

Katarzyna Leszczyńska

**Kliniczna i mikrobiologiczna ocena występowania
zakażeń u pacjentek z zagrażającym porodem
przedwczesnym hospitalizowanych w Klinice
Położnictwa Akademii Medycznej w Gdańsku**

Praca na stopień doktora medycyny

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

Klinika Położnictwa Akademii Medycznej w Gdańsku

Gdańsk 2006

Spis treści

| | | |
|------------|---------------------------|------------|
| I. | Wstęp..... | 3 |
| II. | Cel pracy..... | 27 |
| III. | Materiał i metody..... | 28 |
| IV. | Wyniki..... | 31 |
| V. | Dyskusja..... | 85 |
| VI. | Wnioski..... | 90 |
| VII. | Spis rycin..... | 96 |
| VIII. | Spis tabel..... | 97 |
| IX. | Streszczenie..... | 103 |
| X. | Piśmiennictwo..... | 106 |

I Wstęp.

Częstość występowania porodu przedwczesnego pozostaje właściwie niezmienną od blisko 20 lat, chociaż nastąpił duży postęp w rozumieniu jego patogenezy. Poród przedwczesny stanowi w obecnej chwili najważniejszy problem w perinatologii, a obserwowane obniżenie śmiertelności noworodków można głównie zawdzięczać polepszeniu opieki neonatologicznej (78).

Przy przewidywaniu porodu przedwczesnego najbardziej uznanym czynnikiem ryzyka jest poród przedwczesny w wywiadzie. Przy przebytym jednym porodzie przedwczesnym ryzyko ponownego wzrasta trzykrotnie, a przy dwóch – sześciokrotnie (6,46). Jeżeli poprzedni poród wystąpił przed 28. tygodniem ciąży, ryzyko ponownego jest jeszcze większe i wzrasta około 20 do 35 razy (27,46).

Główną uwagę powinniśmy poświęcać pacjentkom, u których poprzedni poród wystąpił przed 32. tygodniem ciąży, gdyż ryzyko ponownego porodu przedwczesnego jest u nich znacznie wyższe, a problemy z noworodkiem zwykle większe. W krajach zachodnich liczba urodzeń żywych noworodków przed 32. tygodniem trwania ciąży wynosi 1-2%, ale grupa ta charakteryzuje się 75% śmiertelnością noworodków oraz znaczną częstością przyjęć na oddziały intensywnej terapii. Koszty opieki zdrowotnej dzieci urodzonych przed 37. tygodniem ciąży, są średnio dziesięciokrotnie wyższe niż dzieci urodzonych w przewidywanym terminie (81).

Obserwacja poporodowa oraz wywiad przeprowadzony z rodzicami, dotyczący przyszłej ciąży, mają na celu wyjaśnienie możliwych przyczyn porodu przedwczesnego oraz określenie szans powodzenia kolejnej ciąży.

Poród przedwczesny - definicja.

Poród przedwczesny według definicji WHO to zakończenie ciąży pomiędzy 23. a 37. tygodniem jej trwania lub przed 259 dniami trwania ciąży (8,23).

Ciąża zagrożona - definicja.

Wyróżniamy dwa pojęcia: ciąży zagrożonej (ryzykownej) i zagrożenia ciąży.

Biorąc pod uwagę wywiad uzyskany od kobiety ciężarnej możemy wyodrębnić profil ciąży wysokiego ryzyka, czyli ciąży zagrożonej:

1. Ciężarna powyżej 35. roku życia,
2. Grand multipara (para 8) - wielokrotna wieloródka (powyżej 8 porodu).
3. Powikłania ciąży obecnej (choroby ciężarnej - cukrzyca, nadciśnienie, choroby serca, krwawienia, skurcze przedwczesne itp.),
4. Obciążona przeszłość położnicza (krwawienia, powikłania ciąży i porodu, zgon okołoporodowy płodu),
5. Brak opieki lekarskiej w trakcie trwania ciąży (23).

Co do drugiego pojęcia, czyli zagrożenia ciąży może ono wystąpić w każdym momencie prawidłowego trwania ciąży. Istnieje szereg czynników, które mogą ujemnie wpływać na rozwój ciąży, oraz stan płodu i noworodka. Możemy je podzielić na:

- matczyne,
- płodowe,
- mieszane

Epidemiologia porodów przedwczesnych.

Średni odsetek porodów przedwczesnych w krajach europejskich waha się pomiędzy 6 a 8%, znacznie mniej jest w Szwecji (4%). Dużą rolę spełniają tu czynniki socjoekonomiczne, poziom kulturalny, warunki mieszkaniowe, czynniki środowiskowe i geograficzne oraz czynniki genetyczne i rasowe. W Indiach czy na Filipinach częstość porodów przedwczesnych wynosi 11-30%, a w samej Kalkucie nawet powyżej 34%. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania porodu przedwczesnego różnicuje się również w zależności od wysokości nad poziomem morza, np.: w Colorado na wysokości powyżej 1600 m- odsetek porodów przedwczesnych wynosi 30,8%, a ogólnie dla całego stanu 6,4% (98).

W Polsce średni odsetek porodów przedwczesnych jest zbliżony do średniej europejskiej i wynosi ok 8%, lecz np.: w samej Łodzi wynosi on 14%. Związane jest to najprawdopodobniej z ciężką pracą fizyczną kobiet ciężarnych (20).

Systematyka porodów przedwczesnych.

Porody przedwczesne systematyzujemy według klasyfikacji klinicznej jako:

1. Indukowany – ok. 25% przypadków,
2. Spowodowany przez przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PPROM- preterm premature rupture of membranes) - występuje w ok. 25%,
3. Idiopatyczny – ok. 50 % przypadków, który w ok. 70-80% kończy się przedwczesnym urodzeniem płodu (20,98).

Odsetek poszczególnych przypadków podano według Jean-Marie Moutquin (72), natomiast według J.M. Svigos PPRM stanowi 2/3

całkowitej liczby porodów przedwczesnych (54,101). W polskim piśmiennictwie według badań Czekanowskiego PPRM stanowi 32,6% ogólnej liczby porodów przedwczesnych (21).

Klinicznie porody przedwczesne możemy podzielić według Czajki na (20):

1. Zagrożający poród przedwczesny (threatened preterm labour)
2. Poród przedwczesny w toku (preterm labour), którego cechą charakterystyczną jest regularna czynność skurczowa mięśnia macicy i rozwieranie się szyjki macicy,
3. Poród przedwczesny dokonany (urodzenie przedwczesne - preterm birth).

Czynniki ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego

Szereg badań i lata obserwacji umożliwiły poznanie czynników ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego, które usystematyzowali Berkowitz i Papiernik (8):

1. Wystąpienie w przeszłości porodu przedwczesnego lub urodzenie noworodka z niską urodzeniową masą ciała,
2. Wystąpienie w przeszłości poronienia w II trymestrze ciąży,
3. Wady rozwojowe szyjki lub trzonu macicy,
4. Zapłodnienie pozaustrojowe,
5. Ciąża mnoga,
6. Wystąpienie krwawienia w ciąży,
7. Łożysko przodujące lub nisko schodzące,
8. Choroby przewlekłe matki,
9. Zakażenia układu moczowo-płciowego,
10. Pochodzenie afro-amerykańskie,

11. Niski status społeczno-ekonomiczny,
12. Palenie tytoniu,
13. Niska masa ciała kobiety przed zajściem w ciążę.

Do czynników, których wpływ na wystąpienie porodu przedwczesnego jest nadal kontrowersyjny należą (według Berkowitza) (7,72):

1. Wiek matki,
2. Dieta,
3. Stan po leczeniu niepłodności,
4. Używanie narkotyków,
5. Stresująca praca,
6. Brak opieki prenatalnej.

Natomiast według Czekanowskiego liczba wizyt lekarskich kobiet ciężarnych jest odwrotnie proporcjonalna do częstości występowania porodów przedwczesnych, co jest tłumaczone szybszym wykrywaniem symptomów zagrażającego porodu przedwczesnego i możliwością ich skutecznego eliminowania (23).

W badaniach Bigirimana i współpracowników wyodrębniono siedem czynników, które w znamienny sposób związane były z wystąpieniem porodu przedwczesnego. Należały do nich (10):

1. Indeks masy ciała (BMI) matki poniżej 20,
2. Wystąpienie w przeszłości porodów przedwczesnych,
3. Wystąpienie w przeszłości zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu,
4. Stwierdzenie przedwczesnego oddzielenia się łożyska,
5. Praca stojąca ponad dwie godziny dziennie,

6. Wystąpienie w ciąży zakażeń układu moczowo- płciowego,
7. Długotrwała sytuacja stresowa, trwająca ponad trzy miesiące podczas ciąży.

Czekanowski dzieli czynniki ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego na matczyne i płodowe (23). Do czynników matczynych wpływających na występowanie porodu przedwczesnego zalicza on:

1. Wiek - częstość porodów przedwczesnych jest większa u kobiet poniżej 18. i powyżej 35. r.ż.,
2. Stan cywilny - większa częstość porodów przedwczesnych stwierdzana jest u kobiet niezamężnych,
3. Obciążona przeszłość położnicza - porody przedwczesne lub poronienia w wywiadzie. Dwa przebyte porody przedwczesne, zwłaszcza przed 32. tygodniem trwania ciąży, zwiększają ryzyko wystąpienia kolejnego porodu przedwczesnego o 50%, a każdy następny - o kolejne 25%. Natomiast brak porodów przedwczesnych w wywiadzie jest czynnikiem korzystnym i zwiększa szanse utrzymania kolejnej ciąży,
4. Wzrost matki poniżej 150 cm i masa ciała poniżej 50 kilogramów,
5. Odstęp pomiędzy kolejnymi ciążami krótszy niż 12 miesięcy,
6. Choroby matki - średnio u około 33% pacjentek, które rodziły przedwcześnie przyczyny leżały w chorobach matki. Do chorób tych należą:
 - a. Choroby układu krążenia: wady serca, zwłaszcza te przebiegające z sinicą, prowadzą do przedwczesnego zakończenia ciąży. Również niedokrwistość i nadciśnienie zwiększa możliwość wystąpienia porodu przedwczesnego

i wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu (IUGR). Ponadto podwyższone ciśnienie tętnicze i zwiększony białkomocz u kobiety ciężarnej ponad dwukrotnie zwiększają śmiertelność okołoporodową,

b. Stan szyjki macicy (skrócenie szyjki, rozwarcie ujścia wewnętrznego) oraz krwawienie w ciąży,

c. Infekcje dróg rodnych oraz/lub układu moczowego,

d. Z chorób endokrynologicznych zaburzenia tarczycy (zarówno nadczynność jak i niedoczynność) oraz cukrzyca przyczyniają się do wystąpienia porodu przedwczesnego.

Wśród czynników płodowych największe znaczenie ma ciąża bliźniacza (23,61). Jest to wynikiem czynności skurczowej wywołanej nadmiernym rozciągnięciem mięśnia macicy zgodnie z prawem Franka-Starlinga. Częstość wcześniactwa w ciąży bliźniaczej sięga wartości 40-50%. Około 40% kobiet rodzi przed 36. tygodniem trwania ciąży, a w przypadku jednoowodniowej ciąży wcześniaki rodzą się w 70% między 24. a 37. tygodniem ciąży.

Etiologia porodu przedwczesnego.

1. Mechanizm niedokrwienny.

W wyniku obserwacji klinicznych stwierdzono wzrost liczby porodów przedwczesnych w przypadku niedostatecznego ukrwienia macicy, które może być spowodowane: hypotonią ortostatyczną, nadciśnieniem, wadami serca, chorobami naczyń i nerek. Doświadczalnie poprzez uciśnięcie aorty można wywołać niedokrwienie macicy, co u zwierząt ciężarnych powodowało wystąpienie czynności skurczowej. Bratanek w swoich

badaniach stwierdził, że istnieje ścisła zależność pomiędzy przepływem krwi przez macicę a wystąpieniem czynności skurczowej mięśnia macicy (20,22).

2. Teoria hydrodynamiczna

Jest ona jednocześnie najstarszą teorią tłumaczącą wystąpienie przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy. Wzrost objętości jamy macicy, który jest zależny wprost proporcjonalnie od wzrostu ciśnienia wewnątrzowodniowego, powoduje zwiększenie kurczliwości mięśnia macicy, wzmożoną produkcję prostaglandyn i wystąpienie czynności skurczowej macicy (21,23). Przyczyną wzrostu ciśnienia może być ciąża mnoga, wielowodzie lub zwiększony opór ścian mięśnia macicy w tzw. „macicy hypoplastycznej” (52,54,60, 85, 95).

3. Teoria receptorowa.

Teoria receptorowa opiera się na istnieniu dwóch przeciwstawnych układów współczulnego i przywspółczulnego oraz związanych z nimi receptorów alfa i beta. Równowaga pomiędzy tymi układami w istotny sposób warunkuje prawidłowy przebieg ciąży. Receptory alfa i beta mają przeciwne działanie fizjologiczne i odmiennie reagują na adrenalinę i noradrenalinę. W przypadku mięśnia macicy alfa-receptory są odpowiedzialne za skurcz, natomiast beta - za rozkurcz.

Znajomość tego mechanizmu stała się punktem wyjścia do szerokiego stosowania β -mimetyku - leku hamującego czynność skurczową mięśnia macicy - Fenoterolu (23).

4. Mechanizm syntezy prostaglandyn.

W czasie trwania ciąży wzrasta produkcja prostaglandyn w mięśniu macicy, łożysku oraz w płynie owodniowym, osiągając największą wartość

w terminie porodu, a tuż po porodzie spadając do wartości wyjściowych. Rozciągnięcie myometrium oraz rozszerzenie szyjki macicy prowadzi do nagłego wzrostu produkcji i uwalniania prostaglandyn do krwiobiegu. Bengtsson i Batra sugerują, że niedotlenienie macicy przed porodem, wskutek wzmożonego napięcia mięśnia macicy, prowadzi do powstania prekursorów prostaglandyn i uruchomienia kaskady kwasu arachidonowego, w wyniku której powstają aktywne formy tych związków (20).

Prostaglandyny zostały wprowadzone do leczenia jako środki indukujące wystąpienie czynności skurczowej mięśnia macicy, co umożliwiło znaczny postęp w farmakologicznej indukcji porodów (87).

5. Czynniki immunologiczne

Znane immunologiczne przyczyny powodujące wystąpienie porodu przedwczesnego to toczeń rumieniowaty trzewny (SLE) i zespół przeciwciał antyfosfolipidowych (APS) (79,98). W zespołach tych dochodzi do zmian patologicznych w naczyniach łożyska, co łączy się z krwawieniem, zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrostu płodu oraz porodem przedwczesnym. Badania Ariasa i wsp. podają czynnik immunologiczny jako odpowiedzialny za wystąpienie porodu przedwczesnego w 33% przypadków. Wartość ta wynika ze stwierdzenia patologii naczyń maczyno-płodowych w 34,1% przypadków kobiet z porodem przedwczesnym (98).

Zaburzenia immunologiczne, które często pozostają nie wykryte, mogą być odpowiedzialne za wystąpienie tzw. idiopatycznych porodów przedwczesnych.

6. Mechanizm neurohormonalny.

W przebiegu prawidłowej ciąży stwierdza się w okresie okołoporodowym wzrost stężenia kortykosteroidów u płodu, bez zwiększenia ich poziomu w organizmie matki.

Sytuacje stresowe powodują wzrost stężenia ACTH, co z kolei powoduje wzrost stężenia 11-beta hydroksylazy w nadnerczach płodu. Enzym ten odpowiada za wzrost stężenia kortykosterydów, które z kolei są punktem wyjścia dla produkcji estriolu, od którego stężenia zależy odpowiedź na indukcję porodu prostaglandynami i oksytocyną. Mechanizm ten tłumaczy wystąpienie przedwczesnej czynności skurczowej w przypadku długotrwałej ekspozycji na stres oraz pozwala na wysnucie wniosku, że płód również może wpływać na czas trwania ciąży poprzez swoją oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (36,45,106).

W nowszych badaniach naukowcy podkreślają rolę łożyskowego hormonu CRH (corticotropin-releasing hormon), izolowanego zarówno z podwzgórza jak i łożyska. Wysokie jego wartości stwierdza się w III trymestrze ciąży (11,15,25,39,58,59).

Smith w 1999 roku stworzył teorię „biologicznego zegara łożyskowego”, czyli stwierdził wprost proporcjonalną zależność między wartością CRH a czasem trwania ciąży i siłą działania prostaglandyn i oksytocyny na mięsień macicy (97).

Należy zauważyć, że tworzący się krwiak podkosmówkowy, może prowadzić do niewydolności maciczno-łożyskowej i niedotlenienia płodu, co

również stymuluje wydzielanie płodowo-łożyskowego CRH i samoistną indukcję porodu.

7. Teoria indukcji porodu przez czynnik zakaźny.

Do najczęściej stwierdzanych infekcyjnych czynników zapalnych należą bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. W prawidłowych warunkach istnieją naturalne bariery zapobiegające infekcji wewnątrzmacicznej. Do nich należy zaliczyć:

1. Odpowiednią biocenozę pochwy - obecność pałeczek kwasu mlekowego,
2. Śluz szyjkowy zawierający immunoglobuliny,
3. Błony płodowe, które stanowią element obrony przed infekcją,
4. Płyn owodniowy - poprzez swoje właściwości bakteriobójcze.

Zmiany zapalne stwierdzane są w badaniach histopatologicznych w 19 do 74% łożysk pochodzących z porodów przedwczesnych. Podobne cechy ma tylko 4 do 16% łożysk z porodów o czasie. Częstość zapalenia kosmówki wzrasta wraz z obniżaniem się czasu trwania ciąży i jest znacznie częstsza przy przedwczesnym pęknięciu błon płodowych (88).

Wzajemna zależność między niewydolnością szyjki macicy, infekcją a porodem przedwczesnym jest złożona. Niewydolność szyjki powoduje narażenie błon płodowych na zakażenie florą bakteryjną pochwy. Z kolei zakażenie może powodować rozwieranie się szyjki macicy, dając objawy jej niewydolności (88).

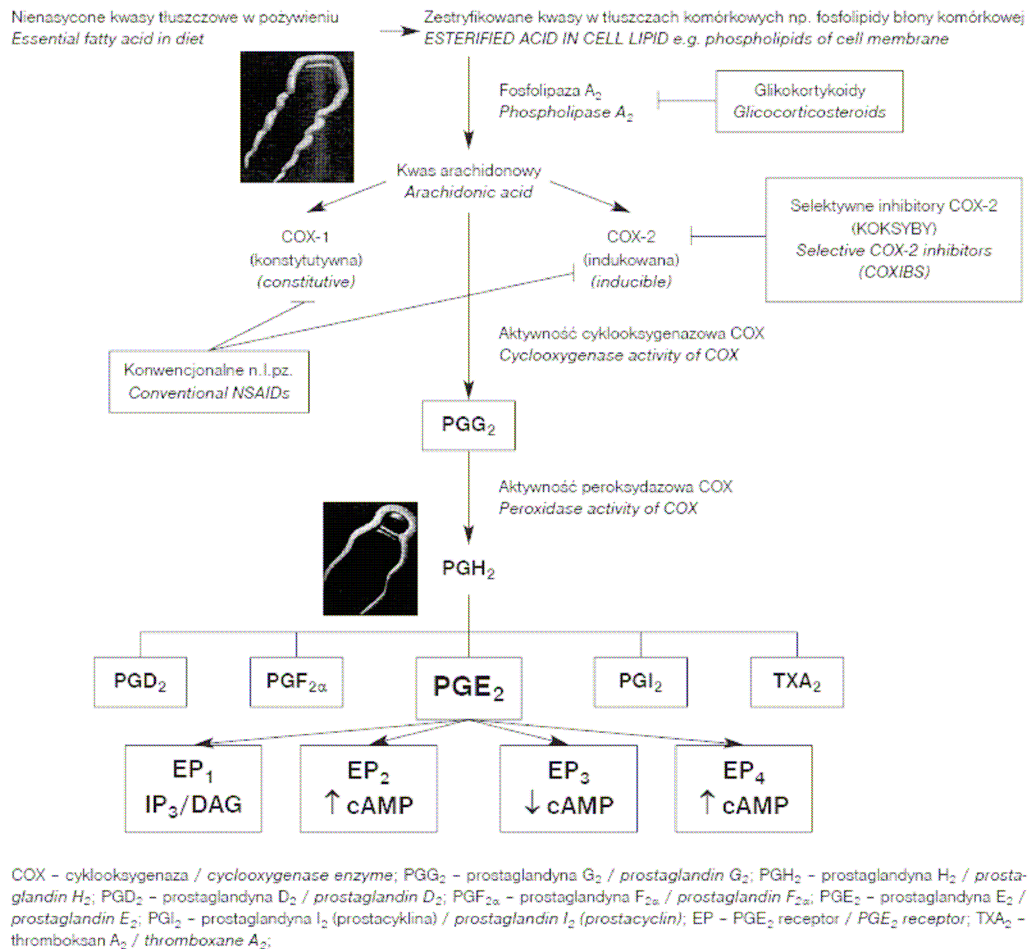
Podobnie możliwe jest, że przy krwawieniach z macicy zakażenie odgrywa znacznie większą rolę, niż do tej pory zakładano.

Zakażenie wstępujące może powodować skurcze macicy uruchamiając kaskadę kwasu arachidonowego i powodując powstanie aktywnych prostaglandyn oraz częściowe odklejenie łożyska i krwawienie.

Produkcja prostaglandyn z kwasu arachidonowego odbywa się przy udziale enzymu fosfolipazy A, której zwiększoną ilość produkują m.in. bakterie beztlenowe. Rozpad komórek bakteryjnych powoduje, poprzez aktywację leukocytów i makrofagów, zwiększone uwalnianie interleukin, w szczególności Il-1, Il-6, Il-8, Il-10 oraz czynnika nekrotyzującego guza TNF (tumor necrosis factor). Substancje te, poprzez aktywację prostaglandyn, wywołują wzrost czynności skurczowej mięśnia macicy oraz osłabienie i przedwczesne pęknięcie błon płodowych (48,96). Obrazowo etapy kaskady kwasu arachidonowego przedstawiono na rycinie 1 (14).

Ryc. 1

Kaskada kwasu arachidonowego.



Ze względu na szczególnie częstą przyczynę infekcyjną, przy porodzie przedwczesnym powinno być przeprowadzone w każdym przypadku badanie histopatologiczne łożyska oraz badania w kierunku infekcji (morfologia z obrazem krwinek białych, badanie mikrobiologiczne z kanału szyjki macicy.). Coraz częściej u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym stwierdza się obecność w wydzielinie z kanału szyjki macicy drobnoustrojów takich jak: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Chlamydia trachomatis*.(30,35,56,93,96). Obecność tych mikroorganizmów zauważono zarówno w przypadkach porodów przedwczesnych, jak i w poronieniach samoistnych i nawykowych (55,88).

Badania w kierunku infekcji u matki (np. cytomegalowirusem, różyczką, parwowirusem, toxoplazmą czy listerią *monocytogenes*) są wskazane w przypadkach wystąpienia cech zakażenia przed porodem lub na podstawie obserwacji neonatologicznej i podejrzenia zakażenia u noworodka (5).

Istnieją liczne mechanizmy ochronne anatomiczne i mikrobiologiczne zabezpieczające przed infekcją wstępującą zaczynając od warg sromowych do obecności w pochwie szczepów *Lactobacillus*, zwykle zapobiegających zajęciu pochwy przez mikroorganizmy patogenne i utrzymujących w pochwie środowisko o odpowiedniej kwasowości. Podczas ciąży liczba pałeczek kwasu mlekowego w pochwie wzrasta, co powoduje jeszcze większe hamowanie rozwoju innych bakterii, jak paciorkowce beztlenowe czy bakterie Gram-ujemne (37).

W wielu opracowaniach stwierdzono częstszą obecność patogennych mikroorganizmów w pochwie i płynie owodniowym u kobiet, u których doszło do samoistnego porodu przedwczesnego i przedwczesnego pęknięcia błon płodowych w porównaniu z kobietami rodzącymi w terminie porodu. W przypadku prawidłowej ciąży płyn owodniowy jest jałowy (86), natomiast u kobiet, u których wystąpił poród przedwczesny, u około 15% stwierdzono obecność patogennych mikroorganizmów (89).

Najczęściej znajdowano różne typy mykoplazm, paciorkowców, *Bakteroides* i *Gardnerella vaginalis* (24,35,43,44,98). U kobiet, hospitalizowanych z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego, u których jednocześnie stwierdzono dodatni wynik posiewu z płynu owodniowego istnieje 10-krotnie większe ryzyko rozwinięcia się zapalenia błon płodowych oraz cztery razy częściej będą one odporne na leczenie

tokolityczne i dziesięć razy bardziej narażone na samoistne pęknięcie błon płodowych w porównaniu z kobietami, u których płyn owodniowy był jałowy (89).

Stosowanie antybiotykoterapii w przypadku dodatnich posiewów z pochwy nie jest jeszcze rutynowe, gdyż jej skuteczność nie została do końca udowodniona (16,38,50,51,63,64,66,67,69,75,77,80,92,100,102,107). Natomiast profilaktyczne zastosowanie antybiotyków przy przedwczesnym pęknięciu błon płodowych opóźniło czas wystąpienia porodu średnio o tydzień od czasu wdrożenia leczenia (18,77,100). Dodatkowo objawy infekcji matki przed i po porodzie, jak również objawy infekcji i zapalenia płuc u noworodka uległy zmniejszeniu (18).

Wydłużenie okresu od pęknięcia błon płodowych do czasu porodu oraz zmniejszenie częstości występowania infekcji miało przyczynić się do zwiększenia szans noworodka na przeżycie i zredukować częstość zespołu niewydolności oddechowej. Niestety, jak dotąd nie potwierdzono wpływu antybiotykoterapii na zwiększenie przeżywalności noworodków (18,26,68). Argumenty za podawaniem antybiotyków przy przedwczesnym pęknięciu błon płodowych bez rozpoczęcia akcji porodowej są obiecujące, ale dopóki nie będzie dowodów, że poprawiło to przeżywalność noworodków, sprawa nie jest do końca rozstrzygnięta.

Przeprowadzono również badania nad zastosowaniem antybiotyków w leczeniu i hamowaniu porodu przedwczesnego (66,69). Antybiotyki przedłużyły czas od rozpoczęcia terapii do porodu średnio o 16 dni.

Zmiany w strukturze i funkcji układu moczowego w czasie ciąży mają wpływ na rozwój niektórych chorób układu moczowego, które mogą wpływać na przebieg ciąży. Częstość występowania zakażeń układu moczowego jest u kobiet ciężarnych dwukrotnie wyższa niż w populacji kobiet nieciążarnych. Zakażenia układu moczowego u kobiet są częstym powikłaniem mogącym mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i stan płodu (90).

