

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi



ROZPRAWA DOKTORSKA

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

**„Zastosowanie amniotomii ciągłej w
przypadkach ciąż powikłanych
przedwczesnym odpływaniem płynu
owodniowego”**

lek. Przemysław Szadok

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szaflik

Łódź 2024

Pracę tę Matkom Polkom dedykuję

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY	6
1. WSTĘP	7
1.1. Rozpoznawanie	8
1.2 Częstość występowania	10
1.3 Etiologia.....	10
1.4 Następstwa.....	11
1.5 Postępowanie.....	13
2. CELE I ZAŁOŻENIA.....	18
3. MATERIAŁY I METODY.....	19
4. WYNIKI	28
5. DYSKUSJA	46
5.1 Główne wyniki/znaleziska	46
5.2 Wartość dowodów	47
5.3 Grupy badane oraz kryteria włączenia/wyłączenia	48
5.4 Farmakoterapia	56
5.5 Amnioinfuzja	61
5.6 Okres latencji oraz wyniki perinatalno-noworodkowe i matczyne.....	67
5.7 Wyniki noworodkowe:	73
5.8 Powikłania amnioinfuzji	83
6. WNIOSKI.....	87
7. STRESZCZENIE	88
8. SUMMARY.....	91
9. BIBLIOGRAFIA.....	94
10. WYKAZ TABEL, WYKRESÓW I ZDJĘĆ.....	101

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

AFI – *amniotic fluid index* – indeks płynu owodniowego

EBM - *evidence based medicine* - medycyna oparta na dowodach

FGR – *fetal growth restriction* – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania

FHR – *fetal heart rythm* – akcja serca płodu

FIRS – *fetal inflammatory response syndrome* – zespół płodowej odpowiedzi zapalnej

FNR – *false negative rate* – wyniki fałszywie negatywne

FPR – *false positive rate* – wyniki fałszywie pozytywne

HBD – *hebdomas* – tydzień ciąży

HELLP – akronim: *hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count* – hemoliza, podwyższone enzymy wątrobowe, spadek liczby płytek krwi

IGFBP1 - *insulin-like growth factor binding protein* - białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 1

IVH - *intraventricular hemorrhage* – krwawienia dokomorowe

KTG – kardiotokografia

MVP – *maximum vertical pocket* – maksymalna pionowa kieszonka płynowa

nCPAP – *neonatal continuous positive airway pressure* – urządzenie do ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych u noworodków

NEC - *necrotizing enterocolitis* – martwicze zapalenie jelit

PAMG -1 – *placental alpha microglobulin 1* – łożyskowa alfa mikroglobulina 1

PROM - *premature rupture of membranes* – przedwczesne pęknięcie błon płodowych

pPROM – *preterm premature rupture of membranes* – pęknięcie błon płodowych w ciąży niedonoszonej

SD – *standard deviation* – odchylenie standardowe

RDS – *respiratory distress syndrome* – zespół zaburzeń oddychania

WBC – *white blood cells* – białe krwinki

1. WSTĘP

Słowem wstępu...

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych w literaturze anglojęzycznej określane jako PROM – akronim słów: premature rupture of membranes to stan w którym dochodzi do przerwania ciągłości pęcherza owodniowego przed rozpoczęciem się akcji porodowej.

Patologia ta wikła około 10% ciąż i jest odpowiedzialna za jedną trzecią wszystkich przedwczesnych porodów – dotycząc ok. 120 000 ciąż w Stanach Zjednoczonych każdego roku.

Sytuacja ta za każdym razem komplikuje dalszy przebieg ciąży i obarczona jest podwyższonym ryzykiem powikłań zarówno dla ciężarnej, jak i płodu. Zagrożający lub dokonany poród przedwczesny wraz ze wszystkimi następstwami wcześniactwa to nieodłączne elementy złożonej problematyki tego zagadnienia. Skala problemu jest tym większa, im wcześniej dojdzie do odpłynięcia płynu owodniowego.

Dynamiczny rozwój perinatologii pozwala aktualnie skuteczniej rozpoznawać PROM oraz dokładniej monitorować rozwój ciąży dotkniętej tym powikłaniem. Niemniej brak jest dotychczas skutecznych metod leczenia – zarówno przyczynowego, jak i objawowego.

Wieloczynnikowa etiologia oraz złożoność patogenezy sprawiają, że wciąż poszukuje się możliwości profilaktyki i terapii przedwczesnego odpływania płynu owodniowego.

Zaburzenia w objętości płynu owodniowego o charakterze małowodzia i bezwodzia stanowią jedno z najpoważniejszych następstw przerwania ciągłości pęcherza owodniowego; zwłaszcza w przypadkach, w których to nie dochodzi do poronienia, czy też porodu i udaje się kontynuować ciążę.

Wielkie nadzieje związane z możliwościami terapii wewnątrzmacicznej opartej na uzupełnianiu odpływającego płynu owodniowego stanowiły motywację do powstania niniejszej pracy badawczej.

Wcześniej przytoczona definicja odnosi się do ogółu przypadków. Z klinicznego punktu widzenia podstawowy podział PROM wyróżnia przerwanie ciągłości błon płodowych:

- przed rozpoczęciem porodu w ciąży donoszonej,
- przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży.

Ta druga sytuacja określana jest jako przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży niedonoszonej (*pretermPROM* - pPROM) [1]. Jak wspomniano na początku rozdziału to wiek ciążowy jest jedną z głównych determinant postępowania. O ile w ciąży donoszonej algorytmy koncentrują się głównie na wyborze optymalnego czasu oraz drogi rozwiązania (w tym metodach preindukcji lub indukcji) tak w przypadkach pPROM próżno szukać jednoznacznego stanowiska i wypracowanych schematów działania.

1.1. Rozpoznawanie

Niezależnie od tego czy mamy do czynienia z pPROM, czy PROM podstawową i zarazem kluczową kwestią pozostaje diagnoza. To prawidłowe rozpoznanie rozpoczyna dalszy proces diagnostyczny – terapeutyczny. Identyfikacja tej patologii odbywa się za pomocą:

- badania podmiotowego – wywiadu,
- badania przedmiotowego – położniczego,
- badań dodatkowych - zarówno nieswoistych, jak i swoistych.

Dane z wywiadu mogące wskazywać na odpływanie płynu owodniowego to najczęściej zmoczenie bielizny lub stale utrzymujące się uczucie wilgoci towarzyszące sączeniu wód. Choć mało wiarygodne, badanie podmiotowe pozwala wysunąć podejrzenie i rozszerzyć diagnostykę. Pomocne bywa użycie ultrasonografii celem potwierdzenia zmniejszonej ilości wód płodowych na skutek ich ubywania. Jednoznaczną diagnozę – objaw uznawany za patognomoniczny stanowi wynik badania położniczego pod postacią stwierdzenia płynu owodniowego wyciekającego z kanału szyjki macicy podczas badania we wziernikach [2].

Inne testy znajdujące zastosowanie w diagnostyce:

- krystalizacja w rozmazie wydzieliny pochwowej: rozmaz wydzieliny pobranej z tylnego sklepienia pochwy w badaniu mikroskopowym przypominający liść paproci (krystalizacja soli i białek zawartych w płynie owodniowym),
- test nitrazynowy: ocena pH wydzieliny pobranej z tylnego sklepienia pochwy, $\text{pH} > 7$ (zmiana zabarwienia wskaźnika na kolor niebieski),
- oznaczenie łożyskowej alfa – mikroglobuliny 1 (PAMG-1, *placental alpha microglobulin 1*): zdecydowanie wyższa zawartość substancji w płynie owodniowym niż w wydzielinie pochwowej (ocena metodą immunochromatograficzną),
- oznaczenie białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGFBP1 – *insulin-like growth factor-binding protein 1*): zdecydowanie wyższa zawartość substancji w płynie owodniowym niż w wydzielinie pochwowej (ocena metodą immunochromatograficzną),
- oznaczenie fibronektyny płodowej: metoda nieswoista znajdująca zastosowanie w celu wykluczenia PROM na podstawie wyniku ujemnego; wykazująca również użyteczność w przewidywaniu wystąpienia porodu przedwczesnego,
- wkładka z paskiem polimerowym: reaktywna część wkładki pozwala na wykrywanie płynu owodniowego,
- wstrzyknięcie barwnika do płynu owodniowego: zastosowanie błękitu Evansa, indygokarminu, fluoresceiny (badanie potwierdzające dla przypadków wysoce wątpliwych i wczesnego wieku ciążowego).

Metody te różnią się znacząco między sobą pod względem parametrów statystycznych takich jak: swoistość, czułość, wartość predykcyjna – fałszywie dodatnia (FPR) i fałszywie ujemna (FNR) oraz poziomu trudności i kosztu wykonania. Testy te znajdują zastosowanie przede wszystkim w przypadkach wątpliwych, a także jako metody potwierdzające lub wykluczające rozpoznanie pierwotne [3, 4, 5].

1.2 Częstość występowania

Częstość występowania przedwczesnego odpłynięcia płynu owodniowego jest zdecydowanie zróżnicowana w zależności od wieku ciążowego i prezentuje się następująco:

- <1% do 24. tygodnia ciąży,
- od 1 do 3% między 24. a 33. tygodniem ciąży,
- od 3 do 5% między 34. a 36. tygodniem ciąży,
- około 10% w przypadku ciąży donoszonej.

Jednocześnie warto podkreślić, że z pPROM związanych jest około 25-30% porodów przedwczesnych.

1.3 Etiologia

Złożona i wieloczynnikowa etiologia przedwczesnego odpływania płynu owodniowego nadal jest niewyjaśniona oraz stanowi przedmiot badań. Różne teorie próbujące dowodzić przyczyn wystąpienia tego schorzenia - którym poświęcone zostały całe monografie, wykraczają znacznie poza tematykę niniejszej pracy naukowej. Niemniej warto przytoczyć najważniejsze:

1. zakażenie przestrzeni kosmówkowo – owodniowej,
2. zmniejszenia zawartości/degeneracja kolagenu – składowej błon płodowych,
3. miejscowe ubytki ciągłości błon płodowych,
4. nadmierne rozciągnięcie macicy i błon płodowych,
5. zaprogramowana apoptoza komórek owodni [6].

Wiele prac dotyczących tematu dowodzi związku między zakażeniem, a przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Przyczyna ta ma najwięcej potwierdzeń w literaturze: zarówno w wynikach badań mikrobiologicznych płynu owodniowego, jak i ocenie histopatologicznej popłodu – pod kątem zmian zapalnych. Bez wątpienia zarówno infekcja, jak i sama kolonizacja drobnoustrojami dolnych dróg rodnych są znamienne częstsze i wymieniane jako jedna z głównych przyczyn wystąpienia PROM. Stan zapalny związany z produkcją fosfolipaz i stymulacją produkcji prostaglandyn jest

powodem vzniecenia przedwczesnej czynności skurczowej macicy, a odpowiedź immunologiczna potencjalizująca syntezę oraz wyrzut mediatorów zapalenia – w tym metaloproteinaz, to czynnik sprawczy osłabienia struktury błon płodowych. W efekcie dochodzi do przerwania ciągłości błon płodowych i odpływania płynu owodniowego [7].

Nie sposób pominąć przyczyn jatrogennych. Każda z procedur prowadzonych w obrębie macicy ciężarnej z mniejszym lub większym ryzykiem związana jest z możliwością wystąpienia powikłania pod postacią odpłynięcia płynu owodniowego. Tyczy się to zwłaszcza procedur przeprowadzanych z przerwaniem ciągłości błon płodowych takich, jak amniopunkcja czy fetoskopia.

Podsumowując należy zauważyć, że pomimo znanych powszechnie czynników ryzyka, zdecydowana większość przypadków PROM dotyka „zdrowych” ciężarnych - bez współistnienia wyżej wymienionych obciążeń [8].

1.4 Następstwa

Następstwa przedwczesnego odpływania płynu owodniowego niosą ze sobą ryzyko skorelowane odwrotnie proporcjonalnie do wieku ciążowego w momencie wystąpienia PROM. To też determinuje stworzenie klasyfikacji uwzględniającej pPROM w wieku ciążowym $16 + 0/7 - 23/24 + 6/7$ hbd – czyli przed osiągnięciem przez płód zdolności do przeżycia poza łonem matki, inaczej nazywane środkowotrymestralnym lub bardzo wczesnym pPROM.

Zagadnienie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych z następowym odpływaniem płynu owodniowego to niestety cała gama powikłań z tym związanych:

- a) poród przedwczesny – zarówno zagrażający, jak i dokonany. W przypadku odpłynięcia płynu owodniowego w blisko połowie przypadków do porodu dochodzi w ciągu pierwszych 24 godzin. W perspektywie kolejnych 7 dni poród dokona się w 80-90% przypadków. Pewna zmienność dotycząca okresu latencji ma związek z wiekiem ciążowym i jest nieco dłuższa (ok. 9 dni) w przypadkach pPROM poniżej 29hbd. W przypadkach wieku ciążowego > 30 tygodnia ciąży w chwili pęknięcia błon płodowych czas do porodu zwykle nie przekracza 72 godzin. To właśnie poród przedwczesny i wcześniactwo - w tym

skrajne, wraz ze wszystkimi następstwami stanowi o statystyce dotyczącej zgonów i powikłań okołoporodowych. Poddając ocenie dostępne wyniki badań: im niższy wiek ciążowy, tym ryzyko nieprawidłowości staje się wyższe [1].

