

INSTYTUT „CENTRUM ZDROWIA MATKI POLKI”

Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii

lekarz Magdalena Ziętara

Porównanie trzech ultrasonograficznych markerów oceny szyjki macicy w predykcji samoistnego porodu przedwczesnego.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

PROMOTOR

dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek, Profesor ICZMP

Klinika Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu ICZMP

Łódź, 2022r.

PODZIĘKOWANIA

Panu Prof. Piotrowi KACZMARKOWI,

Pani doktor Ewelinie LITWIŃSKIEJ-KORCZ,

Panu Prof. Mariuszowi GRZESIAKOWI,

*Całemu personelowi Kliniki Perinatologii Położnictwa i Ginekologii ICZMP
w Łodzi,*

*Pani doktor Marii SZUBERT z Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za wsparcie merytoryczne,*

Mojej Mamie i Rodzinie za motywację.

SPIS TREŚCI

1. SPIS SKRÓTÓW	5
2. WSTĘP	6
2.1 Wprowadzenie.....	6
2.2 Poród przedwczesny.....	6
2.2.1 Definicja	6
2.2.2 Epidemiologia	7
2.2.3 Kryterium rozpoznania porodu przedwczesnego	7
2.2.4 Podział.....	8
2.2.5 Patofizjologia porodu przedwczesnego	9
2.2.6 Czynniki ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego	11
2.2.6.1 Czynniki demograficzne, uwarunkowania zdrowotne, wywiad	11
2.2.6.2 Infekcje/stany zapalne	12
2.2.6.3 Niewydolność cieśniowo szyjkowa.....	12
2.2.6.4 Wrodzone wady macicy	13
2.2.6.5 Historia położnicza.....	13
2.2.6.6 Krwawienie doczesnowe.....	14
2.2.6.7 Przedwczesne pęknięcie błon płodowych	14
2.2.6.8 Rozciąganie mięśnia macicy	15
2.2.7 Powikłania porodu przedwczesnego	15
2.2.7.1 Śmiertelność noworodków	15
2.2.7.2 Powikłania wcześniactwa	16
2.3 Diagnostyka porodu przedwczesnego	19
2.3.1 Rola badania podmiotowego	19
2.3.2 Rola badania przedmiotowego.....	19
2.3.2.1 Skala Bishopa	19
2.3.2.2 Ocena długości szyjki macicy (CL)	20
2.3.2.3 Ocena indeksu konsystencji szyjki macicy (CCI)	21
2.3.2.4 Ocena konsystencji szyjki macicy w elastografii (EI)	22
2.4. Dostępne metody terapii porodu przedwczesnego	24
2.4.1 Progesteron	24
2.4.2 Szew szyjkowy	25
2.4.3 Pessar szyjkowy	26
2.4.4 Tokoliza	27

3. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	30
4. MATERIAŁY	30
5. METODY	31
5.1 Wywiad.....	31
5.2. Badanie w skali Bishopa.....	31
5.3 Badanie ultrasonograficzne	32
5.3.1 Pomiar długości szyjki macicy (CL)	32
5.3.2 Pomiar indeksu konsystencji szyjki macicy (CCI)	35
5.3.3 Pomiar konsystencji szyjki macicy w elastografii (EI).....	37
5.4 Analiza statystyczna	38
6. WYNIKI	39
7. DYSKUSJA	50
8. WNIOSKI	59
9. STRESZCZENIE	60
10. ABSTRACT	62
11. SPIS TABEL	64
12. SPIS RYCIN	65
13. PIŚMIENNICTWO	66

1. SPIS SKRÓTÓW

ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) – Amerykańskie

Stowarzyszenie Położników i Ginekologów

BMI (*body mass index*) - wskaźnik masy ciała

CL (*cervical length*) – długość szyjki macicy

CCI (*cervical consistency index*)- indeks konsystencji szyjki macicy

DNA (*deoxyribonucleic acid*)- kwas deoksyrybonukleinowy

ECM (*extracellular matrix*) - macierz pozakomórkowa

EI (*elastography index*)- indeks elastografii

FMF (*Fetal Medicine Foundation*) – Fundacja Medycyny Płodowej

hbd (*hebdomas graviditatis*)- tydzień ciąży

IL (*interleukin*)- interleukina

ISUOG (*International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*)- Międzynarodowe

Stowarzyszenie Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii

MMP-1 (*matrix metalloproteinase-1*) - metaloproteinaza macierzy-1

pPROM (*preterm rupture of membranes*) - przedwczesne pęknięcie błon owodniowych

PTD (*preterm delivery*) – poród przedwczesny

RDS (*respiratory distress syndrome*)- niewydolność oddechowa

ROI (*region of interest*) - region zainteresowania

TNF- α (*tumor necrosis factor α*) - czynnik martwicy guza alfa

TPA (*tissue polypeptide antigen*) - tkankowy antygen polipeptydowy

WHO (*World Health Organization*) - Światowa Organizacja Zdrowia

2. WSTĘP

2.1. Wprowadzenie

Poród przedwczesny przed 37. tygodniem ciąży jest istotnym powikłaniem zarówno ciąż pojedynczych, jak i wielopłodowych na całym świecie [1]. Stanowi on główną przyczynę śmiertelności perinatalnej i opóźnienia rozwoju psychoruchowego u dzieci. Powikłania noworodkowe rosną odwrotnie proporcjonalnie do czasu trwania ciąży i obejmują: zespół niewydolności oddechowej, posocznicę, krwotok dokomorowy, martwicze zapalenie jelit, hipotermię, hipoglikemię, hiperbilirubinemię oraz trudności w karmieniu. Rocznie na świecie około 15 milionów nowo urodzonych rodzi się przedwcześnie [2- 4].

Do czynników ryzyka wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego zaliczamy przede wszystkim poród przedwczesny w wywiadzie- ryzyko ponownego urodzenia dziecka przedwcześnie waha się w tym przypadku od 15 do 50%, ponadto: rasę czarną, niski poziom BMI, wiek poniżej 17 i powyżej 35 lat, krótki interwał między ciążami, rozród wspomagany, cukrzycę, stan przedrzucawkowy oraz pozytywny wywiad rodzinny w kierunku poronień [5, 6].

Pomimo ogromnego postępu medycyny w ostatnich latach nadal nie udało się zmniejszyć częstości występowania porodu przedwczesnego a identyfikacja pacjentek w grupie ryzyka porodu przedwczesnego jest jednym z istotniejszych zadań współczesnego położnictwa. Dlatego też poszukuje się doskonalszych metod diagnostycznych celem lepszego wykrywania tej patologii. Obecnie coraz chętniej wykorzystywane są do tego dostępne narzędzia ultrasonograficzne. Autorka podjęła próbę porównania trzech metod sonograficznych w ocenie konsystencji szyjki macicy pacjentek ciężarnych jako potencjalnych, obiektywnych markerów predykcyjnych samoistnego porodu przedwczesnego.

2.2. Poród przedwczesny

2.2.1. Definicja

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) poród przedwczesny to urodzenie dziecka po ukończonym 22. tygodniu, a przed ukończonym 37. tygodniem ciąży bez względu na masę urodzeniową płodu [7].

2.2.2. Epidemiologia

Szacuje się, że na świecie rocznie około 11 % wszystkich żywych urodzeń stanowią porody przedwczesne. W Europie odsetek ten wynosi od 5% do 15%, w niektórych krajach afrykańskich nawet do 18% [2, 8]. Na uwagę zasługują Stany Zjednoczone, które mają najwyższy odsetek występowania porodu przedwczesnego, 1 na 10 nowo urodzonych dzieci to wcześniaki, co stanowi 42% wszystkich urodzeń w ośrodkach referencyjnych. Koszty społeczne, w tym medyczne, edukacyjne związane z wcześniactwem w Stanach Zjednoczonych szacuje się na co najmniej 26,2 miliarda dolarów rocznie [4].

W badaniu analizującym częstość występowania porodu przedwczesnego w 19 krajach Europy najniższy wskaźnik notuje się w Finlandii (4.3%) i Irlandii (4.3%), natomiast najwyższy w Austrii (8.7%). W Polsce odsetek wynosi 5.5% ciąż pojedynczych [9].

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego w 2020 r. w Polsce urodziło się przedwcześnie 10 243 dzieci pomiędzy 32. a 36. tygodniem ciąży, 2314 pomiędzy 28. a 31. oraz 1456 poniżej 28. tygodnia ciąży, wszystkie te noworodki posiadały masę urodzeniową poniżej 2500g [10].

Wzrost częstości porodów przedwczesnych związany jest głównie z rosnącym trendem stosowania technik wspomaganego rozrodu, za czym idzie większy odsetek ciąż mnogich, coraz późniejszym wiekiem prokreacyjnym kobiet, wyższym populacyjnie BMI oraz dużym odsetkiem indukcji porodów z powodów zarówno płodowych jak i matczynych. Niestety mimo postępu współczesnej perinatologii nie udało się zmniejszyć częstości występowania urodzeń przedwczesnych [8, 9].

2.2.3. Kryterium rozpoznania porodu przedwczesnego

Aby rozpoznać rozpoczęty poród przedwczesny następujące kryteria muszą zostać spełnione:

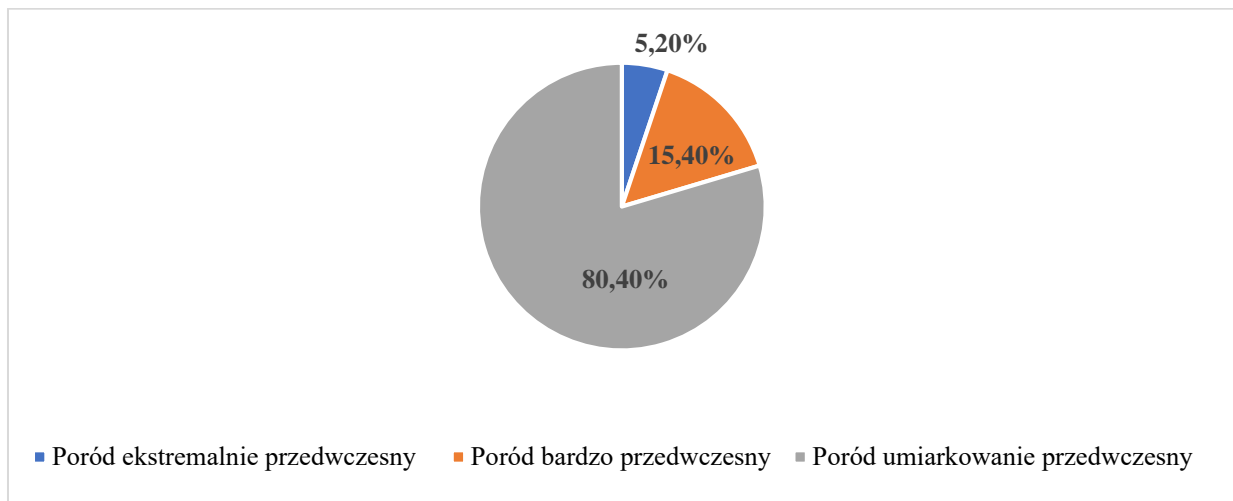
1. Wiek ciąży między 22. a 37. tygodniem trwania ciąży
2. Regularna, bolesna czynność skurczowa co 8-10 minut lub bezbolesna, utajona czynność skurczowa
3. Postępujące skracanie się szyjki macicy, powyżej 80% do wyjściowej długości
4. Postępujące rozwieranie się szyjki macicy powyżej 3cm [11, 12].

2.2.4. Podział

Biorąc pod uwagę tydzień ciąży, w którym dochodzi do porodu przedwczesnego można wyróżnić następujące jego rodzaje:

- Poród ekstremalnie przedwczesny (*extremely preterm*): poniżej 28. tygodnia ciąży, stanowi 5,2 % wszystkich PTD
- Poród bardzo przedwczesny (*very preterm*): występuj przed 32. tygodniem ciąży, stanowi 15,4 % PTD
- Poród umiarkowanie przedwczesny (*moderate preterm*): pomiędzy 32. a 37. tygodniem ciąży, stanowi 80,4 % PTD [11].

Rycina 1. Podział porodu przedwczesnego z punktu widzenia wieku ciąży.



Można również dokonać podziału ze względu na przyczynę wystąpienia porodu przedwczesnego:

- Spontaniczny poród przedwczesny – przyczyną jest samoistna, przedwczesna czynność skurczowa mięśnia macicy powodująca rozmiękanie szyjki macicy, odpowiada za ok. 45-50% PTD
- Przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego przed terminem porodu (pPROM), odpowiada za ok. 30% PTD
- Jatrogeny poród przedwczesny – zakończenie ciąży przez personel medyczny z uwagi na wskazania matczyne lub płodowe, odpowiada za ok. 15-20% PTD [11-13].

Klinicznie poród przedwczesny można podzielić na trzy fazy:

- Zagrożający poród przedwczesny (objawy niespecyficzne, niejednolite kryteria diagnostyczne)
- Poród przedwczesny w toku
- Poród przedwczesny dokonany [14].

2.2.5. Patofizjologia samoistnego porodu przedwczesnego

Poród o czasie jak i poród przedwczesny uwarunkowany jest wystąpieniem anatomicznych, fizjologicznych i biochemicznych cech, które wpływają na uruchomienie wspólnego szlaku porodu. Aktywacja kaskady porodu w przypadku fizjologicznego porodu drogami i siłami natury indukowana jest przez procesy fizjologiczne, natomiast samoistny poród przedwczesny wynika z patologicznych procesów prowadzących do aktywacji wspólnego szlaku.

Wspólna droga porodu obejmuje:

1. Zwiększone napięcie mięśnia macicy, zwiększoną jego kurczliwość.
2. Dojrzewanie, zmianę konsystencji, rozwieranie szyjki macicy.
3. Aktywację błon płodowych, pęknięcie błon płodowych, aktywację doczesnej.

Obecnie przedwczesną aktywację czynności skurczowej macicy przypisuje się zaburzeniu równowagi pomiędzy procesami prozapalnymi i przeciwzapalnymi, rolę w tym procesie odgrywają IL-1, IL-6, IL-8 oraz receptory prostaglandynowe, oksycytcynowe oraz koneksyna 43 (białku synaps w miometrium). Ponadto wzmożony katabolizm progesteronu poprzez zwiększoną ekspresję genów mikroRNA-200 może wyzwać czynność skurczową macicy [11,12,15-17]. Dojrzewanie szyjki macicy przygotowuje ją do rozwierania i umożliwienia przyjścia na świat dziecka podczas porodu. Głównym składnikiem odporności szyjki macicy na zmianę jej konsystencji są włókna kolagenowe, glikozaminoglikany oraz bariera nabłonkowa. Zmiany polegające na patologicznej przebudowie kolagenu poprzez działanie MMPs w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, napływie do zrębu tkanek szyjki komórek tucznych, eozynofili, neutrofilii, makrofagów a w efekcie wywołanie odpowiedzi podobnej do stanu zapalnego, powodują rozwieranie szyjki macicy. Ponadto dysproporcja pomiędzy ilością progesteronu i estrogeny na korzyść tego drugiego (progesteron obniża ekspresję prozapalnych cytokin i białek zwiększających kurczliwość mięśniówki macicy) wpływa na przedwczesne dojrzewanie szyjki macicy [18-20].

Niektóre źródła donoszą, że tlenek azotu (NO) może działać jako mediator w zmianie konsystencji szyjki macicy [21, 22]. Trzeci komponent wspólnego szlaku porodu to aktywacja błon płodowych, doczesnej, która może prowadzić do ich pęknięcia. Proces ten wiąże się ze wzrostem cytokin prozapalnych m.in. IL-1, TNF- α oraz metaloproteinaz 8 i 9, które degradują macierz pozakomórkową błon komórkowych, prowadzą do procesów apoptozy a w efekcie do oddzielenia się doczesnej od kosmówki i pęknięcia worka owodniowego. Rozpad macierzy pozakomórkowej powoduje pojawienie się fibronektyny płodowej w wydzielinie szyjkowo-pochwowej pomiędzy 22. a 27. tygodniem ciąży, co stanowi o przerwaniu ciągłości połączenia doczesnowo- kosmówkowego [22, 23].

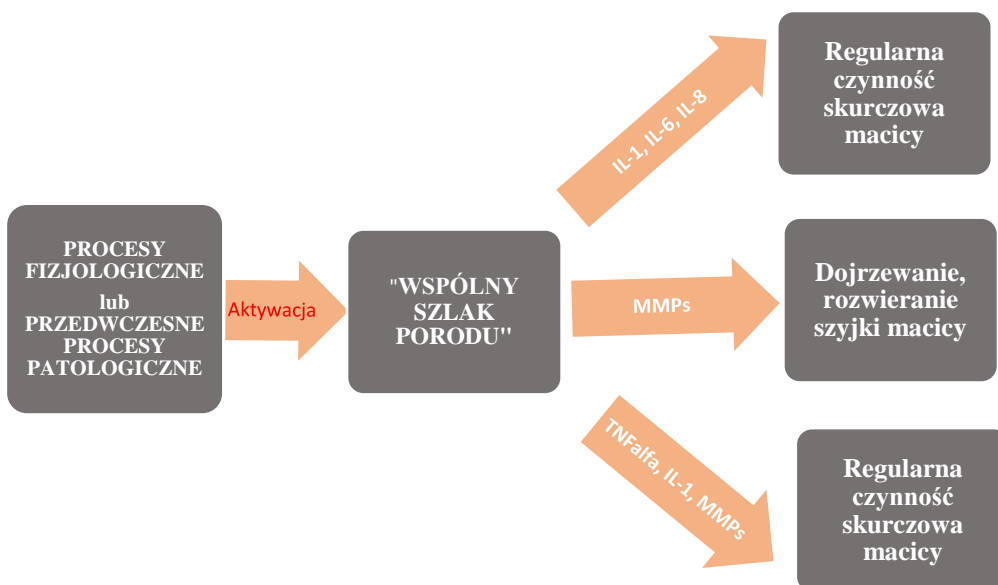
Mechanizm omówionej wspólnej drogi porodu przedstawia Rycina 2.

Rycina 2. Mechanizm „wspólnej drogi porodu”.

IL- interleukina.

MMP-metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej.

TNF α - czynnik martwicy guza alfa.



2.2.6. Czynniki ryzyka wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego

Jak dotąd dokładny mechanizm prowadzący do rozpoczęcia porodu przedwczesnego nie został do końca rozpoznany. W wielu przypadkach nie można jednoznacznie ustalić przyczyny tego procesu. Ważne jest natomiast, aby zwrócić uwagę na potencjalne czynniki ryzyka (matczyne, płodowe, łożyskowe), które korelują ze zwiększoną częstością występowania PTD i mogą współistnieć ze sobą. Określenie czynników ryzyka jest niezwykle istotne, gdyż wczesne zdiagnozowanie tej grupy pacjentek pozwala na szybsze zastosowanie odpowiednich działań terapeutycznych, za czym idzie wyższa skuteczność określonych interwencji oraz lepsze zrozumienie kaskady mechanizmów prowadzących do przedwczesnych urodzeń.

2.2.6.1. Czynniki demograficzne, uwarunkowania zdrowotne, wywiad położniczy

Ubóstwo, niski poziom wykształcenia, zamieszkiwanie rejonów biednych i brak dostępu do opieki położniczej uznawane są za socjoekonomiczne czynniki ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. Ponadto stwierdzono, że rasa czarna, wiek poniżej 17. oraz powyżej 35. roku życia, krótki interwał czasowy pomiędzy ciążami, zwiększona podatność na stres, epizody depresyjne w wywiadzie, alkoholizm, nikotynizm, zażywanie substancji psychoaktywnych, nieprawidłowy stan odżywienia, niedobory witamin, mikro- i makroelementów predysponują do przedwczesnych urodzeń. Mechanizm wpływu wymienionych czynników nie jest do końca poznany.

Kwestią sporną pozostaje nadmierna aktywność fizyczna jako czynnik ryzyka porodu przedwczesnego [6].

Warto wspomnieć, że pacjentki o przedciążowym niskim BMI oraz z otyłością III stopnia mają podwyższone ryzyko porodu przedwczesnego. Nadwaga, otyłość I i II stopnia działa natomiast protekcyjnie. [24].

Choroby przewlekłe matki tj. astma, cukrzyca, choroby tarczycy, nadciśnienie tętnicze, choroby autoimmunologiczne również zwiększają ryzyko wystąpienia omawianej patologii [6, 25-27].

2.2.6.2. Infekcje i stany zapalne

Zakażenia układowe i dróg moczowo-płciowych tj. infekcje pochwy oraz dolnego odcinka dróg rodnych, bezobjawowy bakteriomocz są jednymi z najlepiej poznanych czynników ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. W szczególności problem dotyczy grupy pacjentek z porodem przedwczesnym przed 30 tygodniem ciąży. Wykazano, że podczas wstępującej infekcji wewnątrzmacicznej, drobnoustroje stymulują do lokalnej reakcji zapalnej, zmieniają strukturę zajętych tkanek oraz przenikają przez nieuszkodzone błony płodowe wywołując produkcję cytokin tj. IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , odgrywających kluczową rolę w etiopatogenezie tego schorzenia. Stan zapalny indukuje czynność skurczową, co w konsekwencji wpływa na rozwieranie się szyjki macicy oraz osłabianie struktury błon płodowych. Najczęstszymi patogenami odpowiedzialnymi za zakażenia wewnątrzrodniowe są: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus agalactiae*, *Fusobacterium species*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* oraz gatunek *Bacteroides*. Warto dodać, że infekcja *Bacterial Vaginosis*, która w 20% przypadków ma przebieg asymptotyczny, poprzez zaburzenie prawidłowego ekosystemu pochwy i wyparcie bakterii z grupy *Lactobacillus*, zwiększa dwukrotnie ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. Uważa się, że nawet u 50% pacjentek ciężarnych dotkniętych problemem porodu przedwczesnego izoluje się więcej niż jeden drobnoustrój. Udowodniono również, że kobiety z chorobami przyzębia są obarczone podwyższonym ryzykiem porodów przed czasem [28-32].

