, co charakteryzuje się różnymi możliwościami efektów biologicznych. Uważa się, że działanie betametazonu trwa dłużej wskutek obniżonego klirensu i większej pojemności dystrybucji, przez co betametazon znacznie mocniej indukuje wytwarzanie surfaktantu płucnego w porównaniu do deksametazonu.

Obecnie zalecenia, odnośnie do profilaktycznego podawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu, wskazują

na jego celowość w przypadku, kiedy poród następuje co najmniej w ciągu 24 godzin od czasu rozpoczęcia steroidoterapii [199]. Jednak A. Elimian wraz z zespołem [79] sugerują skuteczność stosowania nawet niepełnej podanej profilaktycznej dawki glikokortykoidów. Tak na przykład, wykorzystanie jednej dawki betametazonu pomiędzy 23. a 24. tygodniem trwania ciąży wcześniej niż na 24 godziny przed porodem przedwczesnym powodowało obniżenie częstości najbardziej poważnych i krytycznych powikłań w okresie przeprowadzenia procedur intensywnej terapii noworodka. Większość opublikowanych prac potwierdza, że największa korzyść jednokrotnego profilaktycznego podania glikokortykoidów polega na obniżeniu częstości występowania RDS.

Poza tym istnieją dane, zgodnie z którymi profilaktyczne podanie glikokortykoidów znacznie obniża częstość występowania IVH, umieralność poporodową oraz konieczność przeprowadzenia terapii surfaktantem płucnym. Również noworodki po profilaktycznym podaniu glikokortykoidów rzadziej potrzebują dodatkowej oksygenacji i sztucznej wentylacji płuc [21, 39, 207].

Wyniki badań P. Ballard i R. Ballard [17] wykazały, że betametazon i deksametazon obniżają częstość występowania RDS u noworodków. Jednak przy zastosowaniu betametazonu umieralność poporodowa obniżyła się w większym stopniu. Poza tym, O. Baud wraz z zespołem dowiedli, że zastosowanie betametazonu może powodować obniżenie częstości IVH oraz w przybliżeniu o 50% częstości okołokomorowego torbielowatego rozmiękania istoty białej mózgu noworodka w porównaniu do podobnych wskaźników przy zastosowaniu placebo lub deksametazonu [21]. Tymczasem zdaniem M. Senat i in. [227] zastosowaniu betametazonu towarzyszy znaczne, chociaż przemijające, obniżenie aktywności ruchowej płodu i zmienności rytmu jego serca.

F. Brownfoot i in. [39] odnotowali, że według danych przeglądu Cochrane Library, skuteczność deksametazonu w obniżeniu częstości występowania IVH jest nieco wyższa niż po zastosowaniu betametazonu. Inni badacze – D. Dalziel wraz z zespołem [66] przeprowadzili ocenę stanu zdrowia uczestników pierwszego badania wielośrodkowego skuteczności

stosowania profilaktyki RDS 30 lat temu. Wykazali, że profilaktyka RDS z wykorzystaniem pojedynczego kursu terapii lub wielokrotnego stosowania cykli betametazonu (deksametazonu) nie wywierała wpływu na stan zdrowia ludzi w wieku 30 lat. W tym samym badaniu Dalziel stwierdził jednak, że wielokrotne stosowanie cykli deksametazonu wytwarza predyspozycję do rozwoju insulinooporności, w związku z czym konieczna jest obserwacja osób, które otrzymywały ten rodzaj leczenia [66].

Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów na podstawie szeregu międzynarodowych badań glikokortykoidów doszło do wniosku, że zastosowanie betametazonu jest bardziej preferowane w porównaniu do deksametazonu [4]. Jako pozytywny wynik należy uznać to, że w różnych badaniach przeprowadzonych w celu oceny ewentualnego negatywnego wpływu na stan potomstwa u pacjentek, które otrzymywały profilaktycznie glikokortykoidy, nie stwierdzono zmian tempa wzrostu, rozwoju fizycznego, nawyków ruchowych i behawioralnych oraz zdolności do nauczania u dzieci pierwszego roku życia.

Celowość profilaktycznego podania glikokortykoidów przed elektywnym cięciem cesarskim powyżej 34. tygodnia trwania ciąży nie jest w pełni udowodnione. Badania P. Stutchfield i in. [238] świadczą o obniżeniu częstości występowania RDS i częstości hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii noworodków, których matki otrzymywały betametazon (w dwóch dawkach po 12 mg domięśniowo w odstępie 24-godzinny) przed przeprowadzeniem elektywnego cięcia cesarskiego pomiędzy 37. a 39. tygodniem trwania ciąży. Autorzy sugerują, że ujawniony efekt jest uwarunkowany głównie obniżeniem częstości występowania przejściowego przyspieszenia oddechu u noworodków. Tymczasem, ze względu na ewentualne efekty profilaktycznego podania glikokortykoidów na końcu III trymestru ciąży, zastosowanie glikokortykoidów w tym wieku ciążowym powinno być zbadane bardziej szczegółowo i w dzisiejszych czasach nie może stać się postępowaniem rutynowym.

Liczne prace nad porodem przedwczesnym wykazały, że przyczyną porodu przedwczesnego i przedłużonego przedwczesnego pęknięcia błon

plodowych są procesy infekcyjne [92, 116, 151, 237]. Glikokortykoidy obniżają odpowiedź odpornościową, w związku z czym postawiono pytanie o możliwości profilaktycznego podania glikokortykoidów przy obecności procesów infekcyjnych. J. Harding wraz z zespołem [115] udowodnili, że zastosowanie glikokortykoidów obniża częstość występowania RDS, IVH oraz martwiczego zapalenia jelit.

Według danych P. Brocklehurst i in. 98% lekarzy w specjalistycznych klinikach położniczych w Wielkiej Brytanii wykorzystywali wielokrotne stosowanie cykli steroidoterapii [37]. W Europie 86% lekarzy wielokrotnie stosowało cykle glikokortykoidów w celu profilaktyki RDS [80]. Należy jednak zaznaczyć, że nie udało się oszacować skuteczności wielokrotnych cykli steroidoterapii ani w doświadczeniach na zwierzętach, ani u ludzi.

C. Crowther i J. Harding w ramach przeglądu Cochrane Library badali efekty wielokrotnego stosowania cykli steroidoterapii. Badania te wykazały, że mimo krótkoterminowych zalet wielokrotnego stosowania cykli glikokortykoidów pod względem czynności oddechowej, brakuje wystarczających dowodów wobec potencjalnego ryzyka i efektów odległych, żeby usprawiedliwić wykorzystanie w praktyce klinicznej wielokrotne stosowanie cykli glikokortykoidów, i że są potrzebne dalsze badania [56].

W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez D. Guinn wraz z zespołem [108] w 13 ośrodkach badawczych w USA ujawniono, że wielokrotne stosowanie cykli glikokortykoidów nie powoduje różnicy w stanie noworodka, w jego masie urodzeniowej w porównaniu do pojedynczego kursu terapii. Przy ocenie zachorowalności noworodków urodzonych w wieku ciążowym pomiędzy 24. a 27. tygodniem autorzy odnotowali jednak jej obniżenie przy wielokrotnym stosowaniu cykli glikokortykoidów. W innym wieku ciążowym tego efektu nie potwierdzono. Badacze sądzą, że w obserwacjach poprzednich nie przeprowadzono należytej randomizacji pod względem wieku ciążowego.

Tak w badaniach N. French i in. [86], B. Banks i in. [18] udowodniono, że wielokrotne cykle stosowania steroidoterapii w celu przyspieszenia

dojrzewania płuc płodu powodują obniżenie masy urodzeniowej płodu i wielkości obwodu jego główki. W dalszych badaniach N. French, R. Hagan i in. [85] ustalono, że u takich dzieci pomiędzy trzecim a szóstym rokiem życia stwierdza się zmiany behawioralne, a w szczególności agresywność, hiperaktywność oraz deficyt uwagi.

W innym badaniu L. Foix-L'helias i in. ustalili, że przy obecności procesów infekcyjnych przyspiesza się dojrzewanie płuc płodu i pojedynczy kurs terapii glikokortykoidami jest wystarczający, ponieważ dodatkowe podanie sterydów nie obniża częstości występowania RDS u płodu [115].

Badanie porównawcze wielokrotnego stosowania cykli deksametazonu i betametazonu wykazało zwiększenie częstości występowania kwasicy w ciągu pierwszych dni życia, zwiększenie ryzyka rozmiękania istoty białej mózgu noworodka i zaburzeń neurologicznych w grupie dzieci pierwszych dwóch lat życia, których matki otrzymywały deksametazon. T. Moss i D. Sloboda [182] informują o możliwościach efektu programującego glikokortykoidów pod względem układu odpornościowego, czynności ośrodkowego układu nerwowego i kształtowania reakcji behawioralnych. Jednak konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Przedstawiony przegląd wyników badań odzwierciedla ogromną pracę badaczy z całego świata pod względem określenia czynników ryzyka porodu przedwczesnego. Udowodniono celowość pojedynczego zastosowania deksametazonu, a lepiej betametazonu w ciąży podwyższonego ryzyka porodu przedwczesnego w ciągu nadchodzących 7 dni pomiędzy 24. a 34. tygodniem trwania ciąży. Możliwe jest profilaktyczne podanie glikokortykoidów przy przedłużonym przedwczesnym pęknięciu błon płodowych pomiędzy 24. a 32. tygodniem trwania ciąży przy braku objawów zapalenia błon płodowych i łożyska. Liczne badania wykazują, że kwestie powtórnego podania glikokortykoidów, jak również tak zwanej terapii ratunkowej (podanie glikokortykoidów bezpośrednio podczas porodu przedwczesnego w toku lub przed zabiegiem elektywnego cięcia cesarskiego), potrzebują dalszych badań, a obecnie zastosowanie tych praktyk nie może być zalecane jako postępowanie rutynowe [4].

T. Garite i in. [95] doszli do wniosku, że profilaktyczne podanie

glikokortykoidów nie wywiera pozytywnego wpływu na płód i noworodka w przypadku prowadzenia ciąży powikłanej przedłużonym przedwczesnym pęknięciem błon płodowych (PPROM). W badaniach A. Knight [148] ustalono, że glikokortykoidy przynoszą pożytek w przypadku skrajnego wcześniactwa (masa urodzeniowa poniżej 1000 g) i nie są skuteczne u „starszych” wcześniaków. W związku z tym ww. autorzy zalecali stosowanie glikokortykoidów tylko w tych przypadkach, w których masa urodzeniowa płodu wynosi mniej niż 1000 g. Niemniej jednak warto zwrócić uwagę na dwa zagadnienia dotyczące profilaktycznego podawania glikokortykoidów w ciąży powikłanej PPRM.

Po pierwsze, podanie glikokortykoidów powoduje znaczną zmianę liczby i stosunku odsetkowego krwinek białych. Wskutek działania glikokortykoidów liczba krwinek białych przeciętnie zwiększa się o 4000 z niewielkim odmłodzeniem we wzorze odsetkowym i zmniejszeniem liczby monocytów i limfocytów. Te zmiany łatwo można uznać jako jeden z objawów obecności procesu infekcyjnego. Należy jednak pamiętać, że przy dołączeniu zakażenia liczba leukocytów zwiększa się bardziej niż o 4000, a odmłodzenie we wzorze odsetkowym jest wyraźniejsze z pojawieniem się znacznej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Po drugie, glikokortykoidy powodują zahamowanie odpowiedzi odpornościowej i zmieniają oporność organizmu matki na zakażenie. Wpływ ten bywa wystarczająco wyraźny i dołączenie się infekcji u matki z PPRM podczas profilaktycznego podawania glikokortykoidów można obserwować częściej. Niezależnie od tego wysokie ryzyko powikłań noworodkowych związanych z rozwojem RDS u dzieci z masą urodzeniową poniżej 1000 g uzasadnia zastosowanie leków steroidowych w danym przypadku [14, 95].

Przywołując ustalenia niektórych badaczy, w tym M. Simchen i in. [232], E. Wallace i in. [257], można stwierdzić, że profilaktyczne podanie glikokortykoidów polepsza wskaźniki krążenia płodowego w badaniu Dopplerowskim w przypadku, kiedy rezerwa oddechowa łożyska jest zachowana (trwałość efektu wynosi przeciętnie trzy dni). W razie braku polepszenia wskaźników krążenia płodowego ryzyko zgonu płodu w najbliższym czasie się zwiększa.

Przedstawiony przegląd piśmiennictwa świadczy, że zwiększone ryzyko powikłań noworodkowych związanych z rozwojem RDS u wcześniaków, usprawiedliwia zastosowanie glikokortykoidów w danej sytuacji. I wreszcie, jak podaje D. Farine [81], na dzień dzisiejszy glikokortykoidy nie mają alternatywy przy wielu schorzeniach i powinny być obecne w położniczym arsenale terapeutycznym. Tymczasem, tak jak każde leki silnie działające, należy wykorzystywać je ściśle celowo według wskazań z uwzględnieniem przeciwwskazań i możliwych efektów ubocznych.

2.3.2 Antybiotykoterapia w przypadku PPRM i porodu przedwczesnego

2.3.2.1 Antybiotykoterapia w przypadku samoistnego porodu przedwczesnego

Niektóre wcześniejsze badania wykazały korzyści wynikające z zastosowania antybiotykoterapii w porodzie przedwczesnym. Podjęcie próby stosowania antybiotykoterapii w ciąży sięgają początku lat 70., kiedy zaobserwowano, że włączenie tetracykliny w drugim trymestrze ciąży powodowało zmniejszenie liczby porodów przedwczesnych [78]. Później odkryto jednak, że tetracykliny gromadzą się w rozwijających się kościach długich i zębach u płodu. Ze względu na to, że działanie tetracyklin zachodzi tylko podczas fazy wapnienia, leczenie nimi ma niekorzystny wpływ na płód od czwartego miesiąca ciąży, co wyklucza możliwość jej stosowania u ciężarnych [80]. McGregor i in. w roku 1986 potwierdzili możliwość znacznego przedłużenia czasu trwania ciąży w przypadku zastosowania doustnej erytromycyny [170, 218]. W następnym badaniu przeprowadzonym przez ten zespół w kierunku podawania klindamycyny we wlewie dożylnym w porodzie przedwczesnym nie udowodniono żadnych korzyści tego leczenia dla noworodków [171]. W badaniu wykonanym przez Moralesa

i in. zauważono możliwość odroczenia czasu porodu przy zastosowaniu ampicyliny lub erytromycyny [181]. W roku 1994 Norman i in. również potwierdzili korzyść antybiotykoterapii ampicyliną we wlewie dożylnym i doustnej metronidazolem w przedłużeniu czasu trwania ciąży i zmniejszeniu liczby martwiczego zapalenia jelit u noworodka [192]. W kolejnym badaniu udowodniono, że odroczenie chwili porodu wskutek zastosowania ampicyliny (3 razy dziennie 1,0 g w ciągu 7 dni) powodowało zmniejszenie liczby infekcji wrodzonych u noworodka, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu, zapalenia błon płodowych i połogowego zapalenia błony śluzowej macicy. Najbardziej imponujące wyniki uzyskano w randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Svare'a i in. w roku 1997 z włączeniem 112 pacjentek z samoistnym porodem przedwczesnym leczonych przez 24 godziny dożylnie, a następnie w ciągu 7 dni doustnie ampicyliną i metronidazolem. W tym badaniu wykazano, że antybiotykoterapia powodowała przedłużenie czasu trwania ciąży, zmniejszenie liczby porodów przedwczesnych i częstości stosowania procedur intensywnej terapii bez zmniejszenia okołoporodowej zachorowalności noworodków [239]. Badania przeprowadzone przez Newtona i in. w roku 1989 i 1991, McCaula (1992) i Coxa (1996) nie wykazały pozytywnego wpływu antybiotykoterapii na możliwość odroczenia czasu porodu przedwczesnego i chorobowość noworodków [50, 168, 188, 189, 217].

Zupełnie przeciwne wyniki zostały przedstawione w randomizowanym badaniu klinicznym Oracle II, w którym pacjentkom przy zachowanych błonach płodowych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży podawano amoksycylinę z kwasem klawulanowym i/lub erytromycynę. W tym dużym badaniu z włączeniem 6295 osób nie ujawniono przedłużenia czasu od chwili zastosowania antybiotyków do porodu i zmniejszenia zachorowalności noworodków wcześniaczych [141]. Badanie Oracle II przewidywało również siedmioletnią obserwację dzieci po porodzie [140]. Wyniki tej obserwacji były zaskakujące. Przy zastosowaniu antybiotykoterapii w porodzie przedwczesnym znacznie częściej

występowało m.in. dziecięce porażenie mózgowe. Wyniki badania Oracle II wydają się być kontrowersyjne, ponieważ podobne badanie Oracle I z włączeniem dzieci urodzonych w wyniku PPRM nie wykazało zwiększenia zaburzeń neurologicznych.

Przeprowadzono kilka metaanaliz w celu oceny skuteczności antybiotykoterapii w obniżeniu zachorowalności noworodków wcześniaczych [171]. King wraz z zespołem w przeglądzie systematycznym z wykorzystaniem bazy *Cochrane Central Register of Controlled Trials* zawierającym 11 prób nie udowodnili pozytywnego wpływu antybiotykoterapii na możliwość przedłużenia czasu trwania ciąży i zachorowalność noworodków wcześniaczych, w tym na zespół zaburzeń oddechowych, krwotoki dokomorowe, posocnicę, martwicze zapalenie jelit i umieralność okołoporodową [144]. Podobnie Hutzal wraz z zespołem nie zaobserwowali żadnych korzyści w zastosowaniu antybiotykoterapii w leczeniu porodu przedwczesnego przed 34. tygodniem ciąży [124]. W innych pracach udowodniono, że zastosowanie antybiotyków powodowało odroczenie czasu od chwili ich włączenia do porodu statystycznie o 16,0 dni [156].

Przy zachowanych błonach płodowych wpływ antybiotykoterapii jest mniej zauważalny głównie z powodu rzadszego występowania infekcji wewnątrzmacicznej w porównaniu do PPRM. W większości prac nie dowiedziono jednoznacznie efektywności zastosowania antybiotykoterapii w sytuacji uzyskania dodatniego posiewu z dróg rodnych [50, 104, 143, 141, 245]. W związku z tym zastosowanie antybiotykoterapii w każdym porodzie przedwczesnym nie jest uzasadnione. Efekty, wynikające z zastosowania antybiotykoterapii u pacjentek z występowaniem czynności skurczowej mięśnia macicy i skracającą się częścią pochwową szyjki macicy, nie są wystarczająco zbadane. Ponadto należy uwzględnić potencjalne ryzyko wynikające z wykorzystania antybiotyków w ciąży. Przedurodzeniowe wystawienie płodu na wpływ matczynej antybiotykoterapii wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia posocnicy antybiotkoopornej noworodka [34, 75, 243].

„Agresywna” dożylna i doustna antybiotykoterapia w samoistnym

porodzie przedwczesnym nie wiąże się z możliwością odroczenia czasu porodu i polepszeniem wyników położniczo-neonatologicznych. Wskutek tego, przy zachowanych błonach płodowych antybiotykoterapii nie należy stosować w celu leczenia porodu przedwczesnego i zmniejszenia zachorowalności noworodków. Leczenie antybiotykami powinno być zarezerwowane dla kobiet z bezwzględными wskazaniami do tego leczenia, na przykład, przy ostrych procesach infekcyjnych, śródporodowa profilaktyka zakażenia *Streptococcus agalactiae* czy zakażeniu błon płodowych [174].

2.3.2.2 Rola procesów infekcyjnych w samoistnym porodzie przedwczesnym

Do najczęściej rozpoznawanych patogenów indukujących poród przedwczesny zaliczają się bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne oraz bakterie nie posiadające ściany komórkowej – Ureaplasmy. W sytuacjach fizjologicznych występują naturalne bariery zapobiegające powstaniu wewnątrzmacicznych procesów infekcyjnych. Zalicza się do nich:

- płyn owodniowy – za pośrednictwem jego właściwości bakteriobójczych;
- owodnię, która jest czynnikiem obrony przed infekcją;
- właściwą biocenozę pochwy - obecność pałeczek kwasu mlekowego;
- śluz kanału szyjki macicy obejmujący immunoglobuliny [156].

Procesy zapalne rozpoznawane są w badaniach histopatologicznych w 19% do 74% łożysk pochodzących z porodów przedwczesnych. Porównywalne właściwości posiada zaledwie 4% do 17% łożysk z porodów po ukończeniu 36. tygodnia ciąży [156]. Liczba przypadków zapalenia błon płodowych i łożyska rośnie wraz ze zmniejszeniem się wieku ciążowego i jest częstsza przy PPRM [215].

Powiązanie pomiędzy niewydolnością szyjki macicy, zakażeniem a porodem przedwczesnym jest wieloelementowe. Niewydolność szyjki macicy doprowadza do zakażenia dolnego bieguna błon płodowych, do którego dochodzi na drodze wstępującej. Następnie infekcja może

doprowadzić do rozwarcia szyjki macicy i jej niewydolności [215]. Możliwe jest również, że przy krwawieniach macicznych procesy infekcyjne mogą mieć znacznie większe znaczenie w porównaniu do założeń wcześniejszych. Procesy infekcyjne szerzące się drogą wstępującą są w stanie doprowadzać do wystąpienia przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy poprzez włączenie kaskady kwasu arachidonowego, do wytwarzania aktywnych prostaglandyn oraz częściowego oddzielenia się łożyska i krwotoku. Beztlenowce wytwarzają dużą ilość fosfolipazy; poprzez działanie fosfolipazy A dochodzi do wytwarzania prostaglandyn z kwasu arachidonowego. Rozkład bakterii doprowadza do intensywnej produkcji interleukin Il-1, Il-6, Il-8, Il-10, a także czynnika martwicy nowotworów (TNF). Te substancje za pośrednictwem aktywacji prostaglandyn powodują indukcję przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy i PPRM [138, 234].

Z uwagi na fakt, że za około 80% porodów przedwczesnych odpowiadają procesy infekcyjne, głównie drogą wstępującą [100, 214], przy porodzie przedwczesnym zaleca się badanie histopatologiczne popłodu, jak i badania pod kątem wykrycia zakażenia (morfologia z obrazem białych krwinek, wykładniki stanu zapalnego, profilaktyczne badania mikrobiologiczne dróg rodnych, pobieranie wymazów bakteriologicznych). Niezwykle często u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym znajduje się występowanie w wydzielinie z kanału szyjki macicy mikroorganizmów takich jak: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis* [96, 100, 154, 221, 234]. Występowanie tych patogenów zaobserwowano w równej mierze w sytuacji porodu przedwczesnego i w różnego rodzaju poronieniach [153, 208]. Dowiedziono ściśle powiązanie między obecnością w posiewie z dróg rodnych *Gardnerella vaginalis* i *Bacteroides* a wyzwoleniem przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy. Nosicielstwo niektórych patogenów Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych w pochwie w okresie okołoporodowym może doprowadzać do zakażeń noworodka swoistych dla okresu okołoporodowego [24]. Badania w kierunku zakażenia u ciężarnej (na przykład, cytomegalowirozy, listeriozy, różyczki,

toksoplazmozy czy parwowirusy) zalecane są w sytuacjach pojawienia się procesów infekcyjnych przed porodem przedwczesnym, ewentualnie podczas obserwacji i podejrzenia infekcji u noworodka [20, 156].

Liczne anatomiczne i mikrobiologiczne czynniki uniemożliwiają zakażenie pochwy drobnoustrojami patogennymi. Do tych mechanizmów zalicza się odczyn kwaśny w pochwie spowodowany kwasem mlekowym wytwarzanym przez szczepy *Lactobacillus*. W ciąży zwiększa się liczba pałeczek kwasu mlekowego w pochwie, co doprowadza do zahamowania wzrostu innych drobnoustrojów [102, 156]. Istnieje pogląd, zgodnie z którym fizjologiczna biocenoza pochwy składa się z licznych drobnoustrojów pozostających w stanie równowagi. Przy zaburzeniu tej równowagi, wskutek zbyt dużego zwiększenia się liczby niektórych szczepów, dochodzi do rozwoju procesów infekcyjnych [109]. Zachwianie naturalnej równowagi biocenozy pochwy może powstawać w ciąży. W rezultacie pojawiają się procesy infekcyjne, które się szerzą drogą wstępującą, co doprowadza do defektu błon płodowych i wyzwolenia przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy.

2.3.2.3 Antybiotykoterapia w przypadku PPRM

Antybiotykoterapię stosuje się w przeważającej mierze w przypadku niebezpieczeństwa porodu przedwczesnego w ciążach ze współistniejącym PPRM oraz infekcją wewnątrzmaciczną. PPRM jest odpowiedzialne za 25-30% porodów przedwczesnych i jest związane ze skróceniem czasu od pęknięcia błon płodowych do porodu, uciskiem pępowiny i zwiększonym ryzykiem zapalenia błon płodowych. Wiele źródeł podaje, że w przypadku porodu przedwczesnego i PPRM częściej rozpoznaje się obecność patogenów w płynie owodniowym i drogach rodnych w porównaniu do porodów o czasie [156]. Najprawdopodobniej kolonizacja bakteryjna powoduje miejscowe uwolnienie cytokin, co osłabia błony płodowe, a następnie dochodzi do wtórnej kolonizacji bakteryjnej błony doczesnej i płynu owodniowego drogą wstępującą. W ciąży niepowikłanej płyn owodniowy jest sterylny [208]. Tymczasem w przypadku porodu

przedwczesnego u około 15% kobiet rozpoznaje się obecność drobnoustrojów patologicznych [216]. Inne źródła podają, że u co trzeciej pacjentki z PPRM posiewy z dróg rodnych są dodatnie [151]. Posiew płynu owodniowego, zbieranego drogą amniopunkcji od ciężarnych z PPRM, wykazały kolonizację bakteryjną w 30% do 50% próbek. Natomiast liczne Gram-dodatnie i Gram-ujemne bakterie, tlenowce i beztlenowce (np. *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* i *Streptococcus*) jak również specyficzna flora dróg rodnych i moczowych (np. *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* (GBS), *Ureaplasma*, *Mycoplasma hominis* i *Neisseria gonorrhoeae*) są wyhodowywane z płynu owodniowego. W wielu przypadkach w posiewach ujawnia się kilka patogenów [38, 49, 69, 174, 178, 194, 213, 256, 263].

Na przestrzeni ostatnich trzydziestu lat przeprowadzono ponad 25 randomizowanych kontrolowanych badań w kierunku antybiotykoterapii w leczeniu zachowawczym PPRM. Badania te cechowały się różnorodnością sposobów podawania antybiotyków oraz różnym postępowaniem w porodzie przedwczesnym, zawierającym profilaktyczną steroidoterapię prenatalną, leczenie tokolityczne, prewencję zakażenia GBS oraz ukończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego. W wielu przypadkach do badań włączano pacjentki z PPRM powyżej 34. tygodnia ciąży, jednak w tych przypadkach nie ujawniono pozytywnego wpływu odroczenia czasu porodu ze względu na zwiększone ryzyko zapalenia błon płodowych, ponieważ noworodki urodzone „blisko terminu porodu” wykazują niską zachorowalność. Z uwagi na brak możliwości określenia konkretnego patogenu indukującego PPRM, wydaje się niemożliwe określenie uniwersalnego rodzaju antybiotykoterapii. W większości badań wykorzystywano antybiotyki o szerokim spektrum działania, podawanych we wlewie dożylnym albo łączono dożylnie i doustne leczenie [176].

W ciągu ostatnich dwudziestu lat opublikowano kilka strukturalnych badań klinicznych i serii systematycznych przeglądów z wykorzystaniem bazy danych *Cochrane Central Register of Controlled Trials* dotyczących

zastosowania antybiotykoterapii w PPROM, które przedstawiły dowody na korzyści wynikające z takiego postępowania [76, 139, 175]. W 2010 roku do bazy danych *Cochrane Database of Systematic Reviews* Kenyon i in. dodali przegląd, w którym wykazano dobry efekt kliniczny antybiotykoterapii w obniżeniu ryzyka zapalenia błon płodowych bez wpływu na zachorowalność położnic [139]. Możliwość przedłużenia czasu trwania ciąży wahała się od 48 godzin do 7 dni. Ponadto zaobserwowano wpływ antybiotykoterapii na obniżenie zachorowalności noworodków, liczby nieprawidłowości neurologicznych, oraz czasu trwania procedur intensywnej terapii. Jednocześnie nie stwierdzono korzyści z antybiotykoterapii w obniżeniu zachorowalności na martwicze zapalenie jelit noworodka i zespołu niewydolności oddechowej. Ta analiza jednak zawierała szeroki zakres leczenia włączający m.in. antybiotyki o wąskim spektrum działania, wyłącznie doustną antybiotykoterapię, a także pacjentki z PPROM „blisko terminu porodu”.

Bardziej wiarygodnymi wydają się analizy porównujące tylko dożylną antybiotykoterapię u pacjentek z PPROM przed 34. tygodniem ciąży. Z tych analiz wynika, że podawanie antybiotyków o szerokim spektrum działania przy PPROM przed 34. tygodniem ciąży powoduje odroczenie czasu porodu i obniżenie częstości występowania zapalenia błon płodowych bez zwiększenia ryzyka porodu operacyjnego i wzrostu częstości występowania pęcherzowego zapalenia błony śluzowej macicy. Ponadto udowodniono korzyść antybiotykoterapii w obniżeniu zachorowalności noworodków na posocznicę, zespół niewydolności oddechowej i krwotoków dokomorowych mózgu. Jednocześnie leczenie to nie wywierało wpływu na liczbę przypadków martwiczego zapalenia jelit i przeżywalności noworodka oraz obumarcia wewnątrzmacicznego płodu [8, 46, 88, 129, 161, 173, 196].

W próbie kontrolowanej z użyciem erytromycyny i placebo, opublikowanej w roku 1992, udowodniono możliwość odroczenia czasu porodu, szczególnie u pacjentek z wysokim ryzykiem rozwoju zapalenia błon płodowych, bez zmniejszenia zachorowalności noworodków i matek na infekcje i inne choroby noworodków spowodowanych wcześniactwem [177]. W innym dużym badaniu kontrolowanym Oracle I trial z użyciem

samej erytromycyny i placebo u pacjentek z PPRM udowodniono zmniejszenie potrzeby podawania surfaktantu płucnego u wcześniaków, bez zmniejszenia ich zachorowalności i możliwości odroczenia czasu porodu powyżej 48 godzin [141]. Dla porównania, badanie przeprowadzone w *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development* potwierdziło możliwość odroczenia czasu porodu w ciągu dwóch dni do trzech tygodni mimo odstawienia leku po siedmiu dniach stosowania w przypadkach dalszego trwania ciąży [173]. Z związku z tym zasugerowano, że podawanie antybiotyków o szerokim spektrum działania nie tylko hamuje infekcję bezobjawową, ale również skutecznie ją leczy.

Kolejne dwa duże opublikowane badania w kierunku wpływu antybiotykoterapii w PPRM również zasługują na uwagę. W pierwszym badaniu przeprowadzonym w *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development* oceniono wpływ antybiotykoterapii na zachorowalność noworodków i możliwość odroczenia porodu [173]. W tej losowej, podwójnie ślepej próbie, badano pacjentki z PPRM pomiędzy 23. a 32. tygodniem ciąży, którym podawano ampicylinę oraz erytromycynę we wlewie dożylnym w ciągu 48 godzin. Następnie podawano doustnie amoksycylinę i erytromycynę przez pięć dni. Nie stosowano kortykosteroidoterapii. Zazwyczaj noworodki po prenatalnej antybiotykoterapii wykazywały mniejszą zachorowalność na zespół zaburzeń oddychania, martwicze zapalenie jelit, dysplazję oskrzelowo-płucną oraz mniejszą liczbę zakażeń błon płodowych. W ten sposób potwierdzono pozytywny wpływ zastosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania na zmniejszenie liczby posocznicy bakteryjnej noworodka i wrodzonego zapalenia płuc wśród pacjentek, u których nie stwierdzono nosicielstwa GBS. W przypadku nosicielstwa GBS postępowanie, polegające na podawaniu antybiotyków o szerokim spektrum działania w przypadku PPRM przed 32. tygodniem trwania ciąży, powoduje przedłużenie czasu trwania ciąży i obniża zachorowalność na stany charakterystyczne dla wcześniactwa.

Przeprowadzono metaanalizę randomizowanego, prospektywnego kontrolowanego placebo badania klinicznego Oracle I z włączeniem 4826

pacjentek z PPROM, dotyczącego zastosowania erytromycyny oraz amoksycyliny z kwasem klawulanowym [141]. Udowodniono, że leczenie samą erytromycyną powoduje tylko krótkie odroczenie chwili porodu oraz zmniejsza zapotrzebowanie na tlenoterapię i liczby dodatnich bakteriologicznych posiewów krwi. Z kolei, leczenie samą doustną ampicyliną z kwasem klawulanowym również obniża zapotrzebowanie na tlenoterapię jednocześnie zwiększając ryzyko wystąpienia martwiczego zapalenia jelit noworodka. Badanie Oracle I zakładało również siedmioletnią obserwację dzieci narażonych na prenatalną antybiotykoterapię, podczas której nie zaobserwowano żadnego negatywnego wpływu tego leczenia na zdrowie i rozwój dzieci [140].

Tymczasem inne źródła dowodzą, że użycie antybiotykoterapii w przypadku PPROM powoduje odroczenie porodu zwykle o 7,0 dni od chwili włączenia leczenia poprzez zmniejszenie częstości występowania zapalenia błon płodowych i łożyska [53, 77, 192, 206, 239]. Oprócz tego obecność okołoporodowych procesów infekcyjnych u matki, podobnie jak częstość występowania zakażenia wrodzonego u płodu w przypadku zastosowania antybiotykoterapii obniżyła się [53]. Odroczenie czasu porodu w przypadku PPROM oraz obniżenie liczby przypadków zakażenia powodowało wzrost przeżywalności noworodka oraz zmniejszenie zachorowalności na RDS. Dotychczas nie udowodniono jednoznacznie zależności pomiędzy stosowaniem antybiotykoterapii i zmniejszeniem umieralności porodowej i niemowlęcej [53].

Podany przegląd piśmiennictwa dowodzi, że optymalnym wiekiem ciążowym dla antybiotykoterapii PPROM jest czas, kiedy odroczenie chwili porodu będzie powodowało zmniejszenie schorzeń charakterystycznych dla wcześniactwa oraz ryzyko zgonu noworodka będzie przewyższało o 2% ryzyko obumarcia płodu. Preferowane są antybiotyki o szerokim spektrum działania podawane we wlewie dożylnym. Mercer proponuje podawanie ampicyliny we wlewie dożylnym w ciągu 48 godzin z następującym doustnym podawaniem amoksycyliny i erytromycyny przez 5 dni [174]. W przypadku nosicielstwa GBS zalecana jest profilaktyczna śródporodowa antybiotykoterapia penicyliną, chyba że w celu leczenia zakażenia błon

płodowych będą potrzebne silniejsze leki. W większości innych rekomendacji podczas porodu przedwczesnego powikłanego PPRM zaleca się stosowanie antybiotykoterapii. Pierwszą dawkę należy podać co najmniej na 4 godziny przed urodzeniem dziecka [224]. Do leków z wyboru zalicza się antybiotyki z grupy penicylin i cefalosporyn I generacji (np., ampicylina 2,0 g dożylnie, a następnie 1,0 g co 4 godziny do czasu porodu; lub cefazolina 1,0 g dożylnie, następnie co 6 godzin do porodu). W przyjętym w Klinice Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego postępowaniu w przypadku PPRM antybiotyki o szerokim spektrum działania (ampicylina, erytromycyna lub klindamycyna) dożylnie podaje się przy podwyższonym stężeniu wykładników stanu zapalnego po upływie co najmniej 6 godzin od pęknięcia błon płodowych. Natomiast, przy uzyskaniu dodatniego posiewu z dróg rodnych stosuje się antybiotykoterapię celowaną.

Z przeprowadzonych, na przestrzeni ostatnich 20-30 lat, badań dysponujemy ogromną wiedzą o roli procesów infekcyjnych w porodzie przedwczesnym, dlatego też należy szukać nowych strategii jego profilaktyki. Nadal pozostają bez odpowiedzi pytania, w jaki sposób i kiedy patogeny dokonują inwazji błony owodniowych [71]. Posiadanie większej wiedzy o zakażeniach wewnątrzmacicznych przed i w trakcie ciąży oraz mechanizmów, w jaki sposób matka i płód reagują na procesy infekcyjne, jest kluczem do lepszego zrozumienia etiologii porodu przedwczesnego. W związku z tym, że infekcje dróg rodnych są w większości bezobjawowe, potrzebne jest odnalezienie i zbadanie „markerów” identyfikujących te infekcje. Wreszcie, lepsze zrozumienie powiązania pomiędzy wewnątrzmacicznymi procesami infekcyjnymi a samoistnym porodem przedwczesnym pozwoli przeprowadzić dalsze badania kliniczne mające na celu odnalezienie optymalnej profilaktyki porodu przedwczesnego oraz zmniejszenie związanej z wcześniactwem chorobowości i umieralności.

2.3.3 Leczenie tokolityczne

Przedłużenie czasu trwania ciąży, poprzez zahamowanie przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy w celu profilaktycznego podawania glikokortykoidów, pozostaje podstawowym celem postępowania lekarskiego w zagrażającym porodzie przedwczesnym. Kolejnym celem tokolizy

farmakologicznej jest stworzenie możliwości przewozu płodu w matce do ośrodka tzw. III stopnia referencji przygotowanego sprzętowo i kadrowo do opieki nad noworodkami wcześniaczymi. Jest to szczególnie ważne w bardzo wczesnym wieku ciążowym, tzn. przed 28. tygodniem ciąży [146, 163, 195, 233].

W celu zahamowania czynności skurczowej mięśnia macicy historycznie stosowano roztwór alkoholu etylowego, blokujący proces uwalniania oksytocyny [65]. Pierwszy lek o działaniu tokolitycznym we współczesnym rozumieniu – siarczan magnezu został odkryty w 1959 roku przez Halla wraz z zespołem [112]. Następnie w ciągu dwóch lat rozpoczęto stosowanie pierwszego znanego selektywnego agonisty receptorów adrenergicznych β_2 -izoksupryny, która stała się w USA tokolitykiem pierwszego rzutu [26]. Do najczęściej stosowanych krótko działających β_2 -mimetyków zalicza się: fenoterol, rytodrynę, terbutalinę, heksoprenalinę oraz salbutamol [30, 111, 167, 254, 262]. Do niedawna najbardziej zbadanym oraz rozpowszechnionym selektywnym β_2 -sympatykomimetykiem w Polsce był fenoterol. Tymczasem w USA rytodryna jest jedynym lekiem, przyjętym przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), do leczenia zagrażającego porodu przedwczesnego. Akceptowalność rytodryny bierze się z badań J. Merkatza i T. Bardena, którzy udowodniły, że przy zastosowaniu tego leku obserwuje się znacznie mniej efektów ubocznych niż przy innych β_2 -sympatykomimetykach [19, 179]. Z kolei na dzień dzisiejszy w Wielkiej Brytanii wśród leków dopuszczonych do zahamowania czynności skurczowej mięśnia macicy obecne są jedynie rytodryna i atosiban. Mimo to, ze względu na ewentualne powikłania oraz małą liczbę informacji wskazujących na polepszenie się wyników położniczo-neonatologicznych wobec leczenia siarczanem magnezu, rytodryna nie jest już w USA lekiem tokolitycznym z wyboru [99].

Do tokolityków zalicza się również:

- blokery kanału wapniowego;
- antagonistów oksytocyny;
- inhibitorów syntezy prostaglandyn;
- progestageny;

- leki spazmolityczne;
- donory tlenu azotu;
- leki sedatywne.

Leczenie tokolityczne jest wskazane u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym pomiędzy 24. a 34. tygodniem ciąży, gdy odroczenie chwili porodu może polepszyć wyniki położniczo-neonatologiczne. Odpowiednio terapii tokolitycznej nie należy stosować w przypadku, kiedy przedłużenie czasu trwania ciąży jest przeciwwskazane oraz może zaszkodzić płodowi i matce [113]. Wśród bezwzględnych przeciwwskazań do leczenia tokolitycznego zalicza się [18, 23, 99]:

- wrodzone wady rozwojowe płodu;
- wewnątrzrodniowe zakażenie płodu i/lub posocznica;
- ciężki stan przedrzucawkowy i/lub rzucawka;
- przedwczesne oddzielenie łożyska;
- znaczne i czynne krwawienie z dróg rodnych;
- całkowite rozwarcie szyjki macicy;
- potwierdzone upośledzenie płodu;
- niewydolność maciczno-łożyskowa;
- obumarcie wewnątrzmaciczne płodu;
- uczulenie matki na leki tokolityczne;
- zaawansowaną niewydolność krążeniową u pacjentki;
- wiek ciążowy poniżej 24. tygodnia trwania ciąży lub powyżej 33 tygodni i 6 dni.

W pewnych przypadkach nie jest zalecana terapia tokolityczna oraz podjęcie decyzji o włączeniu tych leków należy dokładnie przeanalizować, informując pacjentkę i jej rodzinę o korzyściach i ryzyku wynikającego z tokolizy. Wśród takich przypadków należy wymienić [23, 32, 99, 113]:

- nieprawidłowe zapisy kardiogramu;
- ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu;
- PPRM bez cech zagrażającej infekcji wewnątrzmacicznej.
- schorzenie nerek lub wątroby u matki;
- niedoczynność tarczycy,
- nadciśnienie tętnicze.

- tokolizę należy stosować z ostrożnością we wszystkich stanach obciążonych ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.
- należy zaznaczyć, że podczas odpływania płynu owodniowego bardzo trudno wykluczyć obecność współistniejącego zakażenia wewnątrzmacicznego. Często jedynym objawem klinicznym wewnątrzowodniowego zakażenia płodu przy obecności PPRM może być czynność skurczowa mięśnia macicy.

Betamimetyki doprowadzają do zwiotczenia mięśnia macicy poprzez względnie wybiórcze wiązanie się z receptorami β_2 -adrenergicznymi oraz wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego adenozylo-3',5'-monofosforanu. Prowadzi to do obniżenia wrażliwości komórek na wapń oraz spadku puli ogólnego wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia zjonizowanego, co powoduje inaktywację kinazy łańcuchów lekkich miozyny, i w rezultacie, zwiotczenie się mięśnia macicy [41, 42]. Efekty związane z pobudzeniem β_2 -receptorów obejmują relaksację nie tylko mięśnia macicy, ale zarówno tętniczek i oskrzeli. Ponadto selektywni agoniści receptorów adrenergicznych β_2 swobodnie przechodzą przez barierę łożyskową i stymulują receptory β -adrenergiczne u płodu [23, 145].

Efektywność użycia krótko działających β_2 -mimetyków utrzymuje się na bardzo wysokim poziomie – w 80 % udaje się zahamować czynność skurczową mięśnia macicy w ciąży pojedynczej na okres do 5 dni [23]. Dane te potwierdza przegląd systematyczny Cochrane przeprowadzony przez Anotayanontha wraz z zespołem, w którym porównano skuteczność selektywnych agonistów receptorów adrenergicznych β_2 z placebo oraz dowiedziono, że przedłużają one czas trwania ciąży pojedynczej co najmniej o 48 godzin, dzięki czemu możliwe jest profilaktyczne zastosowanie glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu [12, 99, 219]. Nie potwierdzono jednak ich przewagi nad innymi tokolitykami w profilaktyce porodu przedwczesnego [12, 57, 142]. Nie stwierdzono także, aby zastosowanie krótko działających β_2 -mimetyków powodowało obniżenie umieralności okołoporodowej noworodków oraz liczbę przypadków u nich niewydolności oddechowej.

Mimo że agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych są wskazane oraz

skuteczne w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego, leki te często się odstawia, a co więcej - obecnie stosuje się je coraz rzadziej ze względu na znaczące objawy uboczne u ciężarnej, wśród których należy wymienić [12, 23, 67, 99, 219]:

- uczucie kołatania serca;
- drżenie;
- tachykardię u matki i u płodu;
- obrzęk płuc;
- niedotlenienie mięśnia sercowego;
- podwyższone stężenie glukozy;
- nudności i wymioty;
- bóle głowy;
- bóle w klatce piersiowej;
- duszność;
- wzrost ciśnienia skurczowego z towarzyszącym obniżeniem ciśnienia rozkurczowego;
- zwiększenie objętości wyrzutowej i pojemności minutowej serca;
- hypokaliemię;
- hyperinsulinemię.

Rzadkie, ale poważne i potencjalnie zagrażające życiu efekty uboczne betamimetyków mogą prowadzić do zgonów matek. Wśród nich najlepiej udokumentowanym jest obrzęk płuc, który wiąże się zazwyczaj z agresywnym dożylnym nawodnieniem. Innymi czynnikami ryzyka wystąpienia obrzęku płuc są ciąża wielopłodowa, wielowodzie i transfuzja preparatów krwiozastępczych. We wspomnianym już wyżej przeglądzie systematycznym *Cochrane* przeprowadzonym przez Anotayanontha wraz z zespołem udokumentowano tylko jeden przypadek obrzęku płuc wśród 425 pacjentek, którym podawano β 2-sympatykomimetyki [12]. Podczas przeglądu literatury dotyczącej tokolizy farmakologicznej można natrafić na jednostkowe relacje o umieralności okołoporodowej z powodu niedokrwienia serca u płodu podczas stosowania betamimetyków [41, 99, 122]. Jatrogena hipoglikemia noworodków, stwierdzana w ciągu 2 dni od włączenia tokolizy farmakologicznej jest jeszcze jednym potencjalnym

powikłaniem stosowania leków z tej grupy [99]. Ponadto istnieją doniesienia, że stosowanie krótko działających β_2 -mimetyków może powodować nasilenie śródczaszkowych nieurazowych krwotoków u płodu oraz noworodka [41].

Selektywny agonista receptorów adrenergicznych β_2 terbutalina jest wycofany z użycia dla leczenia porodu przedwczesnego wskutek poważnych efektów ubocznych [252]. Mimo to, nadal stosuje się terbutalinę w stanach nagłych, takich jak leczenie hipertonicznej czynności porodowej. Efekty uboczne β -mimetyków spowodowane są ich częściową aktywnością w stosunku do receptorów β_1 , które znajdują się przede wszystkim w mięśniu sercowym. W związku z tym przed przystąpieniem do leczenia tokolitycznego powinno się wykonać ocenę u pacjentki poziomu glikemii, jonogramu, hematokrytu oraz czynności serca poprzez badanie elektrokardiograficzne. W trakcie przeprowadzenia leczenia tokolitycznego należy monitorować parametry życiowe ciężarnej oraz systematycznie oznaczać stężenie glukozy, mocznika, elektrolitów we krwi oraz bilans płynów wraz z monitorowaniem stanu płodu [29].

Tokoliza farmakologiczna krótko działającymi β_2 -sympatykomimetykami rozpoczyna się od zastosowania leku we wlewie dożylnym. Dawkę należy dobierać w zależności od stanu ogólnego pacjentki oraz celowego efektu leczniczego [145]. Fenoterol, w celu zahamowania czynności skurczowej mięśnia macicy, na początku podaje się we wlewie dożylnym z prędkością 3,5 – 5 $\mu\text{g}/\text{min}$, a po wyhamowaniu czynności skurczowej mięśnia macicy przechodzi się na drogę doustną – podtrzymującą efekt leczniczy: 5 mg co 4-6 godzin [29, 145]. W przeglądach systematycznych z wykorzystaniem bazy *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nie stwierdzono pozytywnego wpływu długotrwałego (powyżej 2 dób) zastosowania krótko działających β_2 -mimetyków na poprawę wyników położniczo-neonatologicznych [70, 185]. Być może łączy się to z typowym dla tej grupy leków efektem tachyfilaksji, tzn. obniżeniem reaktywności receptorów β_2 -adrenergicznych na agonistów. Podobno nie wykazano skuteczności przewlekłej terapii tokolitycznej antagonistów receptorów oksytocynowych [220]. Dlatego *The*

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists nie zaleca długotrwałej tokolizy farmakologicznej jako sposobu postępowania lekarskiego w zagrażającym porodzie przedwczesnym [248].

Przy porównaniu efektywności kosztowej różnych leków tokolitycznych zaobserwowano, że koszt standardowego 48-godzinnego leczenia agonistami receptorów β 2-adrenergicznych i antagonistami receptorów oksytocynowych jest dziesięciokrotnie mniejszy na korzyść betamimetyków [163]. Dokładnej analizy efektywności kosztowej różnych tokolityków nie opublikowano, jednak to też należy brać pod uwagę wśród zalet i efektów ubocznych leczenia tokolitycznego. Natomiast podobna analiza porównawcza zastosowania atosibanu i β 2-sympatykomimetyków wykonana w Niemczech wykazała jednak, że atosiban był tańszą możliwością [260].

2.3.4 Podejście do wyboru drogi porodu w porodzie przedwczesnym

Chociaż istnieje niemało artykułów na temat sposobu ukończenia ciąży w porodzie przedwczesnym, podejście do wyboru drogi porodu, będącej jak najmniejszym obciążeniem dla płodu, pozostaje nadal problemem nie do końca wyjaśnionym. Przedwczesne zakończenie ciąży jest rezultatem wyzwolenia się czynności skurczowej mięśnia macicy, PPRM lub jatrogennego rozwiązania ze wskazań płodowych lub matczyń [59, 60, 61, 91]. Odsetek operacyjnych porodów przedwczesnych w Polsce w latach dziewięćdziesiątych utrzymywał się na poziomie od 30% do 64,8% [59]. W każdym wieku ciążowym obserwuje się obecnie zwiększenie częstości wykonywania cięć cesarskich zwłaszcza kategorii wiekowej poniżej 28. tygodnia trwania ciąży, gdzie ten odsetek waha się w przedziale pomiędzy 75% a 80% [10, 117, 118, 119, 131].

W czasie ostatnich 20-25 lat, odsetek porodów przedwczesnych utrzymuje się na stałym poziomie ok. 6-7%, natomiast liczba wskazań do rozwiązań porodów przedwczesnych drogą cięcia cesarskiego stopniowo się zwiększa z wyraźną tendencją do wzrostu liczby porodów operacyjnych

[61]. Zwiększenie częstości wyboru operacyjnej drogi porodu z powodu FGR (*foetal growth restriction* – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu), wzrost liczby ciąż wielopłodowych, będących efektem zapłodnienia pozaustrojowego, stały postęp metod diagnostycznych i leczniczych oraz zacieśnianie się współpracy ze specjalistami różnych dziedzin medycyny ma wpływ na wzrost odsetka cięć cesarskich w porodzie przedwczesnym [15, 35, 125].

Prowadzenie porodu przedwczesnego nie może obejść się bez specjalistycznej pomocy położniczej. Poród w ośrodku przygotowanym sprzętowo i kadrowo do opieki nad noworodkami wcześniaczymi, to jeden z najlepszych czynników prognostycznych większej przeżywalności noworodków [122]. Wśród stanów towarzyszących porodowi przedwczesnemu należy wymienić [5, 7, 99, 122, 134]:

- niedojrzałość mięśnia macicy do porodu;
- częstsze występowanie nieprawidłowego położenia płodu;
- zaburzona czynność skurczowa macicy;
- zaburzenie krążenia maciczno-łożyskowego (ryzyko zagrażającej wewnątrzmacicznej zamartwicy płodu w porodzie przedwczesnym jest pięciokrotnie większe);
- „niedojrzałość” szyjki macicy do porodu;
- PPRM.

Przy prowadzeniu porodu przedwczesnego z położenia podłużnego główkowego drogą pochwową powinno się unikać nieskoordynowanych oraz przedłużonych skurczów macicy z nadmiernym napięciem mięśnia macicy i porodu nagłego, co może spowodować śródczaszkowe krwotoki u płodu.

Przy porodzie przedwczesnym, częściej niż w porodzie o czasie, występuje nieprawidłowe położenie płodu – przede wszystkim miednicowe niepełne. Podczas porodu naturalnego przy położeniu miednicowym płodu poniżej 32. tygodnia ciąży i z szacunkową masą płodu poniżej 1500 g częściej występują wypadnięcia pępowiny i uwięźnięcia główki [134]. Wydaje się, że ukończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego w takich przypadkach (nawet bez współistnienia dodatkowych czynników ryzyka) ma

wpływać na lepszy stan urodzonego noworodka oraz obniżać częstość urazów okołoporodowych [184, 200]. Analogicznie położenie poprzeczne i skośne stanowi również wskazanie do jatrogennego zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego [3, 122].

Większość autorów uzasadnia ukończenie ciąży cięciem cesarskim przy nieprawidłowym położeniu płodu, natomiast dane światowego piśmiennictwa co do wyboru drogi porodu w przypadku położen główkowych są sprzeczne. Przypuszcza się prowadzenie porodu drogą pochwową tak długo, dopóki nie stwierdza się zagrożenia niedotlenieniem wewnątrzmacicznym [105]. Analizując aktualną literaturę, można dojść do wniosku, że poród prowadzony drogą pochwową podwyższa ryzyko dla płodu z niską masą urodzeniową wobec porodu drogą cięcia cesarskiego [117, 162]. Pozytywny wpływ rozwiązania operacyjnego wśród wcześniaków opisali jeszcze w 1974 roku Reynolds i Steward [237]. Zwolennicy ukończenia ciąży cięciem cesarskim wskazują przewagę takiego postępowania z uwagi na częstsze występowanie u noworodków wcześniaczych po porodzie naturalnym urazów okołoporodowych oraz śródczaszkowych nieurazowych krwotoków [103, 117, 118, 209].