Bezobjawowa bakteriuria sama może mieć związek z występowaniem następujących powikłań w ciąży:

1. Poronienie,
2. Wcześnieactwo,
3. Ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu – niska masa urodzeniowa,
4. Zwiększona śmiertelność okołoporodowa ze względu na częstszą obecność infekcji wrodzonej,
5. Stan przedrzucawkowy,
6. Niedokrwistość u matki.

W ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek w ciąży stwierdzano wzrost częstości występowania porodów przedwczesnych do około 15-25% oraz zwiększoną umieralność okołoporodową płodów i noworodków do 6%. Częstsze występowanie porodów przedwczesnych wiąże się z bezpośrednią stymulacją mięśnia macicy przez endotoksyny bakteryjne. Potwierdzono to doświadczalnie stosując wyciąg lipopolisacharydów z *Escherichia coli*

i wywołując wzrost częstości skurczów macicy u świnki morskiej (23). Ponieważ wczesny okres odmiedniczkowego zapalenia nerek ma często przebieg skryty istotne jest, że bakteriomocz znamieny wyprzedza o około jeden miesiąc leukocyturię i inne objawy zakażenia układu moczowego (31,84). Pozwala to na wczesne rozpoznanie i leczenie ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, co zwiększa szansę wyleczenia oraz przyczynia się do zmniejszenia groźnych powikłań septycznych w ciąży. Posiew moczu ułatwia rozpoznanie, oraz poprzez wykonanie antybiogramu umożliwia stosowanie celowanej terapii, która jest najbardziej skuteczna oraz obniża ryzyko negatywnego wpływu leków na płód.

Zakażenia bakteryjne układu moczowego są spowodowane najczęściej przez *Escherichia coli*, znacznie rzadziej przez inne bakterie. Wymienia się przede wszystkim: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Staphylococcus*.

Zakażenie układu moczowego u kobiet bakterią *Escherichia coli* jest zwykle poprzedzone kolonizacją pochwy. U kobiet z częstymi nawrotami zakażeń układu moczowego znacznie częściej stwierdza się obecność *Escherichia coli*, w pochwie niż u kobiet, u których te infekcje są rzadkie. Jest to spowodowane wzmożoną zdolnością komórek nabłonka pochwy i dróg moczowych tych kobiet do adherencji komórek bakteryjnych *Escherichia coli*. Skuteczność leczenia zakażeń układu moczowego jest zależna w tym przypadku od wpływu leków na florę bakteryjną pochwy. Pochwa jako rezerwuar bakterii może być źródłem nawrotów zakażeń. Zatem profilaktyka i leczenie zakażeń układu moczowego u kobiet muszą być

powiązane ze zwróceniem uwagi na biocenozę pochwy.

W patogenezie zakażeń układu moczowego poważną rolę odgrywa zastój moczu, który powoduje wsteczne odpływy pecherzowo-moczowodowe i kielichowo-nerkowe, w wyniku, których dochodzi do szerzenia się zakażenia. Infekcja nie jest ograniczona tylko do miedniczki nerkowej, ale obejmuje także tkankę śródmiąższową nerek. Zmiany hormonalne w ciąży sprzyjają poszerzeniu układu kielichowo-miedniczkowego oraz moczowodów poprzez zwiotczenie mięśni gładkich i osłabienie perystaltyki. Czynniki mechaniczne, takie jak ucisk ciężarnej macicy na prawy moczowód utrudniają odpływ moczu powodując jego zaleganie. Zmiany biochemiczne moczu w ciąży, jak zwiększony poziom estrogenów, częstsze występowanie glikozurii i aminoacidurii stwarzają lepsze warunki dla rozwoju flory bakteryjnej. Współżycie płciowe stwarza okoliczności, ułatwiające mechaniczne przeniesienie drobnoustrojów będących przyczyną zakażenia z pochwy do okolicy cewki moczowej. Dalsze badania patofizjologii układu moczowego w ciąży oraz wpływu terapii na stan płodu przyczynią się do wyjaśnienia istniejących kontrowersji z korzyścią dla kobiet ciężarnych i noworodków.

Leczenie porodu przedwczesnego - w pojęciu leczenia mieszczą się dwa działania, które się wzajemnie uzupełniają, a mianowicie leczenie zagrażającego porodu przedwczesnego oraz przedporodowa farmakoterapia płodu.

1. Leczenie zagrażającego porodu przedwczesnego

1a. Reżim łóżkowy - najczęściej stosowane „pierwsze” leczenie

w przypadku porodu przedwczesnego zagrażającego. Niestety brak jest badań naukowych potwierdzających słusność tego sposobu postępowania. Badania Goldenberga i wsp. uzasadniają skuteczność tego typu leczenia w przypadku ciąży bliźniaczej (34).

1b. Nawodnienie i leki uspokajające - działania również niepotwierdzone

w sposób naukowy. Badania Guinn i wsp. na grupie 179 kobiet nie potwierdziły skuteczności tego typu leczenia w hamowaniu objawów zagrażającego porodu przedwczesnego (40). Nie stwierdzono różnicy między tym sposobem leczenia a reżimem łóżkowym. Obecnie nie jest rekomendowane jako sposób postępowania w przypadku porodu przedwczesnego.

1c. Pochodne progesteronu - praca Keirse oceniająca metaanalizę z siedmiu kontrolowanych badań naukowych na temat słusności stosowania progesteronu w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego potwierdziła skuteczność tego typu postępowania (49). Pochodne progesteronu są jednymi z częściej i chętniej stosowanych leków w przypadku objawów porodu przedwczesnego zagrażającego.

1d. Beta-mimetyki - momentem przełomowym leczenia objawów zagrażającego porodu przedwczesnego było wprowadzenie do terapii beta-mimetyków. Tokolityki wprowadza się do leczenia w 18.-20. tygodniu ciąży

i przerywa podawanie z końcem 34. tygodnia ciąży. Leki te są przeciwwskazane w przypadku nadczynności tarczycy, jaskry oraz ciężkich wad serca, z zagrażającym rozwojem lewokomorowej niewydolności krążenia.

1e. Antagoniści wapnia - Steer i Petrie potwierdziły skuteczność działania siarczanu magnezu, stwierdzając znamienne statystycznie różnicę w przedłużeniu czasu trwania ciąży u pacjentek leczonych w ten sposób (99). Mechanizm działania jonów magnezu nie jest do końca jasny, wiadomo, że działają one antagonistycznie wobec jonów wapnia i blokują uwalnianie katecholamin. Jednoczesne stosowanie siarczanu magnezu i tokolityków pozwala na obniżenie dawki tych drugich.

1f. Inhibitory syntezy prostaglandyn - leki te hamują aktywność cyklooksygenazy, która uczestniczy w metabolizmie kwasu arachidonowego i powstawaniu prostaglandyn. W leczeniu stosowana jest indometacyna, naproksen i kwas acetylosalicylowy. Przeciwwskazaniem do stosowania są choroby nerek i wątroby, małowodzie i nadciśnienie tętnicze. Nie zaleca się stosowania po 32. tygodniu ciąży ze względu na objawy niepożądane, takie jak przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego u płodu i nadciśnienie płucne.

1g. Antybiotyki - stosowane w przypadku potwierdzenia roli czynnika zakaźnego w wywoływaniu objawów porodu przedwczesnego. Nie zaleca się stosowania profilaktycznego. Badania McGregora potwierdziły znamienne statystycznie przedłużenie ciąży przy stosowaniu celowanej antybiotykoterapii (66).

1h. Antagoniści receptorów oksytocynowych - niedawno wprowadzony do leczenia atosiban wydaje się być lekiem w skuteczny sposób hamującym objawy porodu przedwczesnego. W badaniach Akerlund na grupie 13 pacjentek u wszystkich udało się wyhamować czynność skurczową mięśnia macicy. W badaniach Andersena i wsp. na grupie 12 pacjentek, czynność skurczową wyhamowano całkowicie u 9 chorych pacjentek. Prowadzone są nadal badania na większych grupach pacjentek, ale wstępne wyniki są obiecujące (2,4).

2. Przedporodowa farmakoterapia płodu.

Głównym celem tego typu postępowania jest zapobieganie powikłaniom wcześniactwa u płodu, a w szczególności powstawaniu zespołu błon szklistych. Liczne badania potwierdzają, że podanie glikokortykoidów 24-48 godzin przed porodem zmniejsza ciężkość zespołu błon szklistych oraz zmniejsza okołoporodową umieralność noworodków (19,57,74). Inne korzystne efekty podawania kortykosterydów to zmniejszenie częstości występowania u noworodków wylewów dokomorowych oraz martwiczego zapalenia jelita grubego. Wykazano również pozytywne działanie sterydoterapii na układ sercowo-naczyniowy płodu. Przejawia się to w poprawieniu kurczliwości mięśnia serca i zwiększeniu objętości wyrzutowej. U noworodków przedwcześnie urodzonych stwierdzono również, poprawę funkcji nerek - filtrację kłębkową oraz korzystny wpływ na równowagę sodowo-potasową. W terapii płodu stosowany był również mucosolvan, którego zadaniem było pobudzenie pneumocytów typu II do produkcji surfaktantu (11).

Profilaktyka porodu przedwczesnego.

Główną zasadą profilaktyki porodu przedwczesnego jest umiejętność przewidywania jego wystąpienia. Jednak, aby metody zapobiegania były skuteczne muszą być właściwie ukierunkowane. Dlatego priorytetowe znaczenie ma wyjaśnienie przyczyn wystąpienia poprzedniego porodu przedwczesnego i określenie czynników ryzyka. Istnieje wiele schorzeń, których leczenie może zapobiec ponownemu porodowi przedwczesnemu, takich jak: zakażenia układu moczowo-płciowego, niewydolność cieśniowo-szyjkowa, nieprawidłowość autoimmunologiczna oraz wczesne wystąpienie stanu przedrzucawkowego.

Do skutecznej profilaktyki służą następujące metody, wg Bręborowicza (12):

1. Ocena ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego,
2. Ocena szyjki macicy,
3. Ambulatoryjne monitorowanie czynności skurczowej mięśnia macicy,
4. Identyfikacja markerów biochemicznych,
5. Pomiar aktywności elektrycznej mięśnia macicy.

W Polsce najczęściej posługujemy się skalami ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego opracowanymi przez Salinga i Troszyńskiego (94,103). Popularna jest również skala Papiernika (82), zmodyfikowana przez Cresy'ego (17).

Badania laboratoryjne są najczęściej związane z infekcyjną przyczyną wystąpienia objawów porodu przedwczesnego. Najłatwiej stwierdza się

zakażenie „bacterial vaginosis”, które w 29-50% przypadków jest odpowiedzialne za wystąpienie porodu przedwczesnego. Morales i wsp. przeprowadzili badania, w których pacjentkom z porodem przedwczesnym w wywiadzie i bakteryjnym zapaleniem pochwy, podawano w kolejnej ciąży doustnie metronidazol między 13. a 20. tygodniem ciąży. Leczenie to zmniejszyło późniejszą częstość rozpoczętej akcji porodowej z 78% do 27%, częstość urodzeń przedwczesnych z 39% do 18%, a wystąpienie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych z 33% do 5% (70).

Znaczenie dla prognozowania ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego mają również poziomy hormonów, takich jak prolaktyna i estriol. Istnieje wiele białek, których poziom koreluje z ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego, ale ich oznaczanie jest dość kosztowne i nie stosowane na szeroką skalę. Należą do nich interleukiny Il-1, IL-2, Il-6, Il-8, TNF (tumor necrosis factor), MMP-8 (matrix metaloproteinaza 8), sialidaza czy laktoferyna szyjkowa (1,3,29,32,62,104).

Wielość i różnorodność przyczyn występowania porodu przedwczesnego sprawia, że objawy zagrażającego porodu są zbyt późno zauważone, a dokładne przyczyny nieustalone i niejednokrotnie nierozpoznane do czasu kolejnej ciąży. Utrudnia to prowadzenie leczenia przyczynowego oraz skuteczną profilaktykę.

Mimo znacznego postępu w medycynie perinatalnej poród przedwczesny nadal jest odpowiedzialny za największą umieralność okołoporodową noworodków. Głównymi celami współczesnej perinatologii są coraz bardziej skuteczne leczenie już stwierdzonych objawów

zagrożającego porodu przedwczesnego oraz jak najwcześniejsze przewidywanie ich wystąpienia.

II Cel pracy

Celem pracy jest:

1. Analiza infekcji towarzyszących ciąży zagrożonej wystąpieniem porodu przedwczesnego oraz sprecyzowanie ich powiązań z przeszłością położniczą badanych pacjentek.
2. Ocena wpływu czynnika infekcyjnego na wystąpienie objawów zagrażającego porodu przedwczesnego zarówno pod postacią idiopatycznego porodu przedwczesnego, jak również niewydolności cieśniowo-szyjkowej oraz przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.
3. Analiza wpływu czynnika infekcyjnego na drogę porodu i stan noworodka w przedwczesnych porodach dokonanych.

III Materiał i metoda.

1. Opis badanej grupy.

Do badania kwalifikowane były pacjentki z objawami porodu przedwczesnego zagrażającego, hospitalizowane w Klinice Położnictwa Akademii Medycznej w Gdańsku w roku 2003. Przebadano 151 pacjentek pomiędzy 23. a 37. tygodniem trwania ciąży. 6 pacjentek włączonych do badania przyjętych było do szpitala między 15. a 21. tygodniem ciąży, lecz w trakcie 23. tygodnia ciąży nadal przebywały na oddziale Patologii Ciąży i u żadnej z nich nie doszło do wystąpienia poronienia.

Do grupy badanej było włączonych 117 pacjentek hospitalizowanych z powodu idiopatycznego zagrażającego porodu przedwczesnego, co stanowi 77% badanej grupy oraz 34 (23%) pacjentki z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Wśród grupy hospitalizowanej z powodu idiopatycznego zagrażającego porodu przedwczesnego wyodrębniono 39 (26%) chorych z niewydolnością cieśniowo- szyjkową. Najmłodsza pacjentka miała 17 lat a najstarsza 44 lata. Do badania kwalifikowane były pacjentki z ciążą pojedynczą i ciążą mnogą. Ciążę mnogą stwierdzono u 10 pacjentek (6,6%), a u 141 (93,4%) ciążę pojedynczą. Główne obciążenia wynikające z wywiadu, czyli wcześniejsze porody przedwczesne lub poronienia, obecne były u 47. chorych co stanowi 31% badanej grupy.

2. Metoda badania.

Badanie pacjentek polegało na zebraniu od każdej z nich szczegółowego wywiadu dotyczącego wcześniejszych ciąż, ciąży obecnej, stylu życia oraz obciążeń rodzinnych.

Każda pacjentka w dniu przyjęcia do szpitala badana była ginekologicznie we wziernikach oraz badaniem dwuręcznym zestawionym, w trakcie badania pobierano posiewy z tarczy części pochwowej szyjki macicy, z okolicy ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy. Ponadto oceniano długość szyjki macicy, jej konsystencję oraz stopień rozwarcia ujścia zewnętrznego kanału szyjki. Posiewy wykonywano na następujące podłoża: niewybiórczy agar Columbia z dodatkiem 5% krwi baraniej, podłoże CNA z kolistyną i kwasem nalidyksowym, wybiórcze dla bakterii Gram dodatnich, podłoże MacConkey'a z solami żółci i fioletem krystalicznym – wybiórczo-różnicujące dla bakterii Gram ujemnych, podłoże Sabourauda z chloramfenikolem i gentamycyną wybiórcze dla grzybów. Powyższe podłoża inkubowano w warunkach tlenowych w temp. 37°C przez 18-24 godzin. Podłoże CNA inkubowano w atmosferze wzbogaconej w 10% dwutlenek węgla. Równocześnie wykonywano posiew w kierunku bakterii beztlenowych na agar Columbia z 5% dodatkiem krwi baraniej i na podłoże wybiórcze dla *Gardnerella vaginalis* z dodatkiem krwi ludzkiej. Posiewy beztlenowe inkubowano przez 48-96 godzin w temperaturze 37°C. Identyfikację bakterii przeprowadzono metodami biochemicznymi przy użyciu szeregu biochemicznego wg Zaleceń Państwowego Zakładu Higieny i metody automatycznej w aparacie Vitek (firmy bioMerieux, Francja). Lekooporność wyizolowanych szczepów bakterii badano metodą dyfuzyj-

krążkową wg Kirby-Bauera. Przy identyfikacji mykoplazm stosowano Mycoplasma Duo test oraz Agar A7 (bioMerieux). Za dodatni posiew bakteriologiczny uważano wynik, w którym stwierdzono obecność potencjalnie chorobotwórczych drobnoustrojów. Wyniki, w których jedyną bakterią był *Lactobacillus acidophilus* uważano za ujemne.

Czynność skurczową mięśnia macicy rozpoznawano na podstawie badania palpacyjnego macicy, tokografii oraz sprawozdania ciężarnej. Za czynność skurczową obecną uważano stan, w którym badaniem palpacyjnym stwierdzano wzmożony tonus mięśnia macicy, widoczne były skurcze mięśnia macicy na zapisie tokograficznym oraz kiedy same ciężarne zgłaszały wystąpienie czynności skurczowej.

Ponadto u pacjentek hospitalizowanych z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych monitorowano ultrasonograficznie ilość płynu owodniowego.

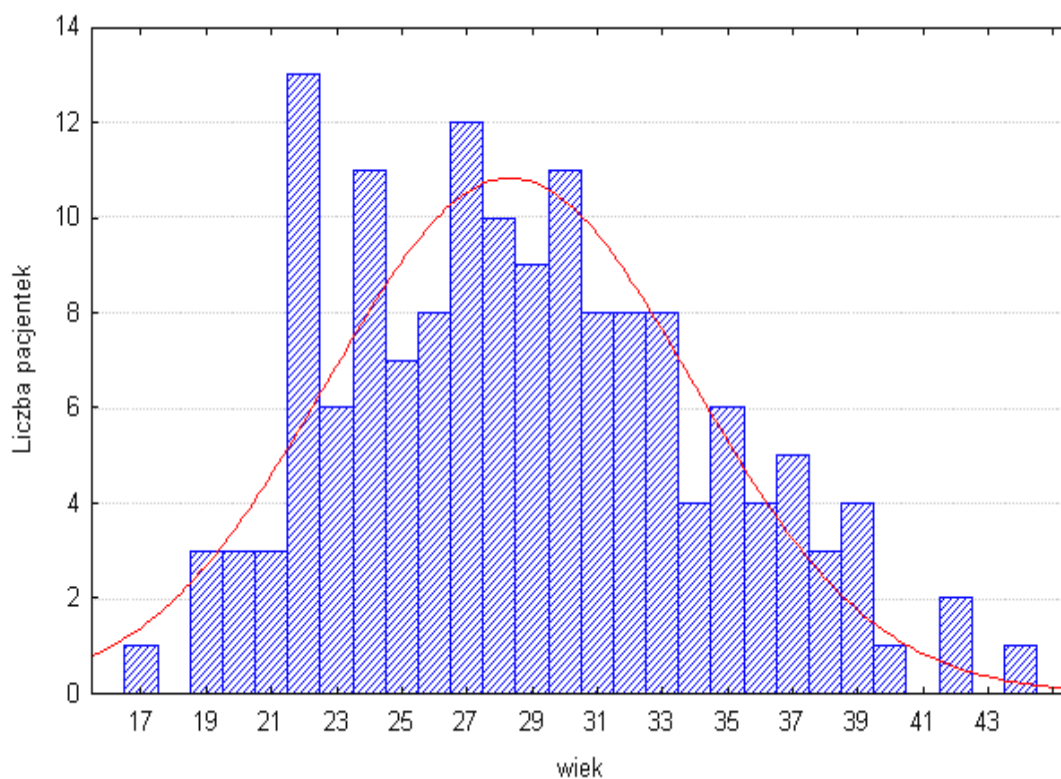
Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego Statistica 6.0. W przypadku zmiennych podejrzanych o zależność statystyczną wygenerowano tabele wielodzienne. Dodatkowo w przypadku zmiennych dychotomicznych zastosowano test Chi². W celu zbadania normalności rozkładów posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Za poziom istotności przyjęto wartość $p=0,05$. Podawane przedziały ufności odnoszą się do 95% opisywanego zbioru.

IV Wyniki

Przebadano 151 pacjentek z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego. Najmłodsza ciężarna miała 17 lat, najstarsza 44 lata. Rozkład wieku przedstawiono na rycinie 2.

Ryc. 2.

Rozkład wieku w badanej grupie.

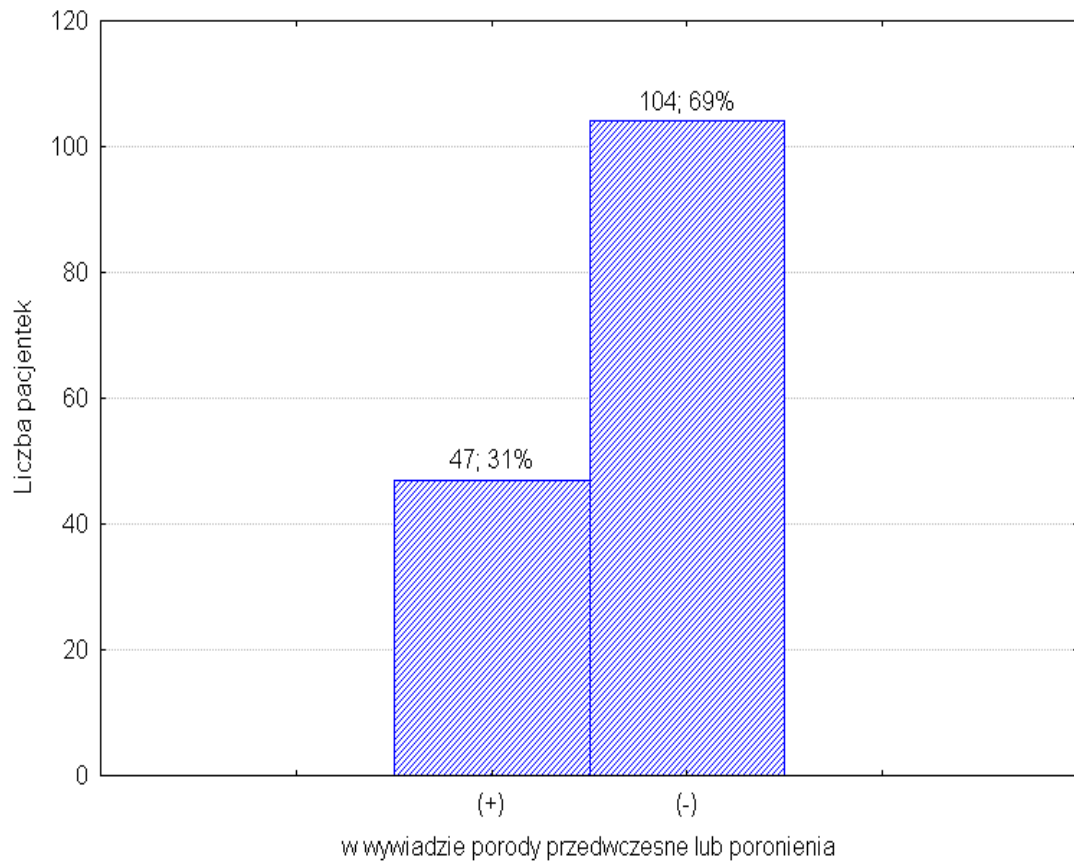


Spośród wszystkich pacjentek wyodrębniono grupę z obciążonym wywiadem położniczym (wcześniejsze porody przedwczesne i/lub poronienia), który dawał większe prawdopodobieństwo wystąpienia porodu przedwczesnego.

Dane te obrazuje rycina 3.

Ryc. 3.

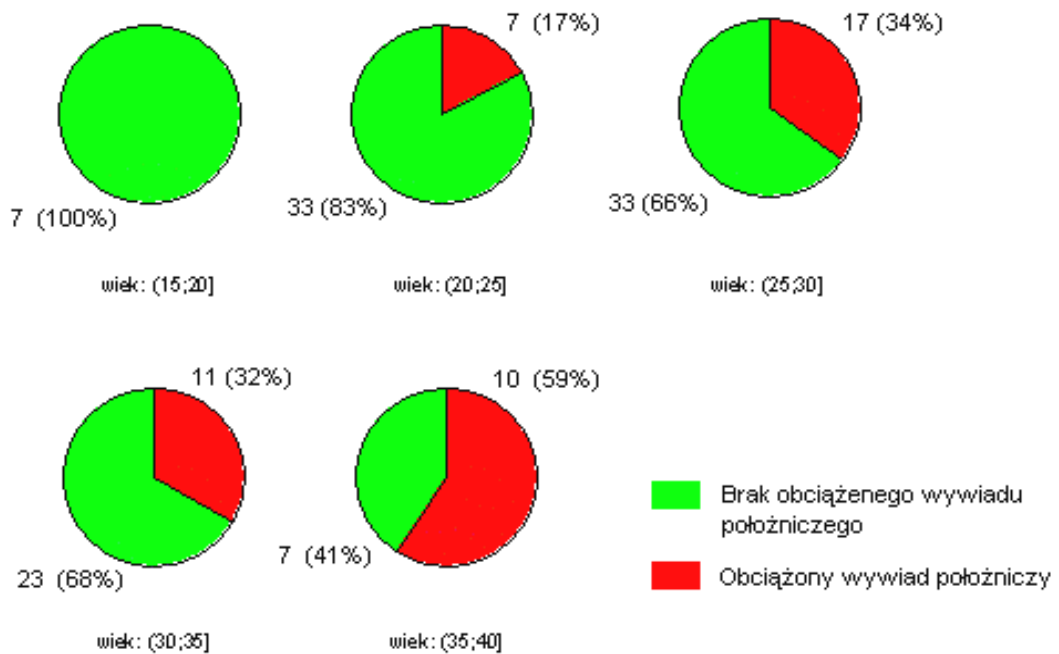
Zależność pomiędzy pacjentkami z zagrażającym porodem przedwczesnym a obciążeniami wynikającymi z wywiadu.



Obciążony wywiad położniczy stwierdzono u 47 pacjentek, co stanowi 31% badanej grupy. Dane podzielono w zależności od wieku pacjentek, co przedstawiono na rycinie 4.

Ryc. 4.

Zależność pomiędzy wiekiem badanych pacjentek a obciążonym wywiadem położniczym.



Zaobserwowano wzrost obciążeń położniczych wynikających z wywiadu wraz z wiekiem pacjentek. Grupą najbardziej obciążoną była grupa chorych w przedziale wiekowym powyżej 35. roku życia, gdzie obciążony wywiad położniczy stwierdzono u 10 ciężarnych, co stanowi 59% badanej grupy. Wygenerowano tabelę wielodzIELczą dla wieku pacjentek i obciążonego wywiadu położniczego. Uzyskano zależność znamiennej statystycznie pomiędzy wzrastającym wiekiem pacjentek i większymi obciążeniami wynikającymi z wywiadu położniczego. Dane te ilustruje tabela I.