2.2.6.3. Niewydolność cieśniowo-szyjkowa

Niewydolność cieśniowo-szyjkowa to niezdolność szyjki macicy do utrzymania ciąży do terminu porodu poprzez bezobjawowe skracanie się jej długości, zmianę konsystencji (tj. rozmiękanie i przedwczesne dojrzewanie) oraz pojawienie się w kanale szyjki macicy błon płodowych lub ich pęknięcie. Problem ten dotyczy do 1,8% ciąż. W etiologii tego powikłania wyróżniamy: czynniki jatrogenne (tj. urazy okołoporodowe, mechaniczne rozszerzanie kanału szyjki, inwazyjna diagnostyka prenatalna, założenie szwu okrężnego, konizacja chirurgiczna, amputacja części pochwowej sposobem LEEP/LOOP), wady wrodzone szyjki macicy (hipoplazja szyjki macicy, ekspozycja *in utero* na dietylostilbestrol), czynniki genetyczne (zespoły zaburzeń struktury i funkcji włókien kolagenowych np. zespół Ehlersa-Danlosa,

zespół Marfana, neurofibromatozy, dystrofia miotoniczna, polimorfizmy genów cytokin prozapalnych- IL 4 IL 6 IL 10 oraz TNF α) oraz czynniki hormonalne (zaburzenia biochemiczne relaksyny, prostaglandyn, kwasu hialuronowego oraz glikozaminoglikany) [33- 36].

2.2.6.4. Wrodzone wady anatomiczne macicy

U pacjentek z wadami rozwojowymi macicy obserwuje się zwiększony odsetek występowania porodu przedwczesnego od 25 do 50% zależności od rodzaju anomalii. Najczęściej podwyższone ryzyko przedwczesnych urodzeń w grupie pacjentek z wadami macicy ma związek z nieprawidłową implantacją łożyska, ryzykiem jego oddzielenia oraz ograniczeniem objętości macicy. Wady struktury mięśnia macicy o etiologii defektów przewodów Mullera mogą mieć wpływ na jakość trzonu, szyjki macicy lub obydwu jednocześnie. W grupie ryzyka są w szczególności pacjentki z macicą jedno- lub dwurożną oraz macicą podwójną, u których najczęściej dochodzi do samoistnego przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. Istotny jest fakt, że ciężarne z przegrodą macicy są bardziej narażone na skracanie się długości szyjki macicy podczas ciąży [37, 38].

2.2.6.5. Historia położnicza

Poród przedwczesny występuje do 1,5 do 2 razy częściej u pacjentek z pozytywnym wywiadem w jego kierunku w poprzednich ciążach. Ponadto urodzenie martwego płodu, przebyte poronienie (zarówno samoistne jak i indukowane) pomiędzy 16. a 20. tygodnia ciąży, terminacja ciąży również korelują ze zwiększoną częstością samoistnych porodów przedwczesnych. Warto dodać, że ryzyko przedwczesnych urodzeń jest odwrotnie proporcjonalne do wieku ciążowego poprzedniego porodu a mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany [39- 41].

2.2.6.6. Krwawienie doczesowe

Pacjentki, u których występuje krwawienie z pochwy z niewyjaśnionych przyczyn w pierwszym tryestrze mają zwiększoną szansę porodu przedwczesnego w kolejnych miesiącach ciąży [42]. Parrish i wsp. udowodnili, że krwawienie podczas ciąży oraz wcześniejsze epizody poronień lub urodzeń przedwczesnych mają istotny związek z występowaniem rodzinnego porodu przedwczesnego [43].

Ciężarne z wykrytym krwiakiem podkosmówkowym przed 22. tygodniem ciąży, z towarzyszącymi krwawieniem z dróg rodnych lub bez krwawień, są dwukrotnie bardziej narażone na wystąpienie czynności skurczowej, przedwczesne oddzielanie się łożyska a w konsekwencji przedwczesny poród [44]. Krwotok lub martwica doczesnej mogą wywoływać reakcję zapalną z następową produkcją trombin, która to stymuluje MMP-1, uPA, TPA do trawienia składników macierzy zewnątrzkomórkowej błon płodowych, co wpływa na rozpoczęcie się kaskady porodu [45]. Co więcej zaobserwowano, że ryzyko porodu przedwczesnego wzrasta u kobiet, u których zdiagnozowano zespół znikającego bliźniaka oraz z u ciężarnych z podwyższonym poziomem alfa-fetoproteiny w krwi [46].

2.2.6.7. Przedwczesne pęknięcie błon płodowych (pPROM)

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych definiuje się jako pęknięcie błon owodniowych przed ukończonym 37. tygodniem ciąży. Jest to istotny problem we współczesnym położnictwie, gdyż wikła 3-4% wszystkich ciąż, a nawet 40-50% wszystkich przedwczesnych urodzeń [47].

Rozwój błon owodniowo-kosmówkowych rozpoczyna się podczas embriogenezy a kończy około 12 tygodnia ciąży. Jednak podczas trwania ciąży komórki błon nie tracą zdolności do podziałów, mają zachowaną zdolność do replikacji DNA co wpływa na ich skład, proces wzrastającego płodu oraz produkcję niezbędnych biomarkerów [48, 49]. Błony płodowe składają się z wewnętrznej błony wyścielającej worek owodniowy oraz zewnętrznej skierowanej do doczesnej matki, są one połączone za pomocą bogatej w włókna kolagenowe macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) [50].

Do czynników ryzyka pPROM zaliczamy: stres oksydacyjny, nadprodukcję cytokin prozapalnych, apoptozę komórek, skrócenie telomerów, translacyjną i potranslacyjną modyfikację MMPs. Procesy te prowadzą do utraty połączeń ECM, a w efekcie do zmniejszenia

wytrzymałości i pęknięcia błon płodowych a w konsekwencji do porodu przedwczesnego [51- 55].

2.2.6.8. Rozciąganie mięśnia macicy

Nadmiernie rozciąganie mięśnia macicy powoduje zwiększenie ciśnienie w jej obrębie co skutkuje przebudową strukturalną i biochemiczną ciężarnej macicy. Zjawisko takie możemy obserwować w ciążach wielopłodowych oraz ciążach powikłanych makrosomią z wielowodziem. Spekuluje się, że przy wzmożonym napięciu macicy dochodzi do dysproporcji pomiędzy czynnikami utrzymującymi prawidłowe napięcie macicy a relaksantami mięśni gładkich co stymuluje receptory oksytocynowe, produkcję kolagenazy, IL-8 oraz uwalnianie prostaglandyn (przede wszystkim PGE-2). Procesy te indukują przedwczesną czynność skurczową, rozwieranie się mięśniówki szyjki macicy oraz przedwczesne pęknięcie błon owodniowych [56, 57].

2.2.7. Powikłania porodu przedwczesnego

Poród przedwczesny nadal pozostaje poważnym problemem zdrowotnym we współczesnej medycynie, odpowiada za 75% śmiertelności okołoporodowej i ponad połowę zachorowalności odległej. Ryzyko powikłań wcześniactwa spada wraz z wiekiem ciążowym. Wcześniactwo to nie tylko problem śmiertelności noworodków, ale także związane z nim obciążenia psychospołeczne, ekonomiczne, społeczne oraz zdrowotne noworodków i ich matek [25, 58]

2.2.7.1. Śmiertelność noworodków urodzonych przedwcześnie

Na całym świecie poród przedwczesny jest najczęstszą przyczyną zgonów wśród noworodków. Szacuje się, że 3,1 miliona dzieci rocznie umiera z powodu wcześniactwa a powikłania neonatologiczne przyczyniają się do 18% zgonów wśród dzieci poniżej 5 roku życia. W krajach wysoko rozwiniętych 50% dzieci urodzonych już w 24 tygodniu przeżywa okres noworodkowy, a nawet do 90% urodzonych w 28. tygodniu trwania ciąży. Jest to związane z wykwalifikowaną opieką neonatologiczną i perinatalną. Większość zgonów z powodu PTD dotyczy Afryki Subsaharyjskiej i Azji południowej. W 2016 r. w Afryce średni

wskaźnik umieralności dzieci poniżej piątego roku życia urodzonych przedwcześnie wynosił 79 zgonów na 1000 urodzeń żywych w porównaniu z zaledwie 6 na 1000 urodzeń żywych w Ameryce Północnej i Europie. W krajach ubogich wskaźnik przeżywalności wśród noworodków urodzonych w 28. tygodniu ciąży wynosi poniżej 10% a wśród noworodków urodzonych w 34. tygodniu lub później wynosi powyżej 50%. Statystyki te dowodzą braku dostępnych środków medycznych oraz niskiej jakości specjalistycznej opieki neonatologicznej i położniczej potrzebnej do poprawy przeżycia zbyt wcześnie urodzonych dzieci [25, 58, 59]. Zgodnie z wielośrodkiem kohortowym badaniem przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych w latach 2008-2011, w którym zakwalifikowano 115,502 pacjentek w ciążach pojedynczych i ich żywo narodzone wcześniaki (8334 spełniło kryteria włączenia do badania) pomiędzy 23. a 36. tygodniem ciąży, odnotowano 119 (1,4%) przypadków zgonów noworodków a 657 (7,9%) dzieci posiadało poważne powikłania wcześniactwa [60]. Na śmiertelność wcześniaków znacząco wpływa niska masa urodzeniowa. Ograniczony przyrost wagi niemowląt urodzonych skrajnie przedwcześnie wiąże się z wysokim ryzykiem poważnych powikłań tj. przewlekłej choroby płuc, posocznicy, retinopatii wcześniaczej, martwiczego zapalenia jelit, które z kolei znamienne wpływają na rokowanie noworodka [61].

2.2.7.2. Powikłania wcześniactwa

Ze względu na niedojrzałość rozwojową u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz wrażliwość na uszkodzające czynniki okresu okołourodzeniowego można zdiagnozować powikłania dotyczące układu oddechowego, pokarmowego, krążenia, nerwowego z narządem wzroku oraz układu immunologicznego. Zaburzenia wieloukładowe są wyzwaniem współczesnej pediatrii, która od dawna zmagą się z negatywnymi konsekwencjami wcześniactwa. Dzięki rozwijającej się opiece klinicznej, istnieją coraz szersze możliwości redukcji powikłań u noworodków urodzonych przedwcześnie, co w znacznym stopniu zwiększa ich szansę na przeżycie [62].

Dysplazja oskrzelowo-płucna (*Bronchopulmonary Dysplasia BPD*) jest przewlekłą chorobą płuc występującą u wcześniaków wymagających przewlekłej wentylacji mechanicznej i tlenoterapii. Ryzyko występowania BPD jest silnie związane z wiekiem ciążowym. Według badania przeprowadzonego w Norwegii w 2011 roku spośród niemowląt urodzonych pomiędzy 22. a 25. tygodniem ciąży aż 67,3% rozwinęło BPD w porównaniu z urodzonymi między 26

a 30 tygodniem [63,64]. W przeglądzie Cochrane obejmującym 30 badań - łącznie 7774 kobiety i 8158 niemowląt doniesiono, że kortykosteroidy podane przedporodowo w dwóch dawkach porównaniu z placebo lub brakiem leczenia zmniejszają szereg problemów ściśle związanych z ciężkimi zaburzeniami oddechowymi po urodzeniu. Ponadto w ciągu ostatnich 25 lat wprowadzenie dotchawiczej podaży czynnego surfaktantu w okresie pourodzeniowym zmniejszyło zachorowalność i śmiertelność z powodu RDS i BPD w populacji wcześniaków [65]. Noworodki urodzone przedwcześnie z przebytych BPD mają obniżone przepływy w drogach oddechowych w porównaniu z niemowlętami urodzonymi o czasie, co skutkuje ryzykiem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy w późniejszych etapach życia [66, 67].

Martwicze zapalenie jelit (*Necrotizing Enterocolitis NEC*) to najczęstsza nabyta choroba przewodu pokarmowego u wcześniaków. Objawy kliniczne są początkowo dyskretne. Wrzodziejąca, zmieniona zapalnie ściana jelita we wczesnej fazie reaguje niedrożnością jelit, biegunką, zwiększonym wydalaniem stolca; progresja choroby daje cechy uogólnionych objawów sepsy. Śmiertelność tego powikłania jest wysoka, wynosi do 42%. Do metod prewencyjnych NEC zaliczamy: karmienie pokarmem naturalnym, podawanie probiotyków, unikanie antagonistów receptora histaminowego typu II, szeroko widmową antybiotykoterapię oraz wsparcie ogólnorozwojowe. Długoterminowe następstwa NEC obejmują liczne interwencje chirurgiczne często z powodu perforacji jelit, zespół krótkiego jelita, obecność stomii, zwężenia jelit oraz opóźnienie psychoruchowe [68-70].

U wcześniaków istnieje podwyższone ryzyko hiperbilirubinemii wynikające z niedojrzałości wątroby, przewodu pokarmowego oraz erytropoezy. Hiperbilirubinemia ma dłuższy i cięższy przebieg w porównaniu z żółtaczką fizjologiczną u noworodków donoszonych a jej ryzyko wzrasta u dzieci ze skrajnie niską masą urodzeniową. Mimo częstego występowania tego schorzenia u wcześniaków ostra żółtaczka jąder podkorowych występuje niezwykle rzadko, szacuje się, że wikała do 4% porodów wcześniaczych [71-73]. Niski odsetek poważnych powikłań hiperbilirubinemii jest związany ze skutecznym leczeniem tego schorzenia - fototerapią oraz transfuzjami wymiennymi [74].

Retinopatia wcześniacza (*Retinopathy of Prematurity ROP*), wazoproliferacyjne zaburzenie siatkówki charakterystyczne dla wcześniaków, jest drugą najczęstszą przyczyną ślepoty dziecięcej w Stanach Zjednoczonych po korowym upośledzeniu wzroku. Brak wykształconych naczyń w niedojrzałej siatkówce może skutkować jej niedokrwieniem co prowadzi do nadprodukcji VEGF i IGF-1 a w efekcie wykształceniem naczyń o nieprawidłowym przebiegu [75, 76]. Niski wiek ciążowy, płeć męska, mała masa

urodzeniowa, przetrwały przewód tętniczy, epizod późnej posocznicy, przetoczenia preparatów krwiopochodnych, stosowanie leków inotropowych stanowią czynniki ryzyka ciężkiej retinopatii wcześniaczej. Ryzyko późniejszych zaburzeń wzroku wzrasta aż 6-krotnie wśród wcześniaków urodzonych przed 28. tygodniem ciąży co skutkuje koniecznością noszenia okularów w wieku 6 lat u 25 % dzieci [77].

Skrajne wcześniactwo niesie za sobą problem uszkodzeń neurologicznych. Ryzyko uszkodzenia mózgowia jest odwrotnie proporcjonalne do dojrzałości w chwili urodzenia. U wcześniaków poniżej 28. tygodnia ciąży ekspozycja na wiele okołoporodowych czynników zapalnych tj. zapalenie błon płodowych, posocznicę, wentylację mechaniczną, niestabilność hemodynamiczną, wiąże się z częstszym występowaniem powikłań w układzie nerwowym [78, 79].

Krwotok dokomorowy (*Intraventricular Hemorrhage IVH*) jest powikłaniem, które wikała 22% urodzeń noworodków ze skrajnie niską masą urodzeniową i zwykle pojawia się w ciągu 72 godzin po porodzie. Wcześniaki dotknięte tym schorzeniem są narażone na ryzyko wystąpienia wodogłowa pokrwotocznego, leukomalacji okołokomorowej, mózgowego porażenia dziecięcego, padaczki, licznych zaburzeń neurorozwojowych oraz zwiększonej śmiertelności [80].

Wcześniaki obciążone są wystąpieniem encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwienną (*Hypoxic Ischemic Encephalopathy HIE*), która jest istotnym problemem neonatologii, gdyż występuje od 1 do 8 na 1000 żywych urodzeń w krajach rozwiniętych. U około jednej czwartej dzieci z HIE w wywiadzie obserwuje się trwałe następstwa neurologiczne tj. porażenie mózgowe, ślepotę i głuchotę, opóźnienie rozwoju umysłowego, zaburzenia koordynacji [81]. Dzięki wprowadzeniu w ostatnim czasie do standardu opieki terapeutycznego chłodzenia mózgu uzyskano poprawę wskaźnika śmiertelności z tego powodu oraz zmniejszenie ilości powikłań odległych. Ponadto obiecująco zapowiada się terapia erytropoetyną jako metoda wspomagająca „cooling” - dzięki swojemu neuroprotektynemu przeciwdziałaniu procesowi apoptozy, podawana noworodkom z okołoporodową HIE, zmniejsza ryzyko uszkodzenia tkanek mózgu [82, 83].

2.3. Diagnostyka porodu przedwczesnego

Prognozowanie ryzyka wystąpienia spontanicznego porodu przedwczesnego jest wyzwaniem współczesnej medycyny perinatalnej. Niezawodny marker charakterystyczny dla PTD nie został dotychczas zidentyfikowany. Obecnie badacze poszukują wieloczynnikowych związków, które w określonej kombinacji zapewniłyby maksymalną czułość i swoistość dla spontanicznego porodu przedwczesnego i mogłyby być stosowane jako metoda przesiewowa.

2.3.1. Rola badania podmiotowego

Istotnym elementem badania jest skrupulatny wywiad w kierunku występowania spontanicznego porodu przedwczesnego uwzględniający wyżej wymienione czynniki ryzyka jego wystąpienia [5].

2.3.2. Rola badania przedmiotowego

Badanie położnicze należy rozpocząć od oglądania zewnętrznych narządów płciowych, wysokości dna macicy. We wzierniku: ocena tarczy szyjki macicy, sklepień i ścian pochwy oraz obecność plamienia, krwawienia, odpływania płynu owodniowego. W badaniu palpacyjnym *per vaginam* należy ocenić stopień dojrzałości szyjki macicy.

2.3.2.1. Skala Bishopa

Szyjka macicy stopniowo w trakcie ciąży zmienia skład poprzez spadek ilości kolagenu, wzrostu zawartość kwasu hialuronowego i wody. Przed porodem poprzez zwiększenie produkcji prostaglandyn oraz uwolnienie metaloproteinaz szyjka macicy zmiękcza się i rozciąga oraz zwiększa się unaczynienie, dzięki czemu robi się bardziej podatna, zmienia swoje położenie w stosunku do osi pochwy, zaczyna się rozwierać.

W 1964r. Edward Bishop zaproponował skalę do oceny stopnia dojrzałości szyjki macicy, w której analizujemy 5 parametrów: punktowane od 0 do 3 pkt rozwarcie, skrócenie szyjki, zaawansowanie części przodującej oraz punktowane od 0 do 2 pkt konsystencja, ułożenie szyjki w stosunku do osi pochwy. Rozwarcie szyjki macicy jest to oszacowane i uśrednione rozszerzenie szyjki macicy mierzone w centymetrach. Skrócenie się szyjki jest to ocena

procentowa skrócenia się szyjki macicy w stosunku do długości wyjściowej. Skrócenie zerowe oznacza że szyjka ma prawidłową długość, skrócenie o 50 % oznacza, że szyjka ma długość jednej drugiej oczekiwanej, natomiast 100% skrócenia – szyjka jest zgładzona o charakterze „kartki papieru”. Zaawansowanie części przodującej oceniamy w stosunku do kołców kulszowych, które są położone w połowie odległości do wchodu miednicy. W pozycji 0 głowa płodu znajduje się na poziomie kołców kulszowych. Jeśli głowa płodu jest powyżej tego poziomu stosujemy ujemną skalę numeryczną -3,-2,-1, natomiast w przypadku, gdy główka jest poniżej linii międzykołcowej stosujemy skalę numeryczną dodatnią +1, +2, +3. Konsystencja szyjki macicy jest to subiektywna ocena palpacyjna. „Twarda szyjka” ma konsystencję zbliżoną do czubka nosa, „miękka szyjka” ma konsystencję zbliżoną do warg jamy ustnej. Ułożenie szyjki macicy w stosunku do osi pochwy to ocena pozycji szyjki macicy względem głowy płodu i miednicy matki. Wynik skali Bishopa odzwierciedla normalne zmiany, jakie zachodzą w dojrzewającej do porodu szyjce macicy. Ilość punktów więcej bądź równe 8 świadczy o tym, że szyjka jest gotowa do porodu pochwowego [84, 85].

Skale Bishopa stosuje się jako metodę do oceny pomyślnej elektywnej indukcji porodu pochwowego. Wynik 6 pkt lub mniej jest uważany za niekorzystny, a jeśli indukcja jest wskazana, można zastosować środki do dojrzewania szyjki macicy. Aktualnie w kilku metaanalizach stwierdzono, że skala Bishopa całkiem dobrze sprawdza się jako narzędzie do predykcji skuteczności indukcji porodu oraz jako marker do przewidywania samoistnego porodu przezpochwowego. W przypadku porodu przedwczesnego zastosowanie skali nie zmniejszenia wskaźnika przedwczesnych urodzeń, ale we właściwym czasie umożliwia dobór odpowiedniego postępowania i farmakoterapii [86-88].

2.3.2.2. Ultrasonograficzna ocena długości szyjki macicy (CL)

Długość szyjki macicy jest obecnie najczęściej stosowaną metodą skринingową w kierunku określania ryzyka porodu przedwczesnego. Fetal Medicine Foundation (FMF) zaleca ten pomiar pomiędzy 22. a 24. tygodniem ciąży. CL jest badaniem bezpiecznym, niedrogim, stosunkowo łatwym do przeprowadzenia i pozwalającym zidentyfikować zagrożone porodem przedwczesnym kobiety, u których można wdrożyć skuteczne leczenie [5, 89]. Pierwszym przełomowym doniesieniem na ten temat była praca Andersena z 1990r., w której zakwalifikowano 113 pacjentek przed 30. tygodniem ciąży i wykazano istotność statystyczną pomiędzy wyższym ryzykiem porodu przedwczesnego a skróconą szyjką macicy

[90]. Długość szyjki w pomiędzy 22 a 24 tygodniem ciąży ma średnia wartość 36 mm. Za wartość graniczną uznaje się pomiar wynoszący 25 mm (tzw. „krótka szyjka”) rozpoznany podczas rutynowego badania ultrasonograficznego. Pacjentki z zagrażającym porodem przedwczesnym i długością szyjki poniżej 20 mm w chwili przyjęcia do szpitala to około 20% przypadków, z których 75% urodzi w ciągu kolejnych 7 dni [91]. Warto dodać, że ryzyko porodu przedwczesnego przed 33. tygodniem ciąży jest odwrotnie proporcjonalne do długości szyjki i wzrasta potencjalnie przy długości szyjki mniejszej niż 15 mm. Potwierdza to praca Hassana z 2000r., która wykazuje, że „krótka szyjka” jest silnym markerem ryzyka wystąpienia wczesnego porodu poniżej 32 tygodnia ciąży u prawie 48% pacjentek [89, 92]. Aktualnie w wielu opublikowanych badaniach naukowych stwierdzono, że przezpochwowy pomiar długości szyjki macicy identyfikuje kobiety, które są bardziej narażone na samoistny poród przedwczesny, zwłaszcza pomiar w drugim trymestrze i jest jednym z najlepszych markerów wystąpienia ryzyka porodu przedwczesnego zarówno u pacjentek z objawami jak i asymptomatycznych. Co więcej model łączący długość szyjki macicy i historię położniczą zapewnia lepszą prognozę spontanicznego porodu przedwczesnego, co poprawia czułość i swoistość oceny tego markera jako metody skryningowej [89, 93].