Nie istnieje konsensus, jeśli chodzi o określenie kategorii wiekowej płodu, od którego poród drogą cięcia cesarskiego z położenia główkowego będzie najkorzystniejszym rozwiązaniem. Wśród noworodków ze skrajnie niską masą urodzeniową odsetek zgonów perinatalnych sięga 80%, a wśród żywych wcześniaków częstym powikłaniem są śródczaszkowe nieurazowe krwotoki [105]. Pewne doniesienia sugerują, że noworodki z małą masą ciała poniżej 1000 g wykazują stanowczo większą podatność na urazy tkanek miękkich po porodzie naturalnym, co powoduje większą zachorowalność na infekcje szpitalne, żółtaczkę noworodków związaną z porodem przedwczesnym oraz niedokrwistość wcześniaków [120]. Holmsgaard K. i Petersen S. [120] podają cięcie cesarskie jako rozwiązanie z wyboru, które pozwala uzyskać lepsze wyniki położnicze-neonatologiczne wśród noworodków z ekstremalnie małą masą ciała, szczególnie jeżeli chodzi o urazy porodowe [58, 103, 117, 211, 235, 253]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach Wadharana i wsp. [255], Herbsta A. [117], Paula

D.A. i wsp. [198]. W przypadku współistnienia FGR konstatowano, że poród operacyjny powoduje obniżenie zgonów perinatalnych noworodków z ekstremalnie małą masą ciała [155]. Uzyskanie takich rezultatów wyjaśnia przestrzeganie funkcjonujących w większości państw rekomendacji, które sugerują kończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego w przypadku noworodków szczególnie niedojrzałych na życzenie rodziców zdeterminowanych do ratowania dziecka oraz niepodejmowanie resuscytacji u dzieci o dojrzałości pomiędzy 22. a 24. tygodniem ciąży, a więc tym samym zgon noworodka po większości porodów prowadzonych drogą pochwową [150]. Niektóre aktualne światowe publikacje wskazują na fakt, że wyzwolenie się samoistnej czynności skurczowej mięśnia macicy u ciężarnej popiera podjęcie decyzji o porodzie siłami natury [15, 58, 183]. Większe znaczenie jednak, jak się okazało, ma nie tyle rozwiązanie operacyjne, a wysokospecjalistyczna intensywna opieka noworodkowa z dostępem do nowoczesnego sprzętu w ośrodku tzw. III stopnia referencji [125].

Według innych doniesień rozwiązanie operacyjne nie wpływa na odsetek niepowodzeń położniczych u noworodków o skrajnie niskiej masie urodzeniowej [1, 72, 75, 126, 130, 132, 137, 155, 204, 209, 228]. Np., Haque K.N., Hayes A.M. i in. [114] nie udowodnili korzyści ukończenia ciąży cięciem cesarskim i zwiększeniem szansy przeżycia wśród noworodków z masą urodzeniową poniżej 1250 g. Z kolei, Paul D.A. wraz z zespołem [198] oraz Herbat A. i wsp. [114, 117], Bauer J. i wsp. [22] na podstawie badań (liczba śródczaszkowych nieurazowych krwotoków u noworodka, pH krwi pępowinowej, ocena wg skali punktowej Virginii Apgar, temperatura ciała) u 48 wcześniaków o dojrzałości poniżej 26. tygodnia ciąży potwierdzili korzystny wpływ porodu naturalnego na wyniki położniczo-neonatologiczne. W związku z tym masa płodu poniżej 1500 g bez współistniejących obciążeń nie może sprzyjać podjęciu decyzji o rozwiązaniu operacyjnym. Mimo to współcześnie zauważa się dążność do zwiększenia się liczby rozwiązań cięciem cesarskim w porodach bardzo przedwczesnych. Do tej pory sposób postępowania lekarskiego w porodzie najmłodszych noworodków pozostaje jedną z trudniejszych decyzji

położniczych. Powinno się uwzględnić argumenty korzystne w równym stopniu dla płodu i matki, a nierzadko się zdarza, że dochodzi w tej sytuacji do sprzeczności interesów. Wydaje się, że w tym wypadku istotne jest także zdanie rodziców na ten temat.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa można stwierdzić, że badania dostarczają rozbieżnych wyników na temat podejścia do wyboru drogi porodu z ekstremalnie małą masą płodu w przypadku zakażeń wewnątrzowodniowych. Pewne doniesienia sugerują, że rozwiązanie operacyjne zmniejsza czas narażenia płodu na infekcję [169]. W badaniu przeprowadzonym S. Grisaru-Granovsky i wsp. ustalono, że przedwczesne ukończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego z powodu zapalenia błon płodowych i łożyska nie poprawia stan noworodków wcześniaczych [105]. Zagrożająca wewnątrzmaciczna infekcja jest wskazaniem do natychmiastowego ukończenia ciąży, jednak możliwości indukcji porodu przedwczesnego są niewielkie [205].

Z powyższych badań wynika, że najczęstsze względne wskazania do wykonywania cięcia cesarskiego w porodach przedwczesnych przedstawiają się następująco [54, 59, 99, 105, 118, 132, 134]:

- zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu;
- FGR;
- zagrażająca infekcja wewnątrzmaciczna;
- nieprawidłowe położenie płodu;
- stan po cięciu cesarskim;
- krwawienia z dróg rodnych;
- nadciśnienie indukowane ciążą;
- ciąża wielopłodowa;
- ciężkie choroby matki i wskazania pozapołożnicze.

Wreszcie, mimo dużej liczby czynników sprzyjających podjęciu decyzji o rozwiązaniu w porodzie przedwczesnym, powinno się uwzględniać niebezpieczeństwo ewentualnych powikłań wynikających z procedury chirurgicznej.

3. CEL PRACY

Celem pracy jest:

- Prześledzenie wpływu różnych zmian w profilaktyce i prowadzeniu porodu przedwczesnego na efekty takiego porodu – stan noworodków i ich przeżywalność.
- Wskazanie czynników, które istotnie wpływają na poprawę przeżywalności i chorobowości noworodków wcześniaczych.

4. MATERIAL

4.1. Dane ogólne, dotyczące badanego zagadnienia

Materiał do pracy doktorskiej uzyskano na podstawie danych z historii chorób pacjentek hospitalizowanych w Klinice Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed) w dwóch pięcioletnich przedziałach z lat 1993-1997 oraz 2009-2013, a także dane noworodkowe z historii chorób urodzonych przez nie dzieci, które były hospitalizowane w Klinice Neonatologii GUMed. W celu uzyskania wiarygodnych wyników statystycznych poddano analizie położnicze dane na temat porodów przedwczesnych (umieralność okołoporodowa i niemowlęca, odsetek wykonywanych cięć cesarskich, odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego oraz czas odroczenia porodu w wyniku zastosowania tokolizy, częstość zastosowania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu, odsetek zastosowania antybiotykoterapii oraz dane urodzonych noworodków z ciąż pojedynczych w dwóch równolicznych grupach: badanej i kontrolnej. Do badania zakwalifikowano 264 pacjentki: 132 pacjentki do grupy badanej i 132 pacjentki do grupy kontrolnej oraz 264 noworodków wcześniaczych: 132 noworodki, urodzone w latach 1993-1997, i 132 noworodki, urodzone w latach 2009-2013. Do grupy badanej zaliczono pacjentki, które urodziły przedwcześnie tj. po ukończonym 22. tygodniu ciąży a przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży, i urodzone przez nie noworodki w pięcioletnim przedziale z lat 1993-1997. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano pacjentki, które urodziły przedwcześnie, i urodzone przez nie noworodki w pięcioletnim przedziale z lat 2009-2013. Czas trwania ciąży określano według reguły Naegelego. Tak samo w grupie badanej jak i kontrolnej wykluczono noworodki ze znacznymi wadami rozwojowymi, z uwagi na ich potencjalny wpływ na rokowanie noworodków.

4.2. Założenia doboru.

Pacjentki do obu grup dobrano losowo. Dokonano przeglądu ksiąg porodowych w latach 1993-1997 i 2009-2013 i wybierano co piąty poród przedwczesny od początku roku, wybierając 26 porodów w każdym z dziesięciu lat badanych. Zakwalifikowano wszystkie pacjentki, spełniające założenia włączenia oraz zdyskwalifikowano pacjentki spełniające założenia wykluczenia.

4.2.1. Założenia doboru do grupy badanej.

Założenia włączenia:

1. Kobiety, które urodziły przedwcześnie tj. po ukończonym 23. tygodniu, a przed ukończonym 37. tygodniem ciąży w Klinice Położnictwa GUMed w pięcioletnim przedziale z lat 2009-2013.

2. Noworodki, urodzone przez ww. pacjentki hospitalizowane w Klinice Neonatologii GUMed.

Założenia wyłączenia:

1. Pacjentki z ciężkimi schorzeniami płodu.

2. Pacjentki w ciąży wielopłodowej.

3. Pacjentki, które urodziły noworodki wcześniacze z istotną hemodynamicznie wadą serca.

4.3. Metoda badania.

Analizie poddano m.in wiek pacjentek, dane, dotyczące wywiadu położniczego w zakresie ewentualnych poprzednich ciąż, choroby, występujące w obecnej ciąży, takie jak: choroby tarczycy, zakażenia dróg rodnych oraz dróg moczowych, odpływanie płynu owodniowego, niewydolność cieśniowo-szyjkowa i inne.

Wzięto też pod uwagę takie dane, dotyczące noworodka wcześniaczego, jak: płeć, masa urodzeniowa czy uzyskana punktacja w skali Virginii Apgar po porodzie oraz dane z pobytu noworodka w Klinice Neonatologii GUMed takie jak: ewentualny zgon noworodka po urodzeniu, czas stosowania procedur intensywnej terapii, obecność zespołu zaburzeń oddychania, wystąpienie dodatkowych powikłań okulistycznych, chirurgicznych i infekcyjnych u noworodka, obecność urazów okołoporodowych oraz wyniki badań laboratoryjnych.

Wszystkie pacjentki i noworodki wcześniacze analizowano w dwóch kategoriach wiekowych – przed i po ukończeniu 32. tygodnia trwania ciąży oraz wszystkie w całości.

Wszystkie dane zostały zanonimizowane oraz były przetwarzane zgodnie z ustawą o Ochronie Danych Osobowych.

Użyte metody statystyczne:

- Metody opisu statystycznego:
 - *wskaźnik struktury* (dział procentowy, częstość, frakcja) – stosunek liczby jednostek, mających daną cechę do ogólnej liczby jednostek populacji (próby);
 - miary tendencji centralnej: średnia arytmetyczna, mediana, informujące o przeciętej lub środkowej wartości cechy;
 - miary dyspersji: *odchylenie standardowe i współczynnik zmienności*.

- Metody wnioskowania statystycznego:
 - do zbadania normalności rozkładu badanych cech wykorzystano *test normalności Shapiro-Wilka*;
 - 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;
 - do porównania wariancji w populacjach wykorzystano statystykę F o rozkładzie F-Snedecora;
 - do badania zależności między cechami o charakterze jakościowym wykorzystano *test niezależności χ^2* ;
 - zmienne analizy jednoczynnikowej, które okazały się istotne statystycznie wzięto pod uwagę z kolei w analizie wieloczynnikowej. Prezentowano oceny parametrów a także ryzyko względne razem z 95% przedziałem ufności oraz odpowiadającym poziomem istotności.

Wnioskowanie statystyczne realizowano na poziomie istotności 0,05; w pracy przedstawiono prawdopodobieństwa testowe (*p-value*).

W pracy kalkulacje opracowano w programie *Statistica*, natomiast wykresy wykonano w programie *Microsoft Office Excel*.

4.4. Opis grupy badanej

4.4.1. Informacje o matce

Średnia wieku pacjentek w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Wiek matek rodzących przedwcześnie w pięcioletnich przedziałach z lat 2009-2013 i z lat 1993-1997.

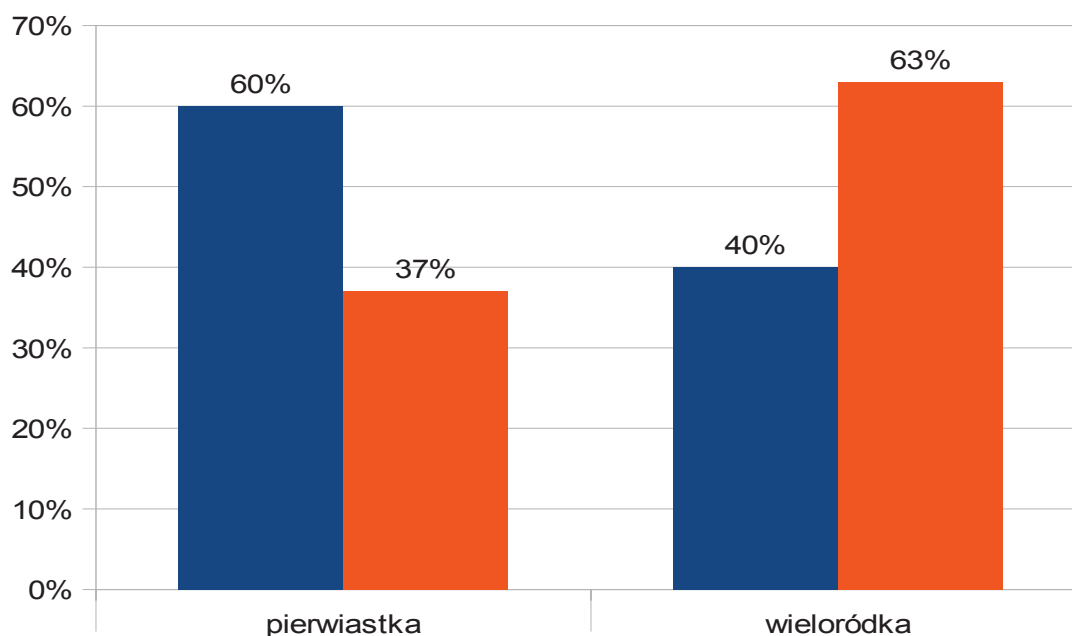
Wyszczególnienie	Lata 2009-2013	Lata 1993-1997
	Wartość (lata)	Wartość (lata)
Średnia	30,2	30,0
Mediana	30,0	29,0
Odchylenie standardowe	5,8	7,0
Minimum	16,0	16,0
Maksimum	42,0	48,0

Najmłodsza rodząca w grupie badanej miała lat 16, natomiast najstarsza była w wieku 42 lat. Najmłodsza rodząca w grupie kontrolnej miała lat 16, natomiast najstarsza była w wieku 48 lat (tab. 1). Nie zaobserwowano różnic w wieku matek w grupie badanej i kontrolnej ($p = 0,83$).

4.4.2. Wywiad położniczy.

Rodność w obu grupach pacjentek (badanej i kontrolnej) przedstawia rycina 1.

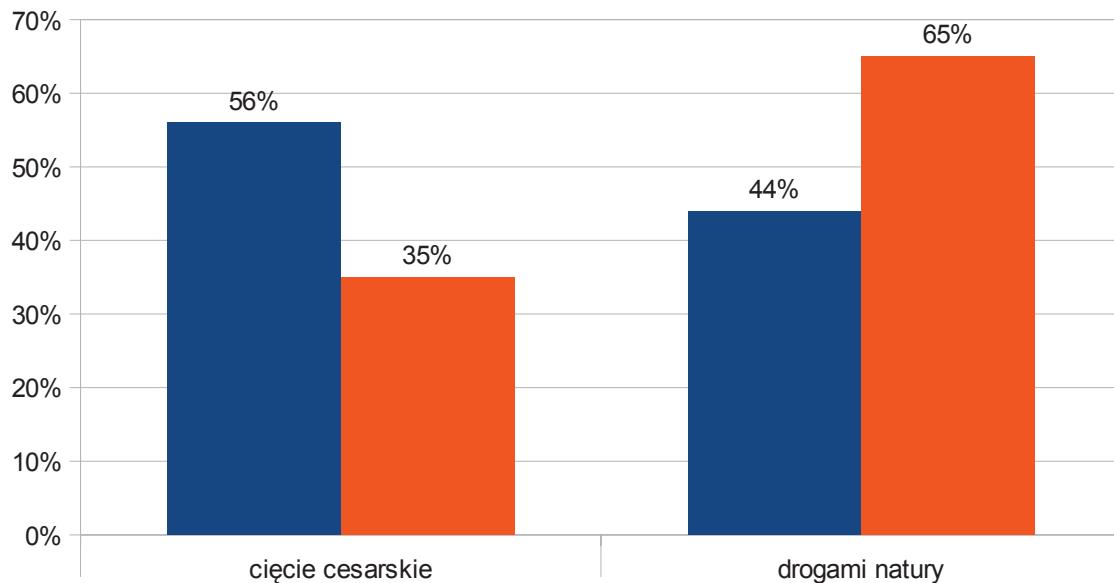
Ryc. 1. Rodność w grupie badanej i kontrolnej.



W badanej grupie było 60% pierwiastek oraz 40% wieloródek. Natomiast w grupie kontrolnej było odpowiednio 37% pierwiastek oraz 63% wieloródek (ryc. 1). W grupie kontrolnej odsetek wieloródek był większy w porównaniu do grupy badanej ($\chi^2 = 13,55, p < 0,05$).

Dane dotyczące sposobu zakończenia ciąży w grupie badanej oraz kontrolnej przedstawiono na poniższej rycinie.

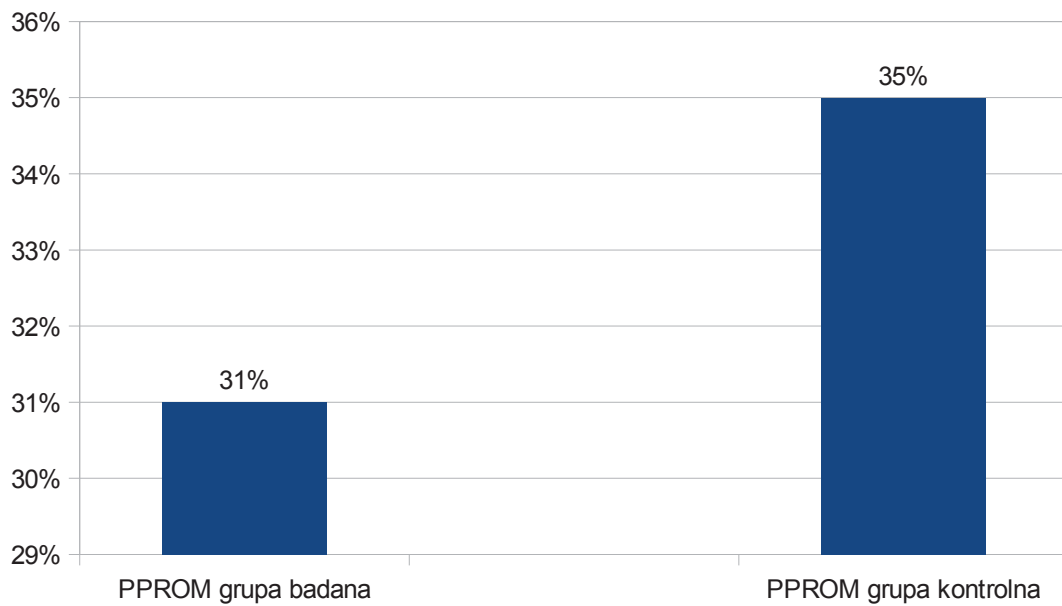
Ryc. 2. Sposób zakończenia ciąży w grupie badanej i kontrolnej.



Najczęściej pacjentki rodziły drogą cięcia cesarskiego w grupie badanej ($\chi^2 = 10,98, p < 0,05$) (ryc. 2).

Jednym z istotnych czynników wpływających na poród przedwczesny jest pęknięcie błon owodniowych (PPROM). Częstość PPROM w obu grupach ilustruje poniższa rycina.

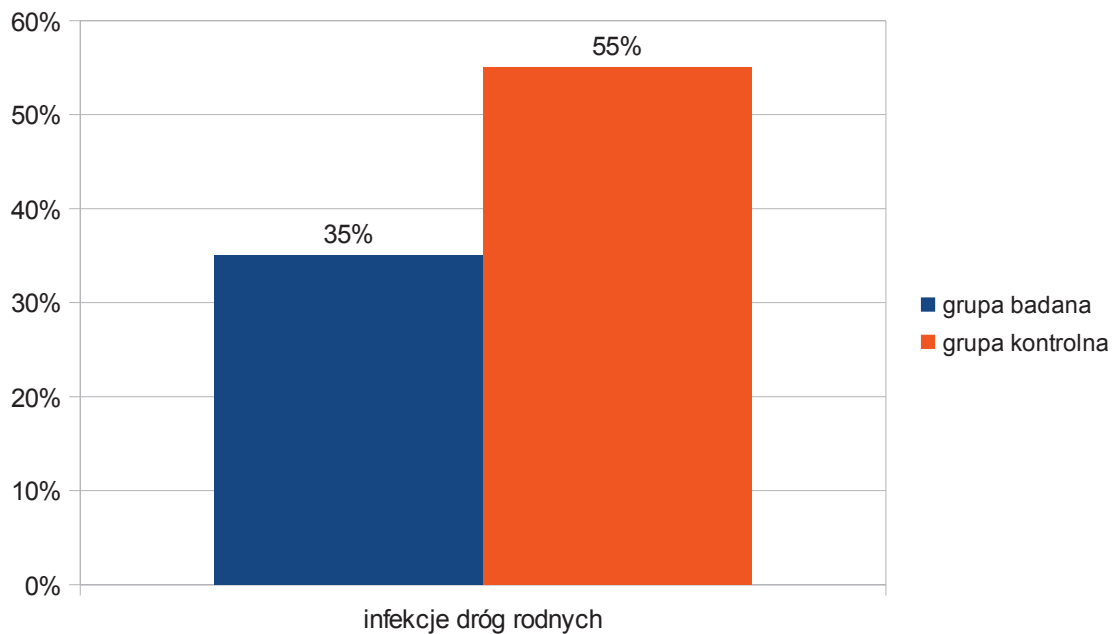
Ryc. 3. Przedwczesne pęknięcie błon owodniowych w grupie badanej oraz kontrolnej.



Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości pęknięcia błon owodniowych w obu grupach ($\chi^2 = 0,14$, $p = 0,14$).

W analizowanych grupach na podstawie wyników badań umieszczonych w karcie ciąży odnotowano infekcje dróg rodnych. Dane te umieszczono na poniższej rycinie.

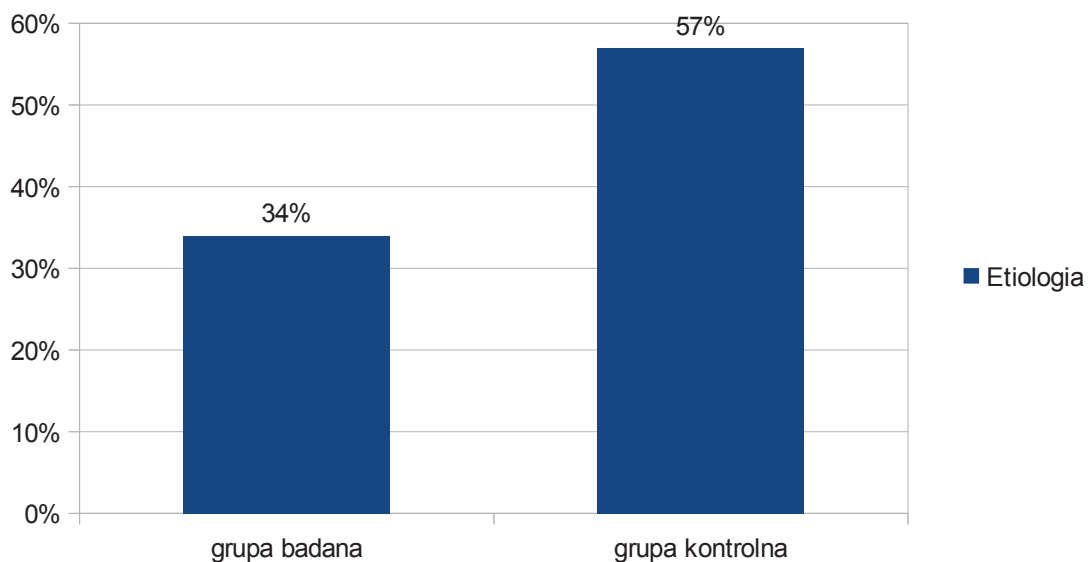
Ryc. 4. Infekcje dróg rodnych w grupie badanej i kontrolnej.



W grupie kontrolnej częściej obserwowano infekcję dróg rodnych ($\chi^2 = 8,45, p = 0,004$).

W analizowanych grupach na podstawie wywiadu zebranego od pacjentek, wyników posiewu z dróg rodnych, badań laboratoryjnych (głównie stężenia białka C-reaktywnego) oraz badania histopatologicznego płodu, ustalono infekcyjną etiologię porodu przedwczesnego. Rycina przedstawia częstość infekcyjnej etiologii porodu przedwczesnego w grupie kontrolnej i badanej.

Ryc. 5. Zakaźna etiologia porodu przedwczesnego u pacjentek w grupie badanej i kontrolnej.

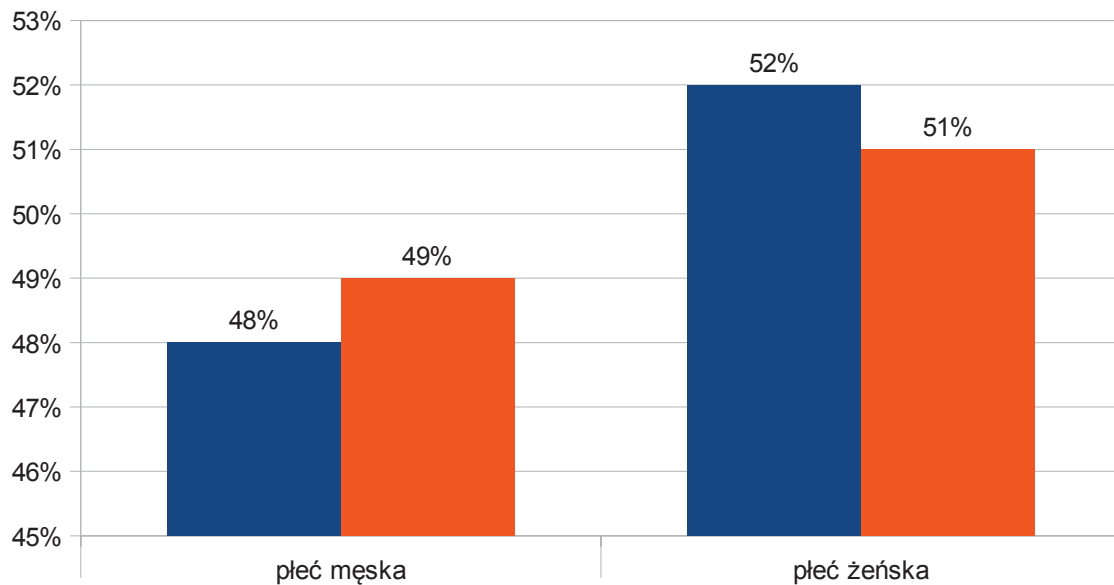


W grupie kontrolnej rola czynnika infekcyjnego porodu przedwczesnego była wyższa niż w grupie badanej ($\chi^2 = 12,05, p < 0,05$).

4.4.3.1. Dane urodzeniowe noworodka

Strukturę noworodków według płci w obu grupach przedstawia rycina 6.

Ryc. 6. Płeć noworodków w grupie badanej i kontrolnej.



Grupa badana i grupa kontrolna nie różniły się pod względem płci ($\chi^2 = 0,04$, $p = 0,84$), (ryc. 6).

Średnią masę wcześniaków i jej zróżnicowanie w grupie badanej i kontrolnej pokazuje tabela 2.

Tab. 2. Masa urodzeniowa noworodków w grupie badanej oraz kontrolnej.

Wyszczególnienie	Grupa badana (g)	Grupa kontrolna (g)
Średnia	1804	1443
Mediana	1950	1300
Odchylenie standardowe	633	646
Minimum	445	500
Maksimum	2820	3170
Liczba	132	132

Średnia masa urodzeń przedwczesnych w grupie badanej wynosiła 1804 ± 633 g, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 1443 ± 646 g. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w masie urodzeniowej w obu grupach ($p = 0,88$). Najniższą masą urodzeniową stwierdzoną w grupie badanej była masa 445 g, natomiast w grupie kontrolnej była to masa 500 g (tab. 2).

U każdego noworodka z grupy badanej jak i kontrolnej oceniono stan ogólny wg punktacji w skali Virginii Apgar w pierwszej i piątej minucie życia. Powyższe dane przedstawiają odpowiednio tabele.

Z uwagi na fakt, że ocena noworodka wg punktacji Apgar jest zmienną jakościową, ocenę podzielono na trzy grupy. Do grupy pierwszej włączono wcześniaki urodzone w pierwszej minucie życia w stanie dobrym (8-10 pkt. w skali Apgar). Do grupy drugiej zakwalifikowano noworodki wcześniacze urodzone w pierwszej minucie życia w stanie zadowalającym (6-7 pkt. w skali Apgar). Do grupy trzeciej włączono wcześniaki urodzone w pierwszej minucie życia w stanie ciężkim (1-5 pkt. w skali Apgar).

Tab. 3. Ocena stanu ogólnego wg skali Virginii Apgar w pierwszej minucie po urodzeniu w grupie badanej oraz kontrolnej.

	8-10 pkt.	6-7 pkt.	≤ 5 pkt.
Grupa badana	46%	23%	31%
Grupa kontrolna	35%	30%	35%
Test niezależności chi-kwadrat	10,640	1,120	0,440
P-wartość	0,001	0,290	0,510

Tab. 4. Ocena stanu ogólnego wg skali Virginii Apgar w piątej minucie po urodzeniu w grupie badanej oraz kontrolnej.

	8-10 pkt.	6-7 pkt.	≤ 5 pkt.
Grupa badana	63%	20%	17%
Grupa kontrolna	47%	23%	30%
Test niezależności chi-kwadrat	5,69	0,24	4,63
P-wartość	0,02	0,63	0,03

Odsetek urodzenia noworodków wcześniaczych w stanie ogólnym dobrym był zdecydowanie większy w grupie badanej (Tab. 3, Tab. 4).

Stan ogólny noworodków, urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży, w pierwszej minucie życia oceniony wg punktacji Apgar obrazuje tabela 5.

Tab. 5. Ocena stanu ogólnego wg skali Apgar w pierwszej minucie życia w grupie badanej oraz kontrolnej noworodków, urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży.

	8-10 pkt.	6-7 pkt.	≤ 5 pkt.
Grupa badana	11%	29%	60%
Grupa kontrolna	5%	34%	61%
Test niezależności chi-kwadrat	0,63	0,11	0,01
P-wartość	0,43	0,74	0,92

Stan ogólny noworodków, urodzonych po ukończeniu 32. tygodnia ciąży, w pierwszej minucie życia oceniony wg punktacji Apgar przedstawiono w tabeli 6.

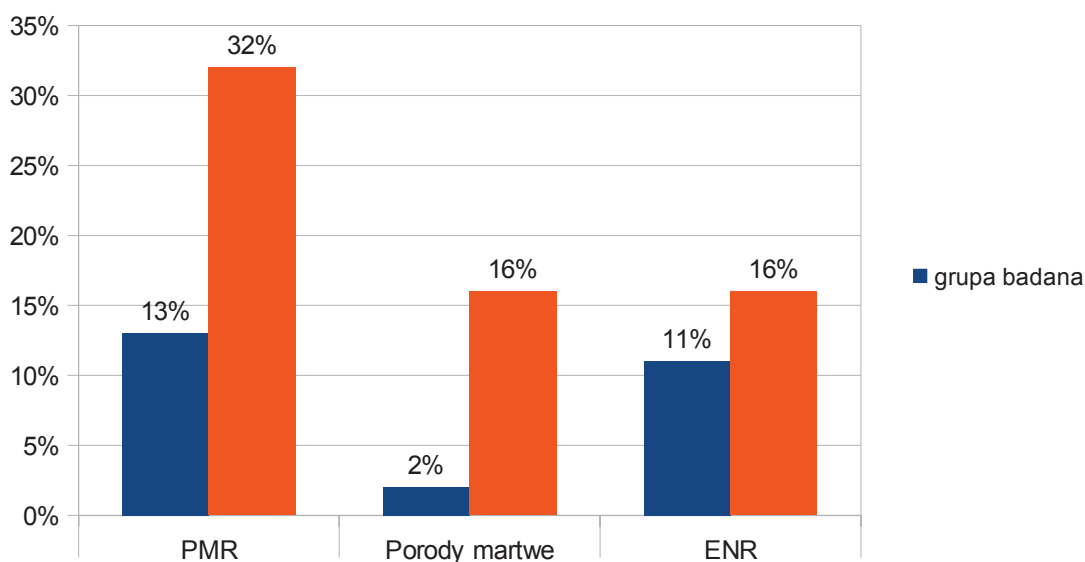
Tab. 6. Ocena stanu ogólnego wg skali Apgar w pierwszej minucie po urodzeniu w grupie badanej oraz kontrolnej noworodków, urodzonych po ukończeniu 32. tygodnia ciąży.

	8-10 pkt.	6-7 pkt.	≤ 5 pkt.
Grupa badana	60%	21%	19%
Grupa kontrolna	55%	27%	18%
Test niezależności chi-kwadrat	0,36	0,80	0,05
P-wartość	0,55	0,37	0,83

Z powyższych tabel wynika, że stan ogólny noworodków w poszczególnych kategoriach wiekowych ciąży był porównywalny.

W obu grupach analizie poddano: porody martwe (tj. porody dzieci niewykazujących objawów życia i urodzonych po 24. tygodniu ciąży) oraz wczesne zgony okołoporodowe (tzn. zgony w okresie pierwszego tygodnia po porodzie – *Early Neonatal Rate*, ENR). Na podstawie sumy obu elementów obliczono współczynnik umieralności okołoporodowej na tysiąc wszystkich urodzeń (*Perinatal Mortality Rate*, PMR). Odsetek porodów martwych, ENR oraz PMR – sumę obu elementów w grupie badanej oraz kontrolnej przedstawia rycina 7.

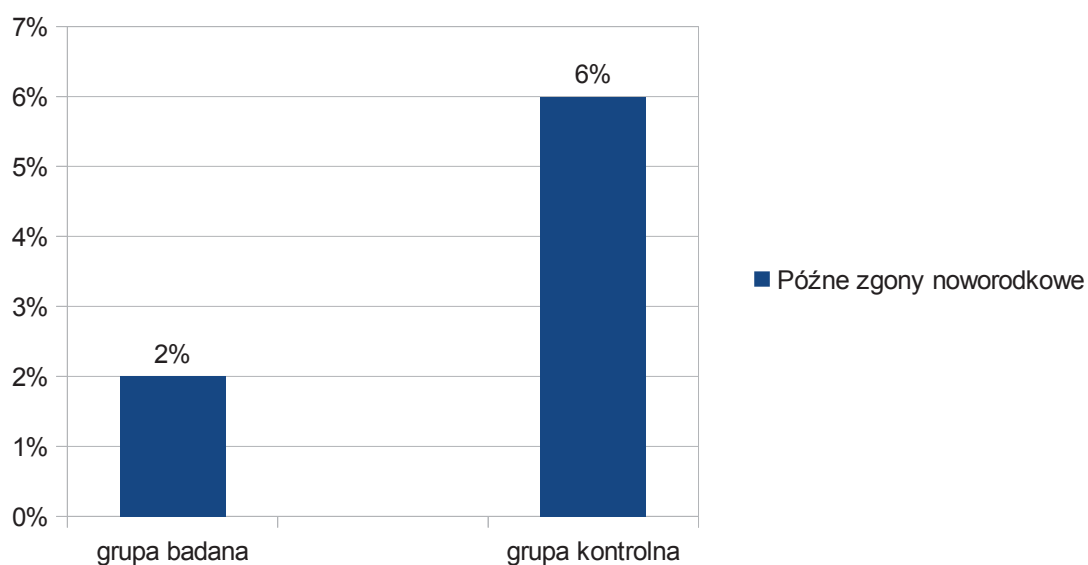
Ryc. 7. Współczynnik umieralności okołoporodowej w grupie badanej i kontrolnej.



W grupie kontrolnej wartość PMR była większą w porównaniu do grupy badanej ($\chi^2 = 8,92$, $p = 0,003$), głównie z powodu wysokiej liczby porodów martwych ($\chi^2 = 15,89$, $p = 0,0001$) przy porównywalnej wartości ENR ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,78$).

Zgon noworodka po upływie 7 dób życia, lecz przed upływem 28 ukończonych dób życia, klasyfikowany jest jako późny zgon noworodkowy. Odsetek późnych zgonów noworodków w grupie badanej i kontrolnej przedstawia rycina 8.

Ryc. 8. Współczynnik późnych zgonów noworodkowych w grupie badanej i kontrolnej.



Odsetek późnych zgonów noworodków istotnie się nie różnił w grupie badanej i kontrolnej ($\chi^2 = 2,57, p = 0,11$).

4.4.3.2. Dane z pobytu noworodka w Klinice Neonatologii GUMed

Średnia długość pobytu na oddziale noworodkowym w grupie badanej i kontrolnej oraz jej zróżnicowanie pokazuje tabela 7.

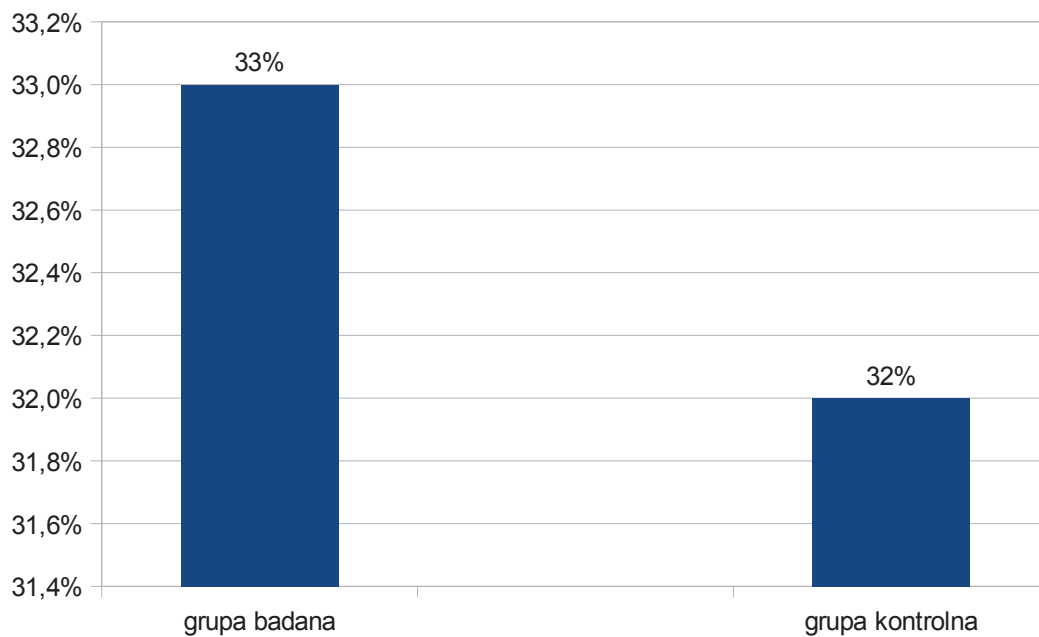
Tab. 7. Długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej oraz kontrolnej.

Wyszczególnienie	Grupa badana (dni)	Grupa kontrolna (dni)
Średnia	18,2	27,8
Mediana	13,0	20,5
Odchylenie standardowe	18,1	24,8
Minimum	0,1	0,0
Maksimum	110,0	109,0
Liczba	132,0	132,0

Średnia długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej wynosiła 18,2 dni, a w grupie kontrolnej 27,8 dni. Wśród noworodków, które przeżyły, najdłużej leżał noworodek z grupy badanej – 110 dni. W grupie kontrolnej najdłuższy pobyt noworodka na oddziale był zbliżony.

W poniższych danych dotyczących występowania zaburzeń oddychania oraz związanego z tym stosowania wentylacji mechanicznej uwzględniono tylko noworodki, które przeżyły. Odsetek zaburzeń oddychania w obydwu grupach noworodków przedstawia poniższa rycina.

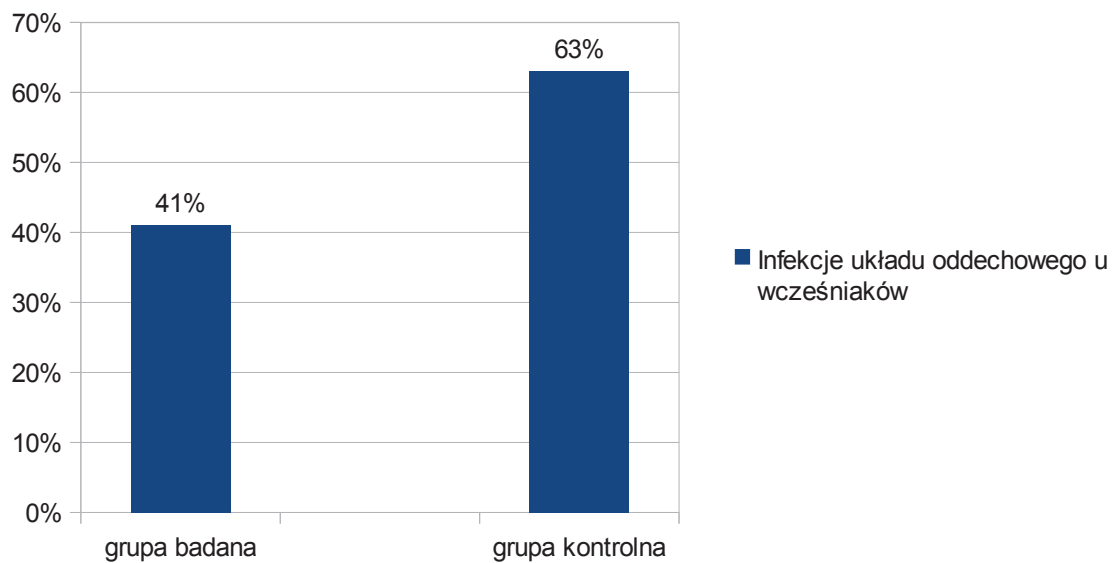
Ryc. 9. Zaburzenia oddychania w grupie badanej i kontrolnej.



W obu grupach częstość zespołu zaburzeń oddychania była porównywalna ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,90$).

Oceniając stan noworodków w trakcie ich pobytu w Klinice Neonatologii GUMed wzięto pod uwagę częstość przebytych infekcji, co przedstawia rycina 10.

Ryc. 10. Infekcje układu oddechowego w grupie badanej i kontrolnej.



Problem ten dotyczył 41% noworodków z grupy badanej. W grupie kontrolnej częstość infekcji wrodzonych była zdecydowanie wyższa i wynosiła 63% ($\chi^2 = 9,49$, $p = 0,002$).

Przeanalizowano wyniki badań laboratoryjnych noworodków hospitalizowanych w Klinice Neonatologii GUMed.

U wszystkich noworodków wcześniaczych oceniono stężenie glikemii w pierwszych godzinach po urodzeniu. Średnią glikemię w grupie badanej i kontrolnej pokazuje tabela 8.

Tab. 8. Glikemia w pierwszych godzinach po urodzeniu w grupie badanej oraz kontrolnej.

Wyszczególnienie	Grupa badana (mg/dl)	Grupa kontrolna (mg/dl)
Średnia	57,8	50,6
Mediana	54,5	46,0
Odchylenie standardowe	22,8	19,5
Minimum	19,0	12,0
Maksimum	185,0	94,0
Liczba	132,0	132,0

Średnie stężenie glukozy w grupie badanej wynosiło 57,9 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 22,8 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy w grupie badanej wynosiło 19 mg/dl, a najwyższe 185 mg/dl. W grupie kontrolnej odpowiednio średnie stężenie glukozy wynosiło 50,6 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 19,5 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy w grupie kontrolnej wynosiło 12 mg/dl, a najwyższe 94 mg/dl. Poziom glikemii był zbliżony w grupie badanej i kontrolnej ($p = 0,93$).

U urodzonych żywo noworodków wcześniaczych oceniono stężenie leukocytów we krwi obwodowej w pierwszej dobie po urodzeniu. Średnie stężenie leukocytów w grupie badanej i kontrolnej pokazuje tabela 9.

Tab. 9. Stężenie leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu w grupie badanej i kontrolnej.

Wyszczególnienie	Grupa badana (/μl)	Grupa kontrolna (/μl)
Średnia	17109	13781
Mediana	14200	11900
Odchylenie standardowe	14772	7509
Minimum	3500	4900
Maksimum	130000	48000
Liczba	132	132

Średnie stężenie leukocytów we krwi obwodowej w grupie badanej wynosiło 17109/μl, przy odchyleniu standardowym 14772/μl. Najniższe stężenie leukocytów w grupie badanej wynosiło 3500/μl, a najwyższe 130000/μl. W grupie kontrolnej odpowiednio średnie stężenie leukocytów wynosiło – 13781/μl, przy odchyleniu standardowym 7509/μl. Najniższe stężenie leukocytów w grupie kontrolnej wynosiło 4900/μl, a najwyższe 48000/μl. Maksymalne stężenie leukocytów we krwi obwodowej było zbliżone w grupie badanej i kontrolnej ($p = 0,92$).

U wszystkich noworodków wcześniaczych oceniono wartość wskaźnika pH krwi żyłnej noworodka w pierwszych godzinach po urodzeniu. Średnią wartość pH w grupie badanej i kontrolnej pokazuje tabela 10.

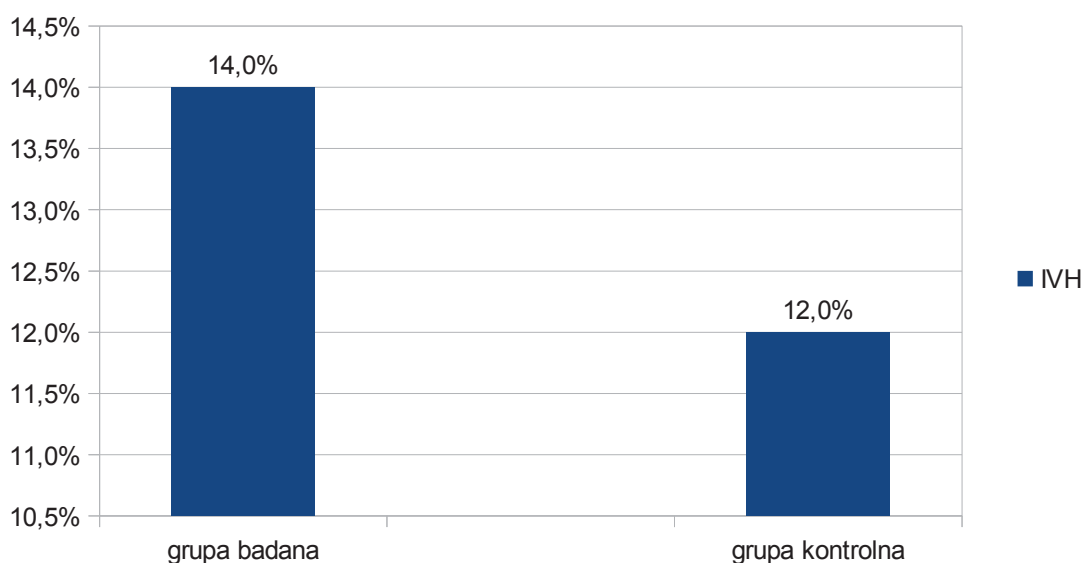
Tab. 10. Wskaźnik pH w pierwszych godzinach po urodzeniu w grupie badanej i kontrolnej.

Wyszczególnienie	Grupa badana (pH)	Grupa kontrolna (pH)
Średnia	7,253	7,219
Mediana	7,280	7,207
Odchylenie standardowe	0,134	0,122
Minimum	6,760	6,884
Maksimum	7,470	7,433
Liczba	132,000	132,000

Średnia wartość pH w grupie badanej wynosiła 7,253, przy odchyleniu standardowym 0,134. Najniższa wartość pH w grupie badanej wynosiła 6,760, a najwyższa – 7,470. W grupie kontrolnej odpowiednio średnia wartość pH wynosiła 7,219, przy odchyleniu standardowym 0,122. Najniższa wartość pH w grupie kontrolnej wynosiła 6,884, a najwyższa – 7,433. Wartość pH była zbliżona w grupie badanej i kontrolnej ($p = 0,07$).

Jednym z najgroźniejszych powikłań dotyczących OUN wśród noworodków przedwcześnie urodzonych są krwawienia dokomorowe (IVH). Częstość występowania IVH w grupie badanej i kontrolnej przedstawia rycina 11.

Ryc. 11. Częstość występowania IVH u noworodków z grupy badanej oraz kontrolnej.



W obu grupach częstość IVH była porównywalna ($\chi^2 = 0,29$, $p = 0,59$).

Najistotniejszą patologią wzroku była retinopatia wcześniacza (ROP). Częstość jej występowania była jednakowa w obu badanych grupach i wynosiła 4%. ROP stwierdzono u 5 noworodków wcześniaczych w grupie badanej oraz u 5 noworodków w grupie kontrolnej. U jednego noworodka w grupie badanej dokonano zabiegu laseroterapii.

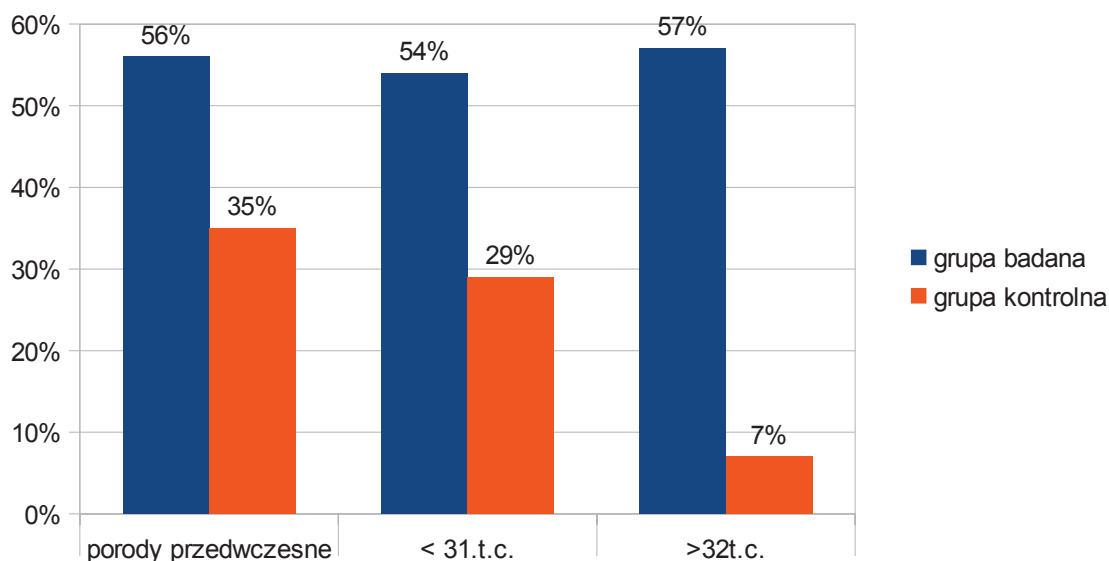
5. WYNIKI

5.1. Analiza zmian w wyborze drogi porodu na przestrzeni 25 badanych lat.

5.1.1. Analiza wykonanych cięć cesarskich w badanych grupach.

Poddano analizie częstość ukończenia porodu drogą cięcia cesarskiego w obu grupach w poszczególnych tygodniach ciąży. Uzyskane dane pokazano w poniższej rycinie.

Ryc. 12. Odsetek ukończenia porodów przedwczesnych drogą cięcia cesarskiego w poszczególnych tygodniach ciąży w grupie badanej i kontrolnej.



Na przestrzeni ostatnich 25 lat zaobserwowano wzrost odsetka cięć cesarskich niezależnie od wieku ciążowego ($\chi^2 = 10,98, p < 0,05$).

Średni wiek ciążowy w grupie badanej u pacjentek rodzących drogą cięcia cesarskiego i drogami natury przedstawiono w tabeli 11.

Tab. 11. Średni wiek ciąży w grupie badanej u pacjentek rodzących drogą cięcia cesarskiego i siłami natury.

Wyszczególnienie	Cięcie cesarskie	Poród drogami natury
Średnia	32,5 tygodni	31,7 tygodni
Mediana	34,0 tygodni	34,0 tygodni
Odchylenie standardowe	21,9 dni	27,9 dni
Minimum	24,0 tygodni	22,0 tygodni
Maksimum	36,0 tygodni	36,0 tygodni
Liczba	76	56

Średni wiek ciąży u pacjentek, które były poddane zabiegowi cięcia cesarskiego oraz u pacjentek po porodzie drogami natury w grupie badanej, był porównywalny ($p = 0,89$).

Średni wiek ciążowy w grupie kontrolnej u pacjentek rodzących drogą cięcia cesarskiego i drogami natury przedstawiono w tabeli 12.