Tabela I

Tabela wielodzzielcza: wiek pacjentek a obciążony wywiad położniczy.

| Wywiad położniczy Wiek | Obciążony | Nieobciążony | OGÓŁEM |
|---------------------------|-----------|--------------|---------------|
| < 25 | 7 | 40 | 47 |
| (25; 30> | 17 | 33 | 50 |
| (30; 35> | 11 | 23 | 34 |
| > 35 | 11 | 9 | 20 |
| OGÓŁEM | 46 | 105 | 151 |

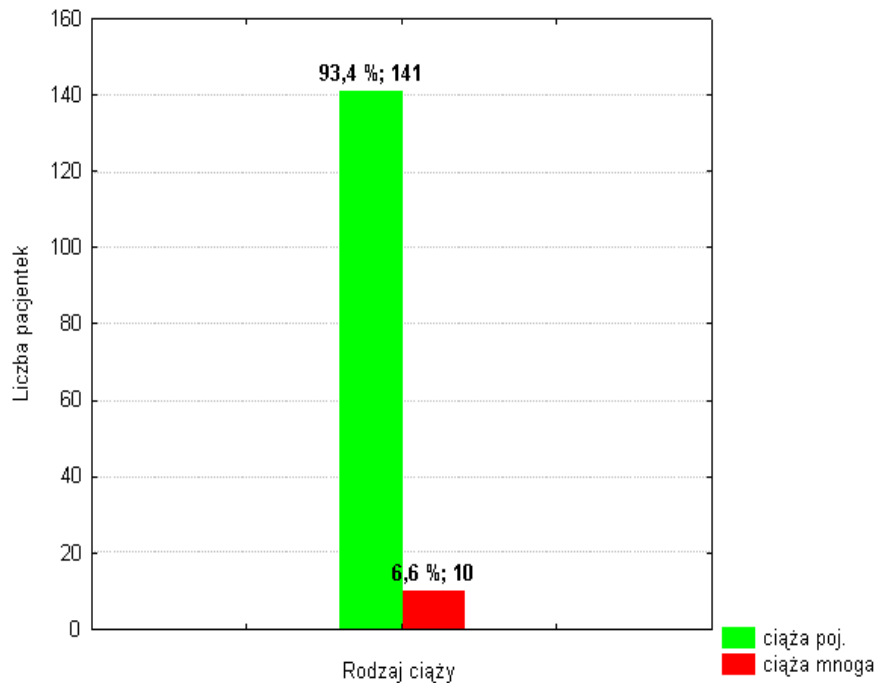
Wyniki testu:

| | |
|----------|-------------|
| χ^2 | 11,415 |
| df | 3 |
| p | 0,01 |

Większość hospitalizowanych stanowiły pacjentki z ciążą pojedynczą - 141 (93,4%), u 10 pacjentek (6,6%) stwierdzono ciążę wielopłodową - we wszystkich przypadkach bliźniaczą. Zostało to przedstawione na rycinie 5.

Ryc. 5.

Zależność pomiędzy pacjentkami z zagrażającym porodem przedwczesnym a rodzajem ciąży.

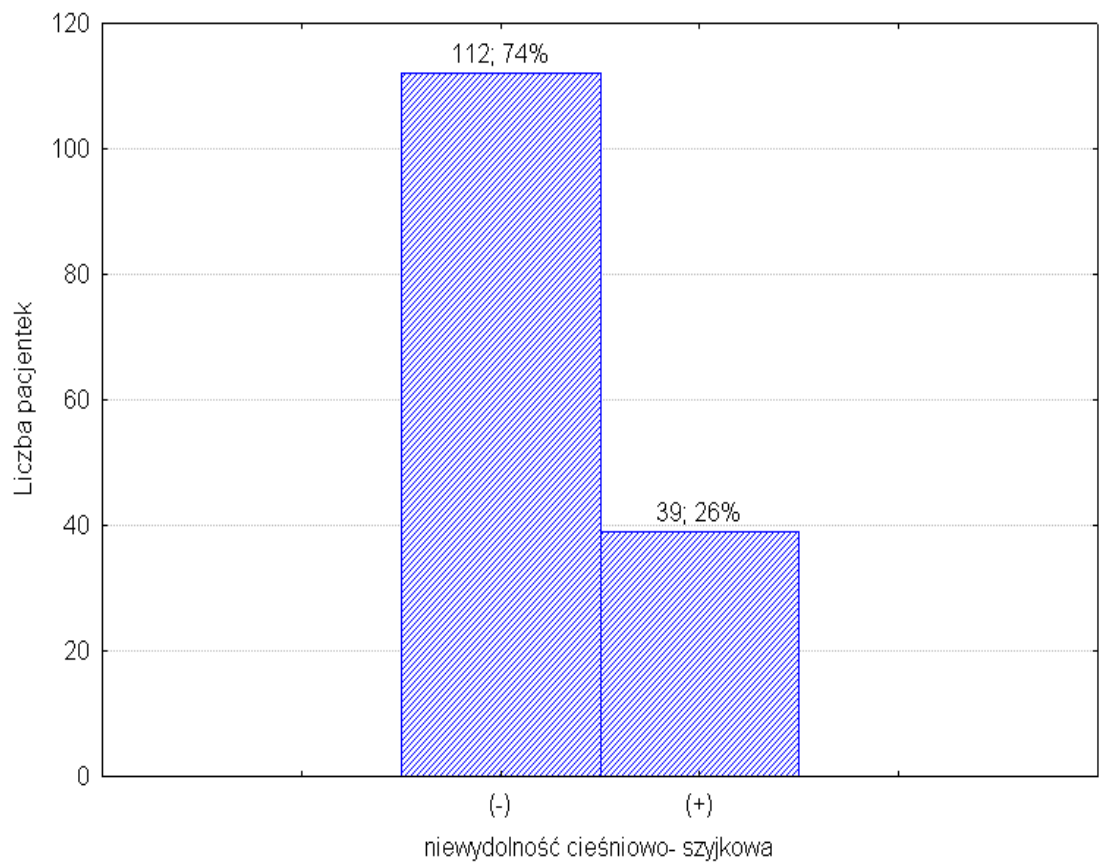


Wśród hospitalizowanych pacjentek wyodrębniono grupę z zagrażającym porodem przedwczesnym pod postacią przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i grupę z idiopatycznym porodem przedwczesnym. Spośród 151 pacjentek - 34, co stanowi 23%, trafiło do szpitala z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, pozostałe 117 pacjentek (77%) z powodu idiopatycznego zagrażającego porodu przedwczesnego. Wśród tych ostatnich pacjentek wyodrębniono grupę hospitalizowaną z objawami niewydolności cieśniowo-szyjkowej.

Podziały te przedstawiono na rycinach 6 i 7.

Ryc. 6.

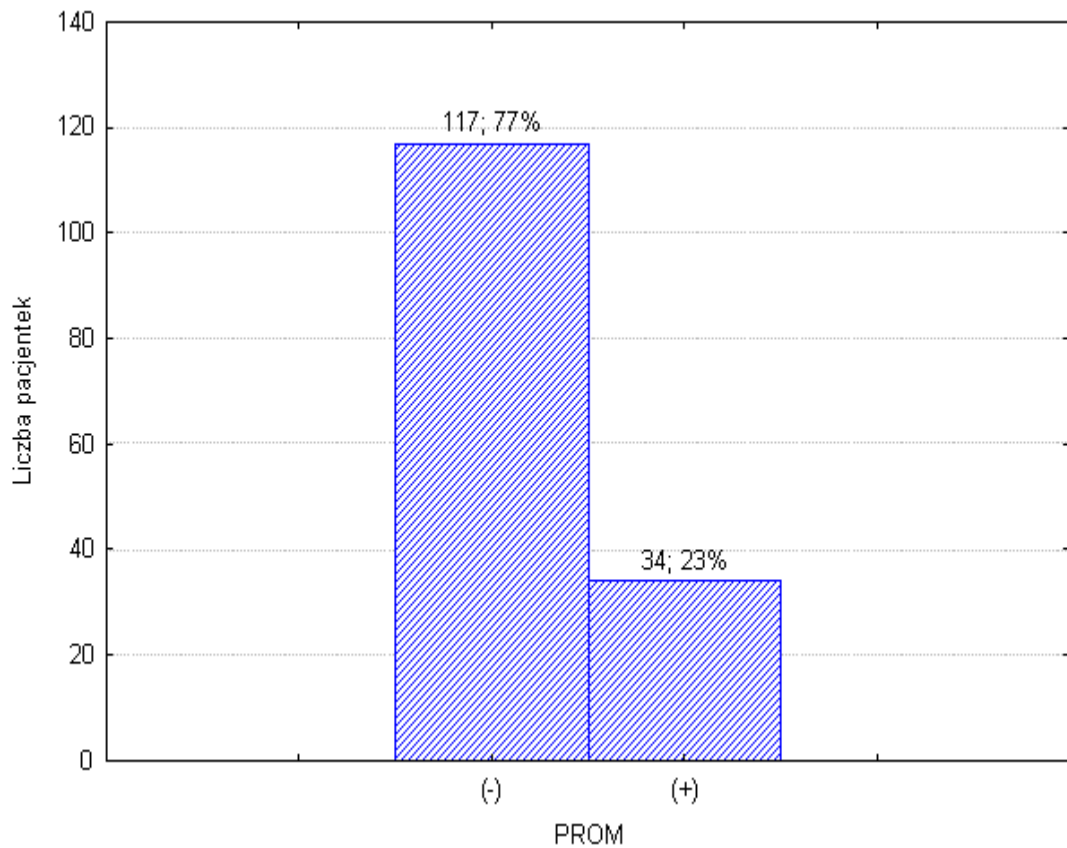
Zależność pomiędzy pacjentkami z zagrażającym porodem przedwczesnym a współwystępowaniem niewydolności cieśniowo-szyjkowej.



Niewydolność cieśniowo-szyjkową stwierdzono u 39 kobiet, co stanowi 26% ogólnej liczby pacjentek, włączonych do badania.

Ryc. 7.

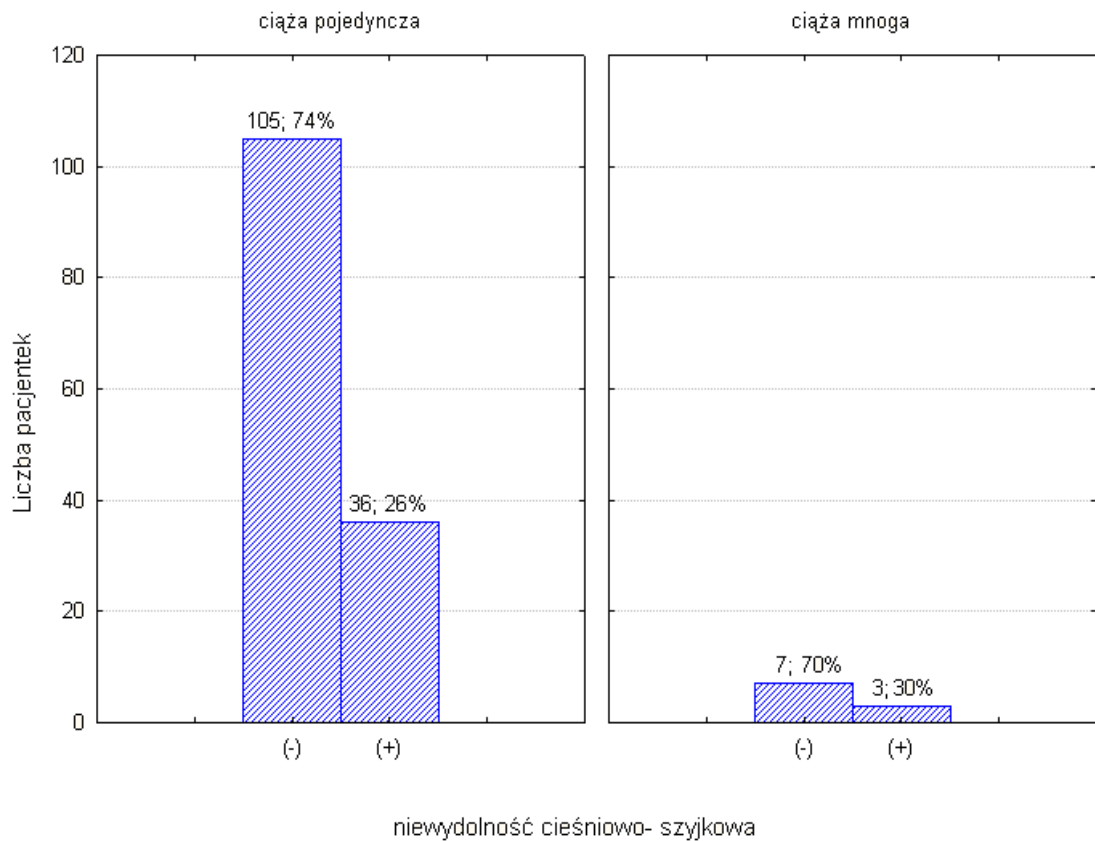
Zależność pomiędzy pacjentkami z zagrażającym porodem przedwczesnym a współwystępowaniem przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PROM).



Zbadano zależności pomiędzy rodzajem ciąży (ciąża pojedyncza lub mnoga) a występowaniem niewydolności cieśniowo-szyjkowej i przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. Dane te ilustrują ryciny 8 i 9.

Ryc. 8.

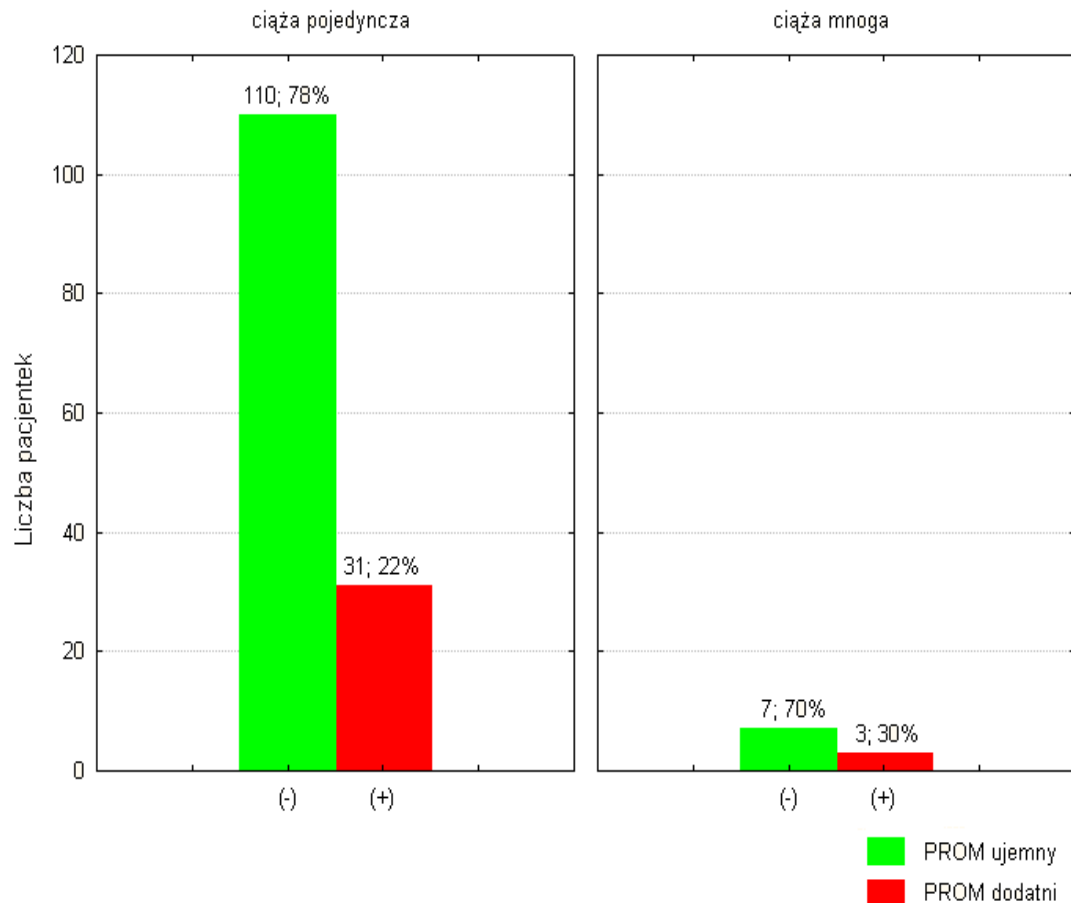
Współwystępowanie niewydolności cieśniowo-szyjkowej w grupie ciężarnych z zagrożającym porodem przedwczesnym w zależności od rodzaju ciąży.



Niewydolność cieśniowo-szyjkowa występowała u 3 pacjentek z ciążą mnogą (30%) oraz u 36 pacjentek z ciążą pojedynczą (26%).

Ryc. 9.

Częstość współwystępowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PROM) u pacjentek z zagrożającym porodem przedwczesnym w zależności od rodzaju ciąży.



Przedwczesne pęknięcie błon płodowych stwierdzono u 3 (30%) pacjentek z ciążą mnogą i u 31 (22%) pacjentek z ciążą pojedynczą. Wygenerowano tabele krzyżowe, aby uzyskać odpowiedź na pytanie, czy w ciążach mnogich znacznie statystycznie częściej dochodzi do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych oraz czy częściej występuje niewydolność cieśniowo-szyjkowa. Dane przedstawiono w tabeli II i III.

Tabela II.

Tabela krzyżowa: rodzaj ciąży przy zagrażającym porodzie przedwczesnym a współwystępowanie niewydolności cieśniowo-szyjkowej.

| <i>Niewydolność cieśn.-szyjk.</i> <i>Rodzaj ciąży</i> | Stwierdzono | Nie stwierdzono | OGÓŁEM |
|--|-------------|-----------------|---------------|
| pojedyncza | 36 | 105 | 141 |
| mnoga | 3 | 7 | 10 |
| OGÓŁEM | 39 | 112 | 151 |

Wyniki testu:

| | |
|----------|-------|
| χ^2 | 0,097 |
| df | 1 |
| p | 0,755 |

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy występowaniem niewydolności cieśniowo-szyjkowej u pacjentek z ciążą pojedynczą i mnogą.

Tabela III.

Tabela krzyżowa: rodzaj ciąży przy zagrażającym porodzie przedwczesnym a współwystępowanie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PROM).

| <i>PROM</i> | Stwierdzono | Nie stwierdzono | OGÓŁEM |
|---------------|-------------|-----------------|---------------|
| Rodzaj ciąży | | | |
| pojedyncza | 31 | 110 | 141 |
| mnoga | 3 | 7 | 10 |
| OGÓŁEM | 34 | 117 | 151 |

Wyniki testu:

| | |
|----------|-------|
| χ^2 | 0,344 |
| df | 1 |
| p | 0,558 |

Również w tym przypadku nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy częstością występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych zarówno w ciąży pojedynczej jak i mnogiej.

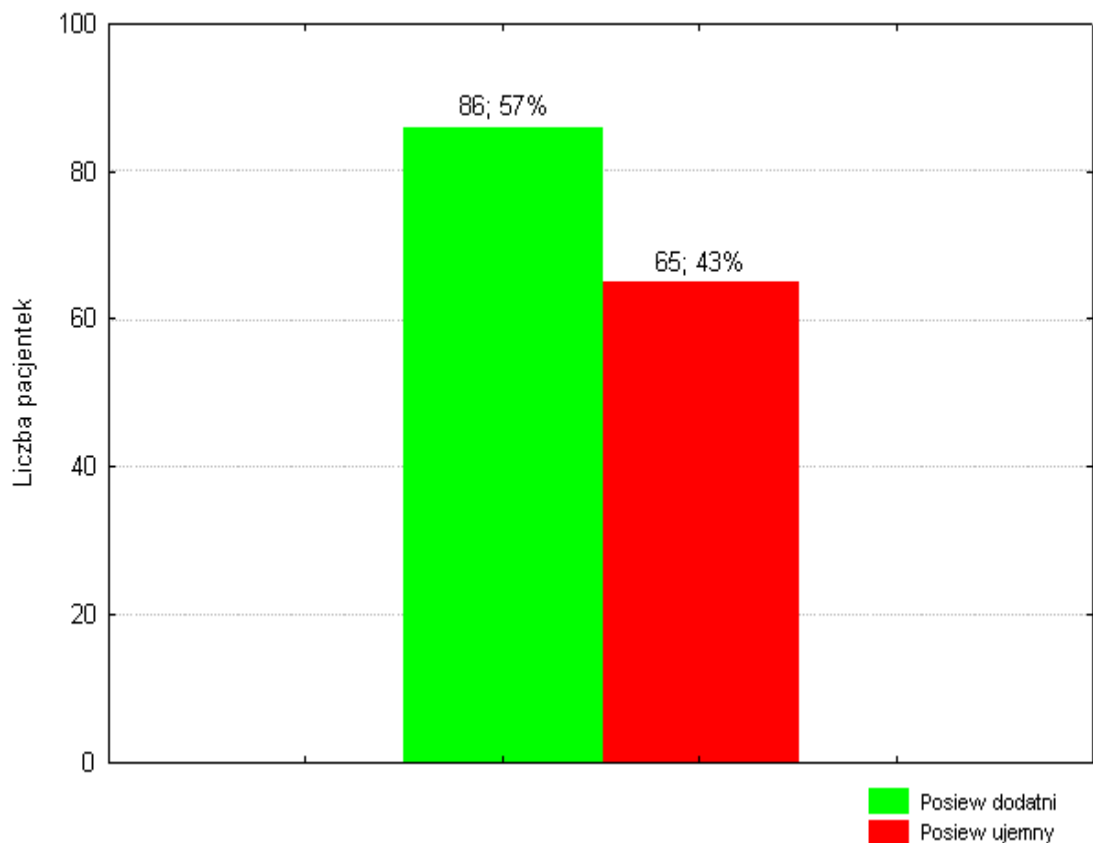
Przebadano w ilu przypadkach dodatnie badanie bakteriologiczne, świadczące o infekcji dróg rodnych pokrywa się z wystąpieniem objawów zagrażającego porodu przedwczesnego. Spośród całkowitej grupy pacjentek wyodrębniono ciężarne hospitalizowane z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Z ogólnej liczby 151 pacjentek poddanych obserwacji dodatkowo badanie bakteriologiczne, pobierane z tarczy części pochwowej, okolicy ujścia zewnętrznego kanału szyjki, stwierdzono u 86 chorych, co stanowi 57% wszystkich badanych.

Z wyodrębnionej grupy 34 pacjentek hospitalizowanych z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych dodatkowo badanie bakteriologiczne stwierdzono u 27 (79,4%) chorych. Natomiast w grupie pacjentek z idiopatycznym zagrażającym porodem przedwczesnym u 59 chorych (50,4%). Dane te ilustrują ryciny 10, 11.

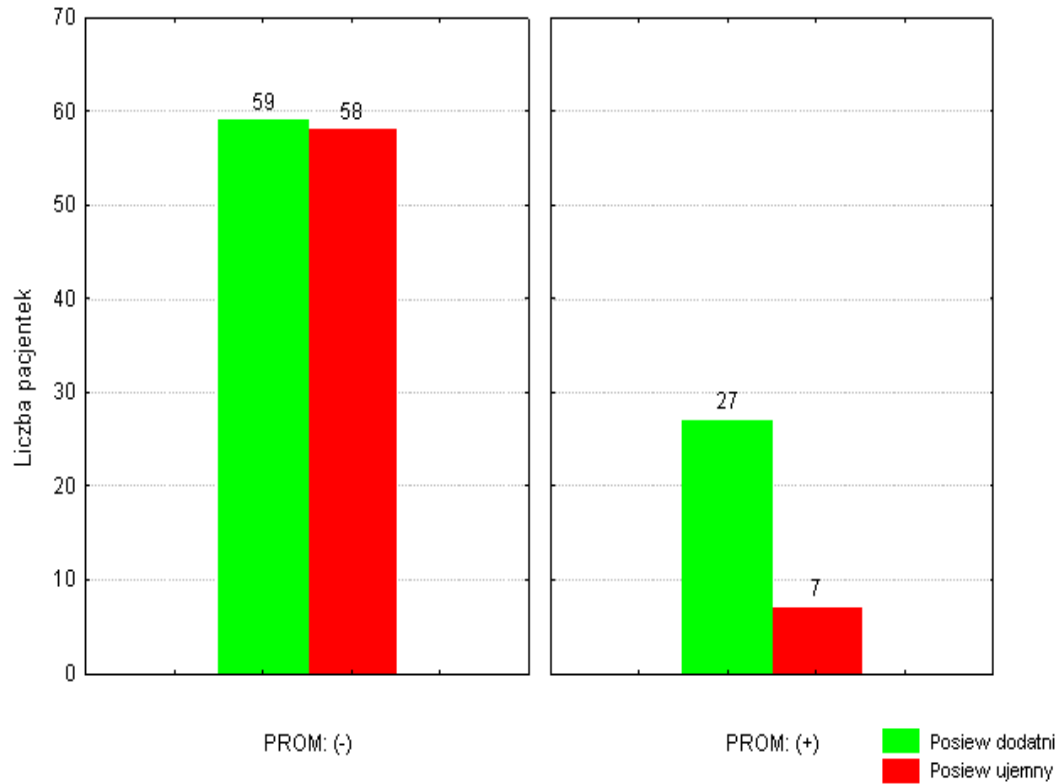
Ryc. 10.

Występowanie dodatnich posiewów pobieranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy.



Ryc. 11.

Występowanie dodatnich posiewów pobieranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy u pacjentek z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych.



Dokonano analizy zależności pomiędzy występowaniem dodatnich posiewów bakteriologicznych a przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Uzyskano zależność zmienną statystycznie, co przedstawiono w tabeli IV.

Tabela IV.

Tabela krzyżowa: przedwczesne pęknięcie błon płodowych a występowanie dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

| <i>PROM</i> | Stwierdzono | Nie stwierdzono | OGÓŁEM |
|---------------|-------------|-----------------|---------------|
| Posiew | | | |
| dodatni | 27 | 59 | 86 |
| ujemny | 7 | 58 | 65 |
| OGÓŁEM | 34 | 117 | 151 |

Wyniki testu:

| | |
|----------|--------------|
| χ^2 | 9,027 |
| df | 1 |
| p | 0,003 |

Dokonano również analizy częstości występowania dodatnich badań bakteriologicznych u pacjentek hospitalizowanych z powodu niewydolności cieśniowo-szyjkowej i nie stwierdzono zależności znamiennej statystycznie-tabela V.

Tabela V.