Kontrowersyjna pozostaje ocena kształtu ujścia wewnętrznego szyjki macicy i objawu tzw. „lejka” w ciążach z krótką szyjką zagrożonych porodem przedwczesnym. Spekuluje się, że „lejek” jest wczesną oznaką niewydolności szyjki macicy. Według analizy grupy Nicolaidesa objaw „funnelingu” jest odzwierciedleniem procesu skracania się szyjki, ale nie jest markerem do prognozy ryzyka PTD. Wydaje się, że pomiar długości szyjki macicy, w połączeniu z oceną kształtu ujścia wewnętrznego jest przydatnym narzędziem w predykcji spontanicznego porodu przedwczesnego, natomiast kobiety z długą szyjką i „lejkami” nie są narażone na wyższe ryzyko porodu przedwczesnego [94].

2.3.2.3. Ultrasonograficzna ocena indeksu konsystencji szyjki macicy (CCI)

Indeks konsystencji szyjki macicy jest nową techniką ultrasonograficzną, którą wykorzystuje się do oceny zmian w miękkości szyjki macicy poprzedzających poród. Współcześnie pomimo szeroko stosowanego pomiaru długości kanału szyjki macicy wykrywanie pacjentek z grupy niskiego ryzyka nadal pozostaje problemem współczesnego położnictwa, a w związku z tym badacze wykazują zainteresowanie opracowywaniem nowych metod służących jako przesiewowe. Indeks konsystencji szyjki macicy oblicza się przez

podzielenie przednio-tylnej średnicy szyjki macicy po ucisku sondą przezpochwową aż do osiągnięcia maksymalnego odkształcenia, przez przednio-tylną średnicę szyjki macicy mierzoną bez ucisku. Wartość tego markera jest wprost proporcjonalna do wytrzymałości szyjki macicy. Im niższy indeks, tym bardziej miękka szyjka, a ryzyko porodu przedwczesnego większe. CCI jest najbardziej czuły w predykcji porodu przedwczesnego poniżej 34 tygodnia ciąży [95]. Użyteczność pomiaru CCI jest przedmiotem wielu analiz naukowych. Badanie autorstwa Banos i wsp. uowodniło, że indeks konsystencji przewyższa wartość diagnostyczną ocenę długości szyjki macicy w ciążach pojedynczych o wysokim ryzyku wystąpienia PTD [96]. W analizie Pooransari i wsp. zbadano wspomniany marker u 149 bezobjawowych ciężarnych z prawidłową długością szyjki macicy między 14. a 28. tygodniem ciąży. Według badaczy indeks konsystencji może być dobrą metodą prognostyczną PTD u kobiet bez czynników ryzyka [97]. Saavedra poddał 115 kobiet w ciążach pojedynczych prospektywnemu badaniu, w którym wykazał, że szyjka macicy zanim skróci swoją długość, najpierw ulega zmiękczeniu a CCI jest silnym i powtarzalnym markerem zapewniającym prognozowanie PTD [95]. Obecnie pojawiły się doniesienia wskazujące na użyteczność oceny CCI w przewidywaniu ryzyka porodu przedwczesnego w ciążach mnogich [98]. W publikacji Merwe z 2020r. przedstawiono najlepiej dopasowany model regresji logistycznej w ocenie szans na poród przedwczesny poniżej 34 tygodnia ciąży obejmujący rodność, kosmówkowość, CCI oraz kąt pomiędzy macicą a szyjką. Czułość wynosiła 55,3% a swoistość 88,1%. Grupa badaczy Migliorelliego w badaniu obejmującym 510 ciężarnych poddała analizie CCI jako marker predykcyjny ryzyka cięcia cesarskiego podczas porodu indukowanego. Nie wykazano związku pomiędzy pomiarem indeksu a ryzykiem cięcia cesarskiego wykonanego podczas indukcji po terminie porodu, niemniej jednak potrzeba większej ilości badań naukowych nad tą tematyką [99].

2.3.2.4. Ultrasonograficzna ocena konsystencji szyjki macicy w elastografii

Elastografia zaliczana jest do nowoczesnych metod ultrasonograficznych umożliwiających ocenę elastyczności tkanki poprzez wykorzystanie właściwości jej odkształceń, które pojawia się pod wpływem zadziałania bodźca zewnętrznego np. ucisku. Tkanki o dużej elastyczności mają większą możliwość odkształcania, czyli są bardziej miękkie a te które trudniej ulegają odkształceniu są twardsze. Stopień odkształcenia tkanki pod wpływem ucisku zależy od jej sztywności w obszarze zainteresowania, cech otaczających

tkanek, kształtu i wielkości badanego narządu oraz wielu innych czynników. Z fizycznego punktu widzenia elastografia wykorzystuje sprężystość tkanki, która jest odzwierciedleniem matematycznym modułu Younga (E) (tzw. modułu odkształcalności liniowej).

Moduł Younga wyliczamy ze wzoru:

$$E = \sigma / \varepsilon ,$$

gdzie σ to naprężenie materiału a ε to względne odkształcenie liniowe materiału.

Wyróżniamy elastografię statyczną i dynamiczną. Elastografia statyczna (*strain elastography*)- w zależności od zastosowanego ucisku wyróżniamy aktywny ucisk zewnętrzny – np. ucisk głowicą sonograficzną oraz ucisk pasywny, w którym wykorzystujemy przepływ w naczyniach krwionośnych. Ten typ elastografii znajduje najszersze zastosowanie w praktyce klinicznej.

W elastografii dynamicznej wykorzystuje się reakcję tkanek na impulsy wysyłane przez wibrującą głowicę ultrasonograficzną- tzw. elastografia impulsowa (*transient elastography*) lub oceniana jest prędkość wysyłanej fali poprzecznej tzw. elastografia fali poprzecznej (*shear wave elastography*). Dzięki powyższym metodom istnieje możliwość obiektywnej oceny konsystencji tkanki co może stanowić alternatywę dla badania palpacyjnego [100, 101]. Przydatność elastografii w położnictwie po raz pierwszy opisali Yamaguchi i wsp., którzy badali sztywność ciężarnej szyjki macicy po ucisku ręcznym głowicą. Zaproponowana przez nich została skala barw do opisu obrazów elastograficznych: tkanki twarde – kolor niebieski, miękkie- kolor czerwony i średnio twarde – kolor zielony [102]. Obecnie coraz częściej powstają doniesienia o zastosowaniu elastografii jako nowej technice obiektywizacji konsystencji szyjki macicy w badaniu położniczym celem predykcji porodu przedwczesnego. Ocenę przeprowadza się najczęściej za pomocą ręcznej uciskowej elastografii [103]. Aktualnie w wielu analizach stwierdzono, że niezależnie od zastosowanej metody elastografii zmiany spójności tkanki w poszczególnych regionach szyjki macicy mają znaczenie dla utrzymania ciąży. Istotną rolę w zwiększonym ryzyku porodu przedwczesnego przypisuje się zmianie konsystencji w ujściu wewnętrznym szyjki. Badania te wskazują na wysoką powtarzalność wyników w zastosowaniu elastografii [104-106]. Świątkowska-Freund i wsp. poddali analizie pacjentki poniżej 37 tygodnia ciąży z czynnością skurczową, praca wykazała silną korelację pomiędzy wystąpieniem porodu przedwczesnego a przypisanym kolorem żółtym lub czerwonym dla regionu ujścia wewnętrznego szyjki macicy. Pacjentki z grupy badanej rodziły przedwcześnie i w krótszym interwale czasowym od badania w porównaniu do grupy kontrolnej [107].

Analiza dojrzałości szyjki macicy, może być również przydatna w ocenie udanej indukcji porodu. Wiele badań udowadnia, że elastografia ma wyższą czułość i swoistość podczas prognozowania wyniku indukcji porodu wspomaganego oksytocyną, jest metodą bardziej obiektywną w porównaniu z palpacyjnym badaniem przezpochwowym i kalkulacją skali Bishopa. O sukcesie indukcji świadczy wzrost miękkości tkanek nie tylko w ujściu zewnętrznym, ale też w rejonie wargi przedniej i kanału [103, 108, 109].

2.4. Dostępne metody terapii porodu przedwczesnego

2.4.1. Progesteron

Progesteron jest jednym z lepiej poznanych leków odpowiedzialnych za hamowanie objawów porodu przedwczesnego oraz rozwierania się szyjki macicy poprzez antagonistyczny wpływ do działania oksytocyny na receptory rozluźniając mięśnie gładkie macicy. Znajduje on również zastosowanie w profilaktyce nawrotowych poronień. Lek nie wykazuje działania teratogennego oraz nie wpływa na wzrost częstości występowania wad płodu, jest bezpieczny w ciąży [26, 110]. W randomizowanych badaniach klinicznych wskazuje się na wysoką skuteczność stosowania progesteronu u ciężarnych z czynnikami ryzyka, zwłaszcza jeśli historia położnicza jest obciążona w kierunku porodu przedwczesnego. Ponadto liczne analizy wykazują, że progesteron podany dopochwowo u pacjentek ze skróconą szyjką macicy (<25 mm) zmniejsza szanse przedwczesnych urodzeń. Warto dodać, że niższą skuteczność wykazuje u pacjentek przed 26. tygodniem ciąży z rozwartą szyjką macicy poniżej 10 mm [111, 112]. Udowodniono, że podawanie dopochwowego progesteronu po zastosowanej skutecznej tokolizie w zagrażającym porodzie przedwczesnym wiąże się ze zmniejszeniem odsetka porodów przed 34. tygodniem ciąży [113].

W Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badanie ankietowe wśród lekarzy dotyczące przesiewowego leczenia krótkiej szyjki macicy. 95% ginekologów zalecała pacjentkom z niewydolnością szyjki przyjmowanie progesteronu lub progestagenu, jako uzupełnienie terapii zabiegowej PTD [114].

Kontrowersje budzi podawanie progesteronu w przypadku ciąży wielopłodowych. W szeregu analiz udowodniono brak jego wpływu na spadek wskaźnika porodów przedwczesnych w ciążach mnogich oraz zmniejszenie śmiertelności wśród noworodków [115-117].

2.4.2. Szew szyjkowy

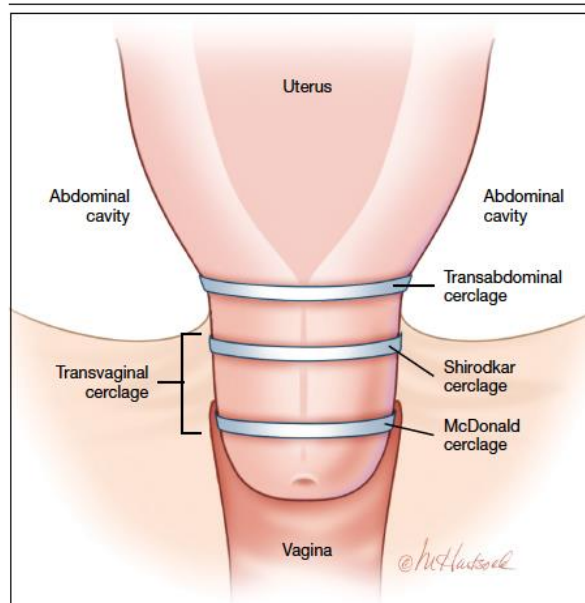
Szew szyjkowy jest jedną z najstarszych metod profilaktyczno-leczniczych niewydolności szyjki macicy. Istnieją 3 główne wskazania do założenia szwu: wywiad w kierunku strat ciąż (zwłaszcza w drugim trymestrze), wielokrotne porody przedwczesne w historii położniczej, długość szyjki macicy poniżej 25 mm przed 24. tygodniem ciąży u kobiet z wcześniejszym spontanicznym przedwczesnym porodem oraz na podstawie badania fizykalnego- rozszerzenie szyjki macicy w badaniu manualnym lub przedmiotowym przed 24 tygodniem [118, 119].

Znane są dwie klasyczne techniki operacyjne zakładania szwu okrężnego: Shirodkara (1955r.) lub McDonalda (1957r.). Stwierdzono, że szew założony pierwszą metodą jest zakładany wyżej i dlatego metoda ta daje efektywniejsze rezultaty niż prostszy technicznie szew McDonalda [120]. Szew szyjkowy nie jest jednakowo skutecznym sposobem leczenia schorzenia, dlatego ocena tej metody w ostatnich latach była przedmiotem wielu randomizowanych badań klinicznych. W szeregu doniesień udowodniono, że zakładanie szwów szyjkowych na podstawie pomiaru szyjki macicy w ultrasonografii w grupie ciężarnych bez obciążonego wywiadu w kierunku nawrotowych poronień lub porodów przedwczesnych nie przynoszą jednoznacznych wyników świadczących o korzyściach tej procedury. Pozytywne rezultaty z zabiegu stwierdzono u kobiet z wywiadem samoistnego porodu przedwczesnego. Wykazano, że u 30% pacjentek z obciążonym wywiadem, ciążą pojedynczą i $CL < 25$ mm, założenie szwu okrężnego w momencie skrócenia się szyjki macicy znacząco zapobiega porodowi przedwczesnego i wpływa na poprawę wyników neonatologicznych. Szczególnym przypadkiem niewydolności cieśniowo-szyjkowej poniżej 27. tygodnia ciąży wiążącym się z wysokim ryzykiem porodu przedwczesnego jest rozwarcie kanału szyjki i wpuklenie się pęcherza płodowego do pochwy, próba założenia szwu ratunkowego stanowi obecnie jedyną alternatywę interwencji [121-123].

Typy dostępnych technik szwów przedstawia Rycina 3.

Rycina 3. Dostępne techniki zakładania szwów w predykcji niewydolności szykowej.

(źródło <https://www.mdedge.com>)



2.4.3. Pessar szyjkowy

Pessar szyjkowy (położniczy) służy jako wsparcie szyjki macicy poprzez skierowanie jej w stronę kości krzyżowej i zmianę obciążenia z ujścia wewnętrznego na przedni odcinek szyjki. Pessar jest alternatywą dla szwu szykowego. W ostatnich latach przeprowadzono dużo randomizowanych metaanaliz dotyczących zastosowania omawianej metody w profilaktyce porodu przedwczesnego w ciążach pojedynczych [124, 125]. Niestety nie wszystkie doniesienia potwierdzają pozytywne rezultaty pessarów. Kilka wielośrodkowych randomizowanych udowodniło brak wpływu na zmniejszenie ilości samoistnych porodów przedwczesnych oraz poprawy wyników okołoporodowych. Obecnie nie potwierdzają się także spekulacje na temat zastosowania pessaroterapii jako profilaktyki porodu przedwczesnego w ciążach wielopłodowych [126, 127].

Rycina 4. Pessary położnicze (*material własny*).



2.4.4 Tokoliza w porodzie przedwczesnym

Samoistna czynność skurczowa jest najczęściej rozpoznawanym objawem porodu przedwczesnego, szacuje się, że występuje w 40-50% przypadków. Zastosowanie leków tokolitycznych jest często trudną decyzją terapeutyczną mającą za zadanie wydłużenie okresu do momentu porodu, celem umożliwienia podania glikokortykosteroidów oraz wykonania niezbędnych procedur położniczych. Czas podawania tokolizy to od 48 do 72 godzin, powinna być ona stosowana w określonym wieku ciążowym, od dolnej granicy przeżywalności płodów do 34+6 hbd. Najczęściej stosowanymi lekami tokolitycznymi są: antagoniści receptora oksytocynowego, β -mimetyki, siarczany magnezu, inhibitory cyklooksygenazy, antagoniści wapnia oraz donory tlenu azotu. Wybór grupy leku tokolitycznego zależy od jego dostępności, ceny, ustaleń medycznych danego kraju oraz objawów niepożądanych. Ocena skuteczności leków była przedmiotem mnogiej ilości metaanaliz w literaturze, wiele badań porównywało jeden lek z drugim lub z placebo. Niestety wyniki randomizowanych badań nadal pozostają sprzeczne. Ostatnie doniesienia bazy Cochrane wykazują, że antagoniści receptora oksytocynowego oraz blokery kanału wapniowego mają najkorzystniejszy odsetek redukcji przedwczesnych urodzeń. Do matczynych przeciwwskazań do tokolizy zalicza się: ciężkie

nadciśnienie tętnicze, ciężki stan przedrzucawkowy, istotne hemodynamicznie choroby serca matki, krwawienie z dróg rodnych grożące zaburzeniami hemodynamicznymi oraz wszelkie choroby matczyne stanowiące przeciwwskazanie do danego leku. Płodowe przeciwwskazania do tokolizy to: zapalenie błon płodowych, zgon wewnątrzmaciczny, duże anomalie płodu, ostre lub przewlekłe stany zagrożenia płodu, wiek ciąży powyżej 37 tygodni.

Leki hamujące czynność skurczową powinny być stosowane w standardowych schematach podawania, wybór leku wymaga analizy skuteczności oraz skutków ubocznych dla matki i płodu [128-135].

Charakterystyka poszczególnych leków tokolitycznych została przedstawiona w Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka leków tokolitycznych.

Lek/grupa leków	Działanie leku/grupy leków	Dawkowanie leku/grupy leków	Objawy niepożądane MATCZYNE	Objawy niepożądane PŁODU i NOWORODKA	Przeciwwskazania
AGONIŚCI RECEPTORA β-ADRENERGICZNEGO	Relaksacja mięśniówki w mięśniu macicy działając na receptory $\beta 2$	Podanie dożylnie Salbutamol 4 $\mu\text{g}/\text{minutę}$ w stałym wlewie 5 $\mu\text{g}/\text{minutę}$ przez okres 48h. Fenoterol 1-3 $\mu\text{g}/\text{minutę}$, dawka maksymalna 4 $\mu\text{g}/\text{minutę}$ przez okres 48 godzin lub bolus 10 μg a następnie 2 $\mu\text{g}/\text{minutę}$ ze wzrostem dawki o 0,4 $\mu\text{g}/\text{minutę}$	Tachykardia. Niedociśnienie. Duszność. Dyskomfort w klatce piersiowej. Hipokaliemia. Hiperglikemia. Obrzęk płuc. Nudności. Wymioty. Bóle głowy	Tachykardia płodu	Tachykardia, choroby serca matki, źle kontrolowana cukrzyca
SIARCZAN MAGNEZU	Antagonistyczne działanie wapniowe na poziome błony komórkowej i zakończeń nerwowo-mięśniowych	4-6g dożylnie w 5 procentowej glukozie lub 0,9 procentowym roztworze NaCl w ciągu 20-30 minut a następnie 1g/godzinie do czasu ustąpienia objawów lub do 12 h po jej ustaniu.	Nudności. Wymioty. Uczucie suchości w ustach. Zaburzenia widzenia. Hipermagnezemia. Uderzenia gorąca. Pożliwość. Zaburzenia akcji serca	Obniżenie napięcia mięśniowego noworodka, depresja oddechowa.	Miażdżenie gravis, niewydolność nerek matki, bloki serca
BLOKERY KANAŁU WAPNIOWEGO	Hamowanie napływu jonów wapniowych do wnętrza komórek mięśni gładkich macicy, co prowadzi do relaksacji mięśniówki	Podanie doustnie Dawka początkowa 10 mg co 20 minut w 4 dawkach Po 4 h 10 mg co 4h przez 48 h Dawka podtrzymująca 10 mg co 8 h	Zawroty głowy. Uderzenia gorąca. Spadki ciśnienia tętniczego. Nudności. Zaburzenia rytmu serca. Porażenie oddechowe	Brak	Niedociśnienie, wady serca matki z przeciężeniem lewej komory
INHIBITORY CYKLOOKSYGENAZY (indometacyna)	Hamowanie cyklooksygenazy COX enzymu pośredniczącego w powstawaniu prostaglandyny G2	Podanie doustne lub doodbytnicze Dawka początkowa 50-100 mg Dawka podtrzymująca 25-50mg co 4-6h przez maksymalnie 48h Maksymalna dawka dobową 200mg	Nudności. Wymioty. Zapalenie błony śluzowej żołądka. Zaburzenia hematologiczne	Zamknięcie się przewodów tętniczego <i>in utero</i> . Przetwrdy przewod tętniczy u noworodka.	Choroby wątroby, niewydolność nerek, nadciśnienie tętnic, astma aspirynowa, zaburzenia krzepnięcia, choroba wrzodowa
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW DLA OKSYTOCYN-WAZOPRESYNY V1a <i>ATOZYBAN</i>	Lek wiążący i blokujący receptory dla oksytocyny w komórkach mięśniowych macicy, doczesnej, blokuje uwalnianie wapnia.	Podanie dożylnie Dawka początkowa 6,75 mg w ciągu 1 minuty; dawka podtrzymująca 18mg/h przez 3 h, następnie zmniejszenie dawki do 6mg/h. Całkowita dawka nie powinna przekroczyć 300mg Podawać nie dłużej niż 48h	Nadwrażliwość na lek w miejscu podania	Brak	Brak
DONORY TLENKU /AZOTU	Powoduje wzrost syntezy cGMP w komórkach mięśni gładkich powodując ich relaksację	Podanie na skórę podbrzusza Plaister uwalniający 5-10 mg/dobę, należy system transdermalny/usunąć po 8-10 h	Zawroty głowy. Uderzenia gorąca. Niedociśnienie	Bradykardia płodu	Niedociśnienie, uszkodzenie serca zależne od obciążenia wstępnego

3. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

1. Porównanie trzech ultrasonograficznych markerów: długości szyjki macicy (CL), indeksu konsystencji szyjki macicy (CCI), indeksu elastografii (EI) używanych w predykcji wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego.
2. Próba ustalenia algorytmu diagnostycznego dla spontanicznego porodu przedwczesnego w oparciu o przedstawioną analizę.

4. MATERIAŁY

Badania przeprowadzono w Klinice Perinatologii Położnictwa i Ginekologii Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej (numer 10/2020) w okresie od 01.04.2020 do 31.08.2021. Do badania włączono 230 kobiet ciężarnych w wieku od 18 do 45 lat między 16 a 34 tygodniem ciąży przyjętych do szpitala z powodu objawów zagrażającego poronienia lub zagrażającego porodu przedwczesnego. Pacjentki wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu po uprzednim zapoznaniu się z informacją na jego temat. Wszystkie pacjentki zakwalifikowane do badań spełniały kryteria odpowiednie dla każdej grupy.