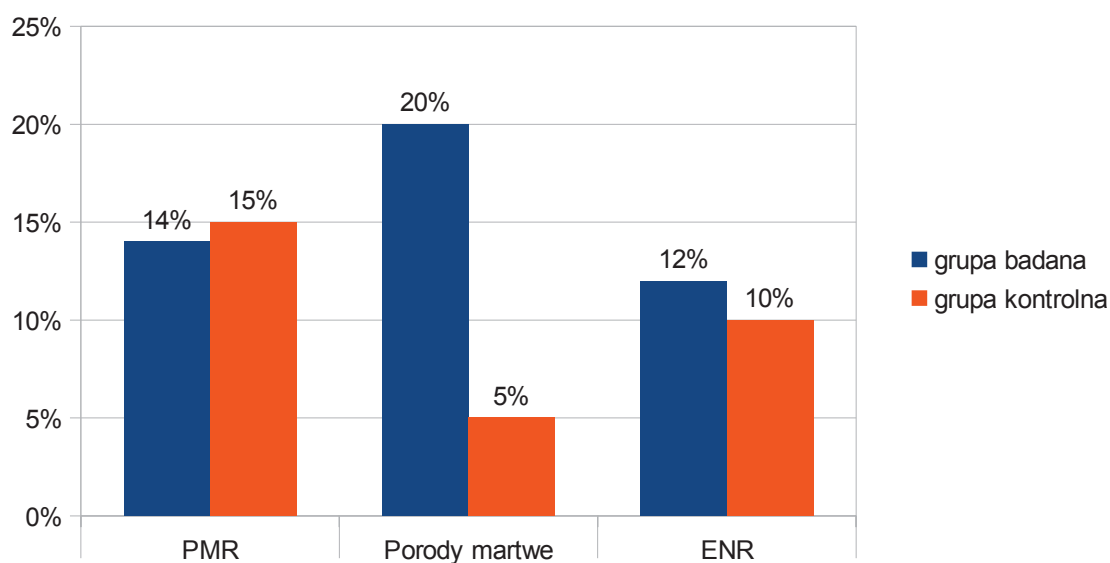
Tab. 12. Średni wiek ciąży w grupie kontrolnej u pacjentek rodzących drogą cięcia cesarskiego i siłami natury.

Wyszczególnienie	Cięcie cesarskie	Poród drogami natury
Średnia	31,0 tygodni	29,2 tygodni
Mediana	32,0 tygodni	29,0 tygodni
Odchylenie standardowe	23,7 dni	29,2 dni
Minimum	23,0 tygodni	23,0 tygodni
Maksimum	37,0 tygodni	37,0 tygodni
Liczba	47	85

Średni wiek ciąży u pacjentek, które były poddane zabiegowi cięcia cesarskiego przewyższał średni wiek pacjentek, które urodziły drogami natury w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Na przestrzeni ostatnich 25 lat średni wiek ciążowy w porodach operacyjnych wzrósł ($p < 0,05$).

U pacjentek po cięciu cesarskim z obu grup przeanalizowano: porody martwe, ENR oraz PMR). Odsetek porodów martwych, ENR oraz PMR – sumę obu elementów w grupie badanej i kontrolnej noworodków wcześniaczych urodzonych drogą cięcia cesarskiego przedstawia rycina 13.

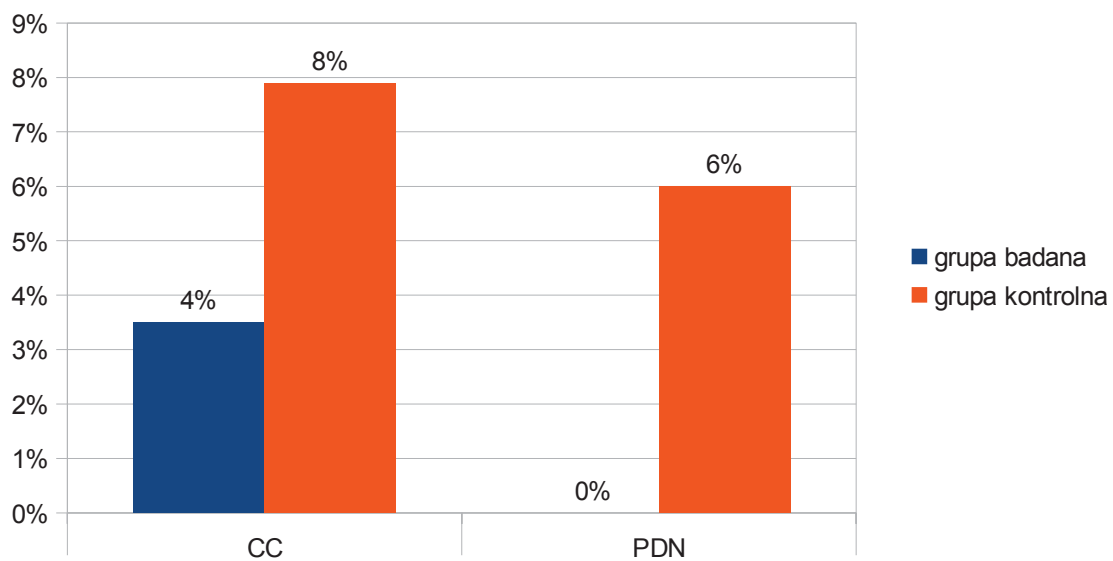
Ryc. 13. Współczynnik umieralności okołoporodowej noworodków po cięciu cesarskim w grupie badanej i kontrolnej.



Wartość PMR była porównywalna u noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego, w grupie badanej i kontrolnej ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,85$).

Odsetek późnych zgonów noworodków (tj. następujących po upływie 7 dób życia, lecz przed upływem 28 ukończonych dób życia) w grupie badanej i kontrolnej w zależności od drogi porodu przedstawia rycina 14.

Ryc. 14. Współczynnik późnych zgonów noworodkowych w grupie badanej i kontrolnej w zależności od drogi porodu.



W grupie badanej noworodków, urodzonych drogami natury, nie stwierdzono późnych zgonów noworodkowych. Odsetek późnych zgonów noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego istotnie się nie różnił w grupie badanej i kontrolnej ($\chi^2 = 0,88, p = 0,35$).

Następnie przeanalizowano wskazania do ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego. Najczęstsze wskazania przedstawiono w tabeli 13.

Tab. 13. Najczęstsze wskazania do cięcia cesarskiego w grupie badanej oraz kontrolnej noworodków urodzonych przedwcześnie.

	Grupa badana	Grupa kontrolna	<i>p</i>
	N = 76	N = 47	
Przedwczesne oddzielenia łożyska	11	13	0,11
	14%	27%	
Nadciśnienie tętnicze	19	16	0,39
	25%	33%	
Zagrażająca zamartwica wewnątrzmacicz na płodu	25	12	0,42
	33%	26%	
Inne	21	6	0,06
	28%	14%	

Noworodki z grup kontrolnej i badanej podzielono według czasu porodu – przed i po 34. tygodniu ciąży.

Tab. 14. Najczęstsze wskazania do cięcia cesarskiego w grupie badanej oraz kontrolnej noworodków urodzonych przed i po 34. tygodniu ciąży.

	Przed 34. tygodniem ciąży			Po 34. tygodniu ciąży		
	Grupa badana	Grupa kontrolna	<i>p</i>	Grupa badana	Grupa kontrolna	<i>p</i>
	N = 27	N = 30		N = 49	N = 17	
Przedwczesne oddzielenie łożyska	4	9	0,15	7	3	0,72
	14%	31%		14%	20%	
Nadciśnienie tętnicze	6	10	0,46	12	6	0,66
	24%	32%		25%	33%	
Zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu	12	8	0,11	14	4	0,66
	43%	25%		28%	24%	
Inne	5	3	0,63	16	4	0,44
	19%	12%		33%	23%	

Nie wykazano różnic między najczęstszymi wskazaniami do przedwczesnych porodów operacyjnych w grupie badanej i kontrolnej. Wyjątkiem jest zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu, która częściej była wskazaniem do ukończenia porodu drogą cięcia cesarskiego w grupie badanej w porównaniu do przedwczesnego oddzielenia łożyska (33% vs. 14%, $\chi^2 = 5,87$, $p = 0,02$). Szczególnie dotyczyło to pacjentek w grupie badanej, które urodziły przed 34. tygodniem ciąży.

5.1.2. Dane z pobytu noworodka, urodzonego cięciem cesarskim i siłami natury, w Klinice Neonatologii GUMed

Średnią długość pobytu na oddziale noworodkowym z grupy badanej w zależności od sposobu rozwiązania pokazuje tabela 15.

Tab. 15. Długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej w zależności od sposobu ukończenia porodu.

Wyszczególnienie	Cięcie cesarskie (dni)	Poród drogami natury (dni)
Średnia	21,0	15,0
Mediana	15,0	12,0
Odchylenie standardowe	21,0	13,0
Minimum	0,4	0,1
Maksimum	110,0	65,0
Liczba	76,0	56,0

Średnia długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej w przypadku porodu operacyjnego wynosiła 21 dni i była dłuższą niż w przypadku porodu siłami natury (19 dni, $p < 0,05$). Wśród noworodków z grupy badanej, które przeżyły, najdłużej leżał noworodek z grupy badanej, urodzony cięciem cesarskim – 110 dni. W przypadku porodu prowadzonego drogą pochwową najdłuższy czas hospitalizacji wynosił 65 dni.

Średnią długość pobytu na oddziale noworodkowym z grupy kontrolnej w zależności od wyboru drogi porodu pokazuje tabela 16.

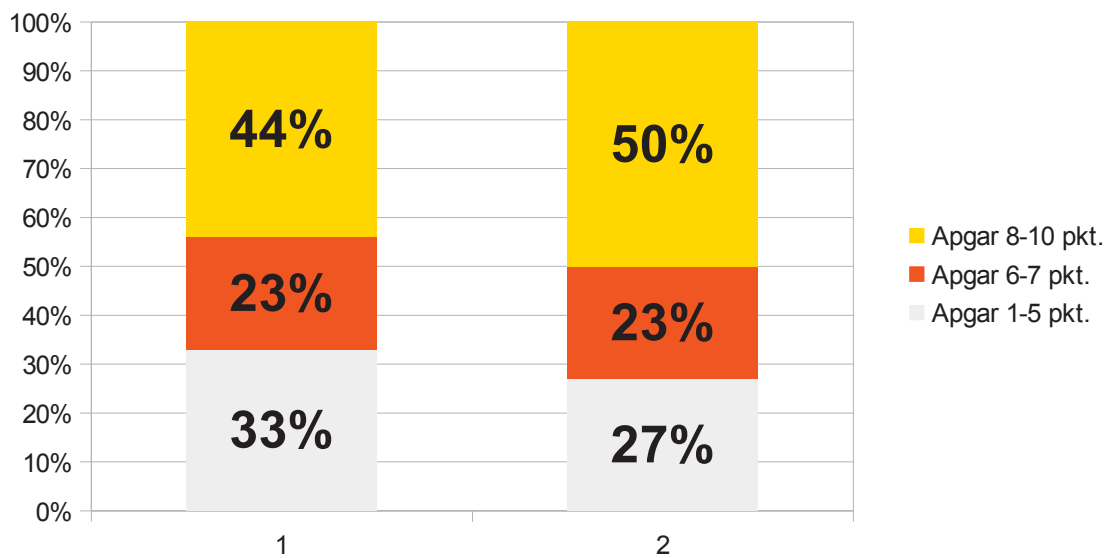
Tab. 16. Długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie kontrolnej w zależności od sposobu zakończenia ciąży.

Wyszczególnienie	Cięcie cesarskie (dni)	Poród drogami natury (dni)
Średnia	27	25
Mediana	15	25
Odchylenie standardowe	15	25
Minimum	9	0
Maksimum	56	102
Liczba	47	85

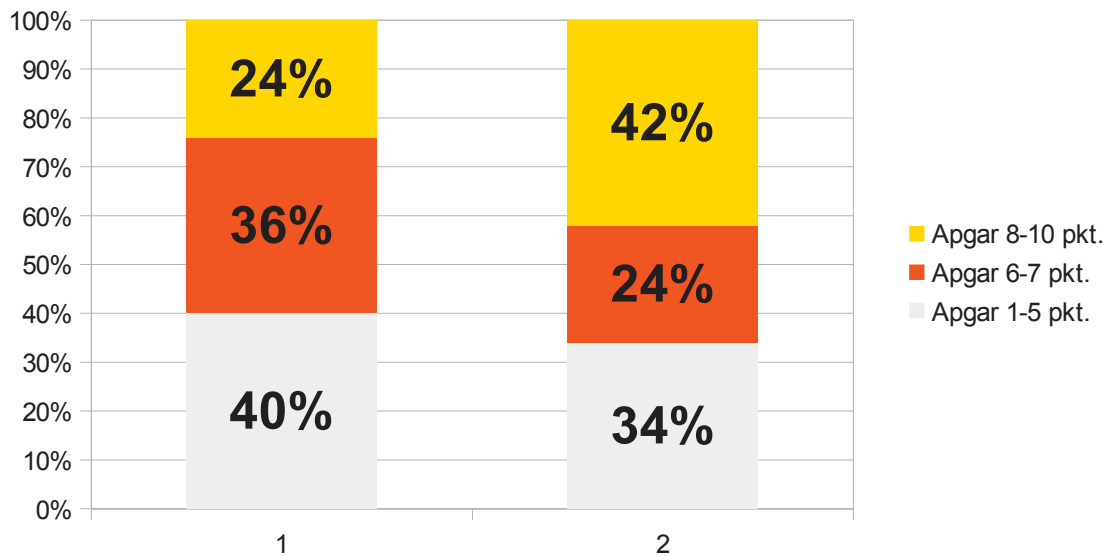
W grupie kontrolnej średnia długość hospitalizacji u noworodków, urodzonych drogą cięcia cesarskiego, wynosiła 27 dni, przy odchyleniu standardowym 15 dni, co nie różniło się od średniej długości tego wskaźnika w przypadku noworodków wcześniaczych urodzonych siłami natury (25 ± 25 dni).

U każdego noworodka z grupy badanej i kontrolnej był oceniono stan ogólny wg punktacji w skali Virginii Apgar w pierwszej minucie życia w zależności od sposobu ukończenia porodu. Powyższe dane przedstawiają ryciny 15 i 16.

Ryc. 15. Ocena stanu ogólnego wg skali Virginii Apgar w pierwszej minucie życia w grupie badanej z uwzględnieniem sposobu zakończenia ciąży.



Ryc. 16. Ocena stanu ogólnego wg skali Virginii Apgar w pierwszej minucie życia w grupie kontrolnej z uwzględnieniem sposobu zakończenia ciąży.



Z powyższych rycin wynika, że stan ogólny noworodka wcześniaczego nie zależał od wyboru drogi porodu.

U wszystkich wcześniaków oceniono stężenie leukocytów we krwi obwodowej w pierwszej dobie po urodzeniu. Średnie stężenie leukocytów w grupie badanej w zależności od sposobu ukończenia ciąży pokazuje tabela 17.

Tab. 17. Stężenie leukocytów w pierwszych godzinach po urodzeniu w grupie badanej u noworodków, urodzonych drogą pochwową i cięcia cesarskiego.

Wyszczególnienie	Cięcie cesarskie (/μl)	Poród drogami natury (/μl)
Średnia	17151	17053
Mediana	15100	13880
Odchylenie standardowe	16541	12159
Minimum	5000	3500
Maksimum	130360	78000
Liczba	76	56

Średnie stężenie leukocytów we krwi obwodowej u noworodków, urodzonych drogą cięcia cesarskiego, w grupie badanej wynosiło 17151/μl, przy odchyleniu standardowym 16541/μl. Najniższe stężenie leukocytów w grupie noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego wynosiło 5000/μl, a najwyższe 130360/μl. W przypadku porodu przedwczesnego, prowadzonego siłami natury, odpowiednio średnie stężenie leukocytów wynosiło – 17053/μl, przy odchyleniu standardowym 12159/μl. Najniższe stężenie leukocytów wynosiło 3500/μl, a najwyższe 78000/μl. Stężenie leukocytów było zbliżone w grupie badanej w przypadku porodu operacyjnego i pochwowego ($p = 0,41$).

Średnie stężenie leukocytów w grupie kontrolnej w zależności od sposobu ukończenia ciąży pokazuje tabela 18.

Tab. 18. Stężenie leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu w grupie kontrolnej u noworodków urodzonych drogą pochwową i cięcia cesarskiego.

Wyszczególnienie	Cięcie cesarskie (/μl)	Poród drogami natury (/μl)
Średnia	13196	14192
Mediana	10700	12000
Odchylenie standardowe	6865	7998
Minimum	5900	4900
Maksimum	31200	48000
Liczba	47	85

Średnie stężenie leukocytów u noworodków, urodzonych drogą cięcia cesarskiego w grupie kontrolnej wynosiło 13196/μl, przy odchyleniu standardowym 6865/μl. Najniższe stężenie leukocytów we krwi obwodowej w grupie noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego wynosiło 5900/μl, a najwyższe 31200/μl. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego drogą pochwową odpowiednio średnie stężenie leukocytów wynosiło – 14192/μl, przy odchyleniu standardowym 7998/μl. Najniższe stężenie leukocytów wynosiło 4900/μl, a najwyższe 48000/μl. Stężenie leukocytów było zbliżone w grupie kontrolnej w przypadku porodu operacyjnego i pochwowego ($p = 0,74$).

U wszystkich wcześniaków oceniono wartość wskaźnika pH z krwi żyłnej w pierwszej godzinie po urodzeniu. Średnią wartość wskaźnika pH w grupie badanej w zależności od sposobu ukończenia ciąży pokazuje tabela 19.

Tab. 19. Wartość pH w pierwszych godzinach po urodzeniu w grupie badanej wśród noworodków urodzonych drogą pochwową i cięcia cesarskiego.

Wyszczególnienie	Cięcie cesarskie	Poród drogami natury
Średnia	7,245	7,264
Mediana	7,280	7,290
Odchylenie standardowe	0,140	0,126
Minimum	6,760	6,990
Maksimum	7,450	7,470
Liczba	76,000	56,000

Średnia wartość pH u noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego w grupie badanej wynosiła – 7,245, przy odchyleniu standardowym 0,140. Najniższa wartość wskaźnika w grupie noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego wynosiła 6,760, a najwyższa 7,450. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego drogą pochwową odpowiednio średnie pH wynosiło – 7,264, przy odchyleniu standardowym 0,126. Najniższa wartość pH wynosiła 6,990, a najwyższa 7,470. Wartość pH była zbliżona w grupie badanej w przypadku porodu operacyjnego oraz pochwowego ($p = 0,33$).

Średnie pH w grupie kontrolnej w zależności od sposobu ukończenia ciąży pokazuje tabela 20.

Tab. 20. pH w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie kontrolnej u noworodków urodzonych drogą pochwową i cięcia cesarskiego.

Wyszczególnienie	Cięcie cesarskie	Poród drogami natury
Średnia	7,253	7,194
Mediana	7,289	7,199
Odchylenie standardowe	0,102	0,130
Minimum	6,990	6,884
Maksimum	7,386	7,433
Liczba	47,000	85,000

Średnia wartość wskaźnika pH u noworodków, urodzonych drogą cięcia cesarskiego w grupie kontrolnej wynosiła 7,253, przy odchyleniu standardowym 0,102. Najniższe pH w grupie noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego wynosiło 6,990, a najwyższe 7,386. W przypadku porodu przedwczesnego, prowadzonego drogą pochwową, odpowiednio średnia wartość pH wynosiła – 7,194, przy odchyleniu standardowym 0,130. Najniższe pH wynosiło 6,884, a najwyższe 7,433. Wartość wskaźnika pH była wyższą w grupie kontrolnej w przypadku porodu operacyjnego w porównaniu do pH noworodków urodzonych siłami natury ($p < 0,05$).

Ponadto na przestrzeni 25 lat u noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego wartość wskaźnika pH pozostawała podobnym poziomie ($p = 0,98$).

U wszystkich wcześniaków oceniono poziom glikemii w pierwszej godzinie po urodzeniu. Średnią glikemię w grupie badanej w zależności od sposobu ukończenia ciąży pokazuje tabela 21.

Tab. 21. Glikemia w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie badanej u noworodków urodzonych drogą pochwową i cięcia cesarskiego.

Wyszczególnienie	Cięcie cesarskie (mg/dl)	Poród drogami natury (mg/dl)
Średnia	57	59
Mediana	56	53
Odchylenie standardowe	25	18
Minimum	23	19
Maksimum	185	110
Liczba	76	56

Średnie stężenie glukozy u noworodków, urodzonych drogą cięcia cesarskiego w grupie badanej wynosiło – 57 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 25,3 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy w grupie noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego wynosiło 23 mg/dl, a najwyższe 185 mg/dl. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego drogą pochwową odpowiednio średnie stężenie glukozy wynosiło – 59 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 18,4 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy wynosiło 19 mg/dl, a najwyższe 110 mg/dl. Poziom glikemii był zbliżony w grupie badanej w przypadku porodu operacyjnego i pochwowego ($p = 0,16$).

Średnią glikemię w grupie kontrolnej w zależności od sposobu ukończenia ciąży pokazuje tabela 22.

Tab. 22. Glikemia w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie kontrolnej wśród noworodków urodzonych drogą pochwową i cięcia cesarskiego.

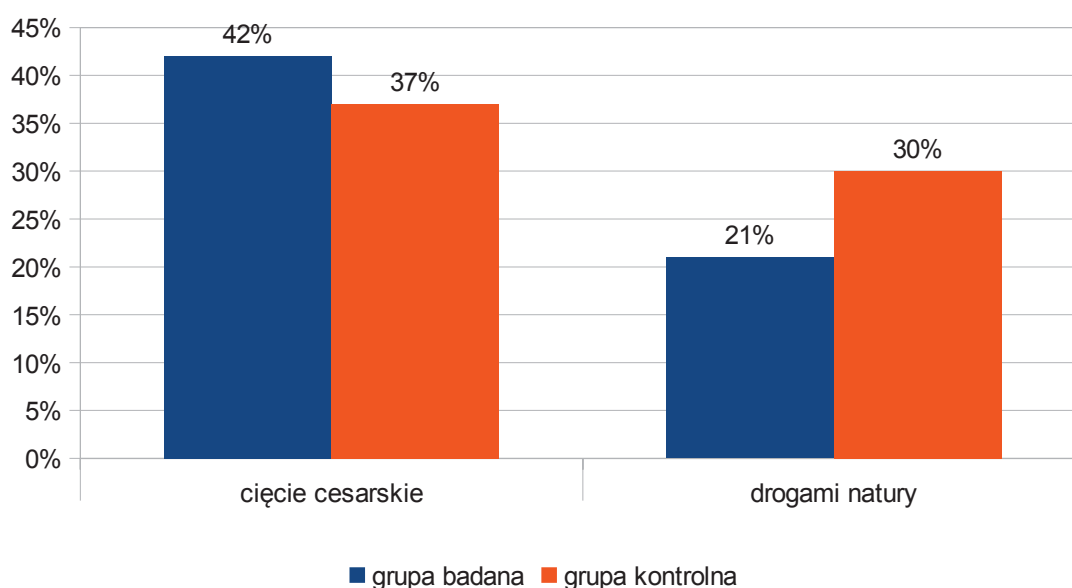
Wyszczególnienie	Cięcie cesarskie (mg/dl)	Poród drogami natury (mg/dl)
Średnia	50	52
Mediana	45	48
Odchylenie standardowe	22	18
Minimum	12	12
Maksimum	94	89
Liczba	47	85

Średnie stężenie glukozy u noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego w grupie kontrolnej wynosiło 50 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 22 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy w grupie noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego wynosiło 12 mg/dl, a najwyższe 94 mg/dl. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego drogą pochwową odpowiednio średnie stężenie glukozy wynosiło – 52 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 18 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy wynosiło 12 mg/dl, a najwyższe 89 mg/dl. Poziom glikemii był zbliżony w grupie kontrolnej w przypadku porodu operacyjnego i pochwowego ($p = 0,41$).

Ponadto na przestrzeni 25 lat u noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego poziom glikemii pozostawał podobnym poziomie ($p = 0,13$). Co również zaobserwowano u noworodków z grupy badanej i kontrolnej urodzonych siłami natury ($p = 0,41$).

Odsetek RDS w obydwu grupach noworodków w zależności od drogi porodu przedstawia poniższa rycina.

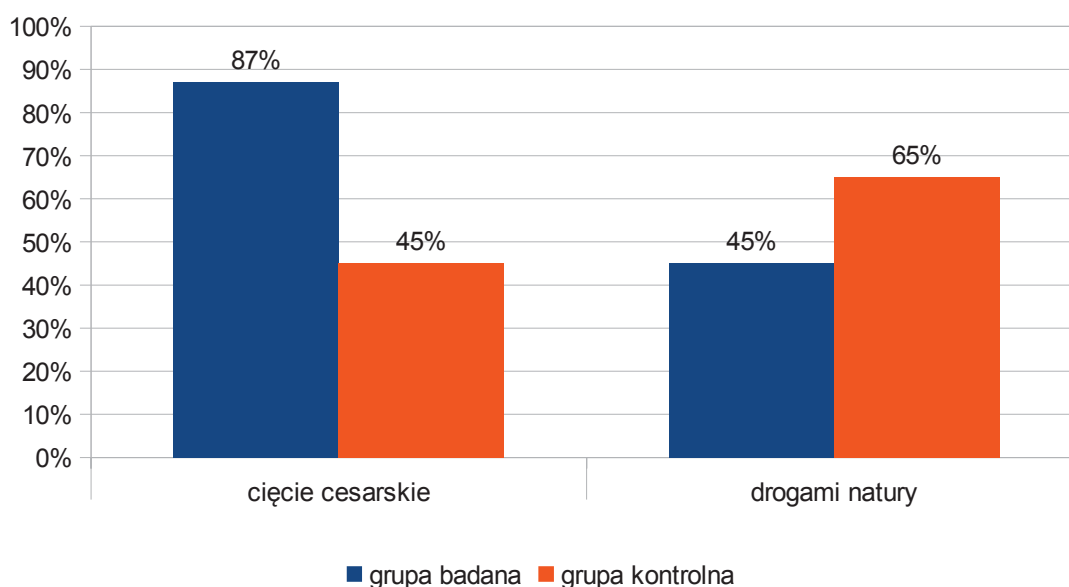
Ryc. 17. RDS u noworodków wcześniaczych z grupy badanej oraz kontrolnej w zależności od drogi porodu.



Z powyższej ryciny wynika, że liczba przypadków RDS w grupie noworodków, urodzonych w latach 2009-2013 cięciem cesarskim, przewyższała zachorowalność wcześniaków, urodzonych drogami natury (42% vs. 21%; $\chi^2 = 5,67$, $p < 0,05$). Częstość występowania RDS w ciągu 25 lat nie zmieniała się ani w grupie wcześniaków urodzonych drogą pochwową, ani drogą cięcia cesarskiego.

Odsetek RDS w grupie wcześniaków, urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży w zależności od drogi porodu przedstawia poniższa rycina.

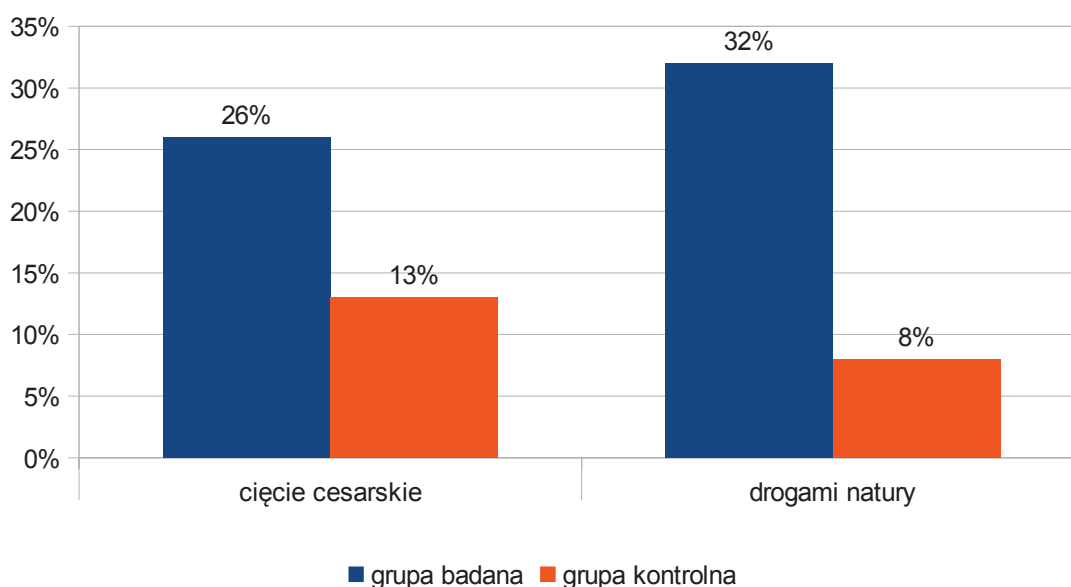
Ryc. 18. RDS u noworodków wcześniaczych z grupy badanej oraz kontrolnej urodzonych przed 32. tygodniem ciąży w zależności od drogi porodu w grupie badanej i kontrolnej.



Z powyższej ryciny wynika, że odsetek występowania RDS u noworodków, urodzonych drogą cięcia cesarskiego przed ukończonym 32. tygodniem ciąży, na przestrzeni 25 lat wzrósł z 45% do 87% ($\chi^2 = 5,06$, $p < 0,05$).

Odsetek RDS w grupie wcześniaków, urodzonych po ukończeniu 32. tygodnia ciąży w zależności od drogi porodu przedstawia poniższa rycina.

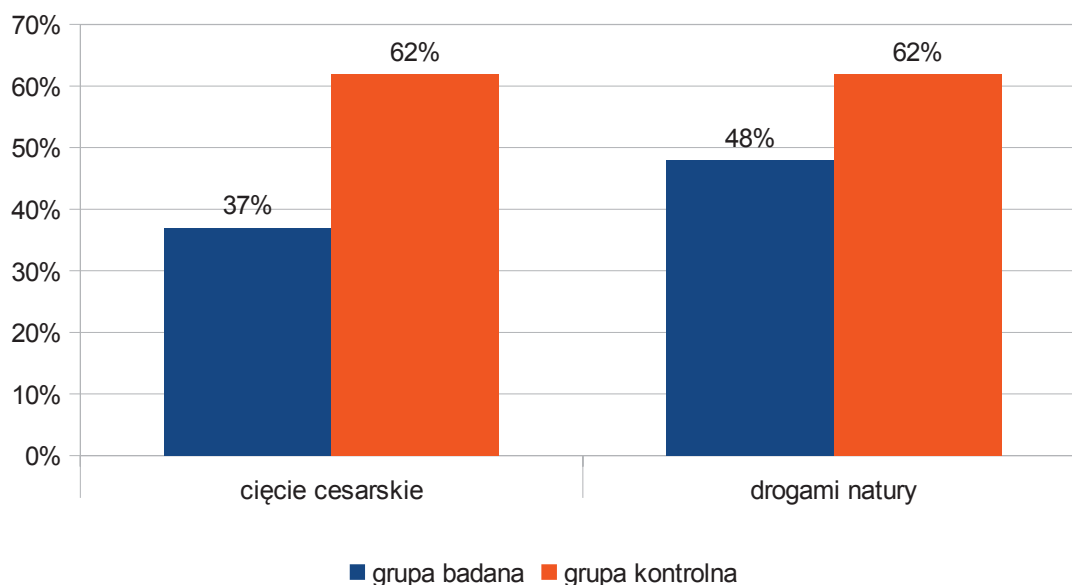
Ryc. 19. RDS u noworodków wcześniaczych z grupy badanej oraz kontrolnej urodzonych po 32. tygodniu ciąży w zależności od drogi porodu w grupie badanej i kontrolnej.



Z powyższej ryciny wynika, że liczba przypadków RDS w grupie noworodków wcześniaczych, urodzonych w latach 1993-1997 cięciem cesarskim po ukończeniu 32. tygodnia ciąży, przewyższała zachorowalność u wcześniaków, urodzonych drogami natury (32% vs. 8%; $\chi^2 = 4,55$, $p < 0,05$).

Oceniając stan noworodków w zależności od sposobu ukończenia ciąży wzięto pod uwagę częstość przebytych infekcji, co przedstawia rycina 20.

Ryc. 20. Infekcje układu oddechowego u wcześniaków z grupy badanej oraz kontrolnej w zależności od drogi porodu.



Z powyższej ryciny wynika, że zachorowalność na infekcje układu oddechowego u wcześniaków urodzonych cięciem cesarskim na przestrzeni 25 lat obniżyła się z 62% w grupie kontrolnej do 37% w grupie badanej ($\chi^2 = 5,67$, $p < 0,05$). Z kolei, częstość występowania zakażeń układu oddechowego u noworodków z grupy badanej i kontrolnej urodzonych siłami natury była porównywalna. Liczba przypadków infekcji noworodków nie zależała od drogi porodu.

5.1.3. Wpływ zmian w wyborze drogi porodu na umieralność, zachorowalność i stan noworodków wcześniaczych.

W badaniu uwzględniono zmiany, które zaszły w sposobie ukończenia ciąży w grupie badanej i kontrolnej oraz ich wpływ na umieralność, zachorowalność noworodków oraz ich stan po urodzeniu. Zmiany w wyborze drogi porodu w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę umieralności okołoporodowej na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 23. Zmiany w sposobie ukończenia ciąży i umieralności okołoporodowej w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Umieralność wszystkich noworodków		Umieralność noworodków urodzonych operacyjnie		Umieralność noworodków urodzonych drogami natury	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	56%	35%	15%	32%	14%	15%	16%	39%
	Test χ^2	10,98		8,92		0,03		7,34	
	<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,85		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		obniżenie		Brak zmian		obniżenie	
< 32 tygodni	Odsetek	54%	29%	50%	51%	47%	35%	54%	57%
	Test χ^2	5,21		0		0,43		0,04	
	<i>p</i>	< 0,05		0,95		0,51		0,84	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodni	Odsetek	58%	41%	1%	9%	2%	0	0	12%
	Test χ^2	3,37		4,08		0,53		4,01	
	<i>p</i>	0,07		< 0,05		0,47		< 0,05	
	zmiany	Brak zmian		obniżenie		Brak zmian		obniżenie	

Z powyższej tabeli wynika, że wzrost odsetka cięć cesarskich na przestrzeni 25 lat, szczególnie w kategorii wiekowej ciąż poniżej 32. tygodnia nie wywierał wpływu na umieralność noworodków wcześniaczych. Ponadto noworodki urodzone drogami natury urodzone powyżej 32. tygodnia ciąży wykazywały mniejszą umieralność

okołoporodową.

Wykonanie cięć cesarskich ze względu na przedwczesne oddzielenie łożyska oraz jego wpływ na umieralność okołoporodową noworodków przedstawia poniższa tabela.

Tab. 24. Wykonanie cięcia cesarskiego z uwagi na przedwczesne oddzielenie łożyska oraz jego wpływ na umieralność okołoporodową w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich ze względu na przedwczesne oddzielenie łożyska		Umieralność wszystkich noworodków		Umieralność noworodków urodzonych operacyjnie		Umieralność noworodków urodzonych cięciem cesarskim ze względu na przedwczesne oddzielenie łożyska	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	14%	27%	15%	32%	14%	15%	13%	33%
	Test χ^2	2,5		8,92		0,03		1,02	
	<i>p</i>	0,11		< 0,05		0,85		0,31	
	zmiany	Brak zmian		zmniejszenie		Brak zmian		Brak zmian	

Z powyższej tabeli wynika, że nie stwierdzono zmian w odsetku wykonania cięć cesarskich ze względu na przedwczesne oddzielenie łożyska i umieralności okołoporodowej w obu grupach.

Wykonanie cięć cesarskich ze względu na nadciśnienie tętnicze oraz jego wpływ na umieralność okołoporodową noworodków pokazuje poniższa tabela.

Tab. 25. Wykonanie cięcia cesarskiego z uwagi na nadciśnienie tętnicze oraz jego wpływ na umieralność okołoporodową w grupie badanej oraz kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich ze względu na nadciśnienie tętnicze		Umieralność wszystkich noworodków		Umieralność noworodków urodzonych operacyjnie		Umieralność noworodków urodzonych cięciem cesarskim ze względu na nadciśnienie tętnicze	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	25%	33%	15%	32%	14%	15%	7%	25%
	Test χ^2	0,74		8,92		0,03		1,58	
	<i>p</i>	0,39		< 0,05		0,85		0,21	
	zmiany	Brak zmian		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	

Nie stwierdzono zmian w odsetku wykonania cięć cesarskich ze względu na nadciśnienie tętnicze i zmian w umieralności okołoporodowej w grupie badanej i kontrolnej noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego, wykonanego z powodu nadciśnienia tętniczego.

Wykonanie cięć cesarskich ze względu na zagrażającą wewnątrzmaciczną zamartwicę płodu oraz jego wpływ na umieralność okołoporodową noworodków przedstawia poniższa tabela.

Tab. 26. Wykonanie cięcia cesarskiego z uwagi na zagrażającą zamartwicę wewnątrzmaciczną płodu oraz jego wpływ na umieralność okołoporodową w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich ze względu na zagrażającą zamartwicę wewnątrzmaciczną płodu		Umieralność wszystkich noworodków		Umieralność noworodków urodzonych operacyjnie		Umieralność noworodków urodzonych cięciem cesarskim ze względu na zagrażającą zamartwicę wewnątrzmaciczną płodu	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	33%	26%	15%	32%	14%	15%	26%	0%
	Test χ^2	0,65		8,92		0,03		2,88	
	<i>p</i>	0,42		< 0,05		0,85		0,09	
	zmiany	Brak zmian		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	

Nie stwierdzono zmian w odsetku wykonania cięć cesarskich ze względu na zagrażającą zamartwicę wewnątrzmaciczną płodu i zmian w umieralności okołoporodowej w grupie badanej i kontrolnej noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego, wykonanego z powodu zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu.

Wpływ zmian w wyborze drogi porodu w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę odsetka późnych zgonów noworodkowych (tj. następujących po upływie 7 dób życia, lecz przed upływem 28 ukończonych dób życia) na przestrzeni 25 lat prezentuje poniższa tabela.

Tab. 27. Zmiany w sposobie ukończenia ciąży i późnych zgonach noworodkowych w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Późne zgony wszystkich noworodków		Późne zgony noworodków urodzonych operacyjnie		Późne zgony noworodków urodzonych drogami natury	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	56%	35%	2%	6%	4%	8%	0%	6%
	Test χ^2	10,98		2,57		0,88		2,66	
	<i>p</i>	< 0,05		0,11		0,35		0,1	
	zmiany	obniżenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodni	Odsetek	54%	29%	7%	12%	13%	19%	0%	10%
	Test χ^2	5,21		0,39		0,17		1,28	
	<i>p</i>	< 0,05		0,53		0,68		0,26	
	zmiany	obniżenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodni	Odsetek	58%	41%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Test χ^2	3,37							
	<i>p</i>	0,07							
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

W ciągu 25 lat odsetek późnych zgonów noworodków pozostawał na podobnym poziomie. Zwiększenie odsetka cięć cesarskich nie wywierało wpływu na liczbę późnych zgonów noworodków.

Wpływ wykonania cięć cesarskich ze względu na przedwczesne oddzielenie łożyska na odsetek późnych zgonów noworodków przedstawia poniższa tabela.

Tab. 28. Wykonanie cięcia cesarskiego z uwagi na przedwczesne oddzielenie łożyska oraz jego wpływ na odsetek późnych zgonów noworodków w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich ze względu na przedwczesne oddzielenie łożyska		Późne zgony wszystkich noworodków		Późne zgony noworodków urodzonych operacyjnie		Późne zgony noworodków urodzonych cięciem cesarskim ze względu na przedwczesne oddzielenie łożyska	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	14%	27%	15%	32%	14%	15%	0%	11%
	Test χ^2	2,5		8,92		0,03		0,94	
	<i>p</i>	0,11		< 0,05		0,85		0,33	
	zmiany	Brak zmian		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	

Z powyższej tabeli wynika, że nie stwierdzono zmian w odsetku wykonania cięć cesarskich ze względu na przedwczesne oddzielenie łożyska, co odpowiednio nie wywierało wpływu na odsetek późnych zgonów noworodków w obu grupach.

Wykonanie cięć cesarskich ze względu na nadciśnienie tętnicze oraz jego wpływ na odsetek późnych zgonów noworodków pokazuje poniższa tabela.

Tab. 29. Wykonanie cięcia cesarskiego z uwagi na nadciśnienie tętnicze oraz jego wpływ na późne zgony noworodków w grupie badanej oraz kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich ze względu na nadciśnienie tętnicze		Późne zgony wszystkich noworodków		Późne zgony noworodków urodzonych operacyjnie		Późne zgony noworodków urodzonych cięciem cesarskim ze względu na nadciśnienie tętnicze	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	25%	33%	15%	32%	14%	15%	7%	8%
	Test χ^2	0,74		8,92		0,03		0,01	
	<i>p</i>	0,39		< 0,05		0,85		0,91	
	zmiany	Brak zmian		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	

Nie stwierdzono zmian w odsetku wykonania cięć cesarskich ze względu na nadciśnienie tętnicze, co nie wywierało wpływu na późne zgony noworodków w grupie badanej i kontrolnej.

Wykonanie cięć cesarskich ze względu na zagrażającą wewnątrzmaciczną zamartwicę płodu oraz jego wpływ na późne zgony noworodków przedstawia poniższa tabela.

Tab. 30. Wykonanie cięcia cesarskiego z uwagi na zagrażającą zamartwicę wewnątrzmaciczną płodu oraz jego wpływ na późne zgony noworodków w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich ze względu na zagrażającą zamartwicę wewnątrzmaciczną płodu		Późne zgony wszystkich noworodków		Późne zgony noworodków urodzonych operacyjnie		Późne zgony noworodków urodzonych cięciem cesarskim ze względu na zagrażającą zamartwicę wewnątrzmaciczną płodu	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	33%	26%	15%	32%	14%	15%	5%	0%
	Test χ^2	0,65		8,92		0,03		0,49	
	p	0,42		< 0,05		0,85		0,48	
	zmiany	Brak zmian		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	

Nie stwierdzono zmian w odsetku wykonania cięć cesarskich ze względu na zagrażającą zamartwicę wewnątrzmaciczną płodu i zmian w późnych zgonach noworodków w grupie badanej i kontrolnej noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego, wykonanego z powodu zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu.

Zmiany w wyborze drogi porodu w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę odsetka zachorowalności na RDS na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 31. Zmiany w sposobie ukończenia ciąży oraz ich wpływ na zmianę odsetka zachorowalności na RDS w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Odsetek zachorowalności na RDS wszystkich noworodków		Odsetek zachorowalności noworodków na RDS urodzonych operacyjnie		Odsetek zachorowalności noworodków na RDS urodzonych drogami natury	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	56%	35%	33%	32%	42%	36%	21%	30%
	Test χ^2	10,98		0,01		0,29		0,86	
	<i>p</i>	< 0,05		0,90		0,59		0,35	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodni	Odsetek	54%	29%	69%	55%	87%	45%	45%	65%
	Test χ^2	5,21		1,15		5,06		1,01	
	<i>p</i>	< 0,05		0,28		< 0,05		0,31	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		zwiększenie		Brak zmian	
> 32 tygodni	Odsetek	58%	41%	21%	19%	26%	32%	13%	8%
	Test χ^2	3,37		0,06		0,23		0,41	
	<i>p</i>	0,07		0,81		0,63		0,05	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Z powyższej tabeli wynika, że wzrostowi odsetka cięć cesarskich na przestrzeni 25 lat, szczególnie w kategorii wiekowej ciąż poniżej 32. tygodnia ciąży towarzyszył wzrost odsetka zachorowalności na RDS.

Zmiany w wyborze drogi porodu w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę zachorowalności na IVH na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 32. Zmiany w sposobie ukończenia ciąży oraz ich wpływ na zmianę odsetka zachorowalności na IVH w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Odsetek zachorowalności na IVH wszystkich noworodków		Odsetek zachorowalności noworodków na IVH urodzonych operacyjnie		Odsetek zachorowalności noworodków na IVH urodzonych drogami natury	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	56%	35%	14%	17%	4%	6%	10%	25%
	Test χ^2	10,98		0,29		0,30		8,60	
	<i>p</i>	< 0,05		0,59		0,58		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		obniżenie	
< 32 tygodni	Odsetek	54%	29%	32%	39%	40%	9%	20%	54%
	Test χ^2	5,21		0,3		3,08		4,76	
	<i>p</i>	< 0,05		0,58		0,08		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		obniżenie	
> 32 tygodni	Odsetek	58%	41%	8%	2%	10%	5%	6%	0%
	Test χ^2	3,37		2,21		0,5		1,94	
	<i>p</i>	0,07		0,14		0,48		0,16	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Z powyższej tabeli wynika, że wzrost odsetka cięć cesarskich na przestrzeni 25 lat, nie towarzyszył zmianom odsetka zachorowalności na IVH.

Zmiany w sposobie ukończenia ciąży w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę odsetka zachorowalności na infekcje układu oddechowego wcześniaków na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 33. Zmiany w sposobie ukończenia ciąży i odsetka zachorowalności noworodków na infekcje układu oddechowego w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Odsetek zachorowalności na infekcje wszystkich noworodków		Odsetek zachorowalności noworodków na infekcje urodzonych operacyjnie		Odsetek zachorowalności noworodków na infekcje urodzonych drogami natury	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	56%	35%	41%	63%	37%	62%	48%	62%
	Test χ^2	10,98		9,49		5,67		2,31	
	<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		< 0,05		0,13	
	zmiany	zwiększenie		obniżenie		obniżenie		Brak zmian	
< 32 tygodni	Odsetek	54%	29%	58%	82%	53%	72%	64%	86%
	Test χ^2	5,21		5,57		1,26		2,91	
	<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,26		0,09	
	zmiany	zwiększenie		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodni	Odsetek	58%	41%	36%	43%	31%	52%	42%	34%
	Test χ^2	3,37		0,64		2,73		0,38	
	<i>p</i>	0,07		0,43		0,1		0,54	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Z powyższej tabeli wynika, że wzrostowi odsetka cięć cesarskich towarzyszyło obniżenie odsetka zachorowalności noworodków wcześniaczych na infekcje dróg oddechowych.

Zmiany w sposobie ukończenia ciąży w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę stanu ogólnego wcześniaków ocenianej w skali punktowej Virginii Apgar w pierwszej minucie życia na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 34. Zmiany w sposobie ukończenia ciąży i stanu ogólnego noworodków wg skali punktowej Virginii Apgar w pierwszej minucie życia w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych operacyjnie		Odsetek noworodków urodzonych drogami natury	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	8-10 pkt.	Odsetek	56%	35%	46%	35%	44%	24%	50%	42%
		Test χ^2	10,98		10,64		3,46		0,84	
		<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,06		0,36	
		zmiany	zwiększenie		zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	56%	35%	23%	30%	23%	36%	23%	24%
		Test χ^2	10,98		1,12		1,91		0,02	
		<i>p</i>	< 0,05		0,29		0,17		0,88	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	56%	35%	31%	35%	33%	40%	27%	34%
		Test χ^2	10,98		0,44		0,34		0,42	
		<i>p</i>	< 0,05		0,51		0,56		0,52	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych operacyjnie		Odsetek noworodków urodzonych drogami natury	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
< 32 tygodni	8-10 pkt.	Odsetek	54%	29%	11%	5%	7%	10%	15%	7%
		Test χ^2	5,21		0,63		0,05		0,55	
		p	< 0,05		0,43		0,82		0,46	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	54%	29%	29%	34%	40%	45%	15%	40%
		Test χ^2	5,21		0,11		0,08		2,07	
		p	< 0,05		0,74		0,78		0,15	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	54%	29%	60%	61%	53%	45%	70%	53%
		Test χ^2	5,21		0,01		0,16		0,74	
		p	< 0,05		0,92		0,69		0,39	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

> 32 tygodni	8-10 pkt.	Odsetek	54%	29%	60%	55%	57%	32%	65%	73%
		Test χ^2	5,21		0,36		3,71		0,43	
		p	< 0,05		0,55		0,05		0,51	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	54%	29%	21%	27%	17%	32%	26%	24%
		Test χ^2	5,21		0,80		1,94		0,02	
		p	< 0,05		0,37		0,16		0,88	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	54%	29%	19%	18%	26%	36%	9%	3%
		Test χ^2	5,21		0,05		0,72		0,93	
		p	< 0,05		0,83		0,4		0,33	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat odsetek noworodków wcześniaczych urodzonych w stanie dobrym w pierwszej minucie po urodzeniu wzrósł, czemu jednak nie towarzyszył wzrost odsetka porodów drogą cięcia cesarskiego.

Wpływ zmian w wyborze drogi porodu na zmianę stanu ogólnego wcześniaków ocenianej w skali punktowej Apgar w piątej minucie życia na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 35. Zmiany w sposobie ukończenia ciąży i stanu ogólnego noworodków wg skali Apgar w piątej minucie po urodzeniu w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych operacyjnie		Odsetek noworodków urodzonych drogami natury	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	8-10 pkt.	Odsetek	56%	35%	63%	47%	63%	47%	64%	45%
		Test χ^2	10,98		5,69		2,68		3,67	
		<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,10		0,06	
		zmiany	zwiększenie		zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	56%	35%	20%	23%	19%	22%	20%	24%
		Test χ^2	10,98		0,24		0,08		0,16	
		<i>p</i>	< 0,05		0,63		0,77		0,69	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Ponizej 5 pkt.	Odsetek	56%	35%	17%	30%	18%	31%	16%	31%
		Test χ^2	10,98		4,63		2,21		2,65	
		<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,14		0,10	
		zmiany	zwiększenie		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych operacyjnie		Odsetek noworodków urodzonych drogami natury	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
< 32 tygodni	8-10 pkt.	Odsetek	54%	29%	32%	12%	40%	20%	23%	5%
		Test χ^2	5,21		3,62		1,1		2,77	
		<i>p</i>	< 0,05		0,06		0,29		0,1	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	54%	29%	18%	31%	13%	30%	23%	34%
		Test χ^2	5,21		1,27		1,04		0,31	
		<i>p</i>	< 0,05		0,26		0,31		0,58	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	54%	29%	50%	57%	47%	50%	54%	61%
		Test χ^2	5,21		0,13		0,03		0,09	
		<i>p</i>	< 0,05		0,72		0,87		0,76	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

> 32 tygodni	8-10 pkt.	Odsetek	54%	29%	75%	70%	72%	59%	81%	79%
		Test χ^2	5,21		0,48		1		0,02	
		<i>p</i>	< 0,05		0,49		0,32		0,89	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	54%	29%	21%	17%	21%	18%	19%	17%
		Test χ^2	5,21		0,18		0,09		0,07	
		<i>p</i>	< 0,05		0,67		0,76		0,8	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	54%	29%	4%	13%	7%	23%	0%	4%
		Test χ^2	5,21		3,22		3,21		1,32	
		<i>p</i>	< 0,05		0,07		0,07		0,25	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat odsetek noworodków wcześniaczych urodzonych w stanie dobrym uległ wzrostowi, a w stanie ogólnym złym obniżył się w piątej minucie życia, czemu jednak nie towarzyszył wzrost odsetka porodów drogą cięcia cesarskiego.

Zmiany w wyborze drogi porodu w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę stężenia glukozy u noworodków w pierwszych godzinach życia na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 36. Zmiany w sposobie ukończenia ciąży oraz ich wpływ na zmianę stężenia glukozy w pierwszych godzinach po urodzeniu w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Glikemia wszystkich noworodków		Glikemia noworodków urodzonych operacyjnie		Glikemia noworodków urodzonych drogami natury	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/Glikemia (mg%)	56%	35%	57,8 ± 22,8	50,6 ± 19,5	56,0 ± 25,3	45,0 ± 22,2	53,0 ± 18,4	48,0 ± 18,0
	<i>p</i>	< 0,05		0,93		0,13		0,41	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodni	Odsetek/Glikemia (mg%)	54%	29%	65,2 ± 36,7	56,9 ± 21,2	76,7 ± 40,9	53,5 ± 22,4	45,6 ± 16,1	59,3 ± 21,3
	<i>p</i>	< 0,05		1,00		0,50		0,13	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodni	Odsetek/Glikemia (mg%)	58%	41%	55,6 ± 16,6	46,9 ± 17,6	51,3 ± 14,7	48,0 ± 22,6	62,5 ± 17,5	48,0 ± 22,6
	<i>p</i>	0,07		0,07		0,39		< 0,05	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Zwiększenie	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w stężeniu glukozy u noworodków w pierwszych godzinach życia.

Wpływ zmian w wyborze drogi porodu na zmianę stężenia leukocytów we krwi obwodowej w pierwszej dobie życia pokazuje tabela 37.

Tab. 37. Zmiany w sposobie ukończenia ciąży oraz ich wpływ na zmianę stężenia leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Stężenie leukocytów u wszystkich noworodków		Stężenie leukocytów u noworodków urodzonych operacyjnie		Stężenie leukocytów u noworodków urodzonych drogami natury	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/stężenie (μl)	56%	35%	17109 \pm 14772	13781 \pm 7509	17151 \pm 16541	13196 \pm 6865	17053 \pm 12159	14192 \pm 7998
	<i>p</i>	< 0,05		0,92		0,06		0,91	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodni	Odsetek/stężenie (μl)	54%	29%	22896 \pm 26460	16167 \pm 10971	23928 \pm 30712	12175 \pm 8306	21489 \pm 20640	18623 \pm 11966
	<i>p</i>	< 0,05		0,89		< 0,05		0,29	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		zwiększenie		Brak zmian	
> 32 tygodni	Odsetek/stężenie (μl)	58%	41%	15048 \pm 6124	12588 \pm 4170	14730 \pm 5369	13650 \pm 6340	15479 \pm 7090	11792 \pm 2880
	<i>p</i>	0,07		< 0,05		0,42		< 0,05	
	zmiany	Brak zmian		zwiększenie		Brak zmian		Zwiększenie	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w stężeniu leukocytów u noworodków.

