

Lek. Monika Pasieczna

Ocena przydatności badania echokardiograficznego płodu
w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem
płynu owodniowego

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Joanna Szymkiewicz-Dangel

Promotor pomocniczy: dr n. med. Joanna Kuran-Ohde

II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe:

przedwczesne odpływanie płynu owodniowego przed terminem porodu, echokardiografia płodowa, dysfunkcja mięśnia sercowego, małowodzie, infekcja wewnątrzmaciczna, dysplazja oskrzelowo-płucna

Key words:

premature rupture of membranes, fetal echocardiography, fetal cardiac dysfunction, oligohydramnios, intrauterine infection, bronchopulmonary dysplasia

*Pragnę złożyć serdeczne podziękowania
mojej Pani Promotor prof. dr hab. n. med. Joannie Szymkiewicz-Dangel za merytoryczne
wsparcie, cenne wskazówki oraz życzliwość okazywaną podczas realizacji pracy
doktorskiej.*

*Serdecznie dziękuję również Pani Promotor Pomocniczej dr n. med. Joannie Kuran-Ohde
za pomoc, zaangażowanie oraz dodawanie otuchy na każdym etapie pracy.*

*Wyrazy wdzięczności kieruję także do Kierownika Kliniki
Pana prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Czajkowskiego, a także do Koleżanek i Kolegów
z II Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii WUM oraz do wszystkich osób,
które przyczyniły się do powstania niniejszej rozprawy.*

Pracę tę dedykuję Maciejowi, Alicji i Antosi.

Spis treści

Spis rycin	13
Spis fotografii	13
Spis wykresów	14
Spis tabel.....	14
Wykaz stosowanych skrótów.....	17
Streszczenie	19
Summary	23
1. Wstęp	27
1.1. Budowa płodowego układu krążenia	27
1.2. Cykl pracy serca.....	28
1.3. Adaptacja układu krążenia i układu oddechowego po porodzie.....	29
1.4. Przedwczesne odpływanie płynu owodniowego przed terminem porodu (pPROM)	30
1.4.1. Definicja	30
1.4.2. Epidemiologia	30
1.4.3. Etiopatogeneza.....	30
1.4.4.1. Przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży niedonoszonej i poród przedwczesny w wywiadzie.....	31
1.4.4.2. Infekcja dróg rodnych.....	31
1.4.4.3. Krwawienia z dróg rodnych.....	31
1.4.4.4. Palenie papierosów	32
1.4.4.5. Choroby tkanki łącznej	32
1.4.4.6. Niedobory żywieniowe	32
1.4.4.7. Wielowodzie i ciąża wielopłodowa	33
1.4.4.8. Zaburzenia hormonalne	33
1.4.4.9. Zabiegi na szyjce macicy	34
1.4.4.10. Niewydolność cieśniowo-szyjkowa, założenie szwu szyjkowego lub pessarium	34
1.4.4.11. Wiek matki.....	34
1.5. Diagnostyka	34
1.6. Postępowanie	35
1.6.1. Antybiotykoterapia	36
1.6.2. Sterydoterapia	37
1.6.3. Neuroprotekcja.....	38
1.7. Zakończenie ciąży.....	38

1.7.1. pPROM przed 23. tygodniem ciąży	38
1.7.2. 24.–33. + 6. tydzień ciąży	39
1.7.3. 34.– 36. +6. tydzień ciąży	39
1.8. Monitorowanie	39
1.8.1. Rozpoznanie infekcji wewnątrzmacicznej	39
1.8.2. Ocena dobrostanu płodu	40
1.8.2.1. Ocena ruchów płodu	40
1.8.2.2. Kardiotokografia	40
1.8.2.3. Badanie ultrasonograficzne	41
1.8.2.3.1. Profil biofizyczny	41
1.8.2.3.2. Ocena przepływów obwodowych	42
1.8.2.3.3. Ocena błon płodowych i płynu owodniowego	42
1.9. Powikłania	43
1.9.1. Powikłania płodowe	43
1.9.1.1. Powikłania płucne	43
1.9.1.1.1. Hipoplazja płuc	44
1.9.1.1.2. Hipoplazja płuc u noworodka a prenatalne badanie USG i echokardiograficzne	45
1.9.1.1.3. Zespół zaburzeń oddychania (ang. respiratory distress syndrome – RDS)	46
1.9.1.1.4. Zespół zaburzeń oddychania a płodowe badanie USG i echokardiograficzne	46
1.9.1.1.5. Dysplazja oskrzelowo-płucna	47
1.9.1.1.6. Dysplazja oskrzelowo-płucna a płodowe i noworodkowe badanie echokardiograficzne	48
1.9.1.1.7. Nadciśnienie płucne	48
1.9.1.2. Powikłania infekcyjne	49
1.9.1.2.1. Infekcja wewnątrzmaciczna	49
1.9.1.2.2. Infekcja wewnątrzmaciczna a płodowe badanie ultrasonograficzne	50
1.9.1.2.3. Infekcja uogólniona o wczesnym początku	50
1.9.1.3. Powikłania kardiologiczne	51
1.9.1.3.1. Zmiany w płodowym badaniu echokardiograficznym w ciążach powikłanych pPROM	51
1.9.2. Powikłania matczyne	52
1.10. Bezpieczeństwo stosowania ultradźwięków w czasie ciąży	52
2. Cele pracy	53
3. Materiał	55
3.1. Grupa badana	55

3.2. Grupa kontrolna	55
4. Metodyka	57
4.1. Aparat ultrasonograficzny.....	57
4.2. Analizowane dane.....	57
4.2.1. Źródła analizowanych danych	58
4.3. Schemat badania	58
4.3.1. Badanie ultrasonograficzne płodu	58
4.3.1.1. Ocena szacowanej masy płodu	59
4.3.1.2. Ocena ilości płynu owodniowego.....	59
4.3.1.3. Badanie dopplerowskie przepływu krwi w naczyniach obwodowych płodu	60
4.3.1.3.1. Przepływ w tętnicy pępkowej (umbilical artery – UA) i żyły pępkowej (umbilical vein – UV).....	60
4.3.1.3.2. Przepływ w tętnicy środkowej mózgu (Middle Cerebral Artery – MCA)	60
4.3.1.3.3. Wskaźnik mózgowo-pępowinowy (cerebral-placental ratio – CPR)	61
4.3.1.3.4. Przepływ w przewodzie żylnym (ductus venosus – DV)	61
4.3.1.3.5. Przepływ w tętnicach macicznych.....	62
4.3.2. Badanie echokardiograficzne.....	63
4.3.2.1. Ocena anatomii układu krążenia.....	63
4.3.2.2. Ocena funkcji układu krążenia	66
4.3.2.2.1. Grubość mięśnia serca	66
4.3.2.2.2. Spektrum przepływu przez zastawki przedsionkowo-komorowe	67
4.3.2.2.3. Spektrum przepływu przez zastawki półksiężycowate.....	68
4.3.2.2.4. Indeks sprawności miokardium oceniany metodą Dopplera pulsacyjnego (Myocardial Performance Index Pulsed Wave Doppler – MPI PWD – Tei indeks)	68
4.3.2.2.5. Indeks sprawności miokardium oceniany metodą spektralnego Dopplera tkankowego (Myocardial Performance Index Doppler Tissue Imaging – MPI DTI)	70
4.3.2.2.6. Ocena wydolności układu krążenia płodu w skali sercowo-naczyniowej (CVPS).....	72
4.3.3. Ocena układu oddechowego płodu	73
4.3.3.1. Pole powierzchni płuc płodu.....	73
4.3.3.2. Wskaźnik LHR i o/e LHR	74
4.3.3.3. Przepływ w gałęziach pnia płucnego.....	74
4.3.3.4. Przepływ w żyłach płucnych	75
4.4. Opis metod statystycznych	78
5. Wyniki	79

5.1. Grupa badana.....	79
5.1.1. Dane socjodemograficzne	79
5.1.2. Czynniki ryzyka występowania przedwczesnego odpływania płynu owodniowego	79
5.1.3. Tydzień ciąży, w którym doszło do pęknięcia błon płodowych	80
5.1.4. Wyniki badań mikrobiologicznych	81
5.1.5. Postępowanie.....	81
5.1.5.1. Sterydoterapia.....	81
5.1.5.2. Antybiotykoterapia.....	81
5.1.5.3. Infekcja wewnątrzmaciczna	81
5.2. Wyniki badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu.....	82
5.2.1. Porównanie grupy badanej i grupy kontrolnej	82
5.2.1.1. Szacowana masa płodu i przepływy obwodowe	82
5.2.1.2. Płyn owodniowy.....	83
5.2.1.3. Parametry wielkościowe w badaniu echokardiograficznym	83
5.2.1.4. Porównanie funkcji układu krążenia między grupą badaną i kontrolną	84
5.2.1.5. Ocena różnicy w wielkości płuc i przepływach w naczyniach płucnych między grupą badaną a kontrolną.....	86
5.2.2 Zmiana parametrów w badaniu echokardiograficznym płodu z ciąż powikłanych pPROM w zależności od czasu odpływania płynu owodniowego	87
5.3. Porównanie parametrów badania echokardiograficznego u płodów z ciąż z podejrzeniem infekcji wewnątrzmacicznej i bez tego rozpoznania	89
5.4. Ocena funkcji prawej komory z użyciem metody 4D	90
5.5. Poród	91
5.6. Zgon wewnątrzmaciczny.....	91
5.7. Losy okołoporodowe noworodków	93
5.7.1. Masa urodzeniowa.....	93
5.7.2. Skala Apgar	93
5.7.3. Zaburzenia oddychania, konieczność wsparcia oddechowego	95
5.7.3.1. Różnica w parametrach badania echokardiograficznego u płodów, które po porodzie wymagały wsparcia oddechowego.....	97
5.7.4. Powikłania oddechowe.....	98
5.7.4.1. Zespół zaburzeń oddychania i nadciśnienie płucne	98
5.7.4.1.1. Różnica w płodowym badaniu echokardiograficznym między noworodkami, które rozwinęły nadciśnienie płucne, zespół zaburzeń oddychania oraz bez tych powikłań.....	99
5.7.4.2. Dysplazja oskrzelowo-płucna	100
5.7.4.2.1. Różnica w płodowym badaniu echokardiograficznym między grupą która rozwinęła dysplazję oskrzelowo-płucną i bez tego powikłania	101

5.7.5. Niewydolność krążenia.....	103
5.7.5.1. Porównanie wyników badania echokardiograficznego płodów, które po porodzie rozwinęły niewydolność krążenia i bez tego powikłania	104
5.7.6. Infekcja o wczesnym początku	106
5.8. Powikłania matczyne	108
6. Dyskusja	109
6.1. Czynniki ryzyka	109
6.2. Postępowanie	109
6.3. Powikłania	110
6.4. Wyniki badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu	111
Wnioski.....	121
Piśmiennictwo.....	123
Zgoda komisji bioetycznej.....	143

Spis rycin

Ryc. 1. Losy okołoporodowe i powikłania oddechowe.....	91
Ryc. 2. Przydatność Tei indeksu RV oraz TV E/A z-score w przewidywaniu dysplazji oskrzelowo-płucnej.....	102
Ryc. 3. Przydatność wartości Tei indeksu LV w przewidywaniu niewydolności krążenia u noworodka	106

Spis fotografii

Fot. 1. Schemat pomiaru ilości płynu owodniowego (ang. Amniotic fluid index – AFI)	59
Fot. 2 Metoda pomiaru oraz spektrum przepływu w tętnicy pępkowej (ang. Umbilical Artery – UA) i żyły pępkowej (ang. Umbilical Vein – UV).....	60
Fot. 3 Przepływ w tętnicy środkowej mózgu (ang. Middle Cerebral Artery – MCA) – metoda pomiaru i spektrum przepływu	61
Fot. 4. Przepływ przez przewód żylny (ang. Ductus Venosus – DV)	62
Fot. 5. Przepływ w prawej i lewej tętnicy macicznej (ang. Uterine Artery – UtA).....	63
Fot. 6. Wcięcie wczesnorozkurczowe „notch” zaznaczone strzałką	63
Fot. 7. Metoda pomiaru wielkości serca (linia ciągła) i obwodu klatki piersiowej (linia przerywana)	64
Fot. 8. Pomiar wielkości: a – zastawki trójdzielnej (ang. Tricuspid Valve – TV); b – zastawki mitralnej (Mitral Valve – MV)	65
Fot. 9. Pomiar długości i szerokości: a – komory prawej (ang. Right Ventricle – RV); b – komory lewej (Left Ventricle – LV).....	65
Fot. 10. Droga odpływu komory: a – prawej z pomiarem wielkości zastawki tętnicy płucnej (ang. Pulmonary Valve – PV); b – lewej z pomiarem zastawki aortalnej (ang. Aortic Valve – AV).....	65
Fot. 11. Prezentacja m-mode do pomiaru grubości przegrody międzykomorowej i ścian komór serca.....	66
Fot. 12. Napływ przez zastawki przedsionkowo-komorowe.....	67
Fot. 13. Spektrum przepływu przez zastawki półksiężycowate	68
Fot. 14. Metoda pomiaru MPI dla lewej komory	69
Fot. 15. Metoda pomiaru MPI dla prawej komory	69

Fot. 16. Metoda pomiaru czasu izowolumetrycznego skurczu (ang. isovolumetric contraction time – ICT), czas izowolumetrycznego rozkurczu (ang. Isovolumetric Relaxation Time – IRT)	70
Fot. 17. Ruch mięśniówki lewej komory w osi długiej, w spektralnym Dopplerze tkankowym	71
Fot. 18. Metoda pomiaru MPI w technice Dopplera Tkankowego (DTI) dla lewej komory	71
Fot. 19. Metoda pomiaru MPI w technice Dopplera Tkankowego (DTI) dla prawej komory	71
Fot. 20. Metoda obrysowania płuc płodu	74
Fot. 21. Spektrum przepływu w gałęziach tętnicy płucnej	75
Fot. 22. Przepływy w żyłach płucnych a – lewa żyła płucna, b – prawa żyła płucna.....	75
Fot. 23. Metoda ustawienia znaczników podczas pomiaru parametrów funkcji prawej komory w metodzie 4D	77
Fot. 24. Parametry objętościowe i funkcji prawej komory mierzone metodą 4D.....	77

Spis wykresów

Wyk. 1. Występowanie czynników ryzyka pPROM.....	80
Wyk. 2. Patogeny w płynie owodniowym – wynik posiewu	82
Wyk. 3. Wskazania do porodu operacyjnego	93
Wyk. 4. Stan noworodków w 1. minucie życia.....	94
Wyk. 5. Stan noworodków w 3. minucie życia.....	94
Wyk. 6. Stan noworodków w 5. minucie życia.....	94
Wyk. 7. Stan noworodków w 10. minucie życia.....	95

Spis tabel

Tab. 1. Skala sercowo-naczyniowa	73
Tab. 2. Rozkład procentowy tygodni ciąży w momencie pPROM.....	80
Tab. 3. Porównanie przepływów łożyskowych u płodów z ciąż powikłanych pPROM a grupą kontrolną.....	83
Tab. 4. Porównanie wyników pomiarów struktur serca płodów z ciąż powikłanych pPROM a grupą kontrolną.	84
Tab. 5. Porównanie parametrów określających funkcję układu krążenia płodów z ciąż powikłanych pPROM z grupą kontrolną.....	86

Tab. 6. Różnica w punktacji CVPS oraz częstości występowania płynu w osierdziu u płodów z ciąż powikłanych pPROM i grupą kontrolną.....	86
Tab. 7. Różnice w wielkości płuc i przepływach w krążeniu płucnym pomiędzy płodami z ciąż powikłanych pPROM i grupą kontrolną.....	87
Tab. 8. Porównanie wyników pierwszego i ostatniego badania echokardiograficznego płodów z ciąż powikłanych pPROM	89
Tab. 9. Porównanie parametrów z badania echokardiograficznego płodu z ciąż z podejrzeniem infekcji wewnątrzmacicznej i bez tego powikłania.	90
Tab. 10. Charakterystyka noworodków z podziałem na rodzaj wsparcia oddechowego	96
Tab. 11 Stan ogólny noworodków na podstawie skali Apgar z uwzględnieniem podziału na rodzaj wsparcia oddechowego.	96
Tab. 12. Porównanie wyników badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu, ze względu na rodzaj wsparcia oddechowego którego wymagały po porodzie ..	98
Tab. 13. Porównanie losów okołoporodowych noworodków uwzględniając podział na rodzaj powikłań oddechowych	99
Tab. 14. Porównanie wyników badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu z podziałem na grupy ze względu na rodzaj powikłań oddechowych.....	100
Tab. 15. Losy okołoporodowe noworodków z uwzględnieniem podziału na rodzaj powikłań oddechowych	101
Tab. 16. Porównanie parametrów z badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu z podziałem na te, które po porodzie rozwinęły dysplazję oskrzelowo-płucną i bez tego powikłania.....	103
Tab. 17. Stan ogólny noworodków po porodzie na podstawie skali Apgar z podziałem na te, które rozwinęły niewydolność krążenia i bez tego powikłania	104
Tab. 18. Porównanie wyników badania echokardiograficznego płodów z podziałem na grupę, która rozwinęła niewydolność krążenia po porodzie i bez tego powikłania	105
Tab. 19. Porównanie wyników badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu z podziałem na grupę ze względu na rozwinięcie po porodzie infekcji o wczesnym początku i bez tego powikłania.....	107

Wykaz stosowanych skrótów

4D – Four-Dimensional Ultrasonography – metody ultrasonografii czterowymiarowej
AC – Abdominal Circumference – obwód brzucha
ALARA – As Low As Reasonably Achievable; zasada odnosząca się do bezpieczeństwa badań diagnostycznych
AFI – Amniotic Fluid Index – indeks płynu owodniowego
AV – Aortic Valve – zastawka aortalna
BPD – Bronchopulmonary dysplasia – dysplazja oskrzelowo-płucna
BPP – Biophysical Profile – profil biofizyczny
CC- cięcie cesarskie
CPR – Cerebral-Placental Ratio – wskaźnik mózgowo-łożyskowy
CRP – C-reactive protein – białko C-reaktywne
CVPS – Cardiovascular Profile Score – skala oceny wydolności układu krążenia płodu
DV – Ductus Venosus – przewód żylny
EFW – Estimated Fetal Weight – szacowana masa płodu
EOS – Early Onset Sepsis – infekcja uogólniona noworodka o wczesnym początku
FHR – Fetal Heart Rate – czynność serca płodu
FIRS – Fetal Inflammatory Response Syndrome – płodowy zespół odpowiedzi zapalnej
FL – Femur Length – długość kości udowej
HC – Head Circumference – obwód głowy
ICT – Isovolumetric Contraction Time – czas izowolumetrycznego skurczu
IRT – Isovolumetric Relaxation Time – czas izowolumetrycznego rozkurczu
KTG – kardiokografia
LA – Lung Area – powierzchnia płuc
LHR – Lung to Head Ratio – wskaźnik płuca-głowa
LPA – Left Pulmonary Artery – lewa tętnica płucna
LV – Left Ventricle – lewa komora
MCA – Middle Cerebral Artery – tętnica środkowa mózgu
MoM – Multiple of the Median – wielokrotność mediany
MPI DTI – Myocardial Performance Index – Doppler Tissue Imaging – indeks sprawności mięśnia sercowego metodą Dopplera tkankowego – Tei indeks
MPI PWD – Myocardial Performance Index – Pulsed Wave Doppler – indeks sprawności mięśnia sercowego oceniany metodą Dopplera pulsacyjnego – Tei indeks

MechV – Mechanical ventilation – wentylacja mechaniczna

MV – Mitral Valve – zastawka mitralna

NIV – Non-Invasive Ventilation – nieinwazyjna wentylacja mechaniczna

o/e LHR – Observed to Expected Lung to Head Ratio – obserwowany do oczekiwanego wskaźnik płuca-głowa

PH – Pulmonary Hypoplasia- hipoplazja płuc

PI – Pulsatility Index – wskaźnik pulsacji

PSN – poród siłami natury

PIVI – Pulmonary Vein Inflow Index – wskaźnik prędkości szczytowej dla żył

PPH – Pre-pregnancy hypertension – nadciśnienie tętnicze przedciążowe

PPHN – Persistent Pulmonary Hypertension Of The Newborn – przetrwałe nadciśnienie płucne noworodka

pPROM – Preterm Premature Rupture of Membranes – przedwczesne pęknięcie błon płodowych przed rozpoczęciem porodu

PROM – Premature Rupture of Membranes – pęknięcie błon płodowych przed rozpoczęciem czynności skurczowej

PSN – poród siłami natury

PV – Pulmonary Valve – zastawka pnia płucnego

PVI – Pulsatility Vein Index – indeks pulsacji dla żył

RDS – Respiratory Distress Syndrome – zespół zaburzeń oddychania

RPA – Right Pulmonary Artery – prawa tętnica płucna

RV – Right Ventricle – prawa komora

SD – Standard Deviation – odchylenie standardowe

TC – Thoracic Circumference – obwód klatki piersiowej

TV – Tricuspid Valve – zastawka trójdzielna

UA – Umbilical Artery – tętnica pępkowa

USG – Ultrasound – badanie ultrasonograficzne

UV – Umbilical Vein – żyła pępkowa

UtA – Uterine Artery – tętnica maciczna

Z-score – liczba odchyleń standardowych od średniej

Streszczenie

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych (Premature rupture of membranes – PROM) występuje przed rozpoczęciem regularnej czynności skurczowej. Jeżeli dojdzie do niego przed 37. tc., mówimy o przedwczesnym pęknięciu błon płodowych w ciąży niedonoszonej (preterm prelabor rupture of membranes – pPROM). Wiekła około 3% wszystkich ciąż oraz jest przyczyną 30% porodów przedwczesnych. Noworodek, oprócz konsekwencji wynikających z samego porodu przedwczesnego, może rozwinąć powikłania związane z występowaniem w czasie trwania ciąży typowych dla pPROM stanów, tj. małowodzie czy też infekcja wewnątrzmaciczna.

Zmniejszona ilość płynu owodniowego prowadzi do zwiększenia ciśnienia wewnątrzmacicznego i ucisku na klatkę piersiową płodu, w ten sposób ograniczając przestrzeń do rozwoju płuc. Dodatkowo zaburza jego ruchy oddechowe, które razem z rytmicznymi skurczami przepony zapewniają równowagę między produkcją a usuwaniem płynu produkowanego przez pęcherzyki płucne. Infekcja wewnątrzmaciczna wiekła w zależności od przyjętych kryteriów między 15–48% ciąż z pPROM. Cytokiny prozapalne wpływają zarówno na układ krążenia płodu, jak i na rozwój układu oddechowego, m.in. na pneumocyty II rzędu – zaburzając ich dojrzewanie i produkcję surfaktantu. W związku z tym w tej grupie pacjentów częściej obserwowane są powikłania dotyczące układu sercowo-naczyniowego oraz oddechowego, co udowodniono w licznych pracach naukowych. Na podstawie dostępnych metod diagnostycznych trudno jest przewidzieć ryzyko powikłań u noworodka. W codziennej praktyce stosowane jest monitorowanie za pomocą kardiologii, ultrasonografii oraz testów laboratoryjnych. Istnieją doniesienia, że echokardiografia płodowa oceniająca funkcję układu sercowo-naczyniowego oraz oddechowego może być przydatna w przewidywaniu stanu noworodka oraz ryzyka powikłań.

W celu oceny przydatności badania echokardiograficznego w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego sformułowano następujące cele pracy:

1. Ocena różnicy w parametrach echokardiograficznych pomiędzy grupą płodów z ciąż powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego a grupą kontrolną.
2. Ocena zmian zachodzących w układzie krążenia płodów z ciąż powikłanych pPROM w korelacji z czasem odpływania płynu owodniowego.

3. Ocena różnic w płodowym badaniu echokardiograficznym w ciążach z podejrzeniem infekcji wewnątrzmacicznej oraz bez tego powikłania.
4. Ocena wykorzystania badania echokardiograficznego płodu w przewidywaniu wystąpienia powikłań u noworodka.
5. Ocena wykorzystywania metody ultrasonografii czterowymiarowej (4D) do oceny funkcji prawej komory u płodów z ciąż powikłanych pPROM.

Grupę badaną stanowiło 46 pacjentek z rozpoznaniem przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego przed terminem porodu (pPROM) hospitalizowanych w II Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Szpital Kliniczny im. Ks. Anny Mazowieckiej) w okresie 01.06.2017 – 24.12.2019 rok. Kryterium włączenia do badania było rozpoznanie na podstawie badania przedmiotowego, podmiotowego oraz badań i testów dodatkowych przedwczesnego odpływania płynu owodniowego przed 34. tc. Kryteria wyłączenia stanowiły: wady wrodzone, nieprawidłowy wynik kariotypu płodu, okres pomiędzy odpłynięciem płynu owodniowego a porodem poniżej 48 godzin. Do grupy kontrolnej zostało włączonych 46 pacjentek z niepowikłanych ciąż pojedynczych, z prawidłową anatomią wewnątrzsercową oraz innych narządów. Badania echokardiograficzne i ultrasonograficzne płodów wykonywane były aparatem Philips Epiq 7 z użyciem sond: convex o częstotliwościach 2–9 MHz i sektorowej o częstotliwościach 1–5 MHz. Analiza parametrów uzyskanych przy pomocy różnych technik badania ultrasonograficznego, echokardiograficznego i dopplerowskiego oraz analiza danych dotyczących zakończenia ciąży, przebiegu okołoporodowego oraz powikłań noworodkowych pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Nie wykazano różnicy w przepływach łożyskowych w ciążach powikłanych pPROM w porównaniu z grupą kontrolną.
2. W ciążach powikłanych pPROM częściej obserwowane są nieprawidłowe przepływy w tętnicach macicznych u matek.
3. Odpływanie płynu owodniowego wpływa negatywnie na układ krążenia i układ oddechowy płodów. Widoczne jest to poprzez:
 - a. niższą punktację CVPS,
 - b. powiększenie serca i jego struktur,

- c. pogorszenie funkcji prawej komory, co wyrażone jest przez podwyższenie Tei indeks, zmianę charakteru napływu przez zastawkę trójdzielną i pojawienie się jej niedomykalności,
 - d. pogorszenie funkcji lewej komory, co wyrażone jest poprzez krótszy czas wyrzutu krwi przez zastawkę aortalną, niższa prędkość maksymalna w aorcie oraz wyższy opór w żyłach płucnych.
4. Dłuższy czas odpływania płynu owodniowego wpływa na pogorszenie funkcji prawej komory serca.
5. Badanie ultrasonograficzne i echokardiograficzne płodu ułatwia przewidzenie stanu noworodka:
- a. w grupie noworodków, która rozwinęła dysplazję oskrzelowo-płucną, widoczny jest w badaniu płodowym mniejszy wymiar płuc oraz wyższy Tei indeks dla prawej komory,
 - b. w grupie noworodków, która rozwinęła niewydolność krążenia, w badaniu płodowym obserwowany był wyższy Tei indeks dla LV oraz niższa prędkość w tętnicy środkowej mózgu.
6. Nie znaleziono parametrów w badaniu echokardiograficznym płodu, które wskazywałyby na wyższe ryzyko rozwoju infekcji wewnątrzmacicznej i infekcji o wczesnym początku u noworodka.
7. U płodów z ciąż powikłanych pPROM nie ma technicznych możliwości przy obecnie dostępnym oprogramowaniu oceny funkcji prawej komory techniką 4D.

Summary

Premature rupture of membranes (PROM) occurs before the onset of regular labor contractions. If it occurs before the 37th week of pregnancy, it is referred to as preterm prelabor rupture of membranes (pPROM). It complicates approximately 3% of all pregnancies and is a cause of 30% of preterm births. In addition to the consequences of the preterm birth itself, the neonate may develop complications associated with typical pPROM conditions during pregnancy, e.g. oligohydramnios or intrauterine infection.

A reduced amniotic fluid volume leads to increased intrauterine pressure and compression of the fetus's chest, thus limiting the space for lung development. Additionally, it disrupts respiratory movements, which, together with rhythmic contractions of the diaphragm, ensure a balance between the production and removal of alveolar fluid. Depending on the criteria adopted, intrauterine infection complicates 15-48% of pregnancies with pPROM. Proinflammatory cytokines have an impact on both the fetal circulatory system and the development of the respiratory system, e.g. type II pneumocytes via disruption of their maturation and impairment of surfactant production. Consequently, complications affecting the cardiovascular and respiratory systems are observed in this group of patients more frequently, as evidenced in numerous research studies. With the currently available diagnostic methods, it is difficult to predict the risk of complications in the newborn. Everyday practice consists in cardiotocography, ultrasonography, and laboratory tests. There are reports of the potential suitability of fetal echocardiography assessing the function of the cardiovascular and respiratory systems for prediction of the condition of the neonate and the risk of complications. In order to verify the suitability of echocardiographic scans in pregnancies complicated by premature rupture of membranes, the following objectives of the study were formulated:

1. Assessment of changes in peripheral flows and the fetal circulatory system in gestations complicated by premature rupture of membranes
2. Assessment of the difference in echocardiographic parameters between a group of fetuses from pregnancies complicated by premature rupture of membranes and a control group
3. Assessment of changes in the circulatory system in fetuses from pregnancies complicated by pPROM in correlation with the duration of amniotic fluid leakage

4. Assessment of differences in fetal echocardiographic scan results in pregnancies with and without a suspected intrauterine infection
5. Assessment of the use of fetal echocardiographic scans for prediction of complications in the neonate
6. Assessment of the use of four-dimensional (4D) ultrasound to examine the right ventricle function in fetuses from pPROM-complicated pregnancies

The study group consisted of 46 patients with diagnosed premature rupture of membranes (pPROM) hospitalized in the 2nd Department and Clinic of Obstetrics and Gynecology of the Medical University of Warsaw (Duchess Anna Mazowiecka Clinical Hospital) from 01.06.2017 to 24.12.2019. The inclusion criterion in the study was the diagnosis of pPROM before the 34th week of pregnancy based on physical examination, patient history, and additional tests and assays. The exclusion criteria included congenital defects, fetal karyotype abnormalities, and a period of less than 48 hours between the premature rupture of membranes and the delivery. The control group comprised 46 patients with uncomplicated singleton gestations, normal intracardiac anatomy, and normal structure of other organs. The echocardiographic and ultrasound examinations of fetuses were performed using a Philips Epiq 7 device with the following probes: convex with frequencies of 2–9 MHz and sector with frequencies of 1–5 MHz. The analysis of parameters revealed by the various ultrasound, echocardiographic, and Doppler techniques and the analysis of data on the termination of pregnancy, perinatal course, and neonatal complications allowed formulation of the following conclusions:

1. There are no differences in placental flow in gestations complicated by pPROM compared to the control group.
2. Gestations affected by pPROM exhibit a higher prevalence of abnormal flows in uterine arteries in pregnant females.
3. Leakage of amniotic fluid has a negative effect on the circulatory and respiratory systems in fetuses. This is manifested by:
 - a. lower CVPS values
 - b. enlargement of the heart and its structures
 - c. impairment of the right ventricle function manifested by an increase in the Tei index, changes in blood flow through the tricuspid valve, and the development of tricuspid regurgitation

- d. impairment of the left ventricle function manifested by a reduced left ventricular ejection time and a lower maximum velocity in the aorta
- 4. Prolonged amniotic fluid leakage has an impact on the deterioration of the right ventricle function.
- 5. Ultrasound and echocardiographic examinations of the fetus facilitate prediction of the neonatal condition:
 - a. The group of neonates with bronchopulmonary dysplasia exhibited a smaller lung volume and a higher Tei index for the right ventricle observed in the fetal examination
 - b. The group of neonates with circulatory failure had a higher Tei index for the LV and a lower middle cerebral artery velocity observed in the fetal examination.
- 6. No parameters in the fetal echocardiographic scans indicated a higher risk of development of intrauterine infection and early-onset infection in the neonate.
- 7. In fetuses from pregnancies complicated by pPROM, there is no technical possibility of assessment of right ventricle function with the currently available software for the 4D technique.

1. Wstęp

Ultrasonografia w ciągu ostatnich 40 lat w znaczący sposób doprowadziła do zmiany opieki nad kobietą ciężarną. Obecnie jest jednym z podstawowych narzędzi umożliwiających określenie dobrostanu płodu. Dołączenie do niej kardiologii prenatalnej pozwoliło nie tylko na ocenę strukturalną układu krążenia płodu, diagnostykę wad wrodzonych serca oraz zaburzeń rytmu serca płodu, ale także na zbadanie funkcji układu krążenia w patologiach położniczych. Zaobserwowano, że zmiany widoczne w badaniu echokardiograficznym mogą być objawem rozwijającej się patologii, pozwalają na monitorowanie jej przebiegu, a także mogą być pomocne w predykcji stanu noworodka po porodzie. Przydatność badania echokardiograficznego w ocenie funkcji układu krążenia płodu udowodniono między innymi w ciążach powikłanych zespołem przetoczenia między płodami w ciąży mnogiej [1], wewnątrzmacicznym zahamowaniu wzrastania płodu [2], matczynej cukrzycy przedciężowej [3] i ciężowej [4], unaczynionych guzach u płodu m.in. okolicy krzyżowej [5], malformacjach naczyniowych [6], niedokrwistości [7] oraz infekcjach wrodzonych m.in. parwovirusem B19 [8].

1.1. Budowa płodowego układu krążenia

U człowieka dorosłego krążenie systemowe i płucne są od siebie całkowicie oddzielone. U płodu, ze względu na występowanie niskooporowego łożyska będącego miejscem wymiany gazowej, źródłem składników odżywczych oraz miejscem usuwania produktów przemiany materii, muszą istnieć połączenia obu tych krwioobiegów.

Utlenowana w łożysku krew dopływa do płodu pojedynczą żyłą pępkową, łącząc się z układem wrotnym wątroby. Od drugiego trymestru ciąży około 25% krwi przepływa poprzez przewód żylny – Arancujusza [9]. Jest to naczynie o średnicy 0,5–2 mm w kształcie trąbki, łączące się z żyłą główną dolną, którego zadanie polega na przekształceniu ciągłego przepływu krwi o stałej prędkości w przepływ pulsacyjny o prędkości między 55–60 cm/s. Dzięki temu przyspieszeniu dobrze utlenowana krew płynąca z łożyska o saturacji 80–90% nie miesza się z odtlenowaną krwią w żyłę główną dolną (saturacja 35–40%). Obecność zastawki żyły głównej dolnej Eustachiusza oraz zastawki otworu owalnego powoduje, że szybki strumień utlenowanej krwi przepływa przez prawy przedsionek i zostaje skierowany przez otwór owalny do przedsionka lewego. Krew do lewego przedsionka dopływa także z lewych żył wątrobowych, których

strumień krwi łączy się z krwią z przewodu żylnego oraz żył płucnych. Następnie strumień krwi przepływa do lewej komory i z niej do aorty wstępującej, zaopatrując naczynia wieńcowe, ośrodkowy układ nerwowy, a także głowę i kończyny górne. Około 20% krwi przepływa przez cieśń aorty do aorty zstępującej. Pozostała objętość krwi z żyły głównej dolnej wpływa do prawego przedsionka, następnie prawej komory i pnia płucnego. Część krwi (13% w 20. tc., 25% około 30. tc.) [10] przepływa do wysokooporowego krążenia płucnego, pozostała objętość przez przewód tętniczy do aorty zstępującej i jest dystrybuowana do narządów jamy brzusznej, kończyn dolnych oraz poprzez dwie tętnice pępkowe odchodzące do tętnic biodrowych wewnętrznych do łóżyska.

Cieśń aorty uznawana jest za pomost między poprzeczną częścią łuku zaopatrywaną przez lewą komorę a aortą zstępującą zaopatrywaną głównie z prawej komory przez przewód tętniczy. Przepływ przez nią stanowi tylko 8% połączonego rzutu komór serca. Jego charakter zależy od różnicy w oporze naczyniowym między górną a dolną połową ciała płodu. Opór naczyniowy w dolnej połowie ciała zależy od oporu łożyskowego. W przypadku jego podwyższenia dochodzi od obniżenia przepływu w czasie rozkurczu, aż do pojawienia się wstecznej fali.

Krążenie płucne u płodu charakteryzuje się małym przepływem i wysokim oporem. Przepływ w proksymalnym i środkowym odcinku tętnic płucnych charakteryzuje się szybkim narastaniem prędkości maksymalnej we wczesnym skurczu komór, gwałtownym obniżeniem prędkości w środku skurczu oraz głębokim obniżeniem, aż do przepływu wstecznego w czasie rozkurczu [11]. Prędkość maksymalna oraz index pulsacji są znacznie niższe w dystalnych gałęziach. Opór w krążeniu płucnym obniża się z czasem trwania ciąży [10,11], a przepływ między 18. tc. a 37. tc. wzrasta 4-krotnie [12]. Pod koniec ciąży krążenie płucne zaczyna stanowić ważną składową objętości wyrzutowej serca [10].

1.2. Cykl pracy serca

W życiu płodowym obie komory kurczą się równocześnie i mają porównywalne ciśnienia, rzut serca wynosi około 450–500 ml/min./kg masy ciała płodu [13], stosunek objętości wyrzutowej prawej i lewej komory wynosi 1,2–1,3:1 [14]. Ciśnienie w prawym przedsionku jest o 1–2 mmHg wyższe niż w lewym, co umożliwia przepływ prawo-lewy na poziomie otworu owalnego. Objętość wyrzutowa jest determinowana przez obciążenie wstępne, obciążenie następcze oraz zdolność kurczliwości miokardium. Zdolność

opróżniania komór serca i objętość wyrzutowa zależą od obciążenia następczego, na które składa się kilka czynników tj.: ciśnienie tętnicze, podatność tętnic obwodowych oraz obwodowy opór naczyniowy.

Cykl pracy serca płodu składa się, podobnie jak po porodzie, z 5 faz: skurczu izowolumetrycznego (isovolumetric contraction – ICT), wyrzutu (systole – S), rozkurczu izowolumetrycznego (isovolumetric relaxation – IRT), wczesnego biernego napełniania komór (fala E w przepływie przez zastawki przedsionkowo-komorowe) oraz czynnego napełniania komór (fala A). Ze względu na małą podatność mięśniówki komór prędkość napływu w fazie biernej jest mniejszy niż w czasie skurczu przedsionków ($E/A < 1$), stosunek ten zmienia się w czasie trwania ciąży, co wynika ze zmniejszenia oporu następczego i poprawy funkcji rozkurczowej oraz ulega odwróceniu po porodzie. Średnie ciśnienie tętnicze u płodu wynosi 28 mmHg w połowie ciąży i wzrasta do 45 mmHg w terminie porodu [15].

1.3. Adaptacja układu krążenia i układu oddechowego po porodzie

Po porodzie dochodzi do szeregu zmian hemodynamicznych. Płyn znajdujący się w pęcherzykach płucnych zostaje usunięty przez usta w wyniku ucisku klatki piersiowej oraz poprzez wchłonięcie do krążenia płucnego po rozpoczęciu wymiany gazowej. W momencie zamknięcia światła żyły pępkowej, rozpoczynają się regularne ruchy oddechowe. Wentylacja tlenem powoduje stopniowe obniżanie się oporu w krążeniu płucnym i zwiększanie przepływu, aż do całkowitego przekierowaniu przepływu z prawej komory do krążenia płucnego. Zwiększanie się powierzchni wymiany oddechowej prowadzi do produkcji prostaglandyn i prostacyklin przez komórki endotelium, powodując rozszerzenie naczyń i obniżenie oporu [16]. Dodatkowo wzrost prężności tlenu (pO_2) prowadzi do wzrostu produkcji tlenu azotu, który także prowadzi do rozkurczu naczyń. Dochodzi do zaniku warstwy mięśniowej w naczyniach płucnych, co umożliwia swobodną wymianę gazową. Występujące w okresie prenatalnym procesy prowadzące do pogrubienia warstwy mięśniowej mogą zaburzać ten poporodowy proces adaptacyjny i uniemożliwić obniżenie się oporu płucnego. W konsekwencji może to wywołać przetrwałe nadciśnienie płucne [17].

Na zamknięcie przewodu tętniczego po urodzeniu ma wpływ kilka zachodzących jednocześnie procesów. Obniżenie ciśnienia w krążeniu płucnym poniżej ciśnienia w aorcie, prowadzi do jego czynnościowego zamknięcia. Wzrost prężności tlenu we krwi w związku z rozpoczęciem wymiany gazowej prowadzi do obkurczania się ścian

naczynia. Dodatkowo następuje gwałtowne obniżenie stężenia prostaglandyn, które prenatalnie utrzymywały drożność przewodu tętniczego. Zwiększenie napływu z żył płucnych prowadzi do wzrostu ciśnienia w lewym przedsionku i zamknięcia otworu owalnego.

1.4. Przedwczesne odpływanie płynu owodniowego przed terminem porodu (pPROM)

1.4.1. Definicja

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych (Premature rupture of membranes – PROM) występuje w czasie trwania ciąży, przed rozpoczęciem regularnej czynności skurczowej. Jeżeli proces ten rozpocznie się przed 37. tc., mówimy o przedwczesnym pęknięciu błon płodowych w ciąży niedonoszonej (preterm prelabor rupture of membranes – pPROM) [18].

1.4.2. Epidemiologia

pPROM stwierdzane jest w około 3% wszystkich ciąż. Wiekła 0,5% ciąż <27. tygodnia, 1% pomiędzy 27. a 34. tc. i 1,5% ciąż między 34. a 37. tc. [19]. Odpowiada za około 30% porodów przedwczesnych [20]. Jest pojedynczym najczęstszym rozpoznaniem prowadzącym do pobytu noworodka na Oddziale Intensywnej Terapii [21].

1.4.3. Etiopatogeneza

Proces pęknięcia błon płodowych jest złożony i wieloczynnikowy. Nie ma jasności co do tego, czy mechanizmy prowadzące do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych są takie same jak te, które zachodzą w ciąży donoszonej w momencie porodu [20]. Wpływ na niego mają zarówno czynniki matczyne, jak i płodowe.

Wytrzymałość i ciągłość worka owodniowego zapewniają białka pozakomórkowe tj. kolagen, fibronektyna i laminina. Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMPs) prowadzą do ścięć i uszkodzenia błon poprzez degradację kolagenu [22]. Tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMPs) łączą się z nimi i hamują ich aktywność, uniemożliwiając proteolizę białek macierzy pozakomórkowej [20,22]. Aktywność MMP regulowana jest przez cytokiny i czynniki wzrostu, które mogą ją hamować (TGF- β i Il-4) lub promować (Il-1, TNF- α , TGF- α , EGF, FGF i PDGF) [23,24]. Ciągłość błon płodowych zachowana jest dzięki niskiemu stężeniu MMPs

i wysokiemu stężeniu TIMPs. Czynniki patologiczne tj. infekcja, krwawienie czy nadmierne rozciągnięcie błon płodowych mogą zaburzyć tę homeostazę i zainicjować proces pęknięcia błon poprzez aktywację cytokin i prostaglandyn wpływających na aktywność MMPs. Wytrzymałość błon płodowych na siły rozciągające wydaje się związana z równowagą pomiędzy tworzeniem a degradacją białek macierzy pozakomórkowej. Przypuszcza się, że przyczyną pPROM może być nieprawidłowa struktura błon płodowych, głównie zaburzenia w zawartości, budowie i funkcji kolagenu (zwłaszcza typu I, III, IV i V) [25–28].