Z badania wykluczono pacjentki, u których wystąpiło poronienie lub zdecydowano o terminacji ciąży, pacjentki w ciążach wielopłodowych lub w przypadku stwierdzenia dużych wad u płodu. Na podstawie wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego podzielono ponownie analizowany materiał na dwie grupy:

1. Pacjentki, u których poród wystąpił ≥ 37 . tygodnia ciąży (grupa kontrolna) $n=112$.
2. Pacjentki, u których wystąpił spontaniczny poród przedwczesny < 37 . tygodnia ciąży (grupa badana) $n=118$.

W powyższych grupach przeanalizowano ultrasonograficzne markery predykcyjne.

5. METODY

Podczas badania u pacjentek ciężarnych pomiędzy 16+0 a 34+0 tygodniem zbierano skrupulatny wywiad, wykonywano w pierwszej kolejności badanie *per vaginam* celem oceny szyjki macicy w skali Bishopa a następnie badanie ultrasonograficzne, w którym analizowano długość szyjki macicy zgodnie z wytycznymi Fetal Medicine Foundation, indeks konsystencji szyjki macicy oraz oceniano szyjkę macicy za pomocą wyznaczania indeksu elastografii.

5.1. Wywiad

W trakcie wizyty prowadzono z pacjentką wywiad dotyczący wieku, posiadanych chorób przewlekłych, rodności, rodzaju zapłodnienia (naturalne lub z zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu), wzrostu i masy ciała (celem kalkulacji BMI), palenia tytoniu w czasie ciąży, występowania porodu przedwczesnego w wywiadzie, występowania niewydolności cieśniowo-szyjkowej, operacji szyjki macicy w wywiadzie, wad wrodzonych macicy, stosowania progesteronu w obecnej i poprzednich ciążach oraz stosowania tokolizy w obecnej ciąży.

5.2. Badanie przezpochwowe celem oceny dojrzałości szyjki macicy w skali Bishopa

Po zebraniu kompletnego wywiadu od pacjentki w warunkach gabinetu zabiegowego z zastosowaniem zasad septyki i antyseptyki wykonywano palpacyjne badanie przezpochwowe celem określenia dojrzałości szyjki macicy. Stosowano pięciostopniową skalę Bishopa. Oceniano obecność rozwarcia, położenia szyjki macicy, ułożenia części przodującej płodu, konsystencji szyjki macicy oraz stosunku szyjki macicy do osi pochwy zgodnie z ustaloną w skali punktacją [Tabela 2].

Tabela 2. Parametry i punktacja w skali Bishopa.

Parametr	0 pkt.	1 pkt.	2 pkt.	3 pkt.
Rozwarcie (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Skrócenie (%)	0-30	40-50	60-70	80
Pozycja punktu przodującego w cm w stosunku do linii międzykolcowej	-3	-2	-1, 0	+1, +2
Konsystencja	twarda	średnia	mięka	-
Stosunek do osi pochwy	do tyłu	w osi	do przodu	-

5.3. Badanie ultrasonograficzne

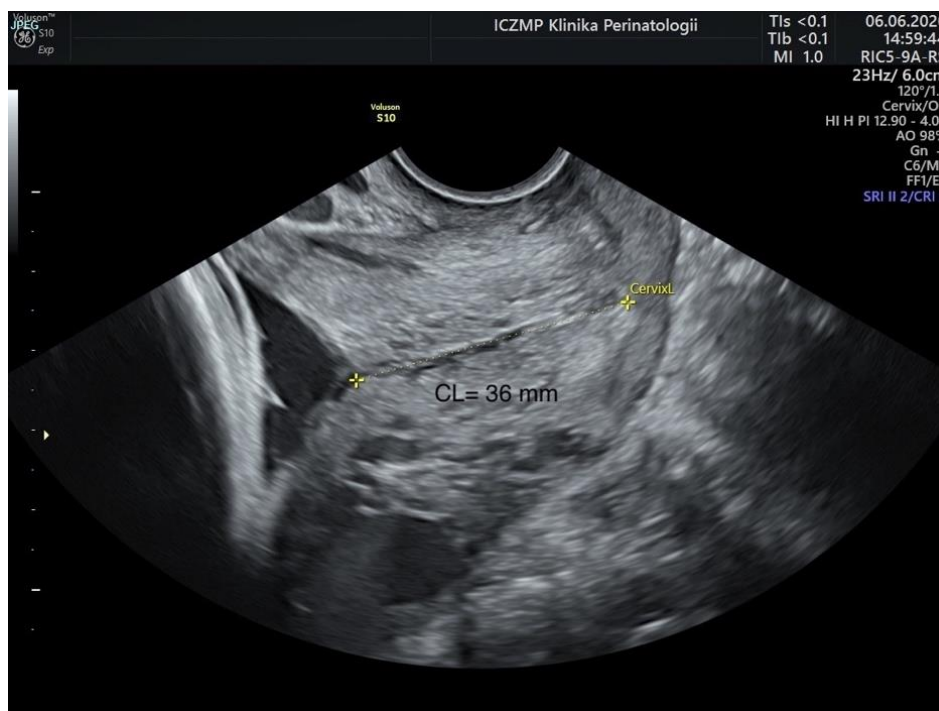
Badania przeprowadzono w Pracowni Ultrasonograficznej Kliniki Perinatologii Położnictwa i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi na aparatach VOLUSON S10 Expert lub E8 (GE Healthcare Ultrasound, Milwaukee, WI, USA) wyposażonych w objętościową głowicę transwaginalną o zakresie częstotliwości pracy 6–9 MHz zgodnie z zasadami aseptyki. Badania ultrasonograficzne zostały wykonane zgodnie z kompetencjami sonograficznymi oraz certyfikacją pomiaru długości szyjki macicy wg Fetal Medicine Foundation. Każdej pacjentce przeprowadzono USG transwaginalne celem oceny długości szyjki macicy, wyliczenia indeksu konsystencji szyjki macicy oraz oceny konsystencji szyjki macicy w wybranych jej punktach za pomocą elastografii. Dane z badania zostały zgromadzone w systemie komputerowym Pracowni Ultrasonograficznej Kliniki „ViewPoint” oraz na nośniku zewnętrznym.

5.3.1. Ultrasonograficzny pomiar długości szyjki macicy (CL)

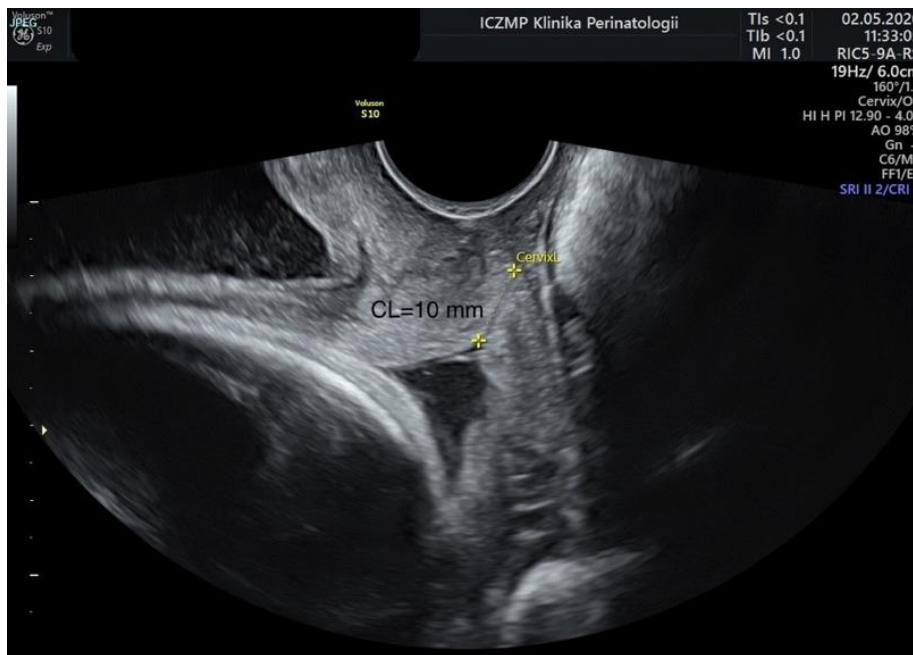
Ocenę długości szyjki macicy wykonywano podczas przezpochwowego badania sonograficznego w warunkach Pracowni Ultrasonograficznej. Pomiaru dokonywano polecając pacjentce opróżnienie pęcherza moczowego a następnie położenie się na plecach w pozycji litotomijnej z nogami ugiętymi w kolanach i odchylonymi na boki. Transwaginalną głowicę ultrasonograficzną umieszczano w pochwie skierowaną do przedniego sklepienia pochwy nie

stosując ucisku. Po uzyskaniu przekroju strzałkowego szyjki macicy oraz uwidocznieniu w ten sposób hiperechogeniczej błony śluzowej określano ujście wewnętrzne szyjki macicy. Następnie poprawiano ustawienia aparatu ultrasonograficznego poszerzając kąt insonacji oraz powiększając obraz tak aby tkanki szyjki z ujściem zewnętrznym na jednym końcu a pęcherzem owodniowym na drugim końcu odpowiednio wypełniały obraz. Za pomocą kursora dokonywano pomiaru w linii prostej pomiędzy dwoma końcami wyznaczonymi powierzchnią gruczołową otaczającą endocervix. Ponadto oceniano czy ujście wewnętrzne było zamknięte czy otwarte (objaw „lejka”) oraz jego kształt stosując oznaczenia literowe „V-kształtne”, „U- kształtne”. Badanie trwało przynajmniej 2-3 minut i było wykonywane kilkakrotnie. Jako ostateczną długość szyjki macicy uznawano najkrótszy pomiar.

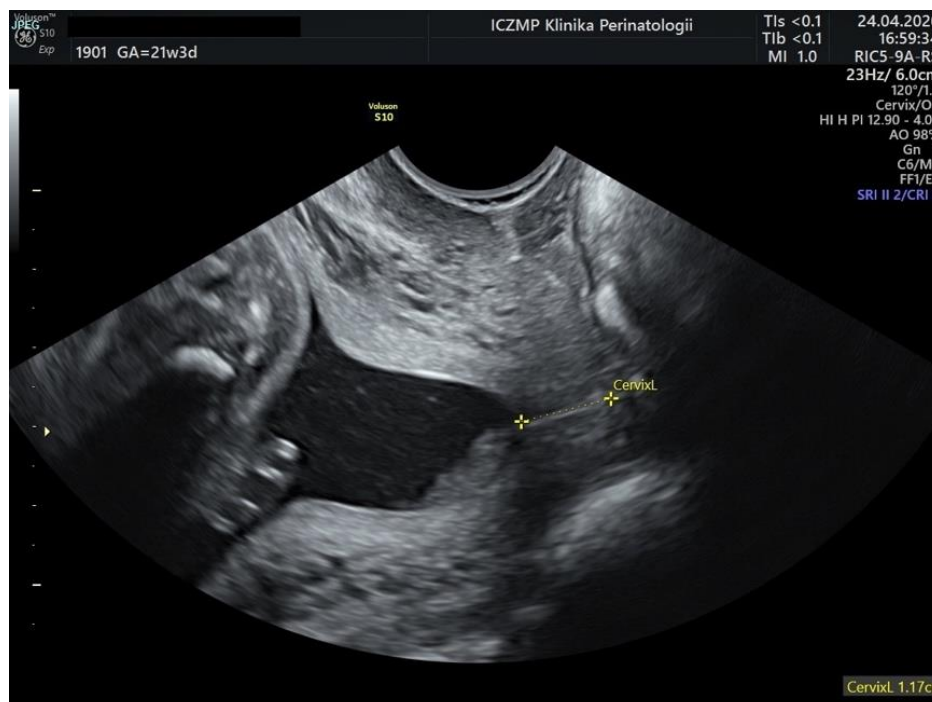
Rycina 5. Metoda pomiaru długości szyjki macicy. CL -36 mm, szyjka macicy o prawidłowej długości.



Rycina 6. Metoda pomiaru długości szyjki macicy. „Krótka szyjka” CL – 10 mm oraz „V- kształtne” ujście wewnętrzne.



Rycina 7. Metoda pomiaru długości szyjki macicy. „Krótka szyjka” CL ~ 12mm oraz objaw „lejka” („funneling”) w ujściu wewnętrznym.



5.3.2. Ultrasonograficzny pomiar indeksu konsystencji szyjki macicy (CCI)

Po dokonaniu oceny długości szyjki przystąpiono do wyliczenia indeksu konsystencji szyjki macicy. Badanie wykonywano za pomocą głowicy transwaginalnej również przy opróżnionym pęcherzu moczowym w pozycji litotomijnej.

CCI oceniano w pięciu krokach:

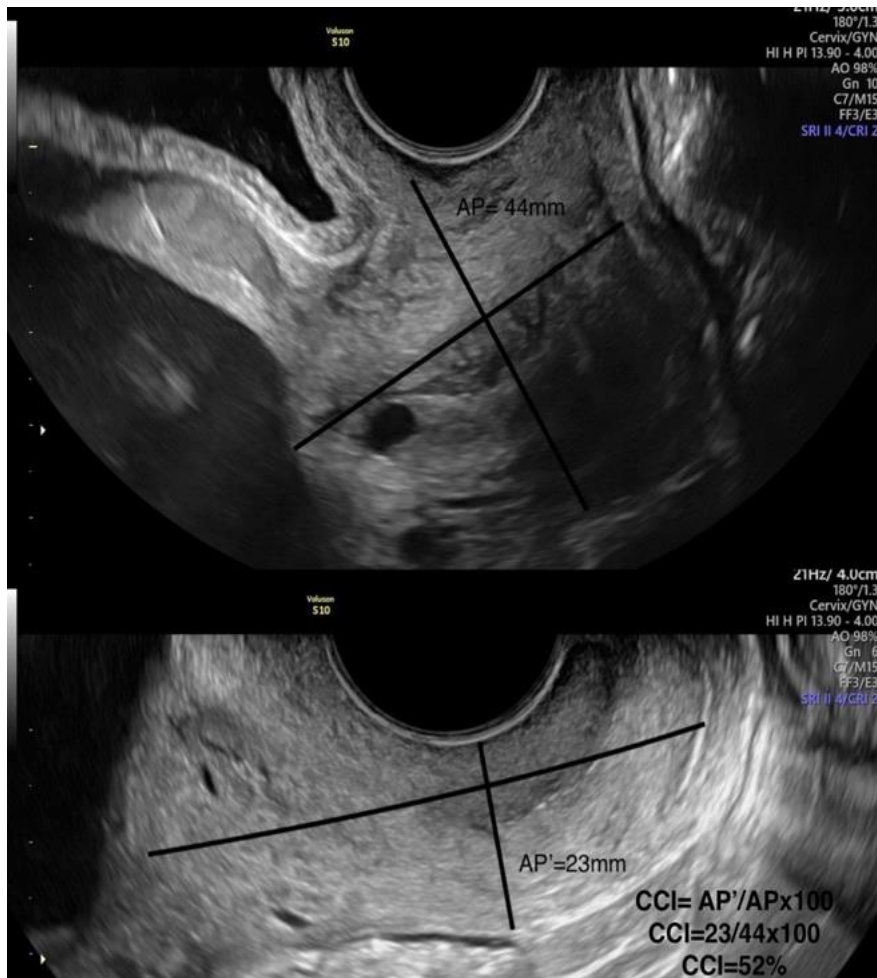
1. Najpierw zmierzono długość szyjki macicy przy użyciu standardowej techniki pomiaru.
2. Następnie zaznaczano linię pośrodkową wzdłuż osi podłużnej szyjki macicy a następnie wyznaczano linię prostopadłą do osi podłużnej szyjki od przedniej do tylnej wargi szyjki macicy – wymiar AP.
3. W kolejnym etapie za pomocą głowicy przezpochwowej delikatnie i stopniowo dokonywano ucisku na szyjkę macicy, tak aby nie można było zaobserwować dalszego skracania się średnicy przednio-tylnej szyjki.
4. Wymiar AP' był mierzony w ten sam sposób co AP.
5. **CCI wyliczany był za pomocą formuły matematycznej:**

$$CCI = (AP' / AP) \times 100$$

Badanie trwało 5-10 minut. Pomiar CCI był wykonywany dwukrotnie jako ostateczny uznawano najmniejszy pomiar.

Sposób pomiaru przedstawia Rycina 8.

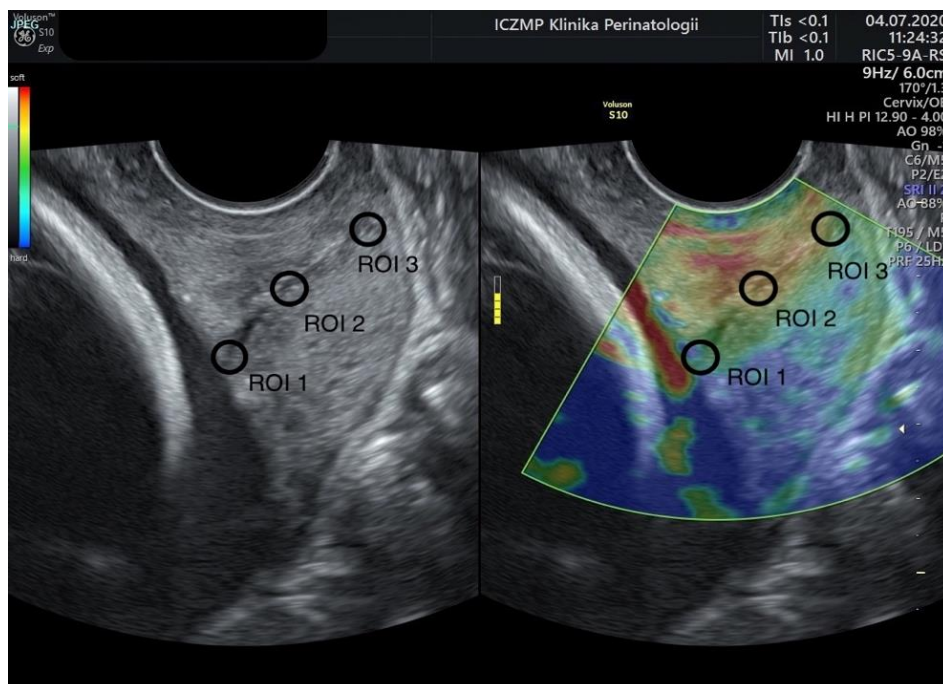
Rycina 8. Metoda wyliczenia indeksu konsystencji szyjki macicy (CCI).



5.3.3. Ultrasonograficzny pomiar konsystencji szyjki macicy w elastografii

Po uwidocznieniu szyjki macicy do oceny poprzednich parametrów za pomocą dodatkowej funkcji aparatu USG i z użyciem głowicy dopochwowej jako trzecią w kolejności wykonano analizę konsystencji szyjki macicy w elastografii. Elastogramom przypisywano indeks elastograficzny (EI) w trzech regionach zainteresowania (ROI) oceniany każdorazowo okiem operatora: ROI 1-ujście wewnętrzne szyjki macicy, ROI 2- środkowa część kanału szyjki macicy, ROI 3-ujście zewnętrzne szyjki macicy. Indeks elastografii odpowiada wartości liczbowej przyporządkowanej kolorowi odpowiadającemu najbardziej miękkiej tkance w analizowanym rejonie. Indeks przybiera wartości liczbowe odpowiadające czterostopniowej skali kolorystycznej obecnej w elastogramie. Kolorowi niebieskiemu przypisano wartość- 1 (tkanka najtwardsza), zielonemu- 2, żółtemu - 3, czerwonemu - 4 (tkanka najbardziej miękka). Jeśli w ocenianym regionie uwidoczniono dwa lub więcej kolorów przypisywaniu mu ten najbardziej miękki. Obrazy zapisywano w opcji „dual”, szyjkę macicy w skali szarości z nałożonym elastogramem [Rycina 9].

Rycina 9. Ocena Indeksu elastografii (EI) w wybranych regionach zainteresowania (ROI).



5.4. Analiza statystyczna

Analizie statystycznej poddano następujące parametry: wiek pacjentki, posiadanie chorób przewlekłych, rodność, rodzaj zapłodnienia, wzrost, masę ciała, BMI, palenie tytoniu w czasie ciąży, występowania porodu przedwczesnego w wywiadzie, występowanie niewydolności cieśniowo-szyjkowej, operacje szyjki macicy w wywiadzie, wady wrodzone macicy, stosowanie progesteronu w obecnej i poprzednich ciążach, stosowania tokolizy w obecnej ciąży oraz CL, CCI, EI w ROI 1, ROI 2, ROI 3, ocenę w skali Bishopa oraz kształt ujścia wewnętrznego szyjki macicy.

Zmienne ciągłe przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych, odchyłeń standardowych, median i zakresów. W celu porównania wartości pomiędzy wczesnym porodem przedwczesnym <37. tygodnia ciąży, a porodem o czasie ≥ 37 . tygodnia ciąży użyto testu Shapiro-Wilka dla zmiennych z normalnym rozkładem normalnym, testu Manna-Whitneya dla zmiennych ciągłych. Zmienne dychotomiczne porównano za pomocą testu χ^2 z odpowiednią korektą do wartości liczbowej (Pearson, Yates, V-square). W celu porównania wartości predykcyjnej wybranych metod wykreślono regresji logistycznej (ROC) i zbadano równość pola powierzchni pod krzywą (AUC) oraz punkt odcięcia wyznaczono za pomocą wskaźnika Youdena.

Korelacje pomiędzy CL, CCI, EI w ROI 1, 2, 3 oraz wiekiem ciąży w momencie porodu analizowano w oparciu o współczynnik korelacji rang Spearmana. Do oceny współczynników korelacji przyjęto następujące progi: 0-0,1 bardzo słaba korelacja; 0,1-0,3 słaba korelacja; 0,3-0,6 średniej siły korelacja; $>0,6$ mocna korelacja.

Istotność statystyczną przyjęto jako $p < 0,05$. Dane zostały przeanalizowane za pomocą: R 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

6. WYNIKI

W badaniu przeanalizowano wpływ następujących czynników na wystąpienie porodu przedwczesnego: CL, kształtu ujścia wewnętrznego szyjki macicy, CCI, EI w ROI 1, ROI 2, ROI 3, punktacji w skali Bishopa, porodu przedwczesnego zagrażający w wywiadzie, wieku pacjentki, BMI.

W badanej grupie 230 pacjentek zdiagnozowano poród przedwczesny w 51,3 % przypadków (n=118).