Tabela krzyżowa: niewydolność cieśniowo-szyjkowa a występowanie dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

| <i>Niewydolność cieśn.-szyjk.</i> <i>Posiew</i> | Stwierdzono | Nie stwierdzono | OGÓŁEM |
|--|-------------|-----------------|---------------|
| dodatni | 20 | 66 | 86 |
| ujemny | 19 | 46 | 65 |
| OGÓŁEM | 39 | 112 | 151 |

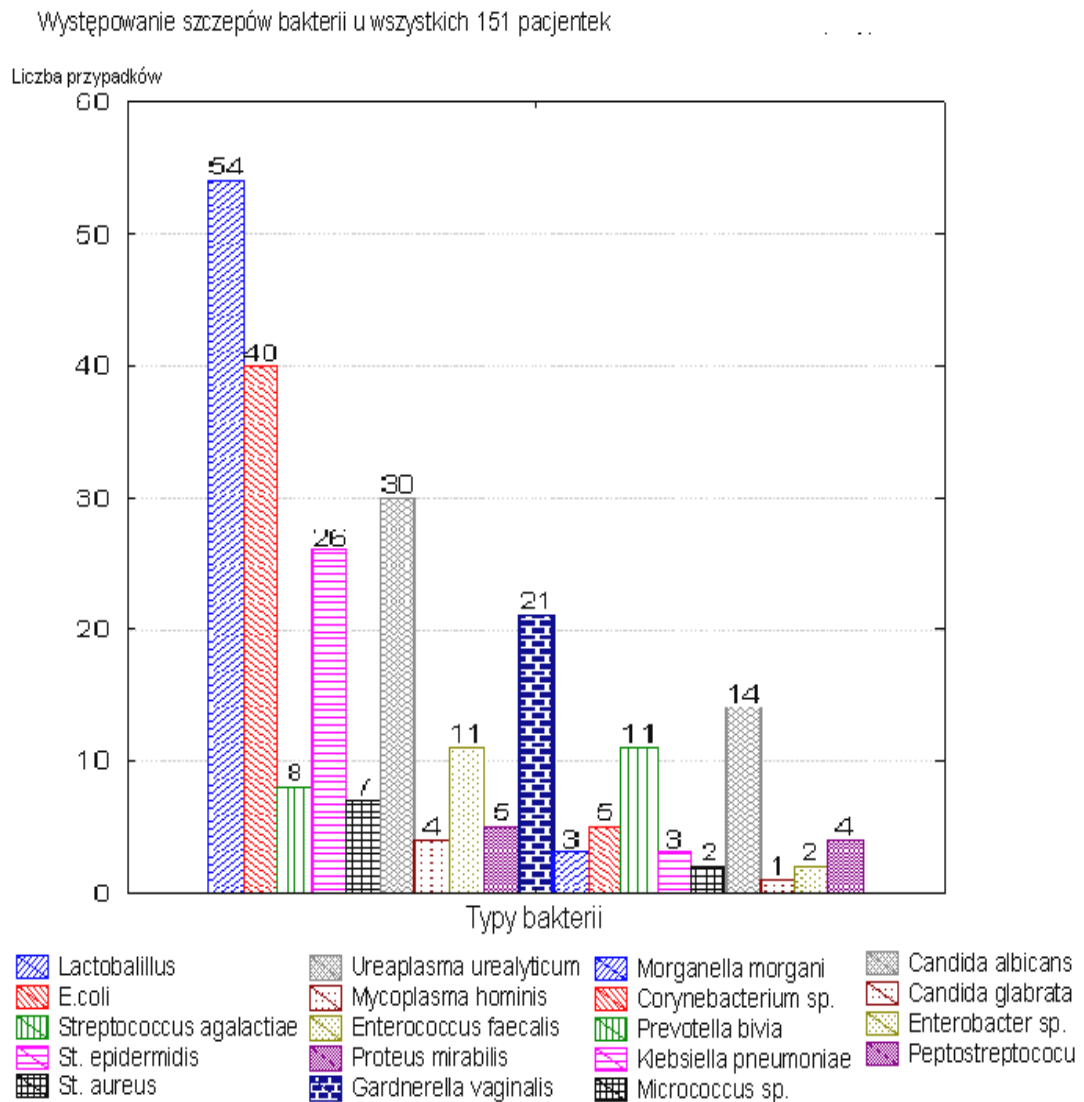
Wyniki testu:

| | |
|----------|-------|
| χ^2 | 0,690 |
| df | 1 |
| p | 0,406 |

Kolejne badanie dotyczyło oceny rodzaju i częstości występowania poszczególnych patogenów. Dokonano analizy dla grupy wszystkich hospitalizowanych pacjentek a następnie osobno dla ciężarnych z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych i z idiopatycznym zagrażającym porodem przedwczesnym. Uzyskane dane przedstawiono na rycinach 12, 13 i 14.

Ryc. 12.

Wykres rozkładu rodzaju bakterii w przypadku dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy.



W grupie wszystkich hospitalizowanych pacjentek najczęściej w posiewach z tarczy części pochwowej szyjki macicy hodowano *Escherichia coli* - 40 przypadków (26,5%), drugim, co do liczebności drobnoustrojem była *Ureaplasma urealyticum* – 30 przypadków (19,8%). Na trzecim miejscu był gronkowiec skórny - *Staphylococcus epidermidis*, występował u 26 pacjentek (17,2%). U 21 (13,9%) pacjentek stwierdzono w posiewach

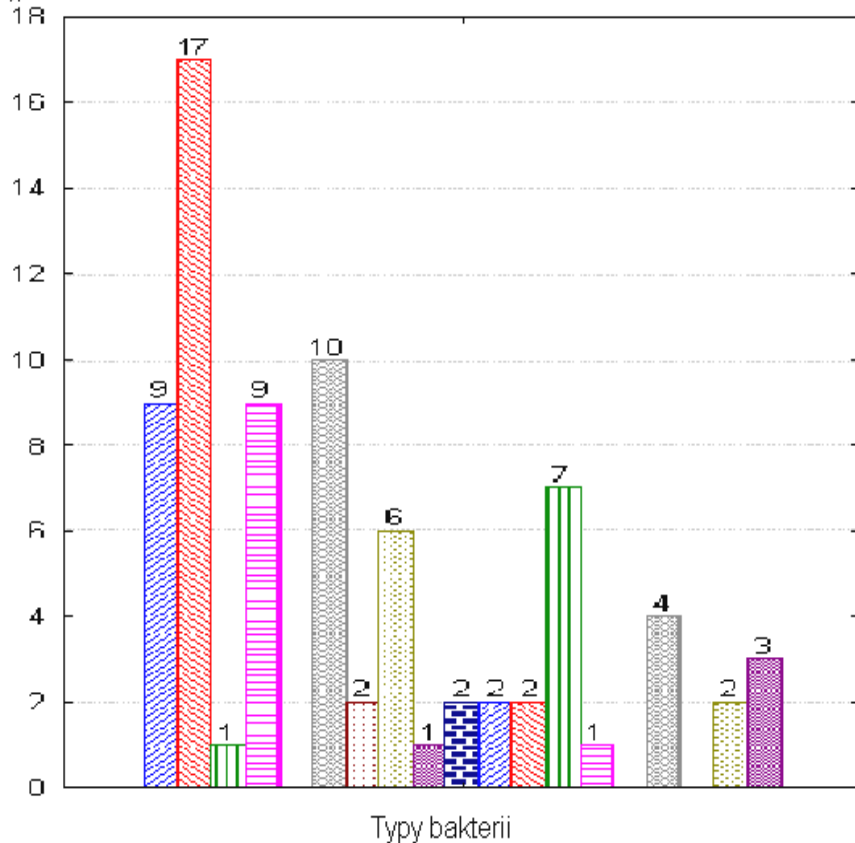
obecność *Gardnerella vaginalis*, u 14 (9,3%) zakażenie grzybicze - *Candida albicans*. W 11 przypadkach (7,3%) wyhodowano *Enterococcus faecalis* i *Prevotella bivia*. Pozostałe drobnoustroje stwierdzano u pojedynczych pacjentek.

Ryc. 13.

Wykres rozkładu rodzaju bakterii w przypadku dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy oraz jednoczesnego występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Występowanie szczepów bakterii u 34 pacjentek z PROM +

Liczba przypadków

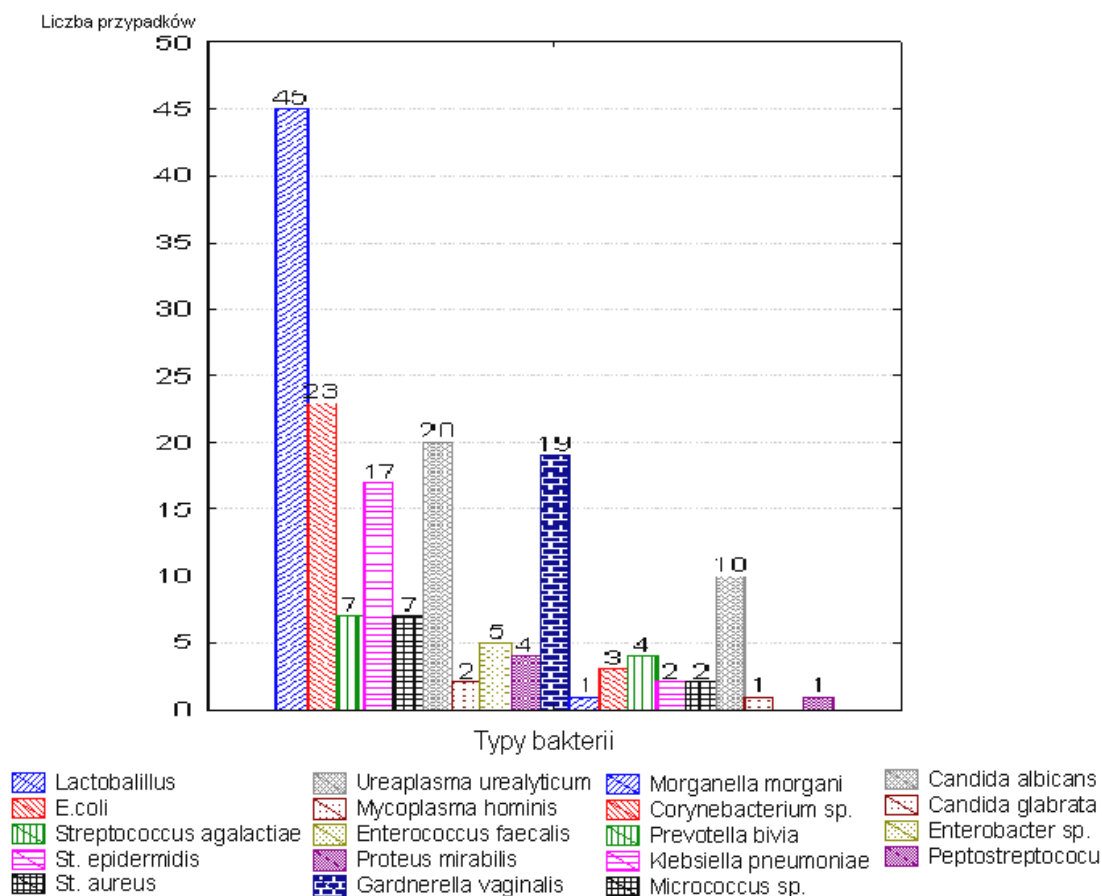


U pacjentek hospitalizowanych z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych zwraca uwagę niższy odsetek występowania szczepów *Lactobacillus*, którego stwierdzono u 9 (26,5%) pacjentek, na pierwszym miejscu ponownie hoduje się *Escherichia coli* – 17 przypadków, czyli jej obecność stwierdzona była u 50% pacjentek. Na drugim miejscu *Ureaplasma urealyticum* – 10 pacjentek (29,4%), w 9 przypadkach (26,5%) stwierdzono w posiewach *Staphylococcus epidermidis*. U 7 pacjentek (20,6%) hodowano *Prevotella bivia*, u 6 (17,6%) – *Enterococcus faecalis*. *Gardnerella vaginalis* stwierdzona była tylko u 2 pacjentek (5,9%).

Ryc. 14.

Wykres rozkładu rodzaju bakterii w przypadku dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy przy braku występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Występowanie szczepów bakterii u 117 pacjentek PROM –



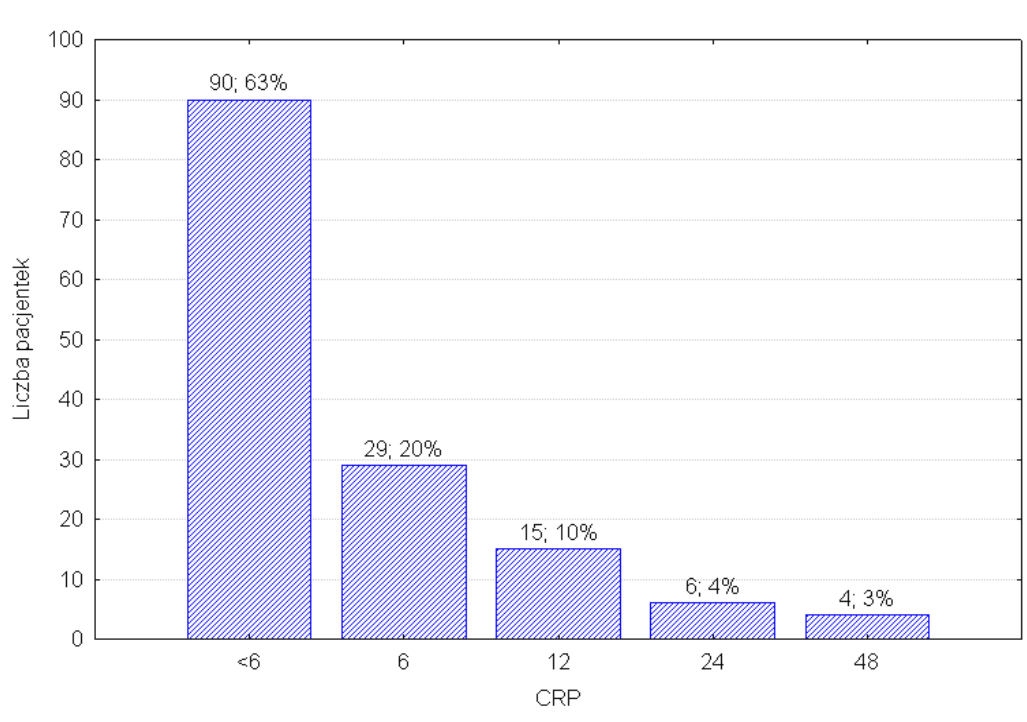
U pacjentek, u których nie odpływał płyn owodniowy, główną hodowaną bakterią był Lactobacillus. Z drobnoustrojów fizjologicznie niewystępujących w pochwie najczęściej stwierdzano Escherichia coli – 24 przypadki (20,5%), niewiele rzadziej, bo u 20 pacjentek (17%) wyhodowano Ureaplasma urealyticum, a u 19 pacjentek (16,2%) Gardnerella vaginalis.

W 17 przypadkach (14,5%) stwierdzono obecność Staphylococcus epidermidis, a w 10 (8,5%) zakażenie grzybicze Candida albicans. Pozostałe drobnoustroje znajdowano u pojedynczych pacjentek.

U wszystkich hospitalizowanych pacjentek oceniano parametry rutynowo stosowane przy monitorowaniu zakażeń: leukocytozę i białko ostrej fazy - CRP. Uzyskane dane przedstawiono na rycinach 15 i 16.

Ryc. 15

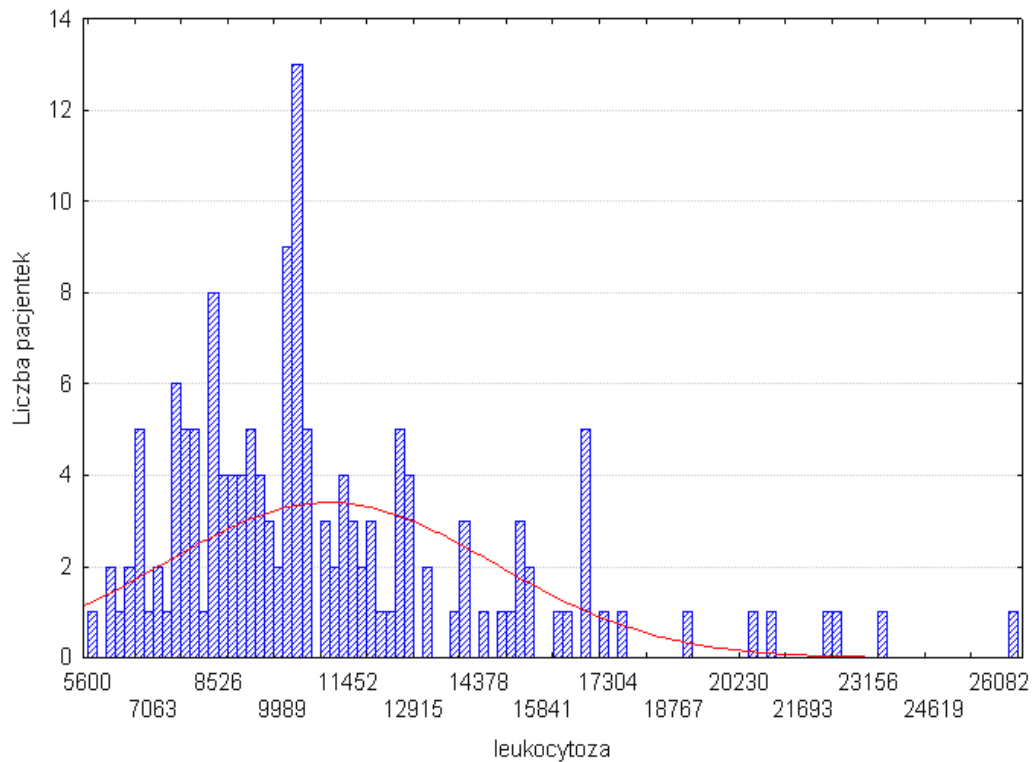
Rozkład wartości CRP u hospitalizowanych pacjentek.



90 pacjentek (63%) miało wyniki CRP w granicach normy. Najwyższą wartością w badanej grupie było 48, które stwierdzono u 4 pacjentek (3%).

Ryc. 16.

Rozkład wartości leukocytozy u hospitalizowanych pacjentek.



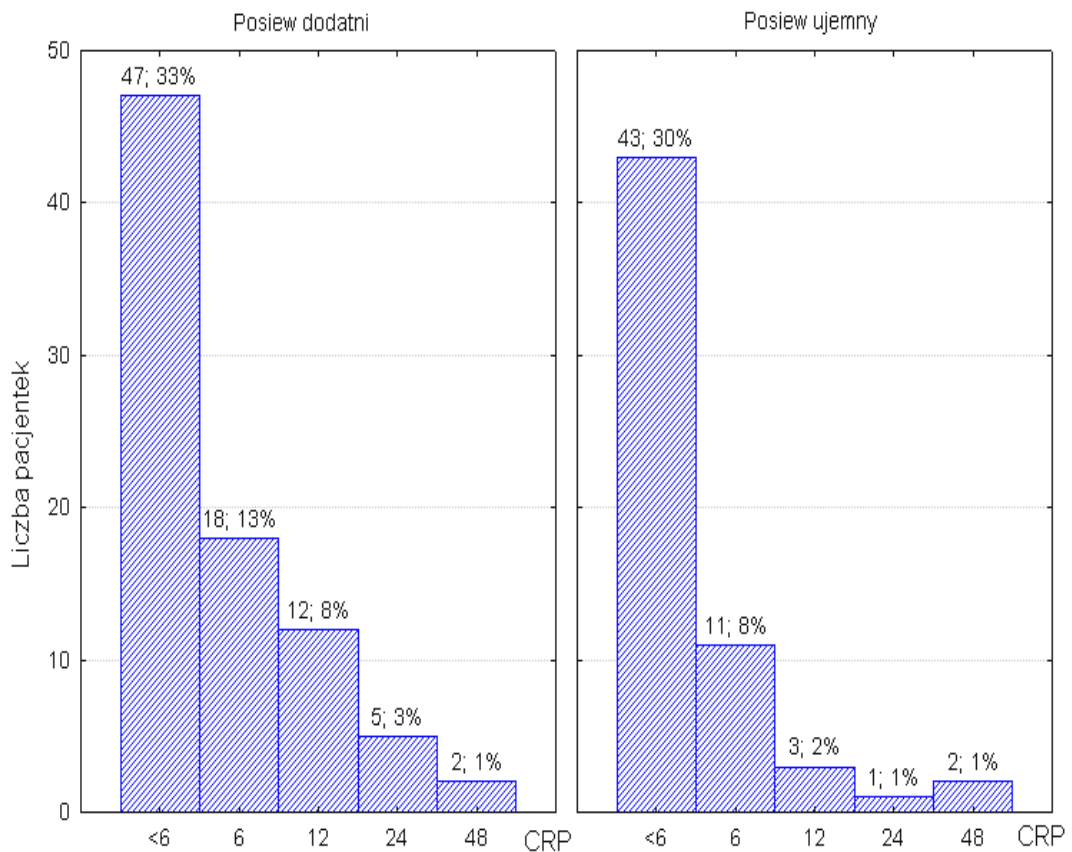
Najniższą wartością leukocytozy było 5,8 K/ml, najwyższą 26 K/ml.

Najwięcej pacjentek miało leukocytozę w przedziale od 8 do 10 K/ml.

Wyodrębniono oddzielne dane dla pacjentek, u których stwierdzono dodatni posiew z tarczy części pochwowej szyjki macicy oraz dla tych pacjentek, u których ten posiew był ujemny. Uzyskane dane przedstawiono na rycinach 17 i 18.

Ryc. 17.

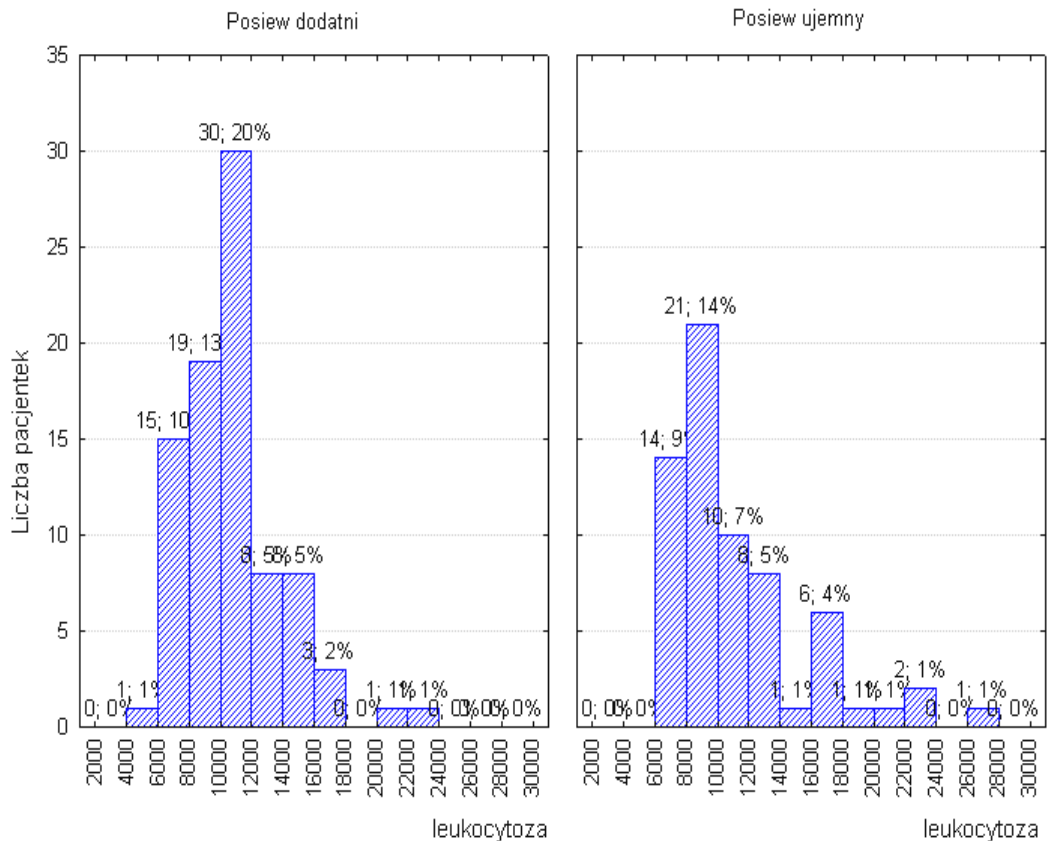
Rozkład wartości CRP u pacjentek z dodatnim i ujemnym posiewem z tarczy części pochwowej szyjki macicy.



Zarówno w przypadku pacjentek z posiewem dodatnim jak i ujemnym najczęściej wartości CRP było poniżej 6. W grupie z dodatnimi posiewami więcej było wartości CRP=12 i CRP=24 w porównaniu do grupy pacjentek, u których posiew był ujemny, ale nie były to różnice znamienne statystycznie ($p=0,171$).

Ryc. 18.

Rozkład wartości leukocytozy u pacjentek z dodatnim i ujemnym posiewem z tarczy części pochwowej szyjki macicy.



Również w przypadku leukocytozy w obu grupach najczęściej wartości mieści się w przedziale między 6 K/ml a 12 K/ml. Dokonano testu chi-kwadrat dla wartości CRP i leukocytozy u pacjentek z dodatnim i ujemnym posiewem z tarczy części pochwowej szyjki macicy. Nie uzyskano statystycznie znamiennej zależności pomiędzy wartościami leukocytozy a obecnością dodatniego posiewu ($p=0,112$). Wyniki testu przedstawiono w tabelach VI i VII.

Tabela VI.

Tablica wielozmienna: wartości CRP a występowanie dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

| <i>CRP</i> \ <i>Posiew</i> | Dodatni | Ujemny | OGÓŁEM |
|----------------------------|-----------|-----------|---------------|
| < 6 | 47 | 43 | 90 |
| 6 | 18 | 11 | 29 |
| 12 | 12 | 3 | 15 |
| 24, 48 | 7 | 3 | 10 |
| OGÓŁEM | 84 | 60 | 144 |

Wyniki testu

| | |
|----------|-------|
| χ^2 | 5,007 |
| df | 3 |
| p | 0,171 |

Tabela VII.