Zmiany wartości wskaźnika pH z krwi żyłnej noworodka w pierwszych godzinach po urodzeniu na przestrzeni 25 lat oraz ich zależność od zmian w sposobie ukończenia ciąży obrazuje poniższa tabela.

Tab. 38. Zmiany w sposobie ukończenia ciąży oraz ich wpływ na zmianę wartości wskaźnika pH z krwi żyłnej wcześniaka w pierwszych godzinach po urodzeniu w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		pH wszystkich noworodków		pH noworodków urodzonych operacyjnie		pH noworodków urodzonych drogami natury	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/ wskaźnik pH	56%	35%	7,253 ± 0,134	7,219 ± 0,122	7,245 ± 0,140	7,253 ± 0,102	7,264 ± 0,126	7,194 ± 0,130
	<i>p</i>	< 0,05		0,07		0,98		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		zwiększenie	
< 32 tygodni	Odsetek/ wskaźnik pH	54%	29%	7,160 ± 0,206	7,103 ± 0,125	7,138 ± 0,206	7,271 ± 0,119	7,194 ± 0,169	7,154 ± 0,135
	<i>p</i>	< 0,05		0,44		0,37		0,47	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodni	Odsetek/ wskaźnik pH	58%	41%	7,273 ± 0,081	7,245 ± 0,103	7,256 ± 0,072	7,247 ± 0,099	7,322 ± 0,087	7,260 ± 0,108
	<i>p</i>	0,07		0,2		0,76		0,14	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w wartości wskaźnika pH u noworodków w pierwszych godzinach po urodzeniu.

Zmiany wartości czasu hospitalizacji na oddziale neonatologicznym na przestrzeni 25 lat oraz ich zależność od zmian w sposobie ukończenia ciąży obrazuje poniższa tabela.

Tab. 39. Zmiany w sposobie ukończenia ciąży oraz ich wpływ na zmianę czasu hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej i kontrolnej.

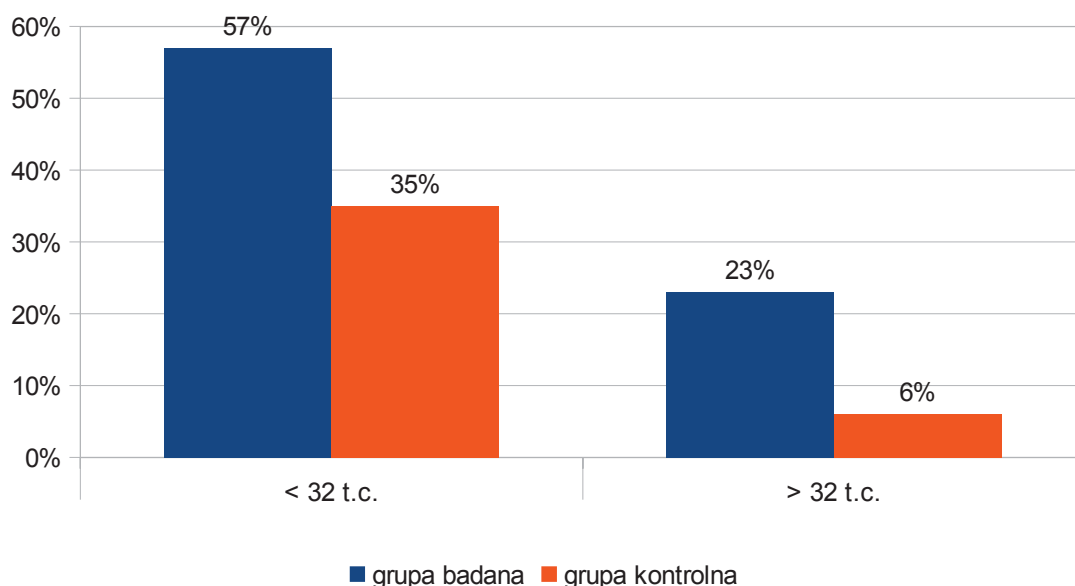
Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek cięć cesarskich		Czas hospitalizacji wszystkich noworodków		Czas hospitalizacji noworodków urodzonych operacyjnie		Czas hospitalizacji noworodków urodzonych drogami natury	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/dni	56%	35%	18,2 ± 18,1	27,8 ± 24,8	21,0 ± 20,8	27,0 ± 14,8	15,1 ± 13,4	24,9 ± 25,1
	<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		< 0,05		0,14	
	zmiany	zwiększenie		obniżenie		obniżenie		Brak zmian	
< 32 tygodni	Odsetek/dni	54,00%	29,00%	24,1 ± 29,9	32,5 ± 32,8	30,1 ± 35,0	33,3 ± 36,5	16,7 ± 21,1	31,9 ± 32,4
	<i>p</i>	< 0,05		0,53		0,33		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		obniżenie	
> 32 tygodni	Odsetek/dni	58,00%	41,00%	15,9 ± 9,9	24,3 ± 15,8	17,0 ± 10,5	32,1 ± 15,8	14,5 ± 9,1	18,3 ± 13,1
	<i>p</i>	0,07		< 0,05		< 0,05		0,09	
	zmiany	Brak zmian		obniżenie		obniżenie		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat zaobserwowano skrócenie czasu hospitalizacji noworodków wcześniaczych, co korelowało ze wzrostem odsetka porodów operacyjnych bez zależności od wieku ciąży.

5.2.1. Analiza dożylnego zastosowania leczenia tokolitycznego w badanych grupach.

Poddano analizie częstość zastosowania β_2 -sympatykomimetyków w obu grupach w kategoriach ciąż poniżej i powyżej 32. tygodnia. Uzyskane dane pokazano w poniższej rycinie.

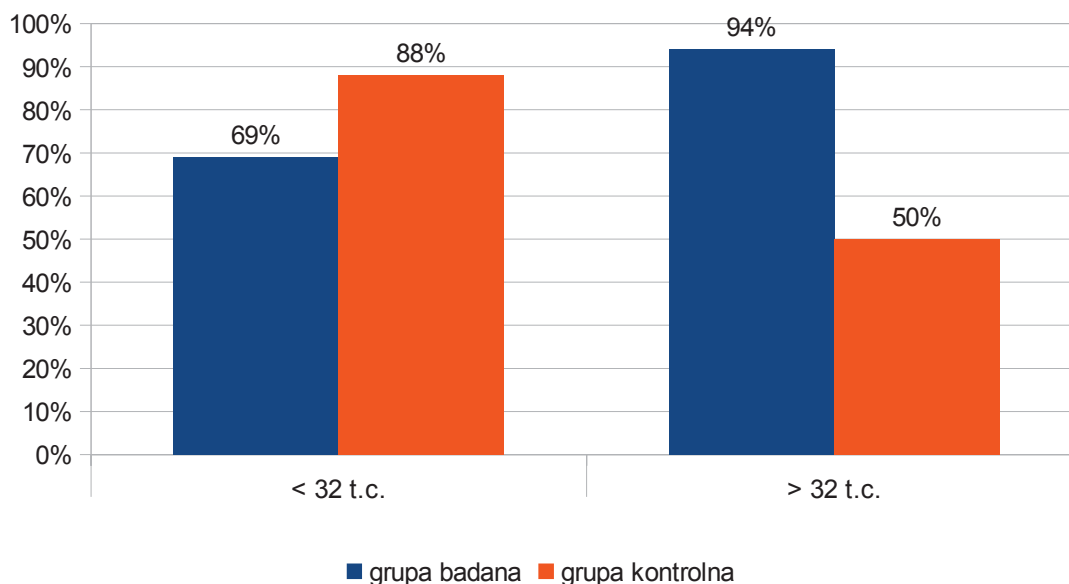
Ryc. 21. Odsetek zastosowania betamimetyków w kategoriach ciąż poniżej i powyżej 32. tygodnia w grupie badanej i kontrolnej.



Z powyższej ryciny wynika, że odsetek zastosowania agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych w grupie noworodków wcześniaczych, urodzonych w latach 2009-2013, przewyższał częstość zastosowania leków tokolitycznych w grupie kontrolnej niezależnie od wieku ciążowego (przed 32. tygodniem ciąży - 57% vs. 35%; $\chi^2 = 4,19$, $p < 0,05$; po 32. tygodniu ciąży - 23% vs. 6%; $\chi^2 = 7,15$, $p < 0,05$).

Zahamowanie przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy należy jednak rozważyć, jeśli uzyskany dzięki temu czas można wykorzystać, na przykład, na podawanie glikokortykosteroidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu lub przewiezienie ciężarnej pacjentki do miejsca, w którym można skorzystać z intensywnej opieki noworodkowej (*transport in utero*). Przeanalizowano skuteczność podawania selektywnych agonistów receptorów adrenergicznych β_2 . Za skuteczną tokolizę farmakologiczną uważano możliwość przedłużenia czasu trwania ciąży o 2 doby. Odsetek skuteczności zastosowania β_2 -sympatykomimetyków u pacjentek z grupy badanej i kontrolnej z uwzględnieniem wieku ciążowego pokazuje rycina 22.

Ryc. 22. Odsetek skuteczności zastosowania β -mimetyków w grupie badanej oraz kontrolnej w kategoriach ciąż powyżej i poniżej 32. tygodnia.



Z powyższej ryciny wynika, że skuteczność leczenia tokolitycznego na przestrzeni 25 lat pozostawała bez zmian (przed 32. tygodniem ciąży - 69% vs. 88%; $\chi^2 = 0,26$, $p = 0,61$; po 32. tygodniu ciąży – 94% vs. 50%; $\chi^2 = 1,20$, $p = 0,27$).

Średni czas opóźnienia porodu w wyniku zastosowania krótko działających β_2 -mimetyków w obu badanych grupach obrazuje tabela 40.

Tab. 40. Długość przedłużenia czasu trwania ciąży w grupie kontrolnej oraz badanej w wyniku zastosowania tokolizy farmakologicznej.

Wyszczególnienie	Grupa badana (dni)	Grupa kontrolna (dni)
Średnia	9	6
Mediana	4	4
Odchylenie standardowe	14	7
Minimum	1	0
Maksimum	78	30
Liczba	44	41

W grupie badanej średnia długość odroczenia chwili porodu w wyniku zastosowania terapii tokolitycznej wynosiła 9 dni. Najdłużej udało się opóźnić poród o 78 dni. W grupie kontrolnej średnia długość przedłużenia czasu trwania ciąży wynosiła 6 dni. W grupie kontrolnej najdłużej udało się opóźnić poród o 30 dni. Na przestrzeni ostatnich 25 lat czas opóźnienia porodu w wyniku tokolizy farmakologicznej pozostawał na podobnym poziomie ($p = 0,82$).

Średni wiek ciążowy w grupie badanej u pacjentek, które urodziły po zastosowaniu skutecznego leczenia tokolitycznego oraz w przypadku, kiedy za pośrednictwem tokolizy nie udało się odroczyć porodu powyżej 48 godzin przedstawiono w tabeli 41.

Tab. 41. Średni wiek ciąży w grupie badanej u pacjentek w zależności od odroczonego czasu porodu.

Wyszczególnienie	Tokoliza skuteczna	Tokoliza nieskuteczna lub jej nie stosowano
Średnia	30,6 tygodni	32,7 tygodni
Mediana	33,0 tygodni	34,0 tygodni
Odchylenie standardowe	31,0 dni	20,8 dni
Minimum	20,4 tygodni	22,0 tygodni
Maksimum	36,0 tygodni	36,0 tygodni
Liczba	21	111

Średni wiek ciąży u pacjentek, które urodziły po skutecznym zastosowaniu leczenia tokolitycznego i bez tego leczenia w grupie badanej był porównywalny ($p = 0,14$).

Średni wiek ciążowy w grupie kontrolnej u pacjentek, które urodziły po zastosowaniu skutecznej tokolizy farmakologicznej oraz w przypadku, kiedy za pośrednictwem β_2 -sympatykomimetyków nie udało się zahamować przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy powyżej 48 godzin, przedstawiono w tabeli 42.

Tab. 42. Średni wiek ciąży w grupie kontrolnej u pacjentek w zależności od odroczonego czasu porodu.

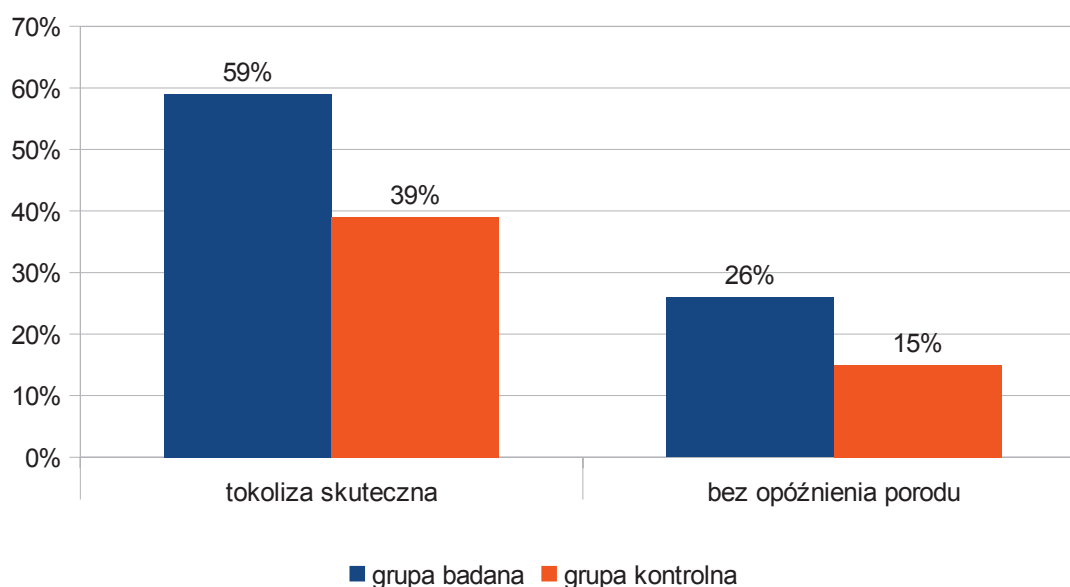
Wyszczególnienie	Tokoliza skuteczna	Tokoliza nieskuteczna lub jej nie stosowano
Średnia	28,8 tygodni	30,2 tygodni
Mediana	28,0 tygodni	32,0 tygodni
Odchylenie standardowe	26,7 dni	28,0 dni
Minimum	23,0 tygodni	23,0 tygodni
Maksimum	37,0 tygodni	37,0 tygodni
Liczba	31	101

Średni wiek ciąży u pacjentek w grupie kontrolnej, które urodziły po skutecznym zastosowaniu leczenia tokolitycznego był znacznie niższy niż u pacjentek bez odroczenia porodu ($p < 0,05$).

Na przestrzeni 25 lat zaobserwowano znaczny wzrost wieku ciążowego po skutecznym zastosowaniu betamimetyków.

Poddano analizie zależność pomiędzy skutecznością agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych a zastosowaniem okołoporodowej antybiotykoterapii, stosowanej nie krócej niż przez 5 dni. Odsetek zastosowania antybiotykoterapii u pacjentek, którym opóźniono poród przynajmniej o 48 godzin, i w przypadku porodu nieodroczonego, pokazuje rycina 23.

Ryc. 23. Odsetek zastosowania antybiotykoterapii w grupie badanej oraz kontrolnej z uwzględnieniem skuteczności terapii tokolitycznej.

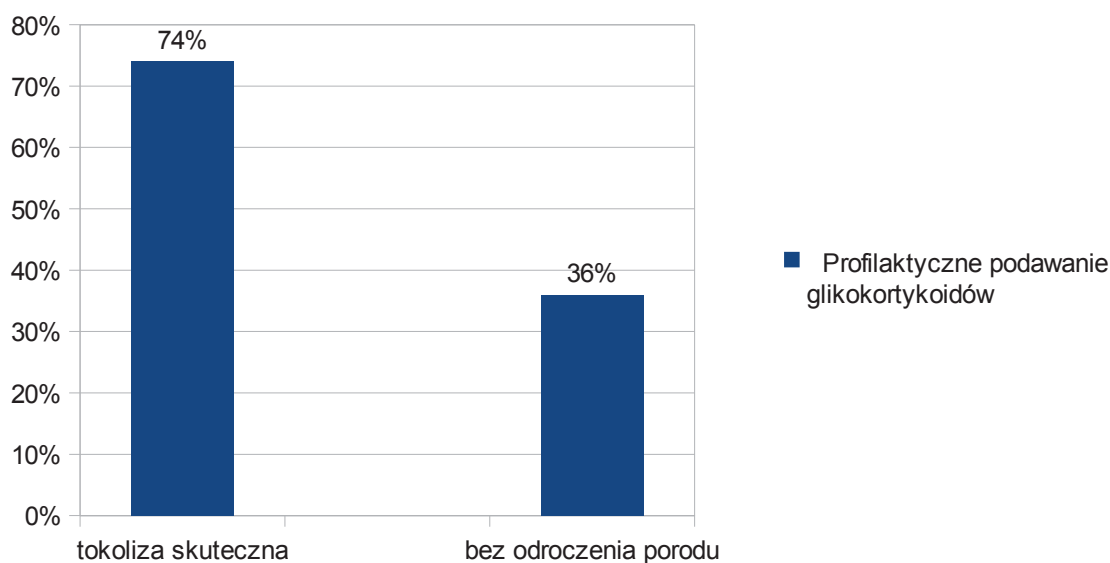


Odsetek zastosowania antybiotykoterapii w grupie badanej w przypadku skutecznego zastosowania krótko działających β_2 -mimetyków był znacząco wyższy i wynosił 59% w porównaniu do 26% bez przedłużenia ciąży ($\chi^2 = 9,28$, $p < 0,05$). W grupie kontrolnej zaobserwowano podobne wskaźniki – 39% przy skutecznej tokolizie farmakologicznej w porównaniu do 15% bez przedłużenia ciąży ($\chi^2 = 8,05$, $p < 0,05$). W przypadku efektywnego leczenia β_2 -sympatykomimetykami na przestrzeni 25 lat odsetek zastosowania

antybiotyków nie uległ zmianie ($\chi^2 = 2,19, p = 0,14$).

U pacjentek z grupy badanej głównym celem opóźnienia porodu było umożliwienie profilaktycznego podania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu. Odsetek zastosowania glikokortykoidów wśród pacjentek leczonych skutecznie β -mimetykami i w przypadku porodu bez przedłużenia czasu trwania ciąży umieszczono na poniższej rycinie.

Ryc. 24. Odsetek profilaktycznego podawania glikokortykoidów w grupie badanej z uwzględnieniem skuteczności tokolizy farmakologicznej.

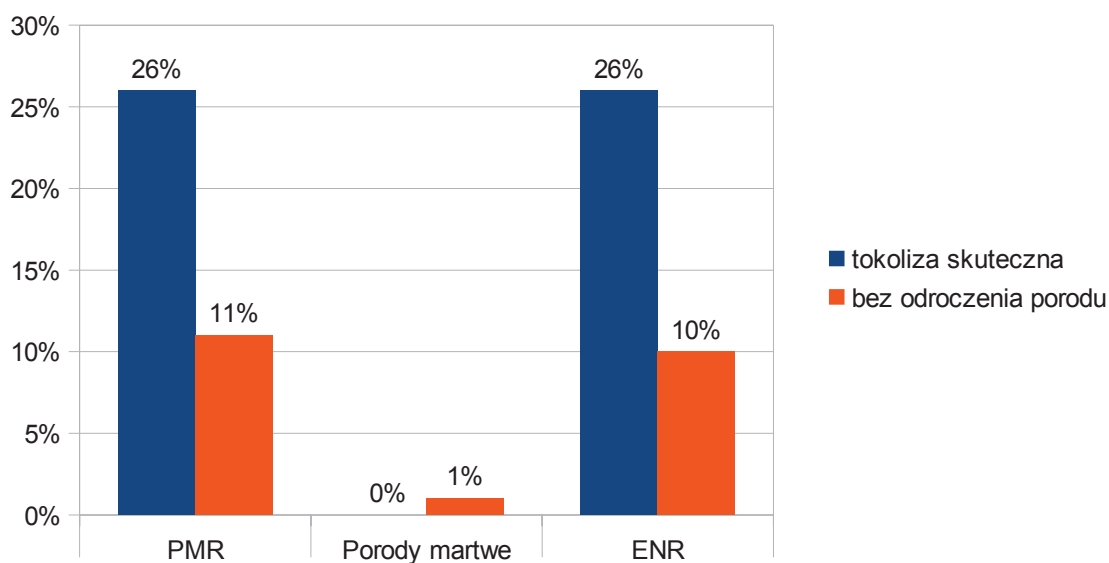


W grupie badanej odsetek pacjentek po profilaktycznym podaniu glikokortykoidów, którym skutecznie przeprowadzono leczenie betamimetykami, był dwa razy większy w stosunku do pacjentek, którym nie udało się odroczyć poród przynajmniej o 48 godzin ($\chi^2 = 11,38, p < 0,05$).

5.2.2. Dane z pobytu noworodka, urodzonego po skutecznym zastosowaniu tokolizy farmakologicznej oraz bez odroczenia czasu porodu, w Klinice Neonatologii GUMed.

U pacjentek w zależności od skuteczności zastosowania agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych z obu grup przeanalizowano: porody martwe, ENR oraz PMR). Odsetek porodów martwych, ENR oraz PMR w grupie badanej noworodków wcześniaczych w zależności od skuteczności terapii tokolitycznej ilustruje rycina 25.

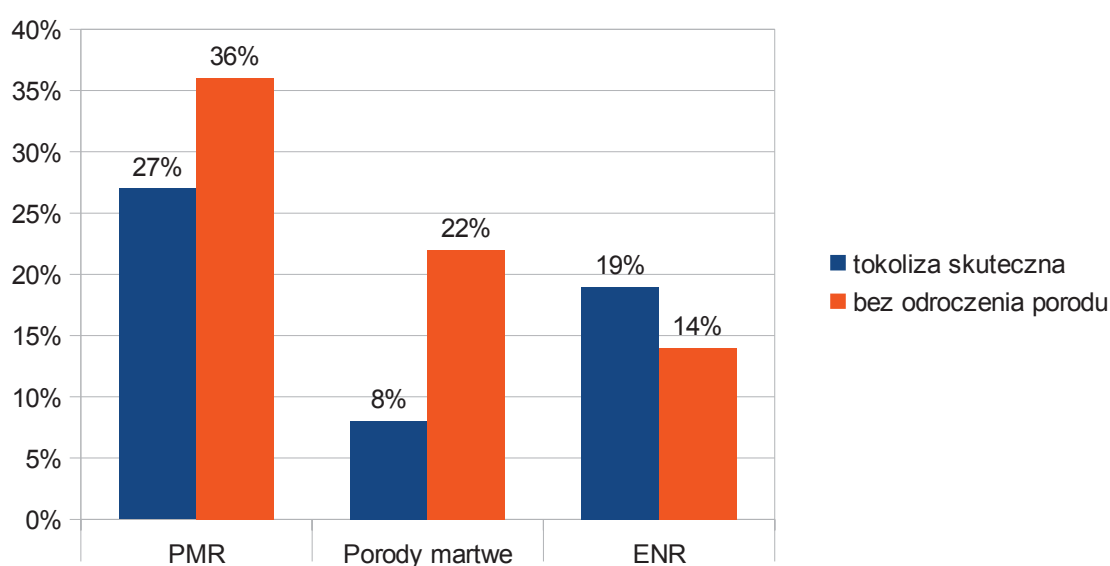
Ryc. 25. Współczynnik umieralności okołoporodowej u wcześniaków w grupie badanej w zależności od przedłużenia ciąży w wyniku leczenia tokolitycznego.



Wartość PMR była porównywalna u noworodków, urodzonych po odroczeniu porodu i bez jego opóźnienia, w grupie badanej ($\chi^2 = 3,57$, $p = 0,06$).

Odsetek porodów martwych, ENR oraz PMR w grupie kontrolnej wcześniaków w zależności od skuteczności tokolizy farmakologicznej umieszczono na poniższej rycinie.

Ryc. 26. Współczynnik umieralności okołoporodowej u wcześniaków w grupie kontrolnej w zależności od odroczenia chwili porodu w wyniku zastosowania leków tokolitycznych.



W grupie kontrolnej wartość PMR obniżała się w przypadku odroczenia porodu przynajmniej o 48 godzin ($\chi^2 = 4,16$, $p < 0,05$). W ciągu 25 lat wartość wskaźnika PMR u noworodków, poród których opóźniono w wyniku efektywnego leczenia krótko działającymi β_2 -mimetykami, pozostawała bez zmian ($\chi^2 = 0,89$, $p = 0,34$).

Średnią długość pobytu na oddziale noworodkowym z grupy badanej w zależności od skuteczności tokolizy farmakologicznej pokazuje tabela 43.

Tab. 43. Długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej w zależności od odroczenia czasu porodu.

Wyszczególnienie	Skuteczna tokoliza (dni)	Nieskuteczna tokoliza lub bez jej zastosowania (dni)
Średnia	20	18
Mediana	13	13
Odchylenie standardowe	24	16
Minimum	0	1
Maksimum	110	81
Liczba	21	111

Średnia długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej w przypadku skutecznego zastosowania leczenia tokolitycznego wynosiła 20 dni, a w przypadku porodu bez jego odroczenia 18 dni. Wśród noworodków w grupie badanej najdłużej leżał noworodek z grupy badanej, urodzony po przedłużeniu czasu trwania ciąży przynajmniej o 48 godzin – 110 dni. W przypadku porodu nieopóźnionego najdłuższy czas hospitalizacji wynosił 81 dni.

Średnią długość pobytu na oddziale noworodkowym w grupie kontrolnej w zależności od przedłużenia czasu trwania ciąży w wyniku zastosowania krótko działających β_2 -mimetyków pokazuje tabela 44.

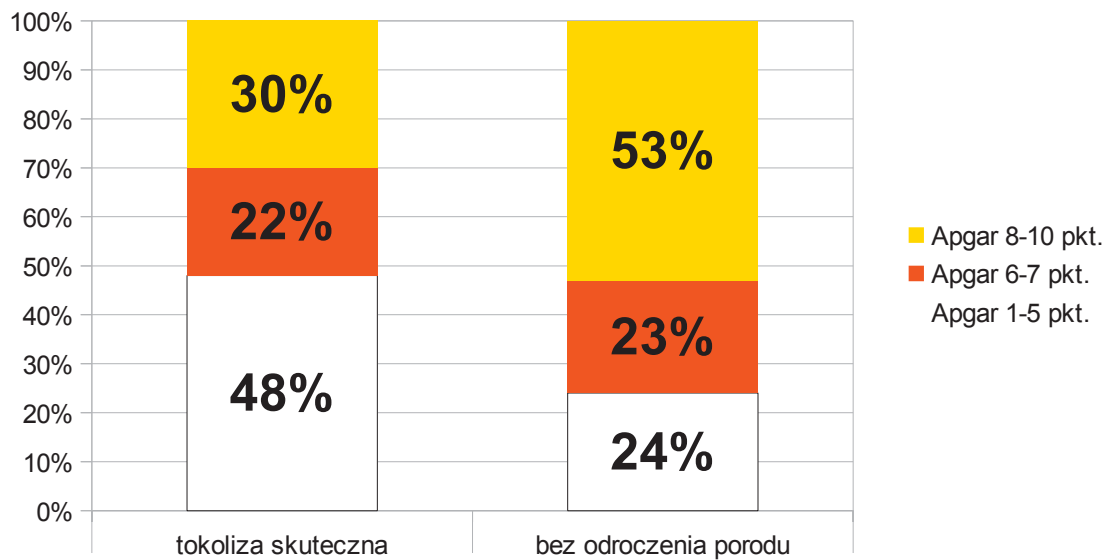
Tab. 44. Długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie kontrolnej w zależności od przedłużenia ciąży w wyniku leczenia tokolitycznego.

Wyszczególnienie	Tokoliza skuteczna (dni)	Tokoliza nieskuteczna lub jej nie stosowano (dni)
Średnia	27	28
Mediana	17	21
Odchylenie standardowe	15	25
Minimum	0	0
Maksimum	69	109
Liczba	31	101

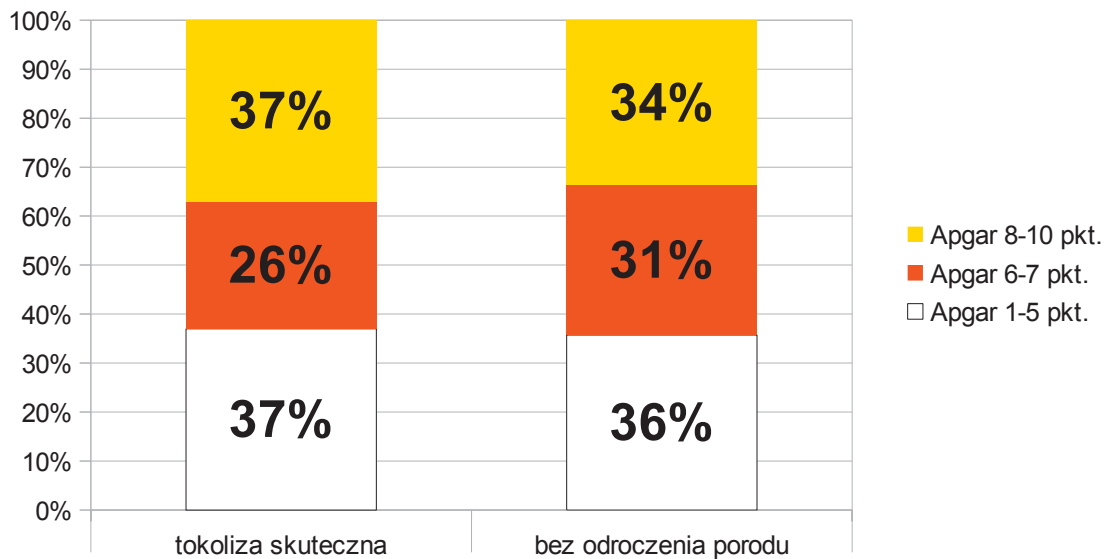
W grupie kontrolnej średnia długość hospitalizacji u noworodków w przypadku skutecznego zastosowania leczenia tokolitycznego wynosiła 27 dni, przy odchyleniu standardowym 15 dni, co było porównywalne ze średnią długością tego wskaźnika w przypadku porodu bez jego odroczenia (28 ± 25 dni).

Stan ogólny noworodków wg punktacji Apgar w pierwszej minucie życia w zależności od skuteczności zastosowania agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych przedstawia rycina 27.

Ryc. 27. Ocena stanu ogólnego wg skali Apgar w pierwszej minucie po urodzeniu w grupie badanej z uwzględnieniem przedłużenia ciąży w wyniku leczenia tokolitycznego.



Ryc. 28. Ocena stanu ogólnego wg skali Apgar w pierwszej minucie życia w grupie kontrolnej z uwzględnieniem przedłużenia ciąży w wyniku leczenia tokolitycznego.



Z powyższych rycin wynika, że stan ogólny noworodka wcześniaczego w grupie kontrolnej nie zależał od opóźnienia porodu w wyniku efektywnego leczenia selektywnymi agonistami receptorów adrenergicznych β_2 . Natomiast w grupie noworodków z grupy badanej nie wykazano poprawy stanu noworodków wg punktacji Apgar podczas przedłużenia czasu trwania ciąży, co wyrażało się we wzroście odsetka wcześniaków w ciężkim stanie ($\chi^2 = 5,28, p < 0,05$) i obniżeniu odsetka noworodków w stanie ogólnym dobrym ($\chi^2 = 4,16, p < 0,05$).

Na przestrzeni 25 lat przy skutecznym leczeniu β_2 -sympatykomimetykami stan ogólny noworodka pozostawał na podobnym poziomie.

U wszystkich wcześniaków oceniono stężenie leukocytów we krwi obwodowej w pierwszej dobie po urodzeniu. Średnie stężenie leukocytów w grupie badanej noworodków urodzonych po zastosowaniu skutecznego leczenia tokolitycznego oraz w przypadku, kiedy za pośrednictwem tokolizy nie udało się odroczyć poród powyżej 48 godzin pokazuje tabela 45.

Tab. 45. Stężenie leukocytów w pierwszych godzinach po urodzeniu w grupie badanej u noworodków w zależności od odroczonego czasu porodu.

Wyszczególnienie	Tokoliza skuteczna (/μl)	Tokoliza nieskuteczna lub jej nie stosowano (/μl)
Średnia	23860	14705
Mediana	17125	14000
Odchylenie standardowe	26266	5928
Minimum	4370	3500
Maksimum	130360	33900
Liczba	21	111

Średnie stężenie leukocytów we krwi obwodowej u noworodków, urodzonych po skutecznym zastosowaniu leczenia tokolitycznego i bez tego leczenia w grupie badanej, był porównywalny ($p = 0,65$).

Średnie stężenie leukocytów w grupie kontrolnej noworodków, urodzonych po zastosowaniu skutecznej tokolizy farmakologicznej oraz w przypadku, kiedy za pośrednictwem β_2 -sympatykomimetyków nie udało się zahamować przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy powyżej 48 godzin, przedstawiono w tabeli 46.

Tab. 46. Stężenie leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu w grupie kontrolnej u noworodków w zależności od odroczonego czasu porodu.

Wyszczególnienie	Tokoliza skuteczna (/μl)	Tokoliza nieskuteczna lub jej nie stosowano (/μl)
Średnia	16746	13010
Mediana	13200	11300
Odchylenie standardowe	11319	6086
Minimum	6300	4900
Maksimum	48000	29800
Liczba	31	101

Średnie stężenie leukocytów u noworodków, urodzonych po efektywnym leczeniu betamimetykami w grupie kontrolnej wynosiło 16746/μl, przy odchyleniu standardowym 11319/μl. Najniższe stężenie leukocytów we krwi obwodowej w grupie noworodków urodzonych po przedłużeniu czasu trwania ciąży wynosiło 6300/μl, a najwyższe 48000/μl. W przypadku porodu przedwczesnego nieodroczonego odpowiednio średnie stężenie leukocytów wynosiło – 13010/μl, przy odchyleniu standardowym 6086/μl. Najniższe stężenie leukocytów wynosiło 4900/μl, a najwyższe 29800/μl. Stężenie leukocytów było zbliżone w grupie kontrolnej w przypadku porodu opóźnionego i bez przedłużenia czasu trwania ciąży ($p = 0,47$).

Ponadto na przestrzeni 25 lat u noworodków, urodzonych po skutecznym zastosowaniu krótko działających β_2 -mimetyków, stężenie leukocytów pozostawało podobnym poziomie ($p = 0,29$).

U wszystkich wcześniaków oceniono wartość wskaźnika pH z krwi żyłnej w pierwszej godzinie po urodzeniu. Średnią wartość wskaźnika pH w grupie badanej w zależności od skuteczności leczenia selektywnymi agonistami receptorów adrenergicznych β_2 pokazuje tabela 47.

Tab. 47. Wartość pH w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie badanej u noworodków, urodzonych po odroczeniu porodu i bez tokolizy farmakologicznej.

Wyszczególnienie	Tokoliza skuteczna	Tokoliza nieskuteczna lub jej nie stosowano
Średnia	7,256	7,251
Mediana	7,290	7,280
Odchylenie standardowe	0,174	0,116
Minimum	6,760	6,833
Maksimum	7,430	7,470
Liczba	21,000	111,000

Średnia wartość pH u noworodków, urodzonych po skutecznym zastosowaniu β_2 -mimetyków w grupie badanej wynosiła 7,256, przy odchyleniu standardowym 0,174. Najniższa wartość wskaźnika w grupie noworodków, urodzonych przy opóźnieniu porodu, wynosiła 6,760, a najwyższa 7,430. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego bez przedłużenia ciąży odpowiednio średnie pH wynosiło 7,251, przy odchyleniu standardowym – 0,116. Najniższa wartość pH wynosiła 6,833, a najwyższa – 7,470. Wartość wskaźnika pH była wyższą w grupie badanej w przypadku porodu po skutecznym leczeniu tokolitycznym w porównaniu z pH noworodków, urodzonych bez odroczenia chwili porodu ($p < 0,05$).

Średnie pH w grupie kontrolnej w zależności od przedłużenia czasu trwania ciąży w wyniku zastosowania krótko działających β_2 -mimetyków pokazuje tabela 48.

Tab. 48. pH w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie kontrolnej u noworodków, urodzonych po opóźnieniu porodu i bez terapii tokolitycznej.

Wyszczególnienie	Tokoliza skuteczna	Tokoliza nieskuteczna lub jej nie stosowano
Średnia	7,230	7,216
Mediana	7,282	7,207
Odchylenie standardowe	0,140	0,118
Minimum	6,980	6,884
Maksimum	7,430	7,433
Liczba	31,000	101,000

Średnia wartość pH u noworodków, urodzonych po skutecznym zastosowaniu β_2 -mimetyków w grupie kontrolnej wynosiła 7,230, przy odchyleniu standardowym 0,140. Najniższa wartość wskaźnika w grupie noworodków urodzonych przy opóźnieniu porodu wynosiła 6,980, a najwyższa – 7,430. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego bez przedłużenia ciąży odpowiednio średnie pH wynosiło 7,216, przy odchyleniu standardowym 0,118. Najniższa wartość pH wynosiła 6,884, a najwyższa – 7,433. Wartość pH była zbliżona w grupie kontrolnej w przypadku porodu nieodroczonego i bez przedłużenia czasu trwania ciąży ($p = 0,19$).

Ponadto na przestrzeni 25 lat u noworodków, urodzonych po skutecznym zastosowaniu krótko działających β_2 -sympatykomimetyków, wartość wskaźnika pH pozostawała podobnym poziomie ($p = 1,00$).

U wszystkich wcześniaków oceniono stężenie glukozy w pierwszej godzinie po urodzeniu. Średnie stężenie glukozy w grupie badanej w zależności od efektywności leczenia krótko działającymi β_2 -mimetykami obrazuje tabela 49.

Tab. 49. Stężenie glukozy w pierwszych godzinach po urodzeniu w grupie badanej u noworodków, urodzonych po odroczeniu porodu i bez tokolizy farmakologicznej.

Wyszczególnienie	Tokoliza skuteczna (mg/dl)	Tokoliza nieskuteczna lub jej nie stosowano (mg/dl)
Średnia	62	56
Mediana	54	55
Odchylenie standardowe	35	17
Minimum	19	28
Maksimum	185	115
Liczba	21	111

Średnie stężenie glukozy u noworodków, urodzonych po skutecznym zastosowaniu selektywnych agonistów receptorów adrenergicznych β_2 w grupie badanej, wynosiło 62 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 35,0 mg/dl. W przypadku porodu przedwczesnego bez jego odroczenia odpowiednio średnie stężenie glukozy wynosiło 56 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 16,7 mg/dl. Stężenie glukozy było zbliżone w grupie badanej w przypadku porodu opóźnionego i nieopóźnionego ($p = 0,71$).

Średnie stężenie glukozy w grupie kontrolnej noworodków urodzonych po zastosowaniu skutecznej tokolizy farmakologicznej oraz w przypadku, kiedy za pośrednictwem β_2 -sympatykomimetyków nie udało się zahamować przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy powyżej 48 godzin przedstawiono w tabeli 50.

Tab. 50. Stężenie glukozy w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie kontrolnej u noworodków, urodzonych po odroczeniu porodu i bez tokolizy farmakologicznej.

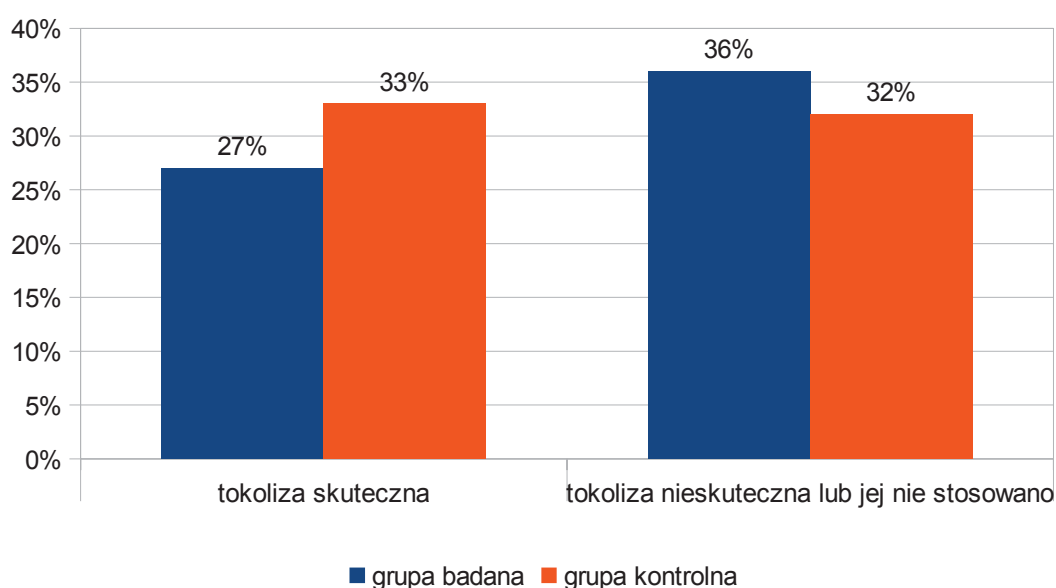
Wyszczególnienie	Tokoliza skuteczna (mg/dl)	Tokoliza nieskuteczna lub jej nie stosowano (mg/dl)
Średnia	54	50
Mediana	50	46
Odchylenie standardowe	16	20
Minimum	33	12
Maksimum	89	94
Liczba	31	101

Średnie stężenie glukozy u noworodków, urodzonych po skutecznym zastosowaniu selektywnych agonistów receptorów adrenergicznych β_2 w grupie kontrolnej wynosiło 54 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 16,1 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy w grupie noworodków urodzonych przy opóźnieniu porodu wynosiło 33 mg/dl, a najwyższe 89 mg/dl. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego bez przedłużenia ciąży odpowiednio średnie stężenie glukozy wynosiło 50 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 20 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy wynosiło 12 mg/dl, a najwyższe 94 mg/dl. Stężenie glukozy było zbliżone w grupie kontrolnej w przypadku porodu odroczonego i nieodroczonego ($p = 0,06$).

Ponadto na przestrzeni 25 lat u noworodków, urodzonych po skutecznym zastosowaniu betamimetyków, stężenie glukozy pozostawało na podobnym poziomie ($p = 0,06$).

Zachorowalność okołoporodowa noworodków na RDS w obydwu grupach w zależności od skuteczności zastosowania β_2 -sympatykomimetyków przedstawia poniższa rycina.

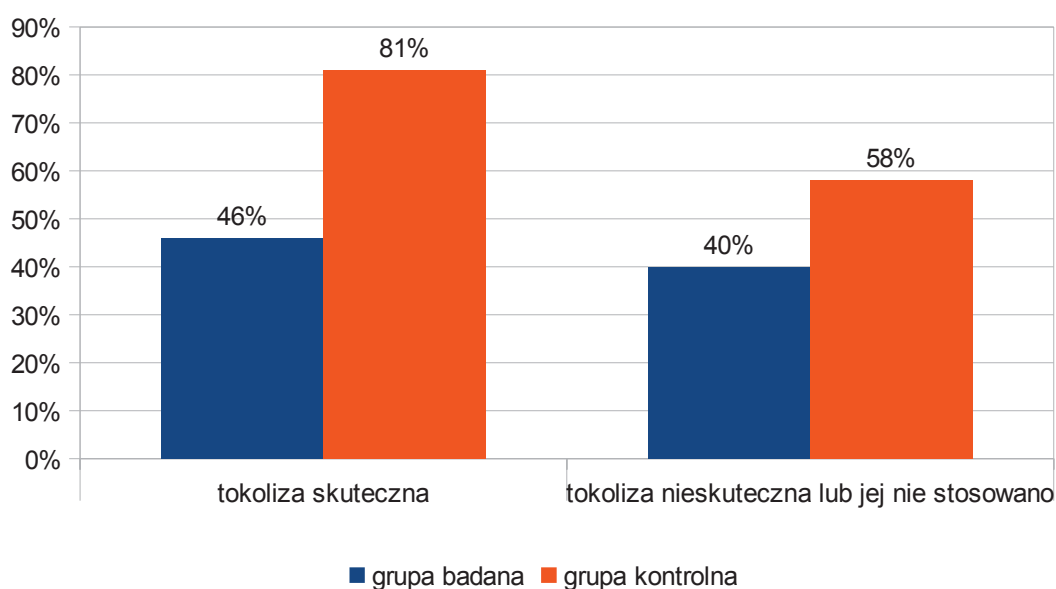
Ryc. 29. RDS u noworodków wcześniaczych w grupie badanej oraz kontrolnej w zależności od opóźnienia porodu.



Z powyższej ryciny wynika, że liczba przypadków RDS w grupie noworodków, urodzonych w latach 2009-2013 po skutecznej tokolizie farmakologicznej, była zbliżona do zachorowalności u wcześniaków bez przedłużenia czasu trwania ciąży (27% vs. 36%; $\chi^2 = 0,65$, $p = 0,42$). Częstość występowania RDS w ciągu 25 lat nie zmieniała się w grupie wcześniaków, leczonych skutecznie β -mimetykami.

Oceniając stan noworodków w zależności od skuteczności leczenia agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych wzięto pod uwagę częstość przebytych infekcji specyficznych dla okresu okołoporodowego, co przedstawia rycina 30.

Ryc. 30. Infekcje układu oddechowego u wcześniaków z grupy badanej i kontrolnej w zależności od przedłużenia ciąży.



Z powyższej ryciny wynika, że zachorowalność na infekcje układu oddechowego u wcześniaków, urodzonych po skutecznym leczeniu betamimetykami, na przestrzeni 25 lat obniżyła się z 81% w grupie kontrolnej do 46% w grupie badanej ($\chi^2 = 5,95$, $p < 0,05$). Podobnie zmniejszyła się częstość występowania zakażeń układu oddechowego u noworodków z grupy badanej i kontrolnej, urodzonych bez odroczenia chwili porodu. Potwierdza to ogólną tendencję spadku tej zachorowalności w ciągu 25 lat opisaną wcześniej w rozdziale 3.4.3.2. Liczba przypadków infekcji noworodków nie zależała od opóźnienia porodu w grupie badanej ($\chi^2 = 0,33$, $p = 0,57$) i kontrolnej ($\chi^2 = 3,69$, $p = 0,06$).

5.2.3. Wpływ zmian w skuteczności leczenia tokolitycznego na umieralność, zachorowalność i stan noworodków wcześniaczych.

W badaniu uwzględniono zmiany, które zaszły w częstotliwości zastosowania leczenia tokolitycznego w grupie badanej i kontrolnej oraz ich wpływ na umieralność, zachorowalność noworodków oraz ich stan po urodzeniu. Zmiany w skutecznym zastosowaniu tokolizy w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę umieralności okołoporodowej na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 51. Zmiany w zastosowaniu leczenia tokolitycznego oraz umieralności okołoporodowej w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Umieralność wszystkich noworodków		Umieralność noworodków urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Umieralność noworodków urodzonych bez użycia tokolizy	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	33%	31%	15%	32%	27%	20%	9%	36%
	Test χ^2	0,06		8,92		0,50		15,71	
	<i>p</i>	0,81		< 0,05		0,48		< 0,05	
	zmiany	Brak zmian		obniżenie		Brak zmian		obniżenie	
< 32 tygodnia	Odsetek	57%	34%	50%	51%	64%	30%	42%	60%
	Test χ^2	4,19		0		2,60		2,52	
	<i>p</i>	< 0,05		0,95		0,11		0,11	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	23%	26%	1%	9%	0%	0%	2%	8%
	Test χ^2	0,04		4,08				2,13	
	<i>p</i>	0,85		< 0,05				0,06	
	zmiany	Brak zmian		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	

W poprzednich rozdziałach odnotowano, że na przestrzeni 25 lat zaobserwowano wzrost odsetka zastosowania leczenia tokolitycznego w kategorii ciąż poniżej 32. tygodnia. Z powyższej tabeli wynika, że w ciągu 25 lat nie udało się obniżyć umieralność okołoporodową dzieci o dojrzałości poniżej 32. tygodnia mimo zwiększenia częstotliwości zastosowania

leczenia tokolitycznego.

Wpływ zastosowania leczenia tokolitycznego na zmianę odsetka późnych zgonów noworodkowych (tj. następujących po upływie 7 dób życia, lecz przed upływem 28 ukończonych dób życia) na przestrzeni 25 lat prezentuje poniższa tabela.

Tab. 52. Zmiany w odsetku późnych zgonów noworodkowych w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania leczenia tokolitycznego.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Odsetek późnych zgonów wszystkich noworodków		Odsetek późnych zgonów noworodków urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Odsetek późnych zgonów noworodków urodzonych bez użycia tokolizy	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	33%	31%	2%	6%	3%	9%	1%	6%
	Test χ^2	0,06		2,57		1,00		2,03	
	<i>p</i>	0,81		0,11		0,31		0,15	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek	57%	34%	7%	12%	6%	14%	9%	11%
	Test χ^2	4,19		0,39		0,54		0,04	
	<i>p</i>	< 0,05		0,53		0,46		0,84	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	23%	26%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Test χ^2	0,04							
	<i>p</i>	0,85							
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

W ciągu 25 lat odsetek późnych zgonów noworodków urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży pozostawał na podobnym poziomie mimo zwiększenia częstotliwości zastosowania terapii tokolitycznej.

Zmiany odsetka zachorowalności na RDS na przestrzeni 25 lat na tle leczenia tokolitycznego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 53. Zmiany odsetka zachorowalności na RDS w grupie badanej oraz kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania leczenia tokolitycznego.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Odsetek zachorowalności na RDS wszystkich noworodków		Odsetek zachorowalności noworodków na RDS urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Odsetek zachorowalności noworodków na RDS urodzonych bez użycia tokolizy	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	33%	31%	33%	32%	31%	38%	35%	31%
	Test χ^2	0,06		0,01		0,26		0,27	
	<i>p</i>	0,81		0,9		0,61		0,60	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek	57%	34%	69%	55%	53%	55%	90%	56%
	Test χ^2	4,19		1,15		0,00		3,99	
	<i>p</i>	< 0,05		0,28		0,95		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		zwiększenie	
> 32 tygodnia	Odsetek	23%	26%	21%	19%	12%	20%	25%	18%
	Test χ^2	0,04		0,06		0,34		0,16	
	<i>p</i>	0,85		0,81		0,56		0,69	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

W ciągu 25 lat odsetek zachorowalności na RDS noworodków urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży pozostawał na podobnym poziomie niezależnie od zwiększenia zastosowania leczenia tokolitycznego. Jednak pośrednio wpływ tokolizy wydaje się być korzystny, ponieważ bez jej użycia w ciągu 25 lat odnotowano wzrost zachorowalności na RDS dzieci o dojrzałości poniżej 32. tygodnia ciąży.

Zmiany odsetka zachorowalności na IVH na przestrzeni 25 lat na tle leczenia tokolitycznego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 54. Zmiany odsetka zachorowalności na IVH w grupie badanej oraz kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania leczenia tokolitycznego.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Odsetek zachorowalności na IVH wszystkich noworodków		Odsetek zachorowalności noworodków na IVH urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Odsetek zachorowalności noworodków na IVH urodzonych bez użycia tokoliza	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	33%	31%	14%	17%	19%	16%	13%	19%
	Test χ^2	0,06		0,29		0,07		0,71	
	<i>p</i>	0,81		0,59		0,79		0,40	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek	57%	34%	32%	39%	33%	31%	30%	43%
	Test χ^2	4,19		0,3		0,02		0,53	
	<i>p</i>	< 0,05		0,58		0,88		0,47	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	23%	26%	8%	2%	6%	0%	11%	3%
	Test χ^2	0,04		2,21		0,73		1,81	
	<i>p</i>	0,85		0,14		0,89		0,17	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat odsetek zachorowalności na IVH noworodków o dojrzałości poniżej 32. tygodnia ciąży pozostawał na podobnym poziomie mimo zwiększenia częstotliwości zastosowania leczenia tokolitycznego.

Zmiany odsetka zachorowalności na infekcje układu oddechowego wcześniaków na przestrzeni 25 lat na tle leczenia tokolitycznego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 55. Zmiany odsetka zachorowalności na infekcje układu oddechowego w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania leczenia tokolitycznego.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Odsetek zachorowalności na infekcje wszystkich noworodków		Odsetek zachorowalności noworodków na infekcje urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Odsetek zachorowalności noworodków na infekcje urodzonych bez użycia tokolizy	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	33%	31%	41%	63%	50%	73%	37%	59%
	Test χ^2	0,06		9,49		3,55		6,91	
	<i>p</i>	0,81		< 0,05		0,06		< 0,05	
	zmiany	Brak zmian		obniżenie		Brak zmian		obniżenie	
< 32 tygodnia	Odsetek	57%	34%	58%	82%	60%	89%	55%	78%
	Test χ^2	4,19		5,57		3,72		2,44	
	<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,05		0,12	
	zmiany	zwiększenie		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	23%	26%	36%	43%	41%	50%	33%	39%
	Test χ^2	0,04		0,64		0,22		0,30	
	<i>p</i>	0,85		0,43		0,63		0,59	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Z powyższej tabeli wynika, że na przestrzeni 25 lat obserwowano obniżenie odsetka zachorowalności noworodków na infekcje układu oddechowego niezależnie od zastosowania tokolizy.