Pacjentki, które urodziły o czasie stanowiły 48,7% całej badanej populacji (n=112).

Tabela 3. przedstawia charakterystykę badanych grup. Porównania pomiędzy grupami dokonano odpowiednio za pomocą testu U Mann Whitney oraz statystyki Chi-kwadrat i jej poprawek. Jako próg istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Wartości istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

Tabela 3. Charakterystyka badanych grup.

Porównywana cecha	wiek ciążowy w momencie porodu <37 hbd (n=118)	wiek ciążowy w momencie porodu ≥37 hbd (n=112)
	wiek ciążowej [lata]	35 (27-36)
		p>0,05
rodność		
wieloródka [n]	64 (54%)	56 (50%)
		p>0,05
pierwiastki [n]	54 (46%)	56 (50%)
		p>0,05
liczba ciąż	2 (0-7)	1 (0-6)
		p>0,05
liczba porodów	1 (0-5)	1 (0-6)
		p>0,05
liczba poronień	0 (0-5)	0 (0-3)
		p>0,05
liczba porodów przedwczesnych <34 hbd	0 (0-2)	0 (0-1)
		p>0,05
liczba porodów przedwczesnych 34-36 hbd	0 (0-2)	0 (0-1)
		p<0,05
masa ciała przed ciążą [kg]	62 (45-110)	64 (45-118)
		p>0,05
masa ciała w chwili badania [kg]	70,5 (53-135)	71 (53-124)
		p>0,05
wzrost [cm]	165 (147-183)	165 (154-183)
		p>0,05
BMI	22,8 (16,5-59)	23,2 (16,3-44)
		p>0,05
posiadanie choroby przewlekłej [n]	40 (34%)	13 (12%)
		p>0,05
wystąpienie pPROM [n]	13 (11%)	9 (8%)
		p>0,05
wystąpienie niewydolności szyjki macicy [n]	16 (16%)	2 (2%)
		p<0,05
przeprowadzenie operacji szyjki macicy [n]	19 (16%)	2 (2%)
		p<0,05
poczęcie drogami natury [n]	117 (99%)	108 (94%)
		p>0,05
nikotynizm [n]	15 (13%)	5 (4%)
		p<0,05
przyjmowanie progesteronu w obecnej ciąży [n]	95 (81%)	67 (57%)
		p<0,05
przeprowadzenie tokolizy w obecnej ciąży [n]	66 (56%)	28 (25%)
		p<0,05

n - liczba przypadków, BMI - body mass index, hbd - tydzień ciąży; dla zmiennych ilościowych podano mediany, w nawiasach wartość minimum i maximum; zmienne ilościowe porównywano za pomocą testu U Manna-Whitneya; dla zmiennych dychotomicznych podano liczbę występujących przypadków porównywanej cechy, w nawiasach procent przypadków, porównywano za pomocą testu chi² z odpowiednią do liczności poprawką; na czerwono zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

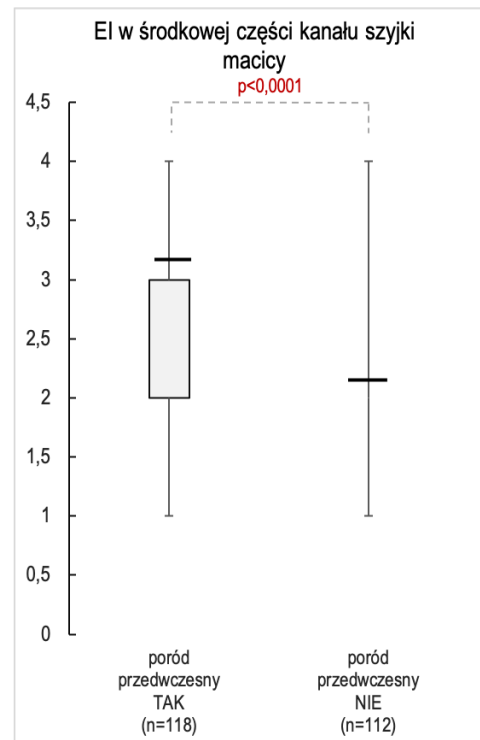
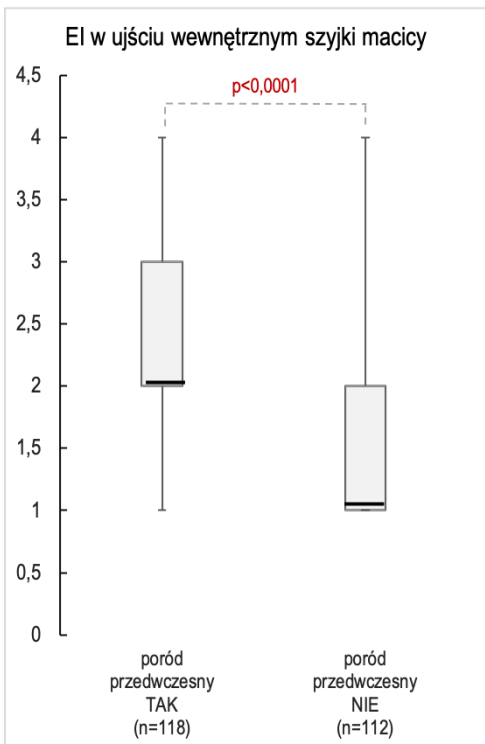
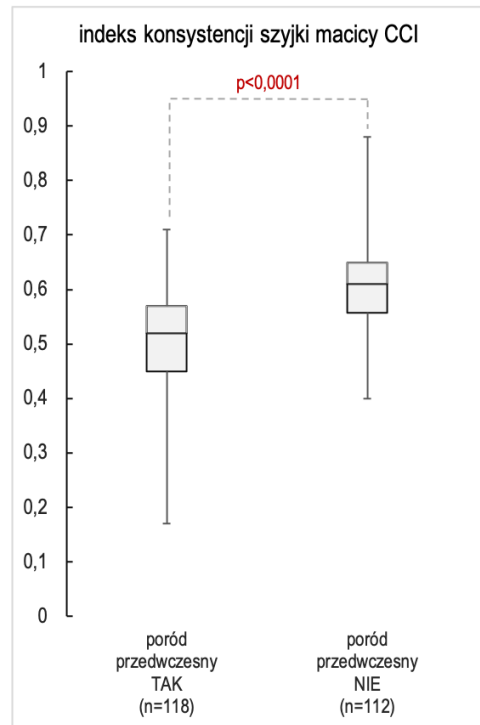
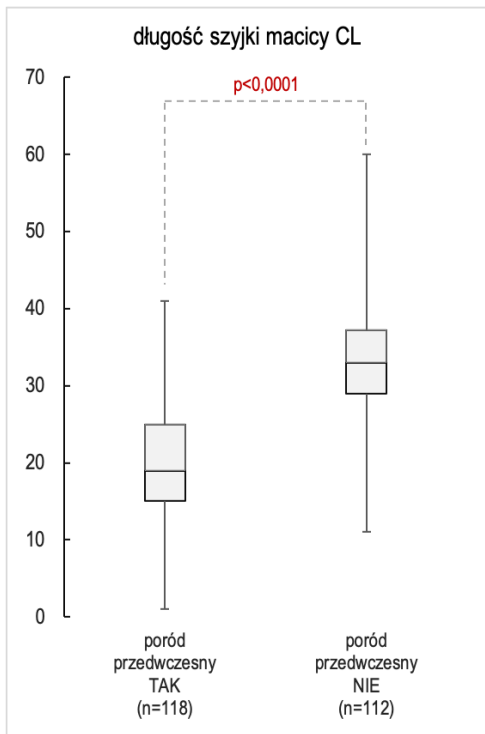
W Tabeli 4. przedstawiono porównanie analizowanych markerów w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Porównanie wykonano za pomocą testu U Mann-Whitney. Dla zmiennych dychotomicznych porównywano za pomocą testu chi². Wartości istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

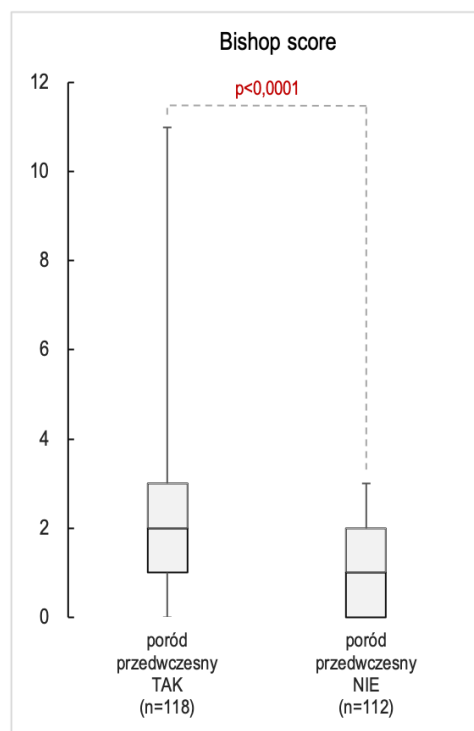
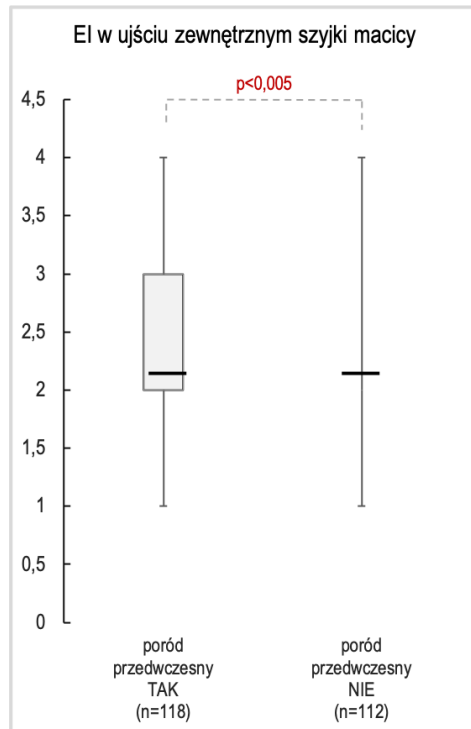
Tabela 4. Porównanie wpływu analizowanych czynników na poród przedwczesny w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

	poród przedwczesny TAK (n=118)	poród przedwczesny NIE (n=112)	p-value
Długość szyjki macicy (CL)	19 (1-41)	33 (11-60)	0,0000
Kształt ujścia wewnętrznego			0,0000
Zamknięte ujście wewnętrzne	21 (17,8%)	1 (0,9%)	
„U-kształtne”	27 (22,9%)	10 (8,9%)	
„V-kształtne”	70 (59,3%)	101 (90,2%)	
Indeks konsystencji szyjki macicy (CCI)	52 (17-71)	61 (40-88)	0,0000
Indeks elastografii (EI) w ujściu wewnętrznym	2 (1-4)	1 (1-4)	0,0000
Indeks elastografii (EI) w środkowej części kanału szyjki macicy	3 (1-4)	2 (1-4)	0,0000
Indeks elastografii (EI) w ujściu zewnętrznym	2 (1-4)	2 (1-4)	0,0013
Punktacja w skali Bishopa	2 (0-11)	1 (0-3)	0,0000
Dla zmiennych ilościowych podano mediany, w nawiasach wartość minimum i maximum; zmienne ilościowe o rozkładzie innym od normalnego porównywano za pomocą testu U Manna-Whitneya; dla zmiennych dychotomicznych podano liczbę występujących przypadków porównywanej cechy, w nawiasach procent przypadków, porównywano za pomocą testu chi ²			

Porównania wartości mediany (zakres kwartyli) oraz wartości progowych dla czynników z Tabeli 4. pomiędzy pacjentkami rodzącymi < 37. tygodniem ciąży a pacjentkami rodzącymi > 37. tygodnia ciąży zostało obrazowo przedstawione na Rycinie 10. Wartości istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

Rycina 10. Porównanie analizowanych czynników w grupie z PTD (< 37 hbd) w stosunku do grupy kontrolnej.



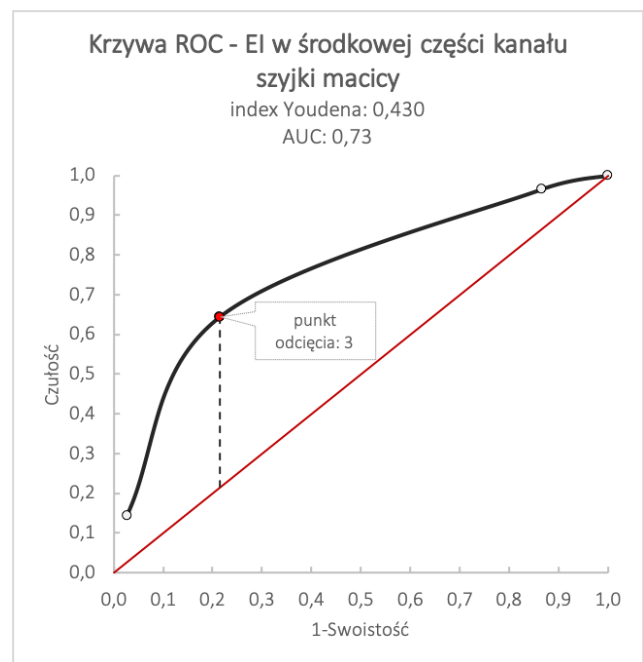
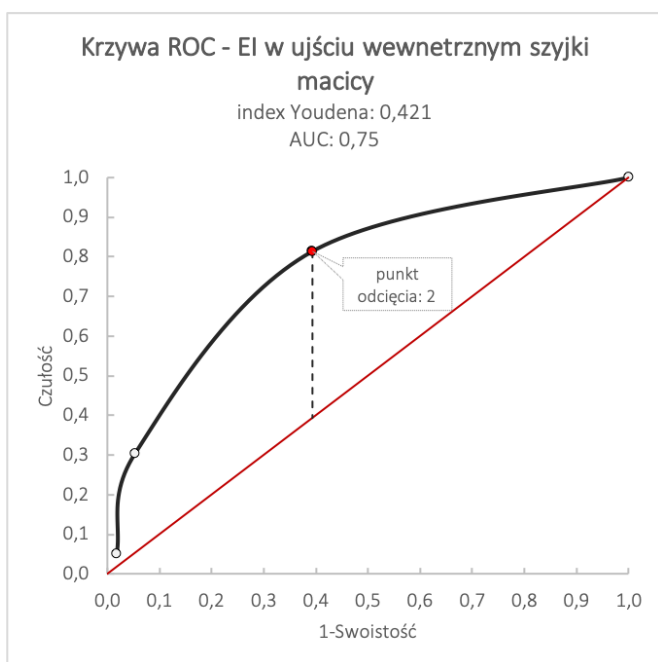
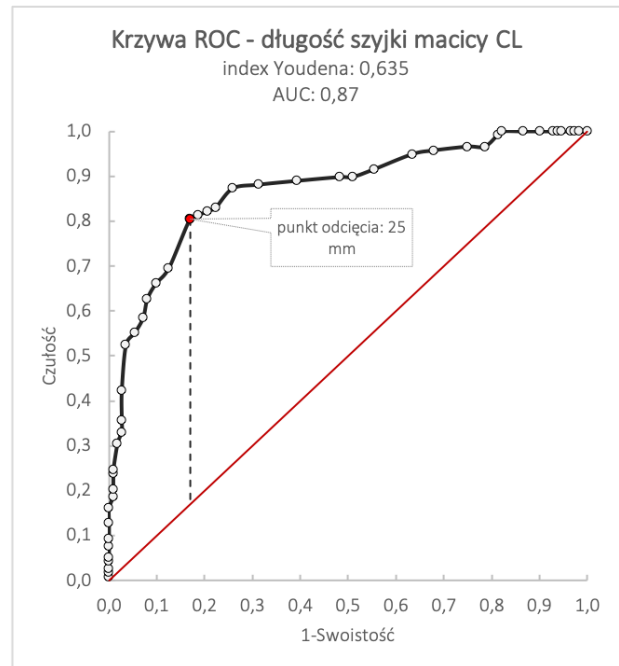
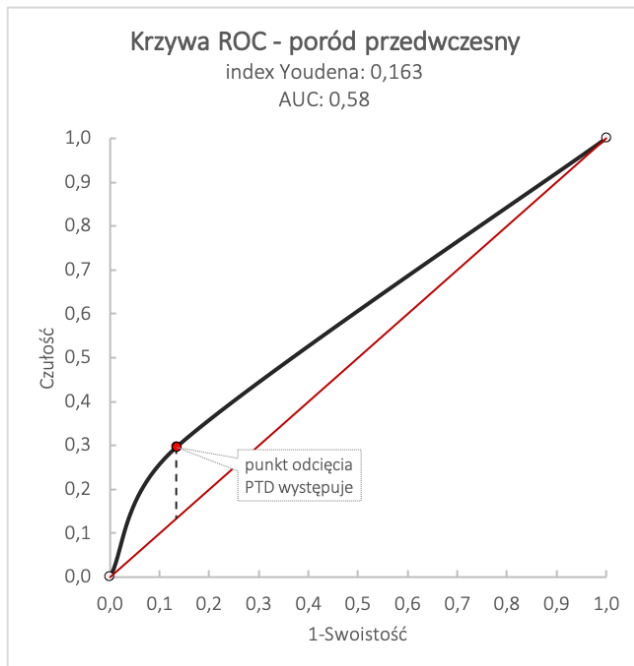


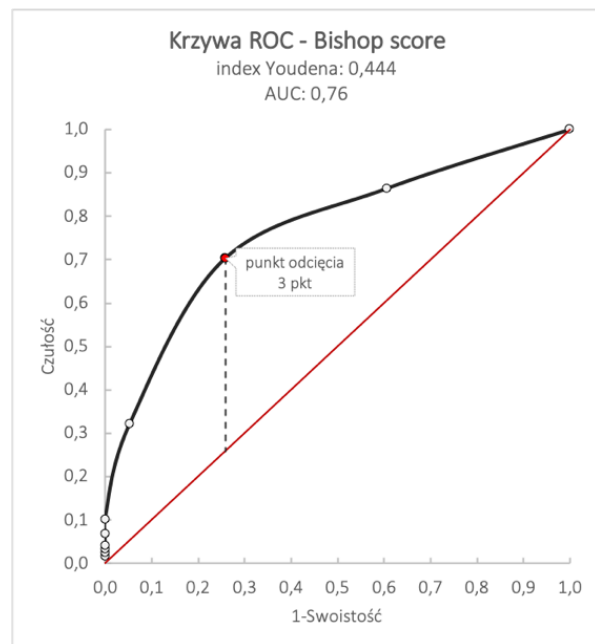
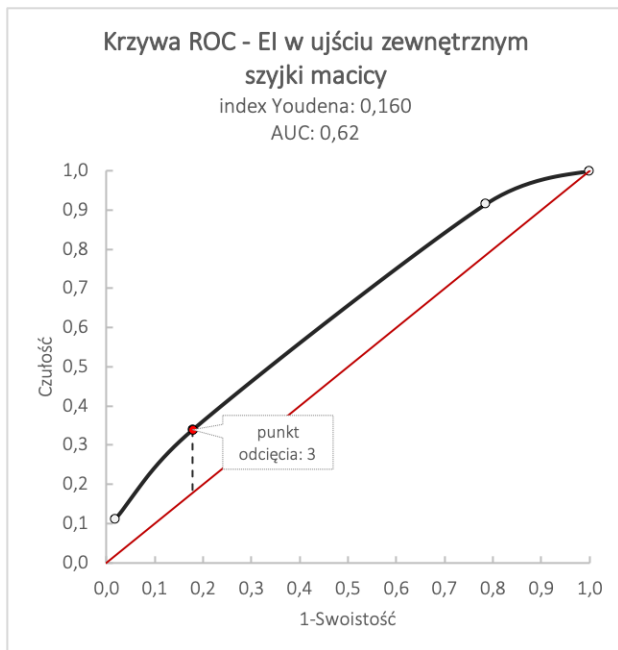
Wykonano analizę regresji logistycznej jednoczynnikowej dla porodu przedwczesnego w wywiadzie, wieku ciężarnej, BMI, skali Bishopa, CL, CCI, EI w ujściu wewnętrznym, środkowej części kanału szyjki macicy i w ujściu zewnętrznym [Tabela 5]. Wartości istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

Tabela 5. Wyniki analizy regresji logistycznej jednoczynnikowej badanych czynników-porodu przedwczesnego w wywiadzie, wieku ciężarnych, BMI, skali Bishopa, CL, CCI, EI w ujściu wewnętrznym, środkowej części kanału szyjki macicy i w ujściu zewnętrznym.

Nazwa czynnika	OR (CI 95%)	p-value	AUC	Błąd AUC
Poród przedwczesny zagrażający w wywiadzie	2,731 (1,39-5,34)	0,003	0,58	0,04
Wiek ciężarnej	1,016 (0,97-1,06)	0,486	0,53	0,04
BMI	0,986 (0,94-1,03)	0,560	0,53	0,04
Punktacja w skali Bishopa	2,515 (1,87-3,38)	0,000	0,76	0,03
Długość szyjki macicy (CL)	0,828 (0,79-0,87)	0,000	0,87	0,02
Indeks konsystencji szyjki macicy (CCI)	0,816 (0,52-1,30)	0,384	0,77	0,03
Indeks elastografii (EI) w ujściu wewnętrznym	3,888 (2,51-6,03)	0,000	0,75	0,03
Indeks elastografii (EI) w środkowej części kanału szyjki macicy	3,805 (2,44-5,94)	0,000	0,73	0,03
Indeks elastografii (EI) w ujściu zewnętrznym	2,062 (1,40-3,03)	0,000	0,62	0,04
Na czerwono zaznaczono wyniki istotne statystycznie jako poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.				

Rycina 11. Krzywe ROC (Receiver Operating Characteristic) dla poszczególnych badanych czynników z istotnością statystyczną- porodu przedwczesnego zagrażającego w wywiadzie, CL, EI w ujściu wewnętrznym szyjki macicy, EI w środkowej części kanału szyjki macicy, EI w ujściu zewnętrznym oraz Bishop score.