- b) powikłania u noworodków – do najważniejszych patologii zaliczamy:
1. zespół zaburzeń oddychania (*respiratory distress syndrome* - RDS),
 2. krwawienia dokomorowe w ośrodkowym układzie nerwowym (*intraventricular hemorrhage* - IVH),
 3. martwicze zapalenie jelit (*necrotizing enterocolitis* – NEC),
 4. hipoplazja płuc – jako następstwo zmian ciśnienia płynu owodniowego oraz odpływu płynu płucnego w kanalikowym okresie rozwoju,
 5. deformacje – wynikające z ucisku mięśnia macicy na rosnący płód w przypadku przedwczesnego odpływania płynu owodniowego z towarzyszącym mało- lub bezwodziem.

Wymienione jednostki chorobowe to przede wszystkim efekt niedojrzałości narządowej w chwili porodu, niemniej pewne powikłania są bardziej swoiste dla noworodków z ciąż powikłanych PROM. Związek taki wykazano w przypadkach leukomalacji okołokomorowej oraz degeneracji istoty białej mózgu ze względu na potencjalne działanie czynników infekcyjnych i mediatorów stanu zapalnego towarzyszących przedwczesnemu pęknięciu błon płodowych [9, 10].

- c) zakażenia – problem dotyczący zarówno ciężarnych, jak i noworodków. W przypadku matek najczęściej stwierdza się: zapalenie błon płodowych, zapalenie błony śluzowej trzonu macicy oraz sepsę: mogącą wkląć wyżej wymienione. Statystycznie stan zapalny błon płodowych i łożyska dotyczy 3-15% ciąż z PROM, przy czym te groźne dla zdrowia i życia powikłania są rzadkie. Ciężkie zakażenia u noworodków stwierdza się w ok. 5% przypadków przedwczesnego odpływania płynu owodniowego, jednak ryzyko to rośnie 3, a nawet 4- krotnie w sytuacji stwierdzenia stanu zapalnego błon płodowych - tu warto zaznaczyć możliwość rozwinięcia się infekcji płodowej jeszcze w

stadium asymptomatycznym chorioamnionitis! Dodatkowo należy podkreślić, że do powikłań związanych z rozwojem układu oddechowego i nerwowego noworodka również może dojść przy braku objawów klinicznych zapalenia błon płodowych.

- d) inne – jak: przedwczesne oddzielenie się łożyska, wypadnięcie pępowiny, czy też zespół ucisku sznura pępowinowego mogący prowadzić do zgonu wewnątrzmacicznego włącznie.

Podkreślenia wymaga ocena następstw odległych. U blisko 75% dzieci urodzonych z ciąż powikłanych PROM w II trymestrze nie rozwiną się powikłania neurologiczne. Z drugiej zaś strony częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego w przypadkach przedwczesnego pęknięcia błon płodowych w ciąży niedonoszonej sięga 10% [11].

1.5 Postępowanie

Pojawia się pytanie, czy mamy metody profilaktyczne lub terapeutyczne w przypadkach występowania PROM, zwłaszcza w ciąży niedonoszonej? Temat ten jest nadal szeroko dyskutowany i opracowywany naukowo.

Po przeanalizowaniu całości sytuacji klinicznej można i należy dokonać pewno rodzaju poradnictwa zarówno przed, jak i śródciążowego. Szczególnie dotyczy się to kobiet z wywiadem pPROM w poprzedniej ciąży, ponieważ w sytuacjach w których wystąpiło przedwczesne pęknięcie błon płodowych istnieje obciążenie 15 – 20% ryzykiem nawrotu w ciąży kolejnej.

W przypadku pPROM należy przedstawić ciężarnej pełną informację dotyczącą planowanego postępowania, w tym: algorytmu diagnostyczno – terapeutycznego, rokowania, możliwych powikłań i oczekiwanych wyników – zwłaszcza noworodkowych.

Brak leczenia przyczynowego powoduje konieczność poszukiwania metod terapii objawowej, minimalizującej ryzyko porodu przedwczesnego i konsekwencji związanych z brakiem dojrzałości płodu oraz następstw długotrwałych zaburzeń ilości płynu

owodniowego – małowodzia i bezwodzia. Podstawową miarą skuteczności takiego postępowania stał się okres latencji: czas od odpłynięcia płynu owodniowego do porodu; który to udaje się wydłużyć dzięki pewnym interwencjom.

Wiek ciążowy (tyg.)	Średni okres latencji	Poród		
		<48 h	<7 dni	<14 dni
<24. ⁺⁰	7 dni	20%	40–50%	70%
24. ⁺⁰ –33. ⁺⁶	3–6 dni	50%	70–80%	90%
34. ⁺⁰ –36. ⁺⁶	24 h	70–80%	90%	>95%

Tabela 1 Okresy latencji w zależności od wieku ciążowego w momencie wystąpienia PROM (wg Schucker)

Opis wszystkich możliwych schematów postępowania wraz kryteriami kwalifikacji i szczegółami stosowania leków i procedur wykracza znacząco poza tematykę tego opracowania, zatem uwagę skupiono na sytuacji przedwczesnego pęknięcia błon płodowych w ciąży niedonoszonej przed 24hbd.

Dramatyczna sytuacja, w której do przerywania ciągłości błon płodowych dochodzi przed ukończeniem 23/24 tygodnia ciąży jest wyjątkowym powikłaniem. Częstość występowania na poziomie ok. 0,6%, brak arbitralnie ustalonej definicji zdolności płodu do życia poza łonem matki oraz znaczący wpływ na wskaźniki chorobowości i umieralności noworodków pozwalają uznać to schorzenie za priorytetowo znaczące [9].

Dane dotyczące przeżywalności noworodków z ciąż powikłanych wczesnym pPROM są zróżnicowane i oscylują w przedziale 20-70% [11, 12, 13].

Warty uwagi jest fakt, że u około 14% PacjenteK dochodzi do samoistnego zatrzymania się odpływania płynu owodniowego w przypadkach, gdy do pęknięcia błon płodowych doszło w II trymestrze. Najprawdopodobniej dzieje się tak w skutek ponownego zamknięcia ubytku w błonach płodowych w niepoznanym dotąd mechanizmie, a wyniki położnicze są porównywalne do tych z ciąż o przebiegu fizjologicznym [14].

W przypadku utrzymywania się przedwczesnego odpływania płynu owodniowego opcje terapeutyczne obejmują:

- poród,
- postępowanie zachowawcze.

Rozwiązanie ciąży powinno być rozważane nawet w przypadkach nieosiągnięcia przez płód dojrzałości wystarczającej do życia pozamacicznego. Poniżej prezentowane są wskazania do aktywnej formy postępowania:

1. zgon wewnątrzmaciczny płodu,
2. samoistne rozpoczęcie się porodu,
3. zakażenie – u ciężarnej i/lub u płodu,
4. położnicze wskazania do rozwiązania ciąży: związane (np. przedwczesne oddzielanie się łożyska prawidłowo usadowionego) lub niezwiązane z PROM (np. rzucawka),
5. wola ciężarnej dotycząca przerwania ciąży (wskazanie zależne od regulacji prawnych).

W wymienionych przypadkach zastosowanie znajdują metody preindukcji oraz indukcji poronienia/porodu.

Alternatywą – przy braku czynników wykluczających (patrz: wyżej) jest postępowanie zachowawcze. Przy założeniu, że brak jest dotychczas wiarygodnych doniesień co do skuteczności ich zastosowania:

- kortykosteroidy,
- siarczan magnezu ($MgSO_4$),
- antybiotyki.

Podobnie rzecz ma się w kwestii stosowania tokolizy w przypadkach przedwczesnego pęknięcia błon płodowych przez osiągnięciem przez płód zdolności do przeżycia.

Wybierając postępowanie zachowawcze zawsze należy w pierwszej kolejności ocenić korzyści i ewentualne ryzyko; należy porównawczo odnieść się do wyników noworodkowych spodziewanych w przypadku decyzji o przeprowadzeniu porodu.

Dane sugerujące korzyści z aktywnego postępowania obejmującego jakiekolwiek interwencje dotyczą pPROM po skończonym 23 tygodniu ciąży. Zatem mamy do

czynienia z pewną „szarą strefą”, która to nadal nie wpisuje się jednoznacznie w żaden z dostępnych algorytmów.

Do sytuacji wyjątkowych zalicza się wystąpienie pPROM z przyczyn jatrogennych. Jeśli do odpłynięcia płynu owodniowego dojdzie w konsekwencji wykonania zabiegu nakłucia worka owodniowego korzystne wyniki postępowania zachowawczego są ponadprzeciętnie dobre i zachęcają do forowania tej alternatywy terapeutycznej. W tym przypadku przeżycie okołoporodowe dotyczy ponad 90% noworodków i jest to wynik zdecydowanie lepszy niż w przypadku pPROM o innej etiologii [15].

Za jeden z głównych problemów patologii pod postacią przerwania ciągłości błon płodowych jest zaburzona ilość płynu owodniowego, o czym wspomniano już kilkakrotnie. Wystąpienie małowodzia w badaniu ultrasonograficznym: maksymalna kieszeń płynowa (MVP – *maximum vertical pocket*) <2cm i/lub wskaźnik płynu owodniowego (AFI – *amniotic fluid index*) <5cm stanowi niezależny czynnik niekorzystny rokowniczo.

Występowanie zmniejszonej ilości płynu owodniowego przekłada się na:

1. krótszy okres latencji,
2. częstsze występowanie hipoplazji płuc,
3. częstsze powikłania zapalne dotyczące błon płodowych oraz łożyska,
4. wyższą umieralność okołoporodową płodów i noworodków.

Jednocześnie utrzymująca się pierwotnie lub w wyniku reakumulacji prawidłowa ilość wód płodowych koreluje z poprawą w zakresie wskaźników przeżywalności okołoporodowej do blisko 90% oraz lepszym rokowaniem dotyczącym odległych następstw neurologicznych [16, 17].

Kontrowersyjne zagadnienie terapii wewnątrzmacicznej jest nadal eksplorowanym przez perinatologów tematem. Odnalezienie bezpiecznej i skutecznej metody leczenia przyczynowego stanowi wciąż wyzwanie i pole dla nowych osiągnięć.

Literatura tematu wiarygodnie opisuje dwie metody terapii wewnątrzmacicznej znajdujące zastosowanie w przypadkach pPROM:

1. Zamykanie/ przywracanie ciągłości błon płodowych:

Procedury mające na celu zamknięcie ubytku lub ubytków z zabezpieczeniem przez dalszym odpływaniem płynu owodniowego [18]. Dotychczas opracowano i przebadano kilka technik umożliwiających takie działania:

- a) iniekcje doowodniowe preparatów krioprecypitatu i płytek krwi,
- b) fetoskopowa koagulacja,
- c) zamknięcie kanału szyjki macicy za pomocą środków fibrynowych o działaniu uszczelniającym.

Jednakże działania te nie zostały poparte dużymi badaniami klinicznymi i ich zastosowanie ograniczone było w zdecydowanej większości do odpływania płynu owodniowego typu jatrogennego – o innej etiologii i zdecydowanie lepszym rokowaniu wstępnym od typu samoistnego [19, 20, 21].

2. Amnioinfuzja:

Zabieg polegający na podawaniu doowodniowo „sztucznego płynu owodniowego”.

Celowość tego typu procedury tłumaczy się:

- zwiększeniem objętości płynu owodniowego,
- zredukowaniem częstości hipoplazji płuc u noworodków,
- wydłużeniem okresu od przedwczesnego pęknięcia błon płodowych do porodu,
- poprawą wyników ciążowych.

Dostępne publikacje nie pozwalają wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Dotychczas przeprowadzone badania to w zdecydowanej większości analizy o charakterze pro- lub retrospektywnym bez randomizacji [22].

Ze względu na całość przeanalizowanej literatury tematu oraz dowody na możliwość skutecznego przeprowadzenia tego typu procedury zdecydowano o powstaniu niniejszego projektu badawczego – w ramach swego rodzaju projektu pilotażowego i każdorazowo z uzyskaniem szerokiej świadomej zgody pacjentki.

2. CELE I ZAŁOŻENIA

Główny cel pracy stanowi porównanie dwóch grup: badanej (z zastosowaniem terapii) oraz kontrolnej (postępowanie zachowawcze) w zakresie wybranych parametrów dotyczących przebiegu ciąży oraz noworodków w przypadkach przedwczesnego odpływania płynu owodniowego w wieku ciążowym pomiędzy 16+0 a 24+6 hbd.