Zmiany w zastosowaniu leczenia tokolitycznego w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę stanu ogólnego wcześniaków ocenianego w skali punktowej Apgar w pierwszej minucie życia na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 56. Zmiany stanu ogólnego noworodków wg skali Apgar w pierwszej minucie życia w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania leczenia tokolitycznego.

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Odsetek noworodków urodzonych bez użycia tokolizy	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	8-10 pkt.	Odsetek	33%	31%	46%	35%	27%	30%	55%	34%
		Test χ^2	0,06		10,64		0,04		5,95	
		<i>p</i>	0,81		< 0,05		0,84		< 0,05	
		zmiany	Brak zmian		zwiększenie		Brak zmian		zwiększenie	
	6-7 pkt.	Odsetek	33%	31%	23%	30%	21%	33%	25%	29%
		Test χ^2	0,06		1,12		2,22		0,19	
		<i>p</i>	0,81		0,29		0,14		0,66	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	33%	31%	31%	35%	52%	37%	20%	37%
		Test χ^2	0,06		0,44		1,26		4,26	
		<i>p</i>	0,81		0,51		0,26		< 0,05	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		obniżenie	

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Odsetek noworodków urodzonych bez użycia tokolizy	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
< 32 tygodnia	8-10 pkt.	Odsetek	57%	34%	11%	5%	12%	16%	8%	0%
		Test χ^2	4,19		0,63		0,00		1,89	
		<i>p</i>	< 0,05		0,43		0,94		0,17	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	57%	34%	29%	34%	19%	27%	42%	38%
		Test χ^2	4,19		0,11		0,28		0,09	
		<i>p</i>	< 0,05		0,74		0,60		0,76	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	57%	34%	60%	61%	69%	60%	50%	62%
		Test χ^2	4,19		0,01		0,26		0,26	
		<i>p</i>	< 0,05		0,92		0,61		0,61	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

> 32 tygodnia	8-10 pkt.	Odsetek	23%	26%	60%	55%	41%	50%	65%	54%
		Test χ^2	0,04		0,36		0,22		1,03	
		<i>p</i>	0,85		0,55		0,64		0,31	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	23%	26%	21%	27%	24%	42%	21%	23%
		Test χ^2	0,04		0,8		1,08		0,04	
		<i>p</i>	0,85		0,37		0,30		0,84	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	23%	26%	19%	18%	35%	8%	14%	23%
		Test χ^2	0,04		0,05		4,79		1,17	
		<i>p</i>	0,85		0,83		0,09		0,28	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat odsetek noworodków wcześniaczych w pierwszej minucie życia w stanie dobrym wzrósł. Zwiększeniu odsetka zastosowania tokolizy farmakologicznej w kategoriach ciąż poniżej 32. tygodnia nie towarzyszyła poprawa stanu ogólnego noworodka w pierwszej minucie po urodzeniu.

Wpływ leczenia tokolitycznego na zmianę stanu ogólnego wcześniaków ocenianej w skali punktowej Apgar w piątej minucie życia na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 57. Zmiany stanu ogólnego noworodków wg skali Apgar w piątej minucie życia w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania leczenia tokolitycznego.

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Odsetek noworodków urodzonych bez użycia tokolizy	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	8-10 pkt.	Odsetek	33%	31%	63%	47%	58%	36%	68%	48%
		Test χ^2	0,06		5,69		3,28		4,68	
		<i>p</i>	0,81		< 0,05		0,07		< 0,05	
		zmiany	Brak zmian		zwiększenie		Brak zmian		zwiększenie	
	6-7 pkt.	Odsetek	33%	31%	20%	23%	15%	32%	22%	20%
		Test χ^2	0,06		0,24		2,15		2,36	
		<i>p</i>	0,81		0,63		0,14		0,12	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	33%	31%	17%	30%	27%	32%	12%	32%
		Test χ^2	0,06		4,63		0,13		7,72	
		<i>p</i>	0,81		< 0,05		0,72		< 0,05	
		zmiany	Brak zmian		obniżenie		Brak zmian		obniżenie	

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Odsetek noworodków urodzonych bez użycia tokolizy	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
< 32 tygodnia	8-10 pkt.	Odsetek	57%	34%	32%	12%	31%	23%	33%	5%
		Test χ^2	4,19		3,62		0,24		4,57	
		<i>p</i>	< 0,05		0,06		0,62		< 0,05	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		zwiększenie	
	6-7 pkt.	Odsetek	57%	34%	18%	31%	13%	31%	25%	30%
		Test χ^2	4,19		1,27		1,46		0,09	
		<i>p</i>	< 0,05		0,26		0,23		0,76	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	57%	34%	50%	57%	56%	46%	42%	65%
		Test χ^2	4,19		0,13		0,29		1,01	
		<i>p</i>	< 0,05		0,72		0,59		0,33	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

> 32 tygodnia	8-10 pkt.	Odsetek	23%	26%	75%	70%	82%	56%	74%	67%
		Test χ^2	0,04		0,48		2,15		0,01	
		<i>p</i>	0,85		0,49		0,14		0,92	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	23%	26%	21%	17%	18%	33%	21%	12%
		Test χ^2	0,04		0,18		0,82		1,14	
		<i>p</i>	0,85		0,67		0,37		0,29	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	23%	26%	4%	13%	0%	11%	5%	14%
		Test χ^2	0,04		3,22		1,96		2,52	
		<i>p</i>	0,85		0,07		0,16		0,11	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat odsetek noworodków wcześniaczych urodzonych w stanie dobrym w piątej minucie życia uległ wzrostowi. Podobnie jak i w pierwszej minucie po urodzeniu zwiększeniu odsetka zastosowania leczenia tokolitycznego w kategoriach ciąż poniżej 32. tygodnia nie towarzyszyła poprawa stanu ogólnego noworodka w piątej minucie po urodzeniu.

Zmiany w skutecznym zastosowaniu leczenia tokolitycznego w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę stężenia glukozy u noworodków w pierwszych godzinach życia na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 58. Zmiany stężenia glukozy po urodzeniu w grupie badanej oraz kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania leczenia tokolitycznego.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Stężenie glukozy u wszystkich noworodków		Stężenie glukozy u noworodków urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Stężenie glukozy u noworodków urodzonych bez użycia tokolizy	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/Glikemia (mg%)	33%	31%	57,8 ± 22,8	50,6 ± 19,5	63,4 ± 34,0	52,5 ± 16,4	55,2 ± 15,1	51,2 ± 20,3
	<i>p</i>	0,81		0,93		0,82		0,09	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek/Glikemia (mg%)	57%	34%	65,2 ± 36,7	56,9 ± 21,2	75,1 ± 51,4	57,4 ± 18,2	56,3 ± 12,6	56,5 ± 23,5
	<i>p</i>	< 0,05		1,00		0,29		0,30	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/Glikemia (mg%)	23%	26%	55,6 ± 16,6	46,9 ± 17,6	57,2 ± 19,3	47,6 ± 14,1	54,9 ± 15,6	48,4 ± 18,3
	<i>p</i>	0,85		0,07		0,16		0,11	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w stężeniu glukozy u noworodków, w tym niezależnie od zastosowania leczenia tokolitycznego.

Wpływ leczenia tokolitycznego na zmianę stężenia leukocytów we krwi obwodowej w pierwszej dobie życia pokazuje tabela 59.

Tab. 59. Zmiany stężenia leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania leczenia tokolitycznego.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Stężenie leukocytów u wszystkich noworodków		Stężenie leukocytów u noworodków urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Stężenie leukocytów u noworodków urodzonych bez użycia tokolizy	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/liczba (/μl)	33%	31%	17109 ± 14772	13781 ± 7509	22118 ± 23961	15985 ± 9890	14663 ± 6002	12105 ± 5273
	<i>p</i>	0,81		0,92		0,44		0,06	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek/liczba (/μl)	57%	34%	22896 ± 26460	16167 ± 10971	28701 ± 33644	19744 ± 13744	14980 ± 6795	13483 ± 7944
	<i>p</i>	< 0,05		0,89		< 0,05		0,69	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		zwiększenie		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/liczba (/μl)	23%	26%	15048 ± 6124	12588 ± 4170	16310 ± 6742	15985 ± 9890	14601 ± 5902	11534 ± 3710
	<i>p</i>	0,85		< 0,05		0,25		0,20	
	zmiany	Brak zmian		zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w stężeniu leukocytów u noworodków w pierwszej dobie życia. Zwiększeniu częstotliwości zastosowania tokolizy towarzyszyło zwiększenie stężenia leukocytów u noworodków w pierwszej dobie po urodzeniu.

Zmiany wartości wskaźnika pH krwi żyłnej noworodka w pierwszej godzinie życia na przestrzeni 25 lat oraz ich zależność od zmian w zastosowaniu leczenia tokolitycznego obrazuje poniższa tabela.

Tab. 60. Zmiany wartości wskaźnika pH z krwi żyłnej wcześniaka w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania leczenia tokolitycznego.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		pH wszystkich noworodków		pH noworodków urodzonych po zastosowaniu tokolizy		pH noworodków urodzonych bez użycia tokolizy	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/ wskaźnik pH	33%	31%	7,253 ± 0,134	7,219 ± 0,122	7,234 ± 0,188	7,230 ± 0,138	7,262 ± 0,096	7,215 ± 0,119
	<i>p</i>	0,81		0,07		0,20		< 0,05	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		zwiększenie	
< 32 tygodnia	Odsetek/ wskaźnik pH	57%	34%	7,160 ± 0,206	7,103 ± 0,125	7,156 ± 0,229	7,217 ± 0,148	7,171 ± 0,118	7,179 ± 0,136
	<i>p</i>	< 0,05		0,44		0,74		0,33	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/ wskaźnik pH	23%	26%	7,273 ± 0,081	7,245 ± 0,103	7,312 ± 0,090	7,257 ± 0,123	7,285 ± 0,074	7,243 ± 0,097
	<i>p</i>	0,85		0,20		0,60		0,18	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w wartości wskaźnika pH u noworodków w pierwszej godzinie ich życia.

Zmiany wartości czasu hospitalizacji na oddziale neonatologicznym na przestrzeni 25 lat oraz ich zależność od zmian w zastosowaniu tokolizy obrazuje poniższa tabela.

Tab. 61. Zmiany czasu hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania leczenia tokolitycznego.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki, ich zmiany	Odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego		Czas hospitalizacji wszystkich noworodków		Czas hospitalizacji noworodków urodzonych po zastosowaniu tokolizy		Czas hospitalizacji noworodków urodzonych bez użycia tokolizy	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/dni	33%	31%	18,2 ± 18,1	27,8 ± 24,8	22,1 ± 24,0	26,5 ± 22,5	17,1 ± 14,8	28,7 ± 26,3
	<i>p</i>	0,81		< 0,05		< 0,05		< 0,05	
	zmiany	Brak zmian		skrócenie		skrócenie		skrócenie	
< 32 tygodnia	Odsetek/dni	57%	34%	24,1 ± 29,9	32,5 ± 32,8	24,0 ± 32,0	30,9 ± 27,1	24,4 ± 28,1	33,6 ± 36,7
	<i>p</i>	< 0,05		0,53		0,86		0,59	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/dni	23%	26%	15,9 ± 9,9	24,3 ± 15,8	16,8 ± 8,7	20,5 ± 13,1	15,6 ± 10,2	25,5 ± 16,2
	<i>p</i>	0,85		< 0,05		0,80		< 0,05	
	zmiany	Brak zmian		skrócenie		Brak zmian		skrócenie	

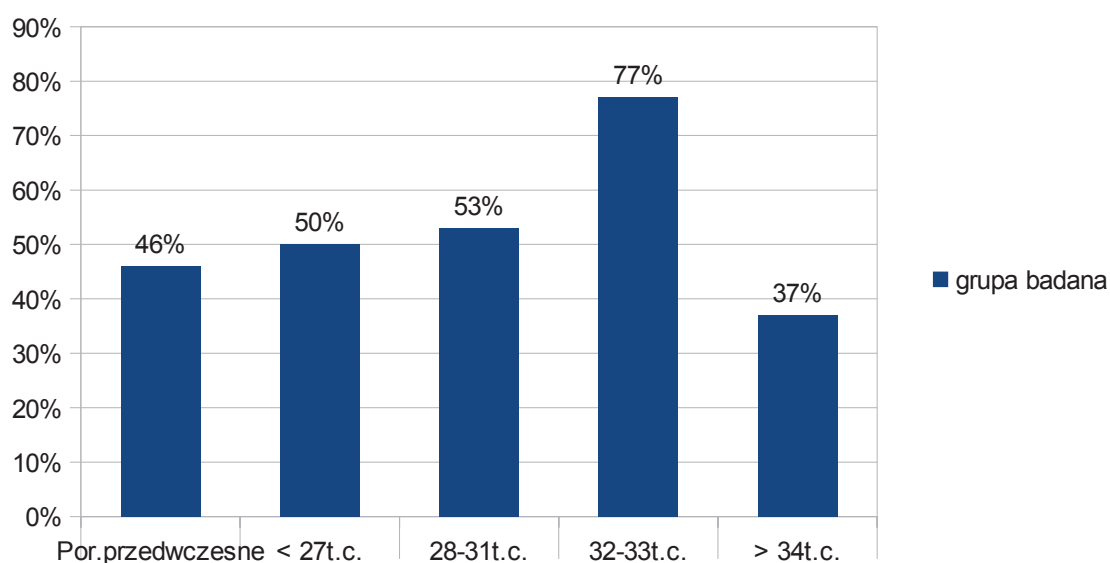
Na przestrzeni 25 lat zaobserwowano skrócenie czasu hospitalizacji noworodków wcześniaczych niezależnie od zastosowania tokolizy.

5.3. Analiza prenatalnego zastosowania kortykosteroidów w celu dojrzwania płuc płodu w grupie badanej.

5.3.1. Wpływ rozpoczęcia rutynowego zastosowania kortykosteroidów celem stymulacji dojrzwania płuc płodu po 1997 roku na umieralność, zachorowalność i stan noworodków wcześniaczych.

Poddano analizie częstość zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami w poszczególnych tygodniach ciąży w grupie badanej. W latach 1993-1997 kortykosteroidoterapia prenatalna nie stała się jeszcze postępowaniem rutynowym i częstość jej zastosowania wynosiła 8%. Uzyskane dane w grupie badanej pokazano w poniższej rycinie.

Ryc. 31. Odsetek zastosowania steroidoterapii w poszczególnych tygodniach ciąży w grupie badanej.



Średnia częstość zastosowania glikokortykosteroidów w grupie badanej wynosiła 46%, najczęściej stymulowano dojrzewanie płuc płodu w 32.-33. tygodniu ciąży ($\chi^2 = 5,58, p < 0,05$), a najrzadziej po ukończeniu 34. tygodnia ciąży ($\chi^2 = 4,94, p < 0,05$).

Średni wiek ciąży w grupie badanej u pacjentek, którym profilaktycznie podawano glikokortykoidy w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu i nie stosowano tego leczenia przedstawiono w tabeli 62.

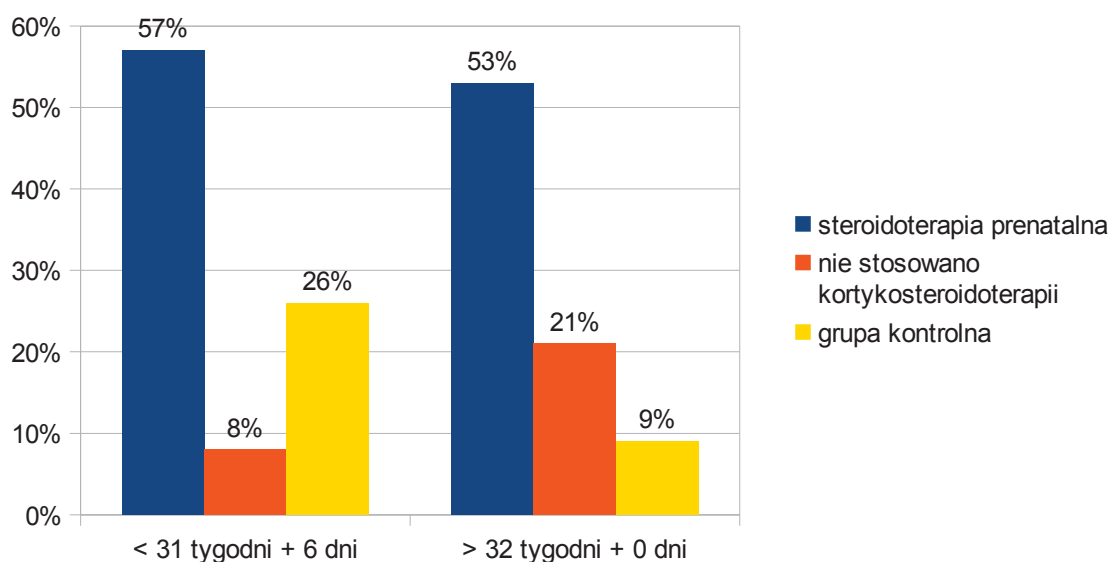
Tab. 62. Średni wiek ciąży w grupie badanej u pacjentek po kortykosteroidoterapii i bez tego leczenia.

Wyszczególnienie	Steroidoterapia prenatalna	Nie stosowano kortykosteroidoterapii
Średnia	31,9 tygodni	32,3 tygodni
Mediana	33,0 tygodni	34,0 tygodni
Odchylenie standardowe	23,2 dni	26,4 dni
Minimum	24,0 tygodni	22,0 tygodni
Maksimum	36,0 tygodni	36,0 tygodni
Liczba	88	44

Średni wiek ciąży u pacjentek, którym stosowano i nie stosowano steroidoterapię był porównywalny ($p = 0,64$).

Przeanalizowano zależność pomiędzy zastosowaniem okołoporodowej antybiotykoterapii i steroidoterapii. Odsetek zastosowania antybiotykoterapii u pacjentek, którym podawano profilaktycznie glikokortykoidy w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu, pokazuje rycina 32.

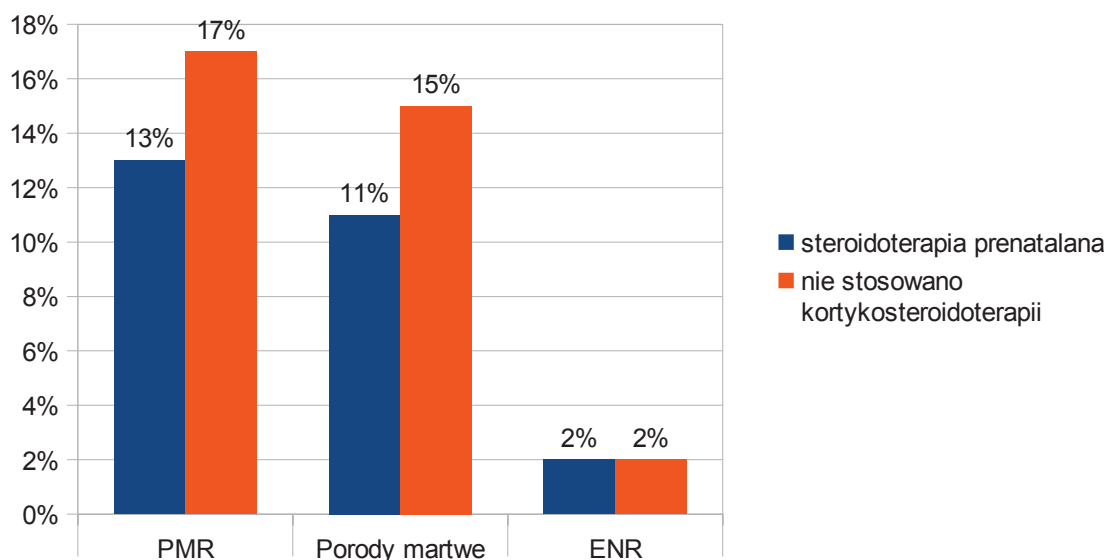
Ryc. 32. Odsetek zastosowania antybiotykoterapii w grupie badanej z uwzględnieniem steroidoterapii prenatalnej i w grupie kontrolnej przed i po ukończeniu 32. tygodnia ciąży.



Odsetek skojarzonego zastosowania antybiotykoterapii i steroidoterapii w grupie badanej był znacząco wyższy w obu kategoriach wiekowych ciąży i wynosił ogólnie 54% w porównaniu do 18% bez antybiotyku ($\chi^2 = 14,31$, $p < 0,05$). Na przestrzeni 25 lat odsetek zastosowania antybiotyków wzrósł z 19% do 54% ($\chi^2 = 31,06$, $p < 0,05$) tylko przy zastosowaniu glikokortykoidów, czego nie obserwowano w przypadku porodów bez steroidoterapii prenatalnej.

U pacjentek po profilaktycznym podaniu glikokortykoidów w grupie badanej przeanalizowano: porody martwe, ENR oraz PMR). Odsetek porodów martwych, ENR oraz PMR w grupie badanej noworodków wcześniaczych urodzonych po prenatalnej korynkosteroidoterapii przedstawia rycina 33.

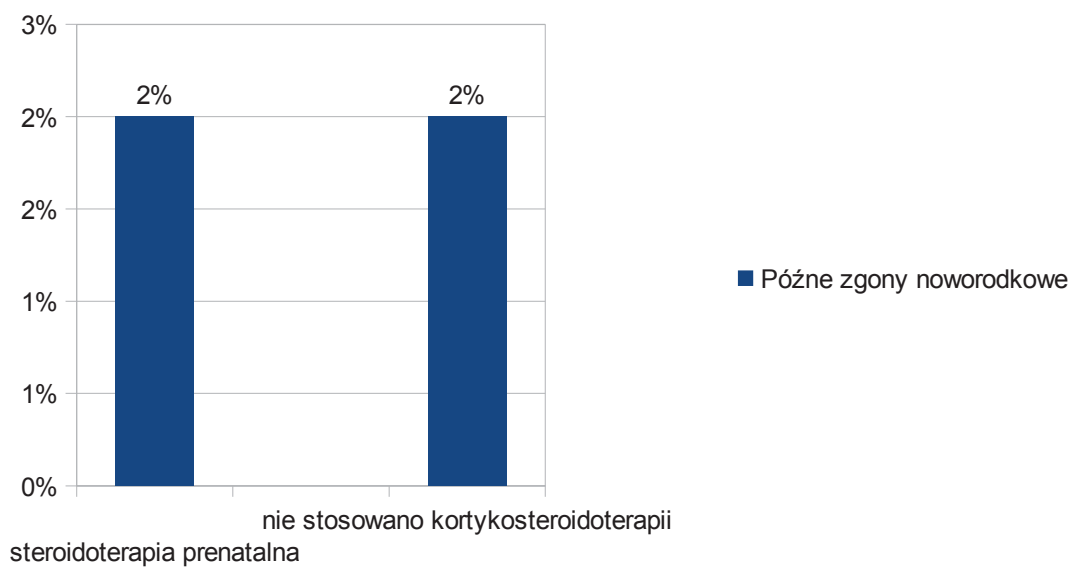
Ryc. 33. Współczynnik umieralności okołoporodowej po profilaktycznym podaniu steroidów w grupie badanej.



Wartość PMR była porównywalna u noworodków w grupie badanej, urodzonych po prenatalnej stymulacji dojrzewania płuc płodu ($\chi^2 = 0,30$, $p = 0,59$).

Odsetek późnych zgonów noworodków (tj. następujących po upływie 7 dób życia, lecz przed upływem 28 ukończonych dób życia) w grupie badanej w zależności od stymulacji układu oddechowego płodu przedstawia rycina 34.

Ryc. 34. Współczynnik późnych zgonów noworodkowych po profilaktycznym podaniu steroidów w grupie badanej.



Odsetek późnych zgonów noworodków był jednakowy w grupie badanej po i bez stosowania steroidoterapii prenatalnej i wynosił 2%.

Następnie przeanalizowano wskazania do ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego w zależności od profilaktycznego zastosowania glikokortykoidów. Najczęstsze wskazania przedstawiono w tabeli 63.

Tab. 63. Najczęstsze wskazania do cięcia cesarskiego w grupie badanej urodzonych przedwcześnie z zastosowaniem prenatalnej steroidoterapii i bez jej zastosowania.

	Steroidoterapia prenatalna	Nie stosowano kortykosteroidoterapii	<i>p</i>
	N = 57	N = 22	
Przedwczesne oddzielenie łożyska	6	3	0,86
	11%	12%	
Nadciśnienie tętnicze	9	5	0,59
	16%	21%	
Zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu	18	5	0,45
	32%	24%	
Inne	24	9	0,72
	41%	43%	

Nie wykazano różnic między najczęstszymi wskazaniami do przedwczesnych porodów operacyjnych w grupie badanej w zależności od zastosowania glikokortykoidów.

5.3.2. Dane z pobytu noworodka, urodzonego po zastosowaniu pełnego cyklu terapii kortykosteroidami, w Klinice Neonatologii GUMed.

Średnią długość pobytu na oddziale noworodkowym z grupy badanej w zależności od profilaktycznego podawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu w kategorii ciąż poniżej 32. tygodnia pokazuje tabela 64.

Tab. 64. Długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej w zależności od zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami dzieci o dojrzałości 24-32 tygodni ciąży.

Wyszczególnienie	Steroidoterapia prenatalna (dni)	Nie stosowano kortykosteroidoterapii (dni)
Średnia	27	21
Mediana	26	3
Odchylenie standardowe	25	35
Maksimum	65	110
Liczba	27	10

Średnia długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej w przypadku prenatalnego zastosowania kortykosteroidów w wieku ciążowym poniżej 32. tygodnia ciąży celem stymulacji dojrzewania płuc płodu wynosiła 27 dni, a w przypadku bez podawania steroidoterapii prenatalnej - 21 dni. Wśród noworodków z grupy badanej które przeżyły najdłużej leżał noworodek urodzony bez leczenia prenatalnego kortykosteroidami – 110 dni. W przypadku porodu z zastosowaniem w ciąży glikokortykosteroidów najdłuższy czas hospitalizacji wynosił 65 dni. W kategorii wiekowej ciąż poniżej 32. tygodnia długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w przypadku profilaktycznego podawania i niepodawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu była porównywalna ($p = 0,37$).

Średnią długość pobytu na oddziale noworodkowym w grupie badanej w zależności od profilaktycznego podawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu w kategorii ciąż powyżej 32. tygodnia pokazuje tabela 65.

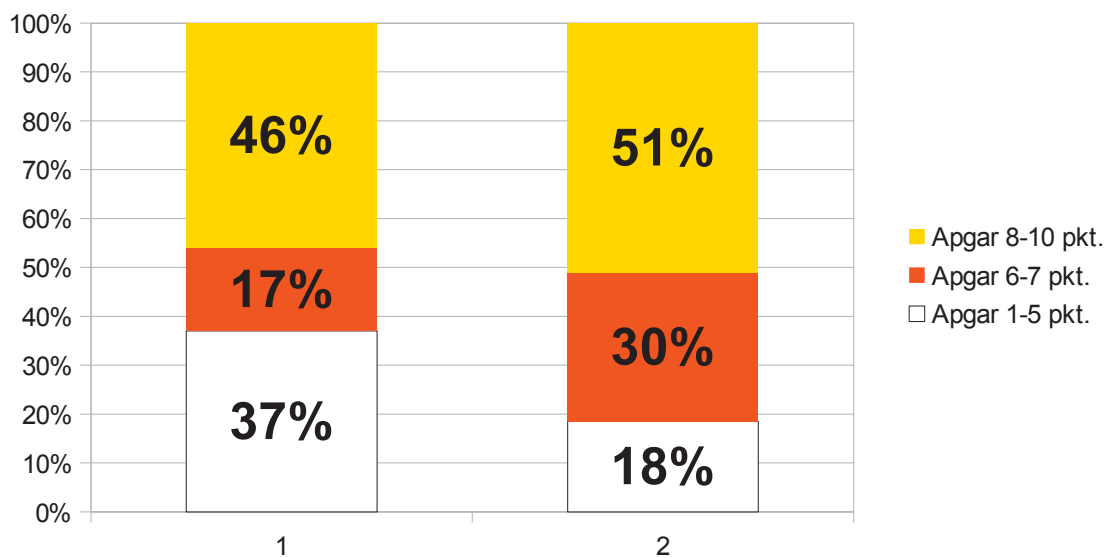
Tab. 65. Długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym (dni) w grupie badanej w zależności od zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami dzieci o dojrzałości 32-36 tygodni ciąży.

Wyszczególnienie	Steroidoterapia prenatalna (dni)	Nie stosowano kortykosteroidoterapii (dni)
Średnia	20	13
Mediana	17	11
Odchylenie standardowe	11	7
Minimum	5	3
Maksimum	50	32
Liczba	61	34

Średnia długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej w przypadku prenatalnego zastosowania kortykosteroidów w wieku ciążowym powyżej 32. tygodnia ciąży celem stymulacji dojrzewania płuc płodu wynosiła 20 dni, a w przypadku bez podawania steroidoterapii prenatalnej - 13 dni. W kategorii wiekowej ciąż powyżej 32. tygodnia długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w przypadku profilaktycznego podawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu była dłuższa niż bez tego leczenia ($p < 0,05$).

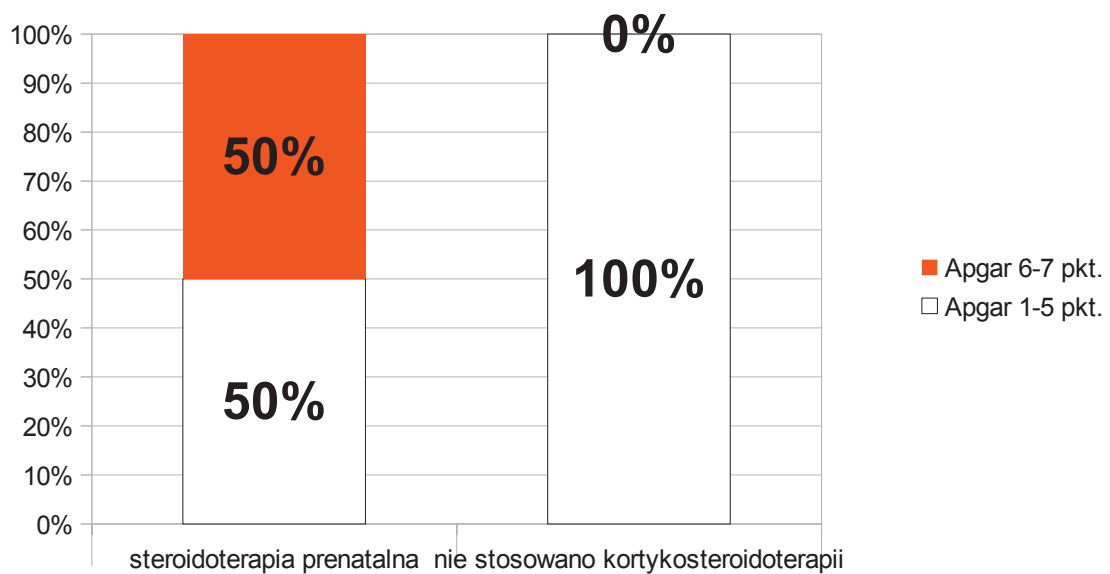
U każdego noworodka z grupy badanej oceniono stan ogólny wg punktacji Apgar w pierwszej minucie życia w zależności od zastosowania w ciąży kortykosteroidoterapii. Powyższe dane przedstawiają ryciny 35.

Ryc. 35. Ocena stanu ogólnego wg skali w pierwszej minucie życia w grupie badanej z uwzględnieniem steroidoterapii prenatalnej.

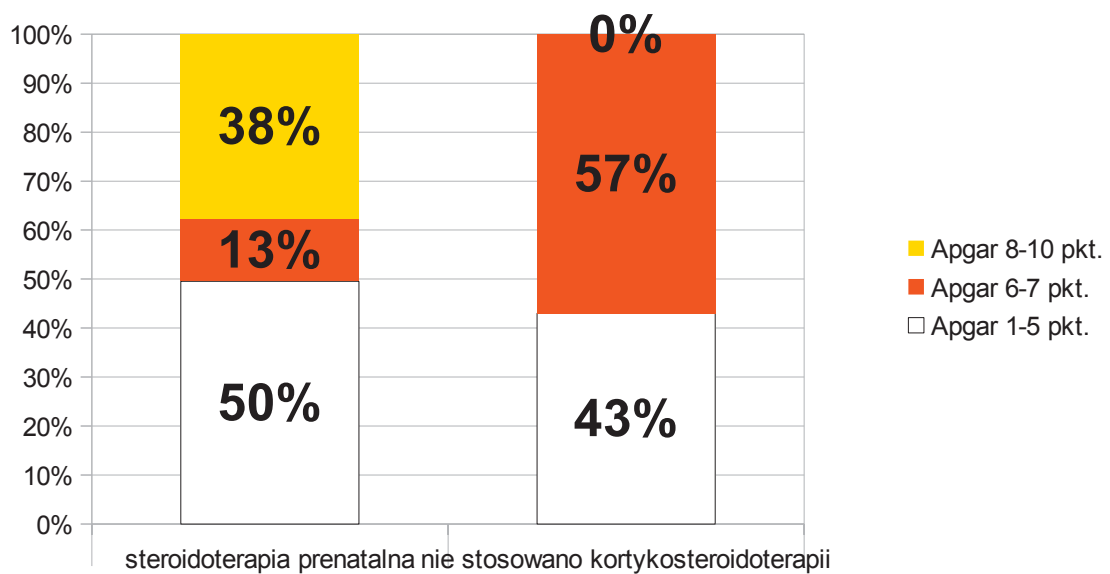


Z powyższej ryciny wynika, że odsetek noworodków urodzonych w stanie ciężkim (1-5 pkt. w skali Apgar) był znacznie wyższy w przypadku zastosowania steroidoterapii przy porównywalnej liczbie noworodków w stanie zadowalającym i dobrym.

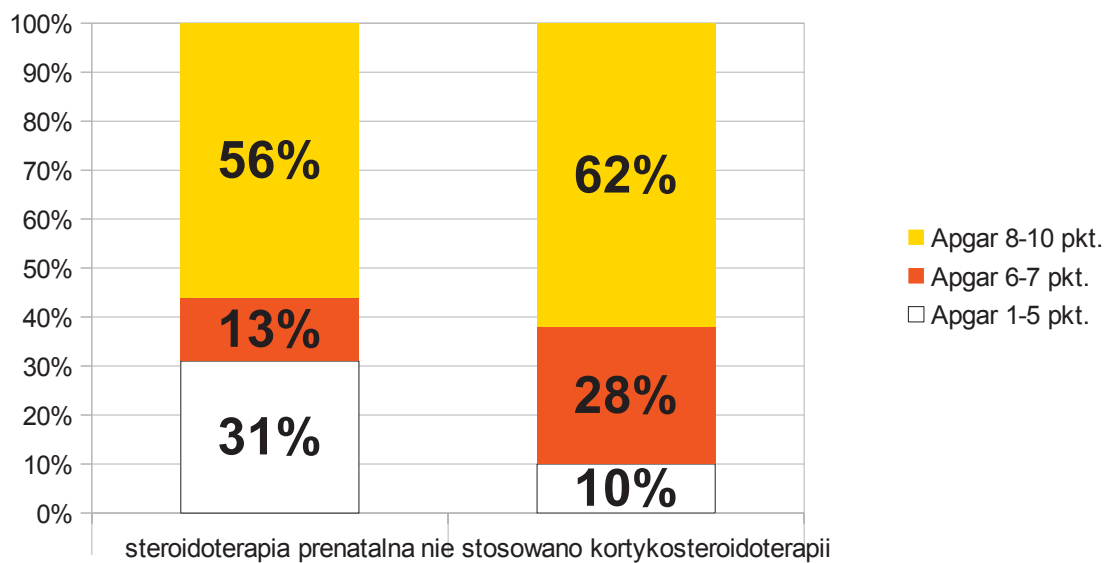
Ryc. 36. Ocena stanu ogólnego noworodków ze skrajną niedojrzałością (< 28 tygodnia ciąży) wg skali Apgar w pierwszej minucie życia w grupie badanej z uwzględnieniem prenatalnego zastosowania kortykosteroidów celem stymulacji dojrzewania płuc płodu.



Ryc. 37. Ocena stanu ogólnego noworodków w kategorii ciąż pomiędzy 28. a 31. tygodniem ciąży wg skali Apgar w pierwszej minucie życia w grupie badanej z uwzględnieniem zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami.



Ryc. 38. Ocena stanu ogólnego noworodków o dojrzałości powyżej 32. tygodnia wg skali Apgar w pierwszej minucie życia w grupie badanej z uwzględnieniem profilaktycznego podawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu.



Z powyższych rycin wynika, że zastosowanie glikokortykosteroidów poprawia stan noworodków tylko szczególnie niedojrzałych. Liczba noworodków w stanie ciężkim była większa po podaniu kortykosteroidoterapii u dzieci o dojrzałości powyżej 32. tygodnia.

U wcześniaków oceniono stężenie leukocytów we krwi obwodowej w pierwszej dobie po urodzeniu. Średnie stężenie leukocytów w grupie badanej w zależności od zastosowania steroidoterapii pokazuje tabela 66.

Tab. 66. Stężenie leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu (μl) w grupie badanej u noworodków w zależności steroidoterapii prenatalnej.

Wyszczególnienie	Steroidoterapia prenatalna (μl)	Nie stosowano kortykosteroidoterapii (μl)
Średnia	19396	15003
Mediana	13750	14200
Odchylenie standardowe	20749	5552
Minimum	4370	3500
Maksimum	130360	29150
Liczba	88	44

Średnie stężenie leukocytów we krwi obwodowej u noworodków urodzonych po prenatalnym zastosowaniu kortykosteroidów w grupie badanej wynosiła $19396/\mu\text{l}$, przy odchyleniu standardowym $20749/\mu\text{l}$. Najniższe stężenie leukocytów w grupie noworodków urodzonych po zastosowaniu pełnego cyklu terapii kortykosteroidami wynosiło $4370/\mu\text{l}$, a najwyższe $130360/\mu\text{l}$. W przypadku porodu bez użycia glikokortykosteroidów odpowiednio średnie stężenie leukocytów wynosiło – $15003/\mu\text{l}$, przy odchyleniu standardowym $5552/\mu\text{l}$. Najniższe stężenie leukocytów wynosiło $3500/\mu\text{l}$, a najwyższe $29150/\mu\text{l}$. Stężenie leukocytów było zbliżone w grupie badanej w przypadku profilaktycznego podawania i niepodawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu ($p = 0,80$).

U wcześniaków oceniono wartość wskaźnika pH z krwi żyłnej w pierwszej godzinie po urodzeniu. Średnią wartość wskaźnika pH w grupie badanej w zależności od zastosowania kortykosteroidoterapii pokazuje tabela 67.

Tab. 67. Wartość pH w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie badanej u noworodków w zależności od steroidoterapii prenatalnej.

Wyszczególnienie	Steroidoterapia prenatalna	Nie stosowano kortykosteroidoterapii
Średnia	7,27	7,24
Mediana	7,29	7,28
Odchylenie standardowe	0,14	0,13
Minimum	6,76	6,83
Maksimum	7,45	7,47
Liczba	88,00	44,00

Średnia wartość pH u noworodków, urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii w grupie badanej wynosiła 7,27, przy odchyleniu standardowym 0,14. Najniższa wartość wskaźnika w grupie noworodków urodzonych po zastosowaniu pełnego cyklu terapii kortykosteroidami wynosiła 6,76, a najwyższa 7,45. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego bez użycia glikokortykosteroidów w ciąży, odpowiednio średnie pH wynosiło – 7,24, przy odchyleniu standardowym 0,13. Najniższa wartość pH wynosiła 6,83, a najwyższa 7,47. Wartość pH była zbliżona w grupie badanej w przypadku profilaktycznego podawania i niepodawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu ($p = 0,48$).

Średnie stężenie glukozy u wcześniaków z grupie badanej w zależności od profilaktycznego podawania glikokortykoidów pokazuje tabela 68.

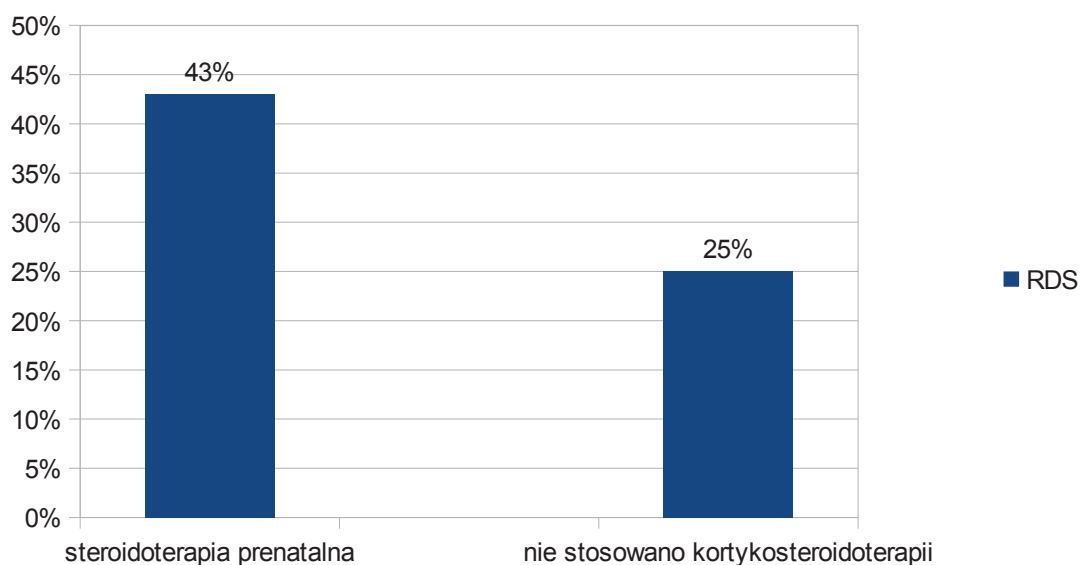
Tab. 68. Stężenie glukozy w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie badanej u noworodków urodzonych po zastosowaniu glikokortykosteroidów.

Wyszczególnienie	Steroidoterapia prenatalna (mg/dl)	Nie stosowano kortykosteroidoterapii (mg/dl)
Średnia	56,6	58,9
Mediana	52,1	56,5
Odchylenie standardowe	26,4	19,7
Minimum	19,0	28,0
Maksimum	185,0	115,0
Liczba	88,0	44,0

Średnie stężenie glukozy u noworodków, urodzonych po zastosowaniu pełnego cyklu terapii kortykosteroidami w grupie badanej, wynosiło 56,6 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 26,39 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy w grupie noworodków urodzonych po prenatalnym zastosowaniu kortykosteroidów celem stymulacji dojrzewania płuc płodu wynosiło 19 mg/dl, a najwyższe 185 mg/dl. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego bez steroidoterapii prenatalnej odpowiednio średnie stężenie glukozy wynosiło – 58,9 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 19,65 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy wynosiło 28 mg/dl, a najwyższe 115 mg/dl. Poziom glikemii był zbliżony w grupie badanej w przypadku porodu bez wcześniejszej kortykosteroidoterapii ($p = 0,98$).

Odsetek RDS w grupie badanej noworodków w zależności od zastosowania steroidoterapii prenatalnej celem stymulacji dojrzewania płuc płodu przedstawia poniższa rycina.

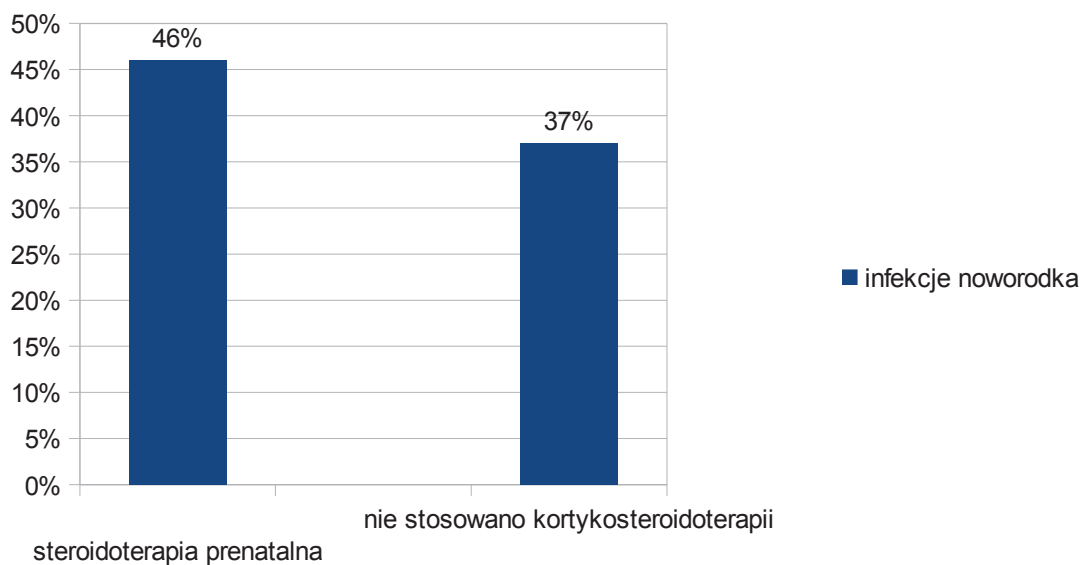
Ryc. 39. RDS u noworodków wcześniaczych w grupie badanej w zależności od prenatalnego zastosowania kortykosteroidów.



Z powyższej ryciny wynika, że liczba przypadków RDS w grupie noworodków urodzonych w latach 2009-2013 zastosowania oraz niezastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami była porównywalna.

Oceniając stan noworodków w zależności od zastosowania glikokortykosteroidów wzięto pod uwagę częstość przebytych infekcji, co przedstawia rycina 40.

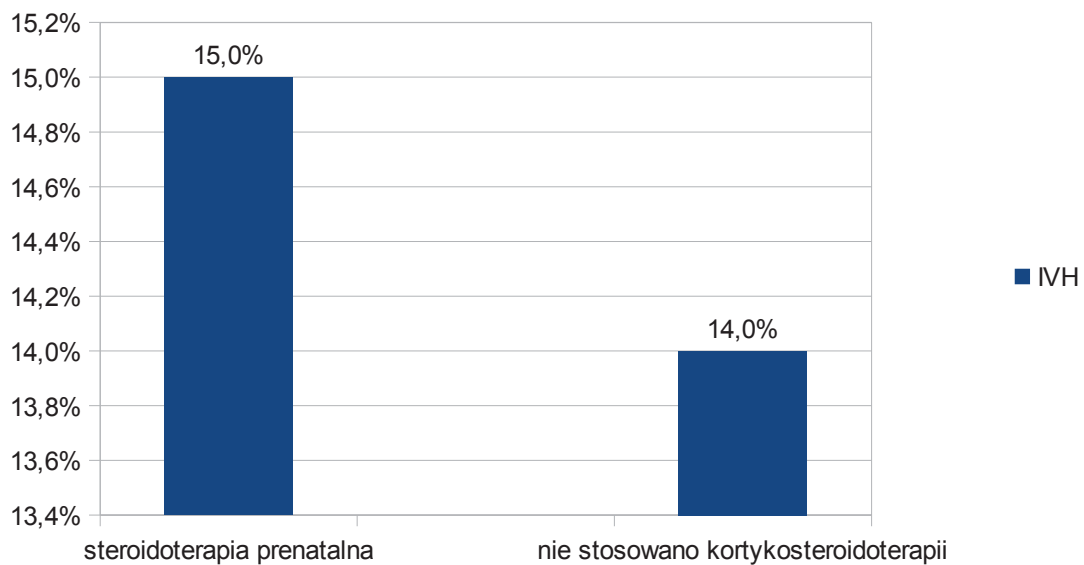
Ryc. 40. Infekcje układu oddechowego u wcześniaków w grupie badanej w zależności od profilaktycznego podawania glikokortykoidów.



Częstość występowania zakażeń układu oddechowego u noworodków w grupie badanej urodzonych po i bez zastosowania kortykosteroidoterapii w celu przyspieszenia dojrzwania płuc płodu była porównywalna.

Częstość występowania IVH w grupie badanej w zależności od zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami ilustruje rycina 41.

Ryc. 41. IVH u wcześniaków w zależności od zastosowania glikokortykosteroidów w grupie badanej.



Częstość występowania IVH była prawie jednakowa w przypadku profilaktycznego podawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu oraz gdzie nie stosowano tej profilaktyki.

5.3.3. Wpływ rozpoczęcia rutynowego zastosowania kortykosteroidów w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu po 1997 roku na umieralność, zachorowalność i stan noworodków wcześniaczych.

W badaniu uwzględniono rozpoczęcie rutynowego zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami w grupie badanej oraz jego wpływ na umieralność, zachorowalność noworodków oraz ich stan po urodzeniu. Profilaktyczne podawanie glikokortykoidów w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę umieralności okołoporodowej na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 69. Zastosowanie steroidoterapii prenatalnej w grupie badanej oraz jej wpływ na zmianę umieralności okołoporodowej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Umieralność wszystkich noworodków		Umieralność noworodków		Umieralność noworodków w grupie badanej	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
Wszystkie kategorie	Odsetek	46%	15%	32%	13%	32%	13%	17%
	Test χ^2		8,92		6,14			
	<i>p</i>		< 0,05		< 0,05		0,30	
	zmiany		obniżenie		obniżenie		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek	52%	50%	51%	36%	51%	36%	69%
	Test χ^2		0		1,05		0,20	
	<i>p</i>		0,95		0,31		0,65	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	44%	1%	9%	3%	9%	3%	0%
	Test χ^2		4,08		1,08		1,27	
	<i>p</i>		< 0,05		0,30		0,26	
	zmiany		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	

W ciągu 25 lat obserwowano obniżenie umieralności okołoporodowej, któremu nie towarzyszyło zastosowanie prenatalnej steroidoterapii.

Wpływ zastosowania steroidoterapii prenatalnej na zmianę odsetka późnych zgonów noworodkowych (tj. następujących po upływie 7 dób życia, lecz przed upływem 28 ukończonych dób życia) na przestrzeni 25 lat prezentuje poniższa tabela.

Tab. 70. Zastosowanie steroidoterapii prenatalnej w grupie badanej oraz jej wpływ na zmianę odsetka późnych zgonów noworodkowych.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Odsetek późnych zgonów wszystkich noworodków		Odsetek późnych zgonów noworodków		Odsetek późnych zgonów noworodków w grupie badanej	
		Grupa badana	Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
Wszystkie kategorie	Odsetek	46%	2%	6%	2%	6%	2%	2%
	Test χ^2		2,57		1,22		0	
	<i>p</i>		0,11		0,27		0,92	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek	52%	7%	12%	7%	12%	7%	8%
	Test χ^2		0,39		0,25		0,00	
	<i>p</i>		0,53		0,61		0,96	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	44%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Test χ^2							
	<i>p</i>							
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

W ciągu 25 lat odsetek późnych zgonów noworodków pozostawał na podobnym poziomie niezależnie od rozpoczęcia rutynowego zastosowania steroidoterapii prenatalnej na przestrzeni 25 lat.

Zmiany odsetka zachorowalności na RDS na przestrzeni 25 lat w zależności od zastosowania kortykosteroidoterapii przedstawia poniższa tabela.

Tab. 71. Zastosowanie steroidoterapii prenatalnej w grupie badanej oraz jej wpływ na zmiany odsetka zachorowalności na RDS w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Odsetek zachorowalności na RDS wszystkich noworodków		Odsetek zachorowalności noworodków na RDS		Odsetek zachorowalności noworodków na RDS w grupie badanej	
		Grupa badana	Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej, urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
Wszystkie kategorie	Odsetek	46%	33%	32%	43%	32%	43%	32%
	Test χ^2		0,01		1,50		1,5	
	<i>p</i>		0,9		0,22		0,22	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek	52%	69%	55%	71%	55%	71%	72%
	Test χ^2		1,15		1,04		0,01	
	<i>p</i>		0,28		0,31		0,94	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	44%	21%	19%	31%	19%	31%	13%
	Test χ^2		0,06		1,66		3,79	
	<i>p</i>		0,81		0,2		0,05	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

W ciągu 25 lat odsetek zachorowalności na RDS noworodków pozostawał na podobnym poziomie niezależnie od profilaktycznego podawania glikokortykoidów.

Zmiany odsetka zachorowalności na IVH na przestrzeni 25 lat w zależności od zastosowania kortykosteroidoterapii przedstawia poniższa tabela.