1.4.4. Czynniki ryzyka

1.4.4.1. Przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży niedonoszonej i poród przedwczesny w wywiadzie

Z przeprowadzonych badań wynika, że pacjentki mające pPROM w wywiadzie mają zwiększone ryzyko powtórzenia się tego powikłania w kolejnej ciąży między 13,5% a 30% [29–31].

1.4.4.2. Infekcja dróg rodnych

Infekcja jest najczęstszym pojedynczym czynnikiem ryzyka pPROM. Przemawia za tym fakt, że pacjentki z ciąż powikłanych pPROM mają częściej dodatnie posiewy płynu owodniowego, większa jest u nich częstość występowanie zapalenia tkanek łożyska oraz częściej występuje u nich infekcja dróg rodnych niż u pacjentek bez tego powikłania. Występowanie zakażenia dróg rodnych predysponuje do rozwoju pPROM, ponieważ bakterie mogą produkować fosfolipidazy, które stymulują produkcję prostaglandyn mogących prowadzić do rozkładu białek macierzy pozakomórkowej i pęknięcia błon płodowych oraz stymulować czynność skurczową. Dodatkowo sama odpowiedź organizmu na czynnik infekcyjny prowadzi do aktywacji układu immunologicznego – produkcji cytokin prozapalnych tj. Il-1, TNF- α , które predysponują do ścieńczenia i przerwania ciągłości worka owodniowego [32–34].

1.4.4.3. Krwawienia z dróg rodnych

Krwawienie z dróg rodnych w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko pPROM, ale w nieznacznym stopniu (1,18–1,7 razy częściej w zależności od badania) [35,36]. Krwawienie w drugim i trzecim trymestrze znacznie zwiększa ryzyko pPROM (między trzy- a siedmiokrotnie) [37–39] Krwawienie może predysponować do pPROM poprzez aktywację procesu krzepnięcia krwi. Szczególną rolę w tym procesie odgrywa

trombina oraz czynnik tkankowy. Trombina łączy się z obecnymi w doczesnej receptorem dla proteaz (PAR1 i PAR3), aktywując proces syntezy produkowanych przez nich białek m.in. MMPs [40]. Odpowiedź związana z formowaniem się skrzepu powoduje także aktywację układu immunologicznego, powstanie stresu oksydacyjnego i aktywację cytokin wpływających na trwałość worka owodniowego [41]. Innym ważnym mediatorem w tym procesie jest czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Może być on aktywowany zarówno przez $TNF\ \alpha$, jaki i trombinę. Stanowi połączenie obydwu patomechanizmów mogących prowadzić do pPROM, czyli działania czynnika infekcyjnego i krwawienia [42].

1.4.4.4. Palenie papierosów

Wzrost ryzyka pPROM zwiększa się u palaczek 2- do 4-krotnie. Widoczny wzrost ryzyka obserwowany jest zwłaszcza w grupie pacjentek palących ponad 10 papierosów dziennie [43]. Przypuszcza się, że patomechanizm tego zjawiska związany jest z wywołaniem stresu oksydacyjnego, prowadzącego do wytwarzania mediatorów zapalnych, aktywacji proteinaz i apoptozy komórek błon płodowych [44]. Dodatkowo palenie papierosów wpływa na metabolizm kwasu askorbinowego biorącego udział w syntezie kolagenu – zaburzenie tego procesu może prowadzić do nieprawidłowej budowy błon płodowych.

1.4.4.5. Choroby tkanki łącznej

W chorobach tkanki łącznej dochodzi do upośledzenia budowy i funkcji kolagenu. Może to prowadzić do mniejszej wytrzymałości błon płodowych i częstszego występowania pPROM. Wśród chorób predysponujących do tego powikłania wymienia się: Zespół Ehlersa-Danlosa i wrodzoną łamliwość kości [45]. Porównując losy okółoporodowe pacjentów z zespołem Ehlersa-Danlosa zauważono, że częściej rodzą się oni przedwcześnie w związku z pęknięciem błon płodowych w ciąży niedonoszonej [46,47]. Poza tym zaobserwowano także, że u pacjentek z nawracającym pPROM, w badanych wycinkach skórnych można stwierdzić zmiany w budowie kolagenu podobne do tych występujących u pacjentów z zespołem Ehlersa-Danlosa [48].

1.4.4.6. Niedobory żywieniowe

Zaobserwowano, że niedobory żywieniowe mogą prowadzić do nieprawidłowej budowy kolagenu. U pacjentek z pPROM stwierdzono niedobory miedzi, będącej

budulcem enzymów odpowiedzialnych za syntezę białek macierzy pozakomórkowej [49]. Jednakże nie udowodniono, aby suplementacja tego pierwiastka wpłynęła na obniżenie ryzyka wystąpienia pPROM [50].

Niedobory kwasu askorbinowego odpowiedzialnego za tworzenie struktury przestrzennej kolagenu także są rozpoznany czynnikiem ryzyka tego powikłania [51]. Suplementacja tego składnika zmniejsza ryzyko wystąpienia pPROM – takie obserwacje potwierdzono w badaniach [52,53]. Stosowanie witamy C nie wydłuża jednak czasu od pęknięcia błon płodowych do porodu [54]. Ważna jest jej rola w zapobieganiu, a nie leczeniu.

1.4.4.7. Wielowodzie i ciąża wielopłodowa

Zarówno wielowodzie, jak i ciąża wielopłodowa prowadzą do rozciągania się błon płodowych. Na skutek tego procesu dochodzi do wzrostu produkcji czynników owodniowych tj. interleukiny 8 i prostaglandyny E2 oraz wzrostu aktywności MMP-1 [55,56]. W wyniku działania tych czynników dochodzi do zmniejszenia produkcji kolagenu, zwiększenia aktywności metaloproteinaz oraz wzrostu gotowości skurczowej macicy. Proces ten obserwujemy fizjologicznie w czasie porodu, ale może być też efektem nadmiernego rozciągnięcia błon płodowych.

1.4.4.8. Zaburzenia hormonalne

Udowodniono, że na aktywność MMP mogą mieć wpływ także hormony. Na modelach zwierzęcych wykazano, że estrogeny i progesteron powodują obniżenie stężenia MMP-1 i MMP-3, przez co utrzymują niewielką aktywność proteolityczną [57]. Na modelach *in vitro* wykazano, że progesteron hamuje ścięcie błon płodowych poprzez hamowanie aktywowanego TNF i trombiny oraz zmniejsza produkcję i efekt działania GM-CSF [58]. Jednakże w metaanalizie badań nie wykazano, aby suplementacja tego hormonu wydłużała czas trwania ciąży powikłanej pPROM [59]. Działanie przeciwne do progesteronu ma relaksyna, wytwarzana lokalnie w doczesnej, powodująca wzrost stężenia MMPs przed porodem. Ekspresja genów dla relaksyny wzrasta pod koniec ciąży, a jej zwiększone stężenie w czasie ciąży jest czynnikiem ryzyka pPROM [60,61].

1.4.4.9. Zabiegi na szyjce macicy

Konizacja chirurgiczna oraz elektrokonizacja szyjki macicy są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia pPROM. Mechanizm nie jest dokładnie poznany, ale przypuszcza się, że w wyniku tego zabiegu uszkodzane są szyjkowe gruczoły produkujące śluz, będący jedną z barier chroniącą przed mikroorganizmami i zakażeniami na drodze wstępującej [62]. Zmienia się mikroflora bakteryjna w szyjce macicy. Z powodu skrócenia szyjki macicy zmniejsza się jej rola podporowa dla worka owodniowego. Dodatkowym czynnikiem ryzyka może być zmiana zachodząca w kolagenie szyjki macicy i występująca w niej blizna wpływająca na rozwój błon płodowych. Częstość tego powikłania w przypadku konizacji chirurgicznej wynosi 17%, a elektrokoagulacji 6,5% w porównaniu z 2,6% w grupie kontrolnej [63, 64].

1.4.4.10. Niewydolność cieśniowo-szyjkowa, założenie szwu szyjkowego lub pessarium

Skracanie i rozwieranie się szyjki macicy może prowadzić do uwypuklania się błon płodowych do ujścia zewnętrznego szyjki macicy prowadząc do osłabienia jego struktury i narażenia na inwazję bakteryjną mikroorganizmów znajdujących się w pochwie. Dodatkowo czynniki prowadzące do skracania się szyjki, związane są z produkcją metaloproteinaz biorących udział w pęknięciu błon płodowych. Podczas skracania się szyjki macicy często dochodzi do krwawienia związanego z uszkodzeniem i otwarciem światła drobnych naczyń szyjki macicy, co samo w sobie jest niezależnym czynnikiem pPROM opisanym wcześniej. W trakcie stosowania metod wspierających szyjkę macicy (szew szyjkowy, pessarium) może dojść do uszkodzenia błon płodowych. Dodatkowo użyte materiały mogą być źródłem gromadzących się bakterii, predysponującym do rozwoju infekcji [65].

1.4.4.11. Wiek matki

Jako niezależny czynnik ryzyka wymienia się wiek matki powyżej 35. roku życia [66]. Ryzyko to rośnie znacznie u ciężarnych >45. r.ż. [67].

1.5. Diagnostyka

W badaniu podmiotowym pacjentka zgłasza odczucie odpływania płynu owodniowego. W badaniu ginekologicznym można zaobserwować obecność płynu owodniowego we wzierniku, jego gromadzenie w tylnym sklepieniu pochwy lub też jego

wypływanie przez ujście zewnętrzne szyjki macicy. Dodatkowo można zbadać treść pochwową, której pH z kwaśnego zmienia się na zasadowe. Nie jest to parametr swoisty, ponieważ zmianę pH możemy też obserwować w trakcie infekcji, przy obecności krwi lub w wyniku stosowania niektórych środków higienicznych. Czułość określa się na 84% i specyficzność na 78,67% [68].

W badaniu ultrasonograficznym może być obserwowana zmniejszona ilość płynu owodniowego: indeks płynu owodniowego (*Amniotic Fluid Index* – AFI) (*Amniotic Fluid Index* – AFI) <5 cm lub maksymalna kieszonka płynowa (*Maximal Ventricular Pocket* – MVP) <2 cm. W pracy Mercer i in. zaobserwowano, że AFI <5 i MVP <2 było odpowiednio u 67,2% i 46,9% pacjentek z pPROM [69].

Wyżej wymienione metody nie mają wysokiej specyficzności w wykrywaniu odpływania płynu owodniowego, ponieważ powyższe objawy mogą występować także w innych patologiach. Aby wykluczyć wyniki fałszywie dodatnie, konieczne było znalezienie testu wykrywającego substancję, która występuje w dużych stężeniach w płynie owodniowym, a w małych w wydzielinie pochwowej, krwi i innych płynach ustrojowych. Te kryteria spełniają do tej pory dwie substancje stosowane w diagnostyce. Jest to białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (insulin like growth factor binding protein-1 – IGFBP-1) oraz łożyskowa α mikroglobulina 1 (placental α microglobulin -1 – PAMG-1).

PAMG-1 jest glikoproteiną produkowaną przez trofoblast, której stężenie w płynie owodniowym wynosi 2000–2500 ng/ml, a we krwi matki 0,5–2 ng/ml [70]. W związku z tym czułość testu szacowana jest na 99%, a jego swoistość na 87,5–100% [68,71]. IGFBP-1 jest białkiem produkowanym przez łożysko i wątrobę płodu, którego stężenie w płynie owodniowym jest około 1000 razy wyższe niż we krwi matki i nie jest obecne w innych płynach ustrojowych [70]. Czułość szacowana jest nawet na 100%, a specyficzność na 95–96,6% [72,73]. W metaanalizie prac dotyczących tych dwóch metod diagnostycznych stwierdzono, że wykrywanie PAMG-1 ma czułość rzędu 96,5%, specyficzność rzędu 98,2%, natomiast czułość IGFBP-1 oszacowana została na 98,2%, a specyficzność na 95,8%. Podsumowując, stwierdzono, że oba testy są porównywalne, mogą być stosowane w praktyce klinicznej i są przydatne w diagnostyce pPROM [70].

1.6. Postępowanie

Po postawieniu rozpoznania pPROM konieczna jest weryfikacja wieku ciążowego, ocena dobrostanu płodu oraz ryzyka powikłań tj. infekcji wewnątrzmacicznej

i przedwczesnego oddzielenia się łożyska [18,74]. Jeżeli ryzyko nagłych powikłań jest niskie i dobrostan płodu nie jest zaburzony, można przyjąć postępowanie wyczekujące. W pracy Dotters-Katz i in. zaobserwowano, że u pacjentek z pPROM przed 24. tc. 20% miało przeciwskazania do postępowania wyczekującego [75].

W metaanalizie Cochrane przeprowadzonej na grupie 3 617 kobiet z ciąż powikłanych pPROM zaobserwowano, że postępowanie wyczekujące przed 37. tyg. zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań wcześniactwa tj. zespołu zaburzeń oddychania (ang. respiratory distress syndrome – RDS), konieczności wentylacji mechanicznej, konieczności przyjęcia dziecka na oddział intensywnej opieki neonatologicznej, a także, że w grupie tej jest mniejsza śmiertelność noworodków. Jednocześnie nie zaobserwowano istotnego wzrostu częstości zgonów wewnątrzmacicznych, występowania infekcji o wczesnym początku u noworodka. U matek przy postępowaniu wyczekującym zaobserwowano większy odsetek zapalenia błon płodowych, jednakże nie wiązało się to ze wzrostem występowania zapalenia endometrium. Podkreślono, że zastosowanie antybiotykoterapii zmniejsza ryzyko powikłań. Wnioski z tej analizy wskazywały, że o ile nie ma ku temu przeciwskażeń, należy zastosować postępowanie wyczekujące [76]. Podobne rekomendacje przedstawiło Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP) oraz towarzystwa amerykańskie i brytyjskie [18,77,78].

1.6.1. Antybiotykoterapia

Udowodniono, że stosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii u pacjentek z ciąż powikłanych pPROM poprawia rokowanie dla noworodków i zmniejsza chorobowość matek. Widoczne jest to między innymi w wydłużeniu czasu trwania ciąży, zmniejszeniu odsetka infekcji noworodkowych, mniejszym zapotrzebowaniu na wsparcie oddechowe po porodzie i zmniejszeniu ryzyka nieprawidłowości w badaniu USG ośrodkowego układu nerwowego [79–81]. Mniejszy jest także odsetek występowania zespołu zaburzeń oddychania i dysplazji oskrzelowo-płucnej (ang. Bronchopulmonary dysplasia – BPD) [82].

Udowodniono, że podanie erytromycyny w porównaniu z placebo zmniejsza częstość występowania: porodu w ciągu 7 dni od pęknięcia błon płodowych, konieczności podaży surfaktantu, odsetka dodatnich posiewów krwi u noworodków po urodzeniu, zmniejszenia częstości występowania BPD i poprawiało odległe wyniki w neurorozwoju [83]. Potwierdzono mniejszą częstość występowania sepsy

noworodkowej o wczesnym początku, jeżeli w profilaktyce stosowana była erytromycyna [79].

Zgodnie z rekomendacjami, pacjentki z pPROM przed 37. tc., jeżeli nie ma ku temu przeciwwskazań, powinny otrzymywać 7-dniowy kurs antybiotykoterapii. Rekomendowany jest schemat azytromycyna 1 g doustnie przy przyjęciu do szpitala oraz amoksycylina 2 g dożylnie co 6 godzin przez 48 h. Następnie leczenie może być kontynuowane w formie doustnej [78]. Największą korzyść ze stosowania antybiotykoterapii udowodniono do 32. tc. [18,84]. Przeciwwskazane jest stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym, ponieważ zwiększa on ryzyko martwiczego zapalenia jelit u noworodków [81]. Przy braku dostępności azytromycyny możliwe jest stosowanie jako zamiennika erytromycyny [18,84]. Udowodniono także, że takie postępowanie nie wpływa na wyniki okołoporodowe, a zmniejsza koszty leczenia [85].

Nowe prace wskazują na wyższą skuteczność stosowania ceftriaksonu, klarytromycy i metronidazolu, jednakże są to badania retrospektywne przeprowadzane na małych grupach pacjentów [86].

1.6.2. Sterydoterapia

Zgodnie z wytycznymi sterydoterapia powinna być zastosowana między 24. 0/7 tyg. a 33 6/7 tc. Można rozważyć podanie od 23+0 tyg., jeżeli istnieje duże ryzyko porodu w ciągu 7 dni. Zalecane jest podanie pojedynczego kursu deksametazonu lub betamatoznu [18,78]. Wytyczne dotyczące podania sterydoterpii między 34+0 a 36+6 tc. nie są jednoznaczne. Aktualnie PTGiP, powołując się na rekomendacje World Association of Perinatal Medicine oraz Perinatal Medicine Foundation, nie zaleca takiego postępowania [78,87].

Z ostatnich doniesień wynika, że sterydoterapia pomiędzy 34–36 6/7 tc. zmniejsza ryzyko powikłań płucnych u noworodka, nie powodując wzrostu ryzyka innych powikłań. W badaniu tym nie oceniano podgrupy cięż powikłanych pPROM oddzielnie, jednakże 22% pacjentek z grupy badanej miało rozpoznane przedwczesne odpływanie płynu owodniowego [88]. W badaniach przeprowadzonych w grupie pacjentek z cięż powikłanych pPROM stwierdzono, że podanie sterydoterpii zmniejszyło ryzyko występowania RDS, krwawień dokomorowych oraz martwiczego zapalenia jelita grubego, bez wzrostu ryzyka powikłań infekcyjnych zarówno u matki, jaki i noworodka po urodzeniu [89,90].

1.6.3. Neuroprotekcja

Zalecane jest stosowanie siarczanu magnezu w celu neuroprotekcji płodu przed 32. tc., jeżeli poród może nastąpić w ciągu 24 godzin, o ile nie ma ku temu przeciwwskazań (np. miastenia gravis u matki). Takie postępowanie jest rekomendowane niezależnie od przyczyny porodu przedwczesnego, więc także w ciążach powikłanych pPROM. Optymalny schemat dawkowania to podanie dawki nasycającej 4 g i.v. i następnie kolejnych dawek 1 g/godz. do czasu porodu lub maksymalnie do 24 godzin [78,91]. Udowodniono, że takie postępowanie zmniejsza ryzyko śmierci noworodka z przyczyn neurologicznych oraz częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego [92,93]. Wystarczające jest monitorowanie stanu ogólnego matki (ciśnienie tętnicze, tętno, liczba oddechów na minutę oraz odruchów ścięgniastych) oraz przy specjalnych wskazaniach monitorowanie stężenia wapnia i magnezu we krwi [78,91].

1.7. Zakończenie ciąży

Rokowanie dla przeżycia oraz wystąpienia powikłań u matki i noworodka zależy głównie od tygodnia ciąży, w którym doszło do pęknięcia błon płodowych. Z tego względu schemat postępowania zależny jest od tygodnia ciąży.

1.7.1. pPROM przed 23. tygodniem ciąży

To powikłanie dotyczy około 0,4% ciąż [94,95]. W analizie losów noworodków z ciąż powikłanych pPROM przed 24. tc. do wypisu ze szpitala przeżyło w zależności od źródeł 26–79,2% [96,97] dzieci, z czego u 48,7–63,2% [97,98] wystąpiły poważne powikłania zdrowotne, do których zalicza się hipoplazję płuc, BPD, krwawienia dokomorowe 3. i 4. st. oraz leukomalację okołokomorową. W przypadku pPROM w zakresie 20.–24. tc. śmiertelność poporodowa wynosiła 51%. W grupie noworodków, które przeżyły, był dłuższy czas od momentu odpłynięcia płynu owodniowego do porodu oraz, co za tym idzie, wyższy wiek ciążowy w momencie porodu.

W pozostałych badaniach przeprowadzonych w tym okresie ciąży śmiertelność i chorobowość noworodków była na porównywalnym poziomie, w zależności od tego, jakie dokładnie było przyjęte kryterium wieku ciążowego [19,95,99–101].

Wystąpienie pPROM przed 23. tc. wiąże się dodatkowo z wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań u matki tj. infekcji wewnątrzmacicznej, zapalenia błon płodowych, tkanek łożyska, endometrium, krwotoku poporodowego, zakażenia uogólnionego, powikłań zakrzepowo-zatorowych, konieczności hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej oraz zakażenia uogólnionego. Porównując postępowanie wyczekujące

z zakończeniem ciąży, odsetek tych powikłań wynosił odpowiednio 60,2% vs. 33% [102]. W innych badaniach odsetek powikłań matczynych szacowany jest na 14%–30% [75,95].

Wszystkie dane medyczne powinny zostać przedstawione pacjentce i jej rodzinie podczas konsylium położniczo-neonatologicznego. Oceniona powinna zostać sytuacja położnicza, stan płodu oraz rokowanie dla dziecka. O ile nie ma przeciwwskazań medycznych, można zastosować postępowanie wyczekujące. Pacjentka na bieżąco powinna być informowana o sytuacji medycznej i współuczestniczyć w procesie decyzyjnym [78].

1.7.2. 24.–33. + 6. tydzień ciąży

Śmiertelność w tym wieku ciążowym znacząco się obniża do 5,5–13,9% [103–105]. Jest ona dalej wyższa niż w grupie wcześniaków z ciąż niepowikłanych pPROM (7,4% vs. 5,9%) [106]. Na tym etapie ciąży, jeżeli nie ma przeciwwskazań, należy przyjąć postępowanie wyczekujące. Indukcja porodu, o ile nie ma objawów infekcji wewnątrzmacicznej, nie jest wskazana ze względu na wysokie ryzyko powikłań wcześniactwa. Pacjentka powinna mieć podany kurs antybiotykoterapii, sterydoterpii oraz przed 32. tc. neuroprotekcji [18,78].

1.7.3. 34.– 36. +6. tydzień ciąży

Indukcja porodu nie jest wskazana ze względu na duże ryzyko zaburzeń oddychania u noworodka. Ciąża powinna być kontynuowana, o ile nie ma objawów zagrożenia zdrowia matki i zaburzenia dobrostanu płodu [18,78].

1.8. Monitorowanie

1.8.1. Rozpoznanie infekcji wewnątrzmacicznej

Kliniczne objawy rozpoczynającej się infekcji wewnątrzmacicznej to: wzrost temperatury ciała ($>38^{\circ}\text{C}$), leukocytoza (>15 tys./ml), matczyna tachykardia (>100 uderzeń/min.), płodowa tachykardia (>160 uderzeń/min.), tkliwość mięśnia macicy oraz nieprawidłowy zapach płynu owodniowego. W celu postawienia rozpoznania powinny być stwierdzone dwa z wyżej wymienionych objawów.

Do parametrów oznaczanych we krwi w celu monitorowania ryzyka rozwoju infekcji wewnątrzmacicznej zaliczamy: liczbę leukocytów, białko ostrej fazy (c-reactive protein – CRP), a także prokalcytoninę. Wartość białych krwinek i CRP zwiększa się fizjologicznie w czasie ciąży i może być nieznacznie podwyższona. Natomiast stężenie

prokalcytoniny jest stałe i ciąża nie wpływa na wzrost jej wartości [107]. Czynniki te nie są specyficzne dla infekcji wewnątrzmacicznej i mogą świadczyć o innym stanie zapalnym w organizmie, ale do tej pory nie znaleziono innych możliwych do monitorowania czynników we krwi matki. W literaturze wymieniane są Il-6, Il-8 i TNF [108,109].

Według pracy Asadi i in. najlepszym parametrem w celu przewidywania zapalenia błon płodowych jest CRP [110]. Podobne wyniki otrzymano w innych badaniach [60,111]. Praca Oludag i in. wykazała, że poziom prokalcytoniny jest wyższy w grupie pacjentek z ciąż powikłanych pPROM i jest to parametr pozwalający przewidzieć wystąpienie zapalenia błon płodowych [112]. Dodatkowo zauważono, że poziom prokalcytoniny u matki pozwala przewidzieć występowanie infekcji uogólnionej o wczesnym początku u noworodków [113].

W przeglądzie badań dotyczących skuteczności CRP, prokalcytoniny i Il-6 stwierdzono, że nie są to markery pozwalające z odpowiednią czułością i swoistością przewidzieć infekcję wewnątrzmaciczną, jednakże nie ma alternatywy dla tych oznaczeń [114]. Z tego względu najczęściej w piśmiennictwie jako kryteria rozpoznania infekcji przyjmuje się wymienione wyżej objawy kliniczne.

Łatwość pobrania i dostępność oznaczenia markerów z krwi, zwłaszcza CRP, powoduje, że są szeroko stosowane w praktyce klinicznej. Większą czułość miałoby badanie płynu owodniowego. Jednakże jest to badanie inwazyjne, co ogranicza jego stosowanie. [114]

1.8.2. Ocena dobrostanu płodu

1.8.2.1. Ocena ruchów płodu

Ocena ruchów płodu jest parametrem subiektywnym, jednakże zaobserwowanie przez matkę zmiany aktywności płodu powoduje konieczność wdrożenia szczegółowej diagnostyki i może być pierwszym sygnałem zaburzenia dobrostanu płodu.

1.8.2.2. Kardiotokografia

Kardiotokografia (KTG) może być wykonywana w formie ciągłego monitorowania tętna płodu lub też w formie pojedynczych zapisów. Nie wykazano, że stały zapis KTG zmniejsza ryzyko śmierci wewnątrzmacicznej ani chorobowości noworodkowej [115]. Dodatkowo jest on trudny technicznie do wykonania, zwłaszcza w ciążach powikłanych pPROM [116]. Większość zgonów wewnątrzmacicznych ma miejsce w ciągu pierwszych 96 godzin, dlatego można rozważyć ciągłe monitorowanie

przez ten okres, a następnie stosować monitorowanie w postaci pojedynczych zapisów KTG kilkakrotnie w ciągu doby [115].

W grupie płodów z ciąż powikłanych pPROM stwierdzono wyższy rytm podstawowy ($145,59 \pm 9,68$ vs. $139,3 \pm 8,78$), jednakże klinicznie różnica ta nie była znacząca. Dodatkowo zaobserwowano większą liczbę deceleracji powyżej 20 uderzeń na minutę ($0,37 \pm 0,88$ vs. $0,03 \pm 0,17$) i obecne były dłuższe epizody o niższej zmienności krótkotrwałej ($8,52 \pm 11,1$ vs. $2,85 \pm 4,8$) niż w grupie kontrolnej [117].

W zapisie KTG płodów z ciąż powikłanych infekcją wewnątrzmaciczną zaobserwowano mniejszą zmienność krótkoterminową 5,25 vs 6,62 ms, $p=0,009$. Parametr ten może być przydatny w ocenie zwiększonego ryzyka rozwoju infekcji o wczesnym początku u noworodków z ciąż powikłanych pPROM [118].

1.8.2.3. Badanie ultrasonograficzne

1.8.2.3.1. Profil biofizyczny

Profil biofizyczny (biophysical profile – BPP) jest jedną z metod oceny dobrostanu płodu. Łączy w sobie ultrasonografię z kardiokografią. Ocenia się ruchy płodu, ruchy oddechowe, napięcie mięśniowe, ilość płynu owodniowego oraz obecność akceleracji w KTG [119]. Podane elementy ocenia się przez 30 minut trwania badania. Za różne komponenty profilu biofizycznego odpowiadają inne struktury w ośrodkowym układzie nerwowym płodu. W sposób pośredni możemy ocenić upośledzenie funkcji poszczególnych ośrodków [120]. Zmodyfikowany profil biofizyczny pozwala na szybszą ocenę, ponieważ składa się z analizy zapisu KTG i objętości płynu owodniowego.

Kivikoski i in. porównywali ruchy oddechowe płodów w ciążach z pPROM i z zachowanymi błonami płodowymi. W ciążach powikłanych ruchy te występowały u 65% płodów w porównaniu z 90% w ciążach prawidłowych [121]. Podobne wnioski przedstawiono w pracy Roberta i in. [122]. Zaobserwowano korelację profilu biofizycznego z występowaniem infekcji matczynej i noworodka, ale tylko, jeżeli był on oceniany do 24 godzin przed porodem [123]. W metaanalizie prac wykazano związek niższej punktacji w ocenie profilu biofizycznego z występowaniem infekcji po porodzie. Podkreślono zróżnicowanie w metodzie rozpoznawania infekcji i brak randomizacji w badaniach [120]. Trzy inne badania nie wykazały takiego związku [124–126]. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że przydatność BPP do oceny ryzyka infekcji nie została potwierdzona.

1.8.2.3.2. Ocena przepływów obwodowych

Poza oceną profilu biofizycznego pacjentki z ciąż powikłanych pPROM powinny być monitorowane poprzez ocenę przepływów obwodowych u płodu z użyciem Dopplera pulsacyjnego. Zauważono, że w grupie pacjentek z podejrzeniem infekcji wewnątrzmacicznej indeks pulsacji w tętnicy pępkowej był wyższy niż w grupie bez tego rozpoznania, jednakże ciągle w granicy wartości prawidłowych. W pracy tej nie oceniano przepływu w tętnicy środkowej mózgu i CPR (ang. Cerebral-Placental Ratio – wskaźnik mózgowo-łożyskowy) – wskaźnik mózgowo-łożyskowy) u wszystkich pacjentek, a jedynie w momencie rozpoznania zaburzenia wzrastania u płodu. Parametry ultrasonograficzne nie były przydatne do predykcji stanu noworodka [127]. Zaobserwowano, że u płodów, które po porodzie w badaniu histopatologicznym łożyska miały rozpoznany stan zapalny podwyższony był stosunek fali skurczowej do rozkurczowej tętnicy pępkowej [128]. Nie wykazano przydatności oceny przepływu w tętnicach macicznych w predykcji powikłań położniczych oraz przewidywaniu stanu noworodka po porodzie [129,130].

1.8.2.3.3. Ocena błon płodowych i płynu owodniowego

Zaobserwowano, że echogeniczność błon płodowych koreluje z czasem trwania odpływania płynu owodniowego. Wzrost echogeniczności błon może być związany z toczącym się procesem zapalnym, podczas którego zmniejsza się w nich zawartość wody, zachodzi degradacja kolagenu, a także zwiększona jest produkcja białek prozapalnych. Obecność hiperechogenicznych błon płodowych sześciokrotnie zwiększa ryzyko porodu w ciągu 72 godzin [131]. Małowodzie związane jest z krótszym czasem trwania ciąży od momentu odpłynięcia płynu owodniowego [132]. U pacjentek z pPROM, u których występowało ciężkie małowodzie (MVP <1 cm), poród miał miejsce we wcześniejszym wieku ciążowym w porównaniu z grupą, gdzie wartość MVP >1 cm [133]. Stwierdzono, że wartość parametru AFI <5 cm, a także długość szyjki macicy <2 cm znacznie zwiększają ryzyko porodu w ciągu 7 dni [134].

Ilość płynu owodniowego wpływa też na przepływy obwodowe. Wykonanie amniotomii w przypadku ciężkiego małowodzia spowodowanego przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego obniżało indeks pulsacji w przewodzie żylnym i tętnicy pępkowej [135].

1.9. Powikłania

1.9.1. Powikłania płodowe

Śmiertelność i chorobowość noworodków urodzonych z ciąż powikłanych pPROM zależy głównie od tygodnia ciąży, kiedy nastąpiło odpływanie płynu owodniowego i w którym odbył się poród. Wyniki przedstawione w badaniach naukowych zależą przede wszystkim od tego, które tygodnie ciąży były brane jako kryterium włączenia.

1.9.1.1. Powikłania płucne

Ruchy oddechowe płodu połączone z rytmicznymi skurczami przepony zapewniają równowagę między produkcją a usuwaniem płynu produkowanego przez pęcherzyki płucne. Są kluczowe dla prawidłowego rozwoju płuc [136]. Ta teoria została udowodniona w badaniach na zwierzętach, gdzie uszkodzono nerw przeponowy, co zaburzało ruchy oddechowe i prowadziło do nieprawidłowości w dojrzewaniu płodowego układu oddechowego [126]. Drugim istotnym elementem dla prawidłowego rozwoju płuc płodu jest przestrzeń dla wzrostu klatki piersiowej, możliwość jej rozszerzania się oraz odpowiednia ilość płynu owodniowego umożliwiająca rozciąganie rozwijających się dróg oddechowych [137]. Oba te mechanizmy mogą być zaburzone w ciążach powikłanych pPROM, co wynika ze zmniejszonej objętości płynu owodniowego i wyższego ciśnienia wewnątrzmacicznego połączonego z uciskiem ścian macicy na płodową klatkę piersiową [137, 138]. Małowodzie może przyczyniać się do zmniejszenia ilości produkowanych w płucach czynników wzrostu, w ten sposób zaburzać ich rozwój [139]. W badaniach na modelach zwierzęcych udowodniono ograniczenie transkrypcji genu dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF), będącego istotnym białkiem biorącym udział w dojrzewaniu płuc. Ograniczenie jego transkrypcji związane było z mniejszą masą płuc i ilością pęcherzyków płucnych [140].

U płodów z ciąż powikłanych pPROM zaobserwowano upośledzenie rozwoju tkanki łącznej występującej w pęcherzykach płucnych, co prowadzi do osłabienia ich ścian, zwiększające ryzyko uszkodzenia na skutek wentylacji mechanicznej. Do utrudnienia wymiany gazowej przyczyniają się także deficyty surfaktantu [141].

W ciążach powikłanych pPROM może dochodzić też do rozwoju infekcji wewnątrzmacicznej. W zależności od źródła i przyjętych kryteriów diagnostycznych jej częstość określana jest na 14,6–48,4% [142–144]. Udowodniono, że proces infekcyjny uszkodza mikrokrażenie oraz pęcherzyki płucne. Podczas zakażenia, między 1. a 4. dniem

od pojawienia się toksyn bakteryjnych, zmniejsza się ekspresja wielu cytokin i czynników odpowiedzialnych za rozwój płuc [145]. Dodatkowo proces zapalny prowadzi do pogrubienia ścian pęcherzyków płucnych, zwiększenia ich rozmiaru i zmniejszenia liczby [146]. Często pPROM jest przyczyną porodu przedwczesnego, prowadząc do zatrzymania prawidłowego rozwoju płuc w jego najważniejszym momencie, czyli w fazie kanalikowej trwającej do 28. tc. [141]. Wyżej wymienione mechanizmy tłumaczą, dlaczego powikłania płucne występują częściej u noworodków w ciążach powikłanych pPROM w porównaniu z wcześniakami, u których nie doszło do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (32,8 vs. 26,4%, $p=0,006$). W przypadku pPROM przed 24. tc. różnica ta była jeszcze wyższa (62,8% vs. 22,8% w grupie kontrolnej) [147–151].

Długofalowe badanie porównujące losy dzieci w wieku 10 lat z ciąż powikłanych pPROM z grupą wcześniaków z ciąż niepowikłanych pPROM wykazało, że w pierwszej grupie wyniki badania spirometrycznego świadczyły o zwężeniu drobnych oskrzeli, ale nie o zmniejszonej powierzchni oddechowej płuc. Wyższe było też ciśnienie w krążeniu płucnym [152].

1.9.1.1.1. Hipoplazja płuc

Najpoważniejszym powikłaniem dotyczącym układu oddechowego jest hipoplazja płuc (ang. pulmonary hypoplasia – PH). W zaburzeniu tym występuje niedorozwój drobnych gałęzi oskrzeli, niedojrzałość tkanki płucnej i zaburzenia w rozwoju unaczynienia. Prowadzi to do ograniczenia zdolności do prawidłowego oddychania i wymiany gazowej. Jest najczęściej spowodowane niepełnym rozwojem płuc w okresie prenatalnym na skutek kompresji przez inne struktury w wyniku wad anatomicznych lub jako skutek małowodzia [153]. Hipoplazja płuc może prowadzić do ciężkiej niewydolności oddechowej u noworodka. W badaniu patomorfologicznym widoczne jest zmniejszenie stosunku masy płuc do masy ciała (poniżej 0,015) [154], mniejsza ilość płucnego DNA oraz liczba pęcherzyków płucnych [155]. Nieprawidłowości związane są także z rozwojem unaczynienia płuc, niedorozwojem naczyń w pęcherzykach płucnych i pogrubieniem ich mięśniówki [156].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka hipoplazji płuc jest tydzień ciąży, w którym odpłynął płyn owodniowy i czas trwania odpływania płynu owodniowego. Częstość tego powikłania w przypadku pęknięcia błon płodowych w drugim trymestrze szacowana jest między 18–28%, obniża się wraz z zaawansowaniem ciąży, wynosząc 50% w 19. tc.

i 10% w 25. tc. [157]. Po 26. tc. nie postawiono takiego rozpoznania [158–161]. Śmiertelność w przypadku PH wynosi około 70% [162].

Drugim istotnym czynnikiem jest ilość płynu owodniowego. Zaobserwowano, że rozwój płuc zatrzymuje się w momencie, kiedy nastąpiło ciężkie małowodzie ($AFI < 1$ cm). Jeżeli do pPROM i do ciężkiego małowodzia doszło w 21. tc., a poród odbył się w 30. tygodniu, to płuca będą ekstremalnie niedojrzałe. Jeżeli jednak dojdzie do kumulacji płynu i jego ilość zwiększy się, rozwój płuc będzie postępował mimo pPROM [141]. Udowodniono, że indeks $AFI < 5$ cm predysponuje do rozwoju PH [159, 163]. Podjęto próby zapobieganiu hipoplazji płuc, polegające na fetoskopowym złożeniu balonu do tchawicy płodu, jeżeli do odpłynięcia płynu owodniowego doszło na wczesnym etapie ciąży (< 20 . tc.). Opisane są pojedyncze takie interwencje, noworodki po porodzie nie rozwinęły poważnych powikłań płucnych. Metoda ta wymaga dalszych badań [164, 165].

1.9.1.1.2. Hipoplazja płuc u noworodka a prenatalne badanie USG i echokardiograficzne

W badaniu ultrasonograficznym, w obrazowaniu 2D możliwa jest ocena ryzyka rozwoju PH. Najczęściej stosowana jest ocena obwodu klatki piersiowej (thoracic circumference – TC), stosunek obwodu klatki piersiowej do obwodu brzucha (thoracic circumference/abdominal circumference ratio TC:AC) oraz pole powierzchni płuc (lung area – LA). Pole powierzchni płuc mierzone jest poprzez ich ręczne obrysowanie na obrazie, w którym widoczny jest obraz 4 jam serca. Zaobserwowano, że LA koreluje z nieprawidłową masą płuc, natomiast stosunek TC/AC ze współczynnikiem masy płuc do masy ciała w badaniu patologicznym [166].

Aby odnieść wartość LA do wielkości płodu, wymyślono parametr LHR (lung-head ratio), w którym pole powierzchni płuc odnosi się do obwodu głowy. Jego wartość w przewidywaniu PH jest udowodniona w przypadku przepukliny przeponowej [167]. Zaobserwowano, że pole powierzchni płuc zmierzone w technice 2D poniżej 2 odchyleń standardowych pozwala przewidzieć hipoplazję płuc u noworodka.

Pomiarem niezależnym od wieku ciążowego jest parametr o/e LHR (observed to expected – LHR) [168]. Zaobserwowano, że całkowity o/e LHR (0.78 [95% CI: $0.51–1$]) może być przydatny w przewidywaniu hipoplazji płuc, gdy pPROM występuje przed 24. tc. [169].

Zmiany spowodowane pPROM w rozwoju naczyń płucnych mogą być widoczne w trakcie oceny przepływów w płucnym łożysku naczyniowym w badaniu kolorowym Dopplerem. Możliwa jest ocena przepływu w tętnicach płucnych i ich rozgałęzieniach na tętnice płatowe. Parametrem mogącym wskazywać na duże ryzyko rozwoju letalnego nadciśnienia płucnego jest prędkość maksymalna oraz prędkość końcoworozkurczowa w proksymalnym odcinku tętnic płucnych [170]. Dodatkowo stwierdzono, że wartość PI (ang. Pulsatility Index- wskaźnik pulsacji) w obwodowych tętnicach płucnych była wyższa w grupie pPROM niż w grupie kontrolnej [171]. Porównując grupę, która rozwinęła PH po urodzeniu, z noworodkami, które nie miały tego powikłania, stwierdzono, że w pierwszej grupie wartość PI rośnie z czasem trwania ciąży, natomiast w drugiej grupie ta wartość maleje. Świadczy to o tym, że u płodów z hipoplazją płuc z czasem trwania odpływania płynu owodniowego wzrasta opór naczyniowy w krążeniu płucnym [171, 172].

1.9.1.1.3. Zespół zaburzeń oddychania (ang. respiratory distress syndrome – RDS)

Jest to jednostka chorobowa, często spotykana u wcześniaków urodzonych <30 tc. wynikająca z niedoboru surfaktantu. Efektem niedoboru tego czynnika jest nieprawidłowość w układzie oddechowym wynikająca z niewystarczającego przekształcenia się płodowego układu oddechowego w układ oddechowy noworodka. Kryteria diagnostyczne to ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) <50 mmHg podczas oddychania powietrzem, centralna sinica podczas oddychania powietrzem, konieczność suplementacji tlenem, aby uzyskać $PaO_2 > 50$ mmHg, jak również obraz „matowej szyby” w badaniu RTG płuc [173].

Zaobserwowano, że ta jednostka chorobowa częściej występuje w grupie noworodków z ciążą pPROM w porównaniu z wcześniakami bez tego powikłania [174]. Częstość jego występowania szacowana jest na 30–37% i także zależy od tygodnia ciąży, kiedy wystąpiło pPROM, oraz wieku ciążowego w momencie porodu. Przed 24. tc. ryzyko wystąpienia RDS wynosi 78,7% [100], przed 27. tc. 37% [175], w przedziale 29.–32. tc. 27,7%, powyżej 32. tc. 5,6% [176].

1.9.1.1.4. Zespół zaburzeń oddychania a płodowe badanie USG i echokardiograficzne

W grupie noworodków z rozpoznaniem po porodzie RDS zaobserwowano w płodowym badaniu echokardiograficznym niższą wartość stosunku czasu narastania prędkości maksymalnej w tętnicy płucnej do czasu wyrzutu (At/Et acceleration

time/ejection time) w porównaniu z grupą kontrolną ($0,3 \pm 0,042$ vs. $0,39 \pm 0,068$ $p < 0,001$). Wartość tego parametru $> 0,327$ miała specyficzność 77,1% i czułość 90,9% w przewidywaniu RDS [177]. Podobnie w pracach Guan i in. oraz Moety i in. zauważono niższą wartość At/Et w grupie, u której wystąpiło powikłanie w postaci RDS. Dodatkowo w badaniach tych zauważono niższą wartość prędkości maksymalnej, wyższy indeks pulsacji i oporu w tętnicy płucnej w grupie płodów, które rozwinęły RDS, w porównaniu z tymi, u których nie było tego powikłania [178, 179]. Te dane z badania echokardiograficznego wskazują, że płody, które po urodzeniu rozwijają RDS, mają wyższy opór naczyniowy i ciśnienie krwi w łożysku płucnym, natomiast przepływ krwi przez płuca jest zmniejszony [178].