Autor niniejszej pracy zadał następujące pytania badawcze:

1. Czy średni wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego różnił się statystycznie w obu grupach?
2. Czy średni wiek ciążowy w momencie porodu różnił się statystycznie w obu grupach?
3. Czy średni czas trwania ciąży (okres latencji) po odpłynięciu płynu owodniowego różnił się statystycznie w obu grupach?
4. Czy średnia wartość pH gazometrii krwi pępowinowej różniła się statystycznie w obu grupach?
5. Czy średnia wartość poporodowej oceny noworodków w skali Apgar różniła się statystycznie w obu grupach?
6. Czy istnieje zróżnicowanie w częstości występowania zgonu wewnątrzmacicznego/okołoporodowego w obu grupach?
7. Czy obie grupy różnią się częstością występowania najczęstszych powikłań noworodkowych?

Za cel drugorzędowy Autor postawił sobie próbę odnalezienia ewentualnie występujących zależności oraz korelacji w uzyskanych wynikach analizy statystycznej.

3. MATERIAŁY I METODY

Badanie prowadzono retrospektywnie analizując dokumentację z okresu 4-letniego (lata 2018 – 2022). W tym celu dokonano oceny historii zdrowia i choroby PacjenteK ciężarnych oraz Ich noworodków hospitalizowanych w dwóch polskich ośrodkach III stopnia referencyjności położniczej:

- Klinika Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi – grupa badana;
- Specjalistyczny Szpital Ginekologiczno-Położniczy im. E. Biernackiego w Wałbrzychu – grupa kontrolna.

Za zgodą Organów Kierujących uzyskano dostęp do dokumentacji medycznej w wersji papierowej oraz elektronicznej, z pełnym zachowaniem anonimowości oraz poszanowaniem zasad ochrony danych osobowych. Ze względu na charakter przeprowadzanej procedury badawczej niemożliwością było wykonanie randomizacji oraz zaślepienie prób.

Celem wyłonienia grup: badanej oraz kontrolnej stosowano kryteria włączenia oraz wyłączenia, co jednocześnie pozwoliło na optymalnie jednorodny rozkład grup stanowiący podstawę do analizy porównawczej w zakresie wybranych parametrów matczynych i płodowo - noworodkowych.

➤ Kryteria **włączenia**:

1. ciąża **pojedyncza**,
2. dotychczasowy przebieg ciąży **fizjologiczny**,
3. wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego: **16 + 0/7 – 24 + 6/7** tygodni ciąży,
4. **małowodzie/bezwodzie** stwierdzone na podstawie badania ultrasonograficznego (kryteria: MVP < 2cm/ AFI < 5cm),
5. okres od momentu rozpoznania pęknięcia błon płodowych do czasu hospitalizacji/włączenia terapii: do **7 dni**.

➤ Kryteria **wyłączenia**:

1. ciąża **mnoży**,
2. **choroby wnikające** przebieg ciąży i/lub **nieprawidłowości** dotyczące **płodów** (zaburzenia chromosomalne, letalne wady etc.),
3. wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego **< 16 + 0/7** i **> 24 + 6/7**,
4. okres odpływania **dłuższy niż 7 dni** w momencie kwalifikacji do procedury,
5. **prawidłowa ilość płynu owodniowego** stwierdzana w badaniu ultrasonograficznym (kryteria MVP > 2cm/ AFI > 5cm),
6. zaistnienie **pilnych wskazań do ukończenia ciąży** (w tym: pozapłodniczych) – ze szczególnym uwzględnieniem wystąpienia objawów klinicznych/markerów zakażenia wewnątrzmacicznego.

Ze względu na dwuśrodkowy charakter badań kwalifikacja odbywała się niezależnie do grup:

- **grupa badana** – Pacjentki, którym zaproponowano, a następnie po uzyskaniu świadomej, doinformowanej zgody wykonano procedurę terapii wewnątrzmacicznej pod postacią ciągłej amnioinfuzji: **45** Pacjenteł,
- **grupa kontrolna** – Pacjentki poddane terapii zachowawczej z zastosowaniem postępowania bazującego na medycynie opartej na dowodach naukowych: **50** Pacjenteł.

Łącznie w projekcie badawczym uczestniczyło **95** pacjentek oraz taka sama liczba **95** płodów/nororodków.

W obu grupach prowadzono antybiotykoterapię – w oparciu o schemat uznany za optymalny dla przypadków powikłanych przedwczesnym odpłynięciem płynu owodniowego:

- ampicylina w dawce 2g, co 6 godzin, dożylnie,
- erytromycyna w dawce 300 mg, co 6 godzin, dożylnie.

Leczenie parenteralne utrzymywano przez 48 godzin, a następnie kontynuowano w myśl terapii sekwencyjnej doustnie:

- erytromycyna w dawce 250mg, co 6 godzin - do 7 dni.

Ewentualną modyfikację lub decyzję o przedłużeniu antybiotykoterapii podejmowano na podstawie wyników badań mikrobiologicznych wymazów z wód płodowych lub kanału szyjki macicy.

Analogicznie dla obu grup profilaktyczny kurs sterydoterapii dotyczył wszystkich pacjentek po skończonym 24 tygodniu ciąży – z uwzględnieniem przeciwwskazań. Stosowano schematy aktualnie obowiązujące:

- betametazon w dawce 12mg, domięśniowo, co 24 godziny,
lub
- deksametazon w dawce 6mg, domięśniowo, co 12 godzin.

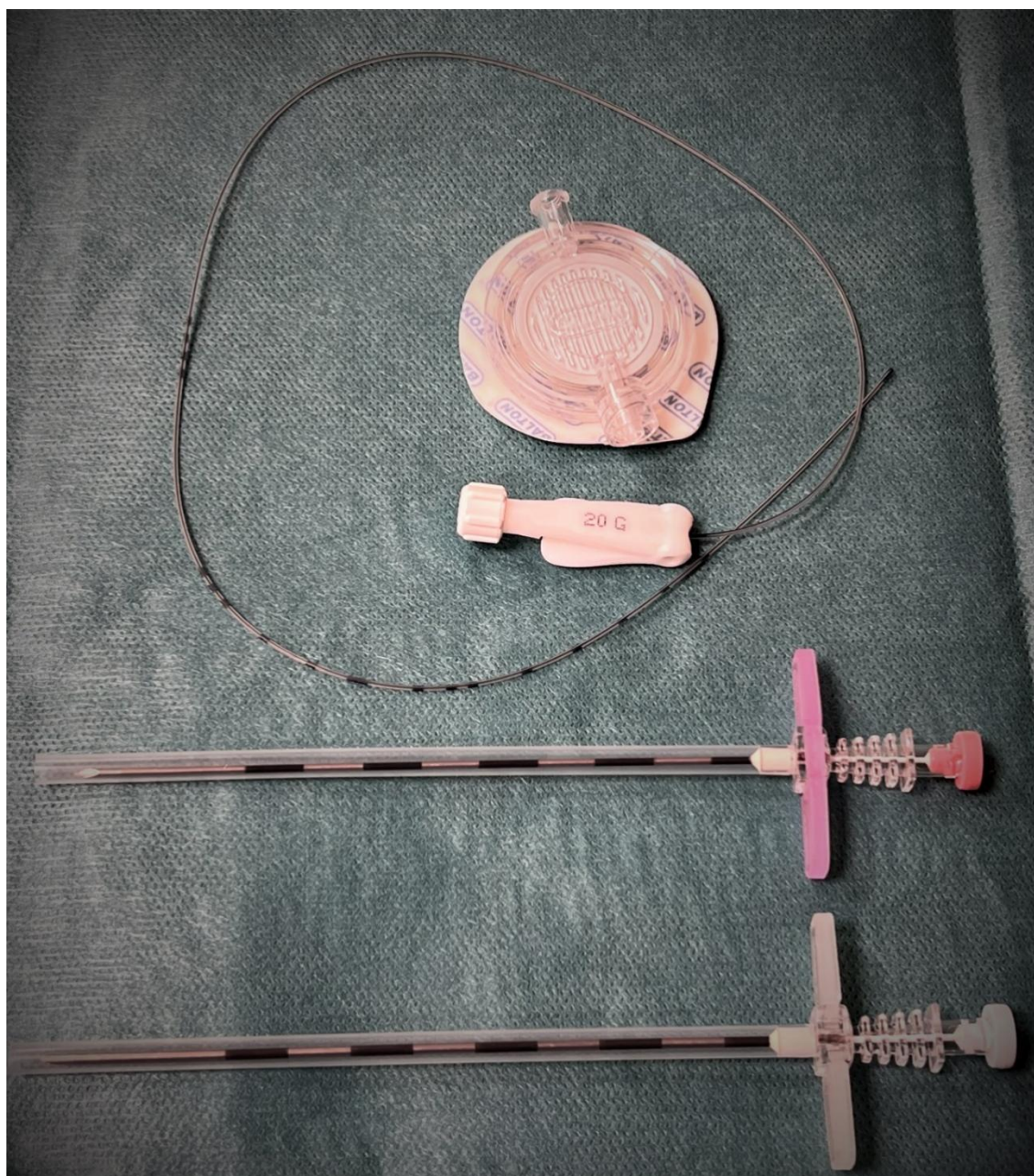
Pełny cykl sterydoterapii w obu przypadkach trwał 48 godzin.

Również ewentualna neuroprotekcja wlewem dożylnym siarczanu magnezu obejmowała wybrane pacjentki z obu grup ze wskazaniami do tego rodzaju działania (wiek ciążowy od 24 do 32 tygodnia ciąży w okresie bezpośrednio poprzedzającym poród).

Tokolizę – hamowanie przedwczesnej czynności skurczowej z zastosowaniem fenoterolu (preparat o działaniu betamimetycznym) lub atosibanu (antagonista receptora oksytocynowego) drogą dożylną stosowano w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego – w obu grupach. Za wskazania przyjęto zgodnie z literaturą tematu: czas transportu do ośrodka referencyjnego oraz 48 - godzinny okres prowadzenia sterydoterapii.

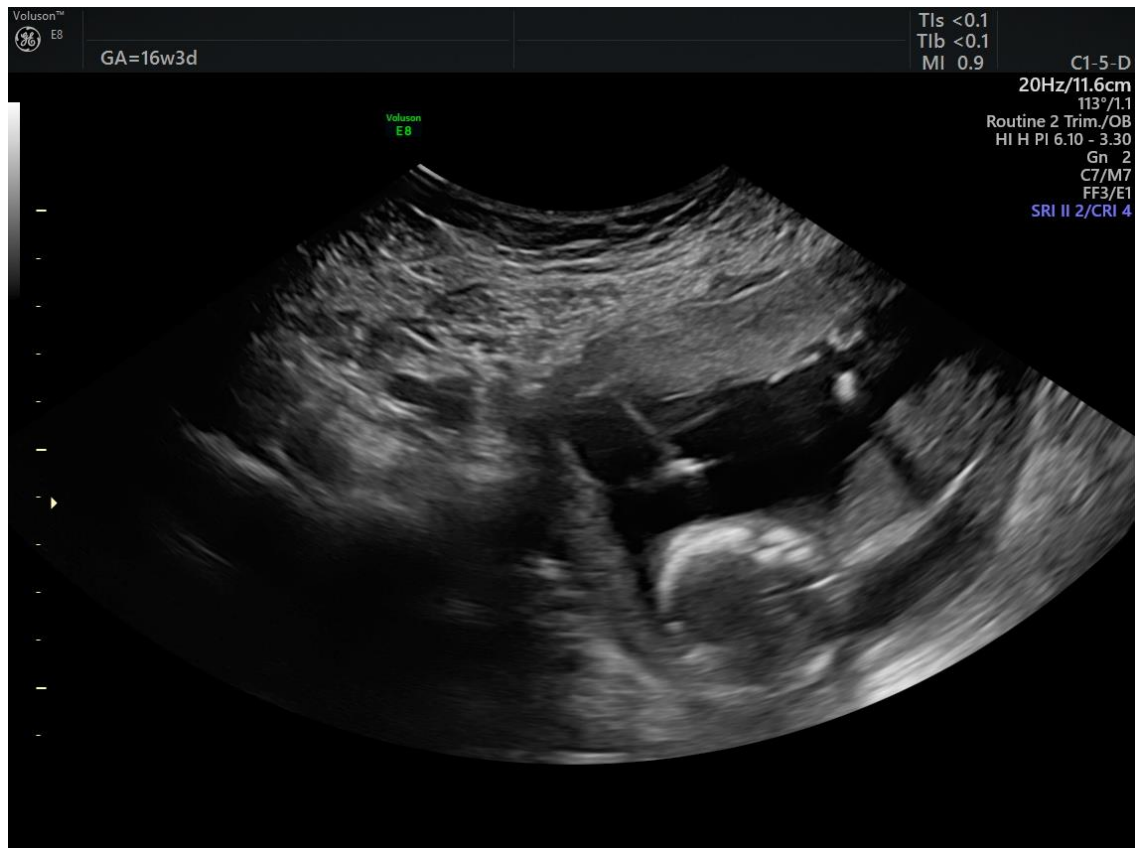
Ponadto niezależnie od przynależności do grupy badanej lub kontrolnej w okresie okołoporodowym prowadzono profilaktykę antybiotykową zakażeń noworodków paciorkowcami beta – hemolizującymi zgodnie z przyjętymi zaleceniami.