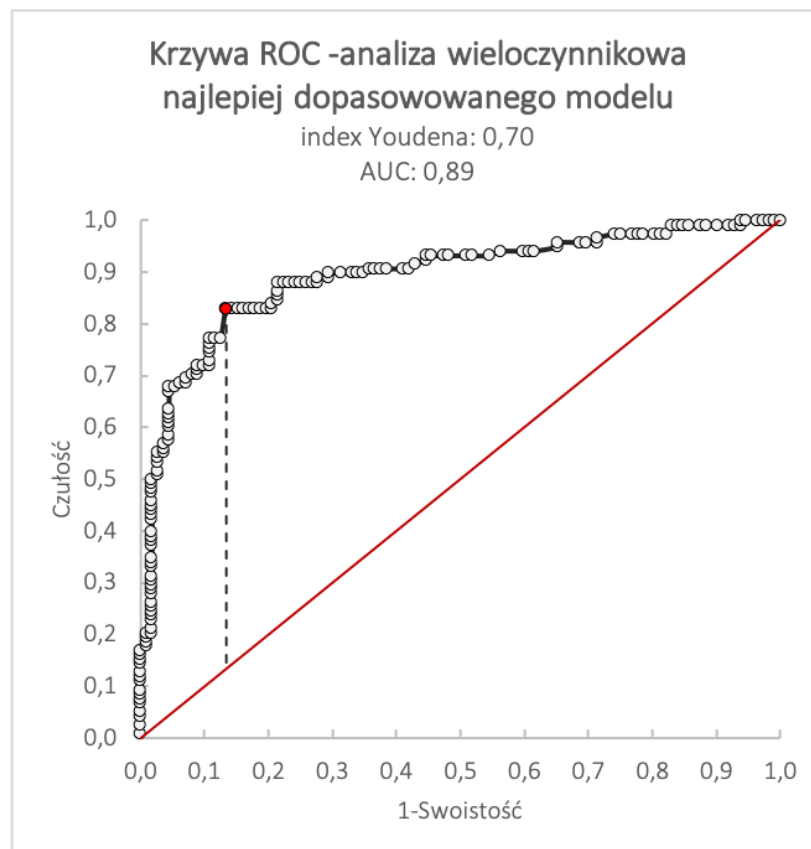
W Tabeli 6. przedstawiono wyniki analizy regresji logistycznej wieloczynnikowej - dla wybranych czynników- poród przedwczesny w wywiadzie, CL, EI w ujściu wewnętrznym szyjki macicy i ujściu zewnętrznym. Wartości istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

Tabela 6. Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej dla wybranych czynników.

Nazwa czynnika	OR (CI 95%)	p-value	AUC	Błąd AUC
Poród przedwczesny zagrażający w wywiadzie	2,528 (1,012; 6,319)	0,047	0,89	0,02
CL długość szyjki macicy	0,869 (0,838; 0,901)	0,000		
Indeks elastografii (EI) w ujściu wewnętrznym	2,610 (1,759; 3,873)	0,000		
Indeks elastografii (EI) w ujściu zewnętrznym	2,441 (1,585; 3,759)	0,000		
Na czerwono zaznaczono wyniki istotne statystycznie jako poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.				

Rycina 12. przedstawia krzywa ROC (Receiver Operating Characteristic) dla analizy wieloczynnikowej (najlepiej dopasowany model statystyczny) - CL, EI w ujściu wewnętrznym szyjki macicy i ujściu zewnętrznym oraz poród przedwczesny zagrażający w wywiadzie.

Rycina 12. Najlepiej dopasowany model statystyczny analizy wieloczynnikowej- krzywa ROC.



Wzór na prawdopodobieństwo porodu przedwczesnego dla powyższego modelu:

$$P(X) = e^{0,979 \cdot \text{PPI} - 0,14 \cdot \text{DŁUGOŚĆ SZYJKI MACICY} + 0,959 \cdot \text{EI UJŚCIE WEWNĘTRZNE} + 0,892 \cdot \text{EI UJŚCIE ZEWNĘTRZNE}} / 1 + e^{0,979 \cdot \text{PORÓD PRZEDWCZESNY} - 0,14 \cdot \text{DŁUGOŚĆ SZYJKI MACICY} + 0,959 \cdot \text{EI UJŚCIE WEWNĘTRZNE} + 0,892 \cdot \text{EI UJŚCIE ZEWNĘTRZNE}}$$

Za pomocą korelacji rang Spearmana porównano zależności w grupach pacjentek, które urodziły <37 tygodnia ciąży oraz w grupie pacjentek z porodem o czasie pomiędzy wiekiem ciąży w momencie porodu a oceną długości szyjki macicy, indeksu konsystencji szyjki macicy oraz elastografii w ujściu wewnętrznym, środkowej części kanału szyjki oraz w ujściu zewnętrznym [Tabela 7 i 8]. Wartości istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

Tabela 7. Korelacje indeksu elastografii w obszarach zainteresowania i wieku ciążowego w momencie porodu w grupie badanej i grupie kontrolnej.

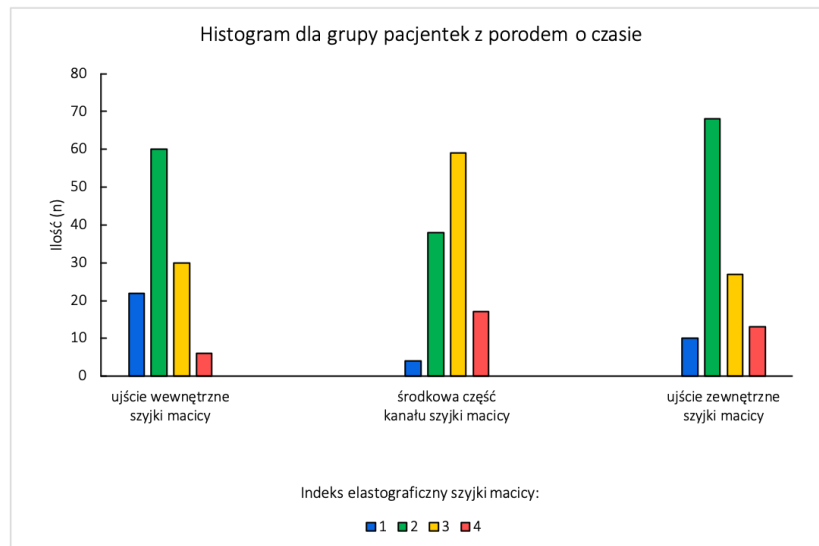
	Wiek ciążowy w momencie porodu		
	w grupie: <37 hbd	w grupie: ≥37 hbd	wszystkie
EI w ujściu wewnętrznym	-0,06	0,02	-0,41
EI w środkowej części kanału szyjki macicy	-0,12	0,04	-0,40
EI w ujściu zewnętrznym	-0,09	-0,06	-0,25
W tabeli podano współczynniki korelacji rang Spearmana. Wyniki istotne statystycznie (p<0,05) zaznaczono kolorem czerwonym.			

Tabela 8. Korelacje CL, CCI i wieku ciążowego w momencie porodu w grupie badanej i grupie kontrolnej.

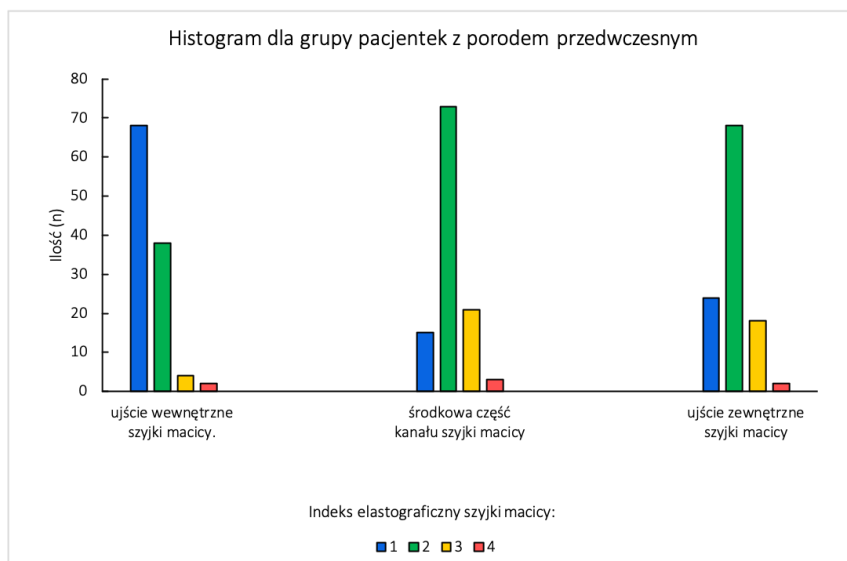
	Wiek ciążowy w momencie porodu		
	w grupie: <37 hbd	w grupie: ≥37 hbd	wszystkie
długość szyjki macicy CL	0,10	0,05	0,61
indeks konsystencji szyjki macicy CCI	0,23	0,02	0,43
W tabeli podano współczynniki korelacji rang Spearmana. Wyniki istotne statystycznie (p<0,05) zaznaczono kolorem czerwonym.			

Wykonano histogramy w grupie badanej i kontrolnej przedstawiające ilościowo indeks elastografii w trzech obszarach zainteresowania. Rozkład współczynnika elastograficznego w wynikach badań u pacjentek z porodem o czasie i porodem przedwczesnym przedstawiają ryciny 13 i 14. Mediana współczynnika elastograficznego w grupie pacjentek rodzących o czasie w ujściu wewnętrznym wynosiła 1,0, w środkowej części kanału i w ujściu zewnętrznym szyjki macicy 2,0. Mediana współczynnika elastograficznego w grupie pacjentek z porodem przed czasem w ujściu wewnętrznym i zewnętrznym wynosiła 2,0, w środkowej części kanału 3,0.

Rycina 13. Histogram. Indeks elastografii szyjki macicy u pacjentek z porodem o czasie w danych obszarach zainteresowania. (*n-ilość pacjentek*).



Rycina 14. Histogram. Indeks elastografii szyjki macicy u pacjentek z porodem przedwczesnym w danych obszarach zainteresowania. (*n-ilość pacjentek*).



7. Dyskusja

Pomimo ogromnego postępu w medycynie poród przedwczesny jest jednym z najtrudniejszych wyzwań współczesnego położnictwa. Stanowi on główną przyczyną powikłań okołoporodowych, odpowiada za 75% zgonów noworodków oraz ponad połowę uszkodzeń motorycznych i poznawczych u dzieci. W konsekwencji wcześniactwo pretenduje do częstszego występowania chorób przewlekłych w późniejszych etapach życia [136]. Najlepiej poznany czynnikiem ryzyka PTD jest zapalenie owodniowe odpowiedzialne za stymulację do czynności skurczowej, przedwczesne skracanie się szyjki macicy oraz przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego [36]. Niedobór progesteronu również stanowi istotny mechanizm w patogenezie schorzenia. [20]. Warto dodać, że około 1/3 przypadków ciąży ukończonych przed czasem stanowią przyczyny jatrogenne [23, 25]. Skuteczne rozpoznanie PTD opiera się na szybkim zdiagnozowaniu objawów klinicznych a wczesna identyfikacja pacjentek o podwyższonym jego ryzyku pozwala na wdrożenie odpowiednio postępowania terapeutycznego.

W przedstawionym badaniu klinicznym podjęto próbę porównania dostępnych metod predykcji porodu przedwczesnego oraz wyznaczenia najlepiej dopasowanych modeli na podstawie matczynych czynników ryzyka oraz wspomnianych parametrów ultrasonograficznych. Analizą objęto grupę pacjentek zgłaszających się do szpitala z powodu objawów poronienia lub porodu przedwczesnego w wieku ciążowym od 16 do 34 hbd. Podczas zbierania materiału przeprowadzono wywiad z ciężarnymi, wykonywali palpacyjne badanie przezpochwowe celem kalkulacji skali Bishopa, badanie ultrasonograficzne z pomiarem długości szyjki macicy (zgodnie z wytycznymi Fetal Medicine Foundation), wyliczeniem indeksu konsystencji szyjki macicy oraz oceną szyjki macicy w elastografii. Po przeprowadzeniu analizy statystycznej udowodniono, że badania uwzględniające wyżej wymienione czynniki pozwalają na identyfikację większości ciąży powikłanych porodem przedwczesnym w porównaniu z porodami o czasie. Najlepiej dopasowany model statystyczny wykazuje czułość 83% przy swoistości wynoszącej 87%.

Prawidłowo zebrany wywiad osobniczy i położniczy jest bardzo użytecznym, tanim i łatwo dostępnym narzędziem skринingowym. Poród przedwczesny w historii położniczej pacjentki stanowi najsilniejszy czynnik ryzyka w kolejnej ciąży. W przeprowadzonej analizie regresji jednoczynnikowej dla porodu przedwczesnego zagrożającego zanotowano czułość ~30% oraz swoistość ~87%. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami innych autorów [137, 138].

W wielośrodkowym, retrospektywnym badaniu obejmującym 7634 kobiet ciężarnych we Włoszech Renzo i wsp. stwierdzili zależność pomiędzy ryzykiem występowania PTD a BMI powyżej 25, pracą fizyczną, wywiadem w kierunku indukcji poronień oraz cięć cesarskich. Badacze wykazali istotną korelację (95%) analizowanych parametrów z porodem przedwczesnym w wywiadzie [139]. Również Ananth i wsp. udowodnili, że odsetek porodów poniżej 35 tygodni ciąży był istotnie wyższy u pacjentek, u których występował w przeszłości poród przedwczesny w porównaniu z pacjentkami, które urodziły powyżej 37 tygodnia ciąży [140]. Ponadto istnieje zależność rodzinna w występowaniu przedwczesnych urodzeń [141]. Analiza Koire i wsp. zawierała 23,816 porodów przez okres 6 lat i udowodniła obecność ryzyka wystąpienia samoistnego poród przedwczesny, jeśli w rodzinie matki w trzech ostatnich pokoleniach, zwłaszcza wśród sióstr miał miejsce poród przedwczesny [142].

Jednym z opisywanych czynników ryzyka porodu przedwczesnego jest nikotynizm 12-15% kobiet kontynuuje palenie tytoniu przez całą ciążę [25]. W przedstawionej przeze mnie analizie kobiety palące, u których wystąpił poród <37 tygodnia ciąży to 13% grupy badanej. Inni badacze w swoich pracach potwierdzają związek palenia tytoniu ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego. Zaburzenie funkcjonowania układu immunologicznego z uwolnieniem kaskady czynników prozapalnych, zmniejszony maciczo-łożyskowy przepływ krwi poprzez wazodylatację naczyń oraz polimorfizm genów CYP1A1, GSTT1 najprawdopodobniej wyjaśnia opisywaną zależność [143- 145].

Wpływ różnic rasowych u pacjentek nie był przedmiotem przedstawionego przeze mnie badania ze względu na jednorodny charakter populacji. Wszystkie pacjentki zakwalifikowane do analizy należały do rasy kaukaskiej. Jednakże wiele doniesień naukowych wskazuje na istotne znaczenie tego aspektu w określaniu ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego [146]. Zgodnie z doniesieniami Lancetu w USA i Wielkiej Brytanii u kobiet rasy czarnej i Afroamerykanek notuje się wyższy o 16–18% współczynnik urodzeń przedwczesnych w porównaniu z odsetkiem u białych kobiet [25]. Obserwuje się również podobną korelację u ciężarnych rasy żółtej [5]. Zależności między częstością porodu przedwczesnego a rasą ciężarnej ma podłoże w czynnikach genetycznych, środowiskowych (niski poziom wykształcenia, zamieszkiwanie rejonów biednych, skłonność do nałogów) łącznie z dostępem i jakością opieki położniczej [147, 148].

W przedstawionej przeze mnie pracy jednoczynnikowa regresja logistyczna nie wykazała wartości prognostycznej BMI w kierunku porodu przedwczesnego. Niemniej jednak zgodnie z doniesieniami nieprawidłowe BMI koreluje z ryzykiem przedwczesnych urodzeń [149]. Niedowaga, zły stan odżywienia, niedobory żywieniowe są potwierdzonym czynnikiem

urodzeń przedwczesnych w porównaniu z kobietami o prawidłowej masie ciała [6, 150]. Nadwaga i otyłość natomiast pozostają kontrowersyjne. W systematycznym przeglądzie literatury wykonanej przez Torloni obejmującej badania kohortowe i kliniczno-kontrolne wykazano, że BMI 25-34.9 (nadwaga, otyłość I stopnia) zmniejsza ryzyko PTD, natomiast BMI 35-40 (otyłość II i III stopnia) zwiększa szanse wystąpienia schorzenia [24].

Wiek pacjentki jest kolejnym czynnikiem ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. W przedstawianym przeze mnie badaniu mediana wieku pacjentek, które urodziły poniżej 37 tygodnia ciąży wynosiła 35 lat. W Kandzie przeprowadzono retrospektywną kohortową analizę ponad 184000 ciężarnych w latach 2008-2011 z wykorzystaniem danych z badania QUARISMA, w której wykazano, że zaawansowany wiek matki powyżej 40 roku wiąże się z ryzykiem wcześniactwa, natomiast u pacjentki w wieku 30-34 lat notowano najmniejszą ilość porodów przedwczesnych [151]. Podobną zależność między matczynymi czynnikami demograficznymi a występowaniem porodu przedwczesnego uzyskano w badaniach innych autorów [152, 153].

Niewydolność szyjki macicy najczęściej występuje w połowie drugiego lub początku trzeciego trymestru. Zgodnie z moim badaniem u 16 % pacjentek z porodem przedwczesnym występowała w historii położniczej niewydolność cieśniowo-szyjkowa oraz były przeprowadzane zabiegi na szyjce macicy. Według metaanalizy z 2019 r. konizacja szyjki macicy zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego, przedwczesnego odpływania wód płodowych oraz niskiej masy urodzeniowej [154]. Również procedury elektrokonizacji typu LEEP/LOOP, LETZ niosą za sobą ryzyko powikłań położniczych w postaci wcześniactwa [155]. Do jednej z najbardziej sprawdzonych metod profilaktycznych niewydolności cieśniowo-szyjkowej zalicza się zabieg szwu okrężnego [156]. Boelig i wsp. wykazali korzyści z założenia szwu okrężnego u kobiet ze zdiagnozowaną niewydolnością szyjki macicy, zwłaszcza z wywiadem samoistnego PTD i nawracającym bezbolesnym rozwieraniem się szyjki macicy w drugim trymestrze ciąży. Co więcej, zgodnie z zaleceniami ACOG procedura zakładania szwów szyjkowych istotnie koreluje z zmniejszeniem odsetka porodu przedwczesnego i należy ją rozważać u pacjentek z obciążonym wywiadem położniczym w połączeniu z oceną szyjki macicy w badaniu ultrasonograficznym [157].

Progesteron jest z jednym z istotniejszych czynników hamujących objawy porodu przedwczesnego, przede wszystkim rozwieranie się i zmianę konsystencji szyjki macicy. W prezentowanym badaniu 162 pacjentki z całej populacji stosowały progesteron w obecnej ciąży, co stanowiło 81 % ciężarnych grupy badanej i 57 % grupy kontrolnej. Szereg randomizowanych analiz wykazało skuteczność stosowania 17-alfa-hydroksy-

progesteronu między 16 a 36 tygodniem ciąży zarówno u pacjentek z krótką szyjką (15-20 mm) jak i z porodem przedwczesnym w wywiadzie w dawce 200 mg. [26, 110-112]. Przykładem wielośrodkowego badania jest praca Hassana i Romero, które udowadnia, że progesteron podawany na drodze dopochwowej (żelowej) kobietom z ultrasonograficzną krótką szyjką macicy tj. 10-20 mm w II trymestrze ciąży wiąże się z 45% zmniejszeniem częstości porodów przedwczesnych przed 33. tygodniem ciąży i poprawą wyników u noworodków [158]. Również Fonseca i wsp. w wielośrodkowej analizie klinicznej przebadali 25,000 pacjentek i wykazali redukcję porodów przed 34 tygodniem ciąży u kobiet z grupy badanej zastosowaniu progesteronu dopochwowo [111]. Niestety niższą skuteczność wykazuje zastosowany progesteron u pacjentek ze znacznie skróconą (<10 mm) oraz rozwartą szyjką przed 26 tygodniem ciąży [110].

Leki tokolityczne są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej od ponad 60 lat [159]. Obecnie głównym celem ich użycia jest wydłużenie czasu trwania ciąży na czas podania glikokortykosteroidów, przyspieszających dojrzewania płuc płodu oraz zapewnienie pacjentce miejsca w ośrodku referencyjnym celem kontynuacji leczenia. Moja analiza wykazała, że tokoliza była zastosowana u 56 % pacjentek w grupie badanej i 25% w grupie kontrolnej. Przegląd literatury prezentuje wiele sprzecznych publikacji naukowych dotyczących wyboru i skuteczności grupy leków tokolitycznych, niemniej jednak istnieją silne dowody, że podawanie progesteronu na drodze dopochwowej po zastosowanym skutecznym leczeniu hamującym czynność skurczową wiąże się ze wydłużeniem wieku ciąży i spadkiem odsetka porodów przedwczesnych [113, 135].

Kliniczna ocena szyjki macicy w badaniu palpacyjnym skali Bishopa jest szeroko stosowanym od wielu lat parametrem dla zmian w jej konsystencji podczas ciąży. Im wyższa punktacja w skali, tym jest większa gotowość do porodu. Niestety dana metoda jest niewralgicznym parametrem, najslabiej koreluje z wynikami położniczymi, w dużej mierze charakteryzuje się subiektywnością, zależy od umiejętności i doświadczenia położnika [160]. Zgodnie z piśmiennictwem punktowa ocena szyjki macicy wg Bishopa jest najczęściej wykorzystywana do prognozowania sukcesu indukcji porodu [86- 88]. Aczkolwiek metaanaliza 13 757 pacjentek przeprowadzona przez Kolkmana i wsp. w 2013 r. nie zaleca tej metody celem kwalifikacji do wyżej wspomnianej procedury [161]. Skala Bishopa może być przydatnym narzędziem w przewidywaniu porodu przedwczesnego, choć to zastosowanie budzi kontrowersje [86, 88]. Jedni autorzy rekomendują do oceny ryzyka urodzenia przed czasem inni nie zalecają jej stosowania argumentując zbyt małą powtarzalnością wyniku między badającymi. W materiale wykonano analizę jednoczynnikową regresji logistycznej dla skali

Bishopa, która wskazała 70% czułości przy swoistości 74,1%, punkt odcięcia krzywej wynosił 3. Konkludując, palpacyjna ocena szyjki macicy jest łatwo dostępną, nie wymagającą dodatkowego sprzętu podstawową metodą oceniającą jej stan w toku trwania ciąży.