Tab. 72. Zastosowanie steroidoterapii prenatalnej w grupie badanej oraz jej wpływ na zmiany odsetka zachorowalności na IVH w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Odsetek zachorowalności na IVH wszystkich noworodków		Odsetek zachorowalności noworodków na IVH		Odsetek zachorowalności noworodków na IVH w grupie badanej	
		Grupa badana	Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej, urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
Wszystkie kategorie	Odsetek	46%	14%	17%	15%	17%	15%	17%
	Test χ^2		0,29		0,03		0,09	
	<i>p</i>		0,59		0,87		0,77	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek	52%	32%	39%	36%	30%	36%	39%
	Test χ^2		0,3		0,09		0,04	
	<i>p</i>		0,58		0,77		0,84	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	44%	8%	2%	6%	10%	6%	2%
	Test χ^2		2,21		0,33		1,04	
	<i>p</i>		0,14		0,57		0,31	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat odsetek zachorowalności na IVH noworodków pozostawał na podobnym poziomie bez zależności od zastosowania glikokortykoidów.

Zmiany odsetka zachorowalności na infekcje układu oddechowego wcześniaków na przestrzeni 25 lat w zależności od zastosowania kortykosteroidoterapii przedstawia poniższa tabela.

Tab. 73. Zastosowanie steroidoterapii prenatalnej w grupie badanej oraz jej wpływ na zmiany odsetka zachorowalności na infekcje układu oddechowego w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki i ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Odsetek zachorowalności na infekcje wszystkich noworodków		Odsetek zachorowalności noworodków na infekcje		Odsetek zachorowalności noworodków na infekcje w grupie badanej	
		Grupa badana	Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej, urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
Wszystkie kategorie	Odsetek	46%	41%	63%	46%	63%	46%	37%
	Test χ^2		9,49		3,87		0,7	
	<i>p</i>		< 0,05		< 0,05		0,40	
	zmiany		obniżenie		obniżenie		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek	52%	58%	82%	57%	82%	57%	55%
	Test χ^2		5,57		3,97		0,02	
	<i>p</i>		< 0,05		< 0,05		0,9	
	zmiany		obniżenie		obniżenie		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	44%	36%	43%	41%	43%	41%	33%
	Test χ^2		0,64		0,03		0,51	
	<i>p</i>		0,43		0,86		0,48	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Z powyższej tabeli wynika, że na przestrzeni 25 lat obserwowano obniżenie odsetka zachorowalności noworodków na infekcje układu oddechowego niezależnie od zastosowania steroidoterapii prenatalnej.

Zmiany w zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej oraz ich wpływ na zmianę stanu ogólnego wcześniaków ocenianego wg skali punktowej Virginii Apgar w pierwszej minucie życia na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 74. Zastosowanie steroidoterapii prenatalnej w grupie badanej oraz jej wpływ na zmiany stanu ogólnego noworodków wg punktacji Apgar w pierwszej minucie życia w grupie badanej.

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Virginii Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków		Odsetek noworodków w grupie badanej	
			Grupa badana	Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej, urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
Wszystkie kategorie	8-10 pkt.	Odsetek	46%	46%	35%	46%	35%	46%	47%
		Test χ^2		10,64		1,71		0,02	
		p		< 0,05		0,19		0,88	
		zmiany		zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	23%	30%	17%	30%	17%	28%	
		Test χ^2	1,12		2,36		1,64		
		p	0,29		0,12		0,2		
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	31%	35%	37%	35%	37%	25%	
		Test χ^2	0,44		0,04		1,8		
		p	0,51		0,84		0,18		
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Virginii Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków		Odsetek noworodków w grupie badanej	
				Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej, urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
< 32 tygodnia	8-10 pkt.	Odsetek	52%	11%	5%	21%	5%	21%	0%
		Test χ^2		0,63		2,95		3,13	
		p		0,43		0,09		0,08	
		zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek		29%	34%	29%	34%	29%	31%
		Test χ^2		0,11		0,07		0,02	
		p		0,74		0,79		0,9	
		zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek		60%	61%	50%	61%	50%	69%
		Test χ^2		0,01		0,37		1,03	
		p		0,92		0,54		0,31	
		zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Virginii Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków		Odsetek noworodków w grupie badanej	
			Grupa badana	Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej, urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
> 32 tygodnia	8-10 pkt.	Odsetek	44%	60%	55%	56%	55%	56%	63%
		Test χ^2		0,36		0,01		0,29	
		p		0,55		0,9		0,59	
		zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	21%	27%	13%	27%	13%	28%	
		Test χ^2	0,8		2,59		2,43		
		p	0,37		0,11		0,12		
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	19%	18%	31%	18%	31%	9%	
		Test χ^2	0,05		2,06		5,13		
		p	0,83		0,15		< 0,05		
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		zwiększenie		

W ciągu 25 lat odsetek noworodków wcześniaczych urodzonych w stanie ogólnym dobrym wzrósł niezależnie od rozpoczęcia profilaktycznego podawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu. Steroidoterapia prenatalna nie wywierała wpływu na stan ogólny noworodka.

Wpływ profilaktycznego podawania glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu na zmianę stanu ogólnego wcześniaków ocenianej wg punktacji Virginii Apgar w piątej minucie życia na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 75. Zastosowanie steroidoterapii prenatalnej w grupie badanej oraz jej wpływ na zmiany stanu ogólnego noworodków wg skali Apgar w piątej minucie życia w grupie badanej.

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Virginii Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków		Odsetek noworodków w grupie badanej	
			Grupa badana	Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej, urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
Wszystkie kategorie	8-10 pkt.	Odsetek	0%	63%	47%	59%	47%	59%	68%
		Test χ^2		5,69		2		0,91	
		p		< 0,05		0,16		0,34	
		zmiany		zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek		20%	23%	24%	23%	24%	15%
		Test χ^2		0,24		0,02		1,23	
		p		0,63		0,89		0,27	
		zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek		17%	30%	17%	30%	17%	17%
		Test χ^2		4,63		2,57		0,00	
		p		< 0,05		0,11		0,96	
		zmiany		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Virginii Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków		Odsetek noworodków w grupie badanej	
			Grupa badana	Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej, urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
< 32 tygodnia	8-10 pkt.	Odsetek	0%	32%	12%	36%	12%	36%	31%
		Test χ^2		3,62		3,53		0,07	
		p		0,06		0,06		0,79	
		zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek	18%	31%	21%	31%	21%	7%	
		Test χ^2	1,27		0,12		1,39		
		p	0,26		0,73		0,24		
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek	50%	57%	43%	57%	43%	62%	
		Test χ^2	0,13		0,54		0,94		
		p	0,72		0,46		0,33		
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Virginii Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków		Odsetek noworodków w grupie badanej	
			Grupa badana	Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej, urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
> 32 tygodnia	8-10 pkt	Odsetek	44%	75%	70%	69%	70%	69%	80%
		Test χ^2		0,48		0,01		1,2	
		p		0,49		0,94		0,27	
		zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt.	Odsetek		21%	17%	25%	17%	25%	18%
		Test χ^2		0,18		0,46		0,41	
		p		0,67		0,5		0,52	
		zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt.	Odsetek		4%	13%	6%	13%	6%	2%
		Test χ^2		3,22		0,95		0,63	
		p		0,07		0,33		0,43	
		zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat odsetek noworodków wcześniaczych urodzonych w stanie dobrym w piątej minucie życia wzrósł. Steroidoterapia prenatalna nie wywierała wpływu na stan ogólny noworodka.

Kortykosteroidoterapia w porodzie przedwczesnym oraz jej wpływ na zmianę poziomu glikemii u noworodków w pierwszej godzinie po urodzeniu na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 76. Zmiany stężenia glukozy w pierwszej minucie po urodzeniu w grupie badanej oraz kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami w grupie badanej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Glikemia wszystkich noworodków		Glikemia noworodków		Glikemia noworodków w grupie badanej	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii i prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
Wszystkie kategorie	Odsetek/Glikemia (mg%)	46%	57,8 ± 22,8	50,6 ± 19,5	56,6 ± 23,4	50,6 ± 19,5	56,6 ± 23,4	58,9 ± 19,7
	<i>p</i>		0,93		0,65		0,98	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek/Glikemia (mg%)	52%	65,2 ± 36,7	56,9 ± 21,2	64,7 ± 47,2	56,9 ± 21,2	64,7 ± 47,2	67,7 ± 27,5
	<i>p</i>		1,00		0,00		0,75	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/Glikemia (mg%)	44%	55,6 ± 16,6	46,9 ± 17,6	54,3 ± 16,9	46,9 ± 17,6	54,3 ± 16,9	56,5 ± 16,6
	<i>p</i>		0,07		0,67		0,70	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w stężeniu glukozy u noworodków, w tym niezależnie od zastosowania steroidoterapii.

Wpływ prenatalnego zastosowania kortykosteroidów w celu stymulacji dojrzewiania płuc płodu na zmianę stężenia leukocytów we krwi obwodowej w pierwszej dobie po urodzeniu pokazuje tabela 77.

Tab. 77. Zmiany stężenia leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu (μl) w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania steroidoterapii w grupie badanej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Stężenie leukocytów u wszystkich noworodków		Stężenie leukocytów u noworodków		Stężenie leukocytów noworodków w grupie badanej	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Z grupy badanej, urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii i prenatalnej	Z grupy kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
Wszystkie kategorie	Odsetek/liczba (μl)	46%	17109 \pm 14772	13781 \pm 7509	19396 \pm 20749	13781 \pm 7509	19396 \pm 20749	15003 \pm 5552
	<i>p</i>		0,92		0,44		0,80	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek/liczba (μl)	52%	22896 \pm 26460	16167 \pm 10971	26933 \pm 35843	16167 \pm 10971	26933 \pm 35843	18172 \pm 5548
	<i>p</i>		0,89		0,11		0,33	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/liczba (μl)	44%	15048 \pm 6124	12588 \pm 4170	16098 \pm 7023	12588 \pm 4170	16098 \pm 7023	14132 \pm 5293
	<i>p</i>		< 0,05		0,24		0,07	
	zmiany		zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w stężeniu leukocytów u noworodków w tym niezależnie od zastosowania steroidoterapii prenatalnej.

Wpływ zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami na zmianę wartości wskaźnika pH z krwi żyłnej noworodka w pierwszej godzinie po urodzeniu obrazuje poniższa tabela.

Tab. 78. Zmiany wartości wskaźnika pH z krwi żyłnej wcześniaka w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania kortykosteroidoterapii prenatalnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	pH wszystkich noworodków		pH noworodków		pH noworodków w grupie badanej	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
Wszystkie kategorie	Odsetek/wskaźnik pH	46%	7,253 ± 0,134	7,219 ± 0,122	7,265 ± 0,136	7,219 ± 0,122	7,265 ± 0,136	7,242 ± 0,134
	<i>p</i>		0,07		< 0,05		0,48	
	zmiany		Brak zmian		zwiększenie		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek/wskaźnik pH	52%	7,160 ± 0,206	7,103 ± 0,125	7,206 ± 0,207	7,103 ± 0,125	7,206 ± 0,207	7,113 ± 0,158
	<i>p</i>		0,44		0,89		0,24	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/wskaźnik pH	44%	7,273 ± 0,081	7,245 ± 0,103	7,292 ± 0,079	7,245 ± 0,103	7,292 ± 0,079	7,294 ± 0,080
	<i>p</i>		0,2		0,29		0,99	
	zmiany		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w wartości wskaźnika pH u noworodków. Jednak u noworodków po podaniu glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu odnotowano wyższą wartość wskaźnika pH.

Wpływ zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami na zmianę wartości czasu hospitalizacji na oddziale neonatologicznym na przestrzeni 25 lat obrazuje poniższa tabela.

Tab. 79. Zmiany czasu hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania steroidoterapii.

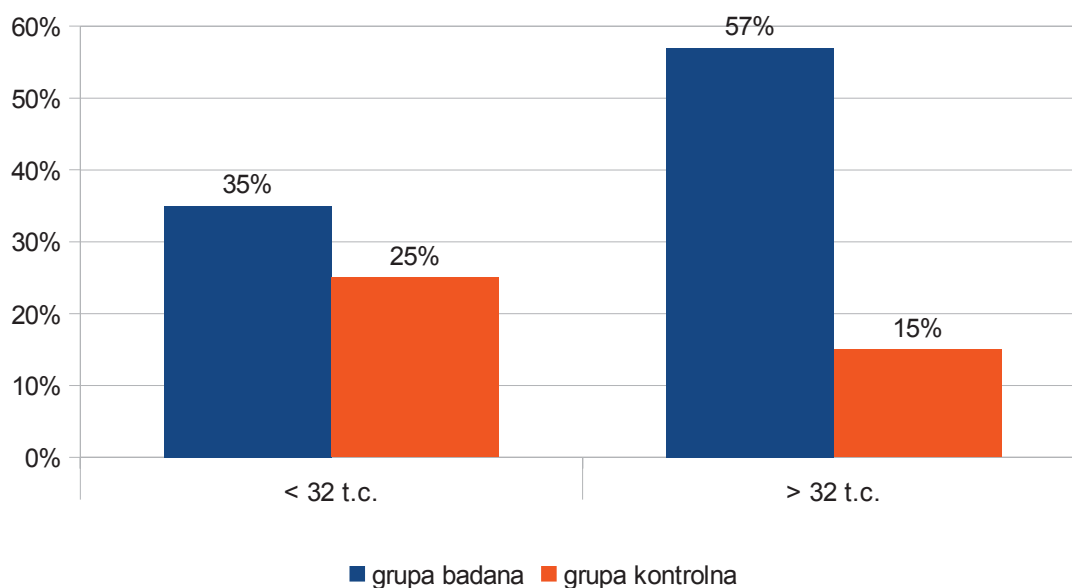
Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania steroidoterapii prenatalnej	Czas hospitalizacji wszystkich noworodków		Czas hospitalizacji noworodków		Czas hospitalizacji noworodków w grupie badanej	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	W grupie badanej urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	W grupie kontrolnej	urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej	urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej
Wszystkie kategorie	Odsetek/dni	46%	18,2 ± 18,1	27,8 ± 24,8	22,3 ± 16,8	27,8 ± 24,8	22,3 ± 16,8	14,8 ± 18,7
	<i>p</i>		< 0,05		0,75		< 0,05	
	zmiany		skrócenie		Brak zmian		wydłużenie	
< 32 tygodnia	Odsetek/dni	52%	24,1 ± 29,9	32,5 ± 32,8	27,3 ± 25,1	32,5 ± 32,8	27,3 ± 25,1	20,7 ± 35,1
	<i>p</i>		0,53		< 0,05		0,37	
	zmiany		Brak zmian		skrócenie		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/dni	44%	15,9 ± 9,9	24,3 ± 15,8	20,0 ± 11,2	24,3 ± 15,8	20,0 ± 11,2	12,8 ± 7,4
	<i>p</i>		< 0,05		< 0,05		< 0,05	
	zmiany		skrócenie		skrócenie		wydłużenie	

Na przestrzeni 25 lat zaobserwowano skrócenie czasu hospitalizacji noworodków wcześniaczych. Zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej nie towarzyszyło skrócenie czasu hospitalizacji, szczególnie w kategorii ciąż powyżej 32. tygodnia ciąży.

5.4.1. Analiza zastosowania antybiotykoterapii w badanych grupach.

Poddano analizie częstość zastosowania antybiotykoterapii w obu grupach w poszczególnych tygodniach ciąży. W grupie badanej antybiotykoterapię przez okres powyżej 5 dni zastosowano u 64 pacjentek (48%), w tym u 18 pacjentek przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży oraz u 46 pacjentek po ukończeniu 32. tygodnia ciąży. Odpowiednio w grupie kontrolnej antybiotykoterapię zastosowano u 27 pacjentek (20%), w tym u 18 pacjentek przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży i u 9 pacjentek po ukończeniu 32. tygodnia ciąży. Uzyskane dane pokazano w poniższej rycinie.

Ryc. 42. Odsetek zastosowania antybiotykoterapii w poszczególnych tygodniach ciąży w grupie badanej i kontrolnej.



Z powyższej ryciny wynika, że odsetek zastosowania antybiotykoterapii w grupie noworodków wcześniaczych, urodzonych w latach 2009-2013, przewyższał częstość zastosowania antybiotyków w grupie kontrolnej tylko w kategorii wiekowej ciąż powyżej 32. tygodnia (przed 32. tygodniem ciąży

- 35% vs. 25%; $\chi^2 = 1,53$, $p = 0,22$; po 32. tygodniu ciąży – 57% vs. 15%; $\chi^2 = 25,30$, $p < 0,05$).

Średni wiek ciążowy w grupie badanej u pacjentek, które urodziły po zastosowaniu antybiotykoterapii i bez tego leczenia przedstawiono w tabeli 80.

Tab. 80. Średni wiek ciąży w grupie badanej u pacjentek w zależności od zastosowania antybiotykoterapii.

Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia	Bez antybiotykoterapii
Średnia	32,0 tygodni	32,1 tygodni
Mediana	34,0 tygodni	34,0 tygodni
Odchylenie standardowe	24,2 dni	25,3 dni
Minimum	20,4 tygodni	22,0 tygodni
Maksimum	36,0 tygodni	36,0 tygodni
Liczba	64	68

Średni wiek ciąży u pacjentek, które urodziły po zastosowaniu antybiotykoterapii i bez tego leczenia, w grupie badanej, był porównywalny ($p = 0,14$).

Średni wiek ciążowy w grupie kontrolnej u pacjentek, które urodziły po zastosowaniu antybiotykoterapii oraz w przypadku, kiedy nie stosowano tego leczenia, przedstawiono w tabeli 81.

Tab. 81. Średni wiek ciąży w grupie kontrolnej u pacjentek w zależności od zastosowania antybiotykoterapii.

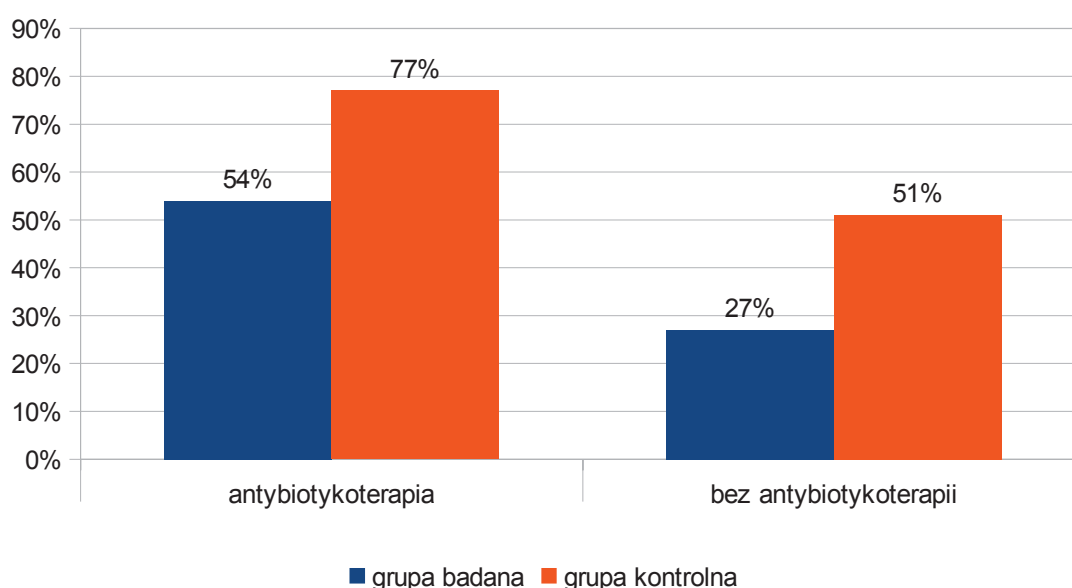
Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia	Bez antybiotykoterapii
Średnia	28,3 tygodni	30,3 tygodni
Mediana	27,0 tygodni	31,0 tygodni
Odchylenie standardowe	27,5 dni	27,3 dni
Minimum	23,0 tygodni	23,0 tygodni
Maksimum	37,0 tygodni	37,0 tygodni
Liczba	27	105

Średni wiek ciąży u pacjentek w grupie kontrolnej, które urodziły po zastosowaniu antybiotykoterapii był znacznie mniejszy niż u pacjentek bez odroczenia porodu ($p < 0,05$).

Na przestrzeni 25 lat zaobserwowano znaczny wzrost wieku ciążowego po zastosowaniu antybiotyków ($p < 0,05$).

Porównano częstość występowania infekcji dróg rodnych u matek w zależności od zastosowania antybiotyków. Dane te umieszczono na poniższej rycinie.

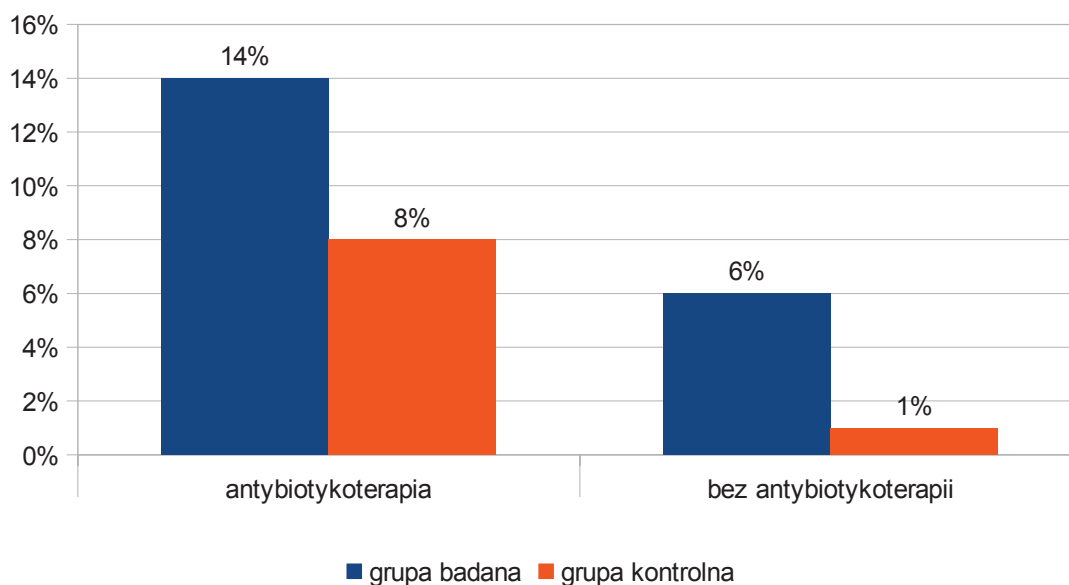
Ryc. 43. Infekcje dróg rodnych u pacjentek w grupie badanej oraz kontrolnej w zależności od zastosowania antybiotykoterapii.



W grupie badanej odsetek pacjentek z infekcją dróg rodnych, którym zastosowano antybiotykoterapię, znacznie przewyższał częstość występowania tych infekcji u pacjentek, które urodziły bez tego leczenia ($\chi^2 = 7,50, p < 0,05$). To zaobserwowano również w grupie kontrolnej ($\chi^2 = 5,18, p < 0,05$) Na przestrzeni ostatnich 25 lat odsetek pacjentek z infekcją dróg rodnych, którym podano antybiotyki pozostawał na podobnym poziomie ($\chi^2 = 3,07, p = 0,08$).

Odsetek infekcji dróg moczowych w obydwu grupach matek w zależności od zastosowania antybiotyków ilustruje poniższa rycina.

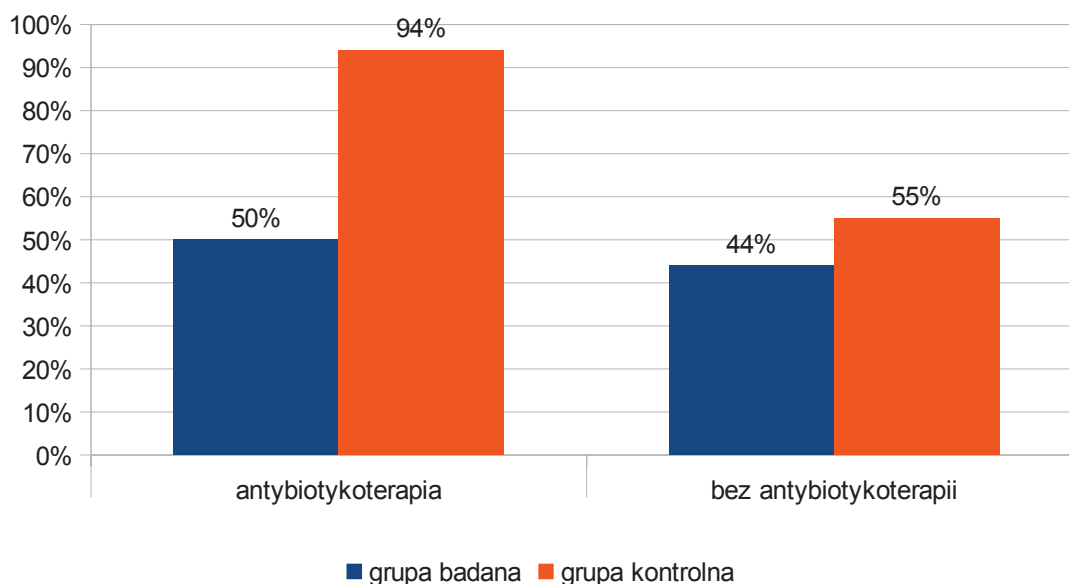
Ryc. 44. Infekcje dróg moczowych u pacjentek w grupie badanej oraz kontrolnej z uwzględnieniem antybiotykoterapii.



W grupie badanej odsetek pacjentek z infekcją dróg moczowych, którym przeprowadzono leczenie antybiotykami, był porównywalny do odsetka u pacjentek, które urodziły bez prenatalnej antybiotykoterapii ($\chi^2 = 1,77, p = 0,18$). Natomiast w grupie kontrolnej odsetek pacjentek ze stwierdzoną infekcją dróg moczowych, którym podawano antybiotyki, przewyższał odsetek pacjentek bez tego leczenia ($\chi^2 = 4,13, p < 0,05$). Na przestrzeni ostatnich 25 lat odsetek pacjentek z infekcją moczowych, którym podawano antybiotyki, pozostawał na podobnym poziomie ($\chi^2 = 0,56, p = 0,45$).

W analizowanych grupach ustalono infekcyjną etiologię porodu przedwczesnego. Rycina ilustruje infekcyjną etiologię porodu przedwczesnego w zależności od zastosowania antybiotyków w kategorii ciąż poniżej 32. tygodnia.

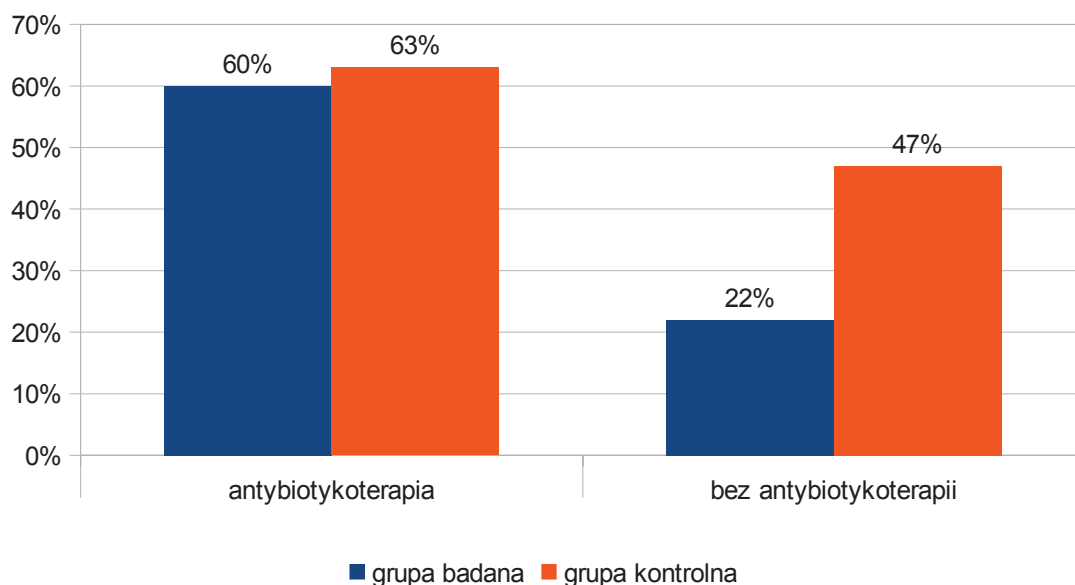
Ryc. 45. Etiologia infekcyjna porodu przedwczesnego u pacjentek po podawaniu antybiotyków i bez tego leczenia w grupie badanej oraz kontrolnej w ciążach poniżej 32. tygodnia.



W grupie kontrolnej rola czynnika infekcyjnego u pacjentek w wieku ciążowym poniżej 32. tygodnia, którym podawano antybiotyki była wyższa niż bez antybiotykoterapii ($\chi^2 = 8,33$, $p < 0,05$). Tego nie obserwowano w grupie badanej ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,78$). Z kolei w kategorii wiekowej ciąż poniżej 32. tygodnia na przestrzeni 25 lat liczba porodów o etiologii infekcyjnej po prenatalnej antybiotykoterapii obniżyła się ($\chi^2 = 7,09$, $p < 0,05$).

Poniższa rycina obrazuje infekcyjną etiologię porodu przedwczesnego w zależności od zastosowania antybiotyków w kategorii ciąż powyżej 32. tygodnia.

Ryc. 46. Etiologia porodu przedwczesnego u pacjentek po podawaniu antybiotyków i bez tego leczenia w grupie badanej i kontrolnej w ciążach powyżej 32. tygodnia.

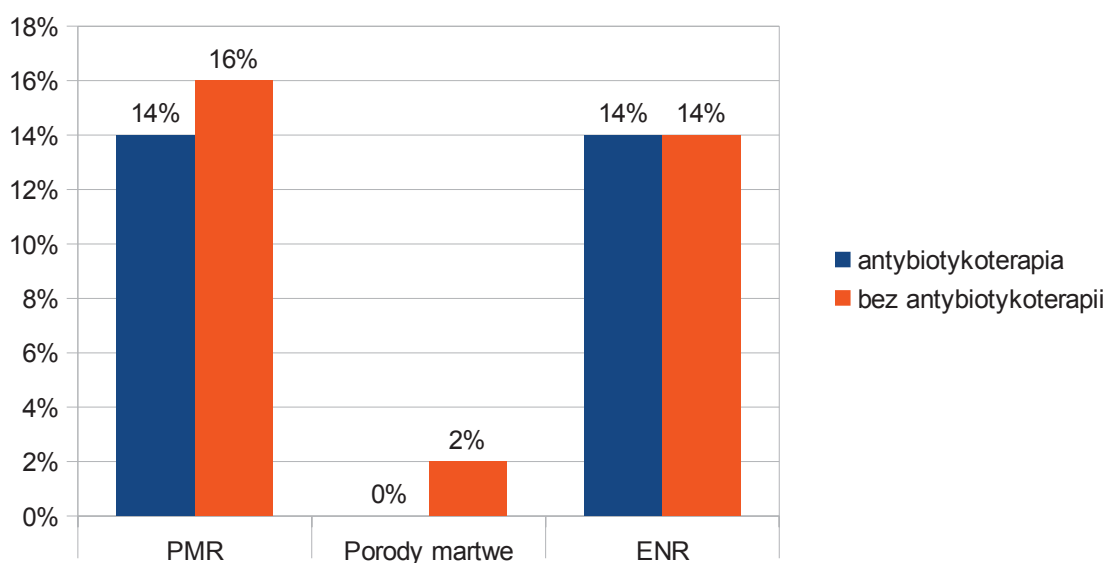


W grupie badanej rola czynnika infekcyjnego u pacjentek w wieku ciążowym powyżej 32. tygodnia, którym podawano antybiotyki była wyższa niż bez antybiotykoterapii ($\chi^2 = 10,39$, $p < 0,05$). Tego nie obserwowano w grupie kontrolnej ($\chi^2 = 0,67$, $p = 0,41$). W kategorii wiekowej ciąż powyżej 32. tygodnia na przestrzeni 25 lat liczba porodów o etiologii zakaźnej po prenatalnej antybiotykoterapii pozostawała na podobnym poziomie ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,90$).

5.4.2. Dane z pobytu noworodka, urodzonego po zastosowaniu prenatalnej antybiotykoterapii oraz bez jej użycia, w Klinice Neonatologii GUMed.

U pacjentek w zależności od zastosowania antybiotyków z obu grup przeanalizowano: porody martwe, ENR oraz PMR). Odsetek porodów martwych, ENR oraz PMR w grupie badanej noworodków wcześniaczych w zależności od antybiotykoterapii ilustruje rycina 47.

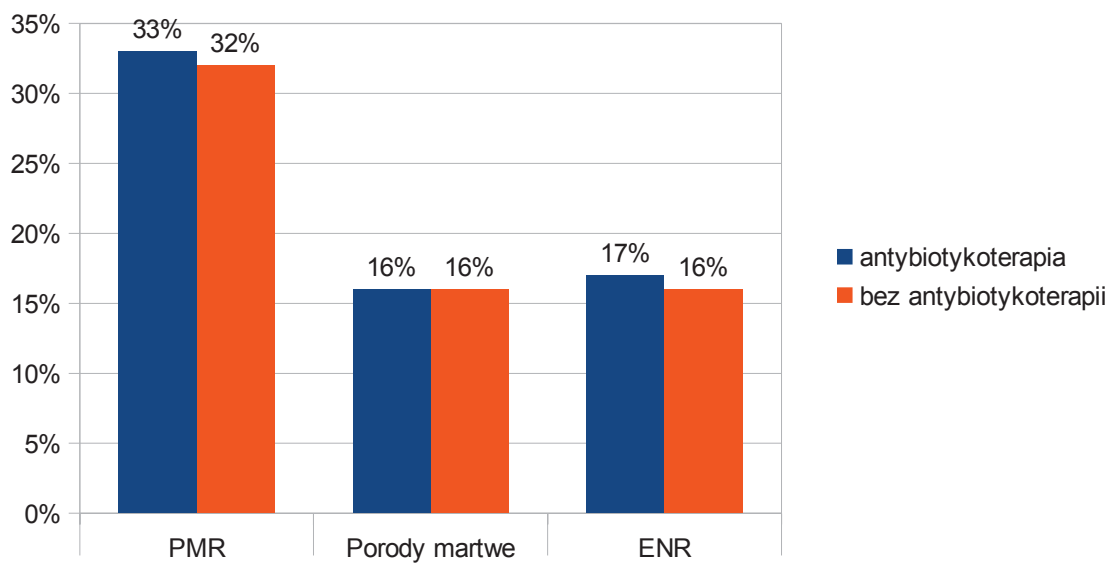
Ryc. 47. Współczynnik umieralności okołoporodowej u wcześniaków z grupy badanej w zależności od zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego.



Wartość PMR była porównywalna u noworodków, urodzonych po antybiotykoterapii i bez tego leczenia, w grupie badanej ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,86$).

Odsetek porodów martwych, ENR oraz PMR w grupie kontrolnej wcześniaków w zależności od zastosowania antybiotykoterapii umieszczono na poniższej rycinie.

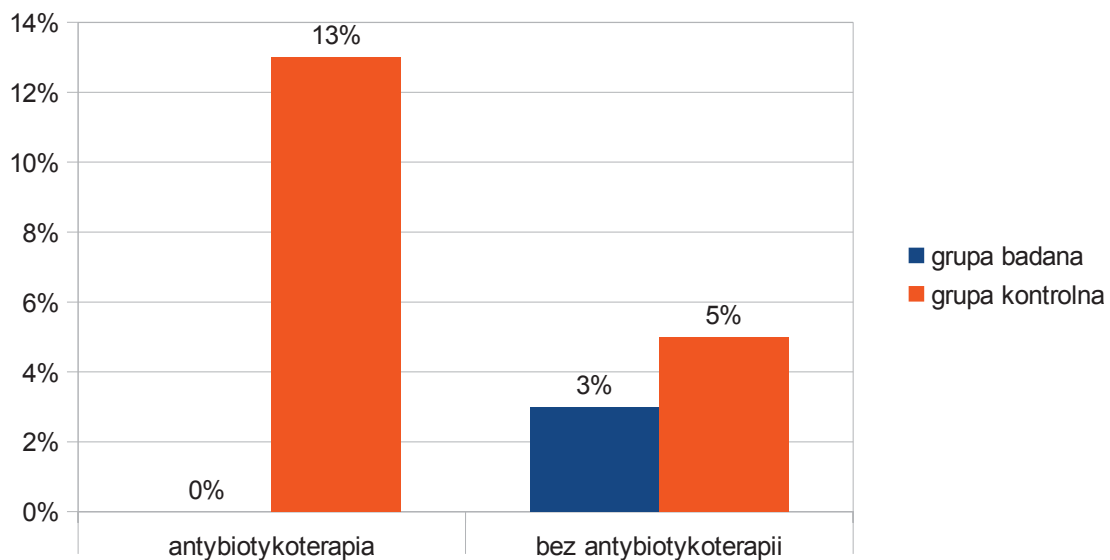
Ryc. 48. Współczynnik umieralności okołoporodowej u wcześniaków z grupy kontrolnej w zależności od zastosowania antybiotykoterapii.



Wartość PMR była porównywalna u noworodków, urodzonych po antybiotykoterapii i bez tego leczenia, w grupie kontrolnej ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,92$). W ciągu 25 lat wartość wskaźnika PMR u noworodków, którzy w okresie okołoporodowym otrzymywały antybiotykoterapię, pozostawała bez zmian ($\chi^2 = 3,01$, $p = 0,08$).

Odsetek późnych zgonów noworodków (tj. następujących po upływie 7 dób życia, lecz przed upływem 28 ukończonych dób życia) w grupie badanej i kontrolnej w zależności od zastosowania antybiotykoterapii przedstawia rycina 49.

Ryc. 49. Współczynnik późnych zgonów noworodkowych w grupie badanej i kontrolnej w zależności od użycia prenatalnej antybiotykoterapii.



Odsetek późnych zgonów noworodków istotnie się nie różnił w zależności od zastosowania antybiotykoterapii w okresie okołoporodowym w grupie badanej ($\chi^2 = 1,08$, $p = 0,30$) i kontrolnej ($\chi^2 = 1,52$, $p = 0,22$).

Średnią długość pobytu na oddziale noworodkowym w grupie badanej w zależności od antybiotykoterapii pokazuje tabela 82.

Tab. 82. Długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej w zależności od zastosowania antybiotykoterapii w okresie okołoporodowym.

Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia (dni)	Bez antybiotykoterapii (dni)
Średnia	21	17
Mediana	18	12
Odchylenie standardowe	17	19
Minimum	0	1
Maksimum	65	110
Liczba	64	68

Średnia długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej w zastosowania prenatalnej antybiotykoterapii wyniosła 21 dni, a w przypadku porodu bez ich użycia 17 dni. Wśród noworodków w grupie badanej najdłużej leżał noworodek z grupy badanej, urodzony po zastosowaniu antybiotykoterapii – 110 dni. W przypadku porodu bez użycia antybiotyków najdłuższy czas hospitalizacji wynosił 65 dni. Średnia długość hospitalizacji była porównywalna u noworodków, urodzonych po antybiotykoterapii i bez tego leczenia, w grupie badanej ($p = 0,54$).

Średnią długość pobytu na oddziale noworodkowym z grupy kontrolnej w kategorii ciąż poniżej 32. tygodnia ciąży w zależności od zastosowania antybiotyków pokazuje tablica 83.

Tab. 83. Długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie kontrolnej w wieku ciążowym poniżej 32. tygodnia w zależności od zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego.

Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia (dni)	Bez antybiotykoterapii (dni)
Średnia	34	31
Mediana	36	11
Odchylenie standardowe	28	34
Minimum	1	0
Maksimum	69	109
Liczba	18	54

W grupie kontrolnej średnia długość hospitalizacji u noworodków o dojrzałości poniżej 32. tygodnia ciąży w przypadku zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego wynosiła – 34 dni, przy odchyleniu standardowym 28 dni, co było porównywalne ze średnią długością tego wskaźnika w przypadku porodu bez tego leczenia (31 ± 34 dni).

Średnią długość pobytu na oddziale noworodkowym w grupy kontrolnej w kategorii ciąż powyżej 32. tygodnia ciąży w zależności od zastosowania antybiotyków pokazuje tabela 84.

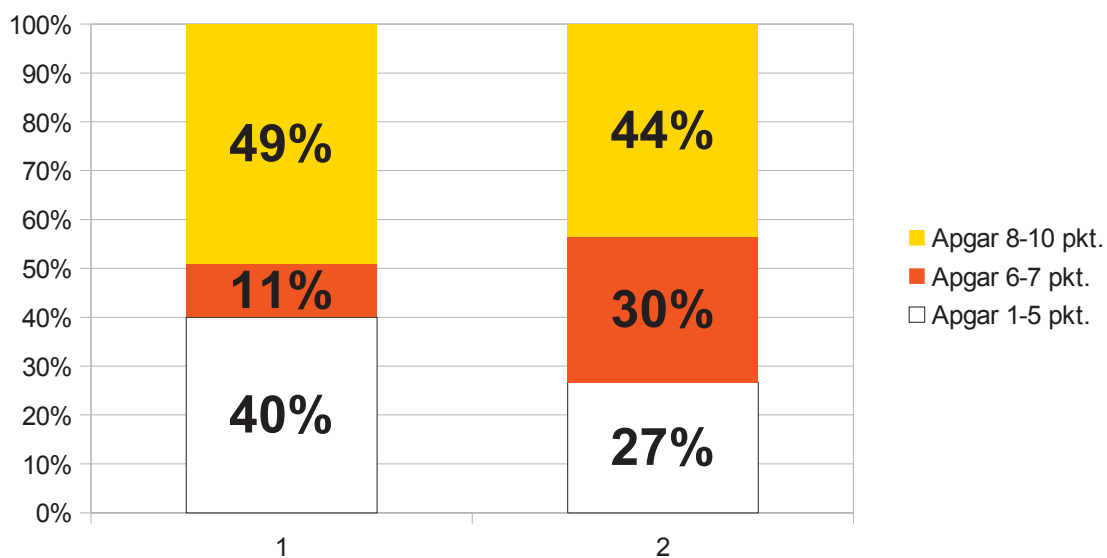
Tab. 84. Długość hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie kontrolnej w wieku ciążowym powyżej 32. tygodnia w zależności od zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego.

Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia (dni)	Bez antybiotykoterapii (dni)
Średnia	18	25
Mediana	15	20
Odchylenie standardowe	15	16
Minimum	4	6
Maksimum	48	64
Liczba	9	51

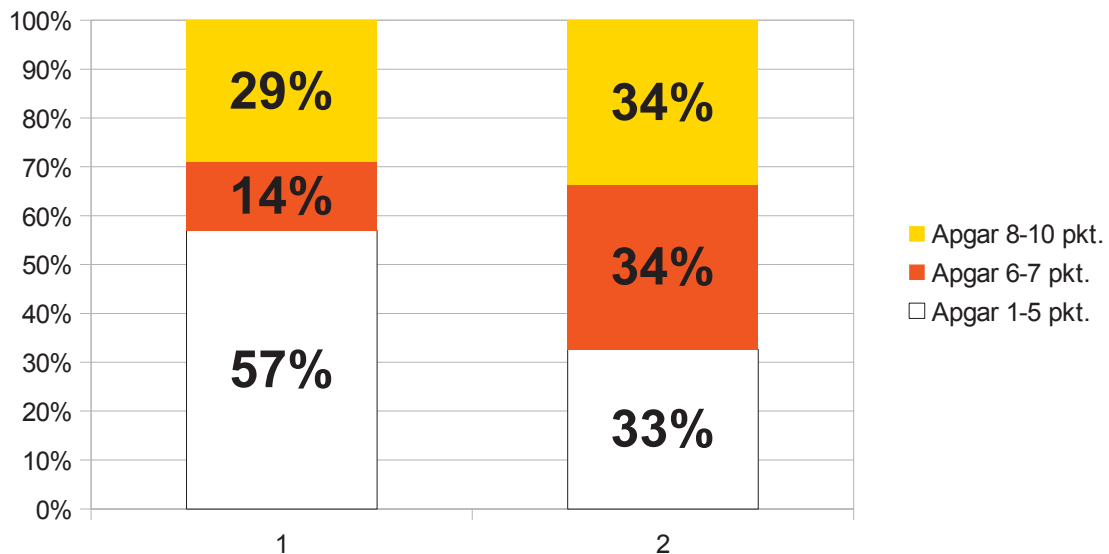
W grupie kontrolnej średnia długość hospitalizacji u noworodków o dojrzałości powyżej 32. tygodnia ciąży w przypadku zastosowania leczenia przeciwbakteryjnego wynosiła – 18 dni, przy odchyleniu standardowym 15 dni. Natomiast średnia długość tego wskaźnika w przypadku porodu bez tego leczenia (25 ± 16 dni) była znacznie dłuższa.

Stan ogólny noworodków wg punktacji Apgar w pierwszej minucie życia w zależności od zastosowania agonistów antybiotyków przedstawiają ryciny 50.

Ryc. 50. Ocena stanu ogólnego wg skali Apgar w pierwszej minucie życia w grupie badanej z uwzględnieniem prenatalnego leczenia antybakteryjnego.



Ryc. 51. Ocena stanu ogólnego wg skali Apgar w pierwszej minucie życia w grupie kontrolnej z uwzględnieniem zastosowania prenatalnej antybiotykoterapii.



Z powyższych rycin wynika, że stan ogólny noworodka wcześniaczego w grupie kontrolnej i badanej nie zależał od leczenia antybiotykami w okresie okołoporodowym. Z wyjątkiem obniżenia się odsetka wcześniaków z stanie zadowalającym w grupie badanej po zastosowaniu prenatalnej antybiotykoterapii ($\chi^2 = 4,23, p < 0,05$).

Na przestrzeni 25 lat przy leczeniu antybiotykami stan ogólny noworodka pozostawał na podobnym poziomie.

Średnie stężenie leukocytów w grupie badanej noworodków urodzonych przed 32. tygodniem trwania ciąży po zastosowaniu antybiotykoterapii oraz w przypadku, kiedy nie stosowano tego leczenia pokazuje tabela 85.

Tab. 85. Stężenie leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu w grupie badanej u noworodków o dojrzałości poniżej 32. tygodnia ciąży w zależności od odroczonego czasu porodu.

Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia (/μl)	Bez antybiotykoterapii (/μl)
Średnia	29190	19560
Mediana	12400	15310
Odchylenie standardowe	40003	16118
Minimum	4370	7700
Maksimum	130360	78000
Liczba	18	33

Średnie stężenie leukocytów we krwi obwodowej u noworodków o dojrzałości poniżej 32. tygodnia ciąży, urodzonych po zastosowaniu prenatalnego leczenia antybakteryjnego i bez tego leczenia w grupie badanej, była porównywalna ($p = 0,65$).

Średnie stężenie leukocytów w grupie badanej noworodków urodzonych po 32. tygodniu trwania ciąży po zastosowaniu antybiotykoterapii oraz w przypadku, kiedy nie stosowano tego leczenia pokazuje tabela 86.

Tab. 86. Stężenie leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu w grupie badanej u noworodków o dojrzałości powyżej 32. tygodnia ciąży w zależności od odroczonego czasu porodu.

Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia (/μl)	Bez antybiotykoterapii (/μl)
Średnia	16850	14140
Mediana	16000	13540
Odchylenie standardowe	6781	5649
Minimum	8350	3500
Maksimum	33900	29150
Liczba	46	35

Średnie stężenie leukocytów we krwi obwodowej u noworodków o dojrzałości powyżej 32. tygodnia ciąży, urodzonych po zastosowaniu prenatalnego leczenia antybakteryjnego znacznie przewyższało stężenie leukocytów u noworodków w grupie badanej bez okołoporodowej antybiotykoterapii ($p < 0,05$).

Średnie stężenie leukocytów w grupie kontrolnej noworodków urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii oraz w przypadku, kiedy nie stosowano tego leczenia, przedstawiono w tabeli 87.

Tab. 87. Stężenie leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu w grupie kontrolnej u noworodków w zależności od prenatalnej antybiotykoterapii.

Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia (/μl)	Bez antybiotykoterapii (/μl)
Średnia	17300	12420
Mediana	12750	11300
Odchylenie standardowe	11962	5341
Minimum	5900	4900
Maksimum	48000	31200
Liczba	27	105

Średnie stężenie leukocytów u noworodków, urodzonych po leczeniu antybiotykami w grupie kontrolnej wynosiła – 17300/μl, przy odchyleniu standardowym 11962/μl. Najniższe stężenie leukocytów we krwi obwodowej w grupie noworodków, urodzonych po antybiotykoterapii, wynosiło 5900/μl, a najwyższe 48000/μl. W przypadku porodu przedwczesnego bez prenatalnej antybiotykoterapii odpowiednio średnie stężenie leukocytów wynosiło 12420/μl, przy odchyleniu standardowym 5341/μl. Najniższe stężenie leukocytów wynosiło 4900/μl, a najwyższe 31200/μl. Stężenie leukocytów było zbliżone w grupie kontrolnej w przypadku porodu po zastosowaniu antybiotykoterapii i bez tego leczenia ($p = 0,50$).

Ponadto na przestrzeni 25 lat u noworodków, urodzonych po zastosowaniu antybiotyków w okresie okołoporodowym, stężenie leukocytów pozostawało podobnym poziomie ($p = 0,42$).

U wszystkich wcześniaków oceniono wartość wskaźnika pH z krwi żyłnej w pierwszej godzinie po urodzeniu. Średnią wartość wskaźnika pH w grupie badanej w zależności od zastosowania w okresie okołoporodowym leczenia antybiotykami pokazuje tabela 88.

Tab. 88. Wartość pH w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie badanej u noworodków, urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii i bez tego leczenia.

Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia	Bez antybiotykoterapii
Średnia	7,25	7,25
Mediana	7,28	7,28
Odchylenie standardowe	0,15	0,13
Minimum	6,76	6,83
Maksimum	7,43	7,47
Liczba	64,00	68,00

Średnia wartość pH u noworodków, urodzonych po zastosowaniu antybiotyków w grupie badanej wynosiła 7,25, przy odchyleniu standardowym 0,15. Najniższa wartość wskaźnika w grupie noworodków urodzonych po prenatalnej antybiotykoterapii wynosiła 6,76, a najwyższa 7,43. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego bez antybiotykoterapii odpowiednio średnie pH wynosiło – 7,25, przy odchyleniu standardowym 0,13. Najniższa wartość pH wynosiła 6,83, a najwyższa 7,47. Wartość pH była zbliżona w grupie badanej w przypadku po antybiotykoterapii i bez tego leczenia ($p = 0,34$).

Średnie pH w grupie kontrolnej w zależności od prenatalnej antybiotykoterapii pokazuje tabela 89.

Tab. 89. pH w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie kontrolnej u noworodków urodzonych po i bez terapii antybakteryjnej.

Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia	Bez antybiotykoterapii
Średnia	7,22	7,22
Mediana	7,26	7,21
Odchylenie standardowe	0,12	0,13
Minimum	6,99	6,88
Maksimum	7,36	7,43
Liczba	27,00	105,00

Średnia wartość pH u noworodków, urodzonych po zastosowaniu antybiotyków w grupie kontrolnej wynosiła 7,22, przy odchyleniu standardowym 0,12. Najniższa wartość wskaźnika w grupie noworodków urodzonych po okołoporodowej antybiotykoterapii wynosiła 6,99, a najwyższa 7,36. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego bez prenatalnej antybiotykoterapii odpowiednio średnie pH wynosiło – 7,22, przy odchyleniu standardowym 0,13. Najniższa wartość pH wynosiła 6,88, a najwyższa 7,43. Wartość pH była zbliżona w grupie kontrolnej w przypadku porodu po i bez okołoporodowego użycia antybiotyków ($p = 0,06$).

Ponadto na przestrzeni 25 lat u noworodków, urodzonych po zastosowaniu antybiotyków, wartość wskaźnika pH pozostawała podobnym poziomie ($p = 0,59$).

U wszystkich wcześniaków oceniono stężenie glukozy w krwi żyłnej w pierwszej godzinie po urodzeniu. Średnią glikemię w grupie badanej w zależności od leczenia antybiotykami obrazuje tabela 90.

Tab. 90. Stężenie glukozy w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie badanej u noworodków urodzonych po zastosowaniu prenatalnej antybiotykoterapii oraz bez tego leczenia.

Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia (mg/dl)	Bez antybiotykoterapii (mg/dl)
Średnia	51,2	61,3
Mediana	47,0	57,0
Odchylenie standardowe	14,2	26,2
Minimum	19,0	28,0
Maksimum	76,0	185,0
Liczba	64,0	68,0

Średnie stężenie glukozy u noworodków, urodzonych po zastosowaniu antybiotyków w grupie badanej, wynosiło 51,2 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 14,2 mg/dl. W przypadku porodu przedwczesnego bez tego leczenia odpowiednio średnie stężenie glukozy wynosiło 61,3 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 26,2 mg/dl. Poziom glikemii był zbliżony w grupie badanej w przypadku porodu po zastosowaniu i bez zastosowania prenatalnej antybiotykoterapii ($p = 0,09$).

Średnią glikemię w grupie kontrolnej noworodków urodzonych po zastosowaniu okołoporodowej antybiotykoterapii oraz w przypadku, kiedy nie stosowano antybiotyków, przedstawiono w tabelicy 91.

Tab. 91. Stężenie glukozy w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie kontrolnej u noworodków urodzonych po prenatalnej antybiotykoterapii i bez tego leczenia.