Grupa badana, jak wspomniano poddawana była postępowaniu aktywnemu rozumianemu jako terapia wewnątrzmaciczna. Każdorazowo wykonanie procedury było u każdej z pacjentek poprzedzone uzyskaniem świadomej, doinformowanej zgody – zarówno w formie ustnej, jak i pisemnej. W grupie tej, po wstępnej kwalifikacji wykonywano pod kontrolą USG założenie cewnika doowodniowego. Używano gotowych zestawów zawierających: igłę o rozmiarze 16 lub 18G oraz cewnika o rozmiarze 20G wraz z filtrem (Zdjęcie 1).



Zdjęcie 1 Zestaw do amniocentazy ciążowej. Materiał własny Autora

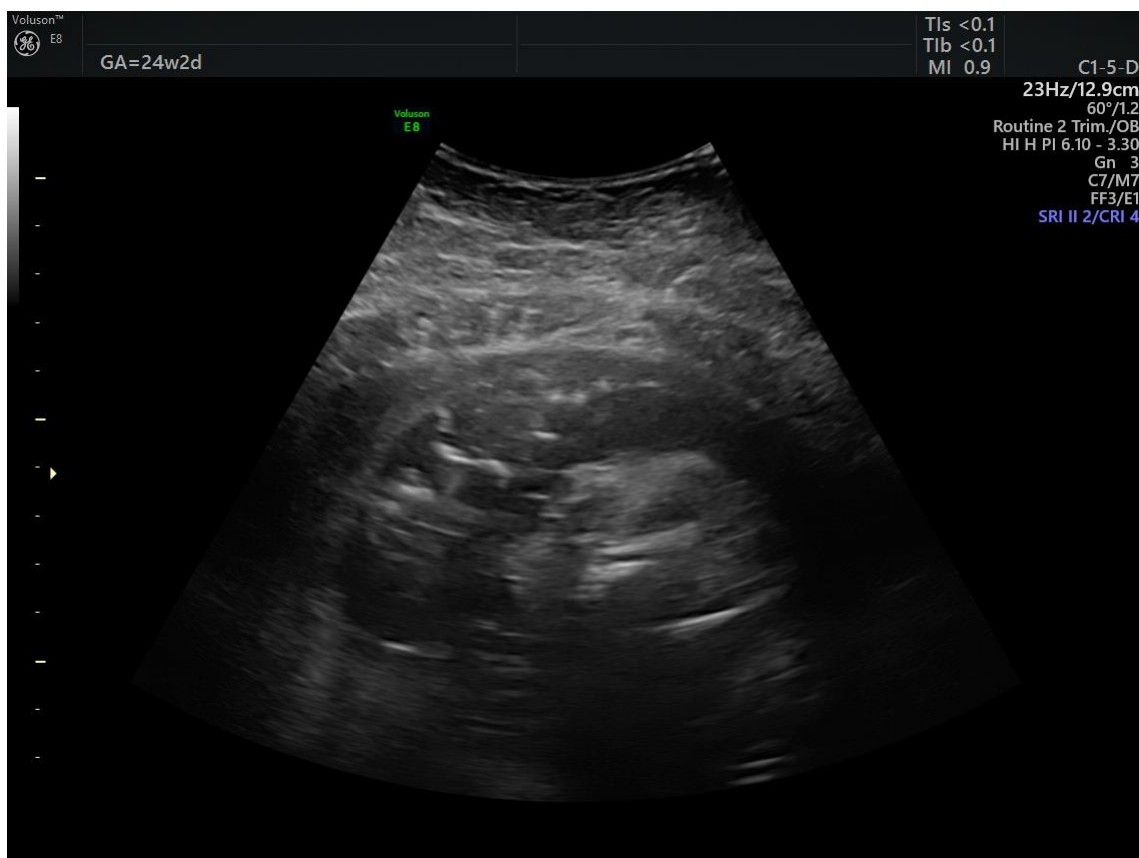
Po przeprowadzeniu amniocentezy wykonywano próbną aspirację pozostałego w worku owodniowym płynu owodniowego oraz podawano około 5ml medium celem potwierdzenia prawidłowego położenia igły (Zdjęcie 2). Charakterystyczna „chmura” ze wzburzonego płynu owodniowego widoczna podczas badania USG stanowiła dodatkowy marker identyfikujący lokalizację podawanej treści (Zdjęcie 3 i 4).



Zdjęcie 2 Kontrola prawidłowego położenia igły. Materiał własny Autora



Zdjęcie 3: „Chmura” wzburzonego płynu owodniowego (I). Materiał własny Autora



Zdjęcie 4 „Chmura” wzburzonego płynu owodniowego (II). Materiał własny Autora

Następnie podawano od 150-300ml roztworu 0,9% chlorku sodu (NaCl); objętość ta zależna była od wieku ciążowego w momencie wykonywania procedury. Uśredniając, przyjęto wzór:

wiek ciążowy (liczony w tygodniach ciąży) x 10ml

W powyższy sposób ustalano dawkę dobową podawanego płynu. Dla przykładu w ciąży 22 tygodniowej podawano: $22 \times 10\text{ml} = 220\text{ml}$ na dobę. Podanie odbywało się w sposób ciągły z użyciem pomp infuzyjnych przez pozostawiony i ufiksowany za pomocą opatrunku na skórze brzucha pacjentki - port (Zdjęcie 5).



Zdjęcie 5 Obraz cewnika z filtrem po założeniu. Materiał własny Autora.

Pacjentki z obu grup były hospitalizowane do momentu rozwiązania. Nadzór nad dobrostanem płodów prowadzony był w sposób analogicznych i uzależniony od wieku ciążowego - seryjne badania ultrasonograficzne wraz z oceną przepływów w badaniu USG Doppler oraz na późniejszych etapach ciąży (od 22 - 24hbd) za pomocą KTG NST.

Z dostępnego materiału wybrano parametry podlegające ocenie i mogące stanowić podstawę do wykonanie analizy porównawczej obu grup.

Oceniano:

1. wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego,
2. wiek ciążowy w momencie porodu,
3. czas trwania ciąży po odpłynięciu płynu owodniowego do czasu porodu (okres latencji),
4. wartość pH gazometrii krwi pępowinowej – pobranej po porodzie,
5. punktację noworodków w oparciu o skalę Apgar,
6. częstość występowania zgonu wewnątrzmacicznego/okołoporodowego u płodów/novorodków,
7. częstość występowania najczęstszych powikłań u noworodków:
 - zespół zaburzeń oddychania (definiowany jako zespół objawów: sinica, przyspieszenie oddechu > 60 na minutę, postękiwanie z widocznym użyciem dodatkowych mięśni oddechowych w czasie do 28 dnia życia),
 - hipoplazja płuc (rozumiana jako bronchopulmonary dysplasia – zahamowanie procesu tworzenia pęcherzyków płucnych, stwierdzana w badaniu klinicznym, obrazowym lub autopsyjnym),
 - martwicze zapalenie jelit,
 - deformacje.

Dodatkowo na etapie końcowym w oparciu o wyniki spróbowano odnaleźć wynikające z dokonanych analiz zależności oraz korelacje – co zostało uznane za cel drugorzędowy pracy.

Dane zbierano z użyciem arkusza kalkulacyjnego - Microsoft Office Excel zaślepiając personalia już na etapie tworzenia bazy celem uniknięcia sugestii związanych ze znanymi efektami klinicznymi.

Kolejny etap stanowiła analiza statystyczna do której użyto programu STATISTICA. Zastosowano między innymi następujące testy i oceny:

- test Shapiro – Wilka: wykorzystany celem badania normalnego rozkładu danych,
- test U Manna – Whitneya: zastosowany w celu sprawdzenia istotności statystycznej,
- tabele liczebności wraz z rozkładem procentowym,
- korelacje porządku rang Spearmana: jako nieparametryczna miara monotonicznej zależności statystycznej pomiędzy zmiennymi losowymi.

Za poziom istotny statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$. Szczegółowy opis zastosowanych metod został szerzej opisany w zależności od analizowanego parametru w rozdziale WYNIKI.

4. WYNIKI

4.1 Analiza statystyczna

Badanie przeprowadzone zostało w formie retrospektywnej analizy porównawczej.

Do badania zrekrutowano łącznie **95** PacjenteK i Ich płody/novorodki z czego grupę badaną stanowiło **45** PacjenteK, zaś **50** PacjenteK - grupę kontrolną. Stosowano kryteria włączenia oraz wyłączenia (patrz: Materiały i metody) pozwalające wyłonić optymalnie jednorodną populację badanych.

Wszystkie przypadki dotyczyły ciąż powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego z towarzyszącą zmniejszoną ilością płynu owodniowego ocenianą za pomocą badania ultrasonograficznego. Grupa kontrolna poddana została postępowaniu zachowawczemu. W grupie badanej, poza standardowym postępowaniem farmakologicznym (analogicznym, jak w grupie kontrolnej) prowadzono terapię wewnątrzmaciczną pod postacią amniotinfuzji ciągłej.

Celem badania było porównanie analizowanych grup pod kątem wartości istotnych parametrów ciążowych oraz noworodkowych i zbadanie, czy fakt poddania grupy PacjenteK terapii ma wpływ na wyżej wymienione wyniki w odniesieniu do braku podjęcia działań inwazyjnych.

Całość opracowania została przygotowana z wykorzystaniem oprogramowania statystycznego STATISTICA oraz dodatkowo zobrażowana w formie wykresów oraz tabel celem zachowania przejrzystości prezentowanych wyników.

4.2 Analizowane parametry

1. WIEK CIĄŻOWY W MOMENCIE ODPŁYNIĘCIA PŁYNU OWODNIOWEGO (HBD o)

- ✓ Średni wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego w grupie kontrolnej : **20 tygodni**
- ✓ Średni wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego w grupie badanej: **19 tygodni**

Pytanie: czy obserwowane różnice w średnich wartościach są istotne statystycznie?

W celu znalezienia odpowiedzi na powyższe pytanie, pierwotnie użyty został **test t (dla grup niezależnych)**. O tym, czy zmienna jest statystycznie istotna świadczy poziom p-value (p-wartość). Chociaż poziom p jest intuicyjny najczęściej przyjmuje się w badaniach wartość 5%.

Stąd też, w poniższych analizach przyjęto, że zmienna jest statystycznie istotna, jeżeli **p-value** wynosi **<0,05**.

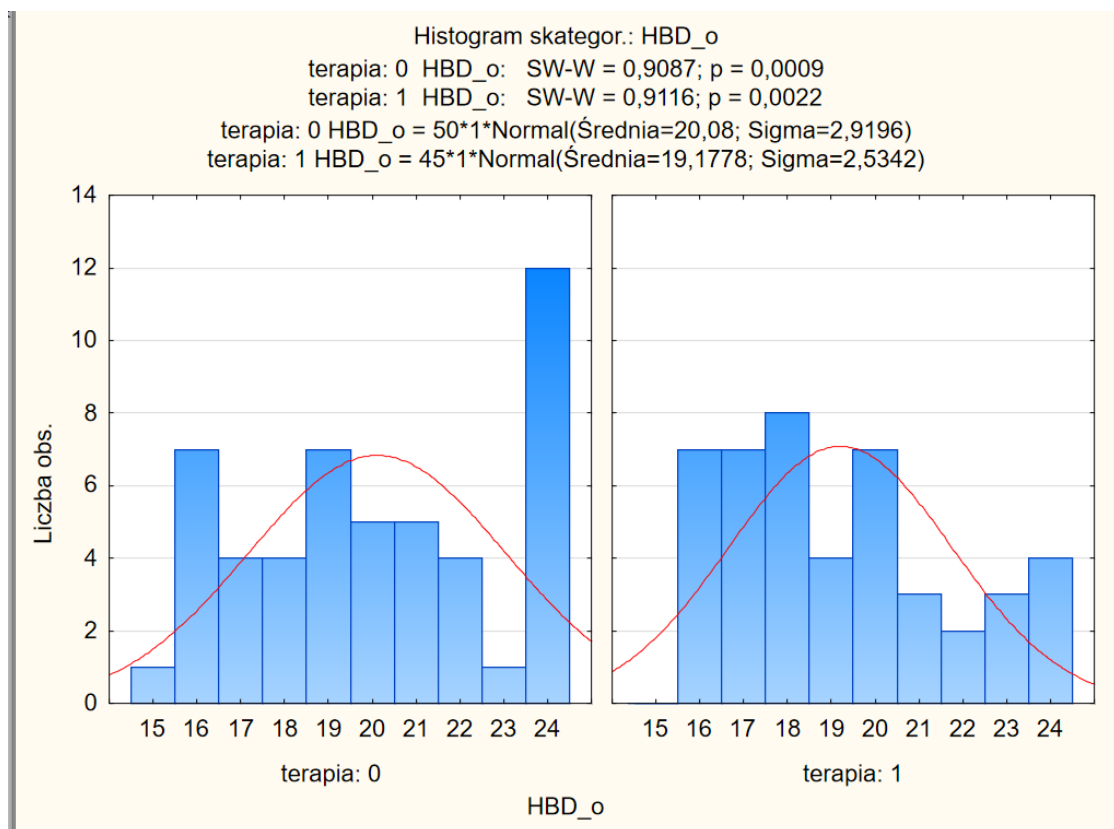
Przed przystąpieniem do analizy istotności różnic średnich – sprawdzone zostały założenia dotyczące możliwości przeprowadzenia testu t.