Zaobserwowano, że dołączenie do pojemności płuc dodatkowego parametru indeksu oporu w tętnicy płucnej zwiększa czułość tej metody. W płodowym badaniu echokardiograficznym u pacjentów, którzy rozwinęli RDS po porodzie opór płucny był wyższy [180].

Nie zaobserwowano różnicy w przepływach w głównych gałęziach tętnic płucnych (indeks pulsacji – PI i indeks oporu – RI), porównując płodowe badanie echokardiograficzne u noworodków, które rozwinęły po porodzie RDS, z grupą, która nie miała tego powikłania. Podobnie nie odnotowano wpływu podania sterydów (betametazonu) na przepływ w krążeniu płucnym [181].

1.9.1.1.5. Dysplazja oskrzelowo-płucna

Dysplazja oskrzelowo-płucna (Bronchopulmonary dysplasia – BPD) definiowana jest jako zależność od tlenu u noworodka mającego 36 tygodni wieku ciążowego [182].

Przyczyną BPD jest konieczność wsparcia oddechowego, głównie wentylacji mechanicznej. Niewydolność oddechowa wynika z uszkodzenia płuc spowodowanego wcześniactwem, wpływem czynników infekcyjnych wywołanych wewnątrzmacicznym procesem zapalnym [173, 183] oraz uciskiem na klatkę piersiową uniemożliwiającym prawidłowe rozciąganie płuc powodowanym przez małowodzie [184]. Dodatkowo podkreśla się predyspozycje genetyczne do rozwoju tego powikłania, co udowodniono na populacji ciąż bliźniaczych [185], a także wykazano zmienność głównie w genach odpowiedzialnych za rozwój płuc pacjentów którzy rozwinęli BPD po urodzeniu [186, 187].

W badaniu histopatologicznym obserwuje się zmniejszenie liczby pęcherzyków płucnych i zwiększenie ich rozmiaru spowodowane nieprawidłowym podziałem.

Dodatkowo widoczne jest zwiększenie się ilości tkanki łącznej, które jest proporcjonalna do ciężkości i czasu trwania zaburzeń oddychania [188]. Obserwowane też są zaburzenia w tworzeniu się mikrokrażenia płucnego.

Zaobserwowano, że BPD występuje częściej w grupie noworodków z ciąż powikłanych pPROM przed 25. tc. w porównaniu z grupą dzieci z ciąż powikłanych porodem przedwczesnym bez przedłużonego odpływania płynu owodniowego (47.8% vs. 60.2%, $p < 0,05$) [149, 150].

Częstość tego powikłania zależy także od tygodnia ciąży, kiedy wystąpił pPROM i wynosi przed 24. tc. 84,4% [189], przed 25. tc. 49,5% [190] przed 27. tc. 17% [175]. Według innej pracy po 25. tc. powikłanie to występowało u 10,1% dzieci [190].

U noworodków, które rozwinęły BPD, w popłuczynach oskrzelowych stwierdzono podwyższone stężenie mediatorów stanu zapalnego. Mediatory te powodują przesiek białek osocza z mikrokrażenia płucnego do przestrzeni powietrznej pęcherzyka, co może prowadzić do inaktywacji surfaktantu i rozwoju stanu zapalnego [191].

1.9.1.1.6. Dysplazja oskrzelowo-płucna a płodowe i noworodkowe badanie echokardiograficzne

W badaniu echokardiograficznym u noworodków, które rozwinęły BPD, częściej obserwowano niedomykalność zastawki trójdzielnej (40% vs. 0%) oraz miały wyższą wartość indeksu sprawności miokardium prawej komory (Myocardial Performance Index – MPI – Tei indeks) (0.33 ± 0.03 vs. 0.25 ± 0.03 $<0,001$), co świadczyło o gorszej funkcji prawej komory wynikającej z wyższego oporu naczyniowego w krążeniu płucnym [192]. Podobne wnioski wynikały z pracy Bokinieć i in., gdzie istotnie wyższa wartość MPI widoczna była w grupie noworodków z ciężkim BPD [193].

1.9.1.1.7. Nadciśnienie płucne

Przetrwale nadciśnienie płucne noworodka (Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn – PPHN) to złożona jednostka chorobowa, w której występuje wysoki opór w krążeniu płucnym, nie obniża się u noworodka i prowadzi do niewydolności oddechowej.

Klinicznie objawia się sinicą i niereagującą na suplementację tlenem hipoksją. W związku z wysokim oporem naczyniowym w krążeniu płucnym krew mija płuca poprzez połączenia płodowe: przewód tętniczy i otwór owalny, czego skutkiem jest różnica saturacji między przedprzewodowym i zaprzewodowym poziomem nasycenia tlenem $> 10\%$ [194]. Złotym standardem w diagnostyce i monitorowaniu leczenia PPHN

jest badanie echokardiograficzne. W badaniu tym można stwierdzić prawo-lewy lub obustronny przepływ w połączeniach płodowych (drożny przewód tętniczy lub otwór owalny), spłaszczenie lub wychylenie w lewo przegrody międzykomorowej, niedomykalność zastawki trójdzielnej oraz powiększenie prawej komory [195]. Gdy w badaniu echokardiograficznym wykonanym w 7. dobie życia stwierdzano cechy choroby naczyń płucnych tj. spłaszczenie zarysu ruchu przegrody międzykomorowej i poszerzenie prawej komory, noworodki częściej rozwijały dysplazję oskrzelowo-płucną i przetrwałe nadciśnienie płucne [196].

Częstość tego powikłania, podobnie jak innych powikłań płucnych, jest wyższa w grupie wcześniaków, jeżeli w ciąży doszło do pPROM (11,2% vs. 3,7%) [150]. Długi czas odpływania płynu owodniowego rozpoznano jako czynnik ryzyka jego rozwoju [151].

W płodowym badaniu USG u noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową zaobserwowano, że wielkość płuc (współczynniki o/e LHR) koreluje z ryzykiem wystąpienia PPHN po porodzie [197]. W grupie ciąż powikłanych pPROM nie sprawdzano takiej korelacji.

1.9.1.2. Powikłania infekcyjne

1.9.1.2.1. Infekcja wewnątrzmaciczna

Infekcja w przypadku pPROM może być przyczyną tego powikłania, ale także jego konsekwencją. Brak bariery w postaci worka owodniowego umożliwia inwazję bakteriom, które często kolonizują drogi rodne. Szacuje się, że przy braku profilaktyki antybiotykowej, może występować w 60% ciąż powikłanych pPROM [143]. Nie jest to jednoznaczna diagnoza jednostki chorobowej. Określa się w ten sposób różne manifestacje procesu zapalnego dotyczące komponenty matczynej lub płodowej albo obu z nich [198]. Jest to stan zapalny związany z inwazją bakteryjną do jamy macicy [199] i następową inwazją neutrofilów w łożysku [200].

Częstość występowania objawowej infekcji wewnątrzmacicznej szacowana jest między 14,6–48,4% w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych [100, 142, 201–203]. Zapalenie kosmówki i owodni w badaniu patomorfologicznym wstępuje w 2,2% ciąż powikłanych porodem przedwczesnym, a 20,2% jeżeli poród przedwczesny był dodatkowo poprzedzony pPROM [204].

W grupie noworodków z ciąż powikłanych infekcją wewnątrzmaciczną, potwierdzoną w badaniu histopatologicznym, stwierdzono wyższą chorobowość 53% vs.

34% niż w grupie bez tego powikłania. Poszczególne powikłania też występowały częściej w grupie ze stanem zapalnym: konieczność intubacji (22% vs. 9%), RDS (37% vs. 20%), BPD (13% vs. 2%) i infekcja noworodka o wczesnym początku (11% vs. 1%) [202]. Podobne wyniki dotyczące wyższej chorobowości noworodków z cięż powikłanych infekcją przedstawiane były w innych badaniach [205].

1.9.1.2.2. Infekcja wewnątrzmaciczna a płodowe badanie ultrasonograficzne

Ze względu na wpływ rozwijającej się infekcji wewnątrzmacicznej na stan noworodka oraz trudności w jej zdiagnozowaniu w czasie trwania ciąży, poszukiwane są markery w badaniu ultrasonograficznym, które wskazywałyby na ten proces.

Zaobserwowano, że u płodów grasica jest w pełni wykształcona już w 18. tc. Stwierdzono, że w momencie wystąpienia płodowego zespołu odpowiedzi zapalnej (ang. fetal inflammatory response syndrome – FIRS) następuje mobilizacja komórek układu odpornościowego z grasicy na obwód, co prowadzi do zmniejszenia jej rozmiaru. Zmniejszenie wymiaru poprzecznego grasicy można zaobserwować u płodów z cięż powikłanych pPROM i koreluje ono z rozpoznaniem zapalenia kosmówki i owodni w badaniu histopatologicznym łożyska po porodzie [206, 207] oraz występowaniem infekcji o wczesnym początku u noworodka [208].

1.9.1.2.3. Infekcja uogólniona o wczesnym początku

Infekcja uogólniona noworodka o wczesnym początku (ang. Early onset sepsis – EOS) rozpoczyna się w ciągu pierwszych 72 godzin życia. Związana jest najczęściej z transmisją wertykalną bakterii w czasie porodu albo wywołana jest zakażeniem bakteryjnym powstającym w trakcie trwania ciąży poprzez inwazję mikroorganizmów drogą wstępującą. Definiowana jest poprzez uzyskanie dodatniego wyniku posiewu z krwi lub stwierdzenia u noworodka wrodzonego zapalenia płuc. Wrodzone zapalenie płuc diagnozowane jest na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badań obrazowych.

Do głównych czynników rozwoju tego powikłania zalicza się wcześniactwo, przedłużone odpływanie płynu owodniowego > 18 godzin oraz infekcję wewnątrzmaciczną [209]. Przedwczesne przerwanie błon płodowych umożliwia bakteriom zlokalizowanym w drogach rodnych inwazję do jamy owodni, prowadząc do zapalenia błon płodowych oraz predysponując do rozwoju EOS. Jego częstość w ciążach powikłanych pPROM szacowana jest na 5,4% – 10,5% [113, 203, 210].

1.9.1.3. Powikłania kardiologiczne

Niewydolność krążenia u noworodka rozpoznaje się w momencie nieadekwatnej perfuzji tkanek wynikającej z braku możliwości dostarczenia bogatej w tlen krwi do wszystkich komórek organizmu noworodka i konieczności zastosowania amin presyjnych. Udowodniono, że zmiany zachodzące w układzie oddechowym mogą wpływać na funkcję mięśnia sercowego [192, 193]. Dodatkowo zaobserwowano, że cytokiny prozapalne powstające w momencie infekcji wewnątrzmacicznej mogą uszkadzać bezpośrednio komórki miokardium [211].

1.9.1.3.1. Zmiany w płodowym badaniu echokardiograficznym w ciążach powikłanych pPROM

Zaobserwowano, że przedłużone odpływanie płynu owodniowego wpływa na funkcję płodowego układu krążenia. W pracy Romero i in. stwierdzono pogorszenie funkcji rozkurczowej obu komór serca, co było wyrażone jako wyższy stosunek prędkości napływu przez zastawkę trójdzielną i mitralną w fazie rozkurczu komory (fala E), do fazy skurczu przedsionków (fala A). Zmiany te dla lewej komory były jeszcze bardziej widoczne w grupie płodów, u których rozpoznano infekcję wewnątrzmaciczną na podstawie dodatniego posiewu płynu owodniowego [212]. W badaniu Di Naro i in. zaobserwowano, że u płodów z ciąż powikłanych pPROM i stwierdzoną w czasie amniopunkcji inwazją bakteryjną w płynie owodniowym gorsza jest zarówno funkcja skurczowa, jak i rozkurczowa obu komór, co było wyrażone wyższym indeksem funkcji miokardium (Tei indeks) [213]. Takie same obserwacje poczyniono na modelach zwierzęcych, gdzie podawano doowodniowo liposacharyd bakteryjny [211]. Podobnie wyższą wartość MPI dla lewej komory w ciążach powikłanych pPROM opisano w pracy Muller i in. (0.63 ± 0.13 vs. 0.51 ± 0.96 , $P = 0.007$) [214]. Odmienne wyniki przedstawiono w pracy Irani i in., gdzie nie wykazano zależności między wartością Tei indeksu a występowaniem infekcji wewnątrzmacicznej [215]. Kolejnym parametrem ocenianym w badaniu echokardiograficznym była grubość warstwy tkanki tłuszczowej na powierzchni nasierdza. Jest to warstwa hormonalnie czynna produkująca adipokiny, chemokiny i substancje biorące udział w odpowiedzi zapalnej. Zaobserwowano, że jej grubość jest zwiększona u płodów z ciąż powikłanych pPROM, w porównaniu z grupą kontrolną (1.28 ± 0.16 vs. 1.56 ± 0.18 p < 0,001). W tym samym badaniu oceniano MPI dla LV i także zauważono jego zwiększoną wartość w przypadku występowania pPROM (0.38 ± 0.49 vs. 0.47 ± 0.07 p < 0,001) [216].

1.9.2. Powikłania matczyne

Do powikłań matczynych pPROM zaliczane są: infekcja wewnątrzmaciczna, zapalenie błon płodowych i tkanek łożyska, zapalenie endometrium, krwotok poporodowy, zakażenie uogólnione, powikłania zakrzepowo-zatorowe, konieczności hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej oraz zakażenie uogólnione. W ciąży powikłanej pPROM jest też wyższe ryzyko wypadnięcia pępowiny i przedwczesnego oddzielenia łożyska.

1.10. Bezpieczeństwo stosowania ultradźwięków w czasie ciąży

Zgodnie ze stanowiskiem Międzynarodowego Towarzystwa Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii (ISUOG) uznaje się, że nie ma przeciwwskazań do stosowania w ciąży badania ultrasonograficznego w czasie rzeczywistym w prezentacji B-mode [217]. Istnieje zasada badania o akronimie ALARA (ang. As Low As Reasonably Achievable – tak krótko jak to jest niezbędne), która oznacza, że czas badania powinien być ograniczony, a badanie zakończone w momencie uzyskania niezbędnych informacji klinicznych. Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności w czasie wykonywania badania w I trymestrze ciąży. Nie stwierdzono niekorzystnego działania badania ultrasonograficznego na płód, o ile przestrzegane są zasady bezpieczeństwa jego wykonania [218].

Udowodniono, że ultradźwięki mogą wywołać w tkankach dwa efekty: termiczny i kawitacyjny. Pierwszy z nich polega na wzroście temperatury tkanek płodu na skutek absorpcji ultradźwięków, drugi na tworzeniu różnej wielkości pęcherzyków gazu w badanych tkankach [219]. Efektu kawitacyjnego nie udokumentowano u płodów ssaków [220]. Do monitorowania tych efektów służą dwa parametry: indeks termiczny (IT) i indeks mechaniczny (IM). Według wytycznych IT nie powinien przekraczać 1, a IM 1,9 [217, 221]. Aparaty ultrasonograficzne w czasie całego badania na ekranie wyświetlają wartość wyżej wymienionych indeksów i obowiązkiem osoby badającej jest takie dobranie parametrów badania, aby nie zostały one przekroczone.

2. Cele pracy

1. Ocena zmian zachodzących w przepływach obwodowych oraz układzie krążenia płodu w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego.
2. Ocena różnicy w parametrach echokardiograficznych pomiędzy grupą płodów z ciąż powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego a grupą kontrolną.
3. Ocena zmian zachodzących w układzie krążenia płodów z ciąż powikłanych pPROM w korelacji z czasem odpływania płynu owodniowego.
4. Ocena różnic w płodowym badaniu echokardiograficznym w ciążach z podejrzeniem infekcji wewnątrzmacicznej oraz bez tego powikłania.
5. Ocena wykorzystania badania echokardiograficznego płodu w przewidywaniu wystąpienia powikłań u noworodka.
6. Ocena wykorzystywania metody ultrasonografii czterowymiarowej (4D) do oceny funkcji prawej komory u płodów z ciąż powikłanych pPROM.

3. Material

3.1. Grupa badana

Do grupy badanej zakwalifikowano 46 pacjentek z rozpoznaniem przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego przed terminem porodu, hospitalizowanych w II Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Szpital Kliniczny im. Ks. Anny Mazowieckiej) w okresie 01.06.2017–24.12.2019 roku.

Kryterium włączenia do badania było rozpoznanie na podstawie badania przedmiotowego, podmiotowego oraz badań i testów dodatkowych przedwczesnego odpływania płynu owodniowego przed 34. tc. Wiek ciążowy ustalany był zgodnie z regułą Naegelego na podstawie daty ostatniej miesiączki oraz weryfikowany na podstawie badania ultrasonograficznego wykonanego w I trymestrze ciąży. Kryteria wyłączenia stanowiły: wady wrodzone, nieprawidłowy wynik kariotypu płodu, okres pomiędzy odpłynięciem płynu owodniowego a porodem poniżej 48 godzin.

Każda pacjentka, która spełniła kryteria włączenia, miała wykonywane badanie echokardiograficzne płodu, które było powtarzane w odstępie 7–10 dni. Łącznie w grupie badanej wykonano 86 badań, a 22 pacjentki miały więcej niż jedno badanie echokardiograficzne. Wszystkie badania zostały wykonane przez autorkę rozprawy początkowo pod nadzorem, a następnie samodzielnie.

3.2. Grupa kontrolna

Do grupy kontrolnej zostało włączonych 46 pacjentek z niepowikłanych ciąż pojedynczych, z prawidłową anatomią wewnątrzsercową oraz innych narządów. Wskazaniem do badania echokardiograficznego był wiek, obciążony wywiad rodzinny w kierunku chorób serca lub podejrzenie wady układu krążenia płodu (po wykluczeniu w czasie badania echokardiograficznego). Kryterium doboru był podobny wiek ciążowy w momencie badania (średni wiek ciążowy w grupie badanej w momencie ostatniego badania echokardiograficznego wynosił 29. tc., w grupie kontrolnej 28. tc., $p=0,11$) oraz brak chorób ogólnoustrojowych matki mogących wpływać na układ krążenia płodu tj. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, układowe choroby tkanki łącznej.

4. Metodyka

4.1. Aparat ultrasonograficzny

Badania echokardiograficzne i ultrasonograficzne płodów wykonywane były aparatem Philips Epiq 7 (Philips, Bothell, Washington, USA), z użyciem sond: convex o częstotliwościach 2–9 MHz i sektorowej o częstotliwościach 1–5 MHz. Stosowano ustawienia fabryczne do badań ultrasonograficznych i echokardiograficznych płodu z modyfikacjami autorki. Podczas każdego badania była stosowana zasada ALARA [218], czas badania był ograniczony do momentu uzyskania niezbędnych informacji klinicznych. Wartości indeksów termicznego i mechanicznego były poniżej 1. Badania nagrywano na dysk aparatu ultrasonograficznego i archiwizowano na dyskach zewnętrznych. Badania dopplerowskie wykonywano przy jak najmniejszym kącie padania ultradźwięków do badanej struktury, nie przekraczając 30°. Nie stosowano korekcji kąta.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na przeprowadzenie badania (w załączeniu). Każda pacjentka biorąca udział w badaniu podpisywała świadomą zgodę.

4.2. Analizowane dane

W celu uzyskania profilu demograficznego i klinicznego pacjentek zbierano następujące dane: wiek matki, liczba ciąż i poronień, choroby matki, występowanie czynników ryzyka pPROM, powikłania ciąży, tydzień ciąży w momencie wystąpienia pPROM, wyniki badań laboratoryjnych w czasie hospitalizacji, stosowane leczenie podczas hospitalizacji, podejrzenie występowania infekcji wewnątrzmacicznej, sposób porodu, wskazania do porodu drogą cięcia cesarskiego. Analizowano także losy noworodków z ciąż powikłanych pPROM tj. masa ciała w momencie porodu, punktacja w skali Apgar, konieczność stosowania wsparcia oddechowego, stosowane leki, wyniki badań mikrobiologicznych oraz badań obrazowych, rozpoznania powikłań okresu noworodkowego tj. infekcja o wczesnym początku, wrodzone zapalenie płuc, hipoplazja płuc, zespół zaburzeń oddychania, dysplazja oskrzelowo-płucna, niewydolność krążenia, a także czas pobytu w szpitalu z podziałem na pobyt w Oddziale Intensywnej Terapii i Oddziale Patologii Noworodka. Oceniano także wyniki badań histopatologicznych łożysk.

U każdego płodu z grupy badanej i kontrolnej wykonywane były następujące badania:

- badanie ultrasonograficzne z oceną biometrii i anatomii,
- badanie dopplerowskie z oceną przepływów w naczyniach obwodowych płodu (tętnica środkowa mózgu – middle cerebral artery – MCA, tętnica pępkowa – umbilical artery – UA, żyła pępkowa – umbilical vein – UV, przewód żylny – ductus venosus – DV) oraz tętnice maciczne matki prawa i lewa (uterine arteries – UtA),
- badanie echokardiograficzne płodu z oceną anatomii, funkcji i wydolności układu krążenia,
- badanie układu oddechowego płodu (pole powierzchni płuc, przepływ w tętnicach oraz żyłach płucnych).

4.2.1. Źródła analizowanych danych

Korzystano z następujących źródeł danych:

- wywiad zbierany w celu uzyskania wyżej wymienionych danych klinicznych od pacjentki,
- ankiety wypełniane przez pacjentki przed wykonaniem badania echokardiograficznego,
- historie chorób z pobytów pacjentek hospitalizowanych w Szpitalu Klinicznym im. Ks. Anny Mazowieckiej,
- historie chorób noworodków hospitalizowanych w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Szpital Kliniczny im. Ks. Anny Mazowieckiej),
- elektroniczna baza danych pacjentów Szpitala Klinicznego im. Ks. Anny Mazowieckiej (Clininet 6.3.61-8, UHC, Polska),
- historia choroby pacjentki przeniesionej ze Szpitala Klinicznego im. ks. Anny Mazowieckiej do Centrum Medycznego Żelazna Szpitala im. św. Zofii.

4.3. Schemat badania

4.3.1. Badanie ultrasonograficzne płodu

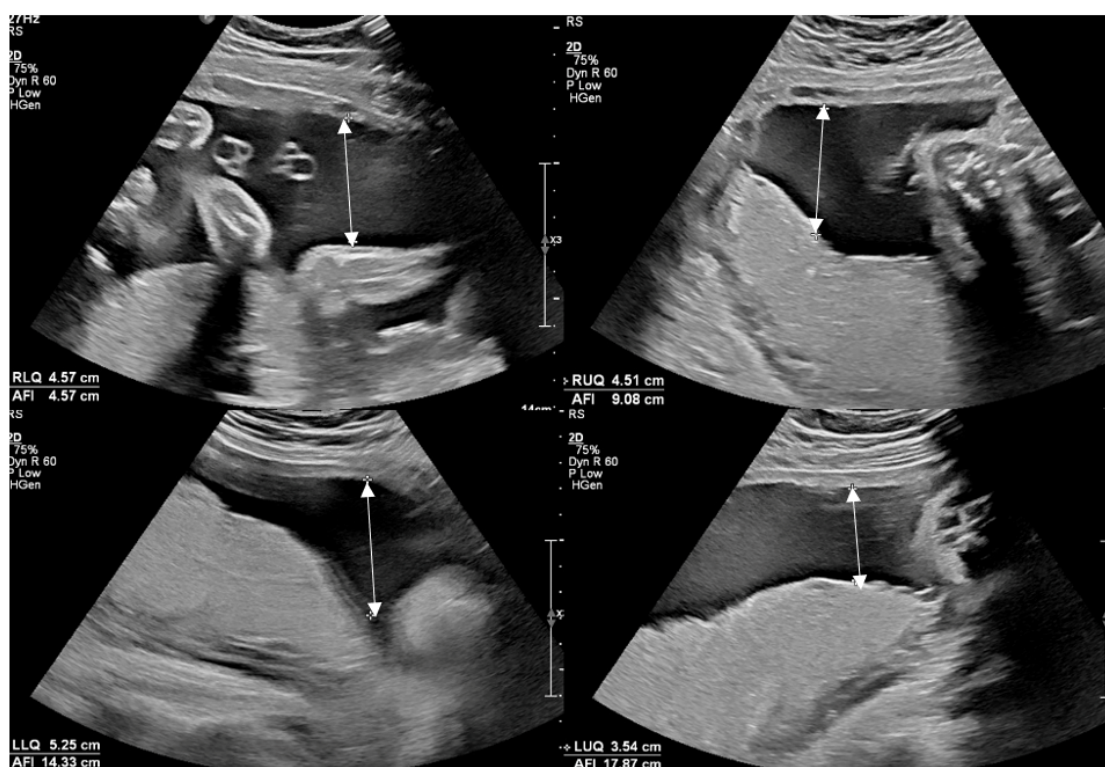
Badanie ultrasonograficzne wykonywane było zgodnie z wytycznymi Polskiego Stowarzyszenia Ginekologów i Położników (PTGiP) [222] oraz Międzynarodowego Towarzystwa Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii (ISUOG) [223,224].

4.3.1.1. Ocena szacowanej masy płodu

U każdego płodu w czasie badania oceniana była szacowana masa płodu (estimated fetal weight – EFW) według wzoru Hadlocka i in. z 1991 roku [225]. W skład wzoru wchodzi: obwód głowy (head circumference – HC), wymiar dwuciemienny głowy (biparietal diameter – BPD), obwód brzucha (abdomen circumference – AC) oraz długość kości udowej (femur length – FL). Obliczona wartość dla płodu odnoszona była dla norm dla wieku ciążowego i nanoszona na siatki centylowe [226].

4.3.1.2. Ocena ilości płynu owodniowego

W czasie badania oceniana była obecność wód poprzedzających oraz ilość płynu owodniowego z użyciem indeksu płynu owodniowego (amniotic fluid index – AFI). Zgodnie z zasadą oznaczenia dzielono brzuch ciężarnej na cztery kwadranty i w każdym z nich mierzono najszerszą warstwę płynu owodniowego w centymetrach w wymiarze przednio-tylnym, w przestrzeni nie zawierającej części drobnych płodu oraz pępowiny. Zmierzone wartości sumowano uzyskując parametr AFI [227] (Fot. 1).

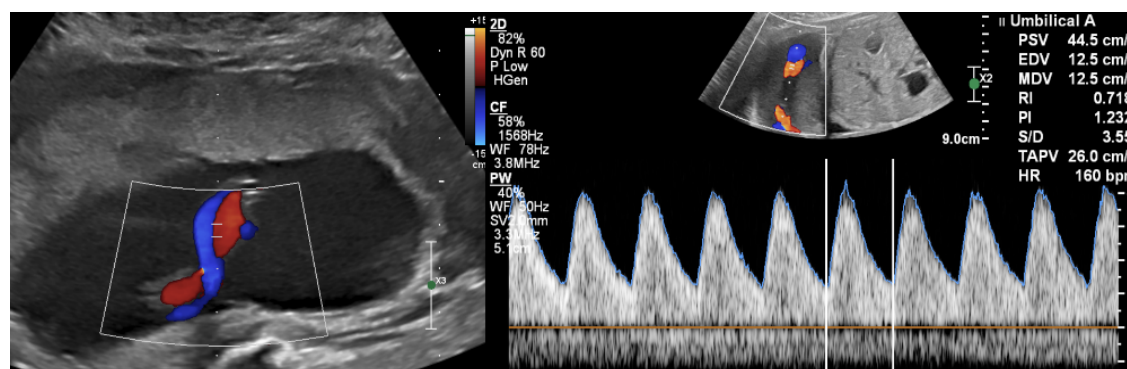


Fot. 1. Schemat pomiaru ilości płynu owodniowego (ang. Amniotic fluid index – AFI)

4.3.1.3. Badanie dopplerowskie przepływu krwi w naczyniach obwodowych płodu

4.3.1.3.1. Przepływ w tętnicy pępkowej (umbilical artery – UA) i żyły pępkowej (umbilical vein – UV)

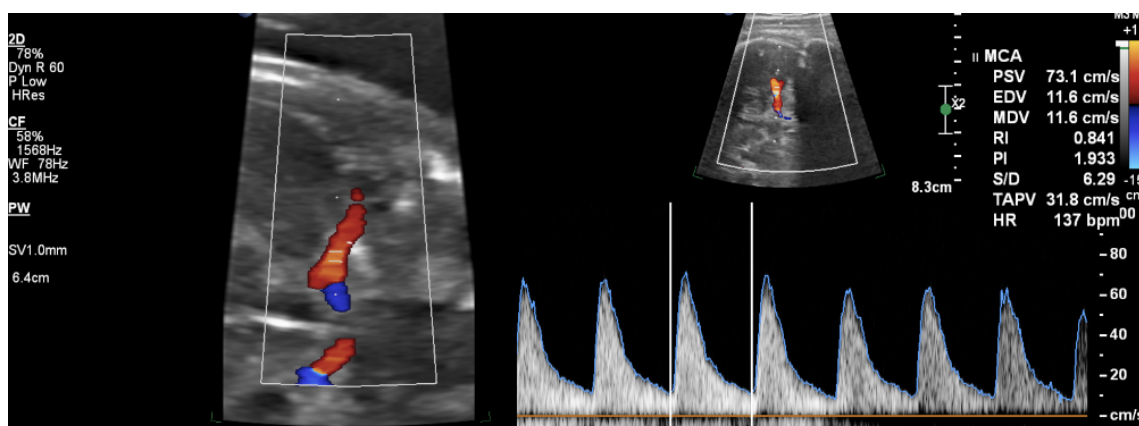
W celu oceny przepływu w tętnicy i żyły pępkowej znajdowano wolną pętlę pępowiny przy użyciu Dopplera znakowanego kolorem. Bramkę umieszczano tak, aby ocenić przepływ w obu naczyniach jednocześnie. Starano się, aby fale ultradźwiękowe przebiegały jak najbardziej równolegle do przebiegu naczyń i uzyskiwano spektrum przepływu. W tętnicy pępkowej analizowano spektrum przepływu i indeks pulsacji wyliczany ze wzoru: $(\text{prędkość skurczowa} - \text{prędkość rozkurczową} / \text{prędkość średnia})$ obliczany automatycznie przez aparat (Fot. 2). Wartości nanoszone były na siatki centylowe dla wieku ciążowego [228]. W żyły pępkowej oceniano spektrum przepływu (Fot. 2).



Fot. 2 Metoda pomiaru oraz spektrum przepływu w tętnicy pępkowej (ang. Umbilical Artery – UA) i żyły pępkowej (ang. Umbilical Vein – UV)

4.3.1.3.2. Przepływ w tętnicy środkowej mózgu (Middle Cerebral Artery – MCA)

Ocenę przepływu w tętnicy środkowej mózgu rozpoczynano od odnalezienia przy użyciu barwnej ultrasonografii dopplerowskiej koła tętniczego Willisa i odejścia tętnicy środkowej mózgu. Bramkę umieszczano w tętnicy bliższej głowicy w 1/3 jej długości, kąt insonacji wynosił $<10^\circ$ (Fot. 3). Oceniano spektrum przepływu, prędkość maksymalną i indeks pulsacji obliczony przez aparat ze wzoru $(\text{prędkość skurczowa} - \text{prędkość rozkurczowa} / \text{średnia prędkość})$. Uzyskane wartości nanoszono na siatki centylowe i odnoszono do wieku ciążowego [228,229].



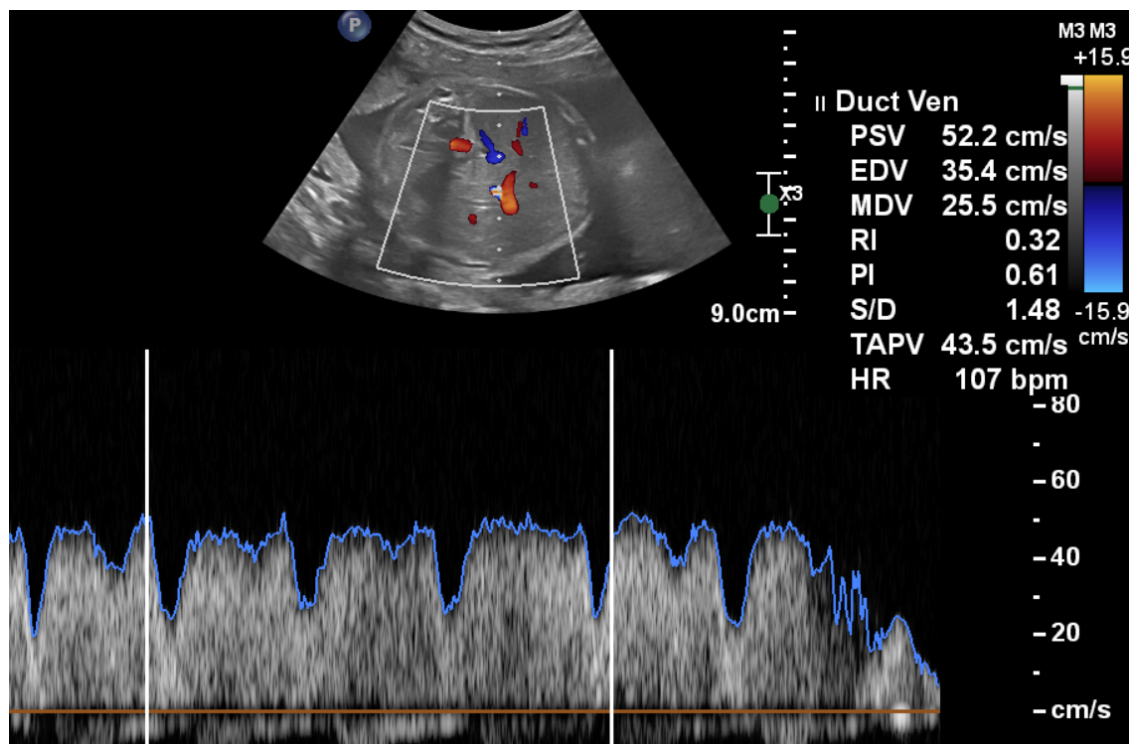
Fot. 3 Przepływ w tętnicy środkowej mózgu (ang. Middle Cerebral Artery – MCA) – metoda pomiaru i spektrum przepływu

4.3.1.3.3. Wskaźnik mózgowo-pępowinowy (cerebral-placental ratio – CPR)

CPR obliczany jest, dzieląc MCA PI przez UA PI i wynik jego nanoszony jest na siatki centylowe dla wieku ciążowego, wartość <5 percentyla uznawana jest za patologiczną. Parametr ten jest odzwierciedleniem redystrybucji tętniczej, która zachodzi podczas preferencyjnej perfuzji mózgu w odpowiedzi na hipoksemię płodu („brain sparing”) i koreluje z ciśnieniem parcjalnym tlenu u płodu [224].

4.3.1.3.4. Przepływ w przewodzie żylnym (ductus venosus – DV)

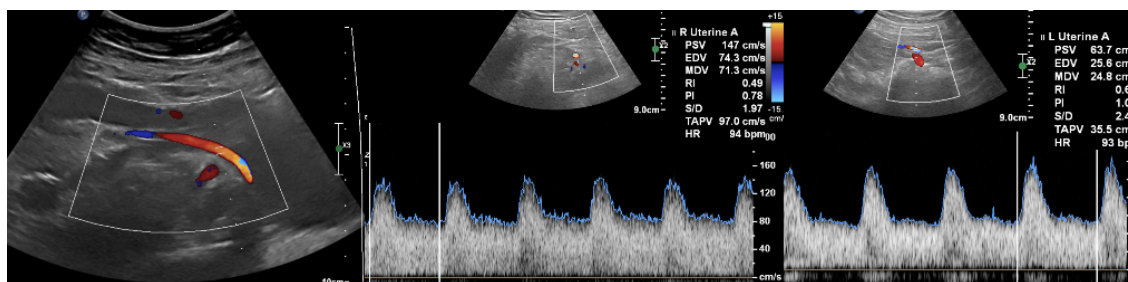
Przepływ w przewodzie żylnym uzyskiwano w przekroju poprzecznym przez brzuch płodu przy użyciu Dopplera znakowanego kolorem (Fot. 4). Analizowano spektrum przepływu oraz wyliczany przez aparat indeks pulsacji dla żył (ang. Pulsatility Vein Index – PIV) ze wzoru (prędkość skurczowa – prędkość w czasie skurczu przedsionków / prędkość średnia) i otrzymaną wartość nanoszono na siatki centylowe.



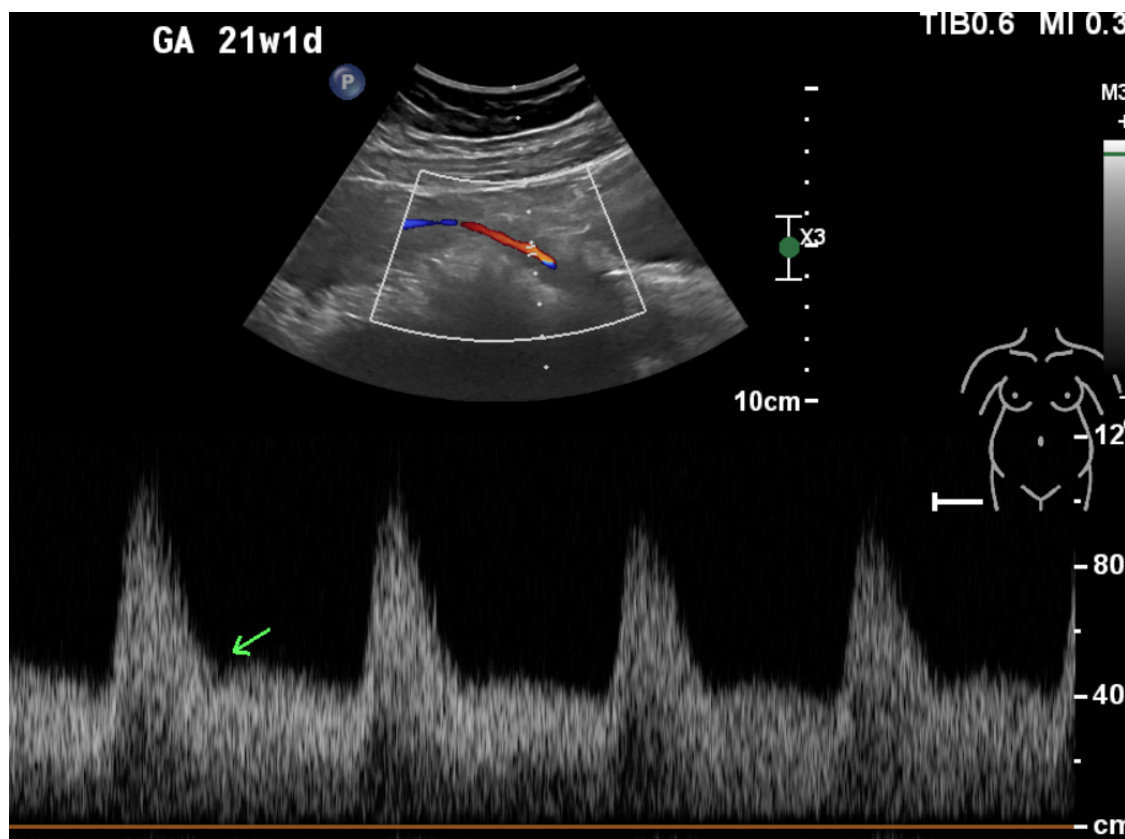
Fot. 4. Przepływ przez przewód żylny (ang. Ductus Venosus – DV)

4.3.1.3.5. Przepływ w tętnicach macicznych

W celu oceny przepływu w prawej i lewej tętnicy macicznej (ang. Uterine artery – UtA) przy użyciu Dopplera znakowanego kolorem, odnajdowano główną gałąź tętnicy macicznej na granicy szyjki i trzonu macicy. Bramkę Dopplera pulsacyjnego umieszczano 1 cm poniżej miejsca krzyżowania się tętnicy macicznej z tętnicą biodrową zewnętrzną, możliwie równoległe do naczynia, uzyskując spektrum przepływu. (Fot. 5) Oceniano występowanie wcięcia wczesnorozkurczowego (ang. notch) definiowanego jako zmniejszenie prędkości maksymalnej przepływu w tętnicy macicznej w momencie wczesnego rozkurczu komór serca, po którym następuje maksymalna prędkość w rozkurczu (Fot. 6). Dla każdej z tętnic macicznych wyliczany był przez aparat indeks pulsacji ze wzoru (prędkość skurczowa – prędkość rozkurczowa / średnia prędkość) (Fot. 5) i nanoszony na siatki centylowe dla wieku ciążowego. Średni indeks pulsacji dla obu tętnic macicznych powyżej 95 percentyla uznawany był za nieprawidłowy.



Fot. 5. Przepływ w prawej i lewej tętnicy macicznej (ang. Uterine Artery – UtA)



Fot. 6. Wcięcie wczesnorozkurczowe „notch” zaznaczone strzałką

4.3.2. Badanie echokardiograficzne

Każda pacjentka z grupy kontrolnej miała wykonywane jedno badanie echokardiograficzne płodu. Pacjentki z grupy badanej miały od jednego do czterech badań echokardiograficznych.