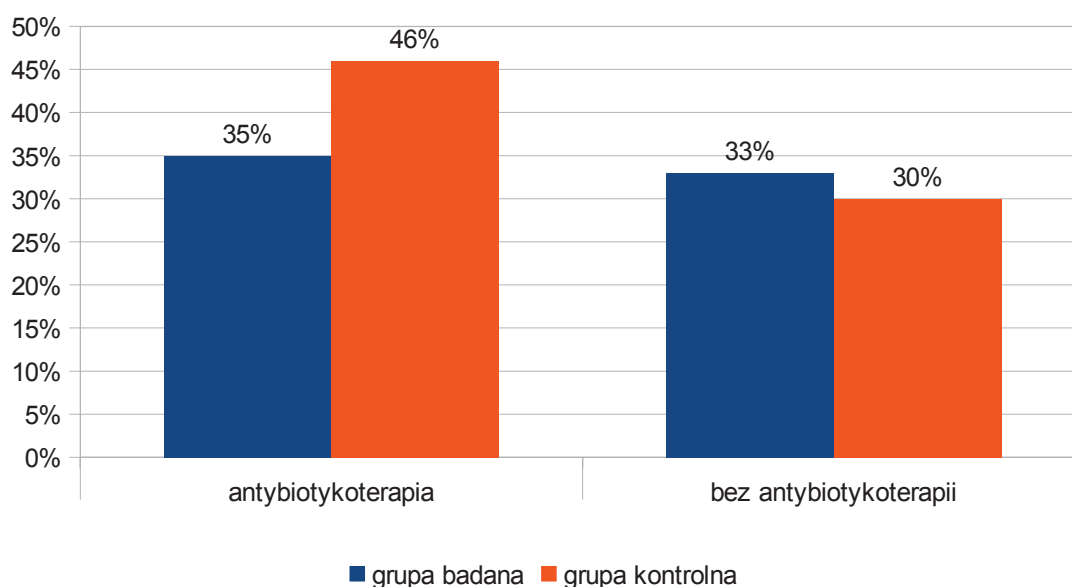
Wyszczególnienie	Antybiotykoterapia (mg/dl)	Bez antybiotykoterapii (mg/dl)
Średnia	59,6	50,1
Mediana	60,0	46,0
Odchylenie standardowe	25,0	17,8
Minimum	12,0	22,0
Maksimum	94,0	90,0
Liczba	27,0	105,0

Średnie stężenie glukozy u noworodków, urodzonych po zastosowaniu antybiotyków w grupie kontrolnej wynosiło 59,6 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 25,0 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy w grupie noworodków urodzonych po okołoporodowej antybiotykoterapii wynosiło 12,0 mg/dl, a najwyższe 94,0 mg/dl. W przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego bez prenatalnej antybiotykoterapii odpowiednio średnie stężenie glukozy wynosiło 50,1 mg/dl, przy odchyleniu standardowym 17,8 mg/dl. Najniższe stężenie glukozy wynosiło 22,0 mg/dl, a najwyższe 90,0 mg/dl. Poziom glikemii był zbliżony w grupie kontrolnej w przypadku porodu po użyciu antybiotyków i bez ich zastosowania ($p = 0,47$).

Ponadto na przestrzeni 25 lat u noworodków, urodzonych po zastosowaniu antybiotyków, poziom glikemii pozostawał podobnym poziomie ($p = 0,47$).

Zachorowalność okołoporodowa noworodków na RDS w obydwu grupach w zależności od zastosowania antybiotyków przedstawia poniższa rycina.

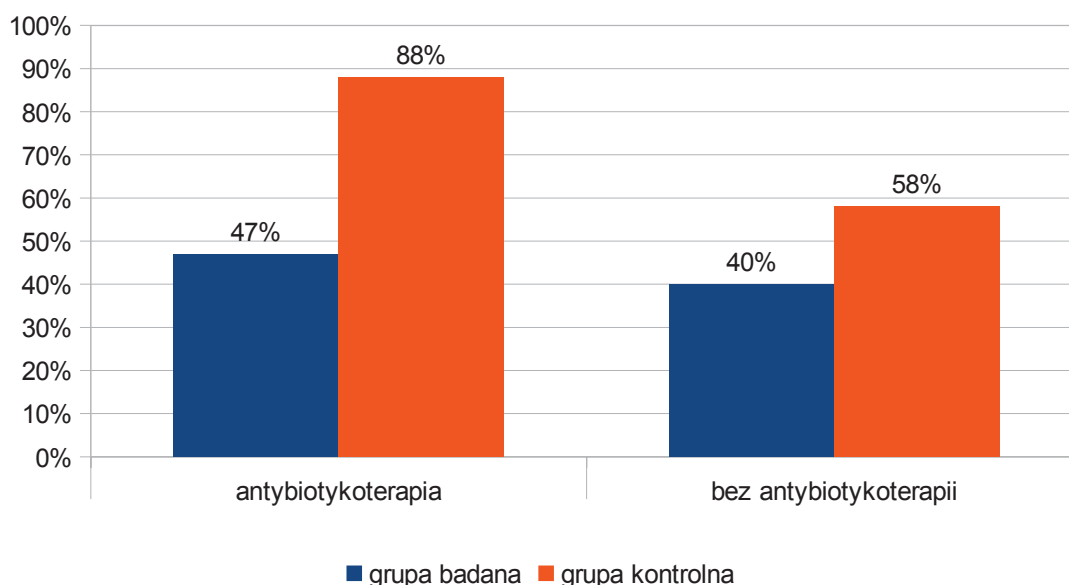
Ryc. 52. RDS u noworodków wcześniaczych w grupie badanej oraz kontrolnej w zależności od zastosowania prenatalnej antybiotykoterapii w grupie badanej i kontrolnej.



Z powyższej ryciny wynika, że liczba przypadków RDS w grupie noworodków, urodzonych w latach 2009-2013 po antybiotykoterapii, była zbliżona do zachorowalności u wcześniaków bez leczenia antybakteryjnego (35% vs. 33%; $\chi^2 = 0,04$, $p = 0,85$). Częstość występowania RDS w ciągu 25 lat nie obniżała się w grupie wcześniaków leczonych antybiotykami ($\chi^2 = 0,47$, $p = 0,49$).

Oceniając stan noworodków w zależności od okołoporodowego zastosowania antybiotykoterapii wzięto pod uwagę częstość przebytych infekcji układu oddechowego, co przedstawia rycina 53.

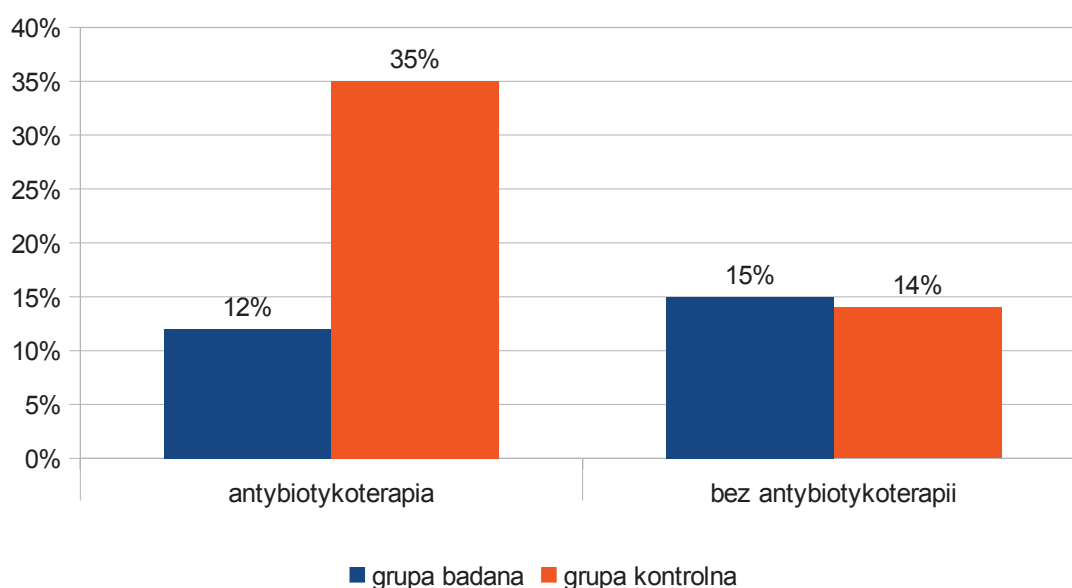
Ryc. 53. Infekcje układu oddechowego u wcześniaków w grupie badanej i kontrolnej w zależności od zastosowania antybiotykoterapii.



Z powyższej ryciny wynika, że zachorowalność na infekcje układu oddechowego u wcześniaków urodzonych po prenatalnej antybiotykoterapii na przestrzeni 25 lat obniżyła się z 88% w grupie kontrolnej do 47% w grupie badanej ($\chi^2 = 8,06$, $p < 0,05$). Podobnie obniżyła się częstość występowania zakażeń układu oddechowego u noworodków w grupie kontrolnej urodzonych bez antybiotykoterapii ($\chi^2 = 5,52$, $p < 0,05$). Potwierdza to ogólną tendencję spadku tej zachorowalności w ciągu 25 lat opisaną wcześniej w rozdziale 4.4.3.2. Liczba przypadków infekcji noworodków nie zależała od zastosowania prenatalnej antybiotykoterapii w grupie badanej ($\chi^2 = 0,49$, $p = 0,48$).

Częstość występowania IVH w grupie badanej i kontrolnej w zależności od zastosowania antybiotykoterapii ilustruje rycina 54.

Ryc. 54. IVH u wcześniaków w zależności od zastosowania antybiotyków w grupie badanej i kontrolnej.



Z powyższej ryciny wynika, że liczba przypadków IVH w grupie noworodków, urodzonych w latach 2009-2013 po antybiotykoterapii, była zbliżona do zachorowalności u wcześniaków bez leczenia antybakteryjnego (12% vs. 15%; $\chi^2 = 0,14$, $p = 0,71$). Natomiast w grupie kontrolnej zachorowalność na IVH po zastosowaniu antybiotykoterapii znacznie przewyższała częstość występowania tego powikłania u noworodków, matki których nie otrzymywały antybiotyków (35% vs. 14%; $\chi^2 = 4,15$, $p < 0,05$). Częstość występowania IVH w ciągu 25 lat obniżyła się w grupie wcześniaków leczonych antybiotykami ($\chi^2 = 3,98$, $p < 0,05$).

5.4.3. Wpływ zmian w zastosowaniu antybiotykoterapii okołoporodowej na umieralność, zachorowalność i stan noworodków wcześniaczych.

W badaniu uwzględniono zmiany, które zaszły w częstotliwości zastosowania okołoporodowej antybiotykoterapii w grupie badanej oraz kontrolnej oraz ich wpływ na umieralność, zachorowalność noworodków oraz ich stan po urodzeniu. Zmiany w zastosowaniu antybiotykoterapii w porodzie przedwczesnym oraz ich wpływ na zmianę umieralności okołoporodowej na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 92. Zmiany w zastosowaniu antybiotykoterapii oraz umieralności okołoporodowej w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Umieralność wszystkich noworodków		Umieralność noworodków urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		Umieralność noworodków urodzonych bez użycia antybiotykoterapii	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	35%	20%	15%	32%	14%	33%	16%	32%
	Test χ^2	6,28		8,92		3,01		5,52	
	<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,08		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		obniżenie		Brak zmian		obniżenie	
< 32 tygodnia	Odsetek	36%	28%	50%	51%	40%	44%	56%	54%
	Test χ^2	0,64		0,00		0,05		0,01	
	<i>p</i>	0,43		0,95		0,82		0,92	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	35%	11%	1%	9%	4%	22%	0%	9%
	Test χ^2	9,55		4,08		2,73		4,28	
	<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,1		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		obniżenie		Brak zmian		obniżenie	

W ciągu 25 lat zaobserwowano wzrost odsetka zastosowania antybiotykoterapii okołoporodowej niezależnie od wieku ciążowego głównie kosztem kategorii ciąż powyżej 32. tygodnia. Z powyższej tabeli wynika, że w ciągu 25 lat udało się obniżyć umieralność okołoporodową, czemu nie towarzyszyło zastosowanie antybiotykoterapii.

Wpływ zastosowania antybiotykoterapii okołoporodowej na zmianę odsetka późnych zgonów noworodkowych (tj. następujących po upływie 7 dób życia, lecz przed upływem 28 ukończonych dób życia) na przestrzeni 25 lat prezentuje poniższa tabela.

Tab. 93. Zmiany w późnych zgonach noworodkowych w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania leczenia antybakteryjnego.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Późne zgony wszystkich noworodków		Późne zgony noworodków urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		Późne zgony noworodków urodzonych bez użycia antybiotykoterapii	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	35%	20%	2%	6%	0%	13%	3%	5%
	Test χ^2	6,28		2,57		4,48		0,45	
	<i>p</i>	< 0,05		0,11		< 0,05		0,5	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		obniżenie		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek	36%	28%	7%	12%	0%	17%	11%	10%
	Test χ^2	0,64		0,39		1,69		0,01	
	<i>p</i>	0,43		0,53		0,19		0,94	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	35%	11%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Test χ^2	9,55							
	<i>p</i>	< 0,05							
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

W ciągu 25 lat odsetek późnych zgonów noworodków pozostawał na podobnym poziomie. Przy zastosowaniu antybiotykoterapii okołoporodowej odsetek późnych zgonów noworodkowych uległ obniżeniu.

Zmiany zachorowalności na RDS na przestrzeni 25 lat na tle leczenia antybakteryjnego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 94. Zmiany w zachorowalności na RDS w grupie badanej oraz kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania antybiotykoterapii.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Zachorowalność na RDS wszystkich noworodków		Zachorowalność noworodków na RDS urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		Zachorowalność noworodków na RDS urodzonych bez użycia antybiotykoterapii	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	35%	20%	33%	32%	35%	46%	33%	30%
	Test χ^2	6,28		0,01		0,47		0,16	
	<i>p</i>	< 0,05		0,9		0,49		0,69	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek	36%	28%	69%	55%	67%	71%	71%	50%
	Test χ^2	0,64		1,15		0,04		1,68	
	<i>p</i>	0,43		0,28		0,84		0,19	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	35%	11%	21%	19%	24%	38%	20%	18%
	Test χ^2	9,55		0,06		0,56		0,02	
	<i>p</i>	< 0,05		0,81		0,46		0,89	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

W ciągu 25 lat zachorowalność na RDS noworodków pozostawała na podobnym poziomie niezależnie od zastosowania antybiotykoterapii.

Zmiany zachorowalności na IVH na przestrzeni 25 lat na tle antybiotykoterapii okołoporodowej przedstawia poniższa tabela.

Tab. 95. Zmiany w zachorowalności na IVH w grupie badanej oraz kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania antybiotykoterapii prenatalnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Zachorowalność na IVH wszystkich noworodków		Zachorowalność noworodków na IVH urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		Zachorowalność noworodków na IVH urodzonych bez zastosowania antybiotykoterapii	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	35%	20%	14%	17%	12%	35%	15%	14%
	Test χ^2	6,28		0,29		3,98		0,01	
	<i>p</i>	< 0,05		0,59		< 0,05		0,91	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		obniżenie		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek	36%	28%	32%	39%	22%	55%	38%	33%
	Test χ^2	0,64		0,3		2,15		0,07	
	<i>p</i>	0,43		0,58		0,14		0,79	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	35%	11%	8%	2%	8%	25%	7%	2%
	Test χ^2	9,55		2,21		1,64		0,82	
	<i>p</i>	< 0,05		0,14		0,2		0,36	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat zachorowalność na IVH noworodków pozostawała na podobnym poziomie. Jednak po zastosowaniu prenatalnej antybiotykoterapii stwierdzono obniżenie zachorowalności na IVH.

Zmiany zachorowalności na infekcje układu oddechowego wcześniaków na przestrzeni 25 lat na tle antybiotykoterapii okołoporodowej przedstawia poniższa tabela.

Tab. 96. Zmiany w zachorowalności na infekcje układu oddechowego w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania antybiotykoterapii.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Zachorowalność na infekcje wszystkich noworodków		Zachorowalność noworodków na infekcje urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		Zachorowalność noworodków na infekcje urodzonych bez zastosowania antybiotykoterapii	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek	35%	20%	41%	63%	47%	88%	40%	58%
	Test χ^2	6,28		9,49		8,06		4,96	
	<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		< 0,05		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		obniżenie		obniżenie		obniżenie	
< 32 tygodnia	Odsetek	36%	28%	58%	82%	56%	100%	59%	76%
	Test χ^2	0,64		5,57		6,59		1,78	
	<i>p</i>	0,43		< 0,05		< 0,05		0,18	
	zmiany	Brak zmian		obniżenie		obniżenie		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek	35%	11%	36%	43%	44%	75%	33%	41%
	Test χ^2	9,55		0,64		2,33		0,67	
	<i>p</i>	< 0,05		0,43		0,13		0,41	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Z powyższej tabeli wynika, że na przestrzeni 25 lat obserwowano obniżenie zachorowalności noworodków na infekcje układu oddechowego jak podczas stosowania prenatalnej antybiotykoterapii tak i bez jej użycia.

Zmiany w zastosowaniu antybiotykoterapii w porodzie przedwczesnym oraz jej wpływ na zmianę stanu ogólnego wcześniaków ocenianego w skali punktowej Apgar w pierwszej minucie po urodzeniu na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 97. Zmiany stanu ogólnego noworodków wg skali punktowej Virginii Apgar w pierwszej minucie życia w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania antybiotykoterapii okołoporodowej.

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		Odsetek noworodków urodzonych bez użycia antybiotykoterapii	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	8-10 pkt	Odsetek	35%	20%	46%	35%	49%	29%	44%	34%
		Test χ^2	6,28		10,64		1,63		1,52	
		<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,2		0,22	
		zmiany	zwiększenie		zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt	Odsetek	36%	28%	23%	30%	11%	14%	30%	34%
		Test χ^2	0,64		1,12		0,08		0,2	
		<i>p</i>	0,43		0,29		0,78		0,65	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt	Odsetek	35%	11%	31%	35%	40%	57%	26%	32%
		Test χ^2	9,55		0,44		1,19		0,45	
		<i>p</i>	< 0,05		0,51		0,28		0,50	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		Odsetek noworodków urodzonych bez użycia antybiotykoterapii	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
< 32 tygodnia	8-10 pkt	Odsetek	35%	20%	11%	5%	20%	12%	6%	4%
		Test χ^2	6,28		0,63		0,18		0,1	
		p	< 0,05		0,43		0,67		0,75	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt	Odsetek	36%	28%	29%	34%	20%	25%	33%	37%
		Test χ^2	0,64		0,11		0,06		0,03	
		p	0,43		0,74		0,8		0,87	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt	Odsetek	35%	11%	60%	61%	60%	63%	61%	59%
		Test χ^2	9,55		0,01		0,01		0,07	
		p	< 0,05		0,92		0,91		0,79	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

> 32 tygodnia	8-10 pkt	Odsetek	35%	20%	60%	55%	60%	37%	59%	54%
		Test χ^2	6,28		0,36		1,24		0,22	
		p	< 0,05		0,55		0,27		0,64	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt	Odsetek	36%	28%	21%	27%	8%	0%	28%	32%
		Test χ^2	0,64		0,8		0,68		0,12	
		p	0,43		0,37		0,41		0,73	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt	Odsetek	35%	11%	19%	18%	32%	63%	13%	14%
		Test χ^2	9,55		0,05		2,36		0,05	
		p	< 0,05		0,83		0,12		0,83	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

W ciągu 25 lat odsetek noworodków wcześniaczych urodzonych w stanie ogólnym dobrym wzrósł niezależnie od profilaktycznego podawania antybiotykoterapii w okresie okołoporodowym.

Wpływ prenatalnej antybiotykoterapii na zmianę stanu ogólnego wcześniaków ocenianej w skali punktowej Apgar w piątej minucie po urodzeniu na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 98. Zmiany stanu ogólnego noworodków wg skali punktowej Virginii Apgar w piątej minucie życia w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania antybiotykoterapii okołoporodowej.

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		Odsetek noworodków urodzonych bez użycia antybiotykoterapii	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	8-10 pkt	Odsetek	35%	20%	63%	47%	54%	31%	67%	49%
		Test χ^2	6,28		5,69		2,1		4,94	
		<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,15		< 0,05	
		zmiany	zwiększenie		zwiększenie		Brak zmian		zwiększenie	
	6-7 pkt	Odsetek	36%	28%	20%	23%	26%	23%	17%	23%
		Test χ^2	0,64		0,24		0,04		0,65	
		<i>p</i>	0,43		0,63		0,85		0,42	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt	Odsetek	35%	11%	17%	30%	20%	46%	16%	28%
		Test χ^2	9,55		4,63		3,28		2,76	
		<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,07		0,1	
		zmiany	zwiększenie		obniżenie		Brak zmian		Brak zmian	

Kategoria wiekowa ciąży	Ocena wg skali Apgar	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Odsetek wszystkich noworodków		Odsetek noworodków urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		Odsetek noworodków urodzonych bez użycia antybiotykoterapii	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
< 32 tygodnia	8-10 pkt	Odsetek	35%	20%	32%	12%	20%	14%	39%	12%
		Test χ^2	6,28		3,62		0,09		4,24	
		<i>p</i>	< 0,05		0,06		0,76		< 0,05	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		zwiększenie	
	6-7 pkt	Odsetek	36%	28%	18%	31%	30%	29%	11%	34%
		Test χ^2	0,64		1,27		0,00		2,56	
		<i>p</i>	0,43		0,26		0,95		0,11	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt	Odsetek	35%	11%	50%	57%	50%	57%	50%	54%
		Test χ^2	9,55		0,13		0,08		0,02	
		<i>p</i>	< 0,05		0,72		0,77		0,9	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

> 32 tygodnia	8-10 pkt	Odsetek	35%	20%	75%	70%	68%	38%	78%	72%
		Test χ^2	6,28		0,48		2,36		0,40	
		<i>p</i>	< 0,05		0,49		0,12		0,53	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	6-7 pkt	Odsetek	36%	28%	21%	17%	24%	12%	20%	17%
		Test χ^2	0,64		0,18		0,48		1,09	
		<i>p</i>	0,43		0,67		0,49		0,3	
		zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
	Poniżej 5 pkt	Odsetek	35%	11%	4%	13%	8%	50%	2%	11%
		Test χ^2	9,55		3,22		7,19		2,82	
		<i>p</i>	< 0,05		0,07		< 0,05		0,09	
		zmiany	zwiększenie		Brak zmian		obniżenie		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat odsetek noworodków wcześniaczych urodzonych w stanie dobrym w piątej minucie po urodzeniu zwiększył się, a w stanie ciężkim się obniżył. Antybiotykoterapia nie wywierała wpływu na stan ogólny noworodka.

Zmiany w zastosowaniu antybiotykoterapii okołoporodowej w porodzie przedwczesnym oraz jej wpływ na zmianę stężenia glikemii u noworodków w pierwszych godzinach po urodzeniu na przestrzeni 25 lat przedstawia poniższa tabela.

Tab. 99. Zmiany stężenia glukozy po urodzeniu w grupie badanej oraz kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania antybiotykoterapii.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Glikemia wszystkich noworodków		Glikemia noworodków urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		Glikemia noworodków urodzonych po użyciu antybiotykoterapii	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/Glikemia (mg%)	35%	20%	57,8 ± 22,8	50,6 ± 19,5	51,2 ± 14,2	59,6 ± 25,0	61,3 ± 26,2	50,1 ± 17,8
	<i>p</i>	< 0,05		0,93		0,21		0,59	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek/Glikemia (mg%)	36%	28%	65,2 ± 36,7	56,9 ± 21,2	45,3 ± 13,7	57,3 ± 27,5	74,4 ± 40,7	56,7 ± 20,0
	<i>p</i>	0,43		1,00		0,18		0,00	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/Glikemia (mg%)	35%	11%	55,6 ± 16,6	46,9 ± 17,6	19,3 ± 12,3	57,1 ± 28,7	57,0 ± 18,2	46,4 ± 15,5
	<i>p</i>	< 0,05		0,07		0,09		0,07	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w stężeniu glikemii u noworodków w tym niezależnie od zastosowania prenatalnej antybiotykoterapii.

Wpływ antybiotykoterapii okołoporodowej na zmianę stężenia leukocytów we krwi obwodowej w pierwszej dobie po urodzeniu pokazuje tabela 100.

Tab. 100. Zmiany stężenia leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu (μl) w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania antybiotykoterapii.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Stężenie leukocytów u wszystkich noworodków		Stężenie leukocytów u noworodków urodzonych po antybiotykoterapii		Stężenie leukocytów u noworodków urodzonych bez użycia antybiotykoterapii	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/liczba (μl)	35%	20%	17109 \pm 14772	13781 \pm 7509	20120 \pm 21528	17300 \pm 11962	15606 \pm 9802	12416 \pm 5341
	<i>p</i>	< 0,05		0,92		0,94		0,09	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek/liczba (μl)	36%	28%	22896 \pm 26460	16167 \pm 10971	29190 \pm 40003	20717 \pm 15565	19564 \pm 16118	14347 \pm 8543
	<i>p</i>	0,43		0,89		0,18		0,87	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/liczba (μl)	35%	11%	15048 \pm 6124	12588 \pm 4170	16855 \pm 6781	15871 \pm 8046	14604 \pm 5278	11406 \pm 3400
	<i>p</i>	< 0,05		< 0,05		0,18		0,13	
	zmiany	zwiększenie		zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w stężeniu leukocytów u noworodków w tym niezależnie od zastosowania prenatalnej antybiotykoterapii.

Zmiany wartości wskaźnika pH z krwi żyłnej noworodka w pierwszych godzinach po urodzeniu na przestrzeni 25 lat oraz ich zależność od zastosowania prenatalnej antybiotykoterapii obrazuje poniższa tabela.

Tab. 101. Zmiany wartości wskaźnika pH z krwi żyłnej wcześniaka w pierwszej godzinie po urodzeniu w grupie badanej i kontrolnej oraz ich zależność od zastosowania antybiotykoterapii.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		pH wszystkich noworodków		pH noworodków urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		pH noworodków urodzonych bez użycia antybiotykoterapii	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/ wskaźnik pH	35%	20%	7,253 ± 0,134	7,219 ± 0,122	7,248 ± 0,148	7,221 ± 0,118	7,253 ± 0,129	7,219 ± 0,126
	<i>p</i>	< 0,05		0,07		0,59		0,22	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
< 32 tygodnia	Odsetek/ wskaźnik pH	36%	28%	7,160 ± 0,206	7,103 ± 0,125	7,169 ± 0,238	7,204 ± 0,119	7,159 ± 0,159	7,191 ± 0,149
	<i>p</i>	0,43		0,44		0,17		0,32	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/ wskaźnik pH	35%	11%	7,273 ± 0,081	7,245 ± 0,103	7,280 ± 0,075	7,237 ± 0,110	7,297 ± 0,082	7,244 ± 0,100
	<i>p</i>	< 0,05		0,2		0,93		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		Brak zmian		Brak zmian		zwiększenie	

Na przestrzeni 25 lat nie zaobserwowano zmian w wartości wskaźnika pH u noworodków.

Zmiany wartości czasu hospitalizacji na oddziale neonatologicznym na przestrzeni 25 lat oraz ich zależność od zmian w zastosowaniu okołoporodowej antybiotykoterapii obrazuje poniższa tabela.

Tab. 102. Zmiany w zastosowaniu antybiotykoterapii oraz ich wpływ na zmianę czasu hospitalizacji na oddziale noworodkowym w grupie badanej i kontrolnej.

Kategoria wiekowa ciąży	Wskaźniki ich zmiany	Odsetek zastosowania antybiotykoterapii		Czas hospitalizacji wszystkich noworodków		Czas hospitalizacji noworodków urodzonych po zastosowaniu antybiotykoterapii		Czas hospitalizacji noworodków urodzonych bez użycia antybiotykoterapii	
		Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wszystkie kategorie	Odsetek/dni	35%	20%	18,2 ± 18,1	27,8 ± 24,8	20,9 ± 16,6	29,4 ± 24,2	17,0 ± 19,0	27,0 ± 24,9
	p	< 0,05		< 0,05		0,43		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		skrócenie		Brak zmian		skrócenie	
< 32 tygodnia	Odsetek/dni	36%	28%	24,1 ± 29,9	32,5 ± 32,8	25,4 ± 25,6	33,7 ± 28,3	23,5 ± 32,5	30,5 ± 34,2
	p	0,43		0,53		0,36		0,33	
	zmiany	Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian		Brak zmian	
> 32 tygodnia	Odsetek/dni	35%	11%	15,9 ± 9,9	24,3 ± 15,8	19,3 ± 12,3	18,4 ± 14,5	14,3 ± 8,0	24,5 ± 15,7
	p	< 0,05		< 0,05		0,33		< 0,05	
	zmiany	zwiększenie		skrócenie		Brak zmian		skrócenie	

Na przestrzeni 25 lat zaobserwowano zmniejszenie czasu hospitalizacji noworodków wcześniaczych niezależnie od zastosowania okołoporodowej antybiotykoterapii.

6. DYSKUSJA

Odsetek występowania porodu przedwczesnego w krajach uprzemysłowionych wynosi 5-7%, umieralność noworodkowa – 28% [172]. Corocznie na świecie rodzi się 15 milionów noworodków wcześniaczych [193]. W roku 2010 co dziesiąty poród na świecie zakończył się przedwcześnie, a wskutek wcześniactwa umarło powyżej miliona dzieci [29]. Obecnie wcześniactwo zajmuje drugie miejsce wśród podstawowych przyczyn umieralności dzieci do piątego roku życia oraz stanowi główną przyczynę umieralności niemowląt w ciągu pierwszego miesiąca życia [160]. Zgodnie z raportem WHO liczba porodów przedwczesnych na przestrzeni lat 1990-2010 stale ulega zwiększeniu [26]. Mimo obniżenia liczby urodzeń żywych liczba porodów przedwczesnych w skali świata wzrosła z 2,0 milionów w roku 1990 do prawie 2,2 milionów w roku 2010. Tylko w Chorwacji, Ekwadorze i Estonii obserwowano obniżenie odsetka porodów przedwczesnych w przedziale lat z 1990 do 2010. Do możliwych przyczyn zwiększenia liczby porodów przedwczesnych zalicza się bardziej precyzyjne wyliczenie wskaźników oraz polepszenie zdrowia ludności, w szczególności, m.in. wzrost wieku rozrodczego oraz współistniejące problemy zdrowotne matek (cukrzyca i nadciśnienie tętnicze); rozpowszechnienie metod rozrodu wspomaganego i zmiany w postępowaniu położniczym, w szczególności, m.in. częstsze przedwczesne operacyjne ukończenie ciąży [26].

Istnieje olbrzymia dysproporcja we wskaźnikach przeżywalności noworodków wcześniaczych w zależności od kraju urodzenia. Na przykład, jeżeli w krajach nieuprzemysłowionych powyżej 90% dzieci urodzonych w wieku ciążowym poniżej 28. tygodnia umiera w pierwszych dniach życia, to w krajach uprzemysłowionych umieralność dzieci o tej dojrzałości wynosi 10%; w ten sposób stosunek przeżywalności wynosi 1:9 [28].

W większości przypadków poród przedwczesny następuje samoistnie i często ze współistniejącym PPRM. Poród indukowany ze wskazań medycznych jest związany z przedwczesną stymulacją czynności

skurczowej mięśnia macicy lub z przedwczesnym ukończeniem ciąży drogą cięcia cesarskiego. Do wskazań medycznych do przedwczesnego ukończenia ciąży zalicza się powikłania występujące w ciąży (na przykład, łożysko przodujące), ciąża wielopłodowa, cukrzyca ciężarnych, nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy, astma oskrzelowa, schorzenia gruczołu tarczowego lub serca. Sposób zapobiegania lub prowadzenia samoistnego lub indukowanego porodu przedwczesnego zależy od różnorodności procesów patofizjologicznych tkwiących u jego podstaw [28].

Stosowane i proponowane metody zapobiegania porodowi przedwczesnemu opracowano dla trzech grup populacyjnych:

1. wszystkie kobiety ciężarne;
2. kobiety ciężarne z porodem przedwczesnym w wywiadzie lub z innymi czynnikami ryzyka (ciąża wielopłodowa, krwawienia w czasie ciąży, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca);
3. kobiety w trakcie porodu przedwczesnego.

Celem środków stosowanych u pacjentek z trzeciej grupy jest polepszenie stanu zdrowia noworodków wcześniaczych. Przy rozpoczęciu porodu przedwczesnego konieczne są interwencje skierowane na przedłużenie czasu trwania ciąży oraz polepszenie wyników perinatalnych. Niestety obecnie te środki nie wykazują bezpośredniego działania na czynniki etiologiczne porodu przedwczesnego.

Szczególne miejsce w określeniu skutecznych metod postępowania w porodzie przedwczesnym zajmuje podejście do wyboru drogi porodu przedwczesnego w celu polepszenia wyników perinatalnych u noworodków szczególnie niedojrzałych. Odsetek wykonywania cięć cesarskich w porodzie przedwczesnym zgodnie z danymi podsumowującymi osiąga 34-75% [82]. W wielu badaniach analizowano związek między sposobem ukończenia ciąży a umieralnością okołoporodową oraz późnymi zgonami noworodków. Analizując własne wyniki dotyczące związku między

wzrostem ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego a śmiertelnością noworodków stwierdzono, że wzrost odsetka cięć cesarskich na przestrzeni 25 lat nie wpływał korzystnie na umieralność okołoporodową. Wśród noworodków urodzonych za pomocą cięcia cesarskiego odsetek zgonów wzrósł w porównaniu do porodów drogą pochwową w kategorii wiekowej poniżej 32. tygodnia ciąży.

Z danych piśmiennictwa można konstatować, że najczęstszy zakres wskazań do przedwczesnego ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego obejmuje między innymi:

1. Zagrożającą wewnątrzmaciczną zamartwicę płodu;
2. Krwawienie i krwotoki nasilające się;
3. Nadciśnienie indukowane ciążą [25, 58, 59].

W przypadkach przedwczesnego zakończenia ciąży zwiększeniu ulega tylko odsetek cięć cesarskich ze wskazań pozapołożniczych [58]. Natomiast odsetek wykonania cięć cesarskich ze wskazań położniczych, m.in. z powodu krwawień utrzymuje się na podobnym poziomie [58]. W niniejszej pracy odsetek cięć cesarskich z powodu przedwczesnego oddzielenia łożyska nie uległ zmianie na przestrzeni 25 lat ($p = 0,11$). Na podobnym poziomie w ciągu 25 lat utrzymywał się wskaźnik umieralności okołoporodowej oraz odsetek późnych zgonów noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie wykonanego z tego powodu (odpowiednio: $p = 0,31$; $p = 0,33$).

Stan przedrzucawkowy występuje w około 1,3-6,7% wszystkich ciąż i pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn umieralności matek i zgonów perinatalnych w skali świata [51]. W populacji ogólnej zaburzenia nadciśnieniowe obserwuje się w 11% ciąż, z których u co trzeciej kobiety występują powikłania położnicze różnego stopnia zaawansowania, z których u co czwartej kobiety powyższe powikłania są bardzo poważne. Na wskaźnik umieralności okołoporodowej u matek z ciążą powikłaną

nadciśnieniem tętniczym wywiera wpływ sposób ukończenia ciąży. Zgodnie z danymi piśmiennictwa odsetek porodów operacyjnych w ciąży niedonoszonej powikłanej stanem przedrzucawkowym wynosi 70%, dlatego wiele położników podejmuje decyzję o ukończeniu porodów drogą cięcia cesarskiego nawet, gdy sytuacja położnicza nie wyklucza prowadzenia porodu drogą pochwową. Dotychczas nie odnaleziono jednoznacznych dowodów na to, że rozwiązanie cięciem cesarskim ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym wpływa korzystnie na przebieg okresu noworodkowego i dalsze losy dziecka. W materiale własnym częstość wykonywania cięć cesarskich w porodzie przedwczesnym z powodu powikłań nadciśnieniowych na przestrzeni 25 lat pozostawała na stałym poziomie ($p = 0,39$). Umieralność okołoporodowa noworodków wcześniaczych urodzonych w ciągu tego okresu wahała się w przedziale 14-15%. Podobnie nie zmieniał się odsetek późnych zgonów noworodków na przestrzeni 25 lat ($p = 0,91$).

Wśród najczęstszych przyczyn zgonów perinatalnych zarówno w ciąży donoszonej, jak i niedonoszonej najczęściej wymienia się zamartwicę płodu, wynikającą z przedwczesnego oddzielenia łożyska prawidłowo usadowionego, zadziergnięcia pępowiny wokół szyi płodu, obecności węzła prawdziwego w pępowinie, wypadnięcie pępowiny, niewydolność łożyska oraz FGR [121, 249]. Ciężkie schorzenia pozapołożnicze oraz powikłania ciąży (przeważnie niewydolność maciczno-łożyskowa) stanowią najczęstszą przyczynę porodów przedwczesnych w kategorii ciąż pomiędzy 28. a 33. tygodniem [164]. Zagrożającą zamartwicą wewnątrzmaciczną płodu pozostaje jednym z najczęstszych wskazań do ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego w porodzie przedwczesnym [59]. W materiale własnym najczęstszym wskazaniem do porodu drogą brzuszną w pięcioletnim przedziale 2009-2013 była zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu, która była przyczyną 33% wszystkich przedwczesnych cięć cesarskich. Odsetek cięć cesarskich w stosunku do okresu 25 lat ubiegłych utrzymywał się na podobnym poziomie ($p = 0,42$). Uzyskane dane odbiegają od wyników porodów o czasie, gdzie głównym wskazaniem do rozwiązania

operacyjnego był stan po przebytych cięciu cesarskim, a odsetek cięć cesarskich wykonanych z powodu zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu wynosił w ciąży donoszonej 7-11% [135, 201]. W materiale własnym umieralność okołoporodowa oraz odsetek późnych zgonów noworodków wcześniaczych urodzonych cięciem cesarskim ze względu na zagrażającą zamartwicę wewnątrzmaciczną płodu na przestrzeni 25 lat pozostawał na podobnym poziomie (odpowiednio: $p = 0,09$; $p = 0,48$).

U noworodków wcześniaczych urodzonych przez cięcie cesarskie nierzadko nie dochodzi do realizacji wszystkich warunków niezbędnych dla podjęcia właściwej czynności układu oddechowego. RDS dotyczy w przeważającej mierze, ale nie jedynie dzieci niedonoszonych. Najczęściej RDS pojawia się u noworodków wcześniaczych o dojrzałości poniżej 34. tygodnia ciąży. Wśród czynników wpływających na rozwój RDS wymienia się m.in. cięcie cesarskie przed wyzwoleniem czynności skurczowej mięśnia macicy. Analiza dwóch milionów porodów w donoszonych ciążach fizjologicznych przeprowadzona przez amerykański *National Health Institute* dowiodła wzrost wskaźnika zgonów noworodków z powodu RDS. Noworodki urodzone drogą cięcia cesarskiego wykazują trzykrotnie większą podatność na *Transient Tachypnea of the Newborn* w porównaniu do dzieci urodzonych drogą pochwową [157, 223]. W materiale własnym zaobserwowano, że wzrost odsetka cięć cesarskich w stosunku do okresu 25 lat ubiegłych powodował wzrost zachorowalności na RDS w kategorii ciąż poniżej 32. tygodnia ciąży ($p < 0,05$). Wbrew ogólnej tendencji zwiększenia odsetka noworodków wcześniaczych w stanie ogólnym dobrym w badanym okresie nie odnotowano wpływu zwiększenia odsetka porodów operacyjnych na polepszenie stanu noworodka.

W wielu badaniach analizowano wyniki ultrasonograficznych badań przeziemiączkowych wykonanych u noworodków w zależności od sposobu ukończenia ciąży. Zdaniem Jóźwik M. wraz z zespołem utlenowanie płodu po zabiegu cięcia cesarskiego w znieczuleniu ogólnym jest lepsze niż po porodzie drogą pochwową [133]. Jaeger wraz z zespołem dokonali dużą, trwającą w ciągu dziesięciu lat, retrospektywną analizę zależności pomiędzy

zachorowalnością noworodków na IVH a sposobem ukończenia ciąży podczas której nie stwierdzono tej zależności. Podobne wyniki uzyskano również w badaniach Allison J.W., Staneva K.N. oraz Sie L.T. [2, 230, 236]. W badaniu Mikulskiej uzyskano częstsze nieprawidłowe wyniki przezciemieniowego badania ultrasonograficznego noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego tylko w znieczuleniu ogólnym, co autorzy tłumaczyli niekorzystnym wpływem tego typu znieczulenia na stan pourodzeniowy noworodka [180]. W analizie własnej nie stwierdzono wpływu wzrostu odsetka porodów operacyjnych w ciągu 25 lat na zmianę zachorowalności noworodków wcześniaczych na IVH.

Dane dotyczące wpływu sposobu ukończenia ciąży na status odpornościowy noworodka wcześniaczego nie są jednoznaczne. Na przykład, analiza Królak-Olejnik wraz z zespołem wykazała, że u wcześniaków urodzonych drogą cięcia cesarskiego w związku z PPRM oraz przedwczesnym oddzieleniem łożyska stwierdzono minimalny odsetek limfocytów T gamma/delta. Z kolei w tym badaniu najwyższy odsetek limfocytów T odnotowano u noworodków urodzonych drogą operacyjną z powodu zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu [152]. Badania Groenlund wskazują na wpływ cięcia cesarskiego na zaburzenie limfocytów z przewagą limfocytów typu T2 [106]. Środowisko jałowe z jakim styka się wcześniak podczas porodu operacyjnego przypuszczalnie może zaburzać prawidłową kolonizację jego przewodu pokarmowego [150]. U niemowląt urodzonych przez cięcie cesarskie kolonizacja bakteriami *Bacteroides*, *Lactobacillus* i *Bifidobacter* była niższa w porównaniu do grupy noworodków urodzonych drogą pochwową [229]. Natomiast Thoronton wraz z zespołem nie wykazali wpływu cięcia cesarskiego na status odpornościowy noworodka [244]. W analizie własnej stwierdzono, że zwiększeniu odsetka cięć cesarskich towarzyszyło obniżenie zachorowalności noworodków wcześniaczych na infekcje dróg rodnych.

W klasyfikacji chorób po dziesiątej rewizji WHO nie ma jednostki chorobowej „zagrażający poród przedwczesny”, a brak dokładnego określenia stanu uniemożliwia naukowe uzasadnienie sposobu postępowania

lekarskiego i nierzadko powoduje nieprawidłową ocenę ww. stanu. Niemniej jednak w Polsce i m.in. w Klinice Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego jest to najbardziej rozpowszechnione rozpoznanie, z którym ciężarne kierowane są celem hospitalizacji. Przykrym aspektem tej nadmiernej hospitalizacji pozostaje nieracjonalna i bezużyteczna terapia pacjentek preparatami wpływającymi na czynność skurczową mięśnia macicy [6]. Aktualne dane piśmiennictwa wskazują, że bezpośrednie zahamowanie przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy nie zwiększa liczbę ciąż donoszonych oraz nie powoduje poprawy wyników położniczo-neonatologicznych [6]. Mimo wszystko obecnie podstawową metodą przedłużenia czasu trwania ciąży pozostaje tokoliza farmakologiczna. Opóźnienie porodu poprzez zahamowanie czynności skurczowej mięśnia macicy jest konieczne dla realizacji dwóch celów: zapobieganie RDS u noworodka oraz transportu do ośrodka tzw. III stopnia referencyjności przygotowanego sprzętowo i kadrowo do opieki nad noworodkiem wcześniaczym. Czas potrzebny do efektywnej realizacji tych celów wynosi 48 godzin. Do ostatniego czasu najbardziej rozpowszechnionymi lekami tokolitycznymi pozostawały selektywni agoniści receptorów adrenergicznych β_2 , w szczególności fenoterol, który stosowany jest w Polsce w ciągu 40 lat. Obecnie położnicy dysponują wyjątkowo skutecznym antagonistą receptorów oksytocynowych. Pierwsze randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania atosibanu i betamimetyków (rytodryna) przeprowadzone w 2005 roku wykazało podobną skuteczność tokolityczną obu leków, jednak przy zastosowaniu receptorów oksytocyny obserwowano mniej działań niepożądanych [43, 251]. Te właściwości spowodowały stopniowe zmniejszenie stosowania krótko działających β_2 -mimetyków w ciągu ostatnich lat. Mimo tej ogólnej tendencji w badaniu własnym w latach 2009-2013 odsetek pacjentek, u których zastosowano tokolizę betamimetykami był wyższy w porównaniu do lat 1993-1997.

W związku z tym, że selektywni agoniści receptorów adrenergicznych β_2 -mimetyków niezbędni są dla ostrej tokolizy, która pozwala odroczyć

poród przy rozpoczętej przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy o 2-7 dni u 60-80% kobiet, co umożliwia transport pacjentki do ośrodka III stopnia referencyjności oraz podanie glikokortykoidów w celu przyspieszenia dojrzwania płuc płodu, a w razie potrzeby przeprowadzenie profilaktycznej antybiotykoterapii [47, 110, 123, 187]. Dlatego w badaniu własnym miarą skuteczności zastosowania agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych była możliwość przedłużenia czasu trwania ciąży o 2 doby. Za nieskuteczną tokolizę uznawano leczenie, podczas którego postępowała czynność skurczowa mięśnia macicy oraz rozwarcie ujścia macicy, co wymagało odstawienia leków tokolitycznych z następującym zakończeniem ciąży w ciągu mniej niż 48 godzin od hospitalizacji. Uzyskane przez nas dane dotyczące opóźnienia czasu porodu nie odbiegają od światowych tendencji i wynoszą 9 dni w grupie badanej i 6 dni w grupie kontrolnej. W badaniu własnym odsetek skutecznej terapii tokolitycznej w ciągu 25 lat pozostawał na podobnym poziomie i wynosił 76% w latach 1993-1997 oraz 82% w pięcioletnim przedziale 2009-2013. Na przestrzeni 25 lat zaobserwowano tylko wzrost częstotliwości zastosowania leczenia tokolitycznego w kategorii ciąż poniżej 32. tygodnia.

Krótko działające β -mimetyki swobodnie przenikają przez barierę łożyskową i w surowicy krwi płodu osiągają stężenia około 10% stwierdzanych we krwi. Dawka szczytowa agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych przy wlewie dożylnym waha w przedziale od 10 do 45 mg/min. Wpływ selektywnych agonistów receptorów adrenergicznych na płód dokonuje się bezpośrednio lub za pośrednictwem zmian w ustroju matki o charakterze metabolicznym albo krążeniowym (obniżenie oporu naczyniowego w łożysku). Ilustracją bezpośredniego wpływu β_2 -sympatykomimetyków na płód może być wzrost stężenia hormonu somatotropowego stwierdzanego we krwi pępowinowej. U płodów matek leczonych prenatalnie krótko działającymi β_2 -mimetykami nierzadko obserwuje się tachykardię, ektopowe pobudzenia komorowe i zaburzenia w układzie bodźcowoprzewodzącym. Przedstawiono także przypadki uszkodzenia mięśnia sercowego. Najlepiej udokumentowanym efektem

ubocznym β 2-sympatykomimetyków jest zaburzenie przemiany węglowodanowej wskutek przyspieszenia glikodenolizy wątrobowej z następującą hiperglikemią i hiperinsulinizmem [136, 166].

W wytycznych *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* podano, że leczenie tokolityczne, które średnio pozwala przedłużyć czas trwania ciąży o 7 dób, nie powoduje obniżenia umieralności i zachorowalności okołoporodowej noworodków w tym na RDS [12]. Odnotowano zwiększenie umieralności dzieci w ciągu pierwszego roku życia po zastosowaniu tokolizy za pomocą agonistów receptorów oksytocynowych, jednak uzyskane dane wymagają przeprowadzenia większych randomizowanych badań klinicznych również obejmujących agonistów receptorów beta-adrenergicznych. W ww. wytycznych zaproponowano cztery wyjaśnienia braku wpływu leczenia tokolitycznego na umieralność i zachorowalność okołoporodową:

1. Dostępne randomizowane badania kliniczne obejmują małą liczbę kobiet oraz kategorię ciąż powyżej 34. tygodnia, kiedy korzyści z zastosowania leczenia tokolitycznego są znikome.
2. Do badań włączono dużą liczbę pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym.
3. Czas zastosowania leczenia tokolitycznego był zbyt krótki i nie pozwalał zastosować pełnego cyklu terapii glikokortykoidami lub przekazać rodzącą do miejsca, w którym można skorzystać z intensywnej opieki noworodkowej.
4. Efekty uboczne od zastosowania tokolizy farmakologicznej przewyższały jej korzyści.

W badaniu własnym również nie zaobserwowano wpływu zwiększenia częstotliwości zastosowania leczenia tokolitycznego na umieralność, zachorowalność i stan ogólny dzieci o dojrzałości poniżej 32. tygodnia ciąży.

Wyniki ponad 20 badań klinicznych oraz innych badań z krajów (Brazylia, Jordan, Tunezja, Afryka Południowa) świadczą o tym, że przedporodowe zastosowanie glikokortykoidów u ciężarnych z grupy wysokiego ryzyka porodu przedwczesnego jest skutecznym i bezpiecznym postępowaniem obniżającym umieralność noworodków [9, 83, 190, 210, 212]. Powyższe badania dowodzą, że steroidoterapia prenatalna powoduje warunkowe obniżenie zachorowalności na RDS o 34%, zachorowalności na IVH o 46% oraz umieralności noworodków o 31%. Podobne wyniki uzyskano również w krajach nieuprzemysłowionych. Oszacowano, że każde 100 kobiet, które otrzymywały glikokortykoidy, w czterech przypadkach udało się uniknąć zgonu noworodka, w 9 – RDS, w czterech – IVH oraz w 12 przypadkach – podania surfaktantu.

WHO uważa, że przedporodowe zastosowanie glikokortykoidów jest środkiem priorytetowym w zapobieganiu RDS noworodków niedonoszonych. Jednocześnie glikokortykoidy (betametazon i deksametazon) uważają się za leki priorytetowe dla obniżenia umieralności u dzieci niedonoszonych [190]. Deksametazon włączono do listy podstawowych leków WHO.

W badaniu własnym na przestrzeni 25 badanych lat obserwowano obniżenie odsetka umieralności okołoporodowej z 32% do 15% (o 17%) zwłaszcza w kategorii wiekowej powyżej 32. tygodnia ciąży. Jednak nie udowodniono bezpośredniego wpływu rozpoczęcia zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami, ponieważ w grupie badanej (pięcioletni przedział 2009-2013) wśród noworodków urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej i bez tego leczenia odsetek umieralności utrzymywał się na podobnym poziomie (13% po steroidoterapii oraz 17% bez jej zastosowania). Natomiast odsetek późnych zgonów noworodkowych nie uległ zmianie (6% w pięcioletnim przedziale 1993-1997 i 2% w latach 2009-2013. Nie zaobserwowano również zmian w odsetku zachorowalności noworodków wcześniaczych na RDS (odsetek ten wahał się w przedziale od 32% do 33%). Podobne wyniki uzyskano przy analizie zachorowalności noworodków na IVH, gdzie odsetek zachorowalności na tę jednostkę

chorobową oscylowała w granicach od 14% do 17%.

Podczas analizy częstości występowania zakażeń układu oddechowego na przestrzeni 25 badanych lat obserwowano obniżenie odsetka zachorowalności na infekcje z 63% do 41% (o 22%) zwłaszcza w kategorii wiekowej poniżej 32. tygodnia ciąży. Jednak i w tym przypadku nie udowodniono bezpośredniego wpływu prenatalnego zastosowania kortykosteroidów na dojrzewanie płuc płodu, ponieważ w grupie badanej wśród noworodków urodzonych po zastosowaniu steroidoterapii prenatalnej i bez tego leczenia odsetek umieralności nie uległ zmianie (46% po steroidoterapii oraz 37% bez jej zastosowania).

Przy analizie zmian stanu ogólnego noworodków ocenianego wg punktacji Virginii Apgar wczesniaczych na przestrzeni 25 lat nie stwierdzono obniżenia odsetka noworodków w stanie ogólnym ciężkim i średnim. Natomiast odsetek wcześniaków w stanie ogólnym dobrym zwiększył się jak w pierwszej, tak i w piątej minucie życia (z 35% w grupie kontrolnej do 46% w grupie badanej w pierwszej minucie oraz z 47% do 63% w grupie badanej). Jednak i w tym przypadku nie udowodniono bezpośredniego wpływu zastosowania steroidoterapii na zwiększenie odsetka noworodków w stanie ogólnym dobrym na przestrzeni 25 lat. Przy analizie zmiany czasu hospitalizacji na oddziale noworodkowym zaobserwowano skrócenie czasu hospitalizacji z 28 do 18 dni, jednak również nie zaobserwowano wpływu zastosowania kortykosteroidów celem stymulacji dojrzewania płuc płodu ten wskaźnik. Odwrotnie w grupie wcześniaków urodzonych w pięcioletnim przedziale 2009-2013 u noworodków urodzonych bez zastosowania steroidoterapii prenatalnej obserwowano krótszy czas hospitalizacji na oddziale noworodkowym. Jednocześnie nie stwierdzono zmian parametrów krwi obwodowej: stężenia glukozy po urodzeniu, stężenia leukocytów w pierwszej dobie po urodzeniu oraz wartości wskaźnika pH z krwi żyłnej wcześniaka po urodzeniu.