Założenie: rozkład musi być normalny bądź nie różnić się istotnie od rozkładu normalnego.

Test Shapiro – Wilka:

H0: rozkłady nie różnią się w sposób statystycznie istotny od rozkładu normalnego

H1: rozkłady różnią się w sposób statystycznie istotny od rozkładu normalnego



Wykres 1 Rozkład wieku ciążowego w momencie odpłynięcia płynu owodniowego

Na wykresie porównano rozkłady analizowanych grup z rozkładem normalnym. Wprowadzono następujące oznaczenia: terapia: 0 – oznacza grupę kontrolną; terapia:1 – grupa poddana terapii, grupa badana.

Jeżeli w teście poziom $p > 0,05$ to znaczy, że nie ma podstaw do odrzucenia H_0 .

Dla naszych danych obydwa poziomy p (zarówno dla grupy badanej jak i kontrolnej) są niższe niż 0,05. Wnioskować należy, że żaden rozkład nie jest normalny. Nie można więc zastosować testu t do porównania średnich dla dwóch grup. (test ten zakłada, że obydwa rozkłady mają rozkład normalny).

Drugim warunkiem, który musi spełniony przy teście t jest test jednorodności wariancji. (Test Levene'a). Dla analizowanych danych p-wartość dla tego testu wyniosła 0,2. Skoro $p\text{-wartość} = 0,2 > 0,05$ - brak podstaw do odrzucenia H_0 . Jednorodność wariancji jest zachowana.

Ponieważ jednak nie jest spełniony pierwszy warunek, należy przeprowadzić **test nieparametryczny - test U Manna-Whitneya**.

.

Test U Manna-Whitneya:

Test ten służy do weryfikacji hipotezy o nieistotności różnic pomiędzy medianami badanej zmiennej w dwóch porównywanych grupach.

Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) (Arkusz1)						
Względem zmiennej: terapia						
Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$						
Zmienna	Sum.rang Grupa 1	Sum.rang Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.
HBD_o	2605,000	1955,000	920,0000	1,524253	0,127447	1,536540

Tabela 2 Nieparametryczny test U Manna-Whitneya – wiek odpłynięcia

Zmienne statystycznie istotne powinny zostać podświetlone kolorem czerwonym.

Analizując powyższe wyniki zauważamy, że $p\text{-wartość} = 0,127$. Przekracza ona wartość progową 0,05, zatem brak podstaw do odrzucenia hipotezy H_0 .

WNIOSEK: Dla porównywanych grup należy wnioskować, że **brak jest istotnych różnic** pomiędzy średnią wartością parametru **HBD_o** w grupie kontrolnej i badanej.

Należy jednak zaznaczyć, że poziom p jest zależny od liczebności. W badaniu analizowane są dość małe próby (45 osób i 50 osób). Im większe liczebności tym większa szansa, że zależność może okazać się statystycznie istotna.

Zatem problem zróżnicowania wartości parametru **HBD_o** w grupie badanej i kontrolnej pozostaje nierozstrzygnięty, gdyż powodem może być zbyt małe próby przyjęte do badania. Nie rozsądzamy, czy terapia różnicuje wartości parametrów **HBD_o**, gdyż celem analizy tego parametru było potwierdzenie braku zróżnicowania wieku ciążowego w momencie pęknięcia błon płodowych – będącego niezależnym predyktorem wyników ciążowych oraz noworodkowych. Pośrednio wnioskując, że włączenie do obu grup pacjentek w analogicznym zaawansowaniu ciąży umożliwi uznanie wyników postępowania (zachowawczego lub aktywnego - terapia) za bardziej wiarygodne.

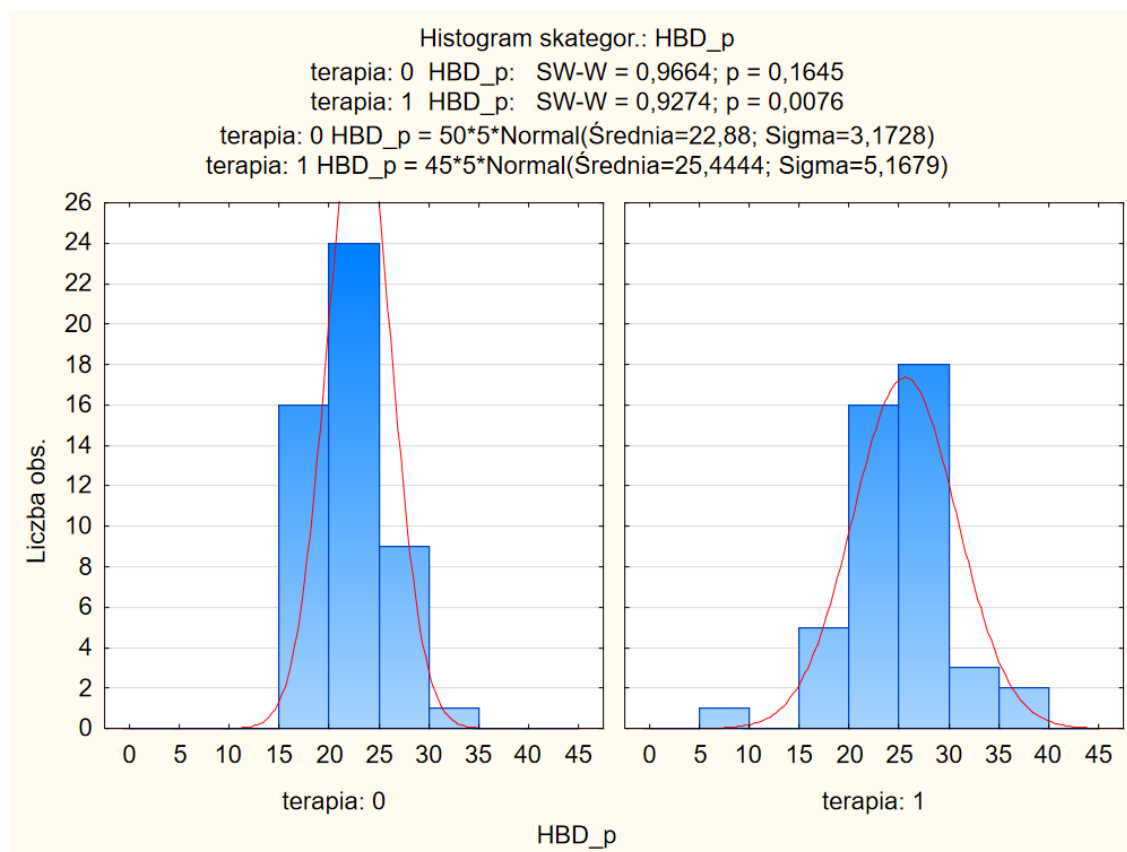
2. WIEK CIĄŻOWY W MOMENCIE PORODU (HBD_p):

- ✓ Średni wiek ciążowy w momencie porodu w grupie kontrolnej : **23 tygodnie**
- ✓ Średni wiek ciążowy w momencie porodu w grupie badanej: **25 tygodni**

Pytanie: czy obserwowane różnice w średnim wieku ciążowym w momencie porodu są istotne statystycznie?

W celu znalezienia odpowiedzi na powyższe pytanie, użyty został ponownie **test t (dla grup niezależnych)**. Przed przystąpieniem do analizy istotności różnic średnich sprawdzono założenia dotyczące możliwości przeprowadzenia testu t .

Założenie: rozkład musi być normalny bądź nie różnić się istotnie od rozkładu normalnego.



Wykres 2 Rozkład wieku ciążowego w momencie porodu

W grupie kontrolnej (terapia:0) $p\text{-wartość}=0,1645>0,05$ zatem brak podstaw do odrzucenia hipotezy H_0 : rozkład nie różni się w sposób istotny od rozkładu normalnego.

Niestety hipotezę tę należy odrzucić w przypadku grupy badanej (terapia 1), dla której $p\text{-wartość}=0,0076 < 0,05$. Rozkład w grupie badanej istotnie różni się od rozkładu normalnego.

Niespełnienie warunku przynajmniej w jednej z grup skutkuje tym, że do porównania średnich w analizowanych grupach wykorzystać ponownie należy **test nieparametryczny - test U Manna-Whitneya**.

Warunek jednorodności wariancji został sprawdzony i jest spełniony.

Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) (statistica_1)									
Względem zmiennej: terapia									
Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$									
Zmienna	Sum.rang Grupa 1	Sum.rang Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2
HBD_p	1954,500	2605,500	679,5000	-3,31683	0,000911	-3,33578	0,000851	50	45

Tabela 3 Nieparametryczny test U Manna-Whitneya – wiek porodu

W tabeli kolorem czerwonym podświetlone zostały wartości istotne statystycznie.

WNIOSEK: W porównywanych grupach terapia **różnicuje w istotny sposób** wartości uzyskanych parametrów **HBD_p** (wiek ciążowy w czasie porodu).

3 . CZAS TRWANIA CIĄŻY PO ODPŁYNIĘCIU PŁYNU OWODNIOWEGO DO CZASU PORODU (OKRES LATENCJI):

- ✓ Średni czas trwania ciąży po odpłynięciu płynu owodniowego do czasu porodu w grupie kontrolnej: **3 tygodnie**
- ✓ Średni czas trwania ciąży po odpłynięciu płynu owodniowego do czasu porodu w grupie badanej: **7 tygodni**

Pytanie: Czy zastosowanie terapii wpływa istotnie na okres latencji?

Ponownie zastosowano **nieparametryczny test U Manna – Whitneya** i porównano obie grupy.

Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) (statistica_1)									
Względem zmiennej: terapia_kod									
Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$									
Zmienna	Sum.rang Grupa 1	Sum.rang Grupa 2	U	Z	p	Z popraw.	p	N ważn. Grupa 1	N ważn. Grupa 2
czas	1750,000	2810,000	475,0000	-4,84109	0,000001	-4,90169	0,000001	50	45

Tabela 4 Nieparametryczny test U Manna-Whitneya – okres latencji

WNIOSEK: Porównując uzyskane wyniki można zauważyć, że różnica w czasie trwania ciąży po odpłynięciu płynu owodniowego do czasu porodu jest **istotna**. Można sformułować wniosek, że terapia **istotnie wpływa na wydłużenie czasu trwania ciąży** po odpłynięciu płynu owodniowego.

4. WARTOŚĆ pH W GAZOMETRII KRWI PĘPOWINOWEJ POBRANEJ PO PORODZIE:

- ✓ Średnia wartość pH w grupie kontrolnej: **7,25**
- ✓ Średnia wartość pH w grupie badanej: **7,23**

Pytanie: Czy wartości pH krwi pępowinowej różnią się statystycznie dla obu grup?

Wartości pH-metrii krwi pępowinowej uzyskano dla 29 z 45 noworodków w grupie badanej oraz 33 na 50 w grupie kontrolnej.

WNIOSEK: Nie dokonywano szczegółowej analizy statystycznej, ponieważ średnia wartość pH w gazometrii jest **praktycznie identyczna** w grupie kontrolnej i grupie badanej.

5. PUNKTACJA NOWORODKA W OPARCIU O SKALĘ APGAR:

✓ GRUPA KONTROLNA

W badaniu do tej grupy zakwalifikowano 50 pacjentek. Spośród nich 31 dzieci (62%) uzyskało ocenę w skali Apgar w pierwszej i piątej pourodzeniowej minucie. U 19 pacjentek zgon płodu/novorodka nastąpił przed oceną w skali Apgar.

ŚREDNIA ILOŚĆ PUNKTÓW APGAR przyznanych w pierwszej minucie po porodzie w tej grupie wynosi: **4 pkt**

Odchylenie standardowe (SD) w tej grupie: **2 pkt**

Typowy przedział zmienności (zawiera się w nim 67% wszystkich obserwacji): **(2 pkt; 6 pkt)** – 67% pacjentek otrzymało w 1. Minucie po porodzie punkty z przedziału (2 pkt; 6 pkt).

ŚREDNIA ILOŚĆ PUNKTÓW APGAR przyznanych w piątej minucie po porodzie w tej grupie wynosi: **5 pkt**

Odchylenie standardowe w tej grupie: **2 pkt**

Typowy przedział zmienności: (2 pkt; 7 pkt) - w 5. minucie po porodzie 67% pacjentek otrzymało punkty z przedziału: **(2 pkt ; 7 pkt)**.

✓ **GRUPA BADANA (pacjentki poddane terapii)**

W tej grupie do badania zakwalifikowano 45 pacjentek. Spośród nich 36 dzieci (80%) uzyskało ocenę w skali Apgar w pierwszej i piątej pourodzeniowej minucie. U 19 pacjentek zgon płodu/novorodka nastąpił przed oceną w skali Apgar.