Funkcjonalna przebudowa szyjki macicy to proces trwający cały okres ciąży. O ile ewidentne zmiany w obrębie szyjki macicy tj. rozwieranie skracanie jesteśmy bezbłędnie w stanie ocenić w badaniu palpacyjnym o tyle konsystencja jest trudna do jednoznacznej interpretacji. W przypadku sformowanej zamkniętej szyjki jej część nadpochwowa oraz ujście wewnętrzne nie jest możliwe do oceny. We współczesnym położnictwie poszukuje się nowych markerów celem obiektywizacji badania położniczego, w dobie rozwoju ultrasonografii nasza wiedzę chętniej poszerzamy sięgając po głowicę transwaginalną.

Zgodnie z literaturą pomiar długości szyjki macicy w ultrasonografii ma udowodnioną wartość prognostyczną w predykcji porodu przedwczesnego. Jedną z pierwszych analiz na ten temat przeprowadzono w latach 90. przez Andersena [90]. Dotychczas opracowane rekomendacje poszczególnych towarzystw ginekologicznych zalecają ocenę długości kanału szyjki macicy w grupie pacjentek z wysokim ryzykiem porodu przedwczesnego, ale sugerowana jest zasadność wykonywania tego badania w grupie kobiet bez obciążeń. Zgodnie z piśmiennictwem prawidłowa długość szyjki w 22-24 tygodniu ciąży ma średnia wartość 36 mm, wartość graniczna CL to 25 mm. Należy wspomnieć jednak o fakcie, że istotnie wzrasta ryzyko porodu przed 32 tygodniem ciąży, jeśli pomiar wynosi poniżej 15 mm [92]. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Celika i grupę Fetal Medicine Foundation obejmującym 58 807 pacjentek w ciążach pojedynczych potwierdzono przydatność pomiaru długości szyjki macicy w drugim tryestrze ciąży w predykcji porodu przedwczesnego [89]. Wyniki testu diagnostycznego w pracy własnej również nie odbiegają od powszechnie uzyskiwanych: najbardziej czułym (80,5%) i swoistym (83%) parametrem jest ocena długości szyjki macicy przy punkcie odcięcia krzywej ROC 25 mm. Ponadto uzyskane dane są zbieżne z publikowanymi w piśmiennictwie, pomiar długości kanału szyjki koreluje za wartościami wieku ciążowego, im jest ona krótsza tym obserwowany niższy tydzień ciąży w momencie porodu, tym ryzyko porodu przedwczesnego jest większe.

W aspekcie uzyskanych w niniejszej pracy wyników warto przedyskutować zasadność oceny kształtu ujścia wewnętrznego szyjki macicy w ultrasonografii. Kontrowersje budzą doniesienia, że objaw „lejka” jest wczesną oznaką niewydolności szyjki macicy. Za przykład można podać analizę autora TO i wsp., „lejek” nie jest markerem prognozy ryzyka porodu przedwczesnego, ale jego ocena razem z pomiarem długości kanału szyjki może stanowić przydatne narzędzie w przewidywaniu spontanicznego porodu przedwczesnego zarówno

u ciężarnych bez objawów klinicznych skracania się i rozwierania kanału [94]. Zjawisko to znalazło potwierdzenie w moim badaniu, wykazaliśmy korelację oceny kształtu ujścia wewnętrznego kanału szyjki macicy (ujście „zamknięte”, kształt „V”, kształt „U”) w grupie badanej. Odmienne wnioski wykazywano w publikacjach autorstwa Bergelli i Iamsa, którzy to nie obserwowali powyższej zależności [162, 163].

Interpretacja i porównywanie wyników analiz dotyczących pomiaru indeksu konsystencji szyjki macicy jest skomplikowane. Wynika to zarówno z ograniczonej jeszcze ilości doniesień naukowych w tym temacie jak i braku jednolitych przyjętych standardów badania tej nowatorskiej metody (najbardziej wiarygodne źródła na ten temat pochodzą z czasopisma „Ultrasound Obstetric and Gynecology”). CCI jest nową techniką ultrasonograficzną, którą wykorzystuje się do oceny zmian w miękkości szyjki macicy poprzedzających poród. Wyliczona wartość indeksu jest wprost proporcjonalna do konsystencji szyjki macicy [99]. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Saavedra i wsp. poddano analizie populację 1115 ciężarnych, w którym wykazali że CCI jest silnym i powtarzalnym markerem, który zapewnia lepsze przewidywanie PTD niż sam pomiar długości szyjki. Ponadto autorzy wykazali odwrotną korelację CCI do wieku ciąży, zjawisko to znalazło potwierdzenie w naszej pracy badawczej [95]. Dane zebrane przez Banos i wsp. udowodniły, że indeks konsystencji przewyższa wartością diagnostyczną ocenę długości szyjki macicy w ciążyach pojedynczych u kobiet wysokim ryzyku wystąpienia PTD, natomiast połączenie tych dwóch ultrasonograficznych metod nie poprawia czułości dokładności diagnostycznej [96]. Analiza autorstwa Pooransari i wsp. uwzględniająca pacjentki bezobjawowe bez czynników ryzyka porodu przedwczesnego w wieku ciążowym między 14. a 28. tygodniem ciąży również potwierdza dobrą wartość prognostyczną tego markera (czułość oceniono na 99,18% przy swoistości 85%). Wcześniej wspomniany Banos również przeprowadził kolejną analizę CCI u 749 asymptomatycznych pacjentek, uzyskane wnioski są zbieżne z wynikami Pooransari [97]. W wynikach mojej analizy jednoczynnikowej nie wykazano istotności statystycznej dla omawianej metody, natomiast w całości populacji CCI wykazywał odwrotną zależność do wieku ciąży w momencie porodu.

Podsumowując, wyliczenie indeksu konsystencji może napotkać pewne ograniczenia, tkankę szyjki macicy w teorii zakłada się jako jednorodną, jednak w praktyce klinicznej podczas wykonywania badania ultrasonograficznego na jej echogeniczność mogą wpływać nierówno rozłożone rejony unaczynienia, obszary torbielowate a także struktura anatomiczna szyjki np. zagięcie kanału. Warto dodać, że indeks konsystencji jest metodą subiektywną, w dużej mierze zależy od techniki osoby badającej, dlatego też potrzebne są wielośrodkowe analizy

na dużej populacji pacjentek celem udoskonalenia procedury badania oraz opracowania jego standardów.

We współczesnej medycynie elastografia jest co raz częściej stosowana do poszerzania diagnostyki w wielu jej dziedzinach. Przegląd literatury naukowej wykazuje szereg publikacji naukowych potwierdzających jej zastosowanie w położnictwie, najczęściej jako nowatorską metodę oceny konsystencji szyjki macicy w przygotowaniu do porodu. W pracy klinicznej dominuje wykorzystanie elastografii statycznej (*strain elastography*) w zależności od zastosowanego ucisku z aktywnym ucisk zewnętrznym lub pasywnym wykorzystaniem przepływu w naczyniach krwionośnych [100, 101]. W przypadku mojego badania zastosowano interpretację obrazów opierającą się na skali kolorów przełożonej na wartość liczbową tzw. *Indeks Elastograficzny (EI)* [102, 107, 108]. EI był oceniany w trzech regionach zainteresowania (ROI), wyznaczanych kolistym znacznikiem: ROI 1- ujściu zewnętrznym, ROI 2 -w centralnej części kanału szyjki i ROI 3- w ujściu zewnętrznym. W analizie udowodniono, że ocena elastografii w danych obszarach zainteresowania istotnie wpływa na ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego. Zgodnie z wynikami w całej populacji kobiet zakwalifikowanych do badania obserwuje się odwrotną korelację indeksu elastografii w stosunku do wieku ciąży, im niższa jego wartość tym krótszy wiek ciąży w momencie porodu. Ponadto dla każdego ROI wykonano krzywą analizy regresji jednoczynnikowej, największą czułością (81%) i swoistością (61%) charakteryzowała się krzywa ROC wykreślona dla EI w ujściu zewnętrznym szyjki macicy. Uzyskane dane są zgodne z publikowanymi w piśmiennictwie. Świątkowska-Freund i wsp. poddali analizie pacjentki poniżej 37 tygodnia ciąży z czynnością skurczową, praca wykazała korelację wartości indeksu elastografii w ujściu zewnętrznym i wewnętrznym oraz środkowej części kanału z ryzykiem wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego. 48% pacjentek z grupy badanej urodziło przed czasem, za najbardziej czuły marker tego badania uznano wskaźnik elastograficzny w ujściu wewnętrznym. Świątkowska i wsp. dokonali również porównania zastosowania elastografii a oceną szyjki macicy w skali Bishopa u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym. W tym przypadku powstała zależność między indeksem elastografii ujścia wewnętrznego i zewnętrznego a punktacją Bishopa. [107].

W dwóch prospektywnych doniesieniach autorstwa Woźniaka i wsp. wykazano zależność pomiędzy oceną elastyczności ujścia wewnętrznego a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego zarówno u pacjentek bezobjawowych jak i z szyjką ≤ 25 mm pomiędzy 18. a 22. tygodniem ciąży. Ocena elastograficzna w ciąży była wykonywana dwukrotnie w odstępach 10 tygodniowych. Wykazali oni, że 81 % kobiet bez objawów porodu

przedwczesnego z rejonem, który określali jako średnio miękki lub miękki urodzi przed czasem. Doniesienia udowodniły, że im bardziej miękkie ujście wewnętrzne około 20 tygodnia ciąży, tym szyjka macicy skracała się większym stopniu z czasem trwania ciąży. Kontrowersje budzi natomiast fakt, że Ci autorzy nie podjęli się oceny elastograficznej dla regionu kanału i ujścia zewnętrznego szyjki macicy [164, 165]. Podobne zależności pokazuje analiza autorstwa Hernandez-Andrade, w której potwierdzono użyteczność oceny elastografii jako markera do oceny zmian w konsystencji szyjki macicy podczas ciąży. Autorzy przeanalizowali w elastografii odkształceniowej 262 bezobjawowych kobiet pomiędzy 8. a 40. tygodniem ciąży. Odmiennością tej analizy było to, że szyjka macicy została przeanalizowana nie strzałkowo a w przekroju poprzecznym. Wynioskowano, że odkształcenie i obecność tkanek miękkich w okolicy ujścia wewnętrznego przy długości szyjki od 25 do 30 mm okazała się wiązać ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego [104].

Warto wspomnieć o publikacji polskich klinicystów Fuchsa i wsp., w której to dokonano analizy 59 elastogramów szyjek macicy pacjentek w wieku ciążowym pomiędzy 28 a 39 tygodniem ciąży, badanie wykazało, że elastyczność wargi przedniej jest zależna od długości kanału szyjki [106].

Ze względu na zależności między opisywanymi czynnikami osobniczymi, ultrasonograficznymi zasadnym staje się stworzenie zintegrowanego modelu badań przesiewowych w kierunku porodu przedwczesnego. Ostatecznie po uwzględnieniu wszystkich badanych parametrów, stwierdzono, że najskuteczniejszy model predykcji porodu przedwczesnego łączy ocenę porodu przedwczesnego zagrażającego w wywiadzie, ocenę indeksu elastografii w ujściu wewnętrznym i ujściu zewnętrznym szyjki macicy. Czułość tego modelu wyniosła 83%, przy swoistości równej 87%. Skrining w kierunku porodu przedwczesnego poniżej 37. tygodnia ciąży jest istotny ze względu na niejednokrotnie gwałtowny przebieg objawów, znacznie podwyższone ryzyko zachorowalności, powikłań noworodkowych, okołourodzeniowej śmiertelności oraz powikłań matczyńskich. Wprowadzenie schematu do kalkulacji oceny ryzyka porodu przedwczesnego do codziennej praktyki ma za zadanie poprawić wskaźniki okołoporodowe. Model umożliwia w prosty dla lekarza sposób wprowadzenie wczesnej obserwacji ciąży oraz wdrożenia w odpowiednim czasie interwencji farmakologicznej.

W przedstawionej analizie zmierzono się z porównaniem trzech markerów ultrasonograficznych stanowiących potencjalne narzędzie do diagnostyki porodu przedwczesnego. Do zalet przeprowadzonego przeze mnie badania można zaliczyć włączenie dużej populacji pacjentek w różnym wieku ciążowym, obciążonymi czynnikami ryzyka oraz

zdefiniowanie ścisłych kryteriów porodu przedwczesnego. Dodatkowym atutem było uwzględnienie nowych, mniej do tej pory znanych metod wykorzystywanych w ultrasonografii. Powyższa rozprawa inspirowana była głównie badaniami przeprowadzonymi przez grupę Fetal Medicine Foundation, analizami opublikowanymi w ISUOG oraz doniesieniami autorów Świątkowskiej-Freund i Preisa. Potencjalnym ograniczeniem badania było wymagane dodatkowe oprogramowania aparatów ultrasonograficznych, niejednokrotnie utrudnione zebranie informacji zwrotnych od pacjentek, które odbyły poród w poza ośrodkiem ICZMP oraz aspekt subiektywizacji badania podmiotowego, co niejednokrotnie uniemożliwiało osiągnięcie progu istotności statystycznej ocenianych parametrów.

Umiejętność przewidywania wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego umożliwi obniżenie matczynej i płodowej zachorowalności poprzez ścisły nadzór położniczy jak również zaplanowany poród w ośrodku referencyjnym. Dlatego też kwestią przyszłości pozostaje wprowadzenie zaproponowanego najlepiej dopasowanego algorytmu oceny ryzyka porodu przedwczesnego do codziennej praktyki klinicznej.

8. WNIOSKI

1. Ultrasonograficzny pomiar długości szyjki macicy charakteryzuje się najwyższą czułością i swoistością w przewidywaniu wystąpienia porodu przedwczesnego, jest nadal podstawową metodą przesiewową.
2. Palpacyjne badanie *per vaginam* szyjki macicy i kalkulacja skali Bishopa jest łatwo dostępną, nie wymagającą dodatkowego sprzętu metodą oceny przygotowania narządu rodniego do porodu.
3. Najskuteczniejszy i najlepiej dopasowany model predykcji wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego (< 37 tygodnia ciąży) opiera się na łącznej analizie porodu przedwczesnego w wywiadzie, oceny długości szyjki macicy oraz indeksu elastograficznego w regionie ujścia wewnętrznego oraz ujścia zewnętrznego szyjki macicy.
4. Zastosowanie opracowanego algorytmu predykcji porodu przedwczesnego i wprowadzenie go do użytku klinicznego daje szanse podjęcia adekwatnego nadzoru nad pacjentką ciężarną oraz wdrożenia odpowiednio wczesnych interwencji położniczych co powinno poprawić wskaźniki okołoporodowe.
5. Elastografia jako nową metodą ultrasonograficzną, obiektywnie oceniającą zmiany w konsystencji ciężarnej szyjki macicy. Może być wykorzystywana do identyfikacji pacjentek z grup ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego.
6. Indeks konsystencji szyjki macicy to zadowalający marker do oceny ryzyka wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego, ale potrzebna jest większa ilość badań naukowych na szerszej populacji pacjentek aby ta metoda mogłaby zostać zaliczona do klasy badań przesiewowych.

9. STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Poród przedwczesny (PTD) jest istotnym problemem dotyczącym zarówno ciąż pojedynczych, jak i wielopłodowych na całym świecie. Pomimo ogromnego postępu w medycynie stanowi główną przyczyną powikłań okołoporodowych, odpowiada za 75% zgonów noworodków oraz ponad połowę uszkodzeń motorycznych i poznawczych u dzieci. Wcześnieactwo pretenduje również do częstszego występowania chorób przewlekłych w późniejszych etapach życia. Obecnie pacjentki o podwyższonym ryzyku wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego identyfikuje się na podstawie czynników klinicznych, wśród których najistotniejsze miejsce zajmuje poród przedwczesny w wywiadzie. Do matczynych elementów ryzyka PTD zaliczamy: rasę czarną, niski poziom BMI, wiek poniżej 17 i powyżej 35 lat, krótki interwał między ciążami, rozród wspomagany, cukrzycę, stan przedrzucawkowy, pozytywny wywiad rodzinny w kierunku poronień. Zastosowanie markerów ultrasonograficznych może poprawić prognozowanie wystąpienia PTD.

Cele i założenia pracy: Celem projektu jest ocena przydatności analizy czynników matczynych, przezpochwowego badania palpacyjnego z kalkulacją skali Bishopa oraz porównanie markerów ultrasonograficznych w predykcji wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego. Podjęto również próbę ustalenia algorytmu diagnostycznego dla spontanicznego porodu przedwczesnego w oparciu o przedstawioną analizę.

Material: Badania przeprowadzono w Klinice Perinatologii Położnictwa i Ginekologii Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej (numer 10/2020) w okresie od 01.04.2020 do 31.08.2021. Do badania włączono 230 kobiet ciężarnych w wieku 18-45 lat między 16 a 34 tygodniem ciąży przyjętych do szpitala z powodu objawów zagrażającego poronienia lub zagrażającego porodu przedwczesnego. Pacjentki wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu po uprzednim zapoznaniu się z informacją na temat badania. Wszystkie pacjentki zakwalifikowane do badań spełniały kryteria odpowiednie dla każdej grupy. Z badania wykluczono pacjentki, u których wystąpiło poronienie lub zdecydowano o terminacji ciąży, pacjentki w ciążach wielopłodowych lub w przypadku stwierdzenia dużych wad u płodu. Na podstawie wystąpienia PTD podzielono zebrany materiał na dwie grupy: 1. Pacjentki, u których nie wystąpił samoistny poród przedwczesny (grupa kontrolna) n=112; 2. Pacjentki, u których wystąpił spontaniczny poród przedwczesny < 37. tygodnia ciąży (grupa badana) n=118. W powyższych grupach przeanalizowano potencjalne markery ryzyka wystąpienia spontanicznego porodu przedwczesnego.

Metody: Podczas badania u pacjentek ciężarnych w dobranym wieku ciążowym zbierano skrupulatny wywiad, wykonywano w pierwszej kolejności ocenę szyjki macicy w skali Bishopa *per vaginam* a następnie badanie ultrasonograficzne, w którym analizowano długość szyjki macicy zgodnie z wytycznymi Fetal Medicine Foundation, indeks konsystencji szyjki macicy oraz oceniano szyjkę macicy za pomocą elastografii w trzech regionach zainteresowania. Powyższe informacje opracowano w systemie ViewPoint, materiał zapisywano na nośniku zewnętrznym. Konstrukcja modeli predykcji porodu przedwczesnego opierała się na wielokierunkowej analizie regresji logistycznej. Siłę i kierunek związku pomiędzy oceną długości szyjki macicy, indeksu konsystencji, indeksu elastografii w wybranych rejonach zainteresowania a wiekiem w momencie porodu zmiennych analizowano w oparciu o współczynnik korelacji rang Spearmana. Jako próg istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$ Dane zostały zanalizowane za pomocą programu: R 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Wnioski: Najskuteczniejszy model predykcji wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego opiera się na łącznej analizie porodu przedwczesnego zagrażającego w wywiadzie, ocenie długości szyjki macicy oraz indeksu elastograficznego w regionie ujścia wewnętrznego oraz ujścia zewnętrznego szyjki macicy. Ultrasonograficzny pomiar długości szyjki macicy charakteryzuje się najwyższą czułością i swoistością w przewidywaniu wystąpienia porodu przedwczesnego, jest nadal podstawową metodą przesiewową.

10. ABSTRACT

Introduction: Preterm labor is a significant problem of single and multiple pregnancies around the world. Despite of advances in medicine preterm labor is the main cause of perinatal complications, it is responsible for 75% of neonatal deaths and more than half of motor and cognitive damage in children. Prematurity also predisposes to risk of a more frequent occurrence of chronic diseases in later life. Currently, patients with an increased risk of spontaneous preterm delivery are identified based on clinical factors, among which the most important is preterm delivery in a medical history. Significant maternal risk factors also include the black race, age under 17 years and over 35 years, low BMI, a short interval between subsequent pregnancies, assisted reproductive techniques, diabetes, preeclampsia and family history toward miscarriages. The use of ultrasound markers can improve the accuracy of spontaneous preterm delivery prognosis.

The aim of the study: To examine the performance of screening for spontaneous preterm delivery by a combination of maternal history, digital cervical exam and comparison of ultrasound markers at 16+0-34+0 weeks' gestation. Additionally, an attempt to set a diagnostic algorithm for spontaneous preterm delivery was made.

Materials: The study was performed in the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute in the years 2020-2021. The study was approved by Hospital Ethics Committee number 10/2020. The study population consisted of 230 pregnant women at the age 18-45 years old between 16+0-34+0 weeks' gestation. All the patients admitted to hospital presented preterm labor and miscarriages symptoms. Written informed consent was obtained from the women agreeing to participate in the study. Patients in multiple pregnancies, in the presence of significant abnormalities in fetus, abortion or termination of pregnancy were excluded from the study. On the basis of the occurrence of spontaneous PTD the study group was divided again into two groups: 1. Patients who delivered at term (control group) n=112; 2. Patients with pregnancy complicated by preterm delivery under 37 hbd n=118. In these groups potential risk markers for spontaneous preterm delivery were analyzed.

Methods: During visit an accurate interview with each patient was conducted, digital cervical with the Bishop scoring system, ultrasound examination was performed. During ultrasound scan CL according to Fetal Medicine Foundation recommendations, CCI, EI in RO1, 2, 3. The collected data were archived in the ViewPoint, the data was saved on external storage. Prediction models were developed using multivariable stepwise logistic regression.

The correlations between cervical length, cervical consistency index, elastography index and gestational age at the delivery were analyzed with the Spearman test. Statistical significance was assumed as $p < 0,05$. Data were analyzed using: R 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Conclusion: The best screening tool for the prediction of early spontaneous preterm delivery is based on a combined analysis of maternal history, measurement of the cervical length and measurement of elastography index in internal and external os. Cervical length measurement has the highest sensitivity and specificity in predicting delivery before 37 weeks of gestation, it is still the recommended screening tool.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka leków tokolitycznych.

Tabela 2. Parametry i punktacja w skali Bishopa.

Tabela 3. Charakterystyka badanych grup.

Tabela 4. Porównanie wpływu analizowanych czynników na poród przedwczesny.

Tabela 5. Wyniki analizy regresji logistycznej jednoczynnikowej dla badanych czynników.

Tabela 6. Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej dla wybranych czynników.

Tabela 7. Korelacje indeksu elastografii w obszarach zainteresowania i wieku ciążowego w momencie porodu.

Tabela 8. Korelacje CL, CCI i wieku ciążowego w momencie porodu.

12. SPIS RYCIN

Rycina 1. Podział porodu przedwczesnego z punktu widzenia wieku ciąży.

Rycina 2. Mechanizm „wspólnej drogi porodu”.