Aktualne rezultaty przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych dotyczących czynników indukujących poród przedwczesny

dowodzą, że pierwszorzędne miejsce w etiologii porodu przedwczesnego zajmują procesy infekcyjne, głównie drogą wstępującą [100, 214]. Jednak dotychczasowe dane z piśmiennictwa nie potwierdzają korzystnego wpływu okołoporodowej antybiotykoterapii na przebieg okresu noworodkowego i dalsze losy dziecka [64]. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczących profilaktycznego zastosowania antybiotykoterapii streszczono zasady użycia antybiotykoterapii prenatalnej dotyczących zapobiegania objawom porodu przedwczesnego w przypadku porodu przedwczesnego bez PPRM, ze współistniejącym PPRM, z infekcją wewnątrzmaciczną oraz z waginozą bakteryjną [33]:

1. Antybiotykoterapię nie należy używać w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu bez współistniejącego PPRM.
2. Nie istnieją pewne dowody naukowe stanowiące o celowości stosowania profilaktycznej antybiotykoterapii w drugim i trzecim trymestrze ciąży w odniesieniu obniżenia ryzyka porodu przedwczesnego.
3. Brak jest wyników aktualnych badań klinicznych uzasadniających podjęcie leczenia waginozy bakteryjnej w ciąży, dlatego to zagadnienie wymaga przeprowadzenia kolejnych randomizowanych badań klinicznych.
4. Zastosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii u ciężarnych z PPRM powoduje obniżenie zagrożenia porodem przedwczesnym.
5. Antybiotykoterapię powinno się rozpocząć zaraz po rozpoznaniu infekcji wewnątrzmacicznej. W leczeniu zakażenia wewnątrzmacicznego z towarzyszącym PPRM zaleca się ampicylinę, a w przypadku uczulenia proponuje się erytromycynę lub cefalosporynę pierwszej generacji.

W randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących okołoporodowej antybiotykoterapii nie stwierdzono, że leczenie

antybiotykami pacjentek, u których nie wykazano cech infekcji, nie pozwala odroczyć porodu, mogą jednak one zwiększać ryzyko dodatkowych powikłań [99, 144]. Przeprowadzona metaanaliza randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności antybiotykoterapii w zagrożającym porodzie przedwczesnym oraz u pacjentek z PPROM wykazało, że zastosowanie antybiotykoterapii pozwala opóźnić poród wyłącznie u kobiet z PPROM [124]. Przy analizie wyników położniczo-neonatologicznych stwierdzono, że przy zastosowaniu okołoporodowej antybiotykoterapii w przypadku PPROM obserwowano obniżenie zachorowalności okołoporodowej noworodków na posocznicę, IVH. Z kolei częstość występowania infekcji noworodkowych obniżała się w przypadkach porodów przedwczesnych niezależnie od współwystępowania PPROM.

Uzyskane przez nas wyniki tylko częściowo są zbieżne z wynikami, uzyskanymi w analizie przeprowadzonej przez Hutzal wraz z zespołem. W badaniu własnym zaobserwowano obniżenie częstości rozpoznawania infekcji układu oddechowego u wcześniaków na przestrzeni 25 badanych lat po zastosowaniu prenatalnej antybiotykoterapii, jednak podobną tendencję stwierdzono u noworodków, gdzie nie podejmowano tego leczenia. Dlatego nie ma podstaw uważać antybiotykoterapię okołoporodową za integralny składnik terapii mającej na celu obniżenie zachorowalności noworodków na infekcje układu oddechowego. Podobnie jak w analizie Hutzal w badaniu własnym zwiększeniu częstości zastosowania antybiotykoterapii okołoporodowej na przestrzeni 25 lat towarzyszyło obniżenie liczby przypadków IVH u noworodków wcześniaczych. Ponadto częstość występowania infekcji noworodkowych obniżała się w przypadkach porodów przedwczesnych niezależnie od współwystępowania PPROM. Nie stwierdzono korzystnego wpływu zwiększenia częstości zastosowania prenatalnej antybiotykoterapii na częstość rozpoznawania RDS noworodków wcześniaczych oraz na poprawę stanu ogólnego noworodka ocenianego wg skali punktowej Virginii Apgar oraz na poprawę wskaźników laboratoryjnych u noworodka (stężenie glukozy po urodzeniu, leukocytów

w pierwszej dobie po urodzeniu i wartości wskaźnika pH z krwi żyłnej wcześniaka w pierwszych godzinach po urodzeniu).

Podczas analizy wpływu zwiększenia częstości zastosowania antybiotykoterapii okołoporodowej w ciągu 25 lat na umieralność noworodków wcześniaczych uzyskano następujące wyniki. Zwiększeniu częstości leczenia antybiotykami nie towarzyszyło obniżenie odsetka zgonów perinatalnych, ponadto u noworodków, urodzonych od matek, które nie otrzymywały prenatalnej antybiotykoterapii, na przestrzeni 25 lat obserwowano mniejszą umieralność okołoporodową. Natomiast przy analizie wpływu zwiększenia częstości zastosowania antybiotykoterapii na późne zgony noworodkowe potwierdzono korzystny wpływ leczenia antybiotykami na poprawę odsetka późnych zgonów noworodków.

7. WNIOSKI

1. Na przestrzeni 25 lat zaobserwowano następujące zmiany w postępowaniu położniczym w porodzie przedwczesnym:
 - a. zwiększenie odsetka cięć cesarskich.
 - b. odsetek najczęstszych wskazań do przedwczesnego operacyjnego ukończenia ciąży pozostawał bez zmian.
 - c. zwiększenie się częstości zastosowania leczenia tokolitycznego w kategoriach ciąż poniżej 32. tygodnia ciąży.
 - d. dołączeniu antybiotykoterapii do leczenia tokolitycznego towarzyszyło zwiększenie szansy odroczenia porodu w wyniku tokolizy farmakologicznej w obu badanych pięcioletnich przedziałach.
 - e. zwiększyła się częstość zastosowania antybiotykoterapii okołoporodowej zwłaszcza w kategoriach ciąż powyżej 32. tygodnia ciąży.

2. Zwiększenie odsetka cięć cesarskich w porodzie przedwczesnym na przestrzeni 25 lat:
 - a. nie doprowadziło do obniżenia umieralności okołoporodowej ani odsetka późnych zgonów noworodków wcześniaczych. Mniejszą umieralność noworodków obserwowano w kategoriach ciąż o dojrzałości powyżej 32. tygodnia ukończonych porodem siłami natury.

- b. zwiększeniu odsetka cięć cesarskich towarzyszyło zwiększenie zachorowalności noworodków na RDS w kategorii wiekowej ciąż poniżej 32. tygodnia.
 - c. nie towarzyszyło obniżenie zachorowalności wcześniaków na IVH.
 - d. towarzyszyło skrócenie czasu hospitalizacji na oddziale noworodkowym.
 - e. zwiększeniu odsetka cięć cesarskich towarzyszyło obniżenie zachorowalności noworodków wcześniaczych na infekcje dróg oddechowych.
 - f. nie towarzyszył wzrost noworodków wcześniaczych w stanie ogólnym dobrym mimo ogólnej tendencji ku polepszeniu stanu ogólnego wcześniaka w ciągu badanego czasu.
3. Zwiększenie odsetka zastosowania tokolizy farmakologicznej w kategoriach ciąż poniżej 32. tygodnia na przestrzeni 25 lat nie wpłynęło na:
- a. obniżenie umieralności okołoporodowej ani odsetka późnych zgonów noworodków wcześniaczych.
 - b. nie towarzyszyło obniżenie zachorowalności wcześniaków na IVH, na RDS, na infekcje dróg oddechowych oraz na stan ogólny noworodka oceniany wg skali punktowej Apgar.
4. Rozpoczęciu zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami w ciągu 25 lat:

- a. towarzyszyło obniżenie umieralności okołoporodowej, zwiększenie odsetka noworodków urodzonych w stanie ogólnym dobrym oraz skrócenie czasu hospitalizacji na oddziale noworodkowym, jednak nie udowodniono jej bezpośredniego korzystnego wpływu na powyższe wskaźniki. Bezpośredni korzystny wpływ podawania glikokortykoidów stwierdzono tylko u dzieci o dojrzałości 22-28 tygodni ciąży.
- b. nie towarzyszyły zmiany odsetka późnych zgonów noworodkowych.
- c. nie towarzyszyły zmiany odsetka zachorowalności na RDS, IVH.
- d. towarzyszyło obniżenie odsetka zachorowalności na infekcje układu oddechowego zwłaszcza w kategorii ciąż poniżej 32. tygodnia.
- e. towarzyszyło zwiększenie wartości wskaźnika pH wśród noworodków wcześniaczych.

5. Zwiększeniu odsetka zastosowania antybiotykoterapii okołoporodowej na przestrzeni 25 lat:

- a. nie towarzyszyło obniżenie umieralności okołoporodowej. Odwrotnie u wcześniaków, urodzonych przez matki, które nie otrzymywały antybiotyków w okresie okołoporodowym obserwowano niższy wskaźnik umieralności okołoporodowej.
- b. towarzyszyło obniżenie odsetka późnych zgonów noworodków oraz zachorowalności wcześniaków na IVH.
- c. nie towarzyszyły zmiany odsetka zachorowalności na RDS oraz polepszenie stanu ogólnego wg skali punktowej Virginii Apgar.
- d. towarzyszyło obniżenie zachorowalności noworodków na infekcje

układu oddechowego, co prawda mniejszą liczbę klinicznie jawnych infekcji wykazywały wcześniaki, urodzone przez matki, które nie otrzymywały okołoporodowej antybiotykoterapii.

e. nie towarzyszyło skrócenie czasu hospitalizacji noworodków na oddziale noworodkowym. Odwrotnie u wcześniaków, urodzonych przez matki, które nie otrzymywały antybiotyków w okresie okołoporodowym obserwowano krótszy czas hospitalizacji, zwłaszcza wśród dzieci o dojrzałości powyżej 32. tygodnia ciąży.

8. STRESZCZENIE

Poród przedwczesny pozostaje podstawowym problemem położnictwa. Mimo znacznego rozwoju perinatologii, zwłaszcza w czasie ostatnich 20-25 lat, odsetek porodów przedwczesnych utrzymuje się na stałym poziomie ok. 6-7%.

W niniejszej pracy podjęto próbę prześledzenia wpływu różnych zmian w profilaktyce i prowadzeniu porodu przedwczesnego na stan noworodków i ich przeżywalność.

Aby tego dokonać przeanalizowano dane zebrane od 132 pacjentek z dokonanym porodem przedwczesnym w latach 2009-2013 i noworodków przez nie urodzonych – grupy badane oraz 132 pacjentki, które urodziły przedwcześnie w latach 1993-1997 i noworodków przez nie urodzonych – grupy kontrolne.

Na przestrzeni 25 lat w porodzie przedwczesnym zwiększył się odsetek cięć cesarskich, zwiększył się odsetek zastosowania leczenia tokolitycznego w kategoriach ciąż poniżej 32. tygodnia ciąży oraz zwiększyła się częstość zastosowania antybiotykoterapii okołoporodowej. Zwiększeniu odsetka cięć cesarskich w porodzie przedwczesnym towarzyszyło obniżenie zachorowalności noworodków wcześniaczych na infekcje dróg oddechowych. Rozpoczęciu stosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami w ciągu 25 lat towarzyszyło obniżenie umieralności okołoporodowej, polepszenie stanu ogólnego wcześniaka oraz obniżenie odsetka zachorowalności na infekcje układu oddechowego. Zwiększeniu odsetka zastosowania antybiotykoterapii okołoporodowej towarzyszyło obniżenie odsetka późnych zgonów noworodków oraz zachorowalności wcześniaków na IVH i na infekcje układu oddechowego.

Nie wykazano istotnego statystycznie związku między zwiększeniem odsetka cięć cesarskich na przestrzeni 25 lat a: umieralnością okołoporodową, odsetkiem późnych zgonów noworodków wcześniaczych, zachorowalnością na IVH i polepszeniem stanu ogólnego noworodków.

Zwiększenie odsetka zastosowania tokolizy farmakologicznej w kategoriach ciąży poniżej 32. tygodnia ciąży nie wpłynęło na umieralność okołoporodową, odsetek późnych zgonów noworodków wcześniaczych, zachorowalność na IVH, infekcje dróg oddechowych i na stan ogólny wcześniaków. Rozpoczęciu zastosowania pełnego cyklu terapii kortykosteroidami nie towarzyszyły zmiany odsetka późnych zgonów noworodkowych, zachorowalności na RDS oraz IVH. Zwiększeniu odsetka zastosowania antybiotykoterapii na przestrzeni 25 lat nie towarzyszyło obniżenie umieralności okołoporodowej, obniżenie zachorowalności noworodków na infekcje układu oddechowego i skrócenie czasu hospitalizacji noworodków na oddziale noworodkowym.

SUMMARY

Premature labour is one of the main problems in obstetrics. Despite the significant development of perinatology, especially over the last 20-25 years, the incidence of preterm births remains at a constant level of about 6-7%.

The work herein tries to analyze the influence of various changes in the premature births prevention and management on the state of newborns and their survival.

In order to do it, data collected from 132 patients who gave birth prematurely in 2009-2013 and their newborns – the examined groups and 132 patients who gave birth prematurely in 1993-1997 and their newborns – control groups, were analyzed.

The percentage of cesarean sections, the percentage of tocolytic treatment up to 32 weeks of pregnancy and the frequency of use of the perinatal antibiotic therapy increased within the last 20 years. The decrease in the incidence of premature neonatal respiratory tract infections was accompanied by an increase in the percentage of cesarean sections in preterm labor. The reduction of the perinatal mortality, improvement in the general state of premature babies and a decrease in the percentage of incidence of neonatal respiratory tract infections accompanied the beginning of the application of the full cycle of treatment with glucorticoids. The decrease in the late neonatal mortality and incidence in premature infants of IVH and premature neonatal respiratory tract infections was accompanied by the increase in the percentage of the perinatal antibiotic therapy.

A statistically significant relationship between the increase in the percentage of cesarean sections within the last 25 years and the perinatal mortality, the percentage of the late neonatal mortality, the incidence of IVH and the improvement in the general state of premature babies has not been demonstrated. Changes in the percentage of the late neonatal mortality and the incidence of RDS and IVH were not associated with the the beginning of the application of the full cycle of treatment with glucorticoids. The increase

in the percentage of tocolytic drugs use in terms of pregnancies below the 32nd week of pregnancy did not affect the perinatal mortality, the percentage of the late neonatal mortality, the incidence of IVH, premature neonatal respiratory tract infections and the general state of premature babies. Changes in the percentage of the late neonatal mortality, the incidence of RDS and IVH were not associated with the beginning of the application of the full cycle of treatment with glucocorticoids. Decrease in the perinatal mortality, the reduction of the percentage of incidence of neonatal respiratory tract infections and shortening the duration of neonatal hospitalization in the neonatal unit were not accompanied by the increase in the percentage of use of the perinatal antibiotic therapy increased within the last 20 years.

PIŚMIENNICTWO

1. Ahmeti F., Azizi I., Hoxha S. i wsp.: Mode of delivery and mortality among preterm newborns. *Ginekol. Pol.* 2010; 81: 203-209.
2. Allison J.W., Faddis L.A., Kinder D.L. i wsp.: Intracranial resistive index (RI) values in normal term infants during the first day of life. *Pediatr. Radiol.* 30: 618-620.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists: Mode of single breech delivery. Committee Opinion No. 265. Committee Opinion No. 265. *Obstet. Gynecol.* 2001; 30: 618-620.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee Opinion No. 273. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99: 871-873.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists: Issues Recommendations on Assessment of Risk Factors for Preterm Birth. *Am. Fam. Physicians.* 2002; 65, 509-510.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin: Management of preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 2012; 119(6):1308-17.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin: Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98: 709-716.
8. Amon E., Lewis S.V., Sibai B.M. i wsp: Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: a prospective

- randomized study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 539–43.
9. Amorim M.M., Santos L.C., Faundes A.: Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180(5), 1283-1288.
 10. Ananth C.V., Joseph K.S., Oyelese Y. i wsp.: Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet. Gynecol.* 1999; 105: 1084-91.
 11. Ananth C.V., Vintzileos A.M.: Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine&Neonatal Medicine.* 2006; 19(12): 773-82.
 12. Anotayanonth S., Subhedar N.V., Neilson J.P., Harigopal S.: Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004; (4):CD004352.
 13. Ardagh M.: A brief history of resuscitation. *NZMJ.* 2004; 117 (1193): 1-3.
 14. Arias F., Tomich P.: Etiology and outcome of low weight and preterm infants. *Obstet. Gynecol.* 1982; 60: 277.
 15. Armstrong J., Naegotte M.: Czy stosowanie progesteronu zapobiega wystąpieniu porodu przedwczesnego? *Ginekologia po Dyplomie.* 2006.
 16. Auvard A.: De la couveuse pour enfants. *Archives de tologie des maladies des femmes et des enfants nouveau-nes.* 1883; 10: 594.
 17. Ballard P.L., Ballard R.A.: Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 173: 254-262.

18. Banks B.A., Cnaan A., Morgan M.A.: Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181(3), 709-717.
19. Barden T., Peter J., Merkatz J.: Ritodrine hydrochloride: a beta-mimetic agent for use in preterm labor. Pharmacology, clinical history, administration, side effects and safety. *Obstet. Gynecol.* 1980; 56: 1-6.
20. Barret J., Ryan G., Morrow R.J., Farine D., Ritchie D.: Human parvovirus infection during pregnancy. *J. Soc. Obstet. Gynaecol. Can.* 1994; 16: 1253-1258.
21. Baud O., Foix-L'Helias L., Kaminski M.: Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1190-1196.
22. Bauer J., Hentschel R., Zahradnik H. i wsp.: Vaginal delivery and neonatal outcome in extremely-low-birth-weight infants below 26 weeks of gestational age. *Am. J. Perinatol.* 2003; 20(4):181-8.
23. Benedetti T.: Maternal complications of parenteral beta sympathomimetic therapy for preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 145: 1-6.
24. Bevilacqua G., Braibanti S., Solari E. i wsp.: Perinatal risk factors for infection in the newborn. Multicenter clinicoepidemiologic investigation. *Pediatr. Med. Chir.* 2005; 27 (3-4): 31-8.
25. Bilar M.: Ewolucja wskazań do cięcia cesarskiego w latach 1991-2000 w materiale Kliniki Patologii Ciąży i Porodu IPG PAM

- w Szczecinie (niepublikowana rozprawa doktorska). Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin. 2002.
26. Bishop E.H., Woutersz T.B.: Arrest of premature labour. *JAMA*. 1961; 292(19): 2357–2365.
 27. Bizzarro M.J., Dembry L., Baltimore R.S. i wsp.: Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2008; 121: 689–96.
 28. Blencowe H., Cousens S., Chou D. i wsp.: Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013; 10: S2.
 29. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M., Chou D., Moller A.B. 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. *Lancet*. 2012; 379 9832: 2162-72.
 30. Bomba D., Wielgoś M., Marianowski L.: Wpływ wybranych czynników na masę urodzeniową noworodków matek otrzymujących fenoterol z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego. *Gin. Pol.* 1998; 69, 1049-1053.
 31. Bongiovanni A.M., MePadden A.J.: Steroids pregnancy and possible fetal consequences. *Fertil. and Steril.* 1960; 11: 181.
 32. Bręborowicz G., Markwitz W.: Poród przedwczesny. Rekomendacje postępowania w Medycynie Perinatalnej. 2002: 13 – 16.
 33. Bręborowicz G.H., Paszkowski T.: Rekomendacje dotyczące profilaktyki, diagnostyki i postępowania w zagrażającym porodzie

- przedwczesnym. Zespół ekspertów PTG i PTMP. Poród przedwczesny. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań. 2006; 241-51.
- 34.Bręborowicz G.H., Sikora J., Markwitz.: Kardiotokografia. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań. 2009; 44-49.
- 35.Bręborowicz G.H.: Położnictwo i Ginekologia. PZWL. 2006; 77-83.
- 36.Bręborowicz G.H.: Ciąża wysokiego ryzyka. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań. 2010; 15-30, 1052-1083.
- 37.Brocklehurst P., Gates S., McKenzie-McHarg K. i wsp.: Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK. Br. J. Obstet. Gynecol. 1999; 106(9): 977-979.
- 38.Broekhuizen F.F., Gilman M., Hamilton P.R.: Amniocentesis for gram stain and culture in preterm premature rupture of the membranes. Obstet. Gynecol. 1985; 66: 316–21.
- 39.Brownfoot F.C., Crowther C.A., Middleton P.: Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008; (4):CD006764.
- 40.Calagan T.L., Caughey A.B., Heffner L.J.: Blueprints Obstetrics & Gynecology. Blackwell Publishing. 2004; 340.
- 41.Canadian Preterm Labor Investigators Group.: The treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 308-312.
- 42.Caritis S., Chiao J., Kridgen P.: Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration: effects on uterine contractility

- and beta-adrenergic receptor cascade. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164:1005-1011.
43. Caritis S.: Adverse effects of tocolytic therapy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 112(1): 74-79.
44. Chauhan S.P., Ananth C.V.: Periviable births: Epidemiology and obstetrical antecedents. *Seminars in Perinatology.* 2013; 37(6): 382-8.
45. Chazan B.: Organizacja opieki medycznej nad kobietą w ciąży. *Położnictwo i Ginekologia, Warszawa.* 2006; 58-75.
46. Christmas J.T., Cox S.M., Andrews W.: Expectant management of preterm ruptured membranes: Effects of antimicrobial therapy. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80: 759– 62.
47. Conde-Agudelo A., Romero R., Kusanovic J.P.: Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(2):134.
48. Cone T.E.: The First Published Report of an Incubator for Use in the Care of the Premature Infant. *Am. J. Dis. Child.* 1981; 135(7):658-660.
49. Cotton D.B., Hill L.M., Strassner H.T.: The use of amniocentesis in preterm gestation with ruptured membranes. *Obstet. Gynecol.* 1984; 63: 38–43.
50. Cox S.M., Bohman V.R., Sherman L., Leveno K.J.: Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174:206-210.
51. Critchley H., Poston A., Walker J.: *Pre-eclampsia.* RCOG Press. 2003; 189-207.

52. Crowley P.: Prophylactic Corticosteroids for Preterm Birth. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001; (2):CD000065.
53. 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.
54. Crowley P.: Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; (2):CD000170.
55. Crowley P.A., Chalmers I., Keirse M.J.: The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. Br. J. Obstet. Gynecol. 1990; 97: 11-25.
56. Crowther C.A., Harding J.E.: Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; (3):CD003935.
57. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W.: Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002; (4):CD001060.
58. Czajka R., Torbe A., Rzepka R., Kwiatkowski S., Gutowska-Czajka D., Youyef A. i wsp. Analiza wskazań do cięcia w porodzie przedwczesnym. Klin. Perinat. Ginekol. 2007; 43 (4): 53-5.
59. Czajka R., Torbé A., Rzepka R., Witczak M.: Kliniczna analiza porodów przedwczesnych. Ginekol. Pol. 2000; 71(8), 724-727.
60. Czajka R., Torbé A., Żebielowicz D. i wsp.: Kliniczna analiza ciąży

- powikłanej nadciśnieniem w materiale Kliniki Położnictwa i Perinatologii Pomorskiej Akademii Medycznej. *Gin. Pol.* 2004; 75(5), 361-366.
61. Czajka R.: Poród drogami natury czy cięcie cesarskie w ciąży niedonoszonej. *Med. Wieku Rozw.* 2003; 7(3): 97-103.
62. Czajka R.: Standardy postępowania w przedwczesnym zakończeniu ciąży. *Nowa Medycyna - Zdrowie kobiet.* 2004.
63. Czajka R.: Poród przedwczesny. *Klin. Perinat. Ginekol.* 1994; 10: 59-66.
64. Czajka R.: Leczenie porodu przedwczesnego. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia.* 2009; 2, 3: 169-172.
65. Czekanowski R.: *Poród przedwczesny.* Warszawa. 1980.
66. Dalziel S.R., Lim V.K., Lambert A.: Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *BMJ.* 2005; 331: 665—668.
67. de Heus R., Mol B.W., Erwich J.J., van Geijn H.P., Gyselaers W.J., Hanssens M. i wsp.: Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 338:b744.
68. Deulofeut R., Sola A., Lee B., Buchter S., Rahman M., Rogido M.: The impact of vaginal delivery in premature infants weighing less than 1,251 grams. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105(3): 525-31.
69. DiGiulio D.B., Romero R., Kusanovic J.P. i wsp.: Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor

- rupture of membranes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 1;64:38 –57.
- 70.Dodd J.M., Crowther C.A., Dare M.R., Middleton P.: Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006; (1):CD003927.
- 71.Domingue G.J., Woody H.B.: Bacterial persistence and expression of disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10:320-44.
- 72.Drife J.: Mode of delivery in the early preterm infant (<28 weeks). *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 113: 81-85.
- 73.Dudley D.J., Waters T.P., Nathanielsz P.W.: Current status of single-course antenatal steroid therapy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2003; 46(1): 132-149.
- 74.Dunn P.M.: Stéphane Tarnier (1828-1897), the architect of perinatology in France. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* 2002; 86: 137-139.
- 75.Durie D., Sciscione A., Hoffman M. i wsp.: Mode of delivery and outcomes in very low birthweight infants in the vertex presentation. *Am. J. Perinatol.* 2011; 28:195-200.
- 76.Egarter C., Leitich H., Karas H. i wsp.: Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174:589–97.
- 77.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.
- 78.Elder H.A., Santamarina B.A., Smith S., Kass E.H.: The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of

- tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971; 111(3):441-62.
79. Elimian A., Figueroa R., Spitzer A.R.: Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? *Obstet. Gynecol.* 2003; 102: 352-355.
80. Empana J. i wsp.: Antenatal corticosteroids policies in 14 European countries: factors associated with multiple courses. The EURAIL survey. *Acta Paed.* 2004; 93(10): 1318-1322.
81. Farine D.: 11-th World Congress of Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility. Basel. 2008; 6A-8A.
82. Fatkullin I.F., Fatkullin F.I.: Cesarean section at immature pregnancy. *Practical Medicine.* 2009; 2 (34) 34-36.
83. Fekih M., Chaieb A., Sboui H., Denguezli W., Hidar S. i wsp.: Value of prenatal corticotherapy in the prevention of hyaline membrane disease in premature infants. Randomized prospective study. *La Tunisie medicale.* 2002; 80(5): 260-265.
84. Filipczyński L.: Usefulness of ultrasonic studies for the diagnosis of fetal life. *Ginekol. Pol.* 1968; 39(3), 339-41.
85. French N., Hagan R. i wsp.: Repeated antenatal corticosteroids: Effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190(3): 588-595.
86. French N.P., Hagan R., Evans S.P.: Repeated antenatal corticosteroids: Size at birth and subsequent development. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180: 114-121.
87. Friese K., Moerike K., Neumann G., Windorfer A.: *Leki w ciąży i laktacji.* Medpharm Polska, Wrocław. 2010.

88. Fuhr N., Becker C., van Baalen A. i wsp.: Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes: results of a multicenter study. *J. Perinat. Med.* 2006; 34:203–6.
89. Gabbe S.G., Niebil J.R.: *Obstetrics: normal and problem pregnancies.* N.-Y.: Churchill Livingstone. 2001; 1409.
90. Gadzinowski J., Bręborowicz G.H., Stoińska B. i wsp.: Program poprawy opieki perinatalnej w Polsce. *Med. Wieku Rozw.* 1999; 3(4): 49-56.
91. Gadzinowski J., Bręborowicz G.H.: Gadzinowski J., Bręborowicz G.H.: *Rekomendacje postępowania w medycynie perinatalnej.* Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań. 2000.
92. Gadzinowski J., Szymankiewicz M.: Leczenie surfaktantem noworodków z zespołem zaburzeń oddychania. [w:] *Rekomendacje postępowania w medycynie perinatalnej*, red. Gadzinowski J., Bręborowicz G.H. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań. 2002.
93. Gadzinowski J.: Rola trójstopniowej opieki perinatalnej w opiece medycznej nad noworodkiem w Polsce. *Raport: Zdrowie kobiet w wieku prokreacyjnym 15-49 lat.* Polska. 2006; 112.
94. Gajewska E.: *Neonatologia wczoraj, dziś i jutro.* Forum-intensywna terapia noworodka. 2000; 3-24.
95. Garite T.S., Freeman R.K., Linzey M.E. i wsp.: Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of membranes and the premature gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 141:508.
96. Gibbs R.S., Romero R. i wsp.: A review of premature birth and

- subclinical infections. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166(5): 1515-1528.
97. Gizler R., Bielanów T., Woytoń P. i wsp.: Czy za wzrost odsetka cięć cesarskich odpowiedzialni są położnicy? – próba krytycznej analizy wskazań do cięć cesarskich wykonanych w Szpitalu Specjalistycznym im. A. Falkiewicza we Wrocławiu w latach 1995-2001. *Gin. Prakt.* 2002; 2: 48-51.
98. Goldenberg R.L. i wsp.: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371 9606: 75-84.
99. Goldenberg R.L. i wsp.: The management of preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 2002; 100: 1020-1037.
100. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W.: Intrauterine infection and preterm delivery. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1500-1507.
101. Goodlin R.C.: History of fetal monitoring. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 133(3): 323-352.
102. Goplerud C.P., Ohm M.J., Galask R.P.: Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 126: 858-868.
103. Gorbe E., Chasen S., Harmath A. i wsp.: Very-low-birthweight breech infants: short-term outcome by method of delivery. *J. Matern. Fetal. Med.* 1997; 6: 155-8.
104. Gordon M., Samuels P., Shubert P., Johnson F., Gebauer C., Iams J.: A randomized, prospective study of adjunctive ceftizoxime in preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 1546-1552.

105. Grisar-Granovsky S., Schimmel M., Granovsky R., Diamant Y., Samueloff A.: Cesarean section is not protective against adverse neurological outcome in survivors of preterm delivery due to overt chorionamnionitis. *J. Matern. Fetal. Med.* 2003; 13(5): 323-327.
106. Gronlund M., Kero J., Gissler M. i wsp.: Mode of delivery and asthma - is there a connection? *Pediatr. Res.* 2002; 52: 6-11.
107. GUIDELINES CP: Management of Preterm Labour. MCPSG. 2001: 003.
108. Guinn D., Atkinson M. i wsp.: Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 286(13): 1581-1587.
109. Guise J.M., Mahon S.M., Aickin M. i wsp.: Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am. J. Prev. Med.* 2001; 20(3): 62-7.
110. Haas D.M., Caldwell D.M., Kirkpatrick P., McIntosh J.J., Welton N.J.: Tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network metaanalysis. *BMJ.* 2012; 345: e6226.
111. Hadoura E., Selo-Ojeme D.: Use of salbutamol by aerosol inhalation in the management of spontaneous uterine hyperstimulation. *J. Obstet. Gynaecol.* 2005; 25: 508-509.
112. Hall D.G.: Serum Magnesium in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1957; 9(2): 158-62.
113. Hannah M.E.: Search for best tocolytic for preterm labour. *Lancet.* 2000; 356: 699-700.
114. Haque K.N., Hayes A.M., Ahmed Z., Wilde R., Fong C.Y.: Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (< or

- =1,250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008; 277(3): 207-12.
115. Harding J., Pang J.: Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184(2): 131-139.
116. Hauth J.C., Andrews W.W.: Intrauterine infection and preterm delivery. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1500-1507.
117. Herbst A., Kallen K.: Influence of mode of delivery on neonatal mortality and morbidity in spontaneous preterm breech delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007; 133(1): 25-9.
118. Hogberg U., Hakansson S., Serenius F., Holmgren P.A.: Extremely preterm cesarean delivery: a clinical study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006; 85(12):1442-7.
119. Hogberg U., Holmgren P.A.: Infant mortality of very preterm infants by mode of delivery, institutional policies and maternal diagnosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007; 86(6): 693-700.
120. Holmsgaard K.W., Petersen S.: Infants with gestational age 28 weeks or less. *Dan. Med. Bull.* 1996; 43(1): 86-91.
121. Horn L.C., Longer A., Stiehl P. i wsp.: Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 113: 134-38.
122. Huras H.: Przydatność stosowanej tokolizy w zależności od zaawansowania porodu przedwczesnego (niepublikowana rozprawa doktorska). Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. 2006.
123. Husslein P., Roura L.C., Dudenhausen J., Helmer H., Frydman

- R., Rizzo N., Schneider D.: Clinical practice evaluation of atosiban in preterm labour management in six European countries. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 113:3: 105-110.
124. Hutzal C.E., Boyle E.M., Kenyon S.L. i wsp.: Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199:620, e1-8.
125. Jagielska I., Kłyszajko-Molska J., Waleśkiewicz K. i wsp.: Poród przed 28. tygodniem ciąży – poród drogami natury czy cięcie cesarskie? *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia.* 2008; 1, 1: 51-56.
126. Jain L., Ferre C., Vidyasagar D.: Cesarean delivery of breech very-low-birth-weight infant: does it make a difference? *J. Matern. Fetal. Med.* 1998; 7:28-31.
127. James D.: Recent advances: Fetal medicine. *BMJ.* 1998; 316: 1580-83.
128. Jancevska A., Tasic V., Damcevski N., Danilovski D., Jovanovska V., Gucev Z.: Children born small for gestational age (SGA). *Prilozi / Makedonska akademija na naukite i umetnostite, Oddelenie za bioloski i medicinski nauki = Contributions / Macedonian Academy of Sciences and Arts, Section of Biological and Medical Sciences.* 2012; 33(2): 47-58.
129. Johnston M.M., Sanchez-Ramos L., Vaughn A.J.: Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes: a randomized prospective double-blind trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990;

- 163:743–7.
130. Jonas H.A., Lumley J.M.: The effect of mode delivery on neonatal mortality in very low birthweight infants in breech-presenting, but not vertex-presenting, infants. *Pediatr. Perinatal. Epidemiol.* 1997; 11:181-99.
 131. Joseph K.S., Demissie K., Kramer M.S.: Obstetric intervention, stillbirth, and preterm birth. *Semin. Perinatol.* 2002; 26: 250-9.
 132. Joseph K.S., Young D.C., Dodds L. i wsp.: Changes in maternal characteristics and obstetric practice and recent increases in primary cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102: 791-800.
 133. Józwiak M., Bartnicki J., Józwiak M. i wsp.: Ocena utlenowania krwi płodu po porodzie drogami natury i drogą cięcia cesarskiego. *Ginekol. Pol.* 2006; 77, 187-193.
 134. Kalita J., Kaim I.: Poród przedwczesny. Wybrane zagadnienia intensywnego nadzoru położniczego (Kalita J. Red.). Kraków. 2001; 192-207.
 135. Kamińska J., Tobor E., Caus I.: Analiza wskazań do cięcia cesarskiego na podstawie danych zawartych w dokumentacji. *Gin. Prakt.* 2005; 5 (86): 18-23.
 136. Kamiński P., Barcz E.: Wybrane aspekty farmakoterapii w ciąży. *Nowa Medycyna - Zdrowie kobiet.* 2000.
 137. Kayem G., Baumann R., Goffinet F. i wsp.: Early preterm breech delivery: is a policy of planned vaginal delivery associated with increased risk of neonatal death? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198, 289.

138. 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.
139. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J.P.: Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010; 8:CD001058.
140. Kenyon S., Pike K., Jones D.R. i wsp.: Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet.* 2008; 372: 1319-27.
141. Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W.: ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet.* 2001; 357: 989-994.
142. 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):CD002255.
143. King J.F., Flenady V.: Antibiotics for preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2000; 2:CD000246.
144. King J.F., Flenady V.: Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002; 4:CD000246.
145. King J.F., Grant A., Keirse M.J. i wsp.: Beta-mimetics in preterm

- labor: An overview of the randomized controlled trials. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 95: 211-222.
146. King J.F.: Tocolysis and preterm labour. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004; 16, 459-463.
147. Kintraia N.P.: Analysis of premature labor and its causes in the Republic of Georgia. *Georgian Med. News.* 2006; (138): 10-3.
148. Knight A.B., Tomich P.G., Arias F.: A comparison of prolongation of the latent period versus prolongation plus glucocorticoids in patients with preterm rupture of the membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154(3): 1059-1063.
149. Koren G., Florescu A., Costei A.M., Boskovic R., Moretti M.E.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006; 40:824-9.
150. Kornacka M., Kufel K.: Ciężkie cesarskie a stan noworodka. *Ginekol. Pol.* 2011; 82, 612-617.
151. Kozlov P.V., Ivannikov N.Yu., Kuznetsov P.A., Bogaeva I.I.: Epidemiology, etiology and pathogenesis of late preterm labour. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2015; 1: 68-76.
152. Krolak-Olejniak B., Mazur B.: Influence of perinatal risk factors on CD3+/TCR alfabeta and CD3+/TCR gammadelta lymphocytes in cord blood of preterm neonates. *Pediatr. Int.* 2004; 46, 403-408.
153. Lamont R.F., Fisk N.: The role of infection in the pathogenesis of preterm labour. In: Studd J (ed). *Progress in obstetrics and gynaecology.* Edinburgh: Churchill Livingstone. 1995; 10: 135-158.

154. 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.
155. Lee M., Davis J.: Survival rates and mode of delivery for vertex preterm neonates according to small-or appropriate-for-gestational age status. *Pediatrics.* 2006;1836-1844.
156. Leszczyńska K.: Kliniczna i mikrobiologiczna ocena występowania zakażeń u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym hospitalizowanych w Klinice Położnictwa Akademii Medycznej w Gdańsku (niepublikowana rozprawa doktorska). Gdański Uniwersytet Medyczny. 2006.
157. Levine E.M., Ghai V., Barton J.J., Strom C.M.: Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97(3): 439-442.
158. Liggins G.C., Howie R.N.: Controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972; 50(4): 515-525.
159. Liggins G.C.: Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *Journal of Endocrinology.* 1969; 45(4): 515.
160. Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S. i wsp.: Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2010: an updated systematic analysis. *Lancet.* 2012.
161. Lockwood C.J., Costigan K., Ghidini A. i wsp.: Double-blind placebo-controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm

- membrane rupture. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169:970–6.
162. Lodha A., Zhu Q., Lee S. i wsp.: Neonatal outcomes of preterm infants in breech presentation according to mode of birth in Canadian NICUs. *Postgrad. Med. J.* 2011; 87, 175-179.
163. Lorch S.A., Baiocchi M., Ahlberg C.E., Small D.S.: The differential impact of delivery hospital on the outcomes of premature infants. *Paediatrics.* 2012; 130(2): 270-8.
164. Lu G.C., Goldenberg R.L., Cliver S.P. i wsp.: Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(2): 225-228.
165. Maciejewski T.: Rozwój opieki perinatalnej na przełomie XX i XXI wieku. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia.* 2013; 6, 3: 136-140.
166. Mackenzie R., Walker M., Armson A.: Progesteron for the prevention of preterm birth among women at increased risk. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194(5):1234-1242.
167. Mawalid L., Duminy P., Tamim H.: Terbutaline versus nifedipine for prolongation of pregnancy in patients with preterm labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008; 100, 65-68.
168. McCaul J.F., Perry K.G., Moore J.L. i wsp.: Adjunctive antibiotic treatment of women with preterm rupture of membranes or preterm labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1992; 38, 19-24.
169. McElrath T., Allred E., Leviton A.: Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: an evaluation of histologic condition and intracranial ultrasonic abnormality in the neonate born

- at < 28 weeks of gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189, 794-798.
170. McGregor J.A., French J.I., Reller L.B. i wsp.: Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labor: results of a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154:98–103.
171. McGregor J.A., French J.I., Seo K.: Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor - Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165:867-875.
172. Menon R.: Preterm birth: a global burden on maternal and child health. *Pathog. Glob. Health.* 2012; 106(3):139-40.
173. Mercer B., Miodovnik M., Thurnau G. i wsp.: Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1997; 278: 989–95.
174. Mercer B.: Antibiotics in the management of PROM and preterm labor. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2012; 39; 65–76.
175. Mercer B.M., Arheart K.: Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet.* 1995; 346: 1271–9.
176. Mercer B.M., Carr T.L., Beazley D.D i wsp.: Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181:816–21.
177. Mercer B.M., Moretti M.L., Prevost R.R. i wsp.: Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: a

- prospective, randomized trial of 220 patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166:794–802.
178. Mercer B.M., Moretti M.L., Rogers R. i wsp.: Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: A prospective randomized double-blind trial of 220 patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166:794-802.
179. Merkatz J., Peter J., Barden T.: Ritodrine hydrochloride: a beta-mimetic agent for use in preterm labor. Evidence of efficacy. *Obstet. Gynecol.* 1980; 56: 7–12.
180. Mikulska M., Simon M.: Ciężkie cesarskie jako czynnik ryzyka wystąpienia okołoporodowych zmian OUN u noworodka. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia.* 2008; 1, 3: 213-216.
181. Morales W.J., Angel J.D., O'Brien W.F. i wsp.: A randomized study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 1988; 72:829–33.
182. Moss T.J., Sloboda D.M.: Programming effects of excess glucocorticoid exposure in late gestation. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2006; 57: 177-186.
183. Moutquin J.M.: Classification and heterogeneity of preterm birth. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 110:20: 30-3.
184. Murphy K., Twaddle S.: Organisation of high-risk obstetric and neonatal services. In: *Preterm Labour: Managing Risk in Clinical Practise.* Eds. Norman J., Greer I. UK: University Press. 2005; 307-328.
185. Nanda K., Cook L., Gallo M. i wsp.: Terbutaline pump

- maintenance therapy after threatened preterm labor for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002; 4:CD003933.
186. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. The Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 173:246-252.
187. Neilson J.P., West H.M., Dowswell T.: Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 2:CD004352.
188. Newton E.R., Dinsmoor M.J., Gibbs R.S.: A randomized, blinded, placebo-controlled trial of antibiotics in idiopathic preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 1989; 74: 562-6.
189. Newton E.R., Shields L., Ridgway L.E. i wsp.: Combination antibiotics and indomethacin in idiopathic preterm labor: a randomized double-blind clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165:1753-9.
190. NIH Consens Statement Online: The effect of antenatal steroids for fetal maturation on perinatal outcomes statement. 1994; 12(2), 1-24.
191. Nisell H., Wolff K.: Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 110:1: 89.
192. 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.
193. Nour N.: Premature Delivery and the Millennium Development Goal. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2012; 5(2):100-105.
194. Oh K.J., Lee K.A., Sohn Y.K. i wsp.: Intraamniotic infection with genital mycoplasmas exhibits a more intense inflammatory response than intraamniotic infection with other microorganisms in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203:211.e1-8.
195. Oleszczuk J., Leszczyńska-Gorzela B., Poniedziałek-Czajkowska E.: Poród przedwczesny. Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu. *BiFolium.* 2006; wyd. 2, 19-31.
196. Owen J., Groome L.J., Hauth J.C.: Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169:976-81.
197. Papatsonis D., Flenady V., Cole S., Liley H.: Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005; 3:CD004452.
198. Paul D.A., Sciscione A., Leef K.H. i wsp.: Cesarean delivery and outcome in very low birthweight infants. *Aust. NZJ Obstet. Gynaecol.* 2002; 42 (1): 41-5.
199. Pavlovich S.V.: Antenatal prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Journal Obstetrics and Gynecology.* 2011; 3: 81-85.

200. Peerzada J., Schollin J., Hakansson S.: Delivery room decision-making for extremely preterm infant in Sweden. *Pediatrics*. 2006; 117, 1988-1995.
201. Penn Z., Gahem-Maghani S.: Indications for caesarean section. *Best Practise and Research*. 2002.
202. Phillip A.G.: The Evolution of Neonatology. *Pediatr. Res*. 2005; 58 (4): 799-815.
203. Pietrzycka D., Gadzinowski J.: Opieka perinatalna w krajach Europy Środkowej i Wschodniej. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia*. 2007; 43, 3: 7-17.
204. Pięta-Dolińska A., Papis A., Hadacz-Seńko B., Oszukowski P.: Zmiana odsetka cięć cesarskich w porodach przedwczesnych w materiale Kliniki Perinatologii I Ginekologii ICZMP z lat 1992-2007. *Perinatologia, Neonatologia I Ginekologia*. 2008; 1, 1: 41-43.
205. Plucińska A., Hajduczenia M., Pastusak M. i wsp.: Wpływ przedwczesnego pęknięcia błon płodowych na stan noworodka. *Ginekol. Pol.* 2010; 81, 277-282.
206. Podsiadło K.: Analiza czynników ryzyka i epidemiologia porodu przedwczesnego oraz jego wpływ na dobrostan płodu (niepublikowana rozprawa doktorska). *Gdański Uniwersytet Medyczny*. 2014.
207. Polyzos N.P., Polyzos I.P., Zavos A. i wsp.: Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341.
208. Prevedourakis C.N., Strigou-Charalabis E., Kaskareus D.B.:

- Bacterial invasion of the amniotic cavity during pregnancy and labour. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971; 37: 459.
209. Quazi G.: Obstetric and perinatal outcome of multiple pregnancy. *Coll. Physicians Surg. Pak.* 2011; 21, 142-145.
210. Qublan H.S., Malkawi H.Y., Hiasat M.S., Hindawi I.M., Al-Taani M.I. i wsp.: The effect of antenatal corticosteroid therapy on pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology.* 2001; 28(3), 183-186.
211. Riskin A., Riskin-Mashiah S., Lusky A. i wsp.: The relationship between delivery mode and mortality in very low birthweight singleton vertex-presenting infants. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 111:12: 1365-71.
212. Roberts D., Dalziel S.: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database of systematic reviews.* 2006; 3:CD004454.
213. Romero R., Emamian M., Quintero R. i wsp.: The value and limitations of the gram stain examination in the diagnosis of intra-amniotic infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159:114-9.
214. Romero R., Erez O., Espinoza J.: Intrauterine infection, preterm labour, and cytokines. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2005; 12: 463-465.
215. 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.* 1989; 167: 1086-1091.
216. Romero R., Mazor M.: Infection and preterm labour. *Clinical*

- Obstetrics and Gynaecology. 1988; 31 (3) 553-584.
217. Romero R., Sibai B.M., Caritis S. i wsp.: Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: a multicenter, randomized, double-blinding, placebo-controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169:764-74.
218. Romero R., Sirtori M., Oyarzun E. i wsp.: Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 817–24.
219. Ronin-Walknowska E. Diagnostyka i leczenie porodu przedwczesnego. *Med. Prakt.* 2004; 6, 34: 22 – 29.
220. Roszkowski J.: Śmiertelność płodów i noworodków – przyczyny i zapobieganie. *Pediatrics Polska.* 1953; (9): 905-919.
221. Roszkowski P. i wsp.: Zagrożenie czynnikiem infekcyjnym kanału szyjki macicy z uwzględnieniem chlamydia trachomatis w zagrożających porodach przedwczesnych. *Gin. Pol.* 1992; 63(3): 126-128.
222. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Tocolysis for women in preterm labour. RCOG Green-top Guideline. 2002; 1b.
223. Roztocha A.: Powikłania po cięciu cesarskim. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia.* 2014; 7, 3: 1 54-1 64.
224. Schrag S., Fultz-Butts K., Schuchat A.: Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm.* 2002; 51(RR-11) – 1-22.
225. Schröder K.: Hat die Dauer der Registrierzeit der funktionellen,

- arteriellen Sauerstoffsättigung des Feten einen Einfluss auf geburtshilfliche Parameter? Marburg, Inaugural – Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps. Universität Marburg. 2004.
226. Sebire N.J.: Choriodecidual inflammatory syndrome (CODIS) is the leading, and under recognised, cause of early preterm delivery and second trimester miscarriage. *Med. Hypotheses*. 2001; 56(4): 497-500.
227. Senat M.V., Minoui S., Multon O.: Effect of dexamethasone and betamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: a randomised study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 749-755.
228. Senevirante H., Kroelinger C., Paul D.: Increased caesarean section rate over time (1994-2006) in Delaware is not associated with improved outcomes in very low birth weight infants. *Del. Med. J.* 2010; 82, 173-178.
229. Sharma R., Young C., Mshivildadze M., Neu J.: Intestinal Microbiota: Does it play a role in diseases of the neonate? *Neo Reviews Org.* 2009; 10, 166-179.
230. Sie L.T., van der Knapp M.S., van Wezel-Meijler G. i wsp.: Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 852-861.
231. 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.
232. Simchen M., Alkazaleh F. i wsp.: The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2004; 190(2):296-304.
233. Simhan H., Caritis S.: Prevention of preterm delivery. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357, 477-487.
234. Słomko Z., Stasiak A.: Zakażenia w etiologii porodu przedwczesnego. *Klin. Perinat. Ginekol.* 1994; 10:5-29.
235. Sobatka S., Baum M., Jacaszek M.: Przebieg ciąży i porodu w ciążach między 23. a 30. tygodniem ciąży. Wyniki położnicze i noworodkowe. Analiza przeżyciowa. *Klin. Perinat. Ginekol.* 2007; 43 (3): 65-7.
236. Staneva K.N., Hartman S., Uhlemann M. i wsp.: Neonatal ultrasonographic cerebral findings: association with risk factor for cerebral palsy. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2002; 206: 142-150.
237. Stewart A., Reynolds E.: Improved prognosis for infants of very low birth-weight. *Paediatrics.* 1974; 54(6): 724-35.
238. Stutchfield P., Whitaker R., Russel I.: Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ.* 2005; 331: 662-664.
239. Svare J., Langhoff-Roos J., Anderson L.F., Kryger-Baggesen N., Borch-Christensen H., Heisterberg L. i wsp.: Ampicillin-metronidazole treatment in idiopathic preterm labour - A randomised controlled multicentre trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104: 892-897.

240. Svigos J.M. i wsp.: Threatened and actual preterm labour including mode of delivery. High risk pregnancy. 2000; 999-1013.
241. Syweński E., Suchańska D., Dobrowolska D. i wsp.: Płód jako pacjent – rys historyczny. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia. 2008; 1, 4: 314-318.
242. Szczapa J. Podstawy neonatologii. Warszawa. Wydawnictwo Lekarskie. 2008.
243. Terrone D.A., Rinehart B.K., Einstein M.H. i wsp.: Neonatal sepsis and death caused by resistant Escherichia coli; Possible consequences of extended maternal ampicillin administration. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 180:1345-8.
244. Thornton C., Capristo C., Power L. i wsp.: The effect of labor on neonatal T-cell phenotype and function. Pediatr. Res. 54: 120-5124.
245. Thorp J.M., Hartmann K.E., Berkman N.D., Carey T.S., Lohr K.N., Gavin N.I. i wsp.: Antibiotic therapy for the treatment of preterm labor – A review of the evidence. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 186: 587-592.
246. Timeline of neonatology:
<http://www.neonatology.org/tour/timeline.html>
247. Toubas P.L., Nelson R.: The Role of the French Midwives in Establishing the First Special Care Units for Sick Newborns. J. Perinatol. 2002; 22: 75-77.
248. Troszyński M., Kowalska I., Wróblewska W.: Prokreacja w świetle wyników Ankiety Macierzyństwa 2000/2001. Sekcja Demografii Medycznej Komitetu Nauk Demograficznych PAN. 2001.

249. Troszyński M., Maciejewski T., Wilczyńska A., Ponach B.: Przyczyny martwych urodzeń i zgonów noworodków w Polsce w latach 2007-2009. *Gin. Pol.* 2011; 8: 598-601.
250. Troszyński M., Niemiec T., Wilczyńska A.: Assessment of three-level selective perinatal care based on the analysis of early perinatal death rates and cesarean sections in Poland in 2008. *Gin. Pol.* 2009; 80: 670-667.
251. Tsatsaris V., Cabrol D., Carbonne B.: Pharmacokinetics of tocolytic agents. *Clinical Pharmacokinetics.* 2004; 43 (13): 833-844.
252. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: new warnings against use of terbutaline to treat preterm labour. Silver Spring (MD): FDA. 2011.
253. Vakrilova L., Emilova Z., Sluncheva B. i wsp.: Problems and outcome in extremely low birth weight newborns, depending on the mode of delivery. *Akush. Ginekol. (Sofia)* 2002; 41 (2): 27.
254. Van De Water M., Kessel E., De Kleine M. i wsp.: Tocolytic effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns: a randomised controlled trial. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008; 87, 340-345.
255. Wadhawan R., Vohr B.R., Fanaroff A.A. i wsp.: Does labor influence neonatal and neurodevelopmental outcomes of extremely-low-birth-weight infants who are born by cesarean delivery? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189(2): 501-6.
256. Wager G.P., Hanley L.S., Farb H.F. i wsp.: Evaluation of gas-liquid chromatography for the rapid diagnosis of amniotic fluid

- infection: a preliminary report. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 152:51–6.
257. Wallace E., Baker L. i wsp.: Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance. *Lancet.* 1999; 353: 1404-1407.
258. Waszyński E.: Historia odkrycia tonów serca płodu. *Gin. Prakt.* 1994; 8: 39-41.
259. Waszyński E.: Historia położnictwa i ginekologii w Polsce. Wydawnictwo Cornetis, Wrocław. 2012.
260. Wex J., Connolly M., Rath W.: Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009; 9:23.
261. Wolfe I.: Child Health, Health Services and Systems in UK and other European countries (Doctoral dissertation). Karlstads universitet. 2015.
262. Woytoń J., Zimmer M., Fuchs T.: Zastosowanie Gynipralu (hexoprenaliny) w hamowaniu czynności skurczowej macicy. *Gin. Pol.* 1999; 70, 896-900.
263. Zlatnik F.J., Cruickshank D.P., Petzold C.R. i wsp.: Amniocentesis in the identification of inapparent infection in preterm patients with premature rupture of the membranes. *J. Reprod. Med.* 1984; 29:656-60.