Tabela wielodzieldza: wartoŃci leukocytozy a występowanie dodatnich posiewów z tarczy częŃci pochwowej szyjki macicy.

| <i>Leukocytoza</i> \ <i>Posiew</i> | Dodatni | Ujemny | OGÓŁEM |
|------------------------------------|-----------|-----------|---------------|
| < 8000 | 16 | 14 | 30 |
| 8000 – 10000 | 19 | 21 | 40 |
| 10000 – 12000 | 30 | 10 | 40 |
| 12000 – 14000 | 8 | 8 | 16 |
| > 14000 | 13 | 12 | 25 |
| OGÓŁEM | 86 | 65 | 151 |

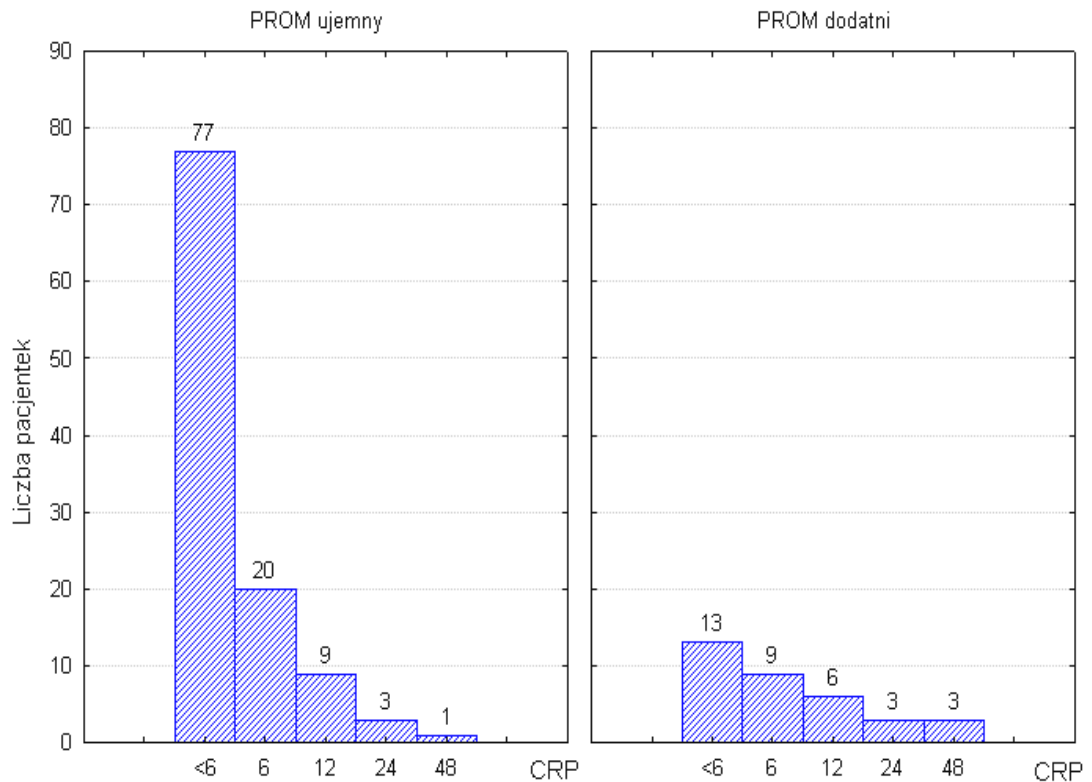
Wyniki testu:

| | |
|----------|-------|
| χ^2 | 7,498 |
| df | 4 |
| p | 0,112 |

Dokonano analizy wartoŃci CRP i leukocytozy w zaleŃnoŃci od występowania przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego. Uzyskane dane przedstawiono na rycinach 19 i 20.

Ryc. 19.

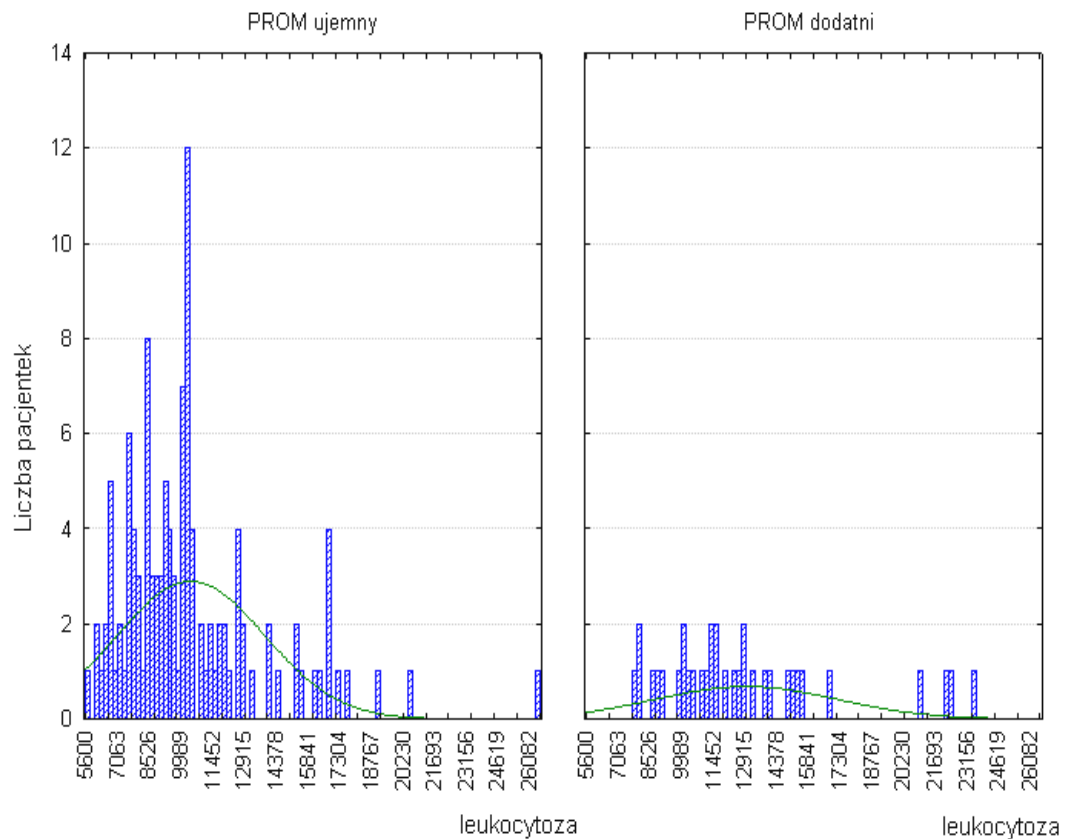
Zależność wartości CRP od występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.



U pacjentek hospitalizowanych z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych występowały wyższe wartości CRP niż u pacjentek, u których płyn owodniowy nie odpływał. Różnica ta była znamienna statystycznie ($p=0,002$).

Ryc. 20.

Zależność wartości leukocytozy od występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.



Podobnie jak CRP, również wartości leukocytozy były wyższe u pacjentek, u których odpływał płyn owodniowy. Dla obu zależności przedstawionych powyżej na wykresach wygenerowano tabele wielodzielcze i stwierdzono, że zależności pomiędzy CRP i leukocytozą a występowaniem przedwczesnego pęknięcia błon płodowych są znamienne statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabelach VIII i IX.

Tabela VIII.

Tabela wielodzieldcza: wartości CRP a występowanie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

| <i>CRP</i> \ <i>PROM</i> | Stwierdzono | Nie stwierdzono | OGÓŁEM |
|--------------------------|-------------|-----------------|---------------|
| < 6 | 13 | 77 | 90 |
| 6 | 9 | 20 | 29 |
| 12 | 6 | 9 | 15 |
| 24, 48 | 6 | 4 | 10 |
| OGÓŁEM | 34 | 110 | 144 |

Wyniki testu:

| | |
|----------|--------------|
| χ^2 | 14,654 |
| df | 3 |
| p | 0,002 |

Tabela IX.

Tablica wielozmienna: wartości leukocytozy a występowanie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

| <i>PROM</i> <i>Leukocytoza</i> | Stwierdzono | Nie stwierdzono | OGÓŁEM |
|-----------------------------------|-------------|-----------------|---------------|
| < 8000 | 2 | 28 | 30 |
| 8000 – 10000 | 5 | 35 | 40 |
| 10000 – 12000 | 11 | 29 | 40 |
| 12000 – 14000 | 7 | 9 | 16 |
| > 14000 | 9 | 16 | 25 |
| OGÓŁEM | 34 | 117 | 151 |

Wyniki testu:

| | |
|----------|--------------|
| χ^2 | 13,929 |
| df | 4 |
| p | 0,008 |

Wśród pacjentek przyjmowanych z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego większość była pomiędzy 23. a 36. tygodniem ciąży. Sześć pacjentek między 15. a 21. tygodniem ciąży włączonych zostało do badania ponieważ wszystkie w 23. tygodniu ciąży nadal przebywały na oddziale i u żadnej z nich nie dokonano się poronienie. Dane przedstawiono na rycinie 21 i w tabeli X.

Ryc. 21.

Rozkład tygodni ciąży, w których przyjmowane były pacjentki z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego.

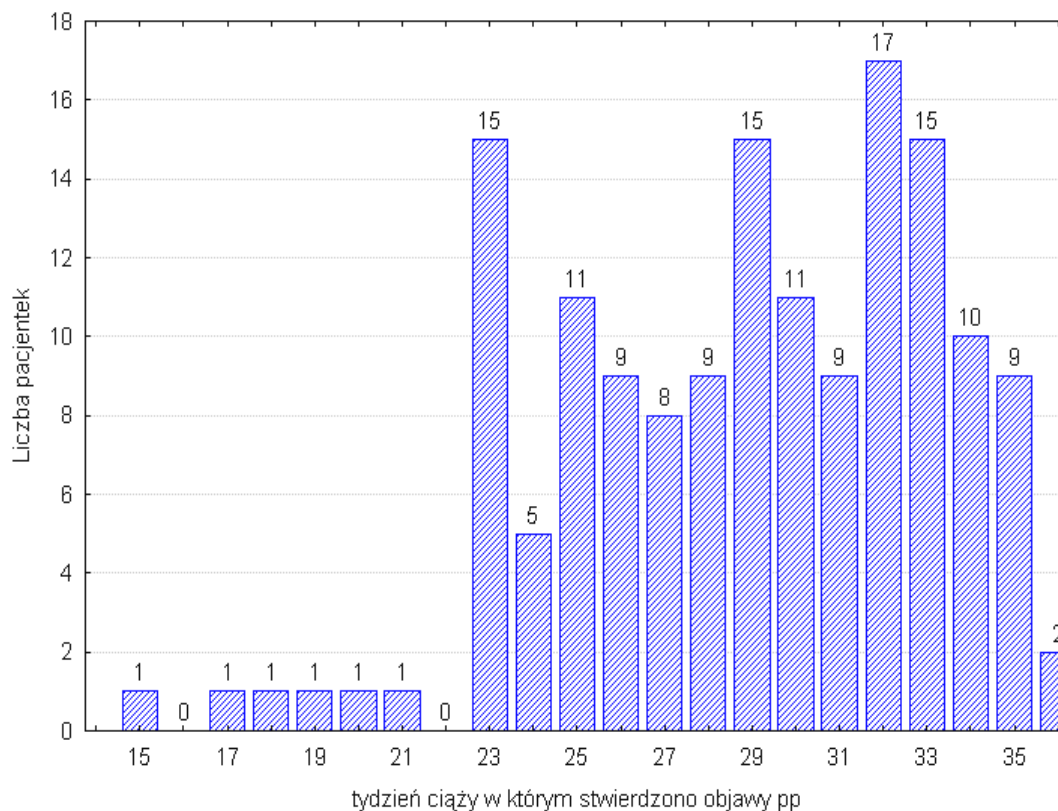


Tabela X.

Tydzień ciąży, w którym wystąpiły objawy zagrażającego porodu przedwczesnego.

| Zmienna | <i>Statystyki opisowe</i> | | | | |
|---|---------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | N ważnych | Średnia | Minimum | Maksimum | Odch.Std |
| Tydzień ciąży, w którym stwierdzono objawy pp | 151 | 28,88742 | 15,00000 | 36,00000 | 4,304328 |

Najwcześniej pacjentka była przyjęta w 15. tygodniu ciąży, najpóźniej w 36. Pierwsze objawy zagrażającego porodu przedwczesnego pojawiały się średnio w 29. tygodniu.

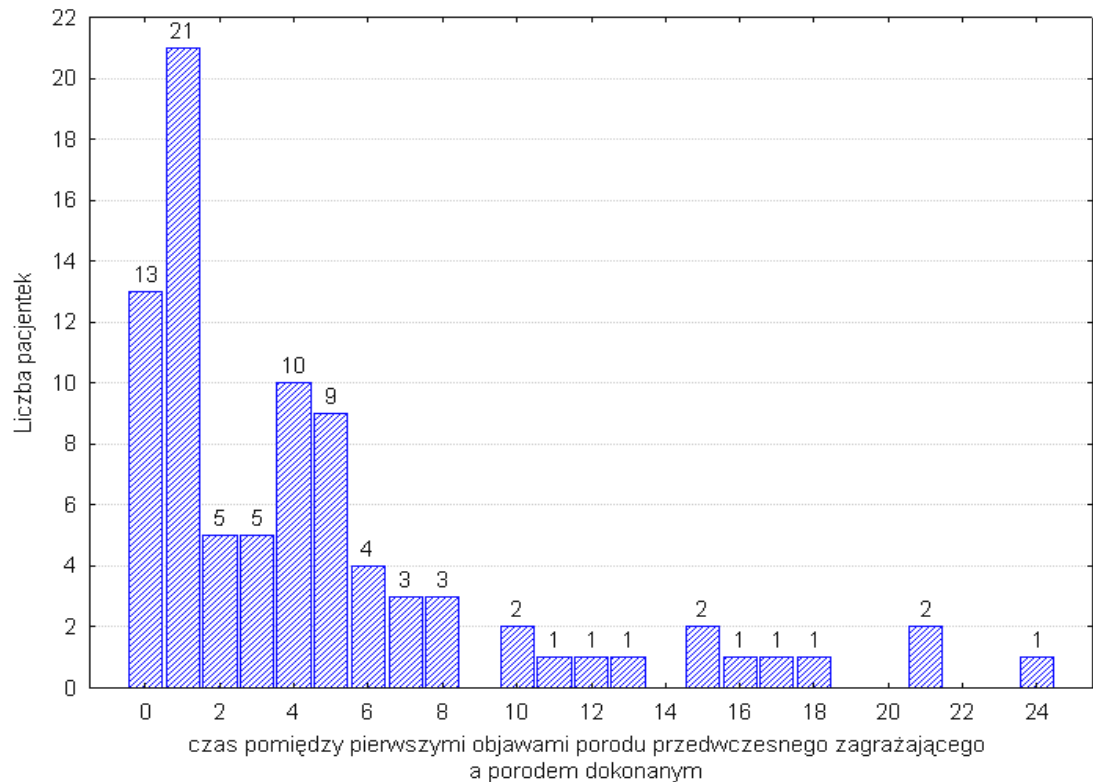
Z ogólnej liczby 151 pacjentek przyjmowanych z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego dane na temat porodu dokonanego oraz stanu noworodka uzyskano od 86 pacjentek, co stanowi 57% całości analizowanej grupy.

Prześlędzono czas od momentu przyjęcia pacjentki do terminu porodu i stwierdzono, że u 13 (15,1%) pacjentek nie udało się powstrzymać objawów zagrażającego porodu przedwczesnego, natomiast u pozostałych 73 (84,9%) pacjentek termin porodu udało się opóźnić najmniej o jeden tydzień uzyskując czas potrzebny na stymulację rozwoju płuc płodu kortykosterydami.

Dane przedstawiono na rycinie 22 i tabeli XI.

Ryc. 22.

Różnica tygodni pomiędzy pierwszymi objawami porodu przedwczesnego zagrażającego a porodem dokonanym.



U 13 (15,1%) pacjentek nie udało się zapobiec porodowi przedwczesnemu. W najliczniejszej grupie 21 (24,4%) pacjentek różnica pomiędzy czasem wystąpienia pierwszych objawów zagrażającego porodu przedwczesnego a porodem dokonanym wyniosła tydzień. Maksymalny czas do wystąpienia porodu wyniósł 24 tygodnie - pacjentka przyjęta w 15. tygodniu z objawami zagrażającego poronienia donosiła ciążę do 39. tygodnia.

Tabela XI.

Różnica tygodni pomiędzy pierwszymi objawami porodu przedwczesnego zagrażającego a porodem dokonanym.

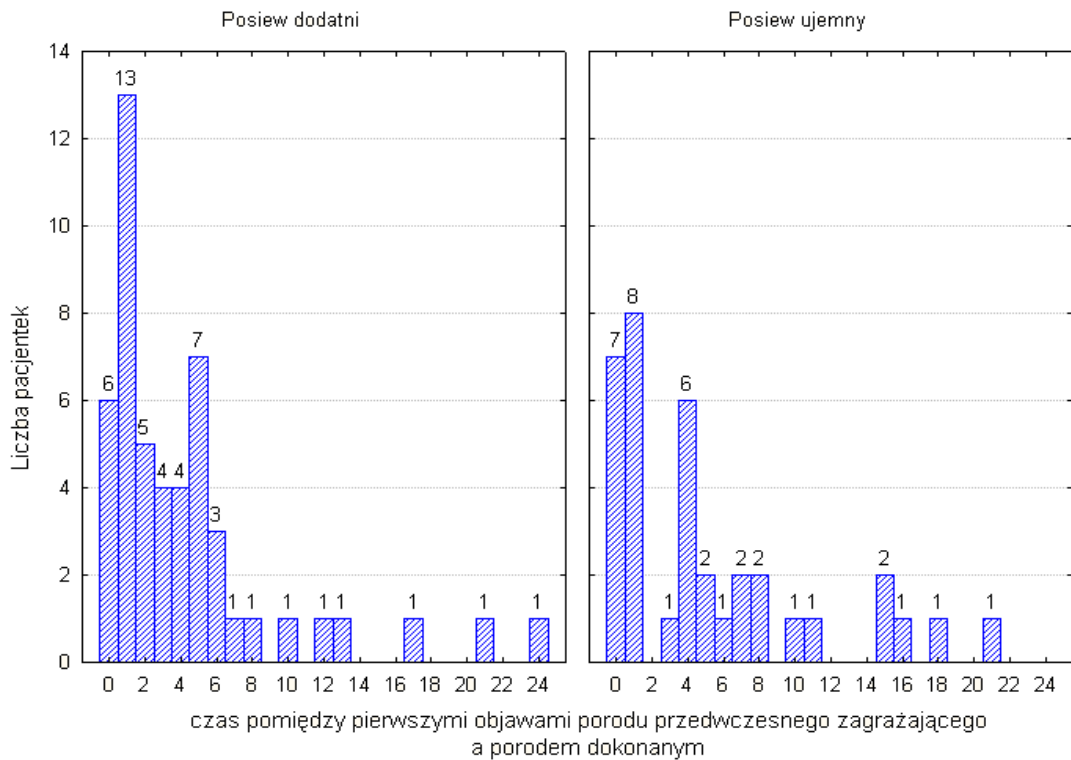
| Zmienna | <i>Statystyki opisowe</i> | | | | |
|--|---------------------------|---------|---------|----------|----------|
| | N ważnych | Średnia | Minimum | Maksimum | Odch.Std |
| Czas od rozpoznania objawów pp do porodu | 86 | 4,68605 | 0,00000 | 24,00000 | 5,397737 |

Średnio czas pomiędzy pierwszymi objawami porodu przedwczesnego zagrażającego a porodem dokonanym wyniósł 4,7 tygodni.

Dane podzielono w zależności od występowania u pacjentek dodatniego posiewu z tarczy części pochwowej kanału szyjki macicy. Uzyskane wyniki przedstawiono na rycinie 23. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy czasem od pierwszych symptomów zagrażającego porodu przedwczesnego do wystąpienia porodu dokonanego, a obecnością dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy. Wyniki testu przedstawiono w tabeli XII.

Ryc. 23

Zależność pomiędzy czasem od wystąpienia pierwszych objawów porodu przedwczesnego zagrażającego do porodu dokonanego, a obecnością dodatniego posiewu z tarczy części pochwowej szyjki macicy.



W obu grupach w największej liczbie przypadków stwierdzono tygodniową różnicę pomiędzy symptomami zagrażającego porodu przedwczesnego a porodem dokonanym. W grupie, w której nie odpływał płyn owodniowy u większej liczby pacjentek czas do porodu dokonanego wyniósł 8 tygodni i więcej, ale różnica ta nie była znamienne statystycznie ($p=0,609$).

Tabela XII.

Tabela wielodzielcza: dodatni posiew z tarczy części pochwowej szyjki macicy a czas od rozpoznania objawów zagrażającego porodu przedwczesnego do wystąpienia porodu.

| <i>Posiew</i> | Dodatni | Ujemny | OGÓŁEM |
|---------------|-----------------------------------|-----------|---------------|
| | <i>Czas od rozp. pp do porodu</i> | | |
| 0-4 | 32 | 22 | 54 |
| 5-9 | 12 | 7 | 19 |
| 10-25 | 6 | 7 | 13 |
| OGÓŁEM | 50 | 36 | 86 |

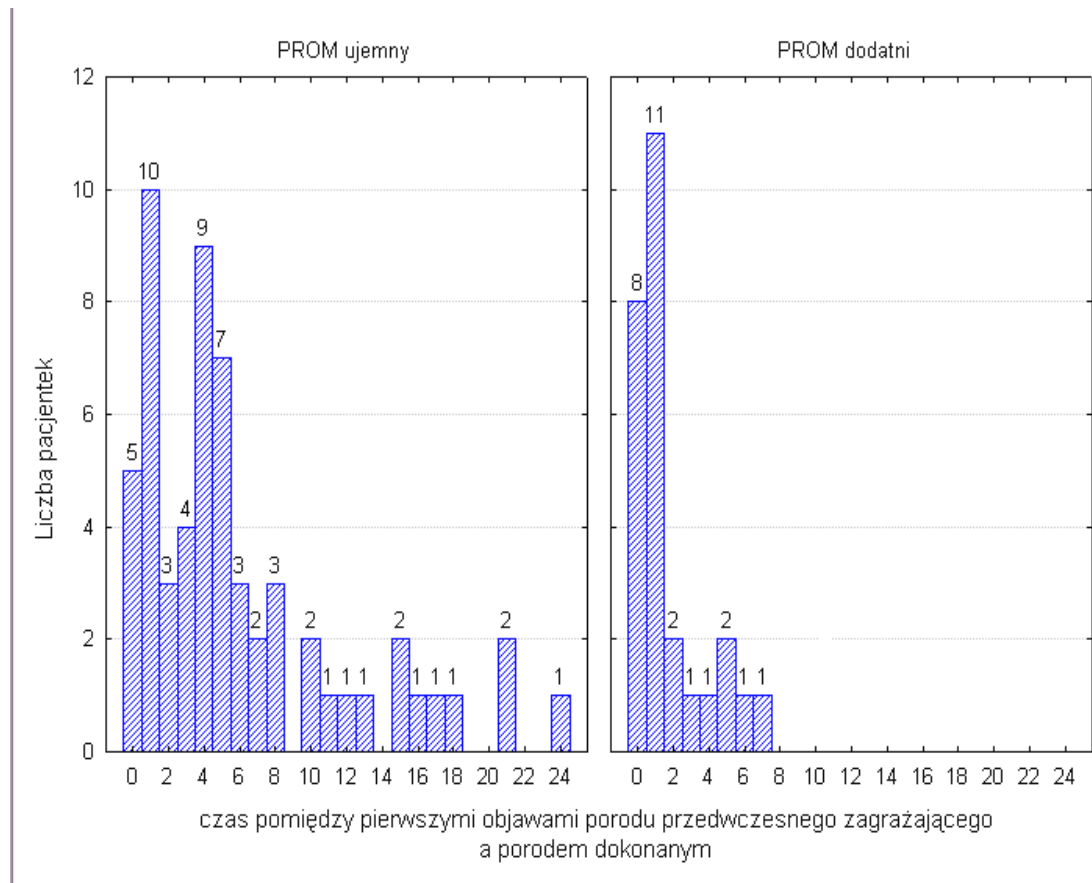
Wyniki testu:

| | |
|----------|-------|
| χ^2 | 0,992 |
| df | 2 |
| p | 0,609 |

Z badanej grupy wyodrębniono pacjentki hospitalizowane z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i wyliczono dla tej grupy czas od odpłynięcia płynu owodniowego do wystąpienia porodu. Osobno obliczono czas do wystąpienia porodu dla pacjentek, u których nie odpływał płyn owodniowy. Wyniki przedstawia rycina 24.

Ryc. 24.

Zależność pomiędzy czasem od wystąpienia pierwszych objawów porodu przedwczesnego zagrażającego do porodu dokonanego, a obecnością przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.



U pacjentek, u których odpływał płyn owodniowy, w 19 przypadkach (70,3%) udało się maksymalnie opóźnić poród o tydzień. Najdłuższy czas od odpłynięcia płynu owodniowego do porodu wyniósł 7 tygodni.

Wygenerowano dla tych danych tabelę wielozdzielczą, którą przedstawia tabela XIII.

Tabela XIII.

Tabela wielodzielcza: czas od wystąpienia pierwszych objawów porodu przedwczesnego zagrażającego do porodu dokonanego, a obecność przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

| <i>PROM</i> Czas od rozp. pp do porodu | Stwierdzono | Nie stwierdzono | OGÓŁEM |
|---|-------------|-----------------|---------------|
| 0-4 | 23 | 31 | 54 |
| 5-9 | 4 | 15 | 19 |
| 10-25 | 0 | 13 | 13 |
| OGÓŁEM | 27 | 59 | 86 |

Wyniki testu:

| | |
|----------|--------------|
| χ^2 | 10,036 |
| df | 2 |
| p | 0,006 |

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy odpływaniem płynu owodniowego a czasem, o który udało się opóźnić poród dokonany.

U pacjentek, hospitalizowanych z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych znamienne statystycznie szybciej dochodziło do wystąpienia porodu.

Poddając analizie porody dokonane, o których dane zebrano od 86 pacjentek stwierdzono najwięcej porodów w 34. tygodniu ciąży, najwcześniej poród odbył się w 23. tygodniu ciąży, najpóźniej - w 41. Po 38.

tygodniu ciąży urodziło 21 pacjentek. Uzyskane dane przedstawiono na rycinie 25 i tabeli XIV.

Ryc. 25.

Rozkład tygodni ciąży, w których dokonał się poród.

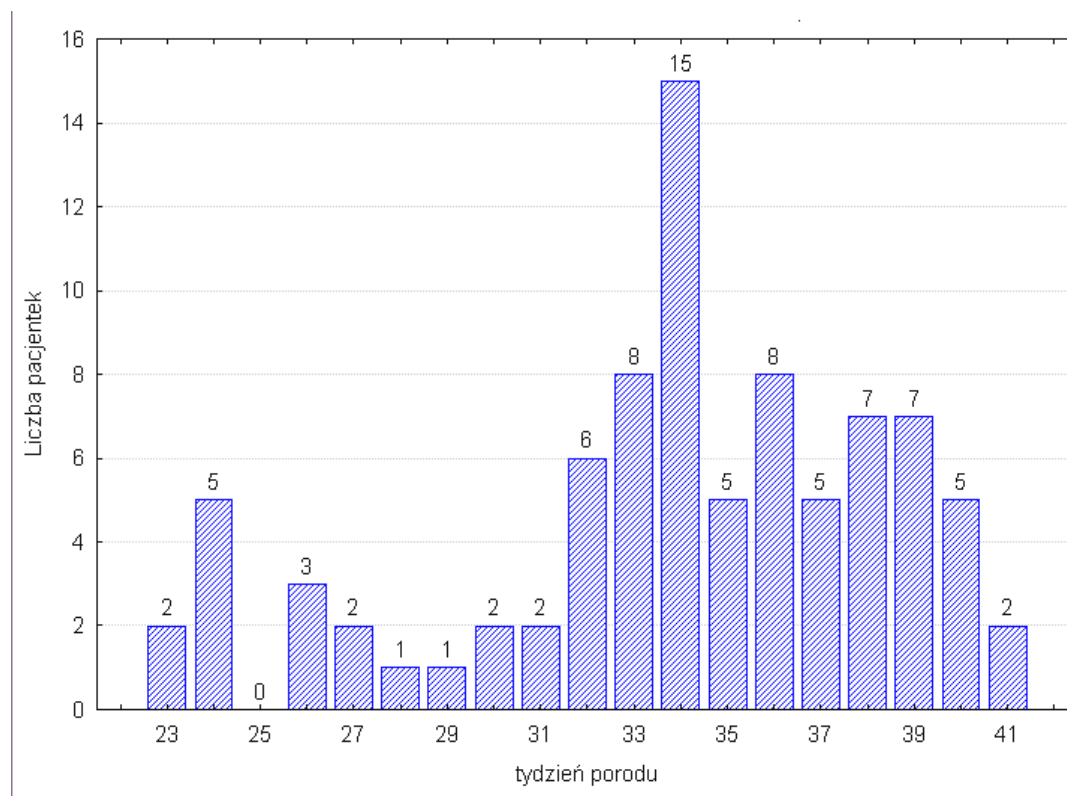


Tabela XIV.