4.3.2.1. Ocena anatomii układu krążenia

W prezentacji dwuwymiarowej w czasie rzeczywistym dokonywano segmentalnej analizy budowy układu krążenia według następującego schematu:

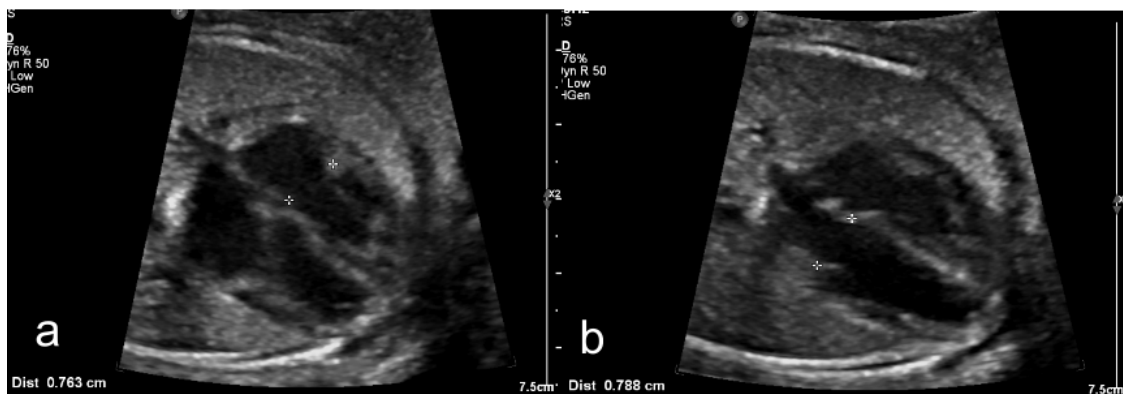
- położenie trzewi;

- położenie serca w klatce piersiowej;
- wielkość serca; w obrazie czterojamowym serca w rozkurczu przy pomocy elipsy mierzono obwód serca (H_c) oraz obwód klatki piersiowej (C_c) po zewnętrznej krawędzi żeber; pole powierzchni serca (H_a) i klatki piersiowej (C_a) było automatycznie wyliczane przez aparat USG i obliczano wskaźnik H_a/C_a (przy wysięku w osierdziu płyn uwzględniany był w pomiarze) (Fot. 7);



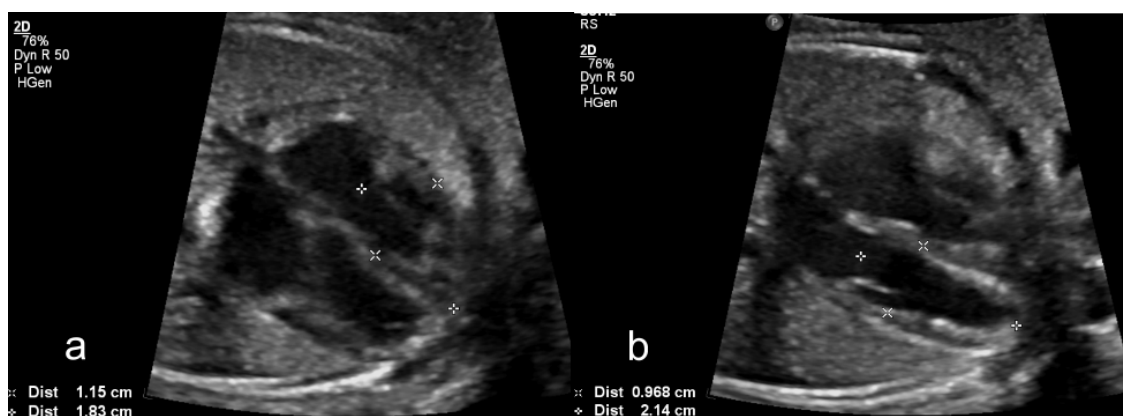
Fot. 7. Metoda pomiaru wielkości serca (linia ciągła) i obwodu klatki piersiowej (linia przerywana)

- obraz 4 jam serca w przekroju poprzecznym klatki piersiowej z oceną grubości płynu w osierdziu;
- ocena wielkości zastawek przedsionkowo-komorowych (mitralnej i trójdzielnej) (Fot. 8);



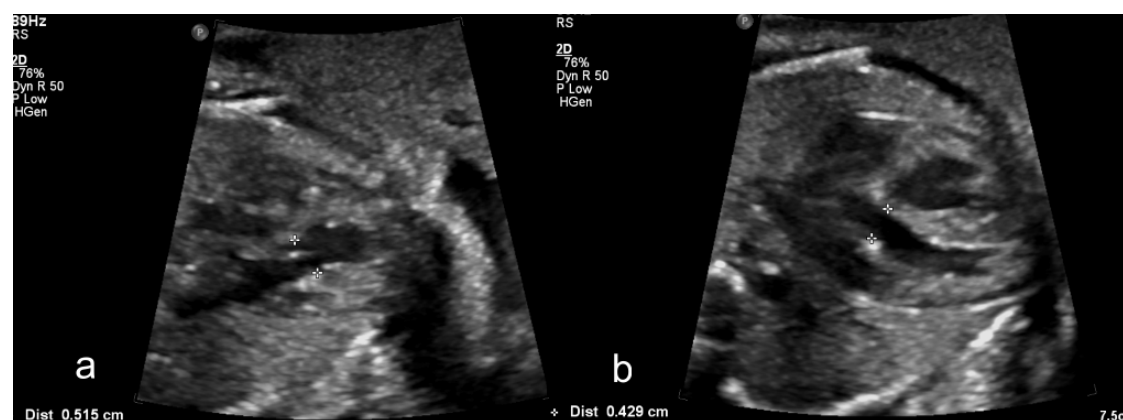
Fot. 8. Pomiar wielkości: a – zastawki trójdzielnej (ang. Tricuspid Valve – TV); b – zastawki mitralnej (Mitral Valve – MV)

– ocena wielkości komór serca (długość i szerokość) (Fot. 9);



Fot. 9. Pomiar długości i szerokości: a – komory prawej (ang. Right Ventricle – RV); b – komory lewej (Left Ventricle – LV)

– drogę odpływu lewej i prawej komory (Fot. 10.) z pomiarem wielkości zastawki aortalnej i pnia płucnego;



Fot. 10. Droga odpływu komory: a – prawej z pomiarem wielkości zastawki tętnicy płucnej (ang. Pulmonary Valve – PV); b – lewej z pomiarem zastawki aortalnej (ang. Aortic Valve – AV)

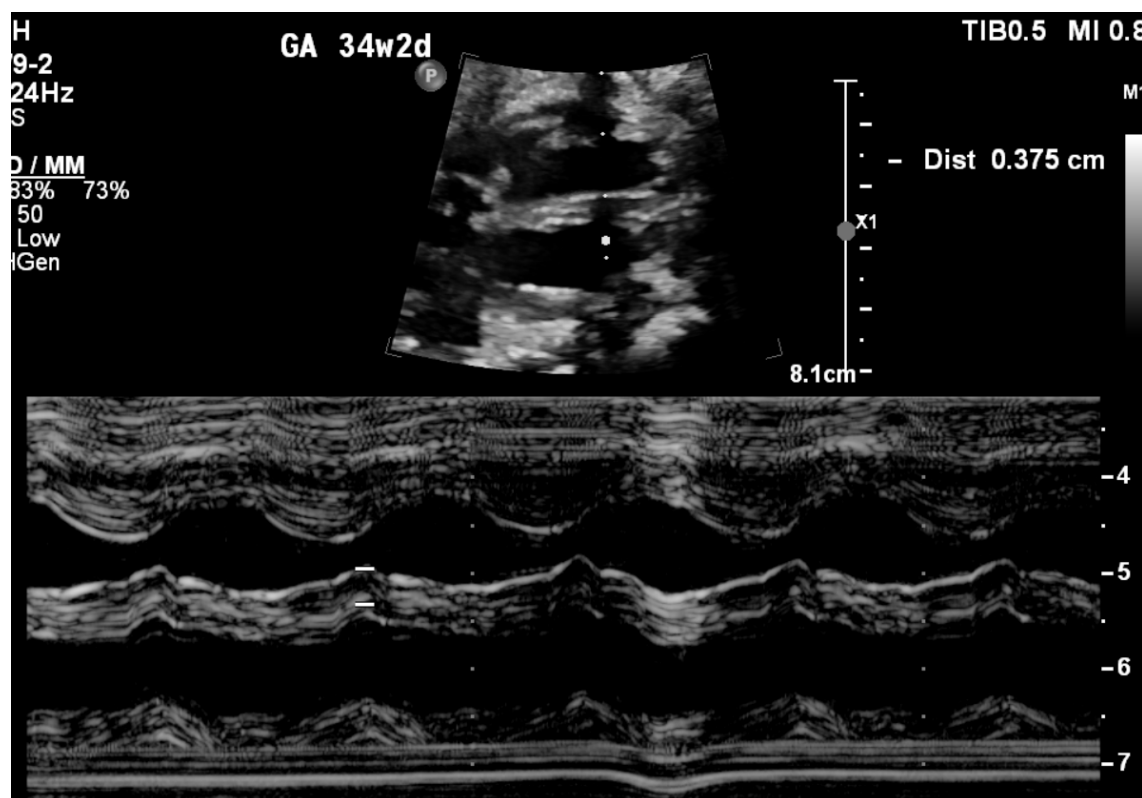
- obraz trzech naczyń śródpiersia z jakościową oceną przepływu w przewodzie tętniczym pod kątem restrykcji;
- spływ z żył płucnych i systemowych;
- łuk aorty i przewodu tętniczego.

Wszystkie pomiary zostały naniesione na siatki centylowe i odniesione do wieku ciążowego [230].

4.3.2.2. Ocena funkcji układu krążenia

4.3.2.2.1. Grubość mięśnia serca

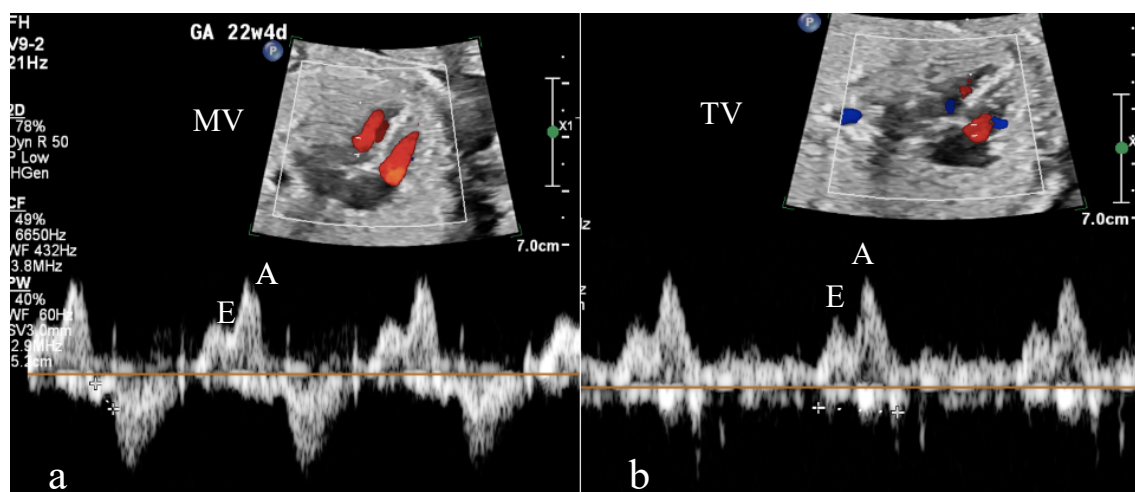
W celu oceny grubości mięśnia serca uzyskiwano obraz 4 jam serca, z przegrodą międzykomorową ustawioną jak najbardziej prostopadle do wiązki ultradźwięków (Fot. 11). Następnie z użyciem techniki m-mode mierzono grubość przegrody międzykomorowej i ścian serca. Wartość odnoszono do wieku ciążowego.



Fot. 11. Prezentacja m-mode do pomiaru grubości przegrody międzykomorowej i ścian komór serca

4.3.2.2.2. Spektrum przepływu przez zastawki przedsionkowo-komorowe

Napływ przez zastawki przedsionkowo-komorowe jest istotnym elementem oceny sprawności miokardium i może świadczyć o funkcji rozkurczowej komory, podatności miokardium i oporze następczym. Prawidłowo jest on dwufazowy i składa się z fali biernego napełniania komór (fala E) oraz skurczu przedsionków (fala A). U płodu prędkość napływu w fazie skurczu przedsionków jest wyższa niż podczas rozkurczu biernego, dlatego stosunek fali E/A < 1. Jego wartość zmienia się o w czasie trwania ciąży z powodu obniżania się oporu w krążeniu płucnym. W celu oceny przepływu bramkę Dopplera pulsacyjnego umieszczano w obrębie zastawki trójdzielnej lub mitralnej jak najbardziej równoległe do strumienia krwi w obrazie 4 jam serca. (Fot. 12) Uzyskiwane wartości odnoszono do wieku ciążowego [231].



Fot. 12. Napływ przez zastawki przedsionkowo-komorowe

a – zastawka mitralna (MV); b – zastawka trójdzielna (TV). E-fala napływu w czasie rozkurczu komory, A – fala napływu w czasie skurczu przedsionków

Niedomykalność zastawek przedsionkowo-komorowych może świadczyć o zaburzonej funkcji komory lub nieprawidłowej budowie samej zastawki. Na podstawie oceny głębokości fali zwrotnej dzielimy na niedomykalność:

- I stopnia – sięgającą tuż powyżej zastawki
- II stopnia – sięgającą do połowy głębokości przedsionka
- III stopnia – sięgającą do szczytu przedsionka

Ze względu czas trwania:

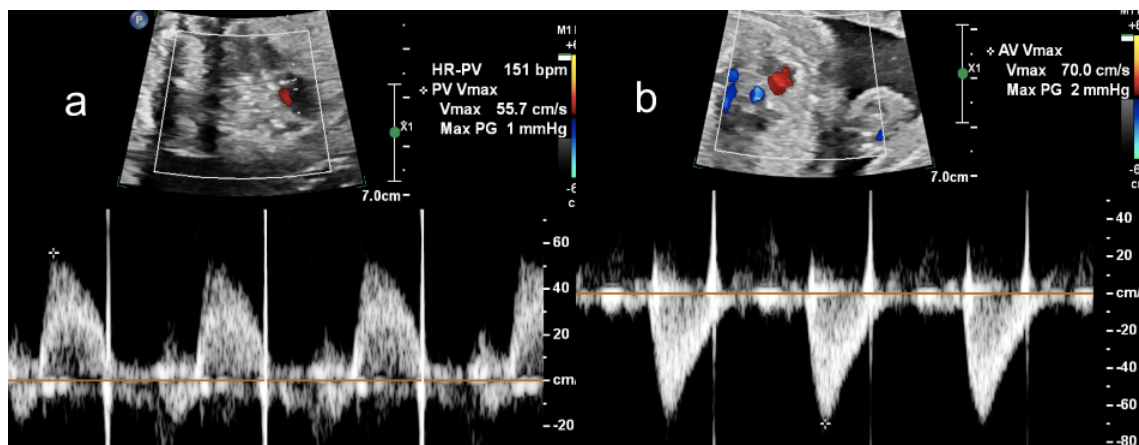
- Protosystoliczną – krew cofa się wąskim strumieniem tuż po zamknięciu zastawki,

- Protomezosystoliczna – fala zwrotna trwa do około połowy okresu skurczu,
- Holosystoliczna – fala zwrotna jest obecna przez cały okres skurczu.

Zastawka trójdzielna w okresie płodowym pracuje pod znacznie wyższym ciśnieniem niż po porodzie, z tego względu czasami obserwowana jest fizjologiczna protosystoliczna niedomykalność I. stopnia tej zastawki u około 5% zdrowych płodów [232].

4.3.2.2.3. Spektrum przepływu przez zastawki półksiężcowate

Oceniano prędkość maksymalną w czasie wypływu przez zastawkę aortalną i pnia płucnego. Bramkę Dopplera pulsacyjnego umieszczano równolegle do strumienia krwi, tuż powyżej zastawki i otrzymaną wartość odnoszono dla wieku ciążowego (Fot. 13). Czas akceleracji, czyli narastania prędkości maksymalnej w tętnicy płucnej jest krótszy niż w aorcie co wynika z wyższego oporu w krążeniu płucnym. Pomiar czasu akceleracji ze względu na jego krótki czas trwania u płodu jest mało powtarzalnym parametrem i trudnym do wiarygodnej oceny, dlatego nie był mierzony w tym badaniu.



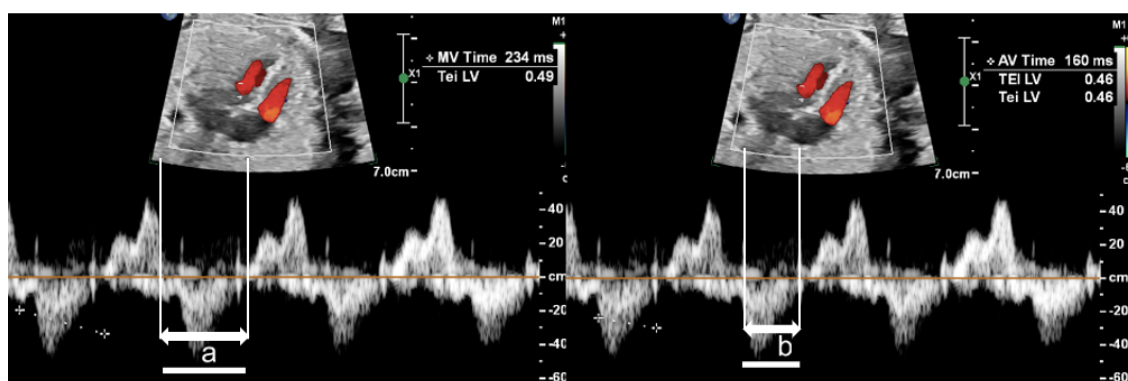
Fot. 13. Spektrum przepływu przez zastawki półksiężcowate

zastawkę a – pnia płucnego (ang. Pulmonary Valve – PV); b – Aorty (ang. Aortic Valve – AV)

4.3.2.2.4. Indeks sprawności miokardium oceniany metodą Dopplera pulsacyjnego (Myocardial Performance Index Pulsed Wave Doppler – MPI PWD – Tei indeks)

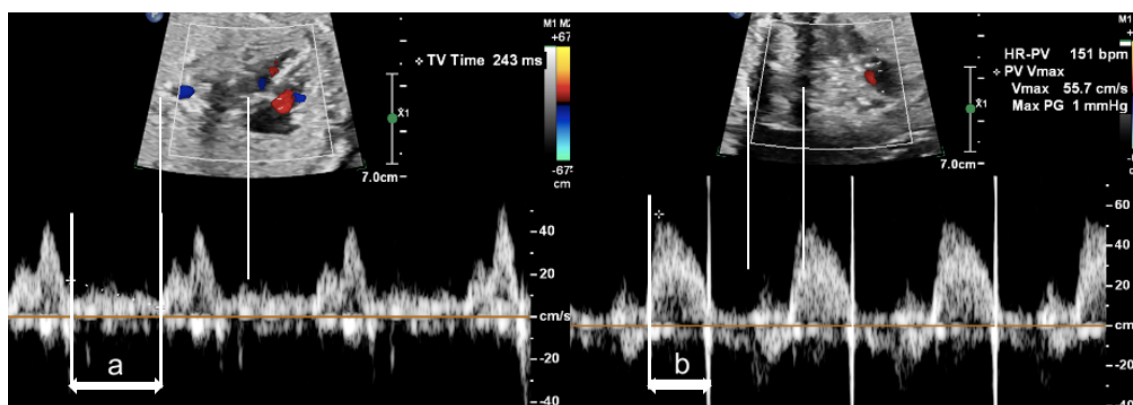
Indeks sprawności miokardium służy do oceny globalnej funkcji mięśnia sercowego zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej. Wylicza się go na podstawie czasu izowolumetrycznego skurczu, czasu izowolumetrycznego rozkurczu oraz czasu wypływu krwi z komory. Ulega podwyższeniu w przypadku patologii miokardium, co może wynikać z wydłużenia czasów izowolumetrycznych lub skrócenia czasu wypływu krwi.

MPI obliczany jest ze wzoru $(a - b) / a$, gdzie a jest sumą czasu skurczu izowolumetrycznego, czasu wyrzutu oraz czasu rozkurczu izowolumetrycznego, mierzonym od końca do początku kolejnego napływu przez zastawkę przedsionkowo-komorową, natomiast b to czas wyrzutu mierzony od otwarcia do zamknięcia zastawki półksiężycowatej [233,234] (Fot. 14). Ze względu na ciągłość mitralno-aortalną MPI dla lewej komory oznaczany jest jednocześnie w obrazie 5 jam serca, bramka Dopplera pulsacyjnego umieszczana jest tak, aby zarejestrować napływ przez zastawkę mitralną i wypływ do aorty (Fot. 14). Dla komory prawej czasy mierzone są oddzielnie dla zastawki trójdzielnej i pnia płucnego, przy różnicy tętna płodu nie większej niż 5 uderzeń na minutę (Fot. 15). Dla lewej komory dodatkowo oceniano czas izowolumetrycznego skurczu (Isovolumetric Contraction Time – ICT) mierzony od zamknięcia zastawki mitralnej do otwarcia zastawki aortalnej i izowolumetrycznego rozkurczu (Isovolumetric Relaxation Time – IRT) mierzony od zamknięcia zastawki aortalnej do otwarcia mitralnej (Fot. 16).



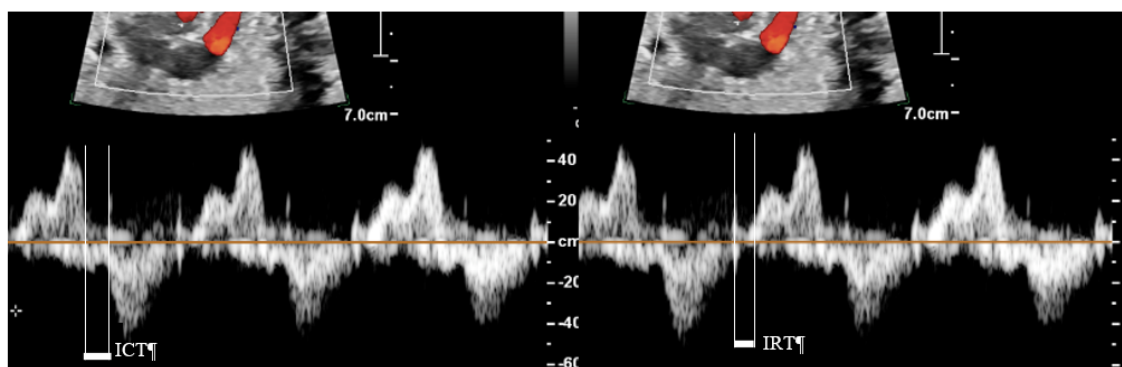
Fot. 14. Metoda pomiaru MPI dla lewej komory

a – czas od zamknięcia zastawki mitralnej, do kolejnego otwarcia zastawki mitralnej; b – czas wyrzutu przez zastawkę aortalną



Fot. 15. Metoda pomiaru MPI dla prawej komory

a – czas od zamknięcia zastawki trójdzielnej, do kolejnego otwarcia zastawki trójdzielnej, b – czas wyrzutu przez zastawkę pnia płucnego

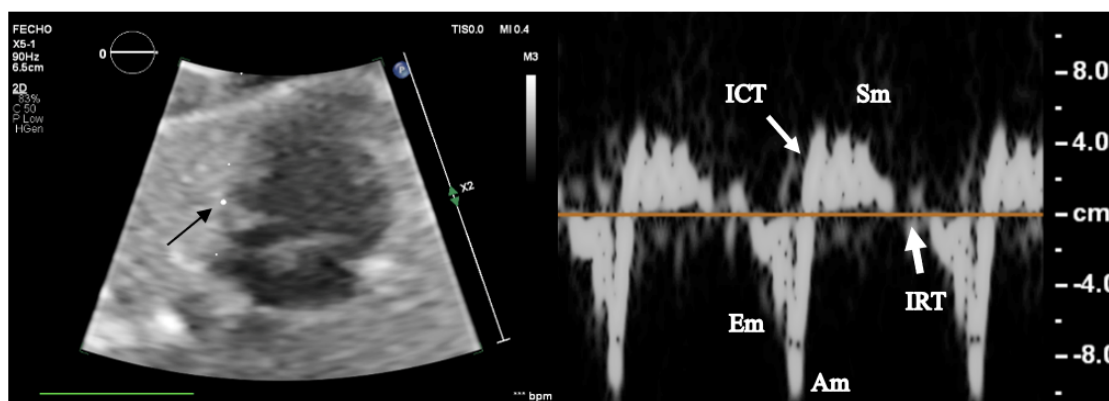


Fot. 16. Metoda pomiaru czasu izowolumetrycznego skurczu (ang. isovolumetric contraction time – ICT), czas izowolumetrycznego rozkurczu (ang. Isovolumetric Relaxation Time – IRT)

4.3.2.2.5. Indeks sprawności miokardium oceniany metodą spektralnego Dopplera tkankowego (Myocardial Performance Index Doppler Tissue Imaging – MPI DTI)

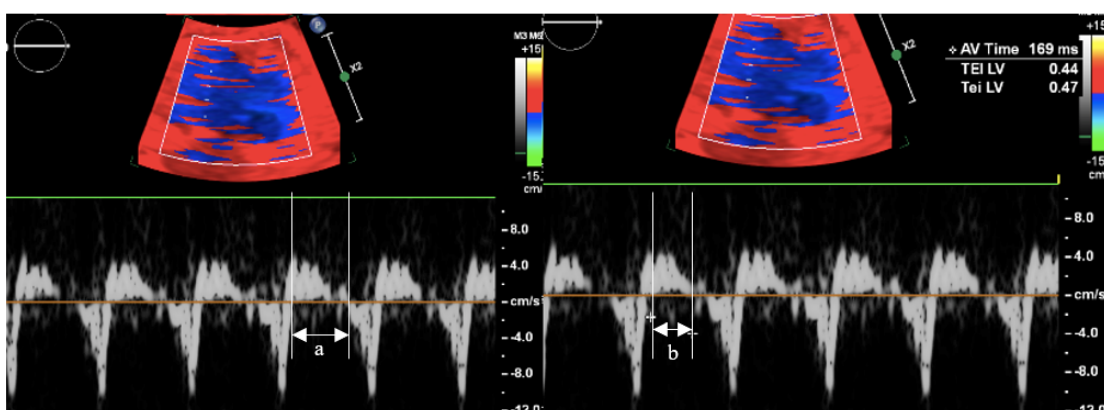
W przeciwieństwie do tradycyjnych technik echokardiograficznych, które bazują na ocenie przepływu krwi w spektralnym Dopplerze tkankowym (DTI) ocenia się zmianę częstotliwości ultradźwięków, aby obliczyć prędkość ruchu miokardium. Ruch mięśniówki serca charakteryzuje się niższą prędkością i wyższą amplitudą w porównaniu z oceną przepływu krwi [235].

W celu oceny tego parametru przy użyciu sondy sektorowej o częstotliwościach 1–5 MHz uzyskiwano obraz 4 jam serca kodowany kolorowym Dopplerem tkankowym w odpowiednim powiększeniu. Bramkę Dopplera spektralnego o wielkości 2–4 mm, umieszczano w mięśniówce odpowiedniej komory, tuż poniżej zastawki przedsionkowo-komorowej, zachowując kąt insonacji $<30^\circ$, bez użycia korekcji kąta. Uzyskiwano wykres zarysu ruchu miokardium w osi długiej [236] (Fot. 17). Wartość MPI wyliczana była z tego samego wzoru co dla Dopplera Pulsacyjnego: $(a-b)/a$ (Fot. 18). Gdzie czas a mierzony był od końca fali A_m do początku fali E_m , natomiast czas b od początku fali S_m do jej końca. Przewagą tej techniki jest możliwość jednoczesowego wyliczenia MPI dla prawej komory (Fot. 19).

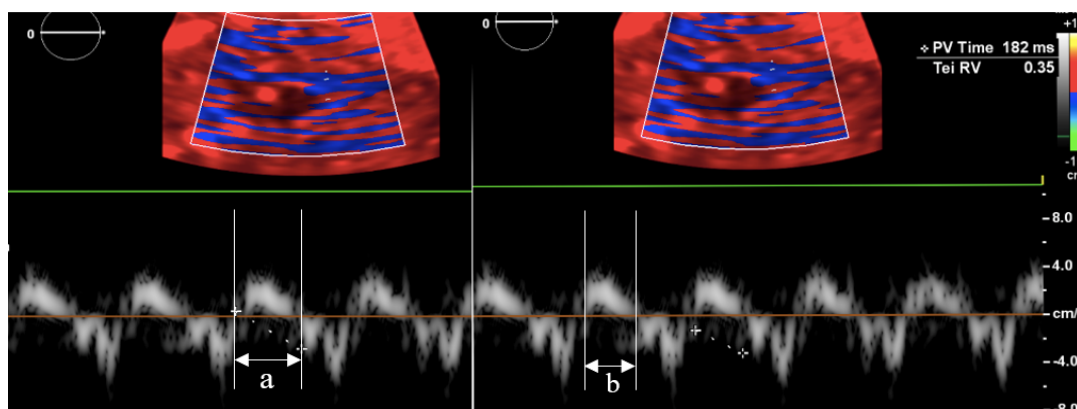


Fot. 17. Ruch mięśniówki lewej komory w osi długiej, w spektralnym Dopplerze tkankowym

Prędkość pod linią podstawną pokazuje ruch miokardium od sondy podczas rozkurczu: Em – fala wczesnorozkurczowa, Am – fala późnorozkurczowa, IRT – prędkość ruchu miokardium podczas rozkurczu izowolumetrycznego. Prędkość nad linią podstawną przedstawia ruch miokardium w kierunku sondy podczas skurczu: ICTV – prędkość ruchu miokardium podczas skurczu izowolumetrycznego, Sm – ruch mięśniówki podczas skurczu komory.



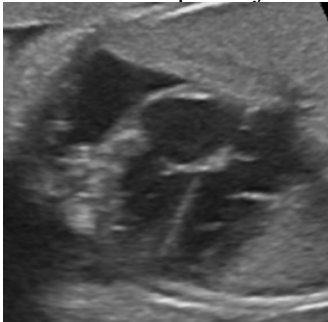
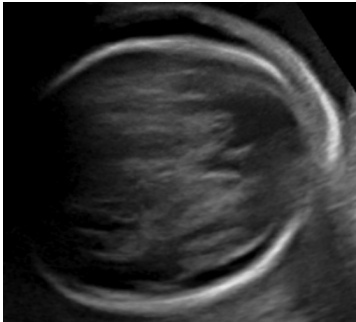
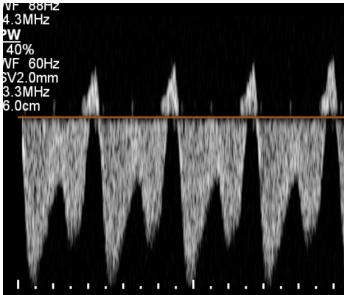
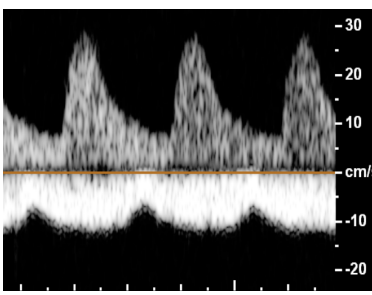
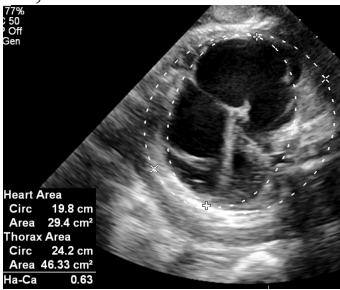
Fot. 18. Metoda pomiaru MPI w technice Dopplera Tkankowego (DTI) dla lewej komory
a – czas od zamknięcia zastawki mitralnej do otwarcia zastawki mitralnej, b – czas wyrzutu do aorty

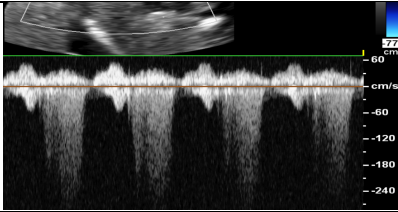
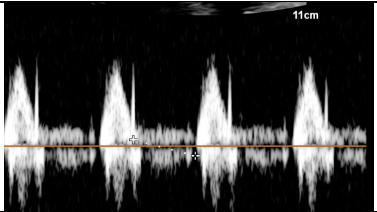
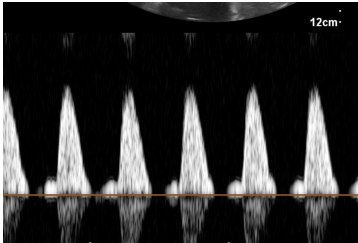
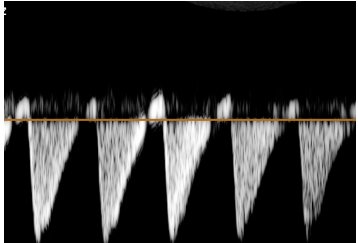


Fot. 19. Metoda pomiaru MPI w technice Dopplera Tkankowego (DTI) dla prawej komory
a – czas od zamknięcia zastawki trójdzielnej do otwarcia zastawki trójdzielnej, b – czas wyrzutu krwi do pnia płucnego

4.3.2.2.6. Ocena wydolności układu krążenia płodu w skali sercowo-naczyniowej (CVPS)

Skala ta została opracowana przez J. Huhtë i służy do oceny wydolności płodowego układu krążenia, łącząc w sobie ocenę sprawności mięśnia sercowego, wielkość serca, przepływy obwodowe u płodu oraz występowanie obrzęku. Za każdy z pięciu ocenianych parametrów punktacja może wynosić odpowiednio: 0,1,2 punkty. (Tab. 1). Na podstawie ich sumy możemy określić rokowanie dla płodu, które oceniane jest przy punktacji 8–10 jako dobre, 5–7 poważne, a <5 niepomyślne [237]

Oceniane parametry	Norma 2 punkty	-1 punkt	-2 punkty
Obrzęk	Bez obrzęku	Płyn w jamie otrzewnowej lub osierdziu lub opłucnej 	Obrzęk tkanki podskórnej 
Doppler żylny: Żyła pępkowa UV Przewód żylny DV	UV-norma DV-norma	UV-norma DV-wsteczna fala A 	UV-pulsacja 
Wielkość serca Ha/Ca	$\leq 0,35$	0,35-0,5 	>0,5 
Funkcja mięśnia sercowego	Prawidłowy przepływ przez TV i MV	Holosystoliczna TR lub SF % LV <0,28	Holosystoliczna MR lub monofazowy napływ przez MV i TV

	SF % LV >0,28 Dwufazowy napływ przez MV i TV		
Doppler tętniczy (UA)	Norma	AEDF 	REDF 

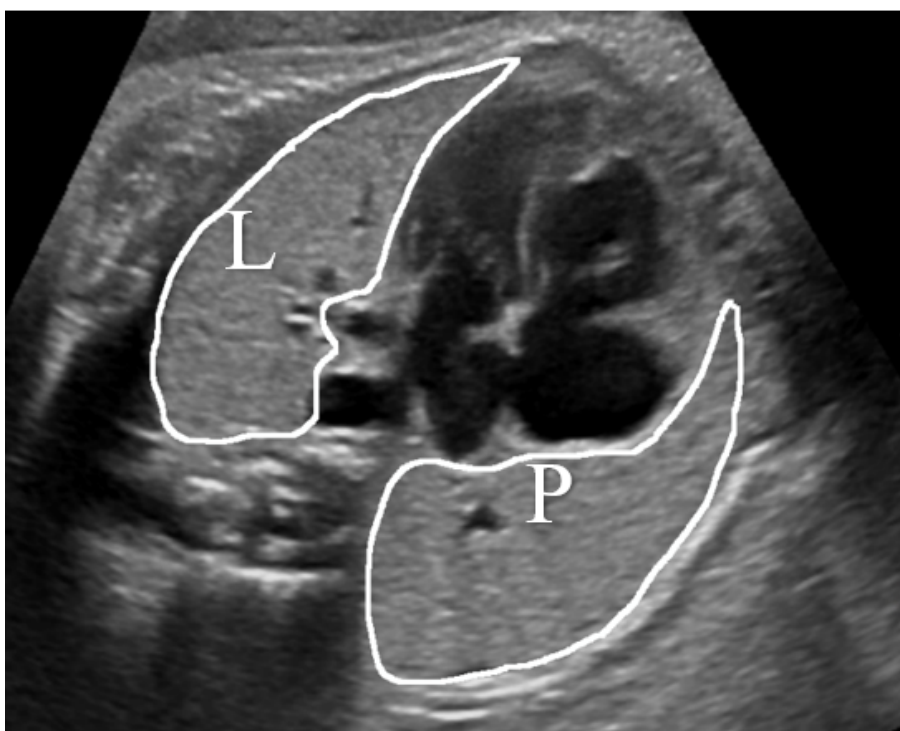
Tab. 1. Skala sercowo-naczyniowa

TR – tricuspid regurgitation – niedomykalność zastawki trójdzielnej, *SF* – shortening fraction – frakcja skracania, *AEDF* – Absent End-Diastolic Flow – brak przepływu rozkurczowego, *REDF* – Reversed End-Diastolic Flow – odwrócony przepływ końcoworozkurczowy

4.3.3. Ocena układu oddechowego płodu

4.3.3.1. Pole powierzchni płuc płodu

W celu oceny pola powierzchni płuc płodu uzyskiwano przekrój przez klatkę piersiową tak, aby widoczny był obraz 4 jam serca w rozkurczu. Zachowano szczególną uwagę, aby wiązka ultradźwięków była równoległa do żeber i przechodziła przez przestrzeń międzyżebrową, aby uniknąć cieni wytwarzanych przez żebra na powierzchni płuc. Następnie obrysowywano oddzielnie kontur płuca prawego i lewego. Na podstawie obrysu obliczane było pole powierzchni każdego z płuc (Fot. 20) Ta metoda jak do tej pory jest określana jako najbardziej wiarygodna i powtarzalna dla oceny powierzchni płuc płodu [238].



Fot. 20. Metoda obrysowania płuc płodu

P – pole powierzchni płuca prawego

L – pole powierzchni płuca lewego

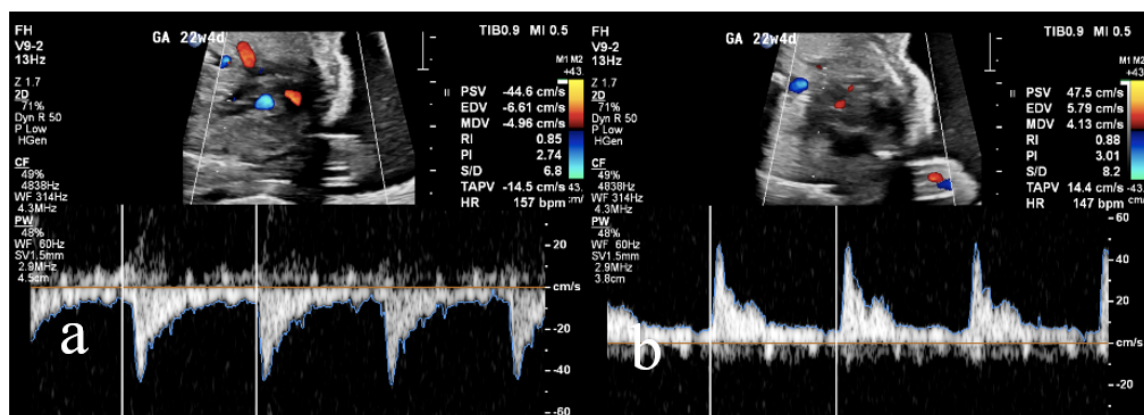
4.3.3.2. Wskaźnik LHR i o/e LHR

W celu skorelowania wielkości płuc z wielkością płodu stworzono parametr LHR (ang. lung–head ratio), gdzie odnosi się pole powierzchni płuc do obwodu głowy płodu. Oblicza się go, dzieląc pole powierzchni płuca w milimetrach kwadratowych przez obwód głowy płodu w milimetrach. Aby odnieść otrzymaną wielkość do tygodnia ciąży, stworzono kolejny parametr o/e LHR (ang. observed to expected LHR), gdzie dzieli się obliczony wynik LHR płuca przez oczekiwany dla wieku ciążowego i mnoży razy 100, uzyskując wynik procentowy [239].

4.3.3.3. Przepływ w gałęziach pnia płucnego

W celu oceny przepływu w gałęziach tętnicy płucnej przy użyciu Dopplera znakowanym kolorem lokalizowano pień płucny oraz odejście prawej i lewej tętnicy płucnej (Fot. 21). Bramkę Dopplera wielkości <3 mm ustawiano jak najbliżej rozgałęzienia pnia płucnego, możliwie równoległe do badanej tętnicy płucnej, tak aby kąt insonacji był <20°. Uzyskiwano spektrum przepływu przez tętnice płucne. Aparat automatycznie obliczał prędkość maksymalną oraz indeks pulsacji (Fot. 21) Jeżeli pomiar automatyczny nie był możliwy, dokonywano ręcznego obrysowania uzyskanego

spektrum przepływu. Dokładano wszelkich starań, aby pomiar wykonywany był w tym konkretnym fragmencie naczynia, ponieważ opór naczyniowy w krążeniu płucnym wzrasta ku obwodowi [240].

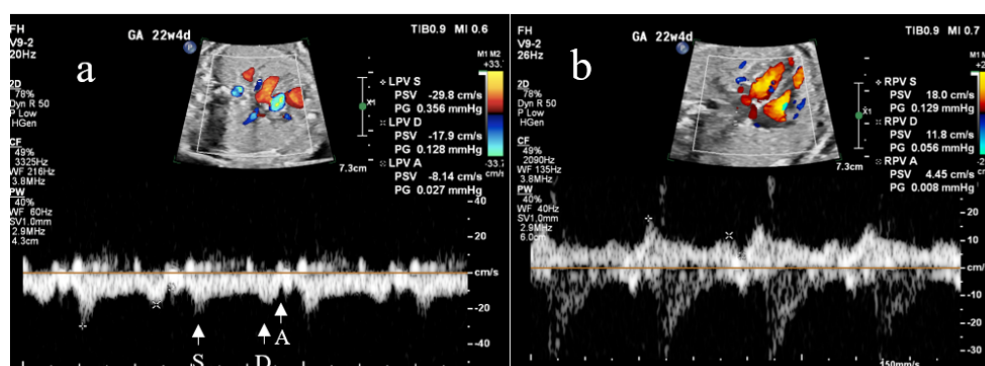


Fot. 21. Spektrum przepływu w gałęziach tętnicy płucnej

a – prawej gałęzi tętnicy płucnej, b – lewej gałęzi tętnicy płucnej

4.3.3.4. Przepływ w żyłach płucnych

W obrazie poprzecznym 4 jam serca uwidaczniano lewy przedsionek. Uzyskując optymalne powiększenie obrazu przy użyciu Dopplera znakowanego kolorem, odnajdywano ujście do lewego przedsionka żył płucnych. Bramkę Dopplera pulsacyjnego o wielkości <2 mm umieszczano w proksymalnym odcinku badanego naczynia, utrzymując kąt insonacji <20°. Uzyskiwano spektrum przepływu przez jedną z prawych i jedną z lewych żył płucnych, składające się z fali S – skurcz komór, fali D – rozkurcz komór, fali A – skurcz przedsionków [241] (Fot.22). Analizowano prędkość maksymalną każdej z fal oraz wskaźnik prędkości szczytowej dla żył (ang. peak velocity index for veins – PIVI) obliczany ze wzoru: $(S-A)/D$ [242].