ŚREDNIA ILOŚĆ PUNKTÓW APGAR przyznanych w pierwszej minucie po porodzie w tej grupie wynosi: **4 pkt**

Odchylenie standardowe (SD) w tej grupie: **2 pkt**

Typowy przedział zmienności: **(2 pkt; 6 pkt)**: 67% pacjentek otrzymało w pierwszej minucie po porodzie punkty z przedziału (2 pkt; 6 pkt).

ŚREDNIA ILOŚĆ PUNKTÓW APGAR przyznanych w piątej minucie po porodzie w tej grupie wynosi: **5 pkt**

Odchylenie standardowe (SD) w tej grupie: **2 pkt**

Typowy przedział zmienności: **(3 pkt; 7 pkt)** : w piątej minucie po porodzie dla 67% pacjentek przyznano punkty z przedziału: (3 pkt ; 7 pkt)

Pytanie: Czy średnia ocena w skali Apgar w 1. i 5.minucie po urodzeniu różniła się dla porównywanych grup?

PORÓWNANIE:

GRUPA KONTROLNA	GRUPA BADANA
APGAR w pierwszej minucie po porodzie	
Średnia: 4 pkt	Średnia: 4 pkt
Odchylenie od średniej: 2 pkt	Odchylenie od średniej: 2 pkt
Zakres zmienności: (2 pkt; 6 pkt)	Zakres zmienności: (2pkt; 6 pkt)

Tabela 5 Porównanie punktacji APGAR w 1. minucie w obu grupach

GRUPA KONTROLNA	GRUPA BADANA
APGAR <u>w piątej minucie</u> po porodzie	
Średnia: 5 pkt	Średnia: 5 pkt
Odchylenie od średniej: 2 pkt	Odchylenie od średniej: 2 pkt
Zakres zmienności: (2 pkt ; 7 pkt)	Zakres zmienności: (3 pkt; 7 pkt)

Tabela 6 Porównanie punktacji APGAR w 5. minucie w obu grupach

WNIOSEK: Ze względu na niewielkie grupy oraz brak znaczących różnic w wynikach – średnie wartości identyczne dla obu grup – nie dokonywano statystycznej analizy otrzymanych wyników.

6. PRZYPADKI ZAKOŃCZONE NIEPOWODZENIEM POŁOŻNICZYM (ZGON WEWNĄTRZMACICZNY/OKOŁOPORODOWY):

- ✓ Częstość wystąpienia zgonu wewnątrzmacicznego/okołoporodowego w grupie kontrolnej: **70%**
- ✓ Częstość wystąpienia zgonu wewnątrzmacicznego/okołoporodowego w grupie badanej: **44%**

Pytanie: Czy zastosowanie terapii wpływa na niepowodzenia położnicze? Dokonano oceny zróżnicowania częstości występowania zgonu płodu/novorodka w zależności od faktu, czy pacjentka została poddana terapii czy też nie.

Do zrealizowania postawionego celu zbudowana zostanie **tabela dwudzielcza dla odpowiednich zmiennych: zgon oraz terapia.**

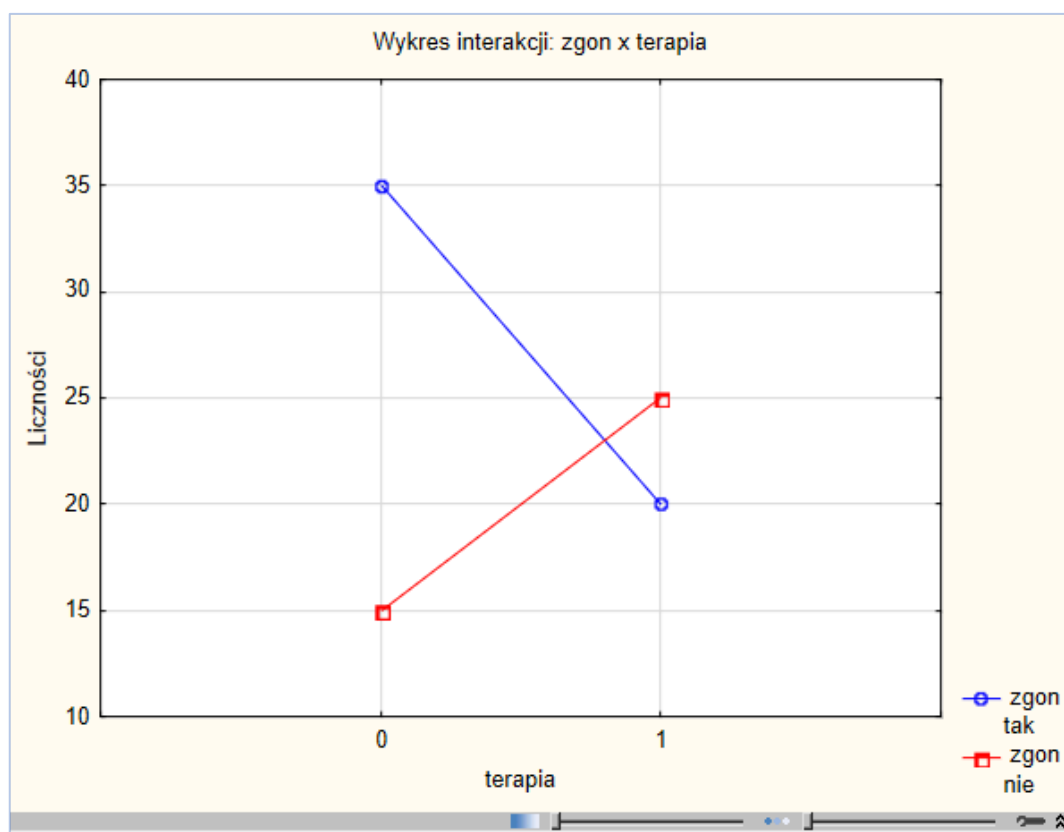
Tabela pokazuje, że liczebności pacjentek ze względu na zgon wewnątrzmaciczny/okołoporodowy nie były równoliczne (wyniki umieszczone w ostatniej kolumnie tabeli) . Jednocześnie w tabeli zaprezentowano odsetki procentowe pacjentek.

Tabela liczności (statistica_1)				
Licznosc oznacz. komorek > 10				
(Nie oznaczono sum brzegowych)				
	zgon	terapia 0	terapia 1	Wiersz Razem
Liczba	tak	35	20	55
% z kolumny		70,00%	44,44%	
Liczba	nie	15	25	40
% z kolumny		30,00%	55,56%	
Liczba	Ogól	50	45	95

Tabela 7 Zgony płodu/norowodka w obu grupach

Liczba zgonów wewnątrzmacicznych/okołoporodowych u PacjenteK, które nie zostały poddane terapii (grupa terapia 0) wynosi 35, kiedy w grupie drugiej (pacjentki poddane terapii – terapia 1) jest znacznie niższa i wynosi 20.

Zgony wewnątrzmaciczne/okołoporodowe w grupie pacjentek nie poddanych terapii (terapia 0) stanowią **64%** wszystkich zgonów, zaś w grupie pacjentek poddanych terapii (terapia 1): **36%**.



Wykres 3 Wykres interakcji zgon x terapia

Analizując wykres zgonów można zauważyć, że w grupie kontrolnej (terapia 0) była wyższa i charakteryzowała się tendencją spadkową, gdyż w grupie badanej (terapia 1) liczba zgonów była niższa.

Analizując wykres braku zgonów w porównywanych grupach można zauważyć sytuację odwrotną tj. w grupie kontrolnej tych braków zgonów było mniej niż w grupie badanej.

Następnie, przy pomocy **testu chi-kwadrat**, zbadano występowanie zależności pomiędzy zgonami a faktem zastosowania terapii bądź nie.

Statystyka: terapia(2) x zgon(2) (statistica_1)				
statystyka	Chi-kwadr.	df	p	
Chi^2 Pearsona	6,345328	df=1	p=,01177	
Chi^2 NW	6,406631	df=1	p=,01137	

Tabela 8 Zależność pomiędzy zgonami a zastosowaniem terapii

WNIOSEK: Jeżeli $p < 0,05$, a w tym przypadku: $p = 0,01$, co jest $< 0,05$ **występuje zależność statystycznie istotna pomiędzy zgonami a tym, czy pacjentka była poddana terapii czy też nie.**

7. CZĘSTOŚĆ WYSTĄPIENIA NAJCZĘSTSZYCH POWIKŁAŃ U NOWORODKÓW:

Spośród możliwych powikłań związanych z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego Autor analizował występowanie **czterech** najczęstszych zaburzeń:

- ✓ zespół zaburzeń oddychania,
- ✓ hipoplazję płuc,
- ✓ martwicze zapalenie jelit oraz
- ✓ deformacje układu kostno-szkieletowego.

W grupie 50 pacjentek poddanej postępowaniu zachowawczemu stwierdzono 30 przypadków zespołu zaburzeń oddychania (60%), 19 przypadków hipoplazji płuc (38%), 7 przypadków martwiczego zapalenia jelit (14%) oraz 32 przypadki deformacji (64%)

CZĘSTOŚĆ POWIKŁAŃ W GRUPIE KONTROLNEJ:

	Zespół zaburzeń oddychania	Hipoplazja płuc	Martwicze zapalenie jelit	Deformacje
Liczba przypadków	30 (60%)	19 (38 %)	7 (14%)	32 (64%)
p-value	0,000000	0,000012	0,012588	0,000000
95%-przedział ufności	Dolna granica przedziału		Górna granica przedziału	
Zespół zaburzeń oddychania	0,451155		0,748845	
Hipoplazja płuc	0,210119		0,500992	
Martwicze zapalenie jelit	0,030052		0,236615	
Deformacje	0,499008		0,789881	

Tabela 9 Częstość powikłań w grupie kontrolnej

W grupie 45 pacjentek poddanych terapii wewnątrznaczyniowej w postaci ciągłej amnioinfuzji stwierdzono 34 przypadki zespołu zaburzeń oddychania (75,55%), 28 przypadków hipoplazji płuc (62,22%), 4 przypadki martwiczego zapalenia jelit (8,89%) oraz 11 przypadków deformacji (24,44%).

CZĘSTOŚĆ POWIKŁAŃ W GRUPIE BADANEJ:

	Zespół zaburzeń oddychania	Hipoplazja płuc	Martwicze zapalenie jelit	Deformacje
Liczba przypadków	34 (75,55%)	28 (62,22 %)	4 (8,89%)	11 (24,44%)
p-value	0,000000	0,000000	0,044170	0,000479
95%-przedział ufności	Dolna granica przedziału		Górna granica przedziału	
Zespół zaburzeń oddychania	0,624983		0,886128	
Hipoplazja płuc	0,474917		0,769528	
Martwicze zapalenie jelit	0,002424		0,175353	
Deformacje	0,113872		0,375017	

Tabela 10 Częstość powikłań w grupie badanej

Dla poziomu istotności **alfa =5%** uzyskane wyniki są **statystycznie istotne**, gdyż p-wartości są wszystkie mniejsze niż przyjęty dopuszczalny poziom istotności 5%.

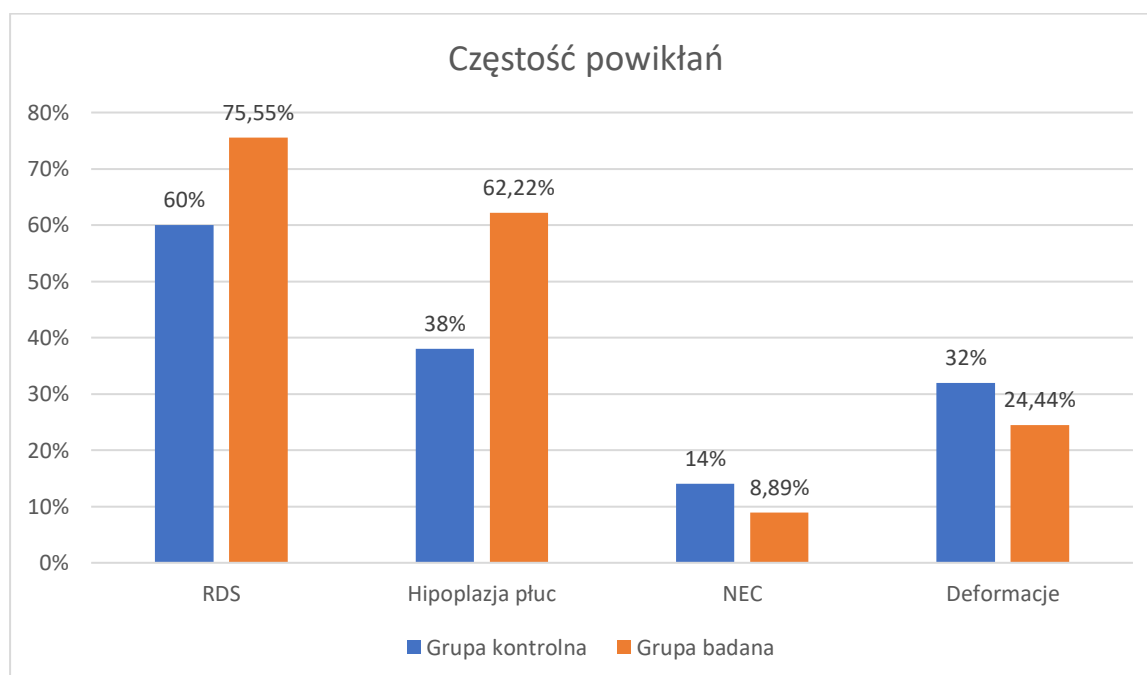
Budowano także **95% przedziały ufności** dla analizowanych częstości powikłań.