Tydzień porodu dokonanego.

| Zmienna | <i>Statystyki opisowe</i> | | | | |
|----------------|---------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | N ważnych | Średnia | Minimum | Maksimum | Odch.Std |
| Tydzień porodu | 86 | 33,86047 | 23,00000 | 41,00000 | 4,627699 |

Biorąc pod uwagę dane z piśmiennictwa, że do dokonanych porodów przedwczesnych dochodzi częściej u pacjentek z obciążonym wywiadem

położniczym przeanalizowano zależności pomiędzy czasem ukończenia ciąży a wywiadem. Uzyskane wyniki przedstawiono na rycinie 26 oraz tabeli XV i XVI.

Ryc. 26.

Zależność czasu porodu od obciążonego wywiadu położniczego.

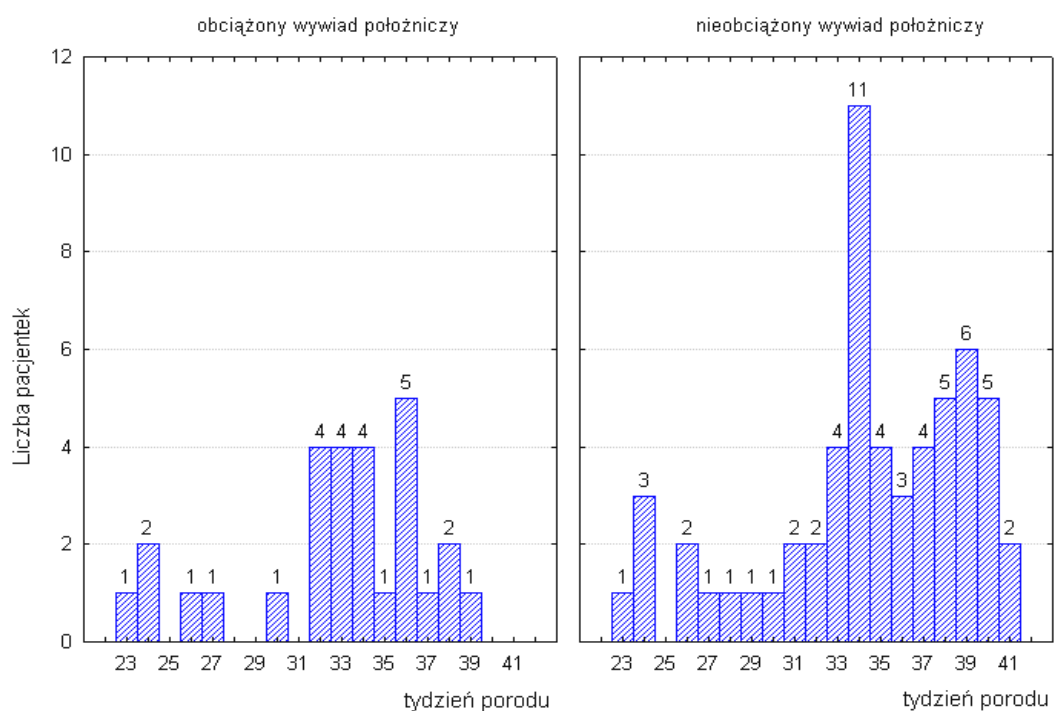


Tabela XV.

Tydzień porodu dokonanego u pacjentek z nieobciążonym wywiadem położniczym.

| Zmienna | <i>Statystyki opisowe</i> | | | | |
|---|---------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | N ważnych | Średnia | Minimum | Maksimum | Odch.Std |
| Tydzień porodu dla nieobciążonego wywiadu | 58 | 34,39655 | 23,00000 | 41,00000 | 4,693929 |

U pacjentek z nieobciążonym wywiadem położniczym najwcześniej doszło do porodu w 23. tygodniu ciąży, najpóźniej - w 41. Średnio poród przedwczesny wystąpił w 34. tygodniu ciąży.

Tabela XVI.

Tydzień porodu dokonanego u pacjentek z obciążonym wywiadem położniczym.

| Zmienna | <i>Statystyki opisowe</i> | | | | |
|--|---------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | N ważnych | Średnia | Minimum | Maksimum | Odch.Std |
| Tydzień porodu dla obciążonego wywiadu | 28 | 32,75000 | 23,00000 | 39,00000 | 4,359961 |

U pacjentek z obciążonym wywiadem położniczym najwcześniej poród wystąpił w 23. tygodniu ciąży, najpóźniej - w 39. tygodniu, średni termin porodu przedwczesnego to 32. tydzień ciąży.

Wygenerowano tabelę wielozmienną pomiędzy obciążonym wywiadem położniczym a czasem wystąpienia porodu dokonanego. Nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie ($p=0,111$). Wyniki przedstawiono w tabeli XVII.

Tabela XVII.

Tabela wielodzielcza: obciążony wywiad położniczy a tydzień porodu.

| <i>Wywiad położniczy</i> <i>Tydzień porodu</i> | Obciążony | Nieobciążony | OGÓŁEM |
|---|-----------|--------------|---------------|
| 22-30 | 6 | 10 | 16 |
| 31-33 | 8 | 8 | 16 |
| 34-36 | 10 | 18 | 28 |
| 37-41 | 4 | 22 | 26 |
| OGÓŁEM | 28 | 58 | 86 |

Wyniki testu:

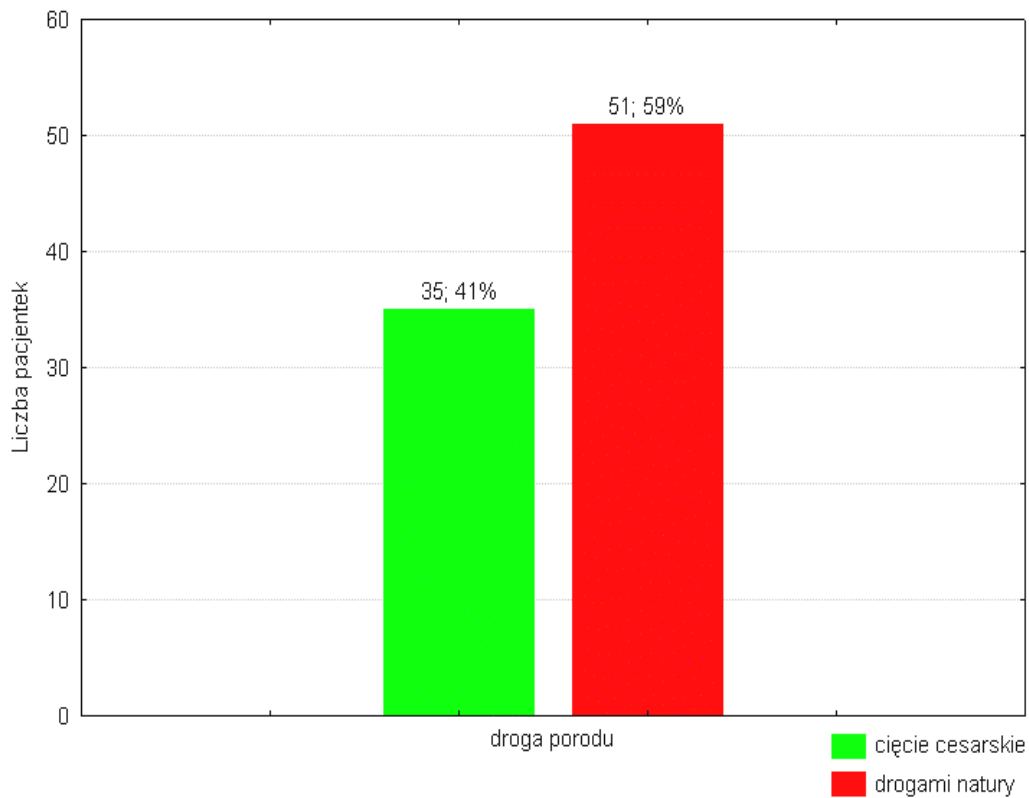
| | |
|----------|-------|
| χ^2 | 6,014 |
| df | 3 |
| p | 0,111 |

Poddano analizie drogę porodu i stwierdzono, że na 86 pacjentek, 35 (czyli 41%) rodziło drogą cięcia cesarskiego a 51 (59%) - drogami natury.

Wyniki przedstawiono na rycinie 27.

Ryc. 27.

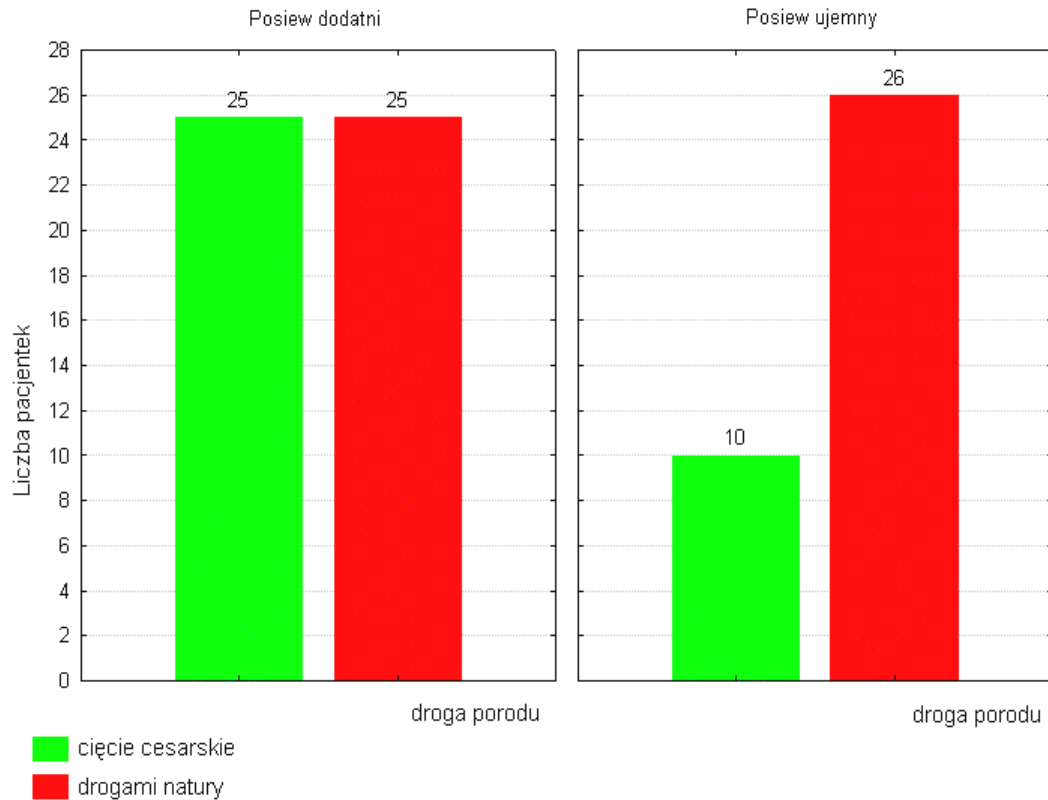
Rodzaj drogi porodu w grupie badanych pacjentek.



Przeanalizowano zależność pomiędzy drogą porodu a obecnością dodatniego posiewu z tarczy części pochwowej szyjki macicy i stwierdzono, że cięcie cesarskie jako droga porodu znacznie częściej występuje u pacjentek, u których wynik posiewu jest dodatni. Wyniki obrazuje rycina 28.

Ryc. 28.

Zależność między obecnością dodatniego posiewu z tarczy części pochwowej szyjki macicy a drogą porodu.



Pacjentki, u których badanie mikrobiologiczne z tarczy części pochwowej szyjki macicy było dodatnie, rodziły równo w 50% drogą cięcie cesarskiego i drogami natury. W przypadku ujemnego posiewu częstszą drogą porodu była droga naturalna. Rodziło tak 26 pacjentek, w porównaniu do 10, które rozwiązano przez cięcie cesarskie.

Wyniki testu przedstawiono w tabeli XVIII.

Tabela XVIII.

Tabela krzyżowa: wynik posiewu z tarczy części pochwowej szyjki macicy a droga porodu.

| <i>Posiew</i> | Dodatni | Ujemny | OGÓŁEM |
|---------------------|-----------|-----------|---------------|
| <i>Droga porodu</i> | | | |
| Drogami natury | 25 | 26 | 51 |
| Cięcie cesarskie | 25 | 10 | 35 |
| OGÓŁEM | 50 | 36 | 86 |

Wyniki testu:

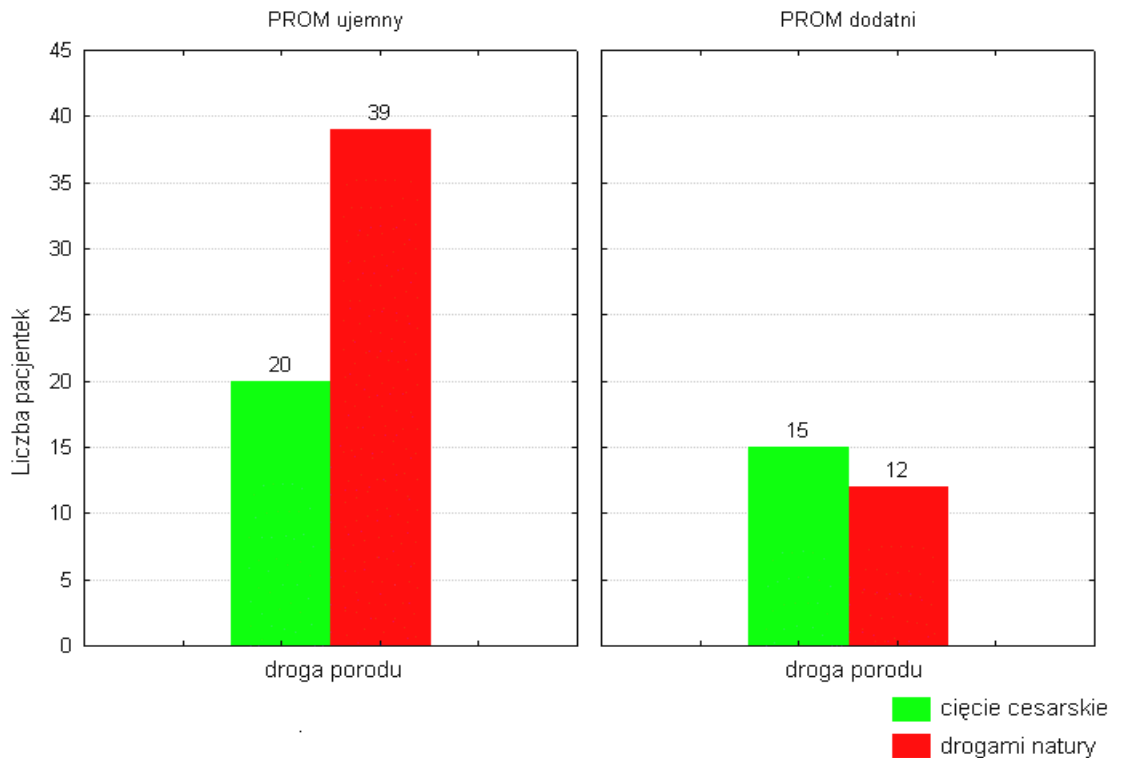
| | |
|----------|--------------|
| χ^2 | 4,283 |
| df | 1 |
| p | 0,039 |

Wyniki testu potwierdziły, że w przypadku pacjentek, u których posiew z kanału szyjki był dodatni statystycznie częściej stosowaną drogą porodu było cięcie cesarskie.

Z badanej grupy wyodrębniono pacjentki, hospitalizowane z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i przeanalizowano, jaka droga porodu była w tym przypadku częściej stosowana. Uzyskane wyniki przedstawia rycina 29.

Ryc. 29.

Zależność między występowaniem przedwczesnego pęknięcia błon płodowych a drogą porodu.



Cięcie cesarskie jako drogę porodu zastosowano u 15 z 27 kobiet, co stanowi 55,5% ogólnej liczby pacjentek, których ciąży powikłane były przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Ciąże, w których nie stwierdzono odpływania płynu owodniowego zakończono drogą cięcia cesarskiego w 20 z 59 przypadków, co stanowi 33,8%. Zebrane wyniki przedstawiono w tabeli XIX.

Tabela XIX.

Tabela krzyżowa: występowanie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych a droga porodu.

| <i>PROM</i> | Stwierdzono | Nie stwierdzono | OGÓŁEM |
|---------------------|-------------|-----------------|---------------|
| <i>Droga porodu</i> | | | |
| Drogami natury | 12 | 39 | 51 |
| Cięcie cesarskie | 15 | 20 | 35 |
| OGÓŁEM | 27 | 59 | 86 |

Wyniki testu:

| | |
|----------|-------|
| χ^2 | 3,6 |
| df | 1 |
| p | 0,058 |

W danym obliczeniu poziom istotności wyniósł $p=0,058$, także nie możemy odrzucić hipotezy o braku zależności pomiędzy występowaniem przedwczesnego pęknięcia błon płodowych a droga porodu. Natomiast można stwierdzić, że w przypadku ciąż, w których dochodzi do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, częściej stosowaną drogą porodu jest cięcie cesarskie, w porównaniu do ciąż, w których nie stwierdza się odpływania płynu owodniowego, ale różnica ta nie jest znamienista statystycznie.

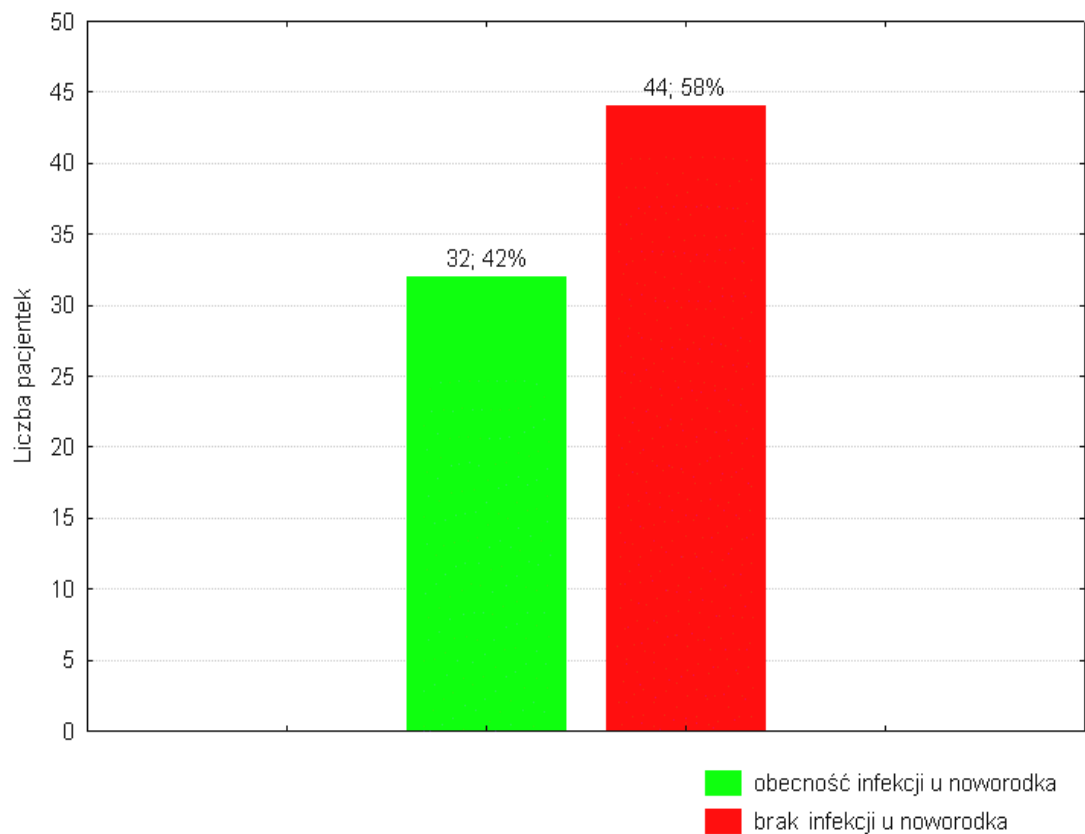
Oceniono obecność infekcji u 76 noworodków. 5 noworodków zmarło po urodzeniu, a o pozostałych 5 nie udało się zebrać dostatecznych

informacji. Obecność infekcji potwierdzona była u noworodka badaniami mikrobiologicznymi oraz podwyższonymi wartościami CRP i leukocytozy.

Wyniki przedstawiono na rycinie 30.

Ryc. 30.

Obecność infekcji u noworodków.

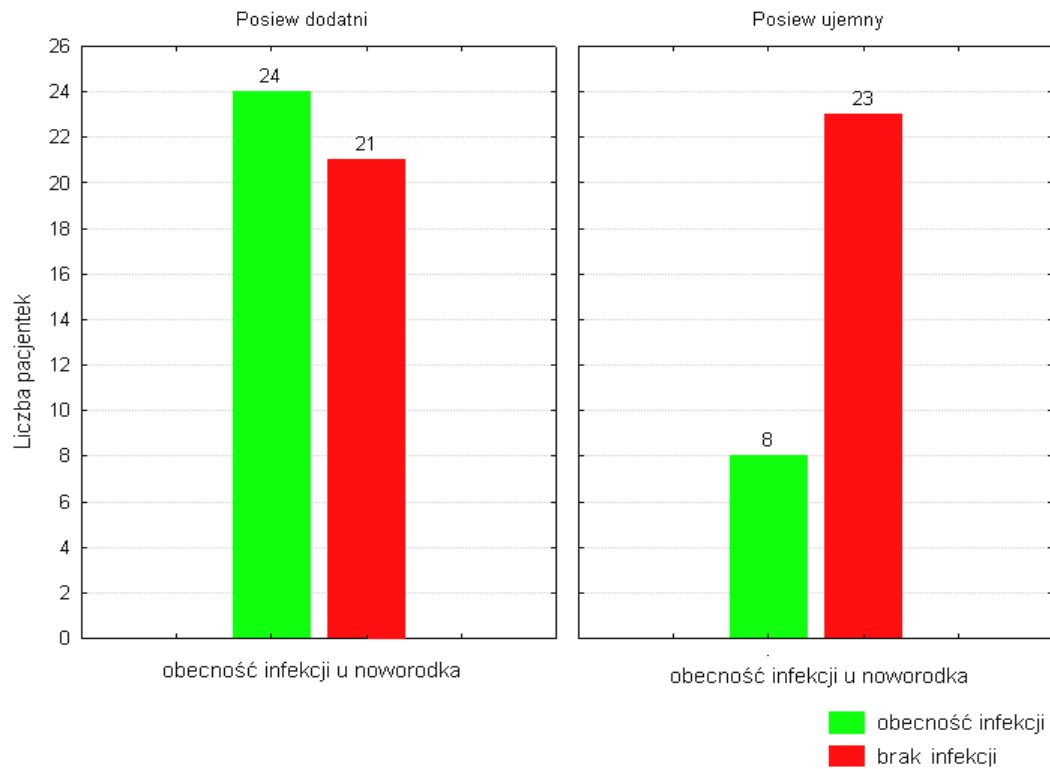


U 32 noworodków (42%) stwierdzono po porodzie obecność infekcji, uzyskane wyniki podzielono w zależności od występowania u matki dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Dane przedstawia rycina 31.

Ryc. 31.

Zależność wystąpienia infekcji u noworodka od dodatniego posiewu z tarczy części pochwowej szyjki macicy u matki.



W badanej grupie stwierdzono cechy zakażenia u 24 noworodków (53,3%) pacjentek, u których wynik posiewu z kanału szyjki macicy był dodatni i u 8 noworodków (25%) pacjentek, hospitalizowanych z objawami porodu przedwczesnego zagrażającego, u których badanie bakteriologiczne było ujemne. Stwierdzono, że istnieje zależność znamiennej statystycznie pomiędzy obecnością dodatniego posiewu z szyjki macicy u matki a wystąpieniem infekcji u noworodka. Wyniki przedstawia tabela XX.

Tabela XX.

Tablica krzyżowa: posiew z tarczy części pochwowej szyjki macicy u matki a wystąpienie infekcji u noworodka.

| <i>Posiew</i> | Dodatni | Ujemny | OGÓŁEM |
|-----------------------------|-----------|-----------|---------------|
| <i>Infekcja u noworodka</i> | | | |
| Stwierdzono | 24 | 8 | 32 |
| Nie stwierdzono | 21 | 23 | 44 |
| OGÓŁEM | 45 | 31 | 76 |

Wyniki testu:

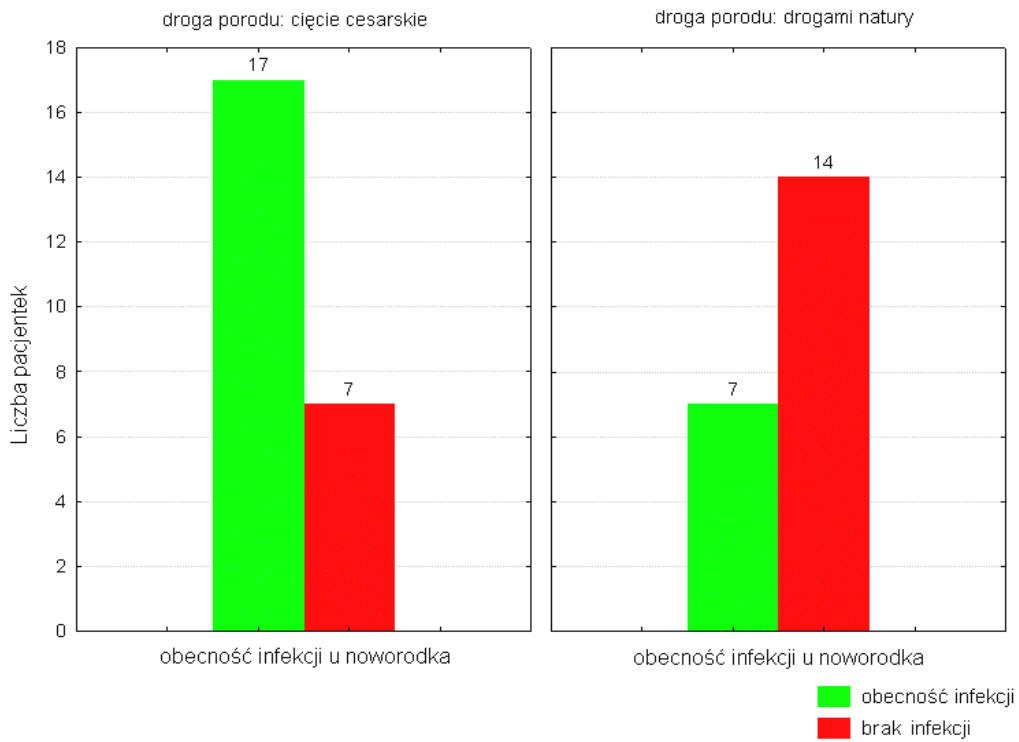
| | |
|----------|--------------|
| χ^2 | 5,706 |
| df | 1 |
| p | 0,017 |

Próbowano wykazać czy wystąpienie infekcji u noworodka pacjentek z dodatnim posiewem z szyjki macicy zależy od drogi porodu.