Rycina 3. Dostępne techniki zakładania szwów w predykcji niewydolności szykowej.

Rycina 4. Pessary położnicze.

Rycina 5. Metoda pomiaru długości szyjki macicy. Szyjka o prawidłowej długości.

Rycina 6. Metoda pomiaru długości szyjki macicy. „Krótka szyjka”.

Rycina 7. Metoda pomiaru długości szyjki macicy. „Krótka szyjka” oraz objaw „lejka”.

Rycina 8. Metoda wyliczenia indeksu konsystencji szyjki macicy (CCI).

Rycina 9. Ocena Indeksu elastografii (EI) w wybranych regionach zainteresowania (ROI).

Rycina 10. Porównanie analizowanych czynników w grupie z PTD < 37 hbd. w stosunku do grupy kontrolnej.

Rycina 11. Krzywe ROC dla poszczególnych badanych czynników z istotnością statystyczną.

Rycina 12. Najlepiej dopasowany model statystyczny analizy wieloczynnikowej- krzywa ROC

Rycina 13. Histogram. Indeks elastografii szyjki macicy u pacjentek z porodem o czasie w danych obszarach zainteresowania.

Rycina 14. Histogram. Indeks elastografii szyjki macicy u pacjentek z porodem przedwczesnym w danych obszarach zainteresowania.

13. PIŚMIENNICTWO

1. Koullali B, Oudijk MA, Nijman TAJ, Mol BWJ, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 80-8.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M Z, Chou D, Moller A-B, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn Y. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012; 379: 2162-72.
3. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Gynaecol Obstet.* 2020; 150: 17-23.
4. Purisch S, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017; 41: 387-391.
5. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11–13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31: 75–83.
6. Dekker GA, Lee SY, North RA, McCowan LM, Simpson NAB, Roberts CT. Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women. *PLoS ONE.* 2012; 7(7).
7. Government Statistical Service for the Department of Health. NHS Maternity Statistics, England, 2002–2003.
8. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. *Health E Stats.* Hyattsville, MD, 2006.
9. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, Gatt M, Gissler M, Blondel B. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG.* 2012; 120: 1356-1365.
10. Główny Urząd statystyczny. Rocznik demograficzny 2020. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html>
11. Bręborowicz GH. Położnictwo. *Medycyna matczyno- płodowa.* Warszawa, 2012; 20-41.

12. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA. Położnictwo Cięża prawidłowa i powikłana. Pod red. R.Dębskiego, P.Oszukowskiego. Wrocław, 2014; 63-96.
13. Pennell CE, Jacobsson B, Williams SM, Buus RM, Muglia LJ, Dolan SM, Morken NH, Ozcelik H, Lye SJ; PREBIC Genetics Working Group, Relton C. Genetic epidemiologic studies of preterm birth: guidelines for research. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 107-18.
14. Batra S, Bengtsson. Mechanism for increased production of prostaglandins in labour. *Lancet.* 1976. 29;1: 1164-5.
15. Williams KC, Renthal NE, Condon JC, Gerard RD, Mendelson CR. MicroRNA-200a serves a key role in the decline of progesterone receptor function leading to term and preterm labor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2012; 109, 7529–7534.
16. Montenegro D, Romero R, Kim SS, Tarca AL, Draghici S, Kusanovic JP, Kim JS, Lee DC, Erez O, Gotsch F, Hassan SS, Kim CJ. Expression patterns of microRNAs in the chorioamniotic membranes: A role for microRNAs in human pregnancy and parturition. *J. Pathol.* 2009; 217, 113–121
17. Wu W, Clark EA, Stoddard GJ, Watkins WS, Esplin MS, Manuck TA, Xing J, Varner MW, Jorde LB. Effect of interleukin-6 polymorphism on risk of preterm birth within population strata: A meta-analysis. *BMC Genet.* 2013; 14, 30.
18. Koscica KL, Ananth CV, Placido J, Reznik SE. The effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on inflammation-mediated preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 551.e1-3.
19. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr. Rev.* 2000; 21, 514–550.
20. Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87, 2924–2930.
21. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med.* 2007; 25: 69-79.
22. Swamy GK, Simhan HN, Gammill HS, Heine RP. Clinical utility of fetal fibronectin for predicting preterm birth. *Reprod Med.* 2005; 50: 851-6.
23. Behrman RE, Butler AS. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention

The National Academies Press, Washington. DC, 2006.

24. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, Eduardo Bergel E, Allen T, Merialdi M. Maternal BMI and preterm birth: A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22: 957-70.
25. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 9606: 75–84.
26. Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188:419-24.
27. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J, Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 1217-1224.
28. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, Vo KC, Caughey AB, Hilton JF, Davis RW, Giudice LC. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod. Sci.* 2014; 21, 32–40.
29. Drews K, Słomko Z. Zakażenia bakteryjne. Zakażenia perinatalne. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia t 31. Polskie towarzystwo Medycyny Perinatalnej.* 2000 47-53.
30. Haahr T, Ersbøll AS, Karlsen MA, Svare J, Kirstine Sneider, Hee L, Weile LK, Ziobrowska-Bech A, Østergaard C, Jensen JS, Helmig RB, Uldbjerg N. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016; 95: 850-60.
31. Pararas MV, Skevaki CL, Kafetzis DA. Preterm birth due to maternal infection: Causative pathogens and modes of prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25: 562-9.
32. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2007; 25: 21-39.
33. Park JS, Park CW, Lockwood CJ, Norwitz ER. Role of cytokines in preterm labor and birth. *Minerva Ginecol.* 2005; 57: 349-66.
34. Warren JE, Silver RM. Genetics of the cervix in relation to preterm birth. *Semin Perinatol.* 2009; 33: 308-11.

35. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Anna-Maija Tapper A-M. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 309-31
36. Romero R, Friel LA, Velez Edwards DR, Kusanovic JP, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kim CJ, Erez O, Chaiworapongsa T, Pearce BD, Bartlett J, Salisbury BA, Anant MK, Vovis GF, Lee MS, Gomez R, Behnke E, Oyarzun E, Tromp G, Williams SM, Menon R. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 361.e1-361.e30.
37. Airoidi J, Berghella V, Sehdev H, Ludmir J. Transvaginal ultrasonography of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 553-6.
38. Hughes KM, Kane SC, Haines TP, Sheehan PM. Cervical length surveillance for predicting spontaneous preterm birth in women with uterine anomalies: A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99: 1519-1526.
39. Holst RM, Hagberg H, Wennerholm UB, Skogstrand K, Orsen P, Jacobsson B. Prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: analysis of multiple proteins in amniotic and cervical fluids. *Obstetric and Gynecology;* 2009;114: 268–277.
40. Yamashita M, Hayashi S, Endo M, Okuno K, Fukui O, Mimura K, Tachibana Y, Ishii K, Mitsuda N, Kimura T. Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41: 1708-14.
41. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196: 576: e1-6.
42. Szymusik I, Bartnik P, Wypych K, Kolaczowska H, Kosinska-Kaczynska K, Wielgos M. The association of first trimester bleeding with preterm delivery. *J Perinat Med.* 2015; 43: 525-9.
43. Parrish LK, Muglia LJ, DeFranco EA. Bleeding during pregnancy is associated with familial preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jan; 32(1): 73-79.
44. Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Dicke JM, Crane JP, Cahill AG. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol.* 2010; 116: 311-315.

45. Esmon CT. Does inflammation contribute to thrombotic events?. *Haemostasis*. 2000; 30(Suppl 2): 34–40.
46. Swamy GK, Simhan HN, Gammill HS, Heine RP. Clinical utility of fetal fibronectin for predicting preterm birth. *J Reprod Med*. 2005; 50: 851–6.
47. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol*. 2017;41: 409-419.
48. Bourne GL, LACY D. Ultra-structure of human amnion and its possible relation to the circulation of amniotic fluid. *Nature*. 1960; 186: 952–954.
49. Castillo-Castrejon M, Meraz-Cruz N, Gomez-Lopez N, et al. Choriodecidual cells from term human pregnancies show distinctive functional properties related to the induction of labor 2. *Am J Reprod Immunol*. 2014; 71(1): 86–93.
50. Hay ED. Extracellular matrix. *J Cell Biol*. 1981; 91: 205s-223s.
51. King AE, Kelly RW, Sallenave JM, Bocking AD, Challis JR. Innate immune defences in the human uterus during pregnancy 6. *Placenta*. 2007; 28: 1099–1106.
52. Chai M, Barker G, Menon R, Lappas M. Increased oxidative stress in human fetal membranes overlying the cervix from term non-labouring and post labour deliveries. *Placenta*. 2012; 33: 604–610.
53. Fortunato SJ, Menon R, Bryant C, Lombardi SJ. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182: 1468–1476.
54. 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: 924–931
55. Menon R, Yu J, Basanta-Henry P, et al. Short fetal leukocyte telomere length and preterm prelabor rupture of the membranes. *PLoS One*. 2012; 7: e31136.
56. Stock S, Norman J. Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2010; 15, 336–341.
57. Many A, Hill LM, Lazebnik N, Martin JG. The association between polyhydramnios and preterm delivery *Obstet Gynecol*. 199; 86: 389-91.
58. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020; 150: 31- 33.

59. Yamakawa T, Itabashi K, Kusuda S. Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants. *Early Hum Dev.* 2016; 92: 7-11.
60. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM, Caritis SN, Prasad M, Tita AT, Saade GR, Sorokin Y, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215:103.e1-103.e14.
61. Khoshnood Shariati M, Karimi Z, Rezaiejad M, Basiri A, Torkestani F, Saleh Gargari S. Perinatal complications associated with preterm deliveries at 24 to 33 weeks and 6 days gestation (2011- 2012): A hospital-based retrospective study. *Iran J Reprod Med.* 2015;13: 697–702.
62. Howse JL, Katz M. Conquering prematurity. *Pediatrics.* 2013; 131:1-2.
63. Tracy MK, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia and Pulmonary Outcomes of Prematurity. *Pediatr Ann.* 2019.1; 48: e148-e153.
64. Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr.* 2011;100: 53-8.
65. 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.
66. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert TV, Moore PE. Understanding the short- and long-term respiratory outcomes of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 134–56.
67. Greenough A, Pahuja A. Updates on functional characterization of bronchopulmonary dysplasia – the contribution of lung function testing. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 35.
68. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev.* 2017; 38: 552-559.
69. Müller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016;16; 9:233-42.
70. Pike K, Brocklehurst P, Jones D, Kenyon S, Salt A, Taylor D, Marlow N. Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97: F318-22.

71. Lee K, Gartner LM, Eidelman AI, Ezhuthachan S. Unconjugated hyperbilirubinemia in very low birth weight infants. *Clin Perinatol.* 1977; 4: 305- 20.
72. Watchko JF, Claassen D. Kernicterus in premature infants: current prevalence and relationship to NICHD Phototherapy Study exchange criteria. *Pediatrics.* 1994; 93: 996-9.
73. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatr Rev.* 2011; 32: 341-9.
74. Montealegre A, Charpak N, Parra A, Devia C, Coca I, Bertolotto AM. [Effectiveness and safety of two phototherapy devices for the humanised management of neonatal jaundice]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020; 92: 79-87.
75. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. *N C Med J.* 2017; 78: 124-128.
76. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr.* 2017; 84: 930-936.
77. Thomas K, Shah PS, Canning R, Harrison A, Lee SK, Dow KE. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015; 8: 207-14.
78. Su BH, Lin HY, Huang FK, Tsai ML, Huang YT. Circulatory Management Focusing on Preventing Intraventricular Hemorrhage and Pulmonary Hemorrhage in Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2016; 57: 453-462.
79. Ophelders DRMG, Gussenhoven R, Klein L, Jellema RK, Westerlaken RJJ, Hütten MC, Vermeulen J, Wassink G, Gunn AJ, Wolfs TGAM. Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers, and Therapeutics: Timing Is Key. *Cells.* 2010; 9: 1871.
80. Grevsen AK, Hviid CVB, Hansen AK, Hvas AM. The Role of Platelets in Premature Neonates with Intraventricular Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46: 366-378.
81. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: 397-403.
82. Razak A, Hussain A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* 2019.27;47: 478-489.
83. Liu G, Li ZG, Gao JS. Hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(4 Suppl): 50-53.
84. Wormer KC, Bauer A, Williford AE. Bishop Score. *StatPearls Publishing;* 2021 Jan. 2021; 9.

85. Hostinská E, Lubušký M, Huml K, Pilka R. [Original Bishop score with modifications]. *Ceska Gynekol.* 2016; 81: 426-430.
86. Laughon SK, Zhang J, Troendle J, Sun L, Reddy UM. Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 805-811.
87. Khandelwal R, Patel P, Pitre D, Sheth T, Maitra N. Comparison of Cervical Length Measured by Transvaginal Ultrasonography and Bishop Score in Predicting Response to Labor Induction. *J Obstet Gynaecol India.* 2018; 68: 51-57.
88. Newman RB, Goldenberg RL, Iams JD, Meis PJ, Mercer BM, Moawad AH, Thom E, Miodovnik M, Caritis SN, Dombrowski M. Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 508-15.
89. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 549-54.
90. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(3):859-67.
91. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 54-64.
92. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length $<$ or $=$ 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1458-67.
93. Chao AS, Chao A, Hsieh PC. Ultrasound assessment of cervical length in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008; 47: 291-5.
94. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 200-3.
95. Parra-Saavedra M, Gómez L, Barrero A, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38: 44-51.

96. Baños N, Julià C, Lorente N, Ferrero S, Cobo T, Gratacos E, Palacio M. Mid-Trimester Cervical Consistency Index and Cervical Length to Predict Spontaneous Preterm Birth in a High-Risk Population. *AJP Rep.* 2018; 8: e43-e50.
97. Pooransari P, Salehi F, Afrakhteh M, Mirzamoradi M, Gargari SS, Samani OG. Cervical consistency index is a valid predictor of preterm birth in low-risk pregnant women. *UnivMed.* 2018; 37: 150-158.
98. Rosen H, Stratulat V, Aviram A, Melamed N, Barrett J, Glanc P. Mid-trimester cervical consistency index measurement and prediction of preterm birth before 34 and 37 weeks in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 56: 626-628.
99. Migliorelli F, Rueda C, Angeles MA, Baños N, Posadas DE, Gratacós E, Palacio M. Cervical consistency index and risk of Cesarean delivery after induction of labor at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53: 798-803.
100. Wells PN, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface.* 2011; 8: 1521-49.
101. Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdom Imaging.* 2015; 40: 680-97.
102. Yamaguchi S, Kamei Y, Kozuma S, Taketani Y. Tissue elastography imaging of the uterine cervix during pregnancy. *J Med Ultrason (2001).* 2007; 34: 209-10.
103. Światkowska-Freund M, Preis K. Cervical elastography during pregnancy: clinical perspectives. *Int J Womens Health.* 2017; 9: 245-254.
104. Hernandez-Andrade E, Hassan SS, Ahn H, Korzeniewski SJ, Yeo L, Chaiworapongsa T, Romero R. Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41: 152-61.
105. Köbbing K, Fruscalzo A, Hammer K, Möllers M, Falkenberg M, Kwiecien R, Klockenbusch W, Schmitz R. Quantitative elastography of the uterine cervix as a predictor of preterm delivery. *J Perinatol.* 2014; 34: 774-80.
106. Fuchs T, Woytoń R, Pomorski M, Wiatrowski A, Slejman N, Tomiałowicz M, Florjański J, Milnerowicz-Nabzdyk E, Zimmer M. Sonoelastography of the uterine cervix as a new diagnostic tool of cervical assessment in pregnant women - preliminary report. *Ginekol Pol.* 2013; 84: 12-6.
107. Swiatkowska-Freund M, Traczyk-Łoś A, Preis K, Łukaszuk M, Zielińska K. Prognostic value of elastography in predicting premature delivery. *Ginekol Pol.* 2014; 85: 204-7.

108. Preis K, Świątkowska-Freund M, Pankrac Z. [Elastography in the examination of the uterine cervix before labor induction]. *Ginekol Pol.* 2010; 81: 757-61.
109. Pereira S, Frick AP, Poon LC, Zamprakou A, Nicolaides KH. Successful induction of labor: prediction by preinduction cervical length, angle of progression and cervical elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44: 468-75.
110. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2379-85.
111. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007; 357: 462-9.
112. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 218: 161-180.
113. Bomba-Opon DA, Kosińska-Kaczyńska K, Kosinski P, Węgrzyn P, Kaczyński B, Wielgoś M. Vaginal progesterone after tocolytic therapy in threatened preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 1156-9.
114. Martell B, Di Benedetti DB, Weiss H, et al. Screening and treatment for short cervical length in pregnancy: a physician survey in the United States. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297: 601-11.
115. Hartikainen-Sorri A-L, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 α hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1980; 56: 692-695.
116. Hauth JC, Gilstrap LC III, Brekken AL, Hauth JM. The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 146: 187-190
117. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, Varner M, Malone F, Iams JD, Mercer BM, Thorp J, Sorokin Y, Carpenter M, Lo J, Ramin S, Harper M, Anderson G. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med.* 2007; 357: 454-61.

118. Simcox R, Shennan A. Cervical cerclage in the prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007; 21: 831-42.
119. Berghella V, Seibel-Seamon J. Contemporary use of cervical cerclage. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50: 468-77.
120. Odibo AO, Berghella V, To MS, Rust OA, Althuisius SM, Nicolaides KH. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. *Am J Perinatol.* 2007;24: 55-60.
121. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 663-671
122. Groom KM, Shennan AH, Bennett PR. Ultrasound-indicated cervical cerclage: outcome depends on preoperative cervical length and presence of visible membranes at time of cerclage. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 445-9.
123. Pandey D, Pruthi Tandon N. Rescue Cervical Cerclage: Prevention of a Previabile Birth. *Cureus.* 2020; 12: e6994.
124. Hui AS, Lao TT, Ting YH, Leung TY. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix. *Lancet.* 2012; 380: 887.
125. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llurba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379: 1800-6.
126. Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2013; 30: 283-8.
127. Dang VQ, He YT, Pham HN, Trieu TT, Bui TQ, Vuong NT, Nguyen LM, Nguyen DT, Le TV, Li W, Le CH, Mol BW, Vuong LN. Effectiveness of cervical pessary compared to cervical cerclage with or without vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with twin pregnancies and a short cervix: study protocol for a two-by-two factorial randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2020; 10: e036587.
128. Lamont RF, Jørgensen JS. Safety and Efficacy of Tocolytics for the Treatment of Spontaneous Preterm Labour. *Curr Pharm Des.* 2019; 25: 577-592.

129. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 11: CD006169.
130. Patel SS, Ludmir J. Drugs for the Treatment and Prevention of Preterm Labor. *Clin Perinatol.* 2019;46: 159-172.
131. Tsatsaris V, Carbonne B, Cabrol D. Atosiban for preterm labour. *Drugs.* 2004; 64: 375-82.
132. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD002860.
133. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014: CD004352.
134. Haram K, Mortensen JH, Morrison JC. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28: 371-8.
135. Arikan I, Barut A, Harma M, Harma IM. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. *Gynecol Obstet Invest.* 2011; 72: 269-73.
136. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). *Perinatal Mortality 2008: United Kingdom.* CMACE: London.2010.
137. To M.S, Skentou C.A., Royston P., Yu C. K. H., Nicolaides K.H. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 362-7.
138. Drassinower D, Običan SG, Siddiq Z, Heller D, Gyamfi-Bannerman C, Friedman AM. Does the clinical presentation of a prior preterm birth predict risk in a subsequent pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Nov;213(5): 686.e1-7.
139. Di Renzo GC, Giardina I, Rosati A, Clerici G, Torricelli M, Petraglia F. Maternal risk factors for preterm birth: a country-based population analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159:342-6.
140. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:6 43 – 650.
141. Sherf Y, Sheiner E, Vardi IS, Sergienko R, Klein J, Bilenko N. Recurrence of Preterm Delivery in Women with a Family History of Preterm Delivery. *Am J Perinatol.* 2017; 34: 397-402.

142. Koire A, Chu DM, Aagaard K. Family history is a predictor of current preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021; 3: 100277.
143. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182: 465 – 472.
144. Aliyu MH, Lynch O, Saidu R, Alio AP, Marty PJ, Salihu HM. Intrauterine exposure to tobacco and risk of medically indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol*. 2010; 27: 405–410.
145. Tsai HJ, Liu X, Mestan K, Yu Y, Zhang S, Fang Y, Pearson C, Ortiz K, Zuckerman B, Bauchner H, Cerda S, Stubblefield PG, Xu X, Wang X. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphisms, and preterm delivery: new insights on GxE interactions and pathogenic pathways. *Hum Genet*. 2008; 123: 359- 69.
146. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017; 41: 387-391.
147. Manuck TA. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problem. *Semin Perinatol*. 2017; 41: 511-518.
148. Balchin I, Steer PJ. Race, prematurity and immaturity. *Early Hum Dev*. 2007; 83: 749-54.
149. Liu B, Xu G, Sun Y, Du Y, Gao R, Snetselaar LG, Santillan MK, Bao W. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 707-714.
150. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3: CD004905.
151. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018; 13: e0191002.
152. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA*. 1992; 268: 886–890.
153. Carolan M. Maternal age ≥ 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery*. 2013; 29: 479-89.

154. Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, Yang Y. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2019; 39: 74-81.
155. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 309-13.
156. Suhag A, Berghella V. Cervical cerclage. *Clin Obstet Gynecol.* 2014; 57: 557- 67.
157. Boelig R.C., Berghella V. Current options for mechanical prevention of preterm birth. *Semin Perinatol* 2017;41:452-460.ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014; 123: 372-379.
158. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38: 18-31.
159. Navathe R, Berghella V. Progesterone as a tocolytic agent for preterm labor: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016; 28: 464-469.
160. Benoist G. [Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2016; 45: 1346-1363.
161. Kolkman DG, Verhoeven CJ, Brinkhorst SJ, van der Post JA, Pajkrt E, Opmeer BC, Mol BW. The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. *Am J Perinatol.* 2013; 30: 625-30.
162. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.*2013 Jan31; 2013: CD007235.
163. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med.* 1996; 334: 567-72.

164. Woźniak S, Czuczwar P, Szkodziak P, Milart P, Woźniakowska E, Paszkowski T. Elastography in predicting preterm delivery in asymptomatic, low-risk women: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14:238.
165. Woźniak S, Czuczwar P, Szkodziak P, Wrona W, Paszkowski T. Elastography for predicting preterm delivery in patients with short cervical length at 18-22 weeks of gestation: a prospective observational study. *Ginekol Pol*. 2015; 86: 442-7.