Wniosek: z prawdopodobieństwem **95%** uzyskane wyniki dotyczące częstości powikłań zawierają się w zbudowanych przedziałach ufności.

Porównanie grupy kontrolnej i badanej pod kątem istotności różnic w uzyskanych wynikach w poszczególnych grupach:

	Liczba przypadków grupa kontrolna	Liczba przypadków grupa badana	p-value
Zespół zaburzeń oddychania	60%	75,55%	0,1077
Hipoplazja płuc	38%	62,22%	0,0185
Martwicze zapalenie jelit	14%	8,89%	0,4361
Deformacje	64%	24,44%	0,0001

Tabela 11 Różnice statystyczne w liczbie powikłań pomiędzy grupami



Wykres 4 Porównanie częstości powikłań w obu grupach

W celu porównania uzyskanych wyników przeprowadzono **test istotności** badający różnice pomiędzy dwoma wskaźnikami struktury.

W ostatniej kolumnie podano uzyskane p-wartości dla przeprowadzonego testu istotności. Kolorem czerwonym zaznaczono przypadki statystycznie istotne.

WNIOSEK: różnice w ilości powikłań między grupą badaną a kontrolną są **istotne statystycznie** jedynie w **dwóch** przypadkach :

- hipoplazja płuc,
- deformacje.

Pozostałe dwa rodzaje powikłań: zespół zaburzeń oddychania oraz martwicze zapalenie jelit, wykazują różnice statystycznie nieistotne - w zakresie częstości ich występowania

Przytoczone dane dotyczą całych grup – bez względu na ostateczny wynik położniczy. Najpoważniejszymi powikłaniami przedwczesnego odpływania płynu owodniowego na granicy przeżywalności jest poród przedwczesny, zgon okołoporodowy oraz skrajne wcześniactwo. Zdając sobie sprawę z powyższego, a także fakt zmniejszenia umieralność w przypadku zastosowania terapii, Autor przygotował analizę wyników noworodkowych z wykluczeniem przypadków zgonów okołoporodowych, dla lepszego wglądu w możliwe pozytywne następstwa zastosowanej terapii poza poprawą przeżywalności.

PYTANIE: Czy zastosowanie terapii wewnątrzmacicznej poprawia późniejsze wyniki noworodkowe?

W grupie kontrolnej doszło do 35 zgonów okołoporodowych (definiowanych jako poronienie, zgon wewnątrzmaciczny lub zgon noworodka do 7 doby życia). Wśród 15 noworodków u 15 stwierdzono zespół zaburzeń oddychania (100%), u 11 hipoplazję płuc (73,33%), u 5 martwicze zapalenie jelit (33,33%) oraz 6 przypadków deformacji (40%).

Przedstawione dane są mniej korzystne niż w przypadku analizowania całej grupy kontrolnej.

CZĘSTOŚĆ POWIKŁAŃ W GRUPIE KONTROLNEJ z wyłączeniem zgonów:

	Zespół zaburzeń oddychania	Hipoplazja płuc	Martwicze zapalenie jelit	Deformacje
Liczba przypadków	15 (100%)	11 (73,33%)	5 (33,33%)	6 (40%)

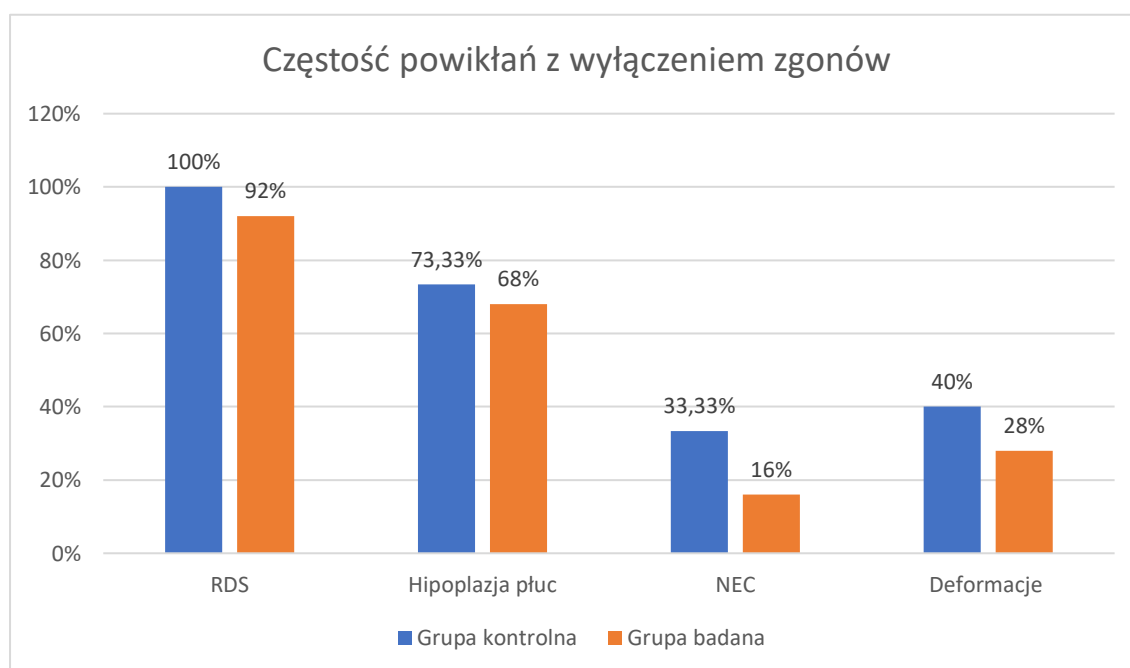
Tabela 12 Częstość powikłań w grupie kontrolnej z wyłączeniem zgonów

W przypadku grupy badanej odnotowano 20 niepowodzeń. Wśród przeżywających noworodków odnotowano 23 przypadki (92%) zespołu zaburzeń oddychania, 17 przypadków hipoplazji płuc (68%), 4 przypadki martwiczego zapalenia jelit (16%) oraz 7 deformacji (28%).

CZĘSTOŚĆ POWIKŁAŃ W GRUPIE BADANEJ z wyłączeniem zgonów:

	Zespół zaburzeń oddychania	Hipoplazja płuc	Martwicze zapalenie jelit	Deformacje
Liczba przypadków	23 (92%)	17 (68%)	4 (16%)	7 (28%)

Tabela 13 Częstość powikłań w grupie badanej z wyłączeniem zgonów



Wykres 5 Porównanie częstości powikłań w obu grupach z wyłączeniem zgonów

Przeprowadzono test istotności różnic odsetek. W przypadku każdego z analizowanych powikłań otrzymano **p-value** zbyt wysokie - rzędu: **0,32 0,40 0,81 i 0,84**. W związku z czym wyniki **nie różnią się statystycznie istotnie**, co z dużym prawdopodobieństwem wynika z małej liczebności poddanych analizie prób.

WNIOSEK: Trudności w ocenie istotności statystycznej nastrocza niewielka liczebność grup noworodków przeżywających, jednakże można wysnuć umiarkowane optymistyczne założenie - wymagające oczywiście potwierdzenia na większej liczbie badanych pacjentek, najlepiej w zaplanowanym i randomizowanym badaniu, że: zastosowanie terapii wewnątrzmacicznej w przypadku przedwczesnego odptywania płynu owodniowego **może wpływać** na lepszy późniejszy rozwój przeżywających noworodków.

8. ODNALEZIONE ZALEŻNOSCI I KORELACJA WYNIKÓW:

Korelacja pomiędzy wiekiem ciążowym w momencie porodu a liczbą powikłań w grupie kontrolnej wynosi **0,5828**

		Korelacja porządku rang Spearmana (statistica_1)			
		BD usuwane parami			
		Oznaczone wsp. korelacji są istotne z $p < ,05000$			
Para zmiennych	N	R	t(N-2)	p	
	Ważnych	Spearman			
HBD_p_kontrolna & powikłania_kontr	50	0,586562	5,017656	0,000008	

Tabela 14 Korelacja pomiędzy wiekiem ciążowym w momencie porodu a liczbą powikłań w grupie kontrolnej

Występuje umiarkowana (istotna) korelacja pomiędzy **HBD_p** w grupie kontrolnej a **powikłaniami**. Współczynnik korelacji jest dodatni, co można zinterpretować w następujący sposób: **im późniejszy czas porodu tym więcej powikłań w grupie kontrolnej**. Co może świadczyć o rozwijających się dynamicznie i w sposób stały wraz z rozwojem ciąży powikłaniach w przypadku przedwczesnego odptywania płynu owodniowego.

W grupie badanej współczynnik korelacji wynosi **0,31**.

		Korelacja porządku rang Spearmana (statistica_1)			
		BD usuwane parami			
		Oznaczone wsp. korelacji są istotne z $p < ,05000$			
Para zmiennych	N	R	t(N-2)	p	
	Ważnych	Spearman			
HBD_p_badana & powikłania_badana		45	0,311747	2,151480	0,037098

Tabela 15 Korelacja pomiędzy wiekiem ciążowym w momencie porodu a liczbą powikłań w grupie badanej

Istnieje słaba korelacja pomiędzy **HBD_p** w grupie badanej a **powikłaniami**.

WNIOSEK: Zauważono istotną korelację pomiędzy wiekiem ciążowym w momencie porodu a występującymi powikłaniami noworodkowymi w grupie kontrolnej. Jednocześnie można założyć, że **im dłuższy czas trwania ciąży, tym lepsze wyniki noworodkowe w grupie badanej**.

Przedstawione powyżej wyniki pozwalają zweryfikować założenia i odpowiedzieć na postawione na początku badania pytania.

Analiza nieparametryczna wieku ciążowego w momencie odpłynięcia płynu owodniowego dowodzi, że pod względem tego parametru grupy zostały dobrane bez znaczących różnic, co potwierdza pierwszą hipotezę. Wymaga to jednak badań na większych próbach celem poprawy analizy statystycznej.

Drugie pytanie badawcze – czy średni wiek ciążowy w momencie porodu różni się istotnie statystycznie, zostało potwierdzone z istotnie dłuższym czasem trwania ciąży dla grupy poddanej terapii wewnątrzmacicznej (grupa badana).

Hipoteza trzecia – dotycząca długości okresu latencji dla obu grup, została zweryfikowana na korzyść przypadków poddanych terapii wewnątrzmacicznej (grupa badana): średni okres latencji wynosił 3 vs. 7 tygodni.

Jeśli chodzi o pytanie 4. i 5. dotyczące noworodków; średnich wartości poporodowego pH z naczyń pępowinowych oraz oceny w skali Apgar w pierwszej i piątej minucie – ze

względem na nieliczne grupy z ocenionymi powyższymi parametrami można wysnuć wniosek, że średnie wartości obu parametrów są praktycznie identyczne dla obu grup.

Hipoteza dotycząca zróżnicowania częstości niepowodzeń położniczych – poronień, martwych urodzeń oraz zgonów do 7 dnia życia – potwierdziła, że istnieje statystyczna zależność pomiędzy przeżyciem, a zastosowaniem terapii wewnątrzmacicznej (grupa badana).

Ciekawe wydają się wyniki znanych powikłań noworodkowych. W przypadku oceny tych wyników w zakresie PacjenteK, u których nie doszło do niepowodzenia położniczego (głównie chodzi o zgony noworodków do 7 dnia życia) nieznacznie lepsze wyniki osiągają dzieci pacjentek poddane terapii wewnątrzmacicznej. Teza: noworodki matek poddanych ciągłej amnioinfuzji odnoszą pourodzeniowe korzyści w postaci mniejszej liczby powikłań wymaga poszerzenia o kolejne badania (najlepiej – randomizowane) na większych grupach pacjentek.

W podsumowaniu pragnę zaznaczyć - Autor zdaje sobie sprawę, że badanie zostało przeprowadzone na małych próbach. Ponieważ jednak uzyskane wyniki są optymistyczne i obiecujące Autor w swojej działalności naukowej planuje rozszerzyć zakres badań.

Potencjalne możliwości rozszerzenia badań mogą polegać przede wszystkim na:

- zwiększeniu liczebności analizowanych prób,
- przeanalizowaniu dodatkowych parametrów, zarówno ciążowych i noworodkowych (jak np. ryzyko ciężkiej infekcji u Matki, noworodkowe zaburzenia z układu nerwowego).