Wyniki przedstawia rycina 32.

Ryc. 32.

Zależność wystąpienia infekcji u noworodka od drogi porodu u pacjentek z dodatnimi posiewami z kanału szyjki macicy.



24 pacjentki (53,3%) urodziły drogą cięcia cesarskiego, cesarskiego 21 (46,7%) drogami i siłami natury. U dzieci 17 pacjentek, które urodziły przez cięcie cesarskie po porodzie rozwinęły się objawy infekcji, w porównaniu do 7 dzieci kobiet, które rodziły drogami natury. Zależność ta była znamienna statystycznie, co przedstawia tabela XXI.

Tabela XXI.

Tablica krzyżowa: wystąpienie infekcji u noworodka a droga porodu u pacjentek z dodatnim posiewem z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

| <i>Droga porodu</i> | | <i>Infekcja u noworodka</i> | |
|---------------------|-----------|-----------------------------|----------------|
| | | Cięcie cesarskie | Drogami natury |
| Stwierdzono | 17 | 7 | 24 |
| Nie stwierdzono | 7 | 14 | 21 |
| OGÓŁEM | 24 | 21 | 45 |

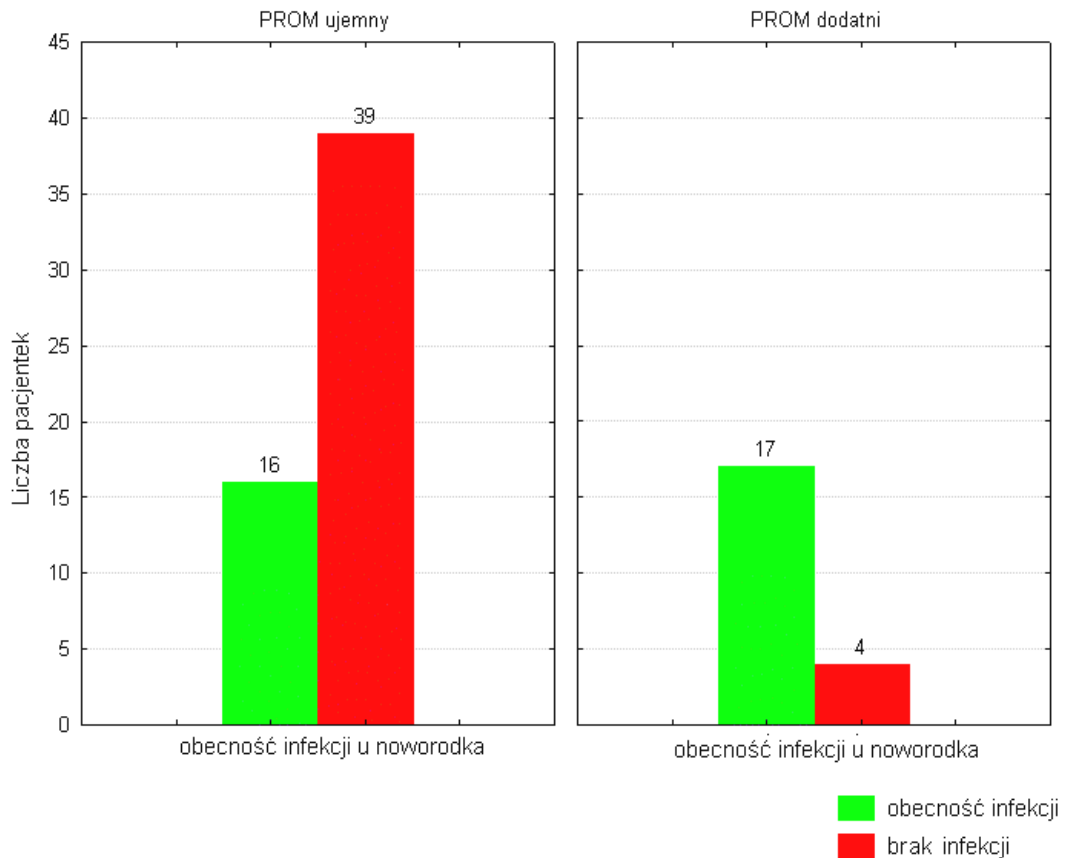
Wyniki testu:

| | |
|----------|--------------|
| χ^2 | 6,328 |
| df | 1 |
| p | 0,012 |

Z ogólnej grupy pacjentek wyodrębniono przyjęte z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i sprawdzono jak często u noworodków takich matek dochodzi do wystąpienia infekcji. Wyniki przedstawiono na rycinie 33.

Ryc. 33.

Zależność wystąpienia infekcji noworodka od obecności u matki przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.



U 17 z 21 noworodków matek, u których odpływał płyn owodniowy stwierdzono po porodzie cechy infekcji. Stanowi to 80,1% ogólnej liczby noworodków pacjentek hospitalizowanych z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. Natomiast u noworodków matek, u których nie stwierdzano odpływania płynu owodniowego infekcja obecna była u 16 z 55 dzieci, co stanowi 29%. Wygenerowano tabelę krzyżową dla powyższych danych. Wynik przedstawia tabela XXII.

Tabela XXII.

Tablica krzyżowa: wystąpienie infekcji noworodka a obecność u matki przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

| <i>PROM</i> | Stwierdzono | Nie stwierdzono | OGÓŁEM |
|-----------------------------|-------------|-----------------|---------------|
| <i>Infekcja u noworodka</i> | | | |
| Stwierdzono | 17 | 16 | 33 |
| Nie stwierdzono | 4 | 39 | 43 |
| OGÓŁEM | 21 | 55 | 76 |

Wyniki testu:

| | |
|----------|--------------|
| χ^2 | 16,638 |
| df | 1 |
| p | 0,000 |

Potwierdzono, że znamienne statystycznie częściej dochodzi do infekcji u noworodka w przypadku, gdy u matki stwierdza się odpływanie płynu owodniowego.

V Dyskusja.

Pomimo znacznego postępu w opiece perinatalnej poród przedwczesny jest nadal główną przyczyną śmierci noworodków a częstość występowania porodu przedwczesnego w krajach wysoko rozwiniętych nie zmienia się od 40 lat i wynosi od 6 do 10%. W Wielkiej Brytanii wynosi on 6-7%, podobnie w Stanach Zjednoczonych. W krajach Skandynawskich jest niższy - od 3 do 6%, najniższy jest w Holandii 3-5%. Najwyższy wskaźnik występowania porodów przedwczesnych notuje się w Indiach i wynosi on około 35% (98). W Polsce porody przedwczesne występują w od 4,5 (Mazury) do 12% przypadków. Najwyższy wskaźnik notuje się w Łodzi i na Śląsku (20).

W badanej grupie pacjentek z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego było 117 chorych hospitalizowanych z powodu idiopatycznego zagrażającego porodu przedwczesnego, co stanowi 77% badanej grupy oraz 34 (23%) pacjentki z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Wśród pierwszej grupy wyodrębniono 39 (26%) chorych z niewydolnością cieśniowo-szyjkową. Do grupy badanej nie zaliczono pacjentek, u których indukowano poród przedwczesny ze wskazań medycznych. W piśmiennictwie również najczęściej jest odnotowywanych idiopatycznych porodów przedwczesnych. Według Jean-Marie Moutquin jest ich 50% (72), natomiast porodów przedwczesnych zaczynających się przedwczesnym pęknięciem błon płodowych około 25%. Według Morrisona i Kramera idiopatyczny poród przedwczesny występuje w 50 do 70% przypadków (53,71). W danych z piśmiennictwa polskiego przyczyną około 40% porodów przedwczesnych jest samoistna czynność skurczowa mięśnia macicy przy zachowanych błonach płodowych, w około 30% jest to

przedwczesne pęknięcie błon płodowych, pozostałe 30% występuje na skutek m.in. niewydolności cieśniowo-szyjkowej i wad rozwojowych macicy (105).

Zagrażający poród przedwczesny rozpoznawano na podstawie subiektywnej oceny czynności skurczowej podawanej przez pacjentkę oraz badaniem tokograficznym i palpacyjnym mięśnia macicy. Przedwczesne pęknięcie błon płodowych oraz odpływanie płynu owodniowego stwierdzano w badaniu ginekologicznym i potwierdzano oceniając w badaniu ultrasonograficznym zmniejszoną ilość płynu owodniowego. Według danych z piśmiennictwa tylko ok. 20 % pacjentek hospitalizowanych z powodu objawów zagrażającego porodu przedwczesnego musi być leczona tokolitycznie (101). Subiektywna ocena czynności skurczowej mięśnia macicy podawana przez pacjentkę w 80% nie odpowiada stanowi rzeczywistości. Czekanowski w swojej publikacji „Poród przedwczesny” zgodnie z regułą, że lepiej zapobiegać niż leczyć, uważa za skuteczniejsze leczenie objawów każdego zagrażającego porodu przedwczesnego niż czekanie na samoistny zanik czynności skurczowej (23).

Analizując wiek pacjentki Anna Karwan-Płońska podaje, że najwięcej porodów przedwczesnych występuje u kobiet pomiędzy 25 i 35 rokiem życia (47). Związane jest to być może z tym, że ogólna liczba porodów jest w tym przedziale wiekowym również największa. Ryzyko porodu przedwczesnego wzrasta dwukrotnie u rodzących po raz pierwszy po 30. roku życia, a sześciokrotnie u pierwiastek powyżej 35. roku życia. Natomiast analizując grupę kobiet, u których ciąża zakończyła się porodem przedwczesnym u 48% z nich stwierdzono obciążony wywiad położniczy, czyli poronienia lub porody przedwczesne w przeszłości.

Jednym z uznanych w piśmiennictwie czynników wystąpienia porodu przedwczesnego jest ciąża wielopłodowa. Niektórzy autorzy podają ją jako czynnik ryzyka sam w sobie, natomiast inni różnicują bardziej szczegółowe czynniki ryzyka, które częściej występują w ciążach mnogich (9).

W ciągu ostatnich lat zaobserwowano wydłużenie się czasu trwania ciąż wielopłodowych. Wynika to najprawdopodobniej z poprawy opieki perinatalnej, wcześniejszego rozpoznawania ciąż mnogich oraz wcześniejszego reagowania na objawy zagrażającego porodu przedwczesnego. Również Papiernik zwrócił uwagę na częste stosowanie w ciążach wielopłodowych profilaktyki mającej zapobiec porodowi przedwczesnemu (83). W mojej pracy nie stwierdziłam statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy częstością występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i niewydolności cieśniowo-szyjkowej w ciąży pojedynczej i mnogiej. Mogło to mieć związek z małą liczbą ciąż wielopłodowych w badanym materiale. Natomiast spośród 10 pacjentek z ciążą wielopłodową osiem urodziło przedwcześnie, jedna w terminie porodu, a losy jednej pacjentki nie są znane.

Analizując piśmiennictwo zauważa się coraz większą tendencję do traktowania czynnika zakaźnego jako jednej z głównych przyczyn porodów przedwczesnych (7,8,89). Dyskutowana jest natomiast wzajemna zależność między niewydolnością cieśniowo-szyjkową, infekcją i porodem przedwczesnym. Szyjkę macicy w 85% stanowi tkanka łączna z dominacją kolagenu włóknistego. Komórki bakterii wytwarzając enzymy proteolityczne oraz kolagenazy uwalniające się z neutrofilów powodują enzymatyczną degradację kolagenu szyjkowego zmniejszając jego ilość

o około 30% (105). Współistnienie infekcji z niewydolnością szyjki macicy może tłumaczyć niejednoznaczne efekty zakładania szwu okrężnego. Romero i wsp. stwierdzili u 50% kobiet hospitalizowanych z podejrzeniem niewydolności cieśniowo-szyjkowej, obecność zakażenia w płynie owodniowym i dalej udowodnili, że te pacjentki niezależnie od tego, czy był zakładany szew czy nie, mają znacznie mniejsze szanse na donoszenie ciąży (88). Analizując materiał w mojej pracy nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania niewydolności cieśniowo-szyjkowej u pacjentek z dodatnim i ujemnym posiewem z kanału szyjki macicy. Podobny mechanizm, jaki wpływa na szyjkę macicy w przypadku zakażenia dróg rodnych odgrywa też rolę w zmniejszeniu trwałości błon płodowych. Utrata kolagenu może powodować defekty błon płodowych i zmniejszenie ich trwałości objawiające się przedwczesnym pękaniem (91). Analizując materiał mojej pracy dokonałam analizy zależności pomiędzy występowaniem dodatnich posiewów bakteriologicznych a przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Uzyskałam zależność znamioną statystycznie, stwierdzając częstsze występowanie u pacjentek, hospitalizowanych z powodu odpływania płynu owodniowego, dodatnich wyników posiewów mikrobiologicznych z kanału szyjki macicy. Zależność ta zgodna jest z danymi z piśmiennictwa (12,91,98).

Samo zagadnienie udziału zakażenia w przedwczesnym pęknięciu błon płodowych nie jest do końca jednoznaczne i wymaga dalszych wyjaśnień. Nie do końca wiadomo, dlaczego te same drobnoustroje stwierdzane

w pochwie lub szyjce macicy powodują przedwczesne pęknięcie błon płodowych

u jednej pacjentki, w ogóle nie szkodząc innej. Być może ma na to wpływ swoista odporność pacjentki na zakażenie. Potwierdzeniem związku między zakażeniem dróg rodnych a występowaniem objawów zagrażającego porodu przedwczesnego są wyniki mojej pracy, gdzie stwierdziłam znaczny odsetek dodatnich posiewów z kanału szyjki macicy u pacjentek hospitalizowanych z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego. Było to odpowiednio 57% w przypadkach idiopatycznego porodu przedwczesnego i 79% w przypadkach przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Według piśmiennictwa czynnik zakaźny jest przyczyną przedwczesnego pęknięcia błon płodowych w ok. 80% przypadków (35), natomiast w przypadku porodów przedwczesnych idiopatycznych dane są rozbieżne. Podawane jest zarówno 23% (73), jak również 32,8% (41) oraz 40% (12). Nie stwierdziłam natomiast zależności pomiędzy zakażeniem dróg rodnych a występowaniem niewydolności cieśniowo-szyjkowej. Zależność ta odnotowywana jest w piśmiennictwie, gdzie uważa się, że niewydolność szyjki powoduje narażenie błon płodowych na zakażenie florą bakteryjną pochwy, z kolei zakażenie może powodować rozwieranie się szyjki macicy dając objawy jej niewydolności (88).

Poddałam analizie wyniki badań mikrobiologicznych i wśród 86 pacjentek z dodatnimi posiewami stwierdziłam: 46,5% przypadków – zakażenie *Escherichia coli*, 34,9% - zakażenie *Ureaplasma urealyticum*, 30,2% - *Staphylococcus epidermidis*, 24,4% - *Gardnerella vaginalis*, 16,28% - *Candida albicans* oraz po 12,8% - *Enterococcus faecalis*

i *Prevotella bivia*. Wyodrębniłam grupę pacjentek hospitalizowanych z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, gdzie charakterystyka posiewów przedstawiała się następująco: 50% - *Escherichia coli*, 29,4% - *Ureaplasma urealyticum*, 26,5% - *Staphylococcus epidermidis*, 20,6% - *Prevotella bivia* i 17,6% - *Enterococcus faecalis*. W przypadku idiopatycznych porodów przedwczesnych zwraca uwagę duży odsetek występowania *Lactobacillus acidophilus* - 63%, w porównaniu z pacjentkami z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, gdzie obecność pałeczek kwasu mlekowego stwierdziłam w 26,5% przypadków. W piśmiennictwie wśród głównych patogenów odpowiedzialnych za wystąpienie porodu przedwczesnego przyjmuje się *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Escherichia coli*, paciorkowce, *Bacteroides* i *Gardnerella vaginalis* (30,35,56,93,96).

Analizując początek, rozwój i przebieg infekcji posługujemy się badaniami laboratoryjnymi. Jednak klasyczne wykładniki zakażenia, jak zwiększona liczba krwinek białych, w monitorowaniu zakażenia u kobiet ciężarnych nie odgrywa zasadniczej roli ze względu na znaczne zamiany w tych parametrach oraz dużą rozpiętość normy u kobiet ciężarnych.

W moich badaniach porównywałam wyniki liczby białych krwinek u pacjentek z dodatnim i ujemnym wynikiem posiewu z kanału szyjki macicy. Nie stwierdziłam znamiennej statystycznie różnicy między wartością leukocytozy w obu grupach. Drugim, często ocenianym parametrem, przy monitorowaniu obecności zakażenia jest białko C-reaktywne (CRP). Białko C-reaktywne jest specyficznym białkiem, po raz pierwszy wykrytym w 1930 roku przez Tillet i Francis. Produkowane jest w wątrobie, jako odpowiedź

organizmu na zakażenie, martwicę lub stan zapalny. Rola białka CRP przy monitorowaniu zakażenia wewnątrzowodniowego jest analizowana w wielu badaniach (12). Uważa się, że może ono odgrywać znaczącą rolę w rozpoznaniu zakażenia w ciąży, w której doszło do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. W pracy dokonałam również analizy wartości białka CRP oraz porównałam wyniki grupy pacjentek z dodatnim badaniem mikrobiologicznym z kanału szyjki macicy z grupą pacjentek, u których nie wyhodowano żadnych drobnoustrojów. Różnice między wartościami CRP w obu grupach nie były istotne statystycznie. Następnie porównałam wartości liczby białych krwinek i białka C-reaktywnego u pacjentek, u których ciąża była powikłana przedwczesnym pęknięciem błon płodowych w porównaniu do grupy pacjentek, u których nie stwierdzano odpływania płynu owodniowego. Zarówno w przypadku leukocytozy, jak i białka CRP wartości były znamienne statystycznie wyższe u pacjentek, których ciążę powikłane były przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego. Dane te zgadzają się z doniesieniami z piśmiennictwa (12).

W diagnostyce laboratoryjnej bardzo ważne jest wykonanie badania mikrobiologicznego wydzieliny z pochwy czy też kanału szyjki macicy. Chociaż wynik tego badania dostajemy zwykle z opóźnieniem pozwala nam on wdrożyć właściwe leczenie. Istnieje wiele kontrowersji na temat leczenia pacjentek z dodatnim badaniem mikrobiologicznym z kanału szyjki macicy przy braku objawów zagrażającego porodu przedwczesnego (16,38,50,51,63,64,66,67,69,75,77,80,92,100,102,107).

Najbardziej korzystną sytuacją jest stosowanie celowanej antybiotykoterapii, zgodnie z wynikiem antybiogramu. Niestety ze względu na czas hodowli wynik badania bakteriologicznego razem z antybiogramem uzyskujemy z opóźnieniem, dlatego włączając leczenie należy brać pod uwagę najczęściej występujące drobnoustroje. Ważny jest moment zastosowania antybiotykoterapii. Zdaniem większości autorów powinna być ona włączona natychmiast po postawieniu rozpoznania zakażenia wewnątrzrodniowego (12,13). Profilaktyczne podawanie antybiotyków pacjentkom, u których stwierdza się dodatni wynik badania bakteriologicznego z kanału szyjki macicy, przy braku objawów zagrażającego porodu przedwczesnego ma nadal nieudowodnioną skuteczność. Natomiast stwierdzono, że leczenie „bacterial vaginosis” w ciąży prowadzi do zmniejszenia liczby porodów przedwczesnych (65).

Crowley dokonał analizy badań nad zastosowaniem antybiotykoterapii w leczeniu zagrażającej infekcji przy przedwczesnym pęknięciu błon płodowych przed wystąpieniem czynności skurczowej mięśnia macicy. Stwierdził, że czas do porodu został średnio wydłużony o tydzień. Dawało to czas potrzebny na zastosowanie kortykosterydów, przyspieszających dojrzewanie płuc płodu (19). W badaniach McGregor czas pomiędzy odpłynięciem płynu owodniowego a porodem wyniósł średnio 10 dni (66), w badaniach Morales 16 dni (69). Romero i wsp. w swoich opracowaniach nie stwierdzili korzystnego wpływu antybiotykoterapii i przedłużenia czasu do wystąpienia porodu u leczonych pacjentek (92). W badaniach ORACLE II udowodniono korzystny wpływ podawania erytromycyny pacjentkom, których ciąże powikłane są przedwczesnym pęknięciem błon płodowych,

która to powoduje znamienne statystycznie wydłużenie ciąży i poprawia stan noworodka. Najdłuższy czas pomiędzy odpłynięciem płynu owodniowego a porodem dokonany wyniósł 8 tygodni (50). W mojej pracy każda pacjentka leczona była zgodnie z wynikiem antybiogramu aż do uzyskania jałowego posiewu, nawet w czasie, gdy nie stwierdzano już czynności skurczowej mięśnia macicy, lub do porodu. W pracy nie stwierdziłam różnicy między czasem od wystąpienia pierwszych objawów zagrażającego porodu przedwczesnego do porodu dokonanego zarówno w grupie pacjentek z dodatnim jak i ujemnym badaniem bakteriologicznym z kanału szyjki macicy. Stwierdzono natomiast zależność u pacjentek z ciążami powikłanymi przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, u których znamienne statystycznie szybciej dochodziło do porodu dokonanego w porównaniu do pacjentek, u których płyn owodniowy nie odpływał.

W badanej grupie najdłuższy czas pomiędzy pęknięciem błon płodowych a porodem wyniósł 7 tygodni.

Największą trudność przy podejrzeniu zakażenia wewnątrzowodniowego sprawia określenie optymalnego czasu i sposobu rozwiązania ciąży.

W niektórych ośrodkach każdy poród przedwczesny jest rozwiązywany cięciem cesarskim. Jednak uważa się, że w porodach przedwczesnych po 34. tygodniu ciąży powinny obowiązywać te same wskazania medyczne do cięcia cesarskiego, co w porodach o czasie. Poniżej 24. tygodnia ciąży, ze względu na znaczą niedojrzałość płodu zaleca się poród drogami natury, pomiędzy 26. a 34. tygodniem ciąży poród drogą cięcia cesarskiego, jako mniej obciążający dla dziecka, zwłaszcza przy położeniach innych niż

główkowe. Droga porodu między 24. a 26. tygodniem ciąży nie jest ostatecznie sprecyzowana, zależy od wyników poszczególnych ośrodków (33). W mojej pracy pacjentki, u których badanie mikrobiologiczne z tarczy części pochwowej szyjki macicy było dodatnie, rodziły po równo w 50% drogą cięcia cesarskiego i drogami natury. W przypadku ujemnego posiewu częstszą drogą porodu była droga naturalna. Rodziło tak 26 pacjentek, w porównaniu, do 10, które rozwiązano przez cięcie cesarskie. Znacznie częściej wykonywano cięcie cesarskie przy objawach zakażenia wewnątrzowodniowego, które później objawiło się wystąpieniem zakażenia u noworodka.

Dane z piśmiennictwa podają, że w grupie noworodków z ciąż niedonoszonych, powikłanych zakażeniem wewnątrzowodniowym, liczba powikłań jest znacznie wyższa niż w grupie noworodków o tej samej masie ciała, urodzonych przedwcześnie, bez cech zakażenia (28). Wśród czynników, które wpływają niekorzystnie na stan noworodka, wymienia się stwierdzenie drobnoustrojów chorobotwórczych w płynie owodniowym, szczególnie z rodzaju *Escherichia coli* czy *Streptococcus* grupy B, małą masę urodzeniową noworodka oraz zbyt późne włączenie u matki antybiotykoterapii (12). W badanej grupie stwierdzono, że znamienne statystycznie częściej dochodzi do wystąpienia infekcji u noworodka matek, u których w ciąży stwierdzano dodatnie badania bakteriologiczne z kanału szyjki macicy. Analizując stan noworodków urodzonych z ciąż powikłanych przedwczesnym pęknięciem błon płodowych stwierdzono u 80,1% cechy infekcji. Natomiast u noworodków matek, u których nie stwierdzano odpływania płynu owodniowego infekcja obecna była u 16 z 55 dzieci, co

stanowi 29%. W piśmiennictwie spotyka się duże rozbieżności, jeżeli chodzi o częstość powikłań związanych z zakażeniem wewnątrzowodniowym.

U noworodków donoszonych z ciąż, w których stwierdza się objawy zakażenia wewnątrzowodniowego, cechy zakażenia stwierdza się średnio w 20-40% (12,42). Natomiast u noworodków urodzonych przedwcześnie częstość powikłań znacznie wzrasta. Ilagan i wsp. stwierdzili zły stan u 62% noworodków urodzonych z ciąż powikłanych zakażeniem wewnątrzowodniowym (12). Rozpoznanie zakażenia wewnątrzowodniowego jest niezwykle trudne, ze względu na brak jego swoistych wykładników, obserwuje się ponadto znaczną rozbieżność w częstości występowania zakażenia w zależności od autorów. Ważne jest, aby dokładnie obserwować ciążarną, analizować czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia, odpowiednio wcześniej włączyć celowaną antybiotykoterapię, a na końcu określić optymalny czas od rozpoznania zakażenia do ukończenia ciąży oraz najlepszy sposób jej ukończenia.

Wnioski

1. Obecność dodatniego posiewu z kanału szyjki macicy jest związana z większym ryzykiem wystąpienia idiopatycznego porodu przedwczesnego oraz przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, natomiast nie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia niewydolności cieśniowo-szyjkowej.
2. Cięża mnoga nie zwiększa częstości występowania niewydolności cieśniowo-szyjkowej oraz przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.
3. Parametry rutynowo stosowane przy monitorowaniu zakażeń - liczba białych krwinek i białko ostrej fazy - CRP są przydatne w ocenie postępującej infekcji wewnątrzmacicznej u pacjentek z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych.
4. W ciążach, w których stwierdza się dodatni posiew z kanału szyjki macicy, lub powikłane są odpływaniem płynu owodniowego częściej wybieraną drogą porodu jest cięcie cesarskie.
5. U noworodków matek, u których stwierdza się dodatnie badanie bakteriologiczne z kanału szyjki macicy lub, u których doszło do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, częściej obserwowane są objawy infekcji wrodzonej.