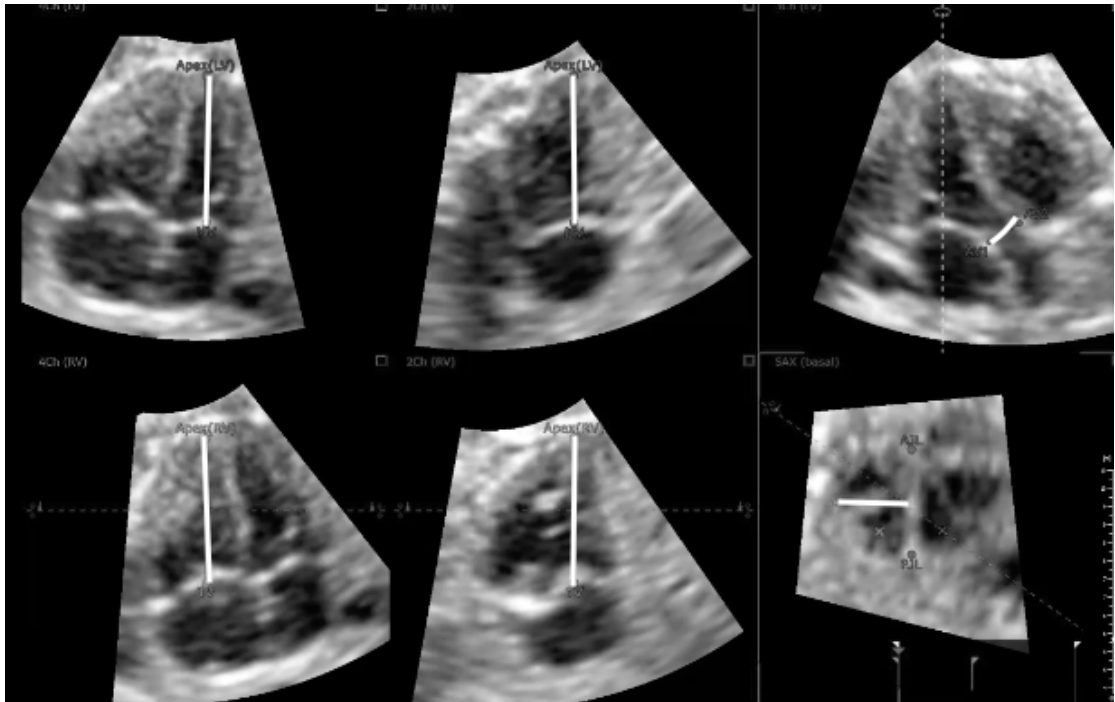
Fot. 22. Przepływy w żyłach płucnych a – lewa żyła płucna, b – prawa żyła płucna

S – maksymalna prędkość w czasie skurczu komór, D – maksymalna prędkość w czasie rozkurczu komór, A – maksymalna prędkość w czasie skurczu przedsionków

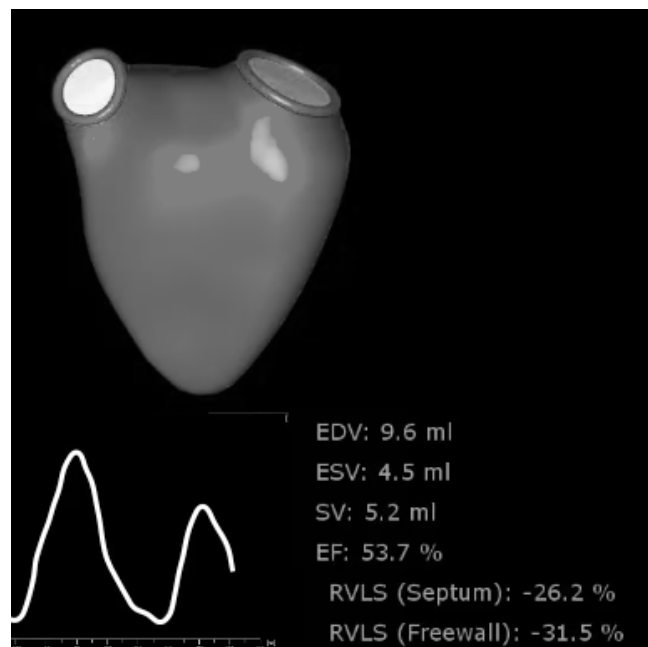
4.3.4. Ocena funkcji prawej komory z użyciem metody 4D

Funkcję prawej komory płodu można także ocenić z użyciem techniki trójwymiarowej (3D) w czasie rzeczywistym (4D), która bazuje na pomiarach objętościowych krwi oraz deformacji miokardium. Polega ona na połączeniu kombinacji pomiarów wykonanych zarówno w osi długiej i krótkiej komory z wykorzystaniem obrazowania 3D (Fot. 23). Dzięki temu możemy obliczyć następujące parametry świadczące o funkcji prawej komory: objętość końcoworozkurczową (ang. end-diastolic volume – EDV), objętość końcowoskurczową (ang. end-systolic volume – ESV), objętość wyrzutową (ang. Stroke volume – SV), frakcję wyrzutową (ang. ejection fraction – EF), a także odkształcenie wolnej ściany komory (ang. right ventricle longitudinal free wall strain – RVLS free-wall) oraz odkształcenie przegrody międzykomorowej (ang. right ventricle longitudinal strain – RVLS septum) (Fot. 24) Technika ta eliminuje trudności związane z oceną prawej komory wynikające z jej skomplikowanej budowy i nieregularnego ułożenia włókien mięśniowych. Narzędziem umożliwiającym obliczenie wartości jest oprogramowanie TOMTEC 4D RV – Function 2.0 and Image Arena Wersja 4.6.

Pomiary wykonywano sondą sektorową o częstotliwościach 1–5 MHz, nagrywano klipy o długości 3 sekund, które w formacie DICOM wykorzystywane były do dalszej analizy. Aby uzyskany klip mógł być wykorzystany do analizy funkcji komory z użyciem techniki 4D, płód musiał być w odpowiedniej pozycji, koniuszkiem serca skierowanym w kierunku sondy (Fot. 23). W innym przypadku niemożliwe było uzyskanie odpowiednich przekrojów. W celu sprawdzenia możliwości wykorzystania techniki 4D w ciążach powikłanych pPROM autorka pracy wraz z zespołem oceniła tę metodę retrospektywnie na grupie 46 zdrowych płodów, co zostało opublikowane [243].



Fot. 23. Metoda ustawienia znaczników podczas pomiaru parametrów funkcji prawej komory w metodzie 4D



Fot. 24. Parametry objętościowe i funkcji prawej komory mierzone metodą 4D

EDV – end-diastolic volume – objętość końcoworozkurczową, ESV – end-systolic volume – objętość końcowoskurczową, SV – stroke volume – objętość wyrzutowa, EF – ejection fraction – frakcja wyrzutowa, RVLS septum – right ventricle longitudinal septum strain – odkształcenie przegrody międzykomorowej, RVLS free-wall- right ventricle longitudinal free wall strain – odkształcenie wolnej ściany komory

4.4. Opis metod statystycznych

Do sporządzenia bazy danych oraz analizy statystycznej wykorzystano arkusz kalkulacyjny Microsoft Office Excel 2019, pakiet Statistica 13 (TIBCO Software Inc.) oraz IBM SPSS software v.25.

Do oceny normalności rozkładu stosowano test Shapiro-Wilka. Przy porównaniu dwóch grup dla zmiennych mierzonych na skali nominalnej wykonywano testy chi-kwadrat bądź dokładne testy Fishera. Dla zmiennych porządkowych – testy U-Manna-Whitneya. W zależności od wielkości grupy i zmienności rozkładu dla zmiennych ilościowych stosowano testy T-Studenta i U-Manna-Whitneya.

Dla powtarzalnych pomiarów zmiennych ilościowych stosowano test T-Studenta dla prób zależnych, dla zmiennych jakościowych badanych na skali dychotomicznej wykonywano testy Wilcozona. Analizę różnic między trzema grupami przeprowadzono za pomocą jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA, szczegółowe różnice pomiędzy grupami zweryfikowano testami POST HOC. Wartość predykcyjną parametrów oceniano przy pomocy krzywych ROC. Analizę opisową przeprowadzono przy wykorzystaniu częstości, średniej (M), mediany, odchylenia standardowego (SD), wartości minimalnych (Min) i maksymalnych (Max). Wartość $p < 0,05$ przyjęto za istotną statycznie.

5. Wyniki

5.1. Grupa badana

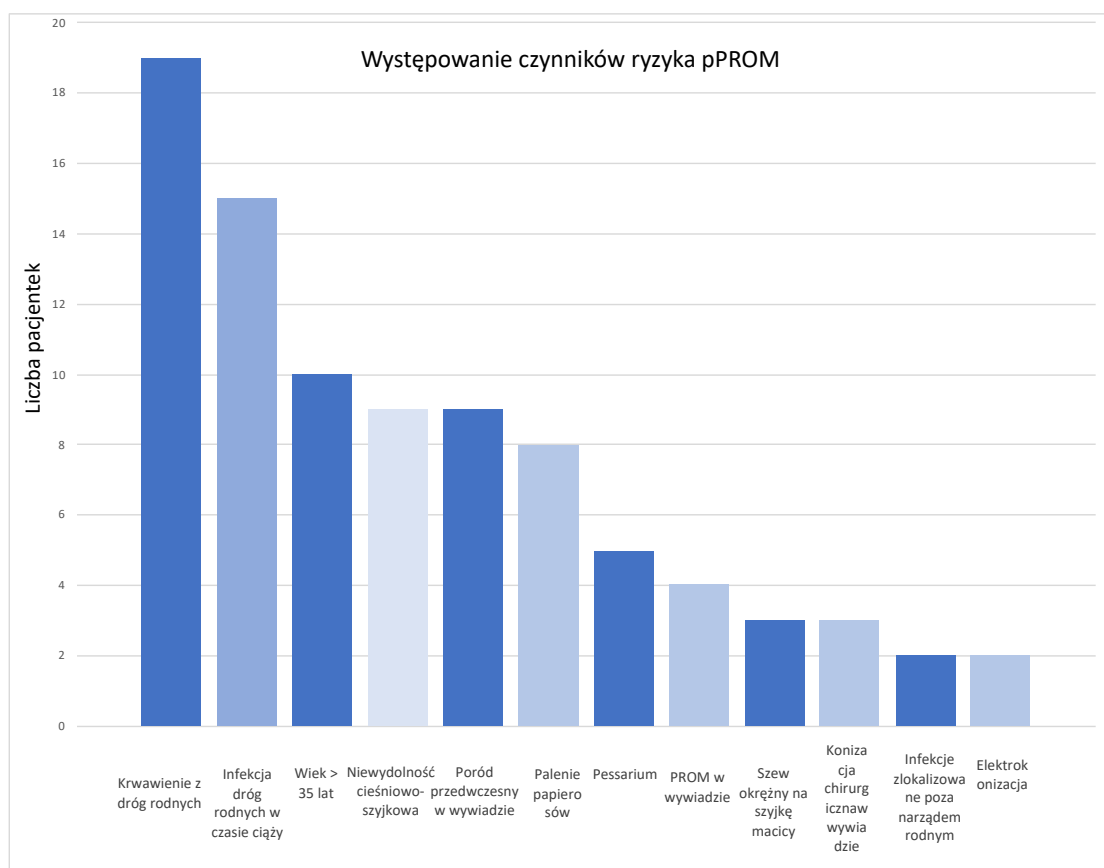
5.1.1. Dane socjodemograficzne

Pacjentki, u których rozpoznano pPROM, były w wieku pomiędzy 20–46 lat (śr. $31 \pm 5,4$ lat.) U 7 (15%) pacjentek rozpoznana była niedoczynność tarczycy, u 4 (9%) cukrzyca ciążowa leczona dietą (GDMG1), u 3 (7%) cukrzyca ciążowa leczona insuliną (ang. Gestational Diabetes Mellitus, Class G2 – GDMG2), u 2 (4%) nadciśnienie tętnicze przedciążowe (Pre-pregnancy hypertension – PPH). Jedna pacjentka chorowała na reumatoidalne zapalenie stawów oraz jedna na astmę. W grupie było 15 pierwiastek (33%).

5.1.2. Czynniki ryzyka występowania przedwczesnego odpływania płynu owodniowego

Czynniki ryzyka odpływania płynu owodniowego stwierdzono u 39 pacjentek (85%), u 7 pacjentek nie rozpoznano żadnego ze znanych czynników ryzyka pPROM. U jednej z pacjentek występowało 5 czynników ryzyka pPROM, u 3 (7%) 4 czynniki ryzyka, u 14 pacjentek (30%) 3 czynniki ryzyka, u 4 (9%) 2 czynniki oraz 1 u 4 pacjentek (9%).

Najczęstszym było krwawienie w I lub II trymestrze ciąży i występowało u 19 pacjentek (41%). Drugim w kolejności była infekcja dróg rodnych w ciąży stwierdzona u 15 (33%) pacjentek. Rozkład poszczególnych czynników ryzyka przedstawia wykres 1.



Wyk. 1. Występowanie czynników ryzyka pPROM

5.1.3. Tydzień ciąży, w którym doszło do pęknięcia błon płodowych

Zakres wieku ciążowego, w jakim doszło do pęknięcia błon płodowych, wynosił 18.–33. tc., mediana wynosiła 26 tygodni. Zakres czasu odpływania płynu owodniowego od pęknięcia błon płodowych do porodu wynosił 4–79 dni, średnio 25 ± 19 dni. Rozkład procentowy tygodni ciąży w momencie pPROM przedstawia tabela 2.

Tydzień ciąży w momencie pPROM	Liczba ciąż	Procent ciąż
<24 tc.	13	28,3%
24–27 tc.	13	28,3%
28–32 tc.	19	41,3%
≥ 33 tc.	1	2,2%

Tab. 2. Rozkład procentowy tygodni ciąży w momencie pPROM

5.1.4. Wyniki badań mikrobiologicznych

Każda pacjentka w grupie badanej w momencie przyjęcia do szpitala miała pobierany posiew z kanału szyjki macicy. Prawidłowy wynik badania mikrobiologicznego (posiew jałowy) stwierdzono u 29 (63%) pacjentek, dodatni wynik posiewu miało 17 (37%) pacjentek. Najczęstszym patogenem była *Escherichia coli*, którą rozpoznano u 9 (20%) pacjentek, na drugim miejscu *Streptococcus agalactiae* u 3 (7%) pacjentek.

5.1.5. Postępowanie

5.1.5.1. Sterydoterapia

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania u pacjentek z ciąż powikłanych pPROM każda z pacjentek miała podany pełen kurs sterydoterii w schemacie – betametazon 12 mg domięśniowo co 24 godziny w dwóch dawkach. Dawkę przypominającą podano 10 pacjentkom.

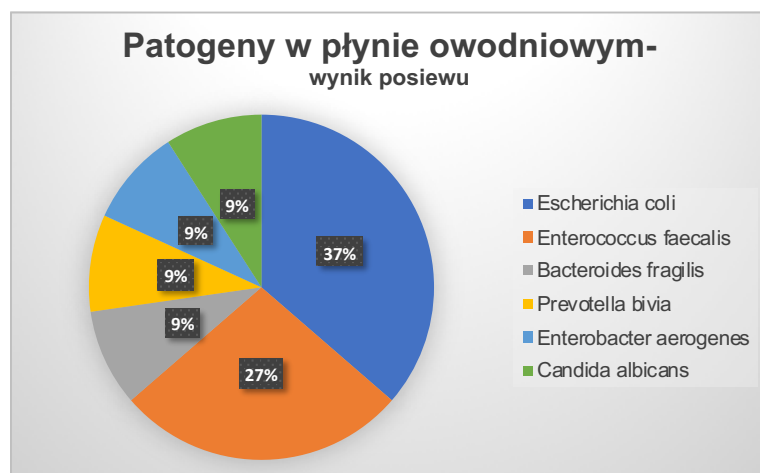
5.1.5.2. Antybiotykoterapia

Każda pacjentka przyjęta do szpitala miała podany kurs profilaktycznej antybiotykoterapii zgodny ze schematem stosowanym w ośrodku. W przypadku dodatnich posiewów z dróg rodnych schemat antybiotykoterapii dostosowany był do wyniku antybiogramu.

5.1.5.3. Infekcja wewnątrzmaciczna

Zgodnie z przyjętymi kryteriami infekcję wewnątrzmaciczną rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych. Rozpoczynając się infekcje wewnątrzmaciczną zdiagnozowano u 18 pacjentek. U 8 otrzymywano ujemne posiewy z kanału szyjki macicy, u 10 wyhodowano florę patogenną. Najczęściej izolowanym drobnoustrojem była *Escherichia coli*, którą stwierdzono u 6 pacjentek. Rozpoczynająca się infekcja wewnątrzmaciczna była wskazaniem do zakończenia ciąży u wszystkich pacjentek, 14 (77,8%) miało wykonane cięcie cesarskie, 4 (22,2%) urodziły siłami natury. U 7 pacjentek wskazaniem do cięcia cesarskiego było niegłówkowe położenie płodu, u 4 nieprawidłowy zapis KTG, u 2 stan po 2 cięciach cesarskich, u 1 obfite krwawienie z dróg rodnych. Tydzień ciąży w momencie pPROM nie różnił się między grupami (infekcja 26 tyg. vs. bez objawów infekcji 27 tyg.) Istotnie różnił się tydzień ciąży w momencie porodu (28,8 vs. 31 tyg., $p=0,024$). Posiew wód płodowych

miało wykonanych 14 pacjentek. U 5 (35,7%) wynik był prawidłowy, u 9 (64,3%) wyhodowano mikroorganizmy chorobotwórcze (Wyk. 2).



Wyk. 2. Patogeny w płynie owodniowym – wynik posiewu

Badanie histopatologiczne łożyska zostało wykonane u 14 (77,8%) pacjentek, z czego u 7 (50%) rozpoznano zapalenie tkanek łożyska i błon płodowych, a u 4 (28,6%) samych błon płodowych. U 3 (21,44%) nie stwierdzono cech zapalenia.

U pacjentki, u której doszło do obumarcia wewnątrzmacicznego, oraz u pacjentki, gdzie doszło do poronienia w 21. tc., w badaniach histopatologicznych łożysk stwierdzono stan zapalny.

5.2. Wyniki badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu

5.2.1. Porównanie grupy badanej i grupy kontrolnej

W grupie badanej i grupie kontrolnej było po 46 pacjentek w porównywalnym wieku ciążowym (średni wiek ciąży w momencie ostatniego badania w grupie badanej 29. tc., w grupie kontrolnej 28. tc., $p=0,11$). W celu oceny różnicy w badanych parametrach porównywano ostatnie badanie w grupie pacjentek z pPROM z grupą kontrolną.

5.2.1.1. Szacowana masa płodu i przepływy obwodowe

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej wszystkie płody miały prawidłową szacowaną ciąża płodu, nie stwierdzono EFW poniżej 10 pc. Płody w grupie badanej były mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną porównując percentyl dla wieku ciążowego (35 vs. 47 $p=0,03$), jednakże biorąc masę ciała w gramach, nie wykazano istotności statystycznej (1457 vs. 1348 g, $p=0,42$). Nie zauważono istotnej różnicy między grupami

w przepływach obwodowych zarówno w MCA, UA i DV. Widoczna różnica była w prędkości maksymalnej w tętnicy środkowej mózgu wyrażonej w wartość mediany dla wieku ciążowego ($0,92 \pm 0,22$ vs. $1,02 \pm 0,17$ $p=0,02$) oraz przepływach w tętnicach macicznych, gdzie średnia wartości percentylu dla wieku ciążowego w grupie badanej wynosiła 80 vs. 57 w grupie kontrolnej $p=0,001$. Podobnie różnica była zauważalna w procencie występowania wcięcia wczesnorozkurczowego „notch” dla prawej tętnicy macicznej 20,9% w grupie badanej vs. 4,5% w grupie kontrolnej $p=0,02$, dla lewej odpowiednio 18,6% vs. 4,5% $p=0,04$ (Tab. 3).

Przepływy obwodowe	Grupa pPROM Średnia (SD)	Kontrola Średnia (SD)	Wartość p
MCA PI (percentyl)	57 (33)	53 (30)	0,602
MCA PSV (MoM)	0,92 (0,22)	1,02 (0,17)	0,022
DV PI (percentyl)	49 (36)	42 (35)	0,403
UA PI (percentyl)	44 (21)	52 (23)	0,116
CPR (percentyl)	51 (32)	40 (28)	0,08
R UtA notch (%)	20,90%	4,50%	0,021
L UtA notch (%)	18,60%	4,50%	0,04
UtA PI (percentyl)	80 (28)	57 (32)	0,001

Tab. 3. Porównanie przepływów łożyskowych u płodów z ciąż powikłanych pPROM a grupą kontrolną

5.2.1.2. Płyn owodniowy

W grupie badanej bezwodzie w przynajmniej jednym badaniu stwierdzono u 13 (28%) pacjentek. Znacznie zmniejszoną ilość płynu owodniowego ($AFI \leq 3$ cm) stwierdzono w 16 (35%) przypadkach, małowodzie ($AFI < 5$) występowało w 33 przypadkach (72%). Średnia wartość parametru AFI wynosiła $3,73 \pm 2,33$ cm vs. $12,82 \pm 2,18$ cm w grupie kontrolnej, $p < 0,001$.

5.2.1.3. Parametry wielkościowe w badaniu echokardiograficznym

Obwód klatki piersiowej wyrażonej w percentylach dla wieku ciążowego ($13,98 \pm 14,72$ vs. $32,18 \pm 19,99$, $p < 0,001$), a także wartości stosunku obwodu klatki piersiowej do obwodu brzucha ($0,76 \pm 0,13$ vs. $0,98 \pm 1,14$ $p=0,02$) były mniejsze w grupie badanej

w porównaniu z kontrolną. Istotna różnica obserwowana była także w wielkości serca wyrażanej jako stosunek pola powierzchni serca do pola powierzchni klatki piersiowej Ha/Ca ($0,35 \pm 0,05$ vs. $0,3 \pm 0,03$ $p < 0,001$). W grupie badanej częściej obserwowano serce powiększone Ha/Ca $> 0,35$ (48,8% vs. 4,5% $p < 0,001$).

Różnice te wyrażone były także w pomiarach wielkości struktur serca, co świadczy o powiększeniu serca samego w sobie, nie tylko w stosunku do wymiaru klatki piersiowej. Istotne statystycznie różnice widoczne były w długości i szerokości lewej komory serca, średnicy zastawki mitralnej, szerokości i długości prawej komory, średnicy zastawki trójdzielnej, aortalnej i płucnej, a także grubości przegrody międzykomorowej (Tab. 4).

Badana struktura	Grupa badana Średnia (SD)	Grupa kontrolna Średnia (SD)	Wartość p
LV szerokość (z-score)	0,94 (0,59)	0,48 (0,9)	0,006
LV długość (z-score)	0,39 (0,72)	-0,1 (1,05)	0,013
MV średnica (z-score)	1,58 (0,78)	0,88 (0,86)	0,001
RV szerokość (z-score)	1,06 (0,67)	0,64 (1,05)	0,028
RV długość (z-score)	0,6 (0,51)	0,22 (0,76)	0,009
TV średnica (z-score)	1,24 (0,83)	0,77 (1,02)	0,020
AV średnica (z-score)	1,41 (0,89)	1,01 (0,93)	0,046
PV średnica (z-score)	1,34 (1,04)	0,81 (0,99)	0,016
IVS grubość (z-score)	-0,65 (1,5)	0,03 (1,05)	0,023
LV grubość ściany (z-score)	-0,09 (0,99)	0,27 (0,92)	0,109
RV grubość ściany (z-score)	0,1 (1,05)	0,53 (0,98)	0,064

Tab. 4. Porównanie wyników pomiarów struktur serca płodów z ciąż powikłanych pPROM a grupą kontrolną.

5.2.1.4. Porównanie funkcji układu krążenia między grupą badaną i kontrolną

Oceniając funkcję prawej komory, zauważono, że w napływie przez zastawkę trójdzielną widoczna jest różnica między grupami w wysokości fali E i A wyrażonej w z-

scorach dla wieku ciążowego (E -0,25 vs. 0,24 $p=0,03$, A -0,38 vs. 0,14 $p=0,01$), ale stosunek fali E/A (0,21 vs 0,19 $p=0,94$) nie różnił się istotnie, chociaż był wyższy w grupie pPROM. MPI – Tei indeks dla prawej komory mierzony zarówno techniką Dopplera pulsacyjnego, jak i tkankowego był znacznie wyższy w grupie płodów z ciąż powikłanych pPROM (PWD 0,48 vs. 0,42 $p<0,001$ i TDI 0,57 vs. 0,49 $p<0,001$). Krótszy był czas napływu przez zastawkę trójdzielną (172 ms vs. 182 ms, $p=0,03$) i czas wypływu przez zastawkę pnia płucnego (166 vs. 176 ms. $p<0,001$) przy braku różnicy w FHR między grupami. W grupie badanej znacznie częściej obserwowana była niedomykalność zastawki trójdzielnej (18,2% vs. 4,4% $p=0,04$). Nie wykazano różnicy w prędkości wypływu przez zastawkę pnia płucnego. U żadnej z pacjentek nie zaobserwowano restrykcji przewodu tętniczego u płodu.

Oceniając funkcję lewej komory, zaobserwowano istotną różnicę w czasie wypływu do aorty. Prędkość wypływu przez zastawkę aortalną wyrażona w z-scorach dla wieku ciążowego była znacznie niższa w grupie płodów z ciąż powikłanych pPROM w porównaniu z grupą kontrolną (0,14 vs. 0,84 $p=0,005$). Pozostałe parametry oceniające funkcję lewej komory nie wykazały różnicy między grupami (Tab. 5).

Badany parametr	Grupa badana Średnia (SD)	Grupa kontrolna Średnia (SD)	Wartość p
TV E fala (z-score)	-0,25 (1,09)	0,24 (0,99)	0,033
TV A fala (z-score)	-0,38 (1,02)	0,14 (0,87)	0,013
TV E/A (z-score)	0,21 (1,02)	0,19 (1,18)	0,942
Tei indeks RV PWD	0,48 (0,1)	0,42 (0,06)	<0,001
Tei indeks RV TDI	0,57 (0,07)	0,49 (0,06)	<0,001
PV czas wypływu (ms)	166 (12)	176 (11)	<0,001
TV czas napływu (ms)	172 (19)	182 (24)	0,03
niedomykalność TV (%)	18,2	4,4	0,04
PV prędkość (z-score)	-0,24 (0,75)	0,01 (0,76)	0,13
MV E fala (z-score)	-0,14 (1,24)	-0,26 (0,97)	0,628
MV A fala (z-score)	-2,28 (4,34)	-1,36 (3,45)	0,274
MV E/A (z-score)	0,28 (1,19)	-0,11 (0,97)	0,095
Tei indeks LV PW	0,43 (0,06)	0,41 (0,05)	0,163
Tei index LV TDI	0,5 (0,08)	0,51 (0,07)	0,86

AV czas wypływu	164 (16)	171 (10)	0,01
MV czas napływu (ms)	184 (21)	189 (23)	0,37
AoV prędkość (z-score)	0,14 (1,15)	0,84 (1,05)	0,005

Tab. 5. Porównanie parametrów określających funkcję układu krążenia płodów z ciąż powikłanych pPROM z grupą kontrolną.

Widoczna była też różnica w punktacji w skali sercowo-naczyniowej CVPS i częstości występowania wysięku w worku osierdziowym (Tab. 6).

Badany parametr	Punktacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	wartość p
CVPS	8 pkt	18,20%	0	<0,001
	9 pkt	47,70%	2,30%	
	10 pkt	34,10%	97,70%	
Płyn w osierdziu > 3mm		32,60%	0%	<0,001

Tab. 6. Różnica w punktacji CVPS oraz częstości występowania płynu w osierdziu u płodów z ciąż powikłanych pPROM i grupą kontrolną.

5.2.1.5. Ocena różnicy w wielkości płuc i przepływach w naczyniach płucnych między grupą badaną a kontrolną

Porównując parametr o/e LHR, zauważono, że wielkość płuc była mniejsza w grupie ciąż powikłanych pPROM w porównaniu z grupą kontrolną: płuco prawe (o/e LHR $90,69 \pm 16,38\%$ vs. $102,3 \pm 19,52\%$ $p=0,004$), płuco lewe (o/e LHR $93,58 \pm 15,12\%$ vs. $103,63 \pm 18,87\%$ $p=0,008$). Maksymalna prędkość przepływu w prawej gałęzi tętnicy płucnej była niższa w grupie badanej niż kontrolnej ($60,22 \pm 15,7$ cm/s vs. $67,86 \pm 17,62$ cm/s $p=0,04$). Takiej zależności nie wykazano dla lewej gałęzi tętnicy płucnej ($55,97 \pm 18$ cm/s vs. $59,32 \pm 16$ cm/s $p=0,44$). Nie zaobserwowano różnicy w indeksie pulsacji w gałęziach tętnic płucnych oraz żyłach płucnych z wyjątkiem wartości PIVI dla lewych żył płucnych, który był niższy w grupie kontrolnej (Tab. 7).

Badany parametr	Grupa badana Średnia (SD)	Grupa kontrolna Średnia (SD)	Wartość p
o/e LHR L	93,58 (15,12)	103,63 (18,87)	0,008
o/e LHR R	90,69 (16,38)	102,3 (19,52)	0,004
RPA Vmax [cm/s]	60,22 (15,7)	67,86 (17,62)	0,04
LPA Vmax [cm/s]	55,97(18)	59,32(15,9)	0,44
RPA Pi	2,91(0,5)	2,99(0,4)	0,44

LPA Pi	2,71(0,64)	2,78(0,42)	0,57
Żyła płucna prawa			
S (cm/s)	27,12(7,23)	28,2(7,38)	0,5
D (cm/s)	23,11(6,9)	23,32 (5,59)	0,88
A (cm/s)	9,32(3,37)	9,21(2,93)	0,87
PIVI	0,79 (0,21)	0,82(0,21)	0,6
Żyła płucna lewa			
S (cm/s)	30,51(7,89)	28,5(7,98)	0,26
D (cm/s)	22,65(6,61)	22,93(6,05)	0,85
A (cm/s)	10,03(3,04)	11,04(3,93)	0,2
PIVI	0,95(0,34)	0,76(0,19)	0,02

Tab. 7. Różnice w wielkości płuc i przepływach w krążeniu płucnym pomiędzy płodami z ciąż powikłanych pPROM i grupą kontrolną

5.2.2 Zmiana parametrów w badaniu echokardiograficznym płodu z ciąż powikłanych pPROM w zależności od czasu odpływania płynu owodniowego

U 22 pacjentek wykonano więcej niż jedno badanie. Średni czas między pierwszym a ostatnim badaniem wynosił 17 (+/- 9) dni. Nie zaobserwowano różnicy w ilości płynu owodniowego wyrażonego poprzez AFI ($3,92 \pm 3,15$ vs. $3,03 \pm 2,21$ $p=0,23$). Nie było także istotnej różnicy między badaniami w przepływach obwodowych u płodu.

Zaobserwowano, że wielkość serca wzrastała przy jednoczesnej niewielkiej zmianie wymiaru klatki piersiowej. Z czasem odpływania płynu owodniowego wzrastała wielkość jam serca, nie był widoczny towarzyszący temu przerost mięśniówki serca. Pogarszała się funkcja prawej komory serca, co wyrażone było poprzez wzrost wartości MPI – Tei indeksu mierzonego metodą Dopplera tkankowego (0,51 vs. 0,59 $p=0,001$) i wzrost częstości występowania niedomykalności zastawki trójdzielnej (18,2% vs. 31,8%). Nie zaobserwowano różnicy w przepływach wewnątrzsercowych. Porównywalny był także Tei indeks dla lewej komory oraz prędkości wypływu do aorty i pnia płucnego. W ostatnim badaniu częściej obserwowany był wysięk w osierdziu, co razem z powiększeniem się wielkości serca skutkowało niższą punktacją w skali sercowo-naczyniowej.

W parametrach określających wielkość płuc oraz przepływy płucne stwierdzono jedynie niższe wartości PIVI dla prawej żyły płucnej i wyższy wskaźnik o/e LHR dla płuca lewego (Tab. 8).

Parametr	Pierwsze badanie Średnia (SD)	Ostatnie badanie Średnia (SD)	Wartość p
MCA PI (percentyl)	53,2(35)	63,36(32)	0,2
MCA PSV (MoM)	0,99(0,22)	0,88(0,23)	0,09
DV PI (percentyl)	50,32(37)	52,28(38)	0,76
CPR (percentyl)	45,77(34)	62,18(35)	0,03
Ha/Ca > 0,35	22,70%	59,10%	0,021
Wielkość klp (percentyle)	17,32 (11,72)	12,05 (16,63)	0,153
Wysięk w osierdziu > 2 mm	27,30%	59,10%	0,02
LV długość (z-score)	-0,07 (0,96)	0,55 (0,54)	0,006
LV szerokość (z-score)	0,67 (0,78)	1,1 (0,53)	0,018
RV długość (z-score)	0,44 (0,6)	0,78 (0,43)	0,037
RV szerokość (z-score)	0,54 (1,01)	1,09 (0,74)	0,001
IVS grubość (z-score)	-0,19 (2,19)	-0,36 (1,35)	0,764
LV grubość ściany (z-score)	0,11 (1,16)	0,12 (1,04)	0,232
RV grubość ściany (z-score)	0,29 (2,18)	0,32 (1,16)	0,946
Tei index LV TDI	0,49 (0,09)	0,49 (0,07)	0,687
Tei index LV PW	0,42 (0,04)	0,42 (0,06)	0,742
Tei index RV TDI	0,51 (0,08)	0,59 (0,07)	0,001
Tei index RV PW	0,46 (0,08)	0,49 (0,1)	0,184
MV E/A (z-score)	0,49 (1,13)	0,23 (1,3)	0,523
TV E/A (z-score)	0,16 (0,96)	0,49 (0,96)	0,088
TV niedomykalność	18,20%	31,80%	0,488
AoV prędkość (z-score)	-0,05 (0,95)	-0,1 (1,05)	0,819
PV prędkość (z-score)	-0,09 (0,94)	-0,23 (0,63)	0,612
CVPS < 9 punktów	4,50%	31,20%	0,046
o/e LHR % płuco prawe	84,1(20)	88,82(15)	0,28

o/e LHR % płuco lewe	82,89(14)	94,99(13)	0,01
RPA Vmax (cm/s)	59,09(16)	59,22(13)	0,97
LPA Vmax (cm/s)	53,25(14)	55,84(15)	0,62
RPA Pi	2,9(0,6)	2,93(0,5)	0,8
LPA Pi	2,91(1,03)	2,59(0,47)	0,3
Żyła płucna prawa	0,96(0,3)	0,81(0,05)	0,024
Żyła płucna lewa	0,84(0,24)	1,03(0,42)	0,14

Tab. 8. Porównanie wyników pierwszego i ostatniego badania echokardiograficznego płodów z ciąż powikłanych pPROM

U płodów, u których płyn owodniowy odpływał ponad 16 dni, zaobserwowano, że częściej występowała niedomykalność zastawki trójdzielnej (33% vs. 4% $p=0,016$) oraz niższa punktacja w skali sercowo-naczyniowej.

5.3. Porównanie parametrów badania echokardiograficznego u płodów z ciąż z podejrzeniem infekcji wewnątrzmacicznej i bez tego rozpoznania

W grupie płodów z podejrzeniem infekcji wewnątrzmacicznej wartość CPR była niższa w porównaniu z grupą bez tego rozpoznania (39,83 percentyl $\pm$ 30 vs. 58,73 percentyl $\pm$ 32 $p=0,052$). Pozostałe przepływy obwodowe u płodu nie różniły się w sposób istotny pomiędzy grupami.

Parametry w badaniu echokardiograficznym zarówno wielkościowe struktur serca, jak i czynnościowe nie różniły się między grupami.

W grupie płodów z podejrzeniem infekcji wewnątrzmacicznej stwierdzono wyższą wartość Pi dla prawej gałęzi tętnicy płucnej w porównaniu z resztą płodów z grupy badanej (3,1 $\pm$ 0,5 vs. 2,76 $\pm$ 0,47 $p=0,03$), pozostałe parametry określające wielkość płuc i przepływy w naczyniach płucnych nie różniły się między grupami (Tab. 9).

Parametr	Infekcja wewnątrzmaciczna Średnia (SD)	Brak podejrzenia inf. Wewnątrzmacicznej Średnia (SD)	Wartość p
MCA PI (percentyl)	47(31)	63,31(32)	0,1
MCA PSV (MoM)	0,96(0,23)	0,89(0,21)	0,28
DV PI (percentyl)	48,39(34)	49,12(38)	0,95

UA PI (percentyl)	46,11(20)	43,08(22)	0,6
CPR (percentyl)	39,83(30)	58,73(32)	0,05
UtA PI (percentyl)	83,61(28,58)	77,16(27,95)	0,46
TV E/A	0,67(0,09)	0,68(0,07)	0,59
TV E/A (z-score)	0,25(1,08)	0,22(1)	0,93
Tei indeks RV PW	0,47(0,11)	0,48(0,09)	0,75
Tei indeks RV TDI	0,57(0,06)	0,57(0,08)	0,84
niedomykalność TV (%)	11	23	0,32
PV prędkość (z-score)	-1,22(0,82)	-1,7(0,74)	0,07
MV E/A	0,67(0,09)	0,69(0,11)	0,42
MV E/A (z-score)	0,93(3,08)	0,36(1,34)	0,42
Tei indeks LV PW	0,45(0,05)	0,42(0,06)	0,59
Tei index LV TDI	0,53(0,09)	0,49(0,07)	0,19
AoV prędkość (z-score)	-2,25(0,98)	-1,729(1,31)	0,22
płyn w osierdziu (%)	22,2	29,2	0,6
o/e LHR L (%)	93,22(13,27)	93,82(16,52)	0,9
o/e LHR R (%)	91,63(17,81)	90,05(15,68)	0,76
RPA Vmax (cm/s)	61,45(14,72)	59,26(16,69)	0,66
LPA Vmax (cm/s)	59,65(17,52)	53,17(18,28)	0,28
RPA Pi	3,1(0,5)	2,76(0,47)	0,032
LPA Pi	2,67(0,42)	2,75(0,77)	0,69
Żyła płucna prawa PIVI	0,8(0,24)	0,77(0,18)	0,84
Żyła płucna lewa PIVI	0,93(0,29)	0,97(0,39)	0,74

Tab. 9. Porównanie parametrów z badania echokardiograficznego płodu z ciąż z podejrzeniem infekcji wewnątrzmacicznej i bez tego powikłania

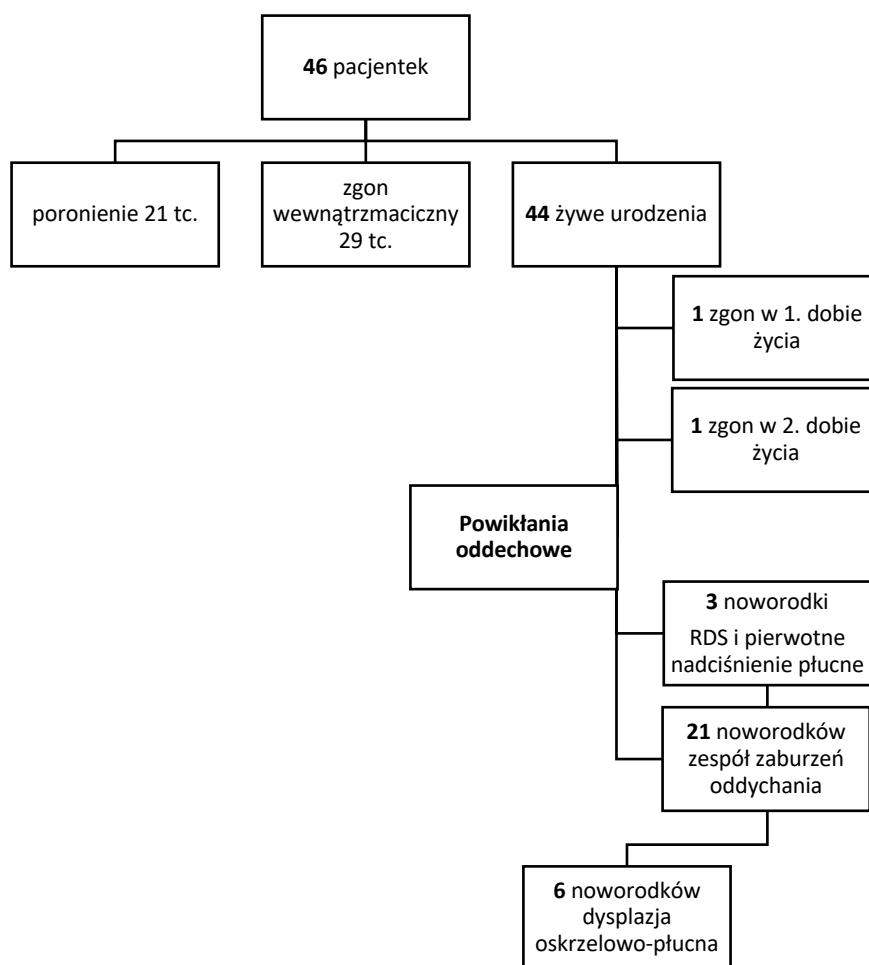
5.4. Ocena funkcji prawej komory z użyciem metody 4D

W ciążach powikłanych pPROM ze względu na zmniejszoną ilość płynu owodniowego płody przyjmują określoną pozycję w macicy i bardzo rzadko możliwa jest zmiana ich ułożenia i ustawienia. W grupie badanej nie było możliwości oceny funkcji

prawej komory z użyciem techniki 4D, ponieważ znaczne wymogi techniczne nagrania klipu do analizy 4D nie mogły być spełnione. Aby możliwa była ocena, płód musi być ustawiony koniuszkiem do głowicy, w grupie badanej w większości przypadków niemożliwe było uzyskanie idealnej projekcji.

5.5. Poród

W grupie badanej, w której było 46 pacjentek, doszło do jednego poronienia w 21. tc. oraz jednego zgonu wewnątrzmacicznego w 29. tc. Z 44 żywo urodzonych noworodków dwoje zmarło w pierwszych dobach życia (Ryc. 1).