Spis rycin:

Ryc. 1 - Kaskada kwasu arachidonowego.

Ryc. 2 - Rozkład wieku w badanej grupie.

Ryc. 3 - Zależność pomiędzy pacjentkami z zagrażającym porodem przedwczesnym a obciążeniami wynikającymi z wywiadu.

Ryc. 4 - Zależność pomiędzy wiekiem badanych pacjentek a obciążonym wywiadem położniczym.

Ryc. 5 - Zależność pomiędzy pacjentkami z zagrażającym porodem przedwczesnym a rodzajem ciąży.

Ryc. 6 - Zależność pomiędzy pacjentkami z zagrażającym porodem przedwczesnym a współwystępowaniem niewydolności cieśniowo-szyjkowej.

Ryc. 7 - Zależność pomiędzy pacjentkami z zagrażającym porodem przedwczesnym a współwystępowaniem przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PROM).

Ryc. 8 - Współwystępowanie niewydolności cieśniowo-szyjkowej w grupie ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym w zależności od rodzaju ciąży.

Ryc. 9 - Częstość współwystępowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PROM) u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym w zależności od rodzaju ciąży.

Ryc. 10 - Występowanie dodatnich posiewów pobieranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Ryc. 11 - Występowanie dodatnich posiewów pobieranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy u pacjentek z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych.

Ryc. 12 - Wykres rozkładu rodzaju bakterii w przypadku dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Ryc. 13 - Wykres rozkładu rodzaju bakterii w przypadku dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy oraz jednoczesnego występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Ryc. 14 - Wykres rozkładu rodzaju bakterii w przypadku dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy przy braku występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Ryc. 15 - Rozkład wartości CRP u hospitalizowanych pacjentek.

Ryc. 16 - Rozkład wartości leukocytozy u hospitalizowanych pacjentek.

Ryc. 17 - Rozkład wartości CRP u pacjentek z dodatnim i ujemnym posiewem z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Ryc. 18 - Rozkład wartości leukocytozy u pacjentek z dodatnim i ujemnym posiewem z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Ryc. 19 - Zależność wartości CRP od występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Ryc. 20 - Zależność wartości leukocytozy od występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Ryc. 21 - Rozkład tygodni ciąży, w których przyjmowane były pacjentki z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego.

Ryc. 22 - Różnica tygodni pomiędzy pierwszymi objawami porodu przedwczesnego zagrażającego a porodem dokonanym.

Ryc. 23 - Zależność pomiędzy czasem od wystąpienia pierwszych objawów porodu przedwczesnego zagrażającego do porodu dokonanego, a obecnością dodatniego posiewu z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Ryc. 24 - Zależność pomiędzy czasem od wystąpienia pierwszych objawów porodu przedwczesnego zagrażającego do porodu dokonanego, a obecnością przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Ryc. 25 - Rozkład tygodni ciąży, w których dokonał się poród.

Ryc. 26 - Zależność czasu porodu od obciążonego wywiadu położniczego.

Ryc. 27 - Rodzaj drogi porodu w grupie badanych pacjentek.

Ryc. 28 - Zależność między obecnością dodatniego posiewu z tarczy części pochwowej szyjki macicy a drogą porodu.

Ryc. 29 - Zależność między występowaniem przedwczesnego pęknięcia błon płodowych a drogą porodu.

Ryc. 30 - Obecność infekcji u noworodków.

Ryc. 31 - Zależność wystąpienia infekcji u noworodka od dodatniego posiewu z tarczy części pochwowej szyjki macicy u matki.

Ryc. 32 - Zależność wystąpienia infekcji u noworodka od drogi porodu u pacjentek z dodatnimi posiewami z kanału szyjki macicy.

Ryc. 33 - Zależność wystąpienia infekcji noworodka od obecności u matki przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Spis tabel

Tabela I - Tabela wielodzielcza: wiek pacjentek a obciążony wywiad położniczy.

Tabela II - Tabela krzyżowa: rodzaj ciąży przy zagrażającym porodzie przedwczesnym a współwystępowanie niewydolności cieśniowo-szyjkowej.

Tabela III - Tabela krzyżowa: rodzaj ciąży przy zagrażającym porodzie przedwczesnym a współwystępowanie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PROM).

Tabela IV - Tabela krzyżowa: przedwczesne pęknięcie błon płodowych a występowanie dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Tabela V - Tabela krzyżowa: niewydolność cieśniowo-szyjkowa a występowanie dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Tabela VI - Tablica wielodzielcza: wartości CRP a występowanie dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Tabela VII - Tabela wielodzielcza: wartości leukocytozy a występowanie dodatnich posiewów z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Tabela VIII - Tabela wielodzielcza: wartości CRP a występowanie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Tabela IX - Tablica wielodzielcza: wartości leukocytozy a występowanie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Tabela X - Tydzień ciąży, w którym wystąpiły objawy zagrażającego porodu przedwczesnego.

Tabela XI - Różnica tygodni pomiędzy pierwszymi objawami porodu przedwczesnego zagrażającego a porodem dokonanym.

Tabela XII - Tabela wielodzielcza: dodatni posiew z tarczy części pochwowej szyjki macicy a czas od rozpoznania objawów zagrażającego porodu przedwczesnego do wystąpienia porodu.

Tabela XIII - Tabela wielodzielcza: czas od wystąpienia pierwszych objawów porodu przedwczesnego zagrażającego do porodu dokonanego, a obecność przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Tabela XIV - Tydzień porodu dokonanego.

Tabela XV - Tydzień porodu dokonanego u pacjentek z nieobciążonym wywiadem położniczym.

Tabela XVI - Tydzień porodu dokonanego u pacjentek z obciążonym wywiadem położniczym.

Tabela XVII - Tabela wielodzielcza: obciążony wywiad położniczy a tydzień porodu.

Tabela XVIII - Tabela krzyżowa: wynik posiewu z tarczy części pochwowej szyjki macicy a droga porodu.

Tabela XIX - Tabela krzyżowa: występowanie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych a droga porodu.

Tabela XX - Tablica krzyżowa: posiew z tarczy części pochwowej szyjki macicy u matki a wystąpienie infekcji u noworodka.

Tabela XXI - Tablica krzyżowa: wystąpienie infekcji u noworodka a droga porodu u pacjentek z dodatnim posiewem z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Tabela XXII - Tablica krzyżowa: wystąpienie infekcji noworodka a obecność u matki przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Streszczenie

Poród przedwczesny stanowi w obecnej chwili najważniejszy problem w perinatologii i jest najczęstszą przyczyną umieralności okołoporodowej noworodków. Etiologia porodu przedwczesnego jest wieloczynnikowa, a dokładne ustalenie przyczyny nie zawsze do końca możliwe.

W dzisiejszych czasach dużą wagę przywiązuje się do czynnika infekcyjnego jako głównej przyczyny wystąpienia porodów przedwczesnych.

W mojej pracy chciałam dokonać analizy infekcji towarzyszących ciąży zagrożonej wystąpieniem porodu przedwczesnego, sprecyzować ich powiązania z przeszłością położniczą badanych pacjentek oraz ocenić wpływ czynnika infekcyjnego na drogę porodu i stan noworodka w przedwczesnych porodach dokonanych.

Na podstawie własnych obserwacji stwierdziłam, że czynnik zakaźny ma bardzo duży wpływ na wystąpienie objawów zagrażającego porodu przedwczesnego i przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. Podałam analizie wyniki badań mikrobiologicznych i wśród 86 pacjentek hospitalizowanych z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego, u których posiewy z kanału szyjki macicy były dodatnie, stwierdziłam: najczęściej, bo w 46,5% przypadków – zakażenie *Escherichia coli*, na drugim miejscu - 34,9% - zakażenie *Ureaplasma urealyticum*, na dalszych miejscach - 30,2% - *Staphylococcus epidermidis*, 24,4% - *Gardnerella vaginalis*, 16,28% - *Candida albicans* oraz po 12,8% - *Enterococcus faecalis* i *Prevotella bivia*. Wyodrębniłam grupę pacjentek hospitalizowanych z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, gdzie charakterystyka posiewów przedstawiała się następująco: 50% - *Escherichia coli*, 29,4%

- Ureaplasma urealyticum, 26,5% - Staphylococcus epidermidis, 20,6%
- Prevotella bivia i 17,6% - Enterococcus faecalis. W przypadku idiopatycznych porodów przedwczesnych zwraca uwagę duży odsetek występowania Lactobacillus acidophilus - 63%, w porównaniu z pacjentkami z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, gdzie obecność pałeczek kwasu mlekowego stwierdziłam w 26,5% przypadków.

Odpowiednio zastosowana antybiotykoterapia przedłuża czas do wystąpienia dokonanego porodu przedwczesnego i dzięki temu możliwa jest przedporodowa stymulacja dojrzewania płuc płodu. W mojej pracy stwierdziłam, że statystycznie znamienne szybciej dochodzi do porodu dokonanego u pacjentek, u których ciąża powikłana była przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, w porównaniu do ciężarnych, u których płyn owodniowy nie odpływał, a przyjmowane były jedynie z powodu czynności skurczowej mięśnia macicy. W badanej grupie najdłuższy czas pomiędzy pęknięciem błon płodowych a porodem wyniósł 7 tygodni.

Parametry rutynowo stosowane przy monitorowaniu zakażenia – liczba białych krwinek i białko ostrej fazy (CRP) są przydatne do rozpoznawania zakażenia w ciążach, powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego, natomiast nie sprawdzają się u pacjentek z idiopatycznym zagrażającym porodem przedwczesnym.

Pacjentki, u których stwierdzano dodatni posiew z kanału szyjki macicy (zarówno hospitalizowane z powodu przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, jak i idiopatycznego zagrażającego porodu przedwczesnego) statystycznie częściej rodziły drogą cięcia cesarskiego, a u noworodków

stwierdzano objawy infekcji wewnątrzmacicznej, co zgodne jest z danymi z piśmiennictwa.

Nie stwierdziłam natomiast w mojej pracy istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania niewydolności cieśniowo-szyjkowej u pacjentek z dodatnim i ujemnym posiewem z kanału szyjki macicy, która to zależność opisywana jest w piśmiennictwie. Również nie stwierdziłam istotnej statystycznie zależności pomiędzy czasem porodu przedwczesnego dokonanego a obciążonym wywiadem położniczym, który uznawany jest za główny czynnik ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego.

Rozpoznanie i leczenie zakażenia wewnątrzrodniowego stanowi duży problem dla położników. Ważne jest by dokładnie zanalizować możliwe czynniki ryzyka i odpowiednio wcześnie włączyć celowane leczenie. Współpraca z neonatologiem pozwoli natomiast wybrać optymalny czas ukończenia ciąży i sposób jej rozwiązania.

Piśmiennictwo

1. Agrez M. Matrix metalloproteinase 9 activity in urine of patients at risk for premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:387-388.
2. Akerlund M., Stromberg P., Hauksson A., Andersen L.F., Lyndrup J., Trojnar J., et al. "Inhibition of uterine contractions of premature labour with an oxytocin analogue. Results from a pilot study", *Br J Obstet Gynaecol*, Volume: 94, (1987), pp. 1040-1044.
3. Alvarez-de-la-Rosa M. Maternal serum interleukin level 1,2,6,8 and interleukin-2 receptor levels in preterm labor and delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88(1):57-60.
4. Andersen L.F., Lyndrup J., Akerlund M., Melin P., "Oxytocin receptor blockade - A new principle in the treatment of preterm labor?", *Am J Perinatol*, Volume: 6, (1989), pp. 196-199.
5. Barret J. Ryan G, Morrow RJ, Farine: D. Ritchie JWK. Human parvovirus infection during pregnancy. *J Soc Obstet Gynecol Can* 1994; 16: 1253-1258.
6. Berkovitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiology Review* 1993; 15; 414 – 443.
7. Berkowitz G.S., Blackmore-Prince C., Lapinski R.H., Savitz D.A. Risk factors for preterm birth subtypes, *Epidemiol*, Volume: 9, (1998), 279-285.
8. Berkowitz G.S., Papiernik E., Epidemiology of preterm birth *Epidemiol Rev*, Volume: 15, (1993), 414-443.
9. Besinger R.E., Carlson N.J. The physiology of preterm labor. Multiple pregnancy: Epidemiology, Gestation and Perinatal Outcome. New York. 1995:471-490.

10. Bigirimana P.C., Moutquin J.M., Bernard P.M. Risk factors of singleton spontaneous preterm labour: a prospective case control study. 52nd Annual Congress Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, Quebec, Canada.
11. Bocking A.D. i wsp. New approaches to the diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1) part 3:247-248.
12. Bręborowicz G. Ciąża wysokiego ryzyka. 2000; 7:118-119.
13. Bręborowicz G.H., Słomko Z. Zakażenie wewnątrzodniowe. *Klin. Perinat. Gin.* 1993; VII, 181.
14. Brzozowski T., Konturek S., Pawlik W. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne i produkty cyklooksygenaz (COX) w doświadczalnych i klinicznych badaniach mechanizmów ochronnych błony śluzowej żołądka. *Gastroenterologia Polska* 2003;10(1):41-53.
15. Chrousos G.P. Reproductive placental corticotropine-releasing hormone and its clinical implications. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1) part 3: 249-250.
16. 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*, Volume: 174, (1996), pp. 206-210.
17. Creasy R.K., Gummer B.A., Liggins G.C. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1980;55:692-695.
18. Crowley P. Antibiotics for preterm prelabour rupture of the membranes. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP (eds). *Pregnancy and Childbirth Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1995.

19. Crowley P., "Prophylactic corticosteroids for preterm birth", *Cochrane Database Syst Rev*, Volume: 2, (2000), pp. CD000065.
20. Czajka R. Poród przedwczesny. *Klin. Perinat. Ginekol.* 1994;10:59-66.
21. Czekanowski R. Czynność skurczowa macicy w perinatologii. 1992 Białystok 123-140.
22. Czekanowski R. Czynność skurczowa macicy w perinatologii. 1992. Białystok; 9: 106-122.
23. Czekanowski R. Poród przedwczesny. 1980 Warszawa.
24. Donders G. I wsp. Abnormal vaginal flora in the first trimester, but not full-blown bacterial vaginosis, is associated with preterm delivery. *Prenat Neonat Med.* 1998;3:558-593.
25. Dudley D.J. Immunoendocrinology of preterm labor: The link between corticotropin-releasing hormone and inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1) part 3: 251-256.
26. Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaider A, Schemper M. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: A meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 589-597.
27. Escobar GJ. Littenberg B, Petitti DB. Outcome amongst surviving very low birth weight infants: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 204-211.
28. Ferguson M.G., Rhodes P.G., Morrison J.C., Pucket C.M. Clinical amniotic fluid infection and its effect on the neonate. *Am J Obsete Gynecol.*1985; 151: 1058.
29. Fortunato S.J. i wsp. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in

- premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1468-1476.
30. Gibbs R.S., Romero R i wsp. A review of premature birth and subclinical infections. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(5):1515-1528.
31. Gilstrap L.G., Hankins G.D., Snyder R.R., Greenberg R.T. Acute pyelonephritis in pregnanc. *Compr Ther* 1986;12(12):38-42.
32. Goldenberg R.I. i wsp. The preterm prediction study: cervical lactoferrin concentration, other markers of genital tract infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(3):631-643.
33. Goldenberg R.L. The management of preterm labor. *Obstetrics and Gynecology* 2002;100,issue:5,pp.1020-1037.
34. Goldenberg R.L., Cliver S.P., Bronstein J., Cutter G.R., Andrews W.W., Mennemeyer S.T., "Bed rest in pregnancy", *Obstet Gynecol*, Volume: 84, (1994), pp. 131-136.
35. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*, Volume 342(2000):1500-1507.
36. Goodwin T.M. A role for estriol in human labour, term and preterm. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1) part 3: 208-213.
37. Goplerud CP, Ohm MJ, Galask RP. Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperum. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 858-868.
38. 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*, Volume: 172, (1995), pp. 1546-1552.

39. Grammatopoulos D.K., Hillhouse E.W. Role of corticotropine releasing hormone in onset of labour. *Lancet* 1999;354:1546-1549.
40. Guinn D.A., Goepfert A.R., Owen J., Brumfield C., Hauth J.C., "Management options in women with preterm uterine contractions - A randomized clinical trial", *Am J Obstet Gynecol*, Volume: 177, (1997), pp. 814-818.
41. Guzick D.S., Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 11-15.
42. Hauth J.C., Gilstrap L.C., Hankins G.D.V., Connor K.D. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol*. 1985; 66: 59.
43. Hay P.E. i wsp. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994;308:295-298.
44. Hillier S.L., Nugent R.P., Eschenbach D.A. et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*, Volume:333,(1995):1737-1742.
45. Hobel C.J. Maternal plasma corticotropi-releasing hormone associated with stress at 20th weeks gestation in pregnancies ending in preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1), part 3: 257-263.
46. Hoffman HJ. Bakketeig LS Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27: 539-552.
47. Karwan-Płońska A. Kliniczna analiza porodów przedwczesnych. *Nowa Medycyna – Ginekologia VII*. www.borgis.pl/czytelnia/nm_gi09.php

48. 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.
49. Keirse M.J., "Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery", *Br J Obstet Gynaecol*, Volume: 97, (1990), pp. 149-154.
50. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, "ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial", *Lancet*, Volume: 357, (2001), pp. 989-994.
51. King J., Flenady V., "Antibiotics for preterm labour with intact membranes", *Cochrane Database Syst Rev*, Volume: 2, (2000), pp. CD000246.
52. Koudstaal J. i wsp.. Obstetric outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University Hospitals. *Hum Reprod* 2000;15(4): 935-940.
53. Kramer MS, "Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis", *Bull World Health Organ*, Volume: 65, (1987), pp. 663-737.
54. Kulikowska-Ciecieląg K. Ocena przydatności fibronektyny onkopłodowej w prognozowaniu ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego 2001: 3-4.
55. Lamont RF, Fisk N The role of infection in the pathogenesis of preterm labour. In: Studd J (ed). *Progress in obstetrics and gynaecology*. Volume 10. Rdinburgh: Churchill Livingstone 1995; 135-158.
56. Lamont RF, Taylor-Robinson D, Wigglesworth JS, Furr PM, Evans RT, Elder MG. 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.

57. Liggins G.C., Howie R.N., "A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants", *Pediatrics*, Volume: 50, (1972), pp. 515-525.

58. Majzoub J.A. i wsp. A central theory of preterm and term labor: putative role for corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1) part 3:232-241.

59. Majzoub J.A. i wsp. Placental corticotropine-releasing hormone: Function and regulation. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1) part 3: 242-246.

60. Malinowski W., Pajszczyk-Kieszkiewicz Opieka przedporodowa w ciąży wielopłodowej. *T. Klin perinat* 1999;29: 58-67.

61. Mattison D.R., Damus K., Fiore E., Petrini J., Alter C., Preterm delivery: a public health perspective. *Paediat Perinat Epidemiol*, Volume: 15, Issue: Suppl 2 (2001), 7-16.

62. Maymon E. i wsp. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):94-99.

63. Mazor M., Chaim W., Maymon E., Hershkowitz R., Romero R., "The role of antibiotic therapy in the prevention of prematurity", *Clin Perinatol*, Volume: 25, (1998), pp. 659-685.

64. McCaul J.F., Perry K.G. Jr, Moore J.L. Jr, Martin R.W., Bucovaz E.T., Morrison J.C., "Adjunctive antibiotic treatment of women with preterm rupture of membranes or preterm labor", *Int J Gynaecol Obstet*, Volume: 38, (1992), pp. 19-24.

65. McGregor J.A., French J.I., Parker R. Et al. Prevention of premature births by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173: 157-167.
66. McGregor J.A., French J.I., Reller L.B., Todd J.K., Makowski E.L., "Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labor - Results of a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial", *Am J Obstet Gynecol*, Volume: 154, (1986), pp. 98-103.
67. 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*, Volume: 165, (1991), pp. 867-875.
68. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995; 346: 1271-1279.
69. Morales W.J., Angel J.L., O'Brien W.F., Knuppel R.A., Finazzo M., "A randomized study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labor", *Obstet Gynecol*, Volume: 72, (1988), pp. 829-833.
70. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 345-347.
71. Morrison JC, "Preterm birth: a puzzle worth solving", *Obstet Gynecol*, Volume: 76, (1990), pp. 5-11.
72. Moutquin J.M., Milot Roy V., Irion O. Preterm prevention: effectiveness of current strategies *J. Soc. Obstet. Gynaecol. Can.* Volume: 18, (1996), 571-588.

73. Naeye R.L., Peters E.C. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet* 1980; 1: 192-194.
74. National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference "Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes", *Am J Obstet Gynecol*, Volume: 173, (1995), pp. 246.
75. Newton E.R., Dinsmoor M.J., Gibbs R.S., "A randomized blinded, placebo-controlled trial of antibiotics in idiopathic preterm labor", *Obstet Gynecol*, Volume: 74, (1989), pp. 562-566.
76. Newton E.R., Shields L., Ridgway L.E. 3rd, Berkus M.D., Elliott B.D., "Combination antibiotics and indomethacin in idiopathic preterm labor - A randomized double-blind clinical trial", *Am J Obstet Gynecol*, Volume: 165, (1991), pp. 1753-1759.
77. 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*, Volume: 101, (1994), pp. 404-408.
78. Novey JM, Mc G JA, Gregor Jams JD, New perspectives on the prevention of extreme prematurity. *Clinical Obstet Gynecol* 1995; 38; (4) 790-808.
79. Oleszczuk J., Darmochwal-Kolarz D., Leszczyńska-Gorzela B. Alterations of the immune system of patients with imminent preterm labour. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49: 110-113.
80. Oyarzun E., Gomez R., Rioseco A., Gonzalez P., Gutierrez P., Donoso E., et al. "Antibiotic treatment in preterm labor and intact membranes - A

randomized, double-blinded, placebo-controlled trial", *J Matern Fetal Med*, Volume: 7, (1998), pp. 105-110.

81. Paneth NS. The problem of low birth weight. The future of children 1995; 5; 19-34.

82. Papiernik E. Prediction of the Preterm Baby. *Clin Obstet Gynecol*. 1984;11:315-336.

83. Papiernik E., Richard A., Tafforeau J., et al. Social groups and prevention of preterm births in a population of twin mothers. *J. Perinat. Med*. 1996;24:669-676.

84. Patterson T.F., Andriole V.T. Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*. 1987;1(4):807-822.

85. Płoszyński A., Gniadek R., Kulikowska-Ciecieląg K. Wpływ przebiegu ciąży bliźniaczej i sposobu ukończenia porodu na stan pourodzeniowy noworodków. *Klin Perinat* 1999;29: 69-77.

86. Prevedourakis CN, Strigou-Charalabis E Kaskareus DB. Bacterial invasion of the amniotic cavity during pregnancy and labour. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 37: 459.

87. Rechberger T., Jakowicki A. Prostaglandyny we współczesnej ginekologii i położnictwie. 1998. Lublin: 95-109.

88. Romero R, Gonzalez R, Sepulveda W et al, Infection and labor: VII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: Prevalence and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1086-1091.

89. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labour. *Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1988; 31 (3)- 553-584.

90. Romero R, Oyarzum E. Mazor M. Sittori M. Hobbins JC. Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 169: 576-582.
91. Romero R., Avila C., Sepuleda W. The role of systemic and intrauterine infection in preterm labor. *Preterm Birth.: Causes, Prevention and Management*. New York. 1993:97-136.
92. Romero R., Sibai B., Caritis S., Paul R., Depp R., Rosen M., et al. "Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes - A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial", *Am J Obstet Gynecol*, Volume: 169, (1993), pp. 764-774.
93. Roszkowski P i wsp. Zagrożenie czynnikiem infekcyjnym kanału szyjki macicy z uwzględnieniem chlamydia trachomatis w zagrażających porodach przedwczesnych. *Gin Pol* 1992;63(3):126-128.
94. Saling E. Prematuritas und Dysmaturitas Preventions-Program (PDP Program). *Z. Geburtsh. Perinat.* 1972;176:60.
95. Słomko Z. Niewydolność cieśniowo-szyjkowa macicy. *Klin Perinatol Ginekol* 1994;10:30-58.
96. Słomko Z., Stasiak A. Zakażenia w etiologii porodu przedwczesnego. *Klin Perinatol Ginekol* 1994;10:5-29.
97. Smith R. Corticotropin-releasing hormone and fetoplacental clock: an Australian perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1) part 3: 269-271.
98. Sommerset D.A., Kilby M.D. Badanie pacjentek z porodem przedwczesnym w wywiadzie. *Wiadomości położniczo- ginekologiczne* 1997;3(6):164-169.

99. Steer C.M., Petrie R.H., "A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor", Am J Obstet Gynecol, Volume: 129, (1977), pp. 1-4.
100. Svare J., Langhoff-Roos J., Anderson L.F., Kryger-Baggesen N., Borch-Christensen H., Heisterberg L., et al. "Ampicillin-metronidazole treatment in idiopathic preterm labour - A randomised controlled multicentre trial", Br J Obstet Gynaecol, Volume: 104, (1997), pp. 892-897.
101. Svigos J.M. i wsp. Threatened and actual preterm labour including mode of delivery. High risk pregnancy 2000 London : 999-1013.
102. Thorp J.M., Hartmann K.E., Berkman N.D., Carey T.S., Lohr K.N., Gavin N.I., et al. "Antibiotic therapy for the treatment of preterm labor - A review of the evidence", Am J Obstet Gynecol, Volume: 186, (2002), pp. 587-592.
103. Troszyński M. Porody przedwczesne 1981. PZWL, Warszawa.
104. Turhan N.O. Maternal serum interleukin 6 levels in preterm labor: prediction of admission to delivery interval. J Perinat Med. 2000;28(2):133-139.
105. Urban J., Lemancewicz A. Nowe spojrzenie na patomechanizm porodu przedwczesnego. Nowa Medycyna – Ginekologia VII:1-4
www.borgis.pl/czytelnia/nm_gi10.php
106. Wasser S. Stress and reproductive failure: an evolutionary approach with applications to premature labour. Am J Obstet Gynecol 1999; 180(1) part 3: 272-274.

107. Watts D.H., Krohn M.A., Hillier S.L., Eschenbach D.A., "Randomized trial of antibiotics in addition to tocolytic therapy to treat preterm labor", *Infect Dis Obstet Gynecol*, Volume: 1, (1994), pp. 220-227.
108. World Health Organisation. The prevention of perinatal mortality and morbidity. WHO Technical Report Series. Report 457. Geneva, Switzerland, 1970.