Ryc. 1. Losy okołoporodowe i powikłania oddechowe

5.6. Zgon wewnątrzmaciczny

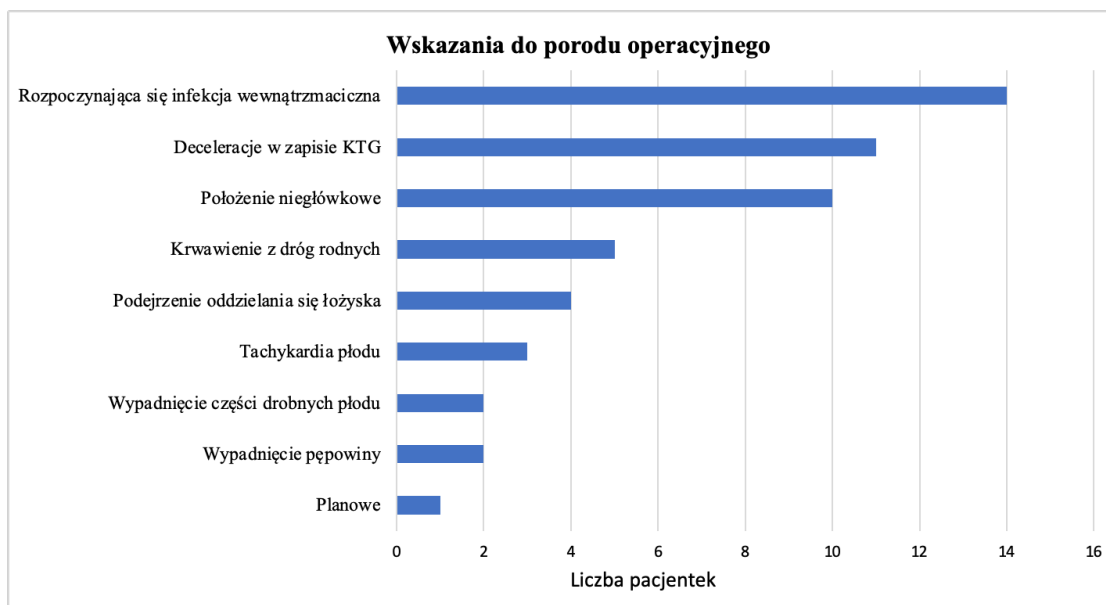
Jeden płód obumarł wewnątrzmacicznie w 29. tc. U pacjentki tej do pęknięcia błon płodowych doszło w 26. tc. Czas odpływania płynu owodniowego wynosił 22 dni. W momencie przyjęcia do szpitala nie stwierdzono czynników ryzyka pPROM. Wyniki posiewów kanału szyjki macicy były prawidłowe. U matki nie rozpoznano cech

rozpoczynającej się infekcji wewnątrzmacicznej. W badaniu histopatologicznym łożyska stwierdzono obfite zapalenie błon płodowych. Badanie autopsyjne nie wykazało przyczyny zgonu wewnątrzmacicznego. Od badania echokardiograficznego do obumarcia wewnątrzmacicznego minęło 10 dni. Szacowana masa ciała płodu była prawidłowa dla wieku ciążowego (EFW odp. 50 pc.) Przepływy obwodowe w MCA, UA, DV oraz u matki w tętnicach macicznych były prawidłowe. Uwagę zwracał jednak wskaźnik CPR w dolnej granicy normy: 6 pc. dla wieku ciążowego. Zmniejszona była ilość płynu owodniowego (AFI 2,6 cm). W badaniu echokardiograficznym z odstępstw od normy obserwowany był płyn w osierdziu o grubości 2 mm, powiększona średnica zastawki pnia płucnego (z - score 2,29), podwyższony Tei indeks dla obu komór serca (prawej: PWD 0,51, TDI 0,65 oraz lewej: PWD 0,63, TDI 0,63).

W grupie badanej doszło do jednego poronienia w 21. tc. u pacjentki z rozpoczynającą się infekcją wewnątrzmaciczną. U tej pacjentki w badaniu ultrasonograficznym płodu wykonanym 2 dni przed zakończeniem ciąży z odchylen stwierdzono bezwrodzie (AFI=0). W badaniu echokardiograficznym zaobserwowano podwyższone wartości Tei indeksu mierzonego metodą Dopplera tkankowego dla obu komór serca (TDI: RV 0,54 i LV 0,55), co może wskazywać na początek upośledzenia funkcji mięśnia sercowego spowodowany wpływem czynnika infekcyjnego.

W pozostałych przypadkach poród odbywał się między 23.–36. tc., a mediana wynosiła 31 tyg. Siłami natury urodziło 16 pacjentek, drogą cięcia cesarskiego 28. W grupie badanej nie było porodów zabiegowych. U 14 miała miejsce regularna czynność skurczowa dająca postęp porodu, dodatkowo u 3 pacjentek z tej grupy rozpoznano rozpoczynającą się infekcję wewnątrzmaciczną. Jedna pacjentka miała indukowany poród z powodu rozpoczynającej się infekcji wewnątrzmacicznej.

U 4 pacjentek wystąpiła regularna czynność skurczowa, dając postęp porodu, jednakże miały one wykonane cięcie cesarskie z powodu dodatkowych wskazań. U dwóch z nich przyczyną porodu operacyjnego było niegłówkowe położenie płodu, u dwóch pozostałych deceleracja tętna płodu i zawężony zapis KTG. Wskazania do porodu operacyjnego u pozostałych pacjentek przedstawia wykres 3, u części pacjentek występowało więcej niż jedno wskazanie.



Wyk. 3. Wskazania do porodu operacyjnego

W grupie porodów siłami natury zwraca uwagę wyższy wiek ciążowy w momencie porodu (32 ± 3 tyg. ciąży) vs. (29 ± 3 tyg.) w grupie cięć cesarskich. Poza tym w grupie PSN tylko jedna pacjentka była poniżej 30. tc. w porównaniu z grupą cięć cesarskich, gdzie było ich 16.

5.7. Losy okołoporodowe noworodków

5.7.1. Masa urodzeniowa

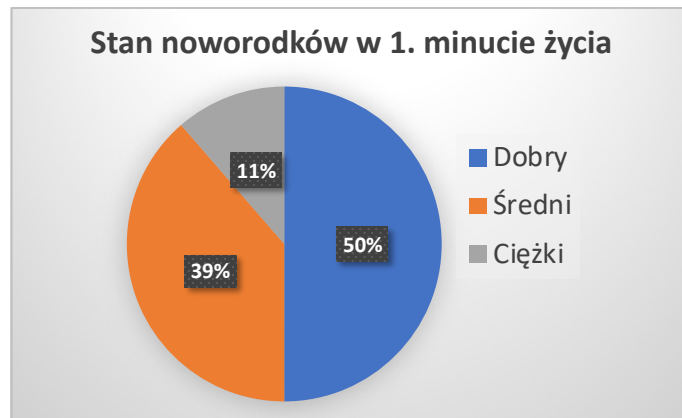
W grupie badanej było 24 chłopców i 22 dziewczynki. Masa ciała noworodków przy porodzie wynosiła między 700–2850 gramów, mediana 1620 gramów. Poród odbywał się między 24.–36. tyg. ciąży (mediana 31 tc.) Rozkład centylowy dla wieku ciążowego w momencie porodu według Fentona mieścił się w przedziale 23–100 centyl, mediana 78 centyl [244].

5.7.2. Skala Apgar

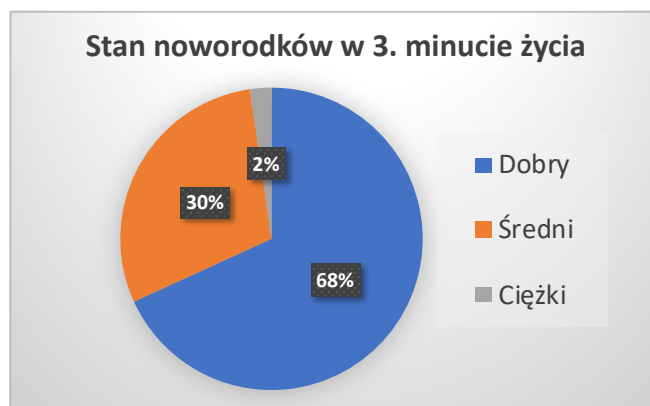
Wyniki w skali Apgar podzielono, biorąc pod uwagę stan noworodka i wynosiły odpowiednio: stan dobry (punktacja 7–10), średni (4–6 pkt) i ciężki (0–3):

- W pierwszej minucie życia w stanie ogólnym dobrym było 22 noworodków (50%), w średnim 17 (39%) i ciężkim 5 (11%) (Wyk. 4).
- W trzeciej minucie życia w stanie ogólnym dobrym było 30 noworodków (68%), w średnim 13 (30%) i ciężkim 1 (2%) (Wyk. 5).

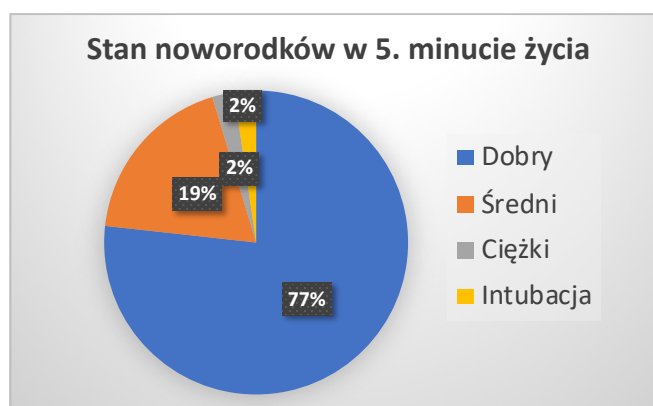
- W piątej minucie życia w stanie ogólnym dobrym było 33 noworodków (77%), w średnim 8 (19%) i ciężkim 1 (2%) oraz jeden pacjent został zaintubowany i nie podlegał dalszej ocenie (Wyk. 6).
- W dziesiątej minucie życia w stanie ogólnym dobrym było 35 noworodków (82%), w średnim 6 (14%) i ciężkim 1 (2%) oraz jeden pacjent zaintubowany (Wyk. 7).



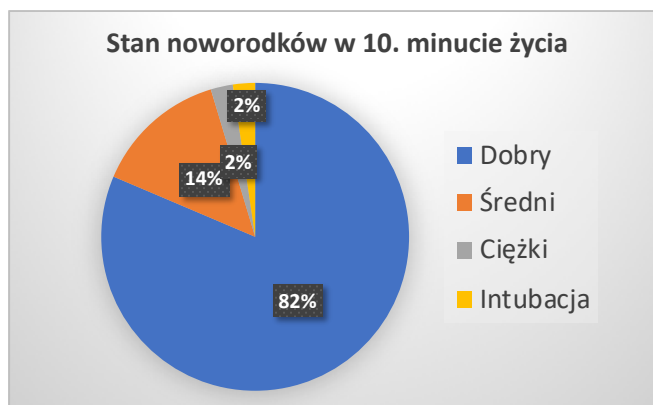
Wyk. 4. Stan noworodków w 1. minucie życia



Wyk. 5. Stan noworodków w 3. minucie życia



Wyk. 6. Stan noworodków w 5. minucie życia



Wyk. 7. Stan noworodków w 10. minucie życia

W grupie badanej były dwa zgony noworodków w pierwszych dobach życia. Pierwszy u pacjentki, u której do pęknięcia błon płodowych doszło w 18. tc., płyn owodniowy odpływał 52 dni. Z odchyień w ostatnim badaniu echokardiograficznym stwierdzono płyn w osierdziu grubości 3,2 mm, zmniejszony wymiar klatki piersiowej (9 percentyl), powiększoną sylwetkę serca (Ha/Ca 0,4) oraz podwyższony Tei indeks dla obu komór serca mierzony metodą Dopplera tkankowego (dla komory prawej 0,6 i lewej 0,55), co świadczyło o rozpoczynającej się wewnątrzmacicznie niewydolności krążenia płodu. Widoczny był też zmniejszony wymiar płuc (o/e LHR płuco prawe 57,95% oraz lewe 65,77%). Pacjentka miała wykonane pilne cięcie cesarskie w 24. tc. z powodu wypadnięcia pępowiny. Noworodek urodził się w stanie ogólnym ciężkim i mimo podjętej resuscytacji zmarł w 1. godzinie życia. Drugi przypadek to pacjentka, u której do pPROM doszło w 23. tc., płyn owodniowy odpływał 14 dni. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono podwyższone wartości Tei indeksu dla obu komór serca: prawej (PWD 0,52, TDI 0,63) i lewej komory (TDI 0,59). Parametry te mogą wskazywać na upośledzoną funkcji mięśnia sercowego już w okresie prenatalnym. Pacjentka w 25. tc. miała wykonane pilne cięcie cesarskie z powodu rozpoczynającej się infekcji wewnątrzmacicznej (podwyższone wykładniki stanu zapalnego, tachykardia u matki i płodu). Noworodek urodził się w stanie ogólnym dobrym (punktacja 7–7–7–7), został zaintubowany i prowadzona była intensywna terapia z powodu niewydolności krążenia. Mimo wdrożonego leczenia, noworodek zmarł w 2. dobie życia.

5.7.3. Zaburzenia oddychania, konieczność wsparcia oddechowego

8 (18,2%) noworodków pozostawało na oddechu własnym i nie wymagało wsparcia oddechowego. Intubacji wymagało 20 dzieci (45,5%), a nieinwazyjnego wsparcia oddechowego 16 (36,4%). Czas trwania wentylacji mechanicznej

(ang. Mechanical Ventilation – MechV) wynosił 2–960 godzin (średnio 137 h $\pm$ 220h). Czas trwania wspomagania nieinwazyjnego (ang. Non-Invasive Ventilation – NIV) mieścił się w zakresie 16–1272 h (średnio 266 $\pm$ 324h). Podaży surfaktantu wymagało 20 noworodków (45,5%). Charakterystykę noworodków z podziałem na rodzaj wsparcia oddechowego przedstawiono w tab. 10.

Rodzaj wsparcia oddechowego	Liczba pacjentów	Tc. w momencie pPROM	Tc. w momencie porodu	Czas odpływania płynu owodniowego (dni)	PSN (%)	CC (%)	Masa ciała noworodka (g)
Intubacja i wentylacja mechaniczna	20	25 $\pm$ 3	28 $\pm$ 3	25 $\pm$ 16	15%	85%	1242,5 $\pm$ 440
Nieinwazyjne wsparcie oddechu	16	28 $\pm$ 4	32 $\pm$ 2	28 $\pm$ 24	38%	62%	1911,9 $\pm$ 325
Oddech własny	8	32 $\pm$ 1	34 $\pm$ 1	18 $\pm$ 13	88%	12%	2238,8 $\pm$ 325

Tab. 10. Charakterystyka noworodków z podziałem na rodzaj wsparcia oddechowego

Punktacja w skali Apgar	1. min.		3. min.		5. min.		10. min.	
Intubacja i wentylacja mechaniczna	liczba	procent	liczba	procent	liczba	procent	liczba	procent
Dobry	4	20%	7	35%	10	50%	12	60%
Średni	12	60%	12	60%	9	45%	7	35%
Ciężki	4	20%	1	5%	1	5%	1	5%
Nieinwazyjne wsparcie oddechu	1. min.		3. min.		5. min.		10. min.	
Dobry	10	62,5%	15	93,8%	16	100%	0	100%
Średni	5	31,3%	1	6,2%	0		0	0
Ciężki	1	6,3%		0	0		0	0
Oddech własny	1. min.		3. min.		5. min.		10. min.	
Dobry	8	100%	8	100%	8	100%	8	100%
Średni	0		0		0		0	0
Ciężki	0		0		0		0	0

Tab. 11 Stan ogólny noworodków na podstawie skali Apgar z uwzględnieniem podziału na rodzaj wsparcia oddechowego.

5.7.3.1. Różnica w parametrach badania echokardiograficznego u płodów, które po porodzie wymagały wsparcia oddechowego

Zaobserwowano różnicę między grupami dotyczącą częstości występowania powiększonej sylwetki serca ($Ha/Ca >0,35$). W grupie wymagającej intubacji i wentylacji mechanicznej występowała ona u 64,7% płodów, w grupie wentylacji nieinwazyjnej 31,3%, bez wsparcia oddechowego po porodzie u 50% $p=0,001$.

W grupie noworodków wymagających mechanicznej wentylacji w płodowym badaniu znacznie częściej występowała niedomykalność zastawki trójdzielnej 29,41% w porównaniu z nieinwazyjną wentylacją 12,5% i bez wsparcia oddechowego 11,1% $p=0,039$.

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w parametrach wielkościowych struktur serca i płuc, a także funkcji układu krążenia i oddechowego (Tab. 12).

Parametr	MechV Średnia (SD)	NIV Średnia (SD)	Oddech własny Średnia (SD)	Wartość p
MCA PI (percentyl)	51,48(32,6)	59,69(31,7)	61,11(13,08)	0,2
MCA PSV (MoM)	0,87(0,15)	0,99(0,24)	0,91(0,3)	0,039
DV PI (percentyl)	40,24(35)	58(36,88)	45,78(40,58)	0,81
UA PI (percentyl)	48,94(22,77)	42,56(19,48)	44,44(19,99)	0,59
CPR (percentyl)	39,52(30)	55,5(32,12)	61,56(33,05)	0,095
TV E/A	0,65(0,08)	0,67(0,06)	0,73(0,44)	0,18
Tei indeks RV PW	0,49(0,11)	0,46(0,11)	0,49(0,06)	0,085
Tei indeks RV TDI	0,59(0,06)	0,54(0,1)	0,59(0,04)	0,16
niedomykalność TV (%)	29,41%	12,5%%	11,10%	0,039
PV prędkość (z-score)	-1,03(0,82)	-1,9(0,52)	-1,96(0,68)	0,24
MV E/A	0,65(0,11)	0,65(0,2)	0,71(0,08)	0,23
Tei indeks LV PW	0,43(0,06)	0,44(0,06)	0,44(0,07)	0,67
Tei index LV TDI	0,53(0,09)	0,47(0,09)	0,5(0,06)	0,29
AoV prędkość (z-score)	-2,04(1,08)	-1,88(1,24)	-1,97(1,53)	0,88

o/e LHR L (%)	93,2(17,29)	93,44(14,57)	97,83(9,95)	0,13
o/e LHR R (%)	89,11(17,45)	93,51(15,27)	94,09(14,35)	0,83
RPA Vmax (cm/s)	61,61(16,16)	61,87(16,1)	59,67(12,48)	0,39
LPA Vmax (cm/s)	61,2(16,58)	60,71(15,2)	45,79(20,17)	0,12
RPA Pi	3,04(0,47)	2,87(0,46)	2,89(0,65)	0,73
LPA Pi	2,73(0,5)	2,64(0,42)	2,82(1,06)	0,9
Żyła płucna prawa PIVI	0,79(0,22)	0,76(0,16)	0,81(0,24)	0,48
Żyła płucna lewa PIVI	0,98(0,42)	0,85(0,16)	0,84	0,24

Tab. 12. Porównanie wyników badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu, ze względu na rodzaj wsparcia oddechowego którego wymagały po porodzie

5.7.4. Powikłania oddechowe

5.7.4.1. Zespół zaburzeń oddychania i nadciśnienie płucne

Do analizy powikłań płucnych włączono 42 pacjentów, wykluczono dwoje noworodków, którzy zmarli w pierwszych dwóch dobach po porodzie. U 21 (50%) rozpoznano zespół zaburzeń oddychania (ang. Respiratory Distress Syndrome – RDS), u 3 dodatkowo powikłany pierwotnym nadciśnieniem płucnym (ang. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn – PPHN). Różnicę między grupami przedstawiono w tabeli 13. W grupie płodów z rozpoznaniem RDS i PPHN lub RDS płyn owodniowy zaczął odpływać wcześniej oraz widoczna była różnica w tygodniu ciąży w momencie porodu. Infekcja wewnątrzmaciczna znacznie częściej występowała w grupie, która rozwinęła powikłania płucne w porównaniu do reszty płodów (61,1% vs. 33,3% vs. 19% p=0,013).

Zaburzenia oddychania:	RDS	RDS + PPHN	Bez powikłań	Wartość p
Tc. pPROM	26±3	24±1,5	29±3,6	0,02
Podejrzenie rozpoczynające się infekcji wewnątrzmacicznej (%)	61,1	33,3	19	0,013
Tc. poród	32,4±1,82	28,3±1,2	32,4±1,82	<0,01
Czas odpływania płynu (dni)	20,9±15,8	36±5,6	27,5±21,6	0,3
Masa ciała noworodka(g)	1341,7±460	1263,3±85	2084,8±413	<0,01

Intubacja (liczba pacjentów)	12	3	3	
Czas wentylacji mechanicznej (h)	182,3±268	96±41,6	40±28,3	0,6
NIV (liczba pacjentów)	17	3	14	
Czas NIV (h)	360±385	438±393	97±93	0,04
Czas pobytu w szpitalu (dni)	58±23	61±15	31±17	<0,01
Czas pobytu w OIT (dni)	27,8±24	24±10	3,8±6	<0,01

Tab. 13. Porównanie losów okołoporodowych noworodków uwzględniając podział na rodzaj powikłań oddechowych

5.7.4.1.1. Różnica w płodowym badaniu echokardiograficznym między noworodkami, które rozwinęły nadciśnienie płucne, zespół zaburzeń oddychania oraz bez tych powikłań.

Stwierdzono wyższą wartość indeksu pulsacji w tętnicy pępkowej u płodów, które po porodzie rozwinęły RDS i nadciśnienie płucne oraz które rozwinęły RDS w porównaniu z grupą bez tego powikłania (1,17 vs. 1,1 vs. 0,95 $p=0,017$). Takiej zależności nie zaobserwowano, gdy wartość PI była odniesiona do percentyli dla wieku ciążowego (56,67 vs. 46,5 vs. 43,15 $p=0,56$), dlatego też nie można tego interpretować jako wartość znaczącą klinicznie, jednak warto zwracać uwagę również na bezwzględne wartości, a nie tylko percentyle. U matek noworodków, które rozwinęły RDS, wyższy był indeks oporu w prawej tętnicy macicznej. Pozostałe przepływy łożyskowe nie różniły się między grupami.

W badaniu echokardiograficznym zaobserwowano mniejszy wymiar płuca lewego w grupie płodów, które po porodzie rozwinęły PPHN i RDS oraz w grupie z RDS w porównaniu z grupą bez tego powikłania. Wyrażone to było niższą wartością parametru LHR dla płuca lewego (1,69 vs. 1,75 vs. 2,01 $p=0,04$). Takiej zależności nie wykazano dla parametru o/e LHR ani płuca prawego (Tab. 14).

Parametr	RDS + PPHN Średnia (SD)	RDS Średnia (SD)	Bez powikłań Średnia (SD)	Wartość p
MCA PI (percentyl)	55,33(32,33)	55(33,87)	58,28(34,27)	0,92
MCA PSV (MoM)	0,84(0,06)	0,94(0,18)	0,92(0,27)	0,78
DV PI (percentyl)	54,67(43,06)	44,44(38,03)	50,48(36,79)	0,84
UA PI	1,17(0,44)	1,1(0,14)	0,95(0,16)	0,017
UA PI (percentyl)	56,67(41,63)	46,5(19,07)	43,15(19,2)	0,56

CPR (percentyl)	43,33(40,46)	43,33(30,17)	57,33(32,68)	0,38
UtA prawa Pi	1,59(0,89)	1,23(0,45)	0,94(0,23)	0,014
UtA lewa Pi	1,29(1,34)	1,3(0,53)	1,06(0,41)	0,4
UtA (percentyl)	84,67(24,83)	89,67(16,68)	76,25(30,25)	0,26
TV E/A	0,71(0,02)	0,67(0,08)	0,68(0,07)	0,44
Tei indeks RV PW	0,48(0,08)	0,45(0,12)	0,51(0,08)	0,25
Tei indeks RV TDI	0,53(0,07)	0,59(0,07)	0,56(0,08)	0,45
niedomykalność TV [%]	66,70	11,10	19,00	0,76
PV prędkość (z-score)	-1,14(0,64)	-1,3(0,89)	-1,89(0,64)	0,06
MV E/A	0,72(0,9)	0,67(0,11)	0,68(0,08)	0,35
Tei indeks LV PW	0,41(0,1)	0,42(0,05)	0,44(0,06)	0,19
Tei index LV TDI	0,55(0,08)	0,49(0,08)	0,49(0,09)	0,99
AoV prędkość (z-score)	-1,93(1,92)	-2,27(0,94)	-1,72(1,35)	0,42
o/e LHR L (%)	92,48(6,69)	91,1(15,01)	97,45(15,33)	0,43
o/e LHR R (%)	78,24(1,83)	91,82(17,66)	93,83(14,62)	0,29
LHR L	1,69(0,08)	1,75(0,34)	2,01(0,35)	0,04
LHR R	2,17(0,06)	2,41(0,64)	2,53(0,75)	0,67
RPA Vmax (cm/s)	54,7(16,86)	62,66(17,04)	61,19(13,5)	0,72
LPA Vmax (cm/s)	54,37(13,39)	63,09(17,31)	52,21(18,42)	0,23
RPA Pi	3,23(0,82)	2,95(0,49)	2,88(0,45)	0,53
LPA Pi	2,78(0,88)	2,72(0,41)	2,7(0,81)	0,98
Żyła płucna prawa PIVI	0,69(0,31)	0,78(0,22)	0,8(0,16)	0,65
Żyła płucna lewa PIVI	1,26(0,81)	0,89(0,25)	0,87(0,19)	0,13

Tab. 14. Porównanie wyników badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu z podziałem na grupy ze względu na rodzaj powikłań oddechowych

5.7.4.2. Dysplazja oskrzelowo-płucna

W grupie noworodków z RDS, u 6 (28,6%) rozpoznano dysplazję oskrzelowo-płucną. Rozpoznanie to postawiono u jednego noworodka z PPHN, pozostała dwójka nie rozwinęła tego powikłania. W grupie noworodków, u których rozpoznano BPD, do pęknięcia błon płodowych doszło wcześniej (24 vs. 26 tyg.) Istotnie statystycznie różnice były też obserwowane w tygodniu ciąży w momencie porodu, masie urodzeniowej, czasie hospitalizacji i liczbie dni spędzonych w OIT. Różnica w masie ciała wynikała z niższego

wieku ciążowego w momencie porodu, ponieważ wartości percentyli dla masy urodzeniowej były prawidłowe i nie różniły się znacząco (88 pc. vs. 70 pc.). Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania infekcji wewnątrzmacicznej (Tab. 15).

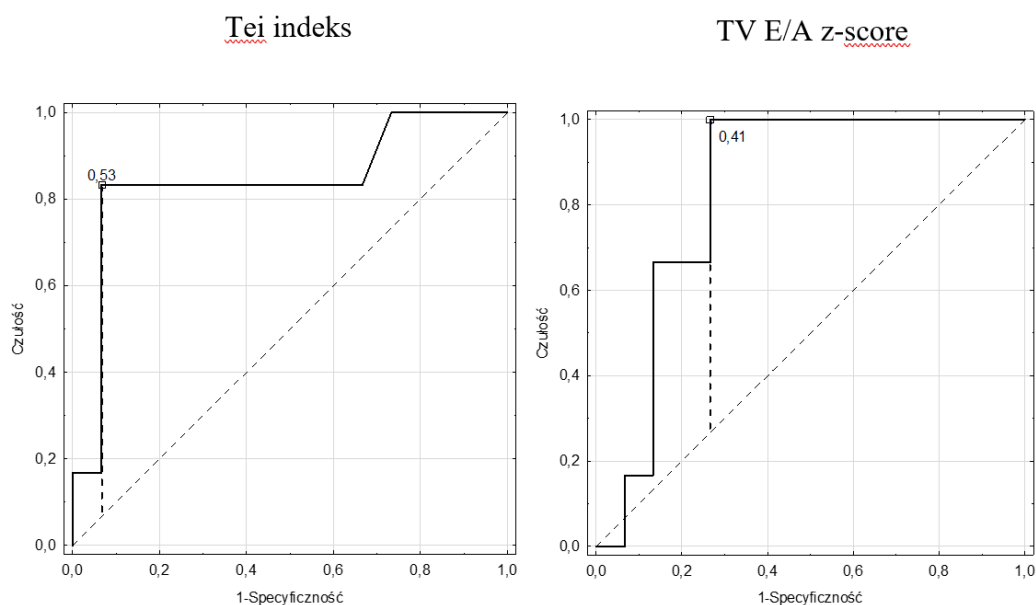
Zaburzenia oddychania:	RDS	BPD	Wartość p
Podejrzenie rozpoczynające się infekcji wewnątrzmacicznej (%)	53,3	66,7	0,48
Tc. poród	29,3	26,1	0,01
Czas odpływania płynu (dni)	24,1±17	20,5±11	0,65
Masa ciała noworodka (g)	1445±439	1043±212	0,047
Intubacja (liczba pacjentów)	10	5	
Czas wentylacji mechanicznej (h)	128±108	238±407	0,42
Czas NIV (h)	581±537	281±261	0,1
Czas pobytu w szpitalu (dni)	48±16	82±12	0,01
Czas pobytu w OIT (dni)	17±11	53±25	0,01

Tab. 15. Losy okołoporodowe noworodków z uwzględnieniem podziału na rodzaj powikłań oddechowych

5.7.4.2.1. Różnica w płodowym badaniu echokardiograficznym między grupą, która rozwinęła dysplazję oskrzelowo-płucną i bez tego powikłania

Nie stwierdzono różnicy między grupami w przepływach łożyskowych. W płodowym badaniu echokardiograficznym zaobserwowano gorszą funkcję prawej komory u noworodków, które po porodzie rozwinęły BPD, co wyrażone było wyższą wartością Tei indeksu ($0,54 \pm 0,1$ vs. $0,42 \pm 0,01$ $p=0,023$) oraz wyższą wartością parametru TV E/A z-score ($0,87 \pm 0,41$ vs. $0,11 \pm 1,5$ $p=0,02$). Dodatkowo płody te miały krótszy czas napływu przez zastawkę trójdzielną w porównaniu z grupą bez tego powikłania. ($159,33 \pm 18,49$ vs. $175,87 \pm 16,66$ ms $p=0,08$).

Wykazano skuteczność parametrów Tei indeks RV i TV E/A z-score w przewidywaniu BPD u dziecka po porodzie. Dla Tei indeksu RV punkt odcięcia wynosił 0,53 (AUC 0,839, CI 95% 0,618-1,0, $p=0,0027$) Dla wartości TV E/A z-score 0,41 (AUC 0,833, CI 95% 0,658-1, $p=0,0002$) (Ryc. 2).



Ryc. 2. Przydatność Tei indeksu RV oraz TV E/A z-score w przewidywaniu dysplazji oskrzelowo-płucnej

W ocenie układu oddechowego zauważono, że płody z BPD miały znacznie mniejszą wielkość płuca prawego w porównaniu z grupą bez tego powikłania wyrażoną przez parametr LHR ($1,97 \pm 0,39$ vs. $2,54 \pm 0,59$ $p=0,047$) oraz e/o LHR ($79,57 \pm 7,95$ vs. $94 \pm 18,08$ % $p=0,02$). Takiej zależności nie zaobserwowano dla płuca lewego ani pozostałych parametrów echokardiograficznych (Tab. 16).

Parametr	BPD Średnia (SD)	RDS Średnia (SD)	Wartość p
MCA PI [percentyl]	48,67(34,48)	57,6(33,07)	0,59
MCA PSV [MoM]	0,89(0,18)	0,95(0,17)	0,5
DV PI [percentyl]	41,83(30,28)	47,53(41,26)	0,76
UA PI [percentyl]	43(18,37)	49,93(23,94)	0,53
CPR [percentyl]	39,83(35,74)	44,73(29,59)	0,75
UtA [percentyl]	93,33(8,45)	87,2(19,84)	0,48
TV E/A	0,69(0,05)	0,67(0,09)	0,59
TV E/A [z-score]	0,87(0,41)	0,11(1,05)	0,02
Tei indeks RV PW	0,54(0,1)	0,42(0,01)	0,023
Tei indeks RV TDI	0,59(0,03)	0,57(0,08)	0,64
niedomykalność TV [%]	16,70	20,00	0,86

PV prędkość [z-score]	-1,47(0,52)	-1,21(0,93)	0,56
MV E/A	0,63	0,7	0,41
MV E/A [z-score]	2,17(5,18)	0,56(1,21)	0,25
Tei indeks LV PW	0,41(0,06)	0,43(0,05)	0,35
Tei index LV TDI	0,47(0,09)	0,51(0,08)	0,47
AoV prędkość [z-score]	-1,33(0,81)	-2,57(0,9)	0,02
o/e LHR L [%]	93,3(12,36)	90,5(15,06)	0,69
o/e LHR R [%]	79,57(7,95)	94(18,08)	0,02
LHR L	1,6(0,3)	1,79(0,31)	0,2
LHR R	1,97(0,39)	2,54(0,59)	0,047
RPA Vmax [cm/s]	57,88(5,8)	62,98(19,62)	0,55
LPA Vmax [cm/s]	62,14(12,09)	61,45(18,42)	0,94
RPA Pi	2,94(0,44)	3(0,58)	0,8
LPA Pi	2,84(0,35)	2,69(0,52)	0,55
Żyła płucna prawa PIVI	0,76(0,27)	0,77(0,22)	0,95
Żyła płucna lewa PIVI	0,96(0,35)	0,94(0,41)	0,95

Tab. 16. Porównanie parametrów z badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu z podziałem na te, które po porodzie rozwinęły dysplazję oskrzelowo-płucną i bez tego powikłania

5.7.5. Niewydolność krążenia

Niewydolność krążenia (Heart Failure – HF) została rozpoznana u 9 (20,5%) noworodków z grupy badanej. Dwoje dzieci zmarło mimo intensywnej terapii. 7 dzieci przeżyło do wypisu ze szpitala. Porównując grupę z rozpoznaną niewydolnością krążenia i bez tego rozpoznania, zwracają uwagę istotne różnice w tygodniu ciąży, kiedy doszło do odpływania płynu owodniowego (23 vs. 27), czasu odpływania płynu owodniowego (średnio 28 vs. 24 dni), tygodni ciąży w momencie porodu (średnio 26 vs. 30 tc.) oraz masy urodzeniowej (1073 vs. 1812 g). Różnica w masie urodzeniowej wynikała z wieku ciążowego, ponieważ w percentylach wartości te były prawidłowe (80 pc. vs. 72 pc. dla wieku ciążowego). 8 (88,9%) pacjentek miało wykonane cięcie cesarskie, jedna urodziła siłami natury. U 6 (66,7%) pacjentek wskazaniem do porodu była rozpoczynająca się infekcja wewnątrzmaciczna. U 3 (33,3%) wskazaniem była regularna czynność

skurczowa, dodatkowo dwie pacjentki z tej grupy miały nieprawidłowy zapis KTG. Posiewy z wód płodowych u 3 pacjentek były dodatnie, u dwóch stwierdzono *E. coli*, a u jednej *Enterococcus faecalis* i *Prevotella Bivia*. Istotne były też różnice w stanie noworodków po porodzie ocenianym w skali Apgar (Tab. 17).

Punktacja w skali Apgar	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%
Niewydolność krążenia u noworodka	1. min.		3. min.		5. min.		10. min.	
Dobry	1	11%	2	22%	3	33%	4	44,4%
Średni	5	56%	6	67%	5	56%	4	44,4%
Ciężki	3	33%	1	11%	1	11%	1	11,1%
Grupa bez niewydolności krążenia u noworodka	1. min.		3. min.		5. min.		10. min.	
Dobry	21	60%	28	80%	31	88,6%	32	91,4%
Średni	12	34,3%	7	20%	3	8,6%	2	5,7%
Ciężki	2	5,7%	0	0%	0	0%	0	0%
Intubacja	0	0%	0	0%	1	2,9%	1	2,9%

Tab. 17. Stan ogólny noworodków po porodzie na podstawie skali Apgar z podziałem na te, które rozwinęły niewydolność krążenia i bez tego powikłania

Wszystkie dzieci z tej grupy wymagały po porodzie intubacji, podaży surfaktantu, amin presyjnych oraz 3 (33%) podaży tlenu azotu. Jeden noworodek miał rozpoznane zakażenie uogólnione o wczesnym początku, którego objawem było wrodzone zapalenie płuc. U jednego z noworodków rozpoznano martwicze zapalenie jelita grubego i został przeniesiony do innego szpitala w celu leczenia chirurgicznego. W badaniu histopatologicznym łożyska w 5 przypadkach (55,6%) stwierdzono zapalenie tkanek łożyska i błon płodowych.

5.7.5.1. Porównanie wyników badania echokardiograficznego płodów, które po porodzie rozwinęły niewydolność krążenia i bez tego powikłania

Oceniając przepływy obwodowe w płodowym badaniu, nie zaobserwowano różnicy między grupą noworodków, które rozwinęły po porodzie niewydolność krążenia i bez tego rozpoznania. Obserwowana była istotnie niższa wartość prędkości

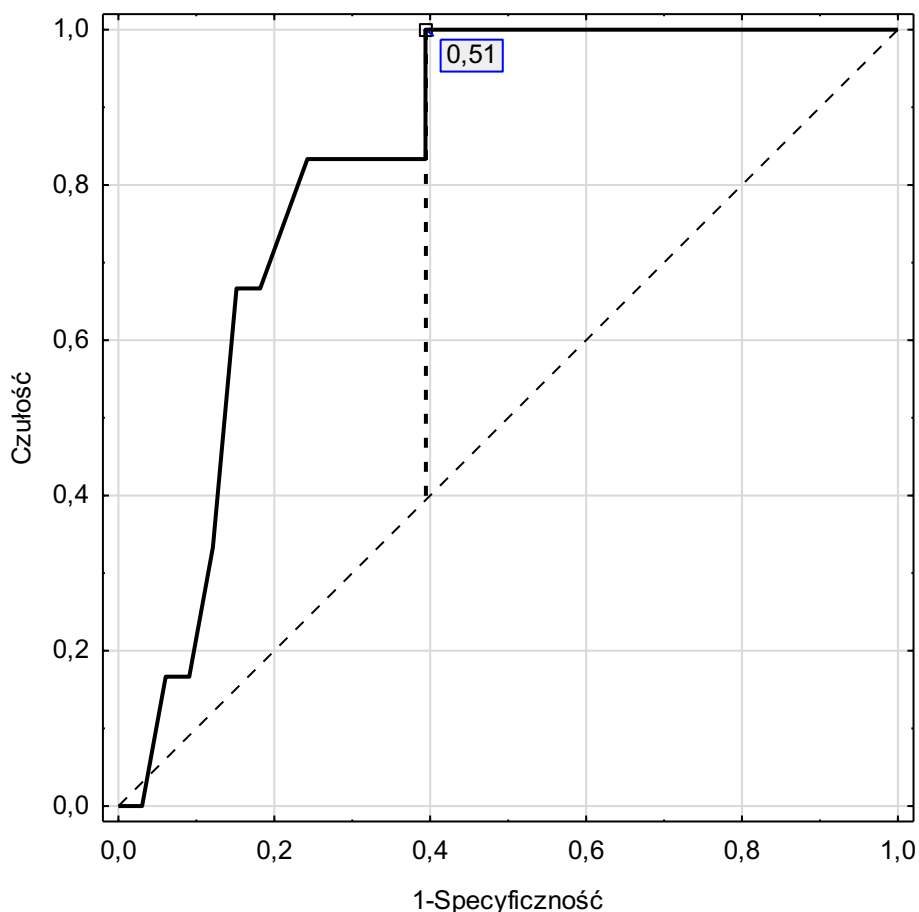
maksymalnej w tętnicy środkowej mózgu wyrażona w wartości mediany dla wieku ciążowego ($HF\ 0,79 \pm 0,11$ vs. $0,95 \pm 0,23$ $p=0,028$).

W badaniu echokardiograficznym u płodów, które po porodzie rozwinęły niewydolność krążenia była gorsza funkcja lewej komory wyrażona poprzez wyższą wartość Tei index ($0,58 \pm 0,04$ vs. $0,49 \pm 0,08$ $p=0,007$) oraz krótszy czas napływu przez zastawkę mitralną (Tab. 18).

Parametr	Niewydolność krążenia Średnia (SD)	Brak niewydolności krążenia Średnia (SD)	Wartość p
Ha/Ca	0,34 (0,05)	0,35 (0,05)	0,964
Wielkość klatki piersiowej (percentyle)	18,6 (16,5)	12,7 (14,2)	0,348
Wysięk w osierdziu > 3 mm	44,4%	29,4%	0,442
Tei indeks LV TDI	0,58 (0,04)	0,49 (0,08)	0,007
Tei indeks LV PW	0,41 (0,07)	0,43 (0,06)	0,455
Tei indeks RV TDI	0,58 (0,07)	0,57 (0,08)	0,693
Tei indeks RV PW	0,46 (0,12)	0,48 (0,09)	0,52
MV indeksowany czas napływu (z-score)	0,42(0,03)	0,45(0,04)	0,009
TV indeksowany czas napływu (z-score)	0,39(0,06)	0,42(0,03)	0,09
TV niedomykalność (procent)	11	20	1
AoV prędkość (z-score)	-0,24 (1,13)	0,25 (1,15)	0,273
PV prędkość (z-score)	0,01 (0,84)	-0,30 (0,73)	0,339
CVPS < 9 punktacja	33,30%	14,30%	0,152

Tab. 18. Porównanie wyników badania echokardiograficznego płodów z podziałem na grupę, która rozwinęła niewydolność krążenia po porodzie i bez tego powikłania

Analiza metodą krzywej ROC wykazała przydatność parametru Tei indeks dla lewej komory w przewidywaniu występowania niewydolności krążenia u noworodka, za punkt odcięcia przyjmując wartości > 0,51 (AUC 0,828; CI 95% 0,692-0,965, $p<0,001$). Ze względu na liczebność grupy badanej oraz specyfikę pomiarów dopplerowskich, mimo istotnych wartości parametrów statystycznych mówiących o skuteczności predykcji, wyniki analiz predykcyjnych w niniejszej pracy należy traktować jako wstępne i wymagające potwierdzenia w dalszych badaniach (Ryc. 3).



Ryc. 3. Przydatność wartości Tei indeksu LV w przewidywaniu niewydolności krążenia u noworodka

5.7.6. Infekcja o wczesnym początku

Infekcje o wczesnym początku u noworodka rozpoznano u 4 dzieci. Troje miało dodatkowo posiewy krwi (dwoje o etiologii *E. coli*, jedno *Pseudomonas aerogenes*). Jedno dziecko miało rozpoznane wrodzone zapalenie płuc. Wszystkie dzieci urodziły się z ciąż z podejrzeniem rozpoczynającej się infekcji wewnątrzmacicznej. 3 z 4 pacjentek miały wykonane badanie histopatologiczne łożyska, u jednej stwierdzono zapalenie tkanek łożyska i błon płodowych, u dwóch zapalenie błon płodowych.

Porównanie wyników badania echokardiograficznego płodów, które po porodzie rozwinęły infekcję o wczesnym początku i bez tego powikłania.

Nie wykazano różnicy w parametrach w badaniu echokardiograficznym płodu, które pomagałyby przewidzieć wystąpienie infekcji o wczesnym początku u noworodka (Tab. 19).

Parametr	Infekcja u noworodka o wczesnym początku Średnia (SD)	Bez cech infekcji po porodzie Średnia (SD)	Wartość p
EFW (percentyl)	28,5(11,5)	35,7(27,1)	0,85
MCA PI (percentyl)	45,5(30,5)	57,75(33,1)	0,55
MCA PSV (MoM)	0,94(0,1)	0,92(0,23)	0,58
DV PI (percentyl)	39,5(45,5)	49,75(33,77)	0,55
UA PI (percentyl)	53(13,4)	43,45(21,62)	0,38
CPR (percentyl)	33,5(24,85)	52,75(32,4)	0,16
UtA PI (percentyl)	96(4,76)	78,21(28,95)	0,23
TV E/A (z-score)	-0,73	0,31	0,24
Tei indeks RV PW	0,44(0,17)	0,48(0,09)	0,4
Tei indeks RV TDI	0,6(0,13)	0,57(0,07)	0,8
PV prędkość (z-score)	1,79(1,14)	1,29(1,03)	0,28
MV E/A (z-score)	-0,52	0,68	0,26
Tei indeks LV PW	0,45(0,02)	0,43(0,06)	0,5
Tei index LV TDI	0,57(0,11)	0,5(0,08)	0,36
AoV prędkość (z-score)	-2,78	-1,83	0,14
płyn w osierdziu (%)	25(5)	33(4,8)	0,76
o/e LHR L (%)	85,68(16,42)	94,18(15,07)	0,49
o/e LHR R (%)	95,35(16,85)	85,67(16,52)	0,73
RPA Vmax (cm/s)	53,73(10,28)	60,92(16,12)	0,3
LPA Vmax (cm/s)	60,1(20,3)	55,61(18,08)	0,8
RPA PI	3,27(0,56)	2,87(0,49)	0,18
LPA PI	3,15(0,23)	2,68(0,65)	0,06
Żyła płucna prawa PIVI	0,78(0,29)	0,79(0,2)	0,73
Żyła płucna lewa PIVI	1,04(0,23)	0,93(0,35)	0,23

Tab. 19. Porównanie wyników badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu z podziałem na grupę ze względu na rozwinięcie po porodzie infekcji o wczesnym początku i bez tego powikłania

Część przedstawionych wyników została opublikowana w pracy:

Pasieczna M, Kuran-Ohde J, Grzyb A, Bokiniec R, Wójcik-Sęp A, Czajkowski K, Szymkiewicz-Dangel J. Value of fetal echocardiographic examination in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2024 Apr 22;52(5):538-545. doi: 10.1515/jpm-2023-0448. PMID: 38639637.

5.8. Powikłania matczyne

Podwyższone parametry stanu zapalnego po porodzie utrzymywały się u 6 (13%) pacjentek, co wymagało kontynuacji antybiotykoterapii, jednakże nie było związane z występowaniem u nich objawów klinicznych ani odległych powikłań. Niedokrwistość poporodową zdiagnozowano u 4 (9%) pacjentek, wymagała ona jedynie suplementacji żelazem. U jednej pacjentki po cięciu cesarskim rozpoznano niedrożność mechaniczną przewodu pokarmowego, co związane było z uwięzieniem pętli jelita cienkiego w zrostach i wymagało reoperacji. U jednej pacjentki po porodzie zdiagnozowano krwiak oczodołu, który leczony był zachowawczo. Zwiększoną utratę krwi zaobserwowano u jednej pacjentki, nie wymagała ona transfuzji krwi. W grupie było też powikłanie w postaci nieprawidłowego gojenia się rany pooperacyjnej, ale nie wymagało ono interwencji chirurgicznej.

6. Dyskusja

Przewidzenie stanu noworodka w ciążach powikłanych pPROM stanowi duże wyzwanie. Przyjęto zasadę postawy wyczekującej z intensywnym monitorowaniem stanu płodu i matki – takie postępowanie ma za cel maksymalizację wieku ciążowego w momencie porodu. W chwili wystąpienia jakichkolwiek cech stanu zagrożenia dla matki lub płodu konieczna jest indukcja porodu.

Większość powikłań noworodkowych w ciążach, w których nastąpiło przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, wynika z wcześniactwa, występowania infekcji wewnątrzmacicznej i małowodzia. Reakcją płodu na infekcję wewnątrzmaciczną może być zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (ang. fetal inflammatory syndrome – FIRS), który może prowadzić do powikłań poporodowych [245,246].

Bardzo ważne jest wczesne wykrycie objawów infekcji albo rozpoczynających się problemów z układem krążenia, żeby zakończyć ciążę w odpowiednim momencie i uniknąć poważnych powikłań. Wyniki z prezentowanej analizy wskazują, że przedłużone odpływanie płynu owodniowego wpływa na płodowy układ krążenia i układ oddechowy. Na podstawie przedstawionego materiału należy uznać, że badanie echokardiograficzne może być pomocne w przewidywaniu powikłań u noworodka.

6.1. Czynniki ryzyka

Opisywane w literaturze czynniki ryzyka w grupie badanej występowały u 85% pacjentek. Podobnie jak w dostępnych danych, zauważyliśmy, że najczęstszymi przypadkami były infekcje dróg rodnych oraz krwawienia w ciąży [37,39]. Zachodzące wówczas reakcje związane z aktywacją układu immunologicznego, powstawaniem stresu oksydacyjnego, aktywacją cytokin prozapalnych oraz układu krzepnięcia prowadzą do zachwiania równowagi pomiędzy produkcją czynników chroniących ciągłość worka owodniowego a prowadzącymi do jego destrukcji [40,41]. U znacznej części pacjentek występował więcej niż jeden czynnik ryzyka. Nakładanie się tych mechanizmów prowadzi do osłabienia struktury błon płodowych na różnych płaszczyznach, co – jak widać w analizie – zwiększa ryzyko ich pęknięcia.

6.2. Postępowanie

Każda pacjentka z grupy badanej miała wdrożone postępowanie zgodne z obowiązującymi wytycznymi. Udowodniona w badaniach skuteczność antybiotykoterapii [79–81] widoczna była także w grupie badanej, ponieważ u większości

pacjentek udało się zmaksymalizować czas od momentu pęknięcia błon płodowych do porodu, który wynosił od 4 do 79 dni (średnio 25 ± 19).

W grupie badanej odsetek cięć cesarskich wynosił 64%, podobny opisywany jest w literaturze. Jeżeli do pPROM doszło między 24.–34. tc., to wynosił 58,7% [105]. Stanowisko dotyczące sposobu porodu w ciążach niedonoszonych, jak i dane z piśmiennictwa nie są jednoznaczne. Nie udowodniono, aby cięcie cesarskie zmniejszało odsetek powikłań noworodkowych [247,248], dlatego też, o ile nie ma innych wskazań, należy dążyć do porodu drogami natury. W grupie badanej każda z pacjentek, u której wykonywane było cięcie cesarskie, miała ku temu dodatkowe wskazania, zarówno pilne, takie jak obfite krwawienie z dróg rodnych, wypadnięcie części drobnych płodu czy nieprawidłowy zapis KTG, a także planowe, wynikające z niegłówkowego położenia płodu oraz stanu po 2 cięciach cesarskich.

W grupie cięć cesarskich widoczny był niższy wiek ciążowy w momencie porodu – takie dane obserwowane są w ogólnej populacji. Im mniej zaawansowana jest ciąża, tym częściej rozwiązywana jest drogą cięcia cesarskiego [249]. Może to wynikać między innymi z tego, że we wcześniejszym wieku ciążowym częściej obserwuje się położenia niegłówkowe płodu, oraz ze specyfiki ciąż powikłanych pPROM, gdzie w związku z małowodniem płód ma trudności z wykonaniem obrotu.

6.3. Powikłania

Ogólna śmiertelność w grupie badanej wynosiła 8,7%, wliczając w to jedno poronienie, jeden zgon wewnątrzmaciczny oraz zgon dwóch noworodków po porodzie. W grupie tej u wszystkich pacjentek do pęknięcia błon płodowych doszło przed 26. tc. Dane z literatury wskazują, że przed 27. tc. śmiertelność wynosi około 27% [175], czyli w przedstawionym materiale była ona znacznie niższa. Powyżej 28. tc. ryzyko zgonu wewnątrzmacicznego lub noworodka po porodzie szacowane jest na 3,4–5% [106,176]. W grupie badanej nie stwierdzono takiego powikłania na tym etapie ciąży. Co istotne, dane zawarte w dostępnych badaniach odnoszą się do początku lat 2000, zatem obserwowane różnice w śmiertelności mogą być rezultatem znaczącego postępu w neonatologii i opiece nad wcześniakami w ostatnich latach. W pracy analizującej śmiertelność noworodków z ciąż powikłanych pPROM w latach 2000–2020 także zauważono znaczne zmniejszenie częstości tego powikłania, porównując początek lat 2000 z ostatnim analizowanym okresem, czyli latami 2016–2020 [250].

W grupie badanej zaobserwowano dwa przypadki poważnych powikłań u matki (niedrożność mechaniczną przewodu pokarmowego i krwiak oczodołu). Jednakże komplikacje te wynikały z samego porodu, a nie faktu, że w ciąży nastąpiło przedwczesne pęknięcie błon płodowych. U jednej z pacjentek zaobserwowano także nieprawidłowe gojenie się rany pooperacyjnej niewymagające interwencji chirurgicznej. Powikłaniem typowym dla przedłużonego odpływania płynu owodniowego były podwyższone wykładniki stanu zapalnego u 6 pacjentek, jednak nie towarzyszyły im objawy infekcji uogólnionej i po zastosowaniu antybiotykoterapii wszystkie parametry wróciły do normy. Odsetek powikłań u matek był bardzo niski, co przemawia dodatkowo za stosowaniem w przypadku ciąż powikłanych pPROM postępowania wyczekującego.

6.4. Wyniki badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu

Szacowana masa ciała płodów z grupy badanej mieściła się w normach dla wieku ciążowego (EFW >10 pc.), co pokrywało się z oceną masy ciała noworodków po porodzie. Zaobserwowano, że była ona mniejsza niż w grupie kontrolnej (35. percentyl vs. 47. percentyl, $p=0,03$), co może wynikać z tego, że suboptymalne środowisko wewnątrzmaciczne w ciążach powikłanych pPROM wpływa na wzrastanie płodu, jednakże w nieznaczny sposób. Nie prowadzi do wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania.

Podobnie jak w pracy Aviram i in. w grupie badanej nie stwierdzono istotnej różnicy w indeksie pulsacji w przepływach obwodowych u płodów z ciąż powikłanych pPROM w porównaniu z grupą kontrolną [127]. Dodatkowo nie stwierdzono, aby zmiany w wyżej wymienionych przepływach pozwalały na przewidzenie powikłań u noworodka po porodzie. Może to świadczyć o tym, że funkcja łożyska nie jest zaburzona, jest ono wydolne i pracuje prawidłowo. Jedyna różnica widoczna była w parametrze CPR w przypadku podejrzenia występowania infekcji wewnątrzmacicznej, którego wartość była niższa w grupie z takim rozpoznaniem ($39,83 \text{ percentyl} \pm 30$ vs. $58,73 \text{ percentyl} \pm 32$ $p=0,052$). Może to świadczyć o tym, że płód w momencie wystąpienia stanu zapalnego odpowiada zjawiskiem ochrony najważniejszych narządów, co prowadzi do zmniejszenia oporu w krążeniu ośrodkowego układu nerwowego i zwiększenie przepływu mózgowego, podobnie jak w momencie odpowiedzi organizmu po urodzeniu, gdy wchodzi on w zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej.

Istotna różnica widoczna była w przepływach w tętnicach macicznych, dotyczyła ona zarówno wyższego percentyla indeksu pulsacji dla wieku ciążowego 80 vs. 57

w grupie kontrolnej $p=0,001$, jak i częstszego występowania wcięcia wczesnorozkurczowego „notch” dla prawej tętnicy macicznej 20,9% w grupie badanej vs. 4,5% w grupie kontrolnej $p=0,02$, dla lewej odpowiednio 18,6% vs. 4,5% $p=0,04$. Obserwowana różnica jest trudna do wyjaśnienia, ponieważ może być ona zarówno przyczyną, jak i konsekwencją pPROM. Nie mamy możliwości analizy, jakie były przepływy w tętnicach macicznych u pacjentek z grupy badanej przed przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, ponieważ takie pomiary były do tej pory wykonywane rutynowo u wszystkich pacjentek ciężarnych.

W populacyjnym badaniu wykazano, że pacjentki chorujące na ciążowe nadciśnienie tętnicze lub stan przedrzucawkowy mają wyższe ryzyko pPROM [251]. W tej grupie pacjentek znacznie częściej obserwujemy nieprawidłowe przepływy w tętnicach macicznych [252]. W naszej grupie dwie pacjentki chorowały na nadciśnienie przedciążowe, nie rozpoznano nadciśnienia indukowanego ciążą. Dodatkowo udowodniono, że nieprawidłowe przepływy w tętnicach macicznych mogą świadczyć o zaburzonym procesie implantacji łożyska i pozwolić na przewidzenie powikłań tj. stanu przedrzucawkowego oraz FGR [253,254].

Możliwe, że w przypadku pPROM proces implantacji przebiega nieprawidłowo, co skutkuje zaburzonym rozwojem błon płodowych i osłabieniem ich struktury, prowadzącym do wcześniejszego przerwania ich ciągłości. Aby sprawdzić tę zależność, konieczne byłoby przeprowadzenie prospektywnego badania pozwalającego na ocenę przepływów w tętnicach macicznych przed wystąpieniem pPROM. Drugim możliwym wyjaśnieniem różnicy w przepływach macicznych jest fakt, że stanowi on wczesny objawy niewydolności łożyska. Jednakże zmiany mogą być na tyle subtelne, że nie jest to widoczne jeszcze w przepływach obwodowych u płodu (MCA, UA, DV). Badania oceniające przepływy w tętnicach macicznych w ciążach powikłanych pPROM nie wykazały, aby były one przydatne w przewidzeniu powikłań u matki i noworodka [129,130]. W naszej grupie u płodów, które rozwinęły RDS i PPHN oraz RDS, przepływ w prawej tętnicy macicznej w płodowym badaniu USG był o wyższym indeksie pulsacji niż u noworodków, które nie rozwinęły tego powikłania (1,59 vs. 1,23 vs. 0,94 $p=0,014$). Przepływ w lewej tętnicy macicznej, podobnie jak pozostałe przepływy obwodowe, nie wykazywał takiej tendencji.

Zgodnie z opisywanymi wcześniej w literaturze obserwacjami zauważono mniejszy wymiar klatki piersiowej i stosunek obwodu klatki piersiowej do obwodu brzucha, porównując grupę badaną i kontrolną ($13,98 \pm 14,72$ percentyl vs. 32,18

percentyl $\pm 19,99$, $p < 0,001$) i ($0,76 \pm 0,13$ vs. $0,98 \pm 1,14$ $p = 0,02$). Potwierdza to teorię, że w ciążach powikłanych pPROM, ze względu na małowodzie i ucisk macicy na struktury płodu, nie ma odpowiedniej przestrzeni do swobodnego rozwoju płuc płodu [166,255]. Pomiar tych parametrów może być pomocny w predykcji wystąpienia hipoplazji płuc u noworodka [166]. W grupie badanej u noworodków nie występowała hipoplazja płuc, nie można było sprawdzić tej zależności.

W konsekwencji zmniejszonego wymiaru klatki piersiowej obserwowano w grupie badanej większą sylwetkę serca, wyrażoną jako stosunek obwodu serca do obwodu klatki piersiowej Ha/Ca ($0,35 \pm 0,05$ vs. $0,3 \pm 0,03$ $p < 0,001$), oraz częstsze występowanie serca powiększonego Ha/Ca $> 0,35$ (48,8% vs. 4,5% $p < 0,001$). Jednakże same wymiary struktur serca, tj. długość i szerokość lewej komory serca, średnica zastawki mitralnej, długość i szerokość prawej komory, średnica zastawki trójdzielnej, aortalnej i płucnej, także były istotnie większe w grupie ciąż powikłanych pPROM, porównując z grupą kontrolną. Świadczy to o tym, że wyższy wskaźnik Ha/Ca jest związany zarówno ze zmniejszonym wymiarem klatki piersiowej, jak i z samym jego powiększeniem. Nie towarzyszy temu istotny przerost mięśniówki serca. Z czasem odpływania płynu owodniowego widoczne było powiększenie wymiarów komór serca. Może być to wynikiem hiperdynamicznego krążenia albo sugerować upośledzenie funkcji mięśnia sercowego. W dotychczasowym piśmiennictwie nie przedstawiono takich wyników.

Oprócz samych parametrów wielkości serca znaczna różnica między grupami widoczna była także w jego funkcji, szczególnie wyrażona dla prawej komory serca. Istotne różnice widoczne były w napływie przez zastawkę trójdzielną, gdzie niższe były wyrażone w z-scorach dla wieku ciążowego prędkości maksymalne dla fali E ($-0,25$ vs. $0,24$ $p = 0,03$) oraz A ($-0,38$ vs. $0,14$ $p = 0,01$). Sam stosunek fali E/A nie różnił się istotnie, chociaż był wyższy w grupie pPROM. Takie wyniki mogą świadczyć o gorszej funkcji rozkurczowej prawej komory. Podobne obserwacje w swojej pracy przedstawił Romero i in., gdzie stwierdzono pogorszenie funkcji rozkurczowej obu komór serca, co było wyrażone jako wyższy stosunek fali E/A [212]. Nie porównywano w tej pracy wartości samej prędkości fali E i A oraz nie odnoszono tych parametrów do wieku ciążowego. Ocena wartości w z-scorach w tym przypadku jest bardziej wiarygodna, ponieważ podatność komory z czasem trwania ciąży zmienia się. O globalnie gorszej funkcji prawej komory u płodów z ciąż powikłanych pPROM świadczy wyższy Tei index, mierzony zarówno metodą Dopplera pulsacyjnego, jak i tkankowego, a także częstsze

występowanie niedomykalności zastawki trójdzielnej. W grupie kontrolnej niedomykalność zastawki trójdzielnej występowała z częstością opisywaną w populacji zdrowych płodów [232]. W pracy DiNaro i in. zaobserwowano gorszą funkcję prawej komory u płodów z ciąż powikłanych pPROM, zwłaszcza jeżeli towarzyszyła inwazja bakteryjna do jamy macicy [213]. Dłuższy czas odpływania płynu owodniowego powoduje wzrost wartości Tei indeksu dla prawej komory, co widoczne było w grupie badanej (0,51 vs. 0,59 $p=0,001$), zwiększa się jej wymiar poprzeczny (0,54 z-score vs. 1,09 z-score $p=0,001$) oraz wzrasta częstość występowania niedomykalności zastawki trójdzielnej. Występowanie znacznie zmniejszonej ilości płynu owodniowego ($AFI<3$) wiązało się z częstszym występowaniem niedomykalności zastawki trójdzielnej w tej grupie. Wszystkie pacjentki z grupy badanej otrzymały glikokortykoidy w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu. Istnieją doniesienia sugerujące, że podanie tych leków może wpływać na przemykanie przewodu tętniczego i wtórnie upośledzać funkcję prawej komory. Dane z literatury na ten temat są dość skąpe, opierają się głównie na badaniach na zwierzętach [256] lub opisach serii przypadków [257,258]. W prezentowanych pracach albo nie udowodniono bezpośredniego wpływu sterydów [257], albo były one podawane w znacznie większych dawkach i licznych seriach, których obecnie się nie stosuje [258]. W pracy badającej wpływ podania glikokortykoidów na przepływ w przewodzie tętniczym zauważono chwilowy wzrost prędkości maksymalnej, jednak w dłuższej obserwacji ta zmiana nie utrzymywała się i przepływ był prawidłowy [259]. W grupie badanej podczas oceny przewodu tętniczego u żadnej z pacjentek nie zauważono cech restrykcji. Biorąc pod uwagę obraz badania echokardiograficznego oraz niejednoznaczne dane z piśmiennictwa, można podejrzewać, że zmiany w funkcji prawej komory nie były związane z wpływem glikokortykoidów na przepływ w przewodzie tętniczym. Możliwe, że gorsza funkcja komory wynika z wyższego oporu w krążeniu płucnym powodowanym zaburzonym procesem dojrzewania układu oddechowego, zarówno powstawania pęcherzyków płucnych, jak i rozwoju mikrokrażenia płucnego. Z czasem trwania ciąży obniża się opór płucny, a przepływ wzrasta kilkukrotnie. Podwyższony opór może wpływać na pracę prawej komory już w okresie prenatalnym. W naszym materiale nie zauważyliśmy jednak różnicy w przepływach w tętnicach płucnych między grupą kontrolną a badaną. Podobne obserwacje były przedstawione w pracy Yamamoto i in. [260]. Wyjątkiem była niższa prędkość w prawej gałęzi tętnicy płucnej w grupie badanej ($60,2 \pm 15,7$ cm/s vs. $67,86 \pm 17,62$ cm/s $p=0,04$). Niższa prędkość może wynikać z zaburzonej funkcji prawej komory

i jej mniejszej zdolności skurczowej. Brak różnicy w przepływach naczyniowych może wynikać z faktu, że zmiany w oporze wyrażone są najbardziej na obwodzie i tam możliwe byłoby zaobserwowanie zależności. Ze względu na bardzo małą średnicę naczyń ocena indeksu pulsacji w najbardziej obwodowych gałęziach krążenia płucnego w badaniu echokardiograficznym jest dużym wyzwaniem. Ciągły rozwój ultrasonografii i poprawa możliwości technicznych powinny to jednak umożliwić.

Wartość Tei indeksu dla RV w płodowym badaniu echokardiograficznym może być przydatna w przewidywaniu dysplazji oskrzelowo-płucnej u noworodka. Wyższa wartość tego parametru, a co za tym idzie gorsza funkcja prawej komory, widoczna była w płodowym badaniu echokardiograficznym u płodów, które po porodzie rozwinęły BPD, w porównaniu z grupą bez tego powikłania ($0,54 \pm 0,1$ vs. $0,42 \pm 0,01$ $p=0,023$). Podobne obserwacje poczyniono u noworodków, gdzie wykazano wyższą wartość Tei indeksu w grupie, która rozwinęła BPD, co wynikało z podwyższonego oporu w krążeniu płucnym [192,193]. Zmiany te mogą wynikać z nieprawidłowości w budowie pęcherzyków płucnych, mniejszej ilości naczyń mikrokrażenia płucnego, które je otaczają, oraz przerostu wewnętrznej warstwy mięśniowej [261]. W pracach dotyczących noworodków podwyższona wartość Tei indeksu jest jednak konsekwencją zmian w płucach, a nie ich predyktorem. U pacjentów, którzy po urodzeniu rozwinęli BPD dodatkowo obserwowano wyższe wartości parametru TV E/A z-score ($0,87 \pm 0,41$ vs. $0,11 \pm 1,05$ $p=0,02$), który świadczy o upośledzonej funkcji rozkurczowej prawej komory; wykazano również skuteczność predykcyjną tego parametru dla BPD przy punkcie odcięcia powyżej 0,41. Możliwe, że zmiany w funkcji prawej komory u płodów, które po porodzie rozwinęły to powikłanie, zachodzą już w okresie prenatalnym. Zaobserwowanie podwyższonego Tei indeksu dla prawej komory oraz wyższego stosunku prędkości napływu przez zastawkę trójdzielną w badaniu echokardiograficznym w ciążach powikłanych pPROM może być interpretowane jako czynnik ryzyka rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej. Przydatność tych parametrów powinna zostać zbadana na większej grupie pacjentów.

W badaniach na modelach zwierzęcych i płodach ludzkich udowodniono, że suboptymalne środowisko wewnątrzmaciczne, włączając w to występowanie infekcji wewnątrzmacicznej, wpływa na funkcję lewej komory u płodu [211,214]. W pracy Müller i in. zaobserwowano znacznie wyższy Tei indeks dla lewej komory w porównaniu do grupy kontrolnej. W opisywanej populacji nie zauważyliśmy tej zależności, ale może to wynikać z różnic między grupami badanymi. W materiale Müller i in. była mniejsza

grupa badana i znacznie częściej występowały powikłania infekcyjne (EOS zdiagnozowano u 73,3% noworodków, a zapalenie tkanek łożyska u 53,3% pacjentek) [214]. Podobnie jak w badanym materiale, w badaniu Iran i in. nie wykazano, żeby wartość Tei indeksu dla lewej komory różniła się między grupami z rozpoznaną infekcją wewnątrzmaciczną i bez tego powikłania [215]. Różnice w funkcji lewej komory stwierdzono w pracy Sakcak i in., gdzie zaobserwowano istotnie krótszy czas wyrzutu do aorty, co pokrywa się z obserwacją w przedstawionej grupie badanej (164 ± 16 ms. vs. 171 ± 10 ms. $p=0,01$) [216]. W naszej populacji zauważono też niższą prędkość maksymalną przepływu przez zastawkę aortalną dla wieku ciążowego (0,14 z-score vs. 0,84 z-score $p=0,005$), co może świadczyć o jej gorszej funkcji wyrzutowej w porównaniu z grupą kontrolną. Analizując przepływy obwodowe, stwierdzono niższą prędkość maksymalną w tętnicy środkowej mózgu u płodu wyrażonej w medianie dla wieku ciążowego ($0,92 \pm 0,22$ vs. $1,02 \pm 0,17$ $p=0,022$). Może to także świadczyć o upośledzeniu funkcji lewej komory, która podczas wyrzutu krwi generuje mniejszą siłę, prowadząc do niższej prędkości w MCA. Zaobserwowano także wyższy indeks oporu dla lewych żył płucnych, co świadczy o wyższym ciśnieniu w lewym przedsionku i może być pośrednim dowodem na trudniejszy napływ do lewej komory. Taką zależność wyższego oporu w krążeniu żył płucnych zauważono u płodów z FGR, co świadczyło o upośledzonej funkcji lewej komory [262]. Zgodnie z dostępną wiedzą nie było to do tej pory badane w przypadku występowania pPROM. Z wyżej przedstawionej analizy wynika, że globalna funkcja obu komór serca płodu w ciążach powikłanych pPROM jest zaburzona.

Powiększona sylwetka serca razem z częstszym występowaniem wysięku w worku osierdziowym prowadziła to niższej punktacji w skali sercowo-naczyniowej w grupie badanej. W ciążach powikłanych pPROM 8/10 punktów w skali Huhty miało 18,2% płodów w porównaniu z niewystępowaniem takiej punktacji w grupie kontrolnej. Z czasem odpływania płynu owodniowego częściej obserwowano występowanie płynu w worku osierdziowym. Przedłużone odpływanie płynu owodniowego (powyżej 16 dni), a także występowanie małowodzia ($AFI < 5$ cm) skutkowało niższą punktacją w CVPS. Takie zamiany mogą świadczyć zarówno o rozpoczynającej się infekcji, jak i pogorszeniu funkcji układu krążenia [263].

Odpływanie płynu owodniowego wpływa też na budowę i funkcję układu oddechowego u płodu. Widoczne to było w znacznie mniejszym wymiarze płuc płodów z ciąż powikłanych pPROM w porównaniu z grupą kontrolną, co także potwierdza

związany z małowodniem i uciskiem ścian macicy gorszy rozwój układu oddechowego. Mniejsza powierzchnia płuc może być związana z mniejszą powierzchnią oddechową po porodzie, dlatego też częściej u noworodków obserwowane są powikłania oddechowe tj. RDS czy BDP [147,150,151]. Podwyższony opór w lewych żyłach płucnych może świadczyć nie tylko o wyższym ciśnieniu w lewym przedsionku, ale także o zmianach w ciśnieniu w układzie żylnym i całkowitym przepływie płucnym [242]. W płodowym badaniu echokardiograficznym u noworodków wymagających po porodzie intubacji i mechanicznej wentylacji częściej obserwowano powiększoną sylwetkę serca oraz niedomykalność zastawki trójdzielnej. Może świadczyć to o tym, że zmiany w układzie oddechowym u noworodka zachodziły już w okresie prenatalnym i wpływały na funkcję prawej komory. W grupie badanej nie rozpoznano powikłania w postaci hipoplazji płuc u noworodka. Znacznie częściej natomiast, niż wynika z danych literaturowych, występował zespół zaburzeń oddychania (48% noworodków) vs. dane literaturowe 30–37%. Może być to rezultatem różnic w tygodniach ciąży, w jakich doszło do pęknięcia błon płodowych [19,100,176]. Zaobserwowano, że u noworodków, które rozwinęły po porodzie RDS oraz nadciśnienie płucne albo sam RDS, doszło to pęknięcia błon płodowych oraz porodu we wcześniejszym wieku ciążowym. Mniejsza była też masa urodzeniowa noworodków. Wszystkie te różnice są czynnikami ryzyka rozwoju RDS. W grupie RDS był wysoki odsetek podejrzenia infekcji wewnątrzmacicznej (61,1%), co potwierdza, że czynnik infekcyjny predysponuje do rozwoju tego powikłania [145,146]. Udowodniono, że pneumocyty II rzędu odpowiedzialne za produkcję surfaktantu są wrażliwe na wpływ mediatorów procesu zapalnego [264]. Jedynym parametrem, który różnił się między tymi grupami w płodowym badaniu echokardiograficznym, był mniejszy rozmiar płuca lewego. W literaturze przedstawiono, że czynnikiem rozwoju RDS po porodzie jest niższa wartość stosunku narastania prędkości maksymalnej w tętnicy płucnej do czasu wyrzutu [177]. Jednakże czasy te u płodu są bardzo krótkie, a ich pomiar zależny od osoby badającej, co wiąże się z dużym ryzykiem błędu, dlatego w naszej grupie odstawiliśmy od jego oceny. Podobnie jak Güngör i in. w swoim badaniu [181], nie zaobserwowaliśmy też różnicy w przepływach naczyniowych w krążeniu płucnym predysponujących do rozwoju RDS.

Dysplazję oskrzelowo-płucną rozpoznano u 6 noworodków (13,6%), co odpowiada częstości tego powikłania w ciążach powikłanych pPROM opisywanej w literaturze [190]. W grupie płodów, które po porodzie rozwinęły BPD, widoczna była istotnie mniejsza powierzchnia płuca prawego (o/e LHRR $79,57 \pm 7,95$ vs. $94 \pm 18,08\%$

$p=0,02$). Wskazuje to na fakt, że mniejsza powierzchnia oddechowa także predysponuje do rozwoju tego powikłania. Podobne obserwacje przedstawiono w badaniu przeprowadzonym w grupie noworodków, które zmarły w powodu niewydolności oddechowej. Zauważono tam, że masa płuc w przypadku odpływania płynu owodniowego >7 dni była znacznie mniejsza w porównaniu z grupą, gdzie płyn owodniowy odpływał <7 dni [154]. Na modelach zwierzęcych zauważono, że wielkość płuc jest powiązana z przepływem w krążeniu płucnym i wentylacją w pęcherzykach płucnych, dlatego zmniejszenie ich wymiaru wiąże się ze wzrostem oporu naczyniowego i mniejszą wymianą gazową [265]. Przydatność parametru o/e LHR dla płuca prawego wykazano w przewidywaniu hipoplazji płuc u płodów z cięż powikłanych pPROM [169].

Udowodniono, że wcześniaki, które urodziły się przed 32. tc., mają trudności z adaptacją do zmian zachodzących w układzie krążenia po porodzie i mogą rozwinąć niewydolność krążenia [266]. Podobnie w przedstawionym materiale zauważono, że noworodki, u których postawiono takie rozpoznanie, rodziły się we wcześniejszym wieku ciążowym, miały mniejszą masę urodzeniową, dłuższy czas odpływania płynu owodniowego oraz niższą punktację w skali Apgar. Większość noworodków z tej grupy rodziła się z cięż z podejrzeniem infekcji wewnątrzmacicznej, co dodatkowo mogło wpłynąć na rozwój tego powikłania. Zaobserwowano, że noworodki, które rozwinęły po porodzie niewydolność układu krążenia, w płodowym badaniu echokardiograficznym miały wyższą wartość Tei indeksu dla lewej komory ($0,58 \pm 0,04$ vs. $0,49 \pm 0,08$ $p=0,007$). Świadczy to o tym, że gorsza funkcja tej komory była widoczna już w okresie płodowym. Wartość Tei indeksu powyżej 0,51 z dużą czułością (100%), jednakże mniejszą specyficznością (60%), pozwalała na przewidzenie tego powikłania po porodzie. Jak było wspomniane wcześniej, występowanie pPROM wpływa na lewą komorę i może zaburzać jej funkcję, zwłaszcza jeżeli nakłada się na to czynnik infekcyjny [214,216]. Dodatkowo zauważyliśmy, że u płodów, które miały problem z adaptacją układu krążenia, niższa była prędkość maksymalna w tętnicy środkowej mózgu. Jak wspomniano wcześniej, może to też świadczyć o gorszej funkcji lewej komory. U płodu, który obumarł wewnątrzmacicznie, w płodowym badaniu echokardiograficznym obserwowaliśmy znacznie podwyższone Tei indeksy dla obu komór. Widoczne w badaniu echokardiograficznym pogorszenie funkcji mięśnia sercowego było pierwszym sygnałem rozwijającej się niewydolności krążenia u płodu.

Podjęcie rozpoznawającej się infekcji wewnątrzmacicznej nie jest jednoznaczne z rozpoznaniem uogólnionej odpowiedzi zapalnej u płodu (ang. FIRS).

Jeżeli jest zauważone wcześniej i podjęte są odpowiednie działania, można uniknąć uogólnionej odpowiedzi zapalnej u noworodka. W naszej grupie 18 (39,1%) pacjentek miało postawione podejrzenie rozpoczynającej się infekcji i z tego powodu doszło do zakończenia ciąży. Jedynie 4 (22%) noworodki z tej grupy rozwinęły infekcję uogólnioną o wczesnym początku. Odsetek ten jest znacznie niższy niż w niektórych prezentowanych pracach [214]. Pokazuje to, że zasada uważnego obserwowania i natychmiastowego reagowania w momencie jakichkolwiek cech zagrożenia u płodu lub matki pozwalała na uniknięcie poważnych powikłań. Płodowe badanie echokardiograficzne nie wykazało, aby różnice w badanych parametrach pozwalały na przewidzenie rozwoju infekcji. Jednakże w przypadku, gdzie doszło do poronienia w 21. tc. z powodu infekcji, w płodowym badaniu obserwowane były wyższe wartości Tei indeksu dla obu komór serca. Możliwe, że doszło do uszkodzenia mięśnia sercowego pod wpływem działania czynnika infekcyjnego. W badaniu ultrasonograficznym istotna różnica widoczna była w parametrze CPR i świadczyła o obniżeniu oporu mózgowego i/lub wzroście oporu łożyskowego wywołanego infekcją. Możliwe, że w tym przypadku stan zapalny trwał na tyle krótko, że nie były widoczne jeszcze zmiany w badaniu ultrasonograficznym, albo badana grupa była zbyt mała, aby wykazać moc statystyczną. W przypadku tej patologii warto wykonywać badanie histopatologiczne łożyska w celu poszukiwania cech stanu zapalnego zarówno w błonach płodowych, jak i tkankach łożyskowych, co umożliwiłoby postawienie ostatecznej diagnozy [267,268]. W naszej pracy nie wszystkie pacjentki miały wykonane takie badanie, co wynikało z przyjętego w ośrodku postępowania. Na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej pracy warto rozważyć wprowadzenie tego badania do rutynowej praktyki klinicznej.

Jednym z celów pracy było sprawdzenie możliwości wykorzystania techniki 4D do oceny funkcji prawej komory u płodów z ciąż powikłanych pPROM. Udowodniono, że metodę tę można stosować w populacji płodów zdrowych [243]. Dużym jej ograniczeniem jest fakt, że płód musi znajdować się w określonej pozycji wobec sondy ultrasonograficznej. W przypadku ciąż z normalną ilością płynu owodniowego w momencie nieprawidłowego ułożenia płodu krótka przerwa w badaniu pozwalająca płodowi na zmianę pozycji często jest wystarczająca, aby uzyskać pożądany obraz. W ciążach powikłanych pPROM w wyniku zmniejszonej ilości płynu owodniowego płód nie ma swobody ruchu i żadne działania nie pozwalają na zmianę pozycji. Z tego powodu nie było możliwe uzyskanie referencyjnych obrazów do analizy funkcji prawej

komory w 4D. Możliwe, że w przyszłości udoskonalenie tej techniki pozwoli na wykonanie badania także w takiej sytuacji.

Przedstawiony materiał pokazuje, że przedłużone odpływanie płynu owodniowego wpływa na funkcję układu krążenia i układu oddechowego u płodu. Zmiany w płodowym badaniu echokardiograficznym mogą być pomocne w przewidzeniu powikłań po porodzie takich jak niewydolność krążenia czy dysplazja oskrzelowo-płucna. Ograniczeniem zastosowania tego badania w ciążach powikłanych pPROM jest trudność z jego wykonaniem ze względu na wymuszoną pozycję płodu, jednakże w znacznej większości przypadków udaje się otrzymać obrazy pozwalające na zmierzenie pożądaných parametrów. Badanie echokardiograficzne płodu wymaga określonych kwalifikacji. Mimo to niektóre pomiary – takie jak Tei indeks, maksymalna prędkość przepływu w tętnicy płucnej i aorcie, obecność wysięku w worku osierdziowym czy powiększenie sylwetki serca – mogą być stosunkowo łatwe do uzyskania. Warto zatem rozważyć ich włączenie do rutynowego monitorowania ultrasonograficznego płodów w ciążach powikłanych pPROM.

Wnioski

1. Nie wykazano różnicy w przepływach łożyskowych w ciążach powikłanych pPROM w porównaniu z grupą kontrolną.
2. W ciążach powikłanych pPROM częściej obserwowane są nieprawidłowe przepływy w tętnicach macicznych u matek.
3. Odpływanie płynu owodniowego wpływa negatywnie na układ krążenia i układ oddechowy płodów. Widoczne jest to poprzez:
 - a. niższą punktację CVPS,
 - b. powiększenie serca i jego struktur,
 - c. pogorszenie funkcji prawej komory, co wyrażone jest przez podwyższenie Tei indeks, zmianę charakteru napływu przez zastawkę trójdzielną i pojawienie się jej niedomykalności,
 - d. pogorszenie funkcji lewej komory, co wyrażone jest poprzez krótszy czas wyrzutu krwi przez zastawkę aortalną, niższa prędkość maksymalna w aorcie oraz wyższy opór w żyłach płucnych.
4. Dłuższy czas odpływania płynu owodniowego wpływa na pogorszenie funkcji prawej komory serca.
5. Badanie ultrasonograficzne i echokardiograficzne płodu ułatwia przewidzenie stanu noworodka:
 - a. w grupie noworodków, która rozwinęła dysplazję oskrzelowo-płucną, widoczny jest w badaniu płodowym mniejszy wymiar płuc oraz wyższy Tei indeks dla prawej komory,
 - b. w grupie noworodków, która rozwinęła niewydolność krążenia, w płodowym badaniu obserwowano wyższy Tei indeks dla LV oraz niższą prędkość w tętnicy środkowej mózgu.
6. Nie znaleziono parametrów w badaniu echokardiograficznym płodu, które wskazywałyby na wyższe ryzyko rozwoju infekcji wewnątrzmacicznej i infekcji o wczesnym początku u noworodka.
7. U płodów z ciąż powikłanych pPROM nie ma technicznych możliwości przy obecnie dostępnym oprogramowaniu oceny funkcji prawej komory techniką 4D.

Piśmiennictwo

1. Gijtenbeek M, Eschbach SJ, Middeldorp JM, et al. The value of echocardiography and Doppler in the prediction of fetal demise after laser coagulation for TTTS: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2019;39(10):838-847. doi:10.1002/pd.5511
2. Oluklu D, Menekse Beser D, Uyan Hendem D, et al. Assessment of fetal cardiac morphology and functional changes in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2023;161(1):241-249. doi:10.1002/ijgo.14602
3. Depla AL, De Wit L, Steenhuis TJ, et al. Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):539-550. doi:10.1002/uog.22163
4. Ghaderian M, Hemmat M, Behdad S, Saeedi M, Shahsanaei F. Fetal Cardiac Functional Abnormalities Assessed by Echocardiography in Mothers Suffering Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100658. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100658
5. Schmidt KG, Silverman NH, Harison MR, Callen PW. High-output cardiac failure in fetuses with large sacrococcygeal teratoma: diagnosis by echocardiography and Doppler ultrasound. *J Pediatr.* 1989;114(6):1023-1028. doi:10.1016/s0022-3476(89)80456-1
6. Hartung J, Heling KS, Rake A, Zimmer C, Chaoui R. Detection of an aneurysm of the vein of Galen following signs of cardiac overload in a 22-week old fetus. *Prenat Diagn.* 2003;23(11):901-903. doi:10.1002/pd.724
7. Oberhoffer R, Grab D, Keckstein J, Högel J, Terinde R, Lang D. Cardiac changes in fetuses secondary to immune hemolytic anemia and their relation to hemoglobin and catecholamine concentrations in fetal blood. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(6):396-400. doi:10.1046/j.1469-0705.1999.13060396.x
8. von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):280-288. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00471.x
9. Kiserud T. Fetal venous circulation--an update on hemodynamics. *J Perinat Med.* 2000;28(2):90-96. doi:10.1515/JPM.2000.011
10. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation.* 1996;94(5):1068-1073. doi:10.1161/01.cir.94.5.1068
11. Laudy JAM, Wladimiroff JW. The fetal lung 1: developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(3):284-290. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00228.x
12. Sutton MS, Groves A, MacNeill A, Sharland G, Allan L. Assessment of changes in blood flow through the lungs and foramen ovale in the normal human fetus with gestational age: a prospective Doppler echocardiographic study. *Br Heart J.* 1994;71(3):232-237. doi:10.1136/hrt.71.3.232
13. Rudolph AM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res.* 1967;21(2):163-184. doi:10.1161/01.res.21.2.163
14. Meijboom EJ, Horowitz S, Valdes-Cruz LM, Sahn DJ, Larson DF, Oliveira

- Lima C. A Doppler echocardiographic method for calculating volume flow across the tricuspid valve: correlative laboratory and clinical studies. *Circulation*. 1985;71(3):551-556. doi:10.1161/01.cir.71.3.551
15. Struijk PC, Mathews VJ, Loupas T, et al. Blood pressure estimation in the human fetal descending aorta. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(5):673-681. doi:10.1002/uog.6137
 16. Rudolph AM. Circulation in the Fetal-Placental Unit. In: Cowett RM, ed. *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*. Springer US; 1991:316-339. doi:10.1007/978-1-4684-0400-5_18
 17. Levin DL, Hyman AI, Heymann MA, Rudolph AM. Fetal hypertension and the development of increased pulmonary vascular smooth muscle: A possible mechanism for persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr*. 1978;92(2):265-269. doi:10.1016/S0022-3476(78)80022-5
 18. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol*. 2020;135(3):e80-e97. doi:10.1097/AOG.0000000000003700
 19. van der Heyden JL. Preterm prelabor rupture of membranes: different gestational ages, different problems. *Maastricht Univ*. Published online 2014.
 20. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*. 1998;338(10):663-670. doi:10.1056/NEJM199803053381006
 21. Hadley CB, Main DM, Gabbe SG. Risk Factors for Preterm Premature Rupture of the Fetal Membranes. *Am J Perinatol*. 1990;7(4):374-379. doi:10.1055/s-2007-999527
 22. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol*. 1995;7(5):728-735. doi:10.1016/0955-0674(95)80116-2
 23. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol*. 1993;4(2):197-250. doi:10.1177/10454411930040020401
 24. Kumar D, Fung W, Moore RM, et al. Proinflammatory cytokines found in amniotic fluid induce collagen remodeling, apoptosis, and biophysical weakening of cultured human fetal membranes. *Biol Reprod*. 2006;74(1):29-34. doi:10.1095/biolreprod.105.045328
 25. Skinner SJ, Campos GA, Liggins GC. Collagen content of human amniotic membranes: effect of gestation length and premature rupture. *Obstet Gynecol*. 1981;57(4):487-489.
 26. Kanayama N, Terao T, Kawashima Y, Horiuchi K, Fujimoto D. Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;153(8):899-903. doi:10.1016/0002-9378(85)90703-3
 27. Vadillo-Ortega F, González-Avila G, Karchmer S, Cruz NM, Ayala-Ruiz A, Lama MS. Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membranes. *Obstet Gynecol*. 1990;75(1):84-88.
 28. Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta*. 2006;27(11-12):1037-1051. doi:10.1016/j.placenta.2006.01.002
 29. Seyama R, Makino S, Nojiri S, et al. Retrospective study of the recurrence risk of preterm birth in Japan. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. Published online February 18, 2020:1-5. doi:10.1080/14767058.2020.1727435
 30. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study:

- effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1216-1221. doi:10.1016/s0002-9378(99)70111-0
31. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ, et al. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(4 Pt 1):1111-1115. doi:10.1016/0002-9378(91)90481-6
 32. McGregor JA, Schoonmaker JN, Lunt BD, Lawellin DW. Antibiotic inhibition of bacterially induced fetal membrane weakening. *Obstet Gynecol*. 1990;76(1):124-128.
 33. So T, Ito A, Sato T, Mori Y, Hirakawa S. Tumor necrosis factor-alpha stimulates the biosynthesis of matrix metalloproteinases and plasminogen activator in cultured human chorionic cells. *Biol Reprod*. 1992;46(5):772-778. doi:10.1095/biolreprod46.5.772
 34. Katsura M, Ito A, Hirakawa S, Mori Y. Human recombinant interleukin-1 alpha increases biosynthesis of collagenase and hyaluronic acid in cultured human chorionic cells. *FEBS Lett*. 1989;244(2):315-318. doi:10.1016/0014-5793(89)80553-8
 35. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard O, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010;115(5):935-944. doi:10.1097/AOG.0b013e3181da8d38
 36. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, et al. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2004;160(2):118-125. doi:10.1093/aje/kwh180
 37. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int J Epidemiol*. 1993;22(3):495-503. doi:10.1093/ije/22.3.495
 38. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiol Camb Mass*. 1998;9(3):279-285.
 39. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(1 Pt 1):130-137. doi:10.1016/s0002-9378(11)90686-3
 40. Koo BH, Park MY, Jeon OH, Kim DS. Regulatory mechanism of matrix metalloproteinase-2 enzymatic activity by factor Xa and thrombin. *J Biol Chem*. 2009;284(35):23375-23385. doi:10.1074/jbc.M109.036848
 41. Puthiyachirakkal M, Lemerand K, Kumar D, et al. Thrombin weakens the amnion extracellular matrix (ECM) directly rather than through protease activated receptors. *Placenta*. 2013;34(10):924-931. doi:10.1016/j.placenta.2013.07.064
 42. Kumar D, Moore RM, Nash A, et al. Decidual GM-CSF is a critical common intermediate necessary for thrombin and TNF induced in-vitro fetal membrane weakening. *Placenta*. 2014;35(12):1049-1056. doi:10.1016/j.placenta.2014.10.001
 43. England MC, Benjamin A, Abenhaim HA. Increased risk of preterm premature rupture of membranes at early gestational ages among maternal cigarette smokers. *Am J Perinatol*. 2013;30(10):821-826. doi:10.1055/s-0032-1333408
 44. Menon R, Fortunato SJ, Yu J, et al. Cigarette smoke induces oxidative stress and apoptosis in normal term fetal membranes. *Placenta*. 2011;32(4):317-322. doi:10.1016/j.placenta.2011.01.015
 45. Anum EA, Hill LD, Pandya A, Strauss JF. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta*. 2009;30(3):207-215. doi:10.1016/j.placenta.2008.12.007
 46. Barabas AP. Ehlers-Danlos syndrome: associated with prematurity and premature rupture of foetal membranes; possible increase in incidence. *Br Med J*. 1966;2(5515):682-684. doi:10.1136/bmj.2.5515.682
 47. Lind J, Wallenburg HCS. Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome: a

- retrospective study in a Dutch population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(4):293-300. doi:10.1034/j.1600-0412.2002.810403.x
48. Hermanns-Lê T, Piérard G, Quatresooz P. Ehlers-Danlos-like dermal abnormalities in women with recurrent preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Dermatopathol.* 2005;27(5):407-410. doi:10.1097/01.dad.0000175529.42615.42
 49. Artal R, Burgeson R, Fernandez FJ, Hobel CJ. Fetal and maternal copper levels in patients at term with and without premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1979;53(5):608-610.
 50. Kashanian M, Hadizadeh H, Faghankhani M, Nazemi M, Sheikhsari N. Evaluating the effects of copper supplement during pregnancy on premature rupture of membranes and pregnancy outcome. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2018;31(1):39-46. doi:10.1080/14767058.2016.1274299
 51. Stuart EL, Evans GS, Lin YS, Powers HJ. Reduced collagen and ascorbic acid concentrations and increased proteolytic susceptibility with prelabor fetal membrane rupture in women. *Biol Reprod.* 2005;72(1):230-235. doi:10.1095/biolreprod.104.033381
 52. Casanueva E, Ripoll C, Tolentino M, et al. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(4):859-863. doi:10.1093/ajcn/81.4.859
 53. Ghomian N, Hafizi L, Takhti Z. The role of vitamin C in prevention of preterm premature rupture of membranes. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(2):113-116. doi:10.5812/ircmj.5138
 54. Gungorduk K, Asicioglu O, Gungorduk OC, Yildirim G, Besimoğlu B, Ark C. Does vitamin C and vitamin E supplementation prolong the latency period before delivery following the preterm premature rupture of membranes? A randomized controlled study. *Am J Perinatol.* 2014;31(3):195-202. doi:10.1055/s-0033-1343774
 55. Maradny EE, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(3):843-849. doi:10.1016/s0002-9378(96)70311-3
 56. Tjugum J, Norström A. The influence of prostaglandin E2 and oxytocin on the incorporation of [3H]proline and [3H]glucosamine in the human amnion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1985;19(3):137-143. doi:10.1016/0028-2243(85)90147-9
 57. Sato T, Ito A, Mori Y, Yamashita K, Hayakawa T, Nagase H. Hormonal regulation of collagenolysis in uterine cervical fibroblasts. Modulation of synthesis of procollagenase, prostromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) by progesterone and oestradiol-17 beta. *Biochem J.* 1991;275 (Pt 3):645-650. doi:10.1042/bj2750645
 58. Kumar D, Springel E, Moore RM, et al. Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):520.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.014
 59. Quist-Nelson J, Parker P, Mokhtari N, Di Sarno R, Saccone G, Berghella V. Progestogens in singleton gestations with preterm prelabor rupture of membranes: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4):346-355.e2. doi:10.1016/j.ajog.2018.03.027
 60. Millar LK, Boesche MH, Yamamoto SY, et al. A relaxin-mediated pathway to preterm premature rupture of the fetal membranes that is independent of infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):126-134. doi:10.1016/s0002-9378(98)70262-5
 61. Rocha FG, Slavin TP, Li D, Tiirikainen MI, Bryant-Greenwood GD. Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes. *Am J*

- Obstet Gynecol.* 2013;209(3):258.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2013.05.020
62. Svare JA, Andersen LF, Langhoff-Roos J, et al. The relationship between prior cervical conization, cervical microbial colonization and preterm premature rupture of the membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;47(1):41-45. doi:10.1016/0028-2243(92)90212-h
63. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2004;291(17):2100-2106. doi:10.1001/jama.291.17.2100
64. Klaritsch P, Reich O, Giuliani A, Tamussino K, Haas J, Winter R. Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):604-607. doi:10.1016/j.ygyno.2006.04.003
65. Jones EO, Liew ZQ, Rust OA. The Short Cervix: A Critical Analysis of Diagnosis and Treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(4):545-567. doi:10.1016/j.ogc.2020.08.002
66. Elçi G, Çakmak A, Elçi E, Sayan S. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous pregnancies. *J Perinat Med.* 2022;50(8):1087-1095. doi:10.1515/jpm-2021-0298
67. Claramonte Nieto M, Meler Barrabes E, Garcia Martínez S, Gutiérrez Prat M, Serra Zantop B. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):342. doi:10.1186/s12884-019-2415-3
68. Abdelazim IA, Makhlouf HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure®) test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(4):985-989. doi:10.1007/s00404-011-2106-4
69. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):438-445. doi:10.1016/j.ajog.2005.07.097
70. Palacio M, Kühnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:183. doi:10.1186/1471-2393-14-183
71. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2005;22(6):317-320. doi:10.1055/s-2005-870896
72. Galletta MAK, Bittar RE, Rodrigues AS, Francisco RPV, Zugaib M. Comparative analysis of Insulin-like growth factor binding protein-1, placental alpha-microglobulin-1, phenol and pH for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes between 20 and 36 weeks. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(8):1448-1457. doi:10.1111/jog.13991
73. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi L, Ozkinay E. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121(2):159-163. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.12.006
74. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące rozpoznawania i postępowania w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego. | ptgin.pl. Accessed December 4, 2023. <https://www.ptgin.pl/arttykul/rekomendacje-polskiego-towarzystwa-ginekologow-i->

poloznikow-dotyczace-rozpoznawania-i

75. Dotters-Katz SK, Panzer A, Grace MR, et al. Maternal Morbidity After Previaeble Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):101-106. doi:10.1097/AOG.0000000000001803
76. Bond DM, Middleton P, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004735. doi:10.1002/14651858.CD004735.pub4
77. 2020 Surveillance of Preterm Labour and Birth (NICE Guideline NG25). National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. Accessed December 4, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK591353/>
78. STANOWISKO PTGIP 06.2023- PROM- przedwczesne odpływanie wód płodowych | ptgin.pl. Accessed December 4, 2023. <https://www.ptgin.pl/aktualnosc/stanowisko-ptgip-062023-prom-przedwczesne-odplywanie-wod-plodowych>
79. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD001058. doi:10.1002/14651858.CD001058.pub3
80. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet Lond Engl.* 2001;357(9261):979-988. doi:10.1016/s0140-6736(00)04233-1
81. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001058. doi:10.1002/14651858.CD001058
82. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA.* 1997;278(12):989-995.
83. Bain AD, Smith II, Gauld IK. Newborn After Prolonged Leakage of Liquor Amnii. *Br Med J.* 1964;2(5409):598-599.
84. Yudin MH, van Schalkwyk J, Van Eyk N. No. 233-Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* 2017;39(9):e207-e212. doi:10.1016/j.jogc.2017.06.003
85. Finneran MM, Smith DD, Buhimschi CS. Cost Analysis of Azithromycin versus Erythromycin in Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes. *Am J Perinatol.* 2019;36(1):105-110. doi:10.1055/s-0038-1667369
86. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaihong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2016;29(17):2727-2737. doi:10.3109/14767058.2015.1103729
87. Dagklis T, Akolekar R, Villalain C, et al. Management of preterm labor: Clinical practice guideline and recommendation by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine Foundation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;291:196-205. doi:10.1016/j.ejogrb.2023.10.013
88. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1516783
89. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for

- accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub3
90. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):131-139. doi:10.1067/mob.2001.108331
 91. Shennan A, Suff N, Jacobsson B, Birth the FWG for P. FIGO good practice recommendations on magnesium sulfate administration for preterm fetal neuroprotection. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(1):31-33. doi:10.1002/ijgo.13856
 92. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004661. doi:10.1002/14651858.CD004661.pub3
 93. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(20):2669-2676. doi:10.1001/jama.290.20.2669
 94. Everest NJ, Jacobs SE, Davis PG, Begg L, Rogerson S. Outcomes following prolonged preterm premature rupture of the membranes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(3):F207-211. doi:10.1136/adc.2007.118711
 95. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(3):230-240. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.049
 96. Simons NE, de Ruigh AA, van der Windt LI, et al. Maternal, perinatal and childhood outcomes of the PPRMEXIL-III cohort: Pregnancies complicated by previable prelabor rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;265:44-53. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.08.007
 97. Herzlich J, Mangel L, Halperin A, Lubin D, Marom R. Neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes at periviable gestational age. *Sci Rep*. 2022;12:11999. doi:10.1038/s41598-022-16265-5
 98. Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2009;114(1):29-37. doi:10.1097/AOG.0b013e3181ab6fd3
 99. Acaia B, Crovetto F, Ossola MW, et al. Predictive factors for neonatal survival in women with periviable preterm rupture of the membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2013;26(16):1628-1634. doi:10.3109/14767058.2013.794206
 100. Sim WH, Ng H, Sheehan P. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes before viability. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2020;33(4):533-541. doi:10.1080/14767058.2018.1495706
 101. Paulsen V, Jakob M, Gembruch U, Heep A, Bartmann P. Previaible preterm premature rupture of membranes: 117 cases with neonatal outcomes in light of current research. *J Neonatal-Perinat Med*. 2023;16(1):21-31. doi:10.3233/NPM-221054
 102. Sklar A, Sheeder J, Davis AR, Wilson C, Teal SB. Maternal morbidity after preterm premature rupture of membranes at <24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(4):558.e1-558.e11. doi:10.1016/j.ajog.2021.10.036
 103. Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2017;182:47-52.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2016.11.074

104. Kurek Eken M, Tüten A, Özkaya E, Karatekin G, Karateke A. Major determinants of survival and length of stay in the neonatal intensive care unit of newborns from women with premature preterm rupture of membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2017;30(16):1972-1975. doi:10.1080/14767058.2016.1235696
105. Pasquier JC, Rabilloud M, Picaud JC, et al. A prospective population-based study of 598 cases of PPRM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management, and mortality (DOMINOS cohort). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121(2):164-170. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.12.015
106. Blumenfeld YJ, Lee HC, Gould JB, Langen ES, Jafari A, El-Sayed YY. The effect of preterm premature rupture of membranes on neonatal mortality rates. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1381-1386. doi:10.1097/AOG.0b013e3181fe3d28
107. Assumma M, Signore F, Pacifico L, Rossi N, Osborn JF, Chiesa C. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem.* 2000;46(10):1583-1587.
108. Zhang W, Wang L, Zhao Y, Kang J. Changes in cytokine (IL-8, IL-6 and TNF-alpha) levels in the amniotic fluid and maternal serum in patients with premature rupture of the membranes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi Chin Med J Free China Ed.* 2000;63(4):311-315.
109. Hagberg H, Mallard C, Jacobsson B. Role of cytokines in preterm labour and brain injury. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2005;112 Suppl 1:16-18. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00578.x
110. Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, Akbarzadeh-Jahromi M, Yoosefi S. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2019;147(1):83-88. doi:10.1002/ijgo.12907
111. Musilova I, Kacerovsky M, Stepan M, et al. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182731. doi:10.1371/journal.pone.0182731
112. Oludag T, Gode F, Caglayan E, Saatli B, Okyay RE, Altunyurt S. Value of maternal procalcitonin levels for predicting subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(4):954-960. doi:10.1111/jog.12273
113. Cetin O, Aydın ZD, Verit FF, et al. Is Maternal Blood Procalcitonin Level a Reliable Predictor for Early Onset Neonatal Sepsis in Preterm Premature Rupture of Membranes? *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(2):163-169. doi:10.1159/000446949
114. Etyang AK, Omuse G, Mukaindo AM, Temmerman M. Maternal inflammatory markers for chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Syst Rev.* 2020;9(1):141. doi:10.1186/s13643-020-01389-4
115. Tepper J, Corelli K, Navathe R, Smith S, Baxter JK. A retrospective cohort study of fetal assessment following preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2019;145(1):83-90. doi:10.1002/ijgo.12767
116. Li Y, Gonik B. Continuous fetal heart rate monitoring in patients with preterm premature rupture of membranes undergoing expectant management. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2009;22(7):589-592. doi:10.1080/14767050902906378
117. Buscicchio G, Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Scagnoli C, Rinci A, Tranquilli AL. Computerized analysis of the fetal heart rate in pregnancies complicated by preterm

- premature rupture of membranes (pPROM). *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2006;19(1):39-42. doi:10.1080/14767050500361505
118. Birgisdottir BT, Hulthén Varli I, Saltvedt S, et al. Short-term variation of the fetal heart rate as a marker of intraamniotic infection in pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes: a historical cohort study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2024;37(1):2345855. doi:10.1080/14767058.2024.2345855
119. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136(6):787-795. doi:10.1016/0002-9378(80)90457-3
120. Hanley ML, Vintzileos AM. Biophysical testing in premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol.* 1996;20(5):418-425. doi:10.1016/s0146-0005(96)80009-7
121. Kivikoski AI, Amon E, Vaalamo PO, Pirhonen J, Kopta MM. Effect of third-trimester premature rupture of membranes on fetal breathing movements: a prospective case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(6):1474-1477. doi:10.1016/0002-9378(88)90577-7
122. Roberts AB, Goldstein I, Romero R, Hobbins JC. Comparison of total fetal activity measurement with the biophysical profile in predicting intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;1(1):36-39. doi:10.1046/j.1469-0705.1991.01010036.x
123. Sherer DM, Spong CY, Salafia CM. Fetal breathing movements within 24 hours of delivery in prematurity are related to histologic and clinical evidence of amnionitis. *Am J Perinatol.* 1997 Jul;14(6):337-40. doi: 10.1055/s-2007-994156. PMID: 9217954.
124. Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaides KH. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabor amniorrhexis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(5):1427-1435. doi:10.1016/0002-9378(95)90473-5
125. Del Valle GO, Joffe GM, Izquierdo LA, Smith JF, Gilson GJ, Curet LB. The biophysical profile and the nonstress test: poor predictors of chorioamnionitis and fetal infection in prolonged preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1992;80(1):106-110.
126. Miller AA, Hooper SB, Harding R. Role of fetal breathing movements in control of fetal lung distension. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 1993;75(6):2711-2717. doi:10.1152/jappl.1993.75.6.2711
127. Aviram A, Quaglietta P, Warshafsky C, et al. Utility of ultrasound assessment in management of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(6):806-814. doi:10.1002/uog.20403
128. Yücel N, Yücel O, Yekeler H. The relationship between umbilical artery Doppler findings, fetal biophysical score and placental inflammation in cases of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76(6):532-535. doi:10.3109/00016349709024578
129. Abramowicz JS, Sherer DM, Warsof SL, Levy DL. Fetoplacental and uteroplacental Doppler blood flow velocity analysis in premature rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 1992;9(5-6):353-356. doi:10.1055/s-2007-999263
130. Duncan JR, Dorsett KM, Vilchez G, Schenone MH, Mari G. Uterine artery pulsatility index for the prediction of obstetrical complications in preterm prelabor

- rupture of membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2021;34(24):4060-4063. doi:10.1080/14767058.2019.1702961
131. Volpe N, Pasquo E di, Ferretti A, et al. Hyperechoic amniotic membranes in patients with preterm premature rupture of membranes (p-PPROM) and pregnancy outcome. *J Perinat Med*. 2021;49(3):311-318. doi:10.1515/jpm-2020-0223
 132. Coolen J, Kabayashi K, Wong K, Mayes DC, Bott N, Demianczuk N. Influence of oligohydramnios on preterm premature rupture of the membranes at 30 to 36 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2010;32(11):1030-1034. doi:10.1016/S1701-2163(16)34709-0
 133. Weiner E, Barrett J, Zaltz A, et al. Amniotic fluid volume at presentation with early preterm prelabor rupture of membranes and association with severe neonatal respiratory morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(6):767-773. doi:10.1002/uog.20257
 134. Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):400.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2015.01.022
 135. Hsu TY, Hsu JJ, Fu HC, et al. The Changes in Doppler Indices of Fetal Ductus Venosus and Umbilical Artery After Amnioinfusion for Women With Preterm Premature Rupture of Membranes Before 26 Weeks' Gestation. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48(3):268-272. doi:10.1016/S1028-4559(09)60302-8
 136. Hooper SB, Harding R. Fetal lung liquid: a major determinant of the growth and functional development of the fetal lung. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22(4):235-247. doi:10.1111/j.1440-1681.1995.tb01988.x
 137. Triebwasser JE, Treadwell MC. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):245-249. doi:10.1016/j.siny.2017.03.001
 138. Blott M, Greenough A, Nicolaides KH, Moscoso G, Gibb D, Campbell S. Fetal breathing movements as predictor of favourable pregnancy outcome after oligohydramnios due to membrane rupture in second trimester. *Lancet Lond Engl*. 1987;2(8551):129-131. doi:10.1016/s0140-6736(87)92332-4
 139. Williams O, Hutchings G, Hubinont C, Debauche C, Greenough A. Pulmonary effects of prolonged oligohydramnios following mid-trimester rupture of the membranes--antenatal and postnatal management. *Neonatology*. 2012;101(2):83-90. doi:10.1159/000329445
 140. Chen CM, Wang LF, Chou HC, Lang YD. Oligohydramnios decreases platelet-derived growth factor expression in fetal rat lungs. *Neonatology*. 2007;92(3):187-193. doi:10.1159/000102958
 141. Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and management. *Clin Perinatol*. 2001;28(4):761-785. doi:10.1016/s0095-5108(03)00076-9
 142. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2009;22(11):1051-1056. doi:10.3109/14767050903019650
 143. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*. 2003;101(1):178-193. doi:10.1016/s0029-7844(02)02366-9
 144. Tanir HM, Sener T, Tekin N, Aksit A, Ardic N. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2003;82(2):167-172. doi:10.1016/s0020-

7292(03)00125-5

145. Kallapur SG, Bachurski CJ, Le Cras TD, Joshi SN, Ikegami M, Jobe AH. Vascular changes after intra-amniotic endotoxin in preterm lamb lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287(6):L1178-1185. doi:10.1152/ajplung.00049.2004
146. Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2008;28 Suppl 1:S21-27. doi:10.1038/jp.2008.46
147. Verspyck E, Bisson V, Roman H, Marret S. Adverse respiratory outcome after premature rupture of membranes before viability. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2014;103(3):256-261. doi:10.1111/apa.12489
148. Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(1):48.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.021
149. Brumbaugh JE, Colaizy TT, Nuangchamnong N, et al. Neonatal survival after prolonged preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2014;124(5):992-998. doi:10.1097/AOG.0000000000000511
150. Park GY, Park WS, Sung SI, et al. Neonatal outcome comparisons between preterm infants with or without early pulmonary hypertension following prolonged preterm premature rupture of membranes before 25 gestational weeks in Korean Neonatal Network. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. Published online May 6, 2020:1-9. doi:10.1080/14767058.2020.1749590
151. Muraskas JK, Juretschke LJ, Weiss MG, Bhola M, Besinger RE. Neonatal-perinatal risk factors for the development of persistent pulmonary hypertension of the newborn in preterm newborns. *Am J Perinatol*. 2001;18(2):87-91. doi:10.1055/s-2001-13638
152. Bentsen MH, Satrell E, Reigstad H, et al. Mid-childhood outcomes after pre-viable preterm premature rupture of membranes. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2017;37(9):1053-1059. doi:10.1038/jp.2017.97
153. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: Pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol*. 1995;86(3):466-475. doi:10.1016/0029-7844(95)00195-W
154. De Paepe ME, Friedman RM, Gundogan F, Pinar H. Postmortem lung weight/body weight standards for term and preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(5):445-448. doi:10.1002/ppul.20218
155. Wigglesworth JS, Desai R. Use of DNA estimation for growth assessment in normal and hypoplastic fetal lungs. *Arch Dis Child*. 1981;56(8):601-605. doi:10.1136/adc.56.8.601
156. Thibeault DW, Kilbride HK. Increased acinar arterial wall muscle in preterm infants with PROM and pulmonary hypoplasia. *Am J Perinatol*. 1997;14(8):457-460. doi:10.1055/s-2007-994179
157. Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(5):482-494. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00252.x
158. Impact of oligohydramnios on maternal and perinatal outcomes of spontaneous premature rupture of the membranes at 18-28 weeks - PubMed. Accessed December 27, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10052841/>
159. Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes--a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1638-1644.

doi:10.1067/mob.2000.107435

160. Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child*. 1988;63(10 Spec No):1146-1150.
161. Vergani P, Ghidini A, Locatelli A, et al. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5 Pt 1):1359-1364. doi:10.1016/s0002-9378(94)70156-3
162. Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(1):46-52. doi:10.1016/0002-9378(90)90818-r
163. Roberts AB, Mitchell JM. Direct ultrasonographic measurement of fetal lung length in normal pregnancies and pregnancies complicated by prolonged rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(5 Pt 1):1560-1566. doi:10.1016/0002-9378(90)90627-j
164. Kohl T, Müller A, Franz A, et al. Temporary fetoscopic tracheal balloon occlusion enhanced by hyperoncotic lung distension: is there a role in the treatment of fetal pulmonary hypoplasia from early preterm premature rupture of membranes? *Fetal Diagn Ther*. 2007;22(6):462-465. doi:10.1159/000106356
165. Kohl T, Geipel A, Tchatcheva K, et al. Life-saving effects of fetal tracheal occlusion on pulmonary hypoplasia from preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2 Pt 2):480-483. doi:10.1097/AOG.0b013e31818fdf34
166. Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(2):477-483. doi:10.1016/s0002-9378(96)70165-5
167. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1996;31(1):148-151; discussion 151-152. doi:10.1016/s0022-3468(96)90338-3
168. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(1):67-71. doi:10.1002/uog.4052
169. Jozan C, Huissoud C, Labaune JM, Fichez A, Sesques A, Cortet M. [Contribution of ultrasound pulmonary ratio in pre-viable premature ruptures of membranes]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(2):78-85. doi:10.1016/j.gofs.2017.11.010
170. Laudy JAM, Tibboel D, Robben SGF, de Krijger RR, de Ridder MAJ, Wladimiroff JW. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia: clinical, biometric, and Doppler velocity correlates. *Pediatrics*. 2002;109(2):250-258. doi:10.1542/peds.109.2.250
171. Rizzo G, Capponi A, Angelini E, Mazzoleni A, Romanini C. Blood flow velocity waveforms from fetal peripheral pulmonary arteries in pregnancies with preterm premature rupture of the membranes: relationship with pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(2):98-103. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00006.x
172. Yoshimura S, Masuzaki H, Miura K, Muta K, Gotoh H, Ishimaru T. Diagnosis of fetal pulmonary hypoplasia by measurement of blood flow velocity waveforms of pulmonary arteries with Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 Pt 1):441-446. doi:10.1016/s0002-9378(99)70229-2
173. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the

- management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-368. doi:10.1159/000349928
174. Soylu H, Jefferies A, Diambomba Y, Windrim R, Shah PS. Rupture of membranes before the age of viability and birth after the age of viability: comparison of outcomes in a matched cohort study. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2010;30(10):645-649. doi:10.1038/jp.2010.11
 175. van der Heyden JL, van der Ham DP, van Kuijk S, et al. Outcome of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes before 27 weeks' gestation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):125-130. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.06.012
 176. Gezer A, Parafit-Yalciner E, Guralp O, Yedigoz V, Altinok T, Madazli R. Neonatal morbidity mortality outcomes in pre-term premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2013;33(1):38-42. doi:10.3109/01443615.2012.729620
 177. Büke B, Destegül E, Akkaya H, Şimşek D, Kazandi M. Prediction of neonatal respiratory distress syndrome via pulmonary artery Doppler examination. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2019;32(10):1640-1645. doi:10.1080/14767058.2017.1413549
 178. Guan Y, Li S, Luo G, et al. The role of doppler waveforms in the fetal main pulmonary artery in the prediction of neonatal respiratory distress syndrome. *J Clin Ultrasound JCU*. 2015;43(6):375-383. doi:10.1002/jcu.22219
 179. Moety G a. FA, Gaafar HM, El Rifai NM. Can fetal pulmonary artery Doppler indices predict neonatal respiratory distress syndrome? *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2015;35(12):1015-1019. doi:10.1038/jp.2015.128
 180. Laban M, Mansour GM, El-Kotb A, Hassanin A, Laban Z, Saleh A. Combined measurement of fetal lung volume and pulmonary artery resistance index is more accurate for prediction of neonatal respiratory distress syndrome in preterm fetuses: a pilot study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2019;32(4):626-632. doi:10.1080/14767058.2017.1387891
 181. Güngör ES, İlhan G, Gültekin H, Zebitay AG, Cömert S, Verit FF. Effect of Betamethasone on Fetal Pulmonary and Umbilical Artery Doppler Velocimetry and Relationship With Respiratory Distress Syndrome Development. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2017;36(12):2441-2445. doi:10.1002/jum.14280
 182. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353-1360. doi:10.1542/peds.2005-0249
 183. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Jonkers F, de Krijger RR, Zimmermann LJ. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J Pediatr*. 2010;156(1):10-15.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.07.044
 184. Nakamura E, Matsunaga S, Ono Y, Takai Y, Seki H. Risk factors for neonatal bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm premature rupture of membranes: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):662. doi:10.1186/s12884-020-03366-0
 185. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006;117(6):1901-1906. doi:10.1542/peds.2005-1414
 186. Ambalavanan N, Cotten CM, Page GP, et al. Integrated Genomic Analyses in Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2015;166(3):531-537.e13. doi:10.1016/j.jpeds.2014.09.052

187. Hadchouel A, Durrmeyer X, Bouzigon E, et al. Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1164-1170. doi:10.1164/rccm.201103-0548OC
188. Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics*. 2000;106(6):1452-1459. doi:10.1542/peds.106.6.1452
189. Kibel M, Asztalos E, Barrett J, et al. Outcomes of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Between 20 and 24 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):313-320. doi:10.1097/AOG.0000000000001530
190. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):308.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2014.05.030
191. Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics*. 1994;93(5):712-718.
192. Sehgal A, Malikiwi A, Paul E, Tan K, Menahem S. Right Ventricular Function in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: Association with Respiratory Sequelae. *Neonatology*. 2016;109(4):289-296. doi:10.1159/000442967
193. Bokinić R, Własienko P, Borszewska-Kornacka M, Szymkiewicz-Dangel J. Echocardiographic evaluation of right ventricular function in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2017;34(4):577-586. doi:10.1111/echo.13489
194. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clin Perinatol*. 2021;48(3):595-618. doi:10.1016/j.clp.2021.05.009
195. Persistent Pulmonary Hypertension - an overview | ScienceDirect Topics. Accessed January 12, 2021. <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/persistent-pulmonary-hypertension>
196. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(1):87-95. doi:10.1164/rccm.201409-1594OC
197. Madenci AL, Church JT, Gajarski RJ, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia: Does Lung Size Matter? *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir*. 2018;28(6):508-514. doi:10.1055/s-0037-1607291
198. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis is essential in the evolution of bronchopulmonary dysplasia--the case in favour. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):49-52. doi:10.1016/j.prrv.2013.09.004
199. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500-1507. doi:10.1056/NEJM200005183422007
200. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, et al. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2003;6(5):435-448. doi:10.1007/s10024-003-7070-y
201. Osmanağaoğlu MA, Unal S, Bozkaya H. Chorioamnionitis risk and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;271(1):33-39. doi:10.1007/s00404-004-0644-8

202. Tsiartas P, Kacerovsky M, Musilova I, et al. The association between histological chorioamnionitis, funisitis and neonatal outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2013;26(13):1332-1336. doi:10.3109/14767058.2013.784741
203. Khashoggi TY. Outcome of pregnancies with preterm premature rupture of membranes. *Saudi Med J.* 2004;25(12):1957-1961.
204. Palmsten K, Nelson KK, Laurent LC, Park S, Chambers CD, Parast MM. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: A cohort study. *Placenta.* 2018;67:54-60. doi:10.1016/j.placenta.2018.06.001
205. Aziz N, Cheng YW, Caughey AB. Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2009;22(9):780-784. doi:10.3109/14767050902922581
206. Aksakal SE, Kandemir O, Altınbas S, Esin S, Muftuoglu KH. Fetal thymus size as a predictor of histological chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2014;27(11):1118-1122. doi:10.3109/14767058.2013.850666
207. El-Haieg DO, Zidan AA, El-Nemr MM. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115(7):836-841. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01715.x
208. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):639-643. doi:10.1002/uog.4022
209. Chan GJ, Lee ACC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10(8):e1001502. doi:10.1371/journal.pmed.1001502
210. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA.* 1997;278(12):989-995.
211. Rounioja S, Räsänen J, Glumoff V, Ojaniemi M, Mäkilä K, Hallman M. Intra-amniotic lipopolysaccharide leads to fetal cardiac dysfunction. A mouse model for fetal inflammatory response. *Cardiovasc Res.* 2003;60(1):156-164. doi:10.1016/s0008-6363(03)00338-9
212. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2004;16(3):146-157. doi:10.1080/14767050400009279
213. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Giocolano A, Caringella A, Loverro G. Myocardial dysfunction in fetuses exposed to intraamniotic infection: new insights from tissue Doppler and strain imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):459.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.033
214. Letti Müller AL, Barrios PDM, Kliemann LM, Valério EG, Gasnier R, Magalhães JADA. Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(1):26-31. doi:10.1002/uog.7584
215. Irani RA, Buhimschi CS, Cross SN, et al. Fetal Myocardial Function as

- Assessed by N-Terminal Fragment Brain Natriuretic Protein in Premature Fetuses Exposed to Intra-amniotic Inflammation. *Am J Perinatol*. 2020;37(7):745-753. doi:10.1055/s-0039-1688909
216. Sakcak B, Farisoğulları N, Denizli R, et al. Evaluation of the fetal myocardial performance index and Epicardial fat thickness in pregnant women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2023;36(1):2192322. doi:10.1080/14767058.2023.2192322
217. Abramowicz JS, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G. Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(1):100-100. doi:10.1002/uog.36
218. Salvesen KA, Lees C. Ultrasound is not unsound, but safety is an issue. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):502-505. doi:10.1002/uog.6381
219. Nyborg WL. Biological effects of ultrasound: development of safety guidelines. Part II: general review. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27(3):301-333. doi:10.1016/s0301-5629(00)00333-1
220. Nyborg WL. Safety of medical diagnostic ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR*. 2002;23(5):377-386. doi:10.1016/s0887-2171(02)90008-9
221. Şen T, Tüfekçioğlu O, Koza Y. Mechanical index. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(4):334-336. doi:10.5152/akd.2015.6061
222. Borowski D, Pietryga M, Basta P, et al. Practice guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians - Ultrasound Section for ultrasound screening in uncomplicated pregnancy - 2020. *Ginekol Pol*. 2020;91(8):490-501. doi:10.5603/GP.2020.0110
223. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):715-723. doi:10.1002/uog.20272
224. Bhide A, Acharya G, Baschat A, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(2):331-339. doi:10.1002/uog.23698
225. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):333-337. doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4
226. Pedersen NG, Figueras F, Wøjdemann KR, Tabor A, Gardosi J. Early fetal size and growth as predictors of adverse outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112(4):765-771. doi:10.1097/AOG.0b013e318187d034
227. Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med*. 1987;32(8):601-604.
228. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med*. 1990;18(3):165-172. doi:10.1515/jpme.1990.18.3.165
229. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9-14. doi:10.1056/NEJM200001063420102
230. Krishnan A, Pike JJ, McCarter R, et al. Predictive Models for Normal Fetal Cardiac Structures. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(12):1197-1206. doi:10.1016/j.echo.2016.08.019
231. Zidere V, Vigneswaran TV, Syngelaki A, et al. Reference Ranges for Pulsed-

- Wave Doppler of the Fetal Cardiac Inflow and Outflow Tracts from 13 to 36 Weeks' Gestation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(9):1007-1016.e10. doi:10.1016/j.echo.2021.04.017
232. Clerici G, Romanelli M, Tosto V, Tsibizova V, Di Renzo GC. Fetal transient tricuspid valve regurgitation: sonographic features and clinical evolution. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2021;34(15):2435-2439. doi:10.1080/14767058.2019.1667326
233. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26(6):357-366.
234. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(1):33-36. doi:10.1002/uog.11
235. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2006;113(10):e396-398. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579268
236. Comas M, Crispi F. Assessment of fetal cardiac function using tissue Doppler techniques. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(1-2):30-38. doi:10.1159/000335028
237. Huhta JC. Fetal congestive heart failure. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(6):542-552. doi:10.1016/j.siny.2005.08.005
238. Peralta CFA, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H, Nicolaides KH. Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(7):718-724. doi:10.1002/uog.2651
239. Jani JC, Peralta CFA, Nicolaides KH. Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(1):2-6. doi:10.1002/uog.11065
240. Herren H, Araujo Júnior E, Martins WP, et al. Reference ranges of Doppler parameters of foetal pulmonary artery segments between 19 and 39 weeks of gestation. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2016;29(1):85-90. doi:10.3109/14767058.2014.987119
241. Laudy JA, Huisman TW, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Normal fetal pulmonary venous blood flow velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6(4):277-281. doi:10.1046/j.1469-0705.1995.06040277.x
242. Bahlmann F, Gallinat R, Schmidt-Fittschen M, Al Naimi A, Reinhard I, Willruth A. Fetal pulmonary venous blood flow velocities in a normal population and new calculated reference values. *Prenat Diagn*. 2016;36(11):1033-1040. doi:10.1002/pd.4927
243. Pasieczna M, Duliban J, Grzyb A, Szymkiewicz-Dangel J. 4D imaging of fetal right ventricle-feasibility study and a review of the literature. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022;38(2):319-329. doi:10.1007/s10554-021-02407-9
244. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59. doi:10.1186/1471-2431-13-59
245. Tang Q, Zhang L, Li H, Shao Y. The fetal inflammation response syndrome and adverse neonatal outcomes: a meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. Published online December 18, 2019:1-13. doi:10.1080/14767058.2019.1702942
246. Jung E, Romero R, Yeo L, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(4):101146. doi:10.1016/j.siny.2020.101146
247. Racusin DA, Antony KM, Haase J, Bondy M, Aagaard KM. Mode of Delivery

- in Premature Neonates: Does It Matter? *AJP Rep.* 2016;6(3):e251-e259. doi:10.1055/s-0036-1585577
248. Alfircvic Z, Milan SJ, Livio S. Cesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):CD000078. doi:10.1002/14651858.CD000078.pub3
 249. Delnord M, Blondel B, Drewniak N, et al. Varying gestational age patterns in cesarean delivery: an international comparison. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:321. doi:10.1186/1471-2393-14-321
 250. González-Mesa E, Blasco-Alonso M, Benítez MJ, et al. Obstetric and Perinatal Outcomes after Very Early Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM)-A Retrospective Analysis over the Period 2000–2020. *Medicina (Mex).* 2021;57(5):469. doi:10.3390/medicina57050469
 251. Liu L, Wang L, Yang W, et al. Gestational hypertension and pre-eclampsia and risk of spontaneous premature rupture of membranes: A population-based cohort study. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;147(2):195-201. doi:10.1002/ijgo.12943
 252. Poon LCY, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11–13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010;30(3):216-223. doi:10.1002/pd.2440
 253. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-495. doi:10.1002/uog.18816
 254. Pedrosa MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa F da S, Rolnik DL. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.* 2018;40(5):287-293. doi:10.1055/s-0038-1660777
 255. DiFiore JW, Wilson JM. Lung development. *Semin Pediatr Surg.* 1994;3(4):221-232.
 256. Kemmotsu T, Yokoyama U, Saito J, et al. Antenatal Administration of Betamethasone Contributes to Intimal Thickening of the Rat Ductus Arteriosus. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2019;83(3):654-661. doi:10.1253/circj.CJ-18-1033
 257. Liu L, Luo Y, Deng Y, Liang Y, Xie L. Echocardiographic findings and pregnancy outcomes for fetuses with complete closure of the ductus arteriosus. *J Clin Ultrasound JCU.* 2024;52(6):737-744. doi:10.1002/jcu.23701
 258. Azancot-Benisty A, Benifla JL, Matias A, De Crépy A, Madelenat P. Constriction of the fetal ductus arteriosus during prenatal betamethasone therapy. *Obstet Gynecol.* 1995;85(5 Pt 2):874-876. doi:10.1016/0029-7844(94)00445-j
 259. Kähler C, Schleussner E, Möller A, Seewald HJ. Doppler measurements in fetoplacental vessels after maternal betamethasone administration. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(1):52-57. doi:10.1159/000074261
 260. Yamamoto Y, Hirose A, Jain V, Hornberger LK. Branch pulmonary artery Doppler parameters predict early survival-non-survival in premature rupture of membranes. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2020;40(12):1821-1827. doi:10.1038/s41372-020-00817-6
 261. Czernik C, Rhode S, Metze B, Schmalisch G, Bühner C. Persistently elevated right ventricular index of myocardial performance in preterm infants with incipient bronchopulmonary dysplasia. *PloS One.* 2012;7(6):e38352. doi:10.1371/journal.pone.0038352
 262. Bravo-Valenzuela NJM, Zielinsky P, Huhta JC, et al. Dynamics of pulmonary venous flow in fetuses with intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2015;35(3):249-253. doi:10.1002/pd.4529

263. Slesnick TC, Ayres NA, Altman CA, et al. Characteristics and outcomes of fetuses with pericardial effusions. *Am J Cardiol.* 2005;96(4):599-601. doi:10.1016/j.amjcard.2005.04.027
264. Kunzmann S, Collins JJP, Kuypers E, Kramer BW. Thrown off balance: the effect of antenatal inflammation on the developing lung and immune system. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(6):429-437. doi:10.1016/j.ajog.2013.01.008
265. Suzuki K, Hooper SB, Cock ML, Harding R. Effect of Lung Hypoplasia on Birth-Related Changes in the Pulmonary Circulation in Sheep. *Pediatr Res.* 2005;57(4):530-536. doi:10.1203/01.PDR.0000155753.67450.01
266. Rabe H, Rojas-Anaya H. Inotropes for preterm babies during the transition period after birth: friend or foe? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6):F547-F550. doi:10.1136/archdischild-2016-311709
267. Arora P, Bagga R, Kalra J, Kumar P, Radhika S, Gautam V. Mean gestation at delivery and histological chorioamnionitis correlates with early-onset neonatal sepsis following expectant management in pPROM. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2015;35(3):235-240. doi:10.3109/01443615.2014.958143
268. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):155-165, ix. doi:10.1016/j.clp.2014.10.011

Zgoda komisji bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303

Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61

02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/.../2017

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

w dniu 07 lutego 2017 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Lek. Monika Pietrzak

II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii,

ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt : „Ocena przydatności badania echokardiograficznego w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego.

**wyraża następującą
opinię**

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~— stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

Uwagi Komisji – verte

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOŚ z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Wierzbicki

*niepotrzebne skreślić