5. DYSKUSJA

5.1 Główne wyniki/znaleziska

Przedstawiona powyżej praca ukazuje umiarkowanie optymistyczne wyniki dotyczące stosowania amniotomii w ciążach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego wśród płodów na granicy przeżywalności (16 + 0/7 - 24 + 6/7).

Stosowanie terapii wewnątrzmacicznej pod postacią amniotomii prowadzi do wydłużenia okresu latencji (czas od momentu odpłynięcia płynu owodniowego do porodu) oraz zmniejsza parametr umieralności okołoporodowej w ciążach obarczonych powikłaniem przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Ze względu na niewielką grupę badaną zasadnym wydaje się kontynuowanie badań w kierunku holistycznej oceny dalszych następstw podawania płynu owodniowego w wyselekcjonowanych grupach ciążarnych.

Powyższa praca koncentruje się na możliwości przedłużenia czasu trwania ciąży, dającego szansę na poprawę wyników urodzeniowych oraz wczesnych pozytywnych efektach zastosowanej terapii. Autor zdaje sobie sprawę z potrzeby poszerzenia badań o analizę profilu bezpieczeństwa stosowanej terapii (lub jej zaniechania) dla zdrowia matki oraz przeanalizowaniu późnych wyników zdrowotnych dzieci z ciąż poddanych tej procedurze wewnątrzmacicznej (jak np. ich dalszy rozwój psychomotoryczny), a także z konieczności wypracowania wspólnych, szczegółowych protokołów i algorytmów postępowania w przypadku przedwczesnego odpływania płynu owodniowego w ciążach na granicy przeżywalności.

Opracowania naukowe w tej tematyce wydają się tym bardziej istotne w polskim systemie ochrony zdrowia, ze względu na rozwiązania prawne niedopuszczające terminacji ciąż powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego poniżej 22 hbd, co znajduje się opcjach terapeutycznych takich przypadków w oparciu o medycynę bazującą na dowodach naukowych.

5.2 Wartość dowodów

Autor niniejszej rozprawy świadom jest niewielkiej liczby przeanalizowanych przypadków, a także braku randomizacji grup. Problem ten wynika z faktu, że ośrodek pracy Autora jest jednym z nielicznych ośrodków w Polsce wykonujących procedurę terapeutycznej amniotomii w przypadku przedwczesnego odpływania płynu owodniowego. Unikatowość procedury stanowiąca o wartości poznawczej niniejszej pracy jest jednocześnie cechą ograniczającą. Wszystkie zabiegi odbywały się w ramach programów badawczych prowadzonych po wstępnej kwalifikacji za zgodą poszczególnych Pacjentek.

W dostępnym piśmiennictwie odnaleźć można jedynie trzy prace:

- brytyjskie badanie AMIPROM opublikowane w 2014 r.[23],
- holenderskie PROMEXIL-III z 2019r [24],
- niemieckie badanie M. Tchirikova [25], które mogą stanowić literaturę tematu poruszanego w dysertacji.

Sam charakter przeprowadzanej procedury uniemożliwia zaślepienie grup dla pacjentek biorących udział w badaniu oraz personelu medycznego zaangażowanego w procedurę.

Jedynie kolejne punkty kontrolne – takie jak stan pourodzeniowy noworodka i jego dalszy rozwój, dają możliwość zaślepienia próby dla neonatologów i pediatrów.

Część dostępnej literatury koncentruje się na wynikach osiągniętych w pracach retrospektywnych bez porównania amniotomii z wynikami podejścia zachowawczego – jak ma to miejsce w pracy japońskich naukowców N. Horibe i wsp. [26].

W dostępnym piśmiennictwie znaleźć można również studia przypadków klinicznych – jak w pracach: A. Turguta i wsp. [27] czy K. Kohari i wsp. [28]

Jedna dostępna praca - S. Porata i wsp. [29] dokonała metaanalizy dostępnych badań nad rolą i efektami terapeutycznej amniotomii w przypadku przedwczesnego odpływania płynu owodniowego.

Badanie Autora to analiza retrospektywna z oceną porównawczą, jak ma to miejsce w pracach: T. Goździewicza i wsp. [30], M. Esaki i wsp. [31], De Carolis i wsp. [32], D. Ogunyemi i wsp. [33], A. Locatelli i wsp. [16], T. Ono i wsp. [34].

5.3 Grupy badane oraz kryteria włączenia/wyłączenia

Zdecydowana większość badań dostępnych w literaturze dotyczyła przypadków zastosowania amniotomii terapeutycznej w przypadkach wystąpienia przedwczesnego odpływania płynu owodniowego w II trymestrze ciąży, a co z tym związane: płodów na granicy przeżywalności.

W jednej z trzech prac z randomizacją - w badaniu PROMEXIL [24] do badania włączono 56 pacjentek w ciążach pojedynczych, u których stwierdzono przedwczesne odpływanie płynu owodniowego w wieku ciążowym pomiędzy 16 + 0/7 a 24 + 0/7. Okres od pęknięcia błon płodowych wynosił od 3 do 21 dni. Dodatkowo stwierdzane było małowodzie – definiowane jako największa kieszonka płynowa (Maximum Vertical Pocket) mniejsza niż 2 cm w badaniu ultrasonograficznym. Potwierdzenie rozpoznania odpływania płynu owodniowego uzyskiwano na podstawie ogólnie przyjętych standardów: stałego wycieku płynu z pochwy, co diagnozowane było w badaniu we wzornikach – gromadzenie się płynu owodniowego w tylnym sklepieniu lub stwierdzenie jego wypływu z kanału szyjki macicy oraz uzupełniano badaniami biochemicznymi: testem nitrazynowym lub AmniSure (stężeniem łożyskowej alfa mikroglobuliny); natomiast ilość płynu owodniowego oceniano wstępnym badaniem ultrasonograficznym. Diagnostykę potwierdzającą rozpoczynano po zebraniu wywiadu w kierunku tego powikłania. Randomizacja grup odbywała się po dokonaniu kwalifikacji na podstawie warunków wstępnych, do 3 dni od rozpoznania odpływania płynu owodniowego metodą jeden do jednego. Kryteria wykluczające stanowiły: regularna czynność skurczowa (definiowana jako 8 skurczy na godzinę), podejrzenie infekcji wewnątrzmacicznej (temperatura powyżej 38 stopni C z towarzyszącą tachykardią u płodu, tkliwością trzonu macicy lub ropiastymi upławami), rozwarcie szyjki macicy lub jej długość w badaniu ultrasonograficznym mniejsza niż 25 mm oraz stwierdzone anomalie w budowie płodu zmniejszające szansę na przeżycie.

W drugim badaniu randomizowanym – AMIPROM [23] do badania włączano pacjentki z odpływaniem w takim samym wieku ciążowym, jak w badaniu poprzednio opisywanym – 16 + 0/7 do 24 +0/7 oraz współwystępującym małowodziem. Randomizacji grup dokonywano w dwóch przedziałach – w wieku ciążowym 16+0/7 do 19 + 6/7 oraz 20+0/7 do 23+6/7 u pacjentek, u których do odpływania płynu owodniowego doszło co najmniej 10 dni wcześniej. Późniejsza randomizacja miała wykluczyć z badania tę grupę pacjentek, u których dojdzie do poronienia w ciągu pierwszych 7 dni od stwierdzenia odpływania płynu owodniowego – wykazano, że tylko około 24,3% przypadków w przedwczesnym odpływaniu płynu owodniowego będzie kontynuowanych powyżej 7 dni [30]. W ramionach badania udało się odpowiednio wyważyć pacjentki nie tylko pod względem wieku ciążowego odpływania płynu owodniowego, ale także: wartości białka C-reaktywnego, liczby białych krwinek (WBC - White Blood Cells), temperatury ciała matki. Z początkowej grupy 81 pacjentek tylko 56 zostało zakwalifikowanych do badania – 11 odmówiło, u 7 doszło do poronienia przed randomizacją, 1 zdecydowała się za późno, 4 nie spełniły innych kryteriów włączenia. Potwierdzenie odpływania płynu owodniowego uzyskiwano poprzez stwierdzenie płynu w tylnym sklepieniu pochwy, następnie potwierdzano małowodzie w badaniu ultrasonograficznym. Kryteriami wykluczającymi były: ciąża wielopłodowa, nieprawidłowości płodu (anatomiczne lub genetyczne) i wskazania do natychmiastowego ukończenia ciąży, jak: wypadnięcie pępowiny, bradykardia płodu, przedwczesne oddzielenie łożyska, zaawansowany poród definiowany jako rozwarcie powyżej 5 cm, czy objawy infekcji u matki.

M. Tchirikov i wsp. [25] kwalifikowali do badania pacjentki z odpływaniem płynu owodniowego między 20+0/7 a 26+0/7 z towarzyszącym małowodziem lub bezwodziem potwierdzonym w badaniu ultrasonograficznym. Randomizacji podlegały pacjentki, u których od momentu rozpoznania upłynęło nie więcej niż 5 dni. Kryterium rozpoznania ultrasonograficznego dotyczyło MVP – w tym przypadku mniejsze od 2 cm lub wartości indeksu płynu owodniowego (AFI - Amniotic Fluid Index) mniejszego niż 3cm. Potwierdzeniem wywiadu w kierunku sączenia płynu owodniowego było badanie we wziernikach oraz test w kierunku łożyskowej alfa-1 mikroglobuliny (PAMG-1 Placental Alpha Microglobulin -1). Obumarcie wewnątrzmaciczne, poród przedwczesny, zaburzenia łożyska (takie jak jego nieprawidłowe umiejscowienie lub przedwczesne

oddzielanie), nieprawidłowości anatomiczne lub podejrzenie wad chromosomowych płodu, wskazania położnicze do wcześniejszego ukończenia ciąży (jak wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostania - Fetal Growth Restriction, zespół HELLP, ciężki stan przedrzucawkowy - PreEclampsia), nieprawidłowości w zapisach kardiokograficznych (deceleracje, bradykardia), wypadnięcie pępowiny, niewydolność cieśniowo - szyjkowa, objawy zakażenia błon płodowych wykluczały z udziału w badaniu. Za objawy wskazujące na ryzyko infekcji wewnątrzmacicznej uznawano: temperaturę ciała matki powyżej 37,8 stopni Celsjusza i co najmniej dwa z wymienionych: tkliwość mięśnia macicy, przyspieszenie akcji serca - tachykardię u matki > 100 uderzeń na minutę, akcja serca płodu powyżej 160 uderzeń na minutę, złowonne odchody pochwowe, nieprawidłowe wartości badań laboratoryjnych, jak WBC matki > 15 tys/mm³ (kryterium dla okresu poza sterydoterapią) lub białko C-reaktywne > 20mg/dl; dodatkowym kryterium wyłączającym był wzrost stężenia Interleukiny 6 (IL-6) w wydzielinie pochwowej lub dodatni wynik badania mikrobiologicznego z płynu owodniowego. W grupie pacjentek wykluczonych znalazły się również te, dla których procedura nie była wystarczająco zrozumiała i zaakceptowana pomimo dostępności literatury przedmiotu oraz rozmowy z lekarzem prowadzącym badanie i od których nie można było uzyskać świadomej, doinformowanej zgody na przeprowadzenie procedury. Z badania wykluczano również ośrodki z wysokim odsetkiem powikłań okołozabiegowych (stwierdzanych w co trzymiesięcznych audytach) oraz te nieposiadające wystarczającego zaplecza położniczo-neonatologicznego do prowadzenia ciąż powikłanych oraz noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie. Tchirikov i wsp.[35] zwracał uwagę na niski odsetek raportowania przypadków przedwczesnego odpływania płynu owodniowego przed 22 tygodniem ciąży.

W pracy polskiego zespołu - T. Goździewicz i wsp. [30] do badania kwalifikowano pacjentki w ciążach pojedynczych z odpływaniem płynu owodniowego w wieku ciążowym 21+0/7 do 25+6/7 z ciąż niepowikłanych. Rozpoznanie przedwczesnego odpływania płynu owodniowego w ciąży niedonoszonej (pPROM) stawiano na podstawie wywiadu wypływu płynu z dróg rodnych oraz stwierdzenia wydzieliny w tylnym sklepieniu pochwy w badaniu we wziernikach. Kryteria wyłączające dotyczyły objawów infekcji wewnątrzmacicznej rozpoznawanej na podstawie temperatury ciała matki, liczby białych krwinek, ropiastych upławów lub tachykardii u płodu.

W pracy M. Esaki i wsp. [31] do badania nad wpływem amniotomii ciągłej na wyniki perinatalne wzięto pod uwagę pacjentki przyjęte do Japanese Red Cross Nagoya w latach 2009-2017 z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego przed 26+0/7 tygodniem ciąży. Analizowana grupa obejmowała 81 przypadków, w 70 zastosowano postępowanie zabiegowe, 11 stanowiło grupę kontrolną poddaną postępowaniu zachowawczemu.

Horibe i wsp. [26] do badania wybrali pacjentki w ciążach pojedynczych z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego przed 27 tygodniem ciąży, przeanalizowali 12 przypadków ze średnią wieku ciążowego odpływania płynu owodniowego wynoszącą 23,6 +/- 2,9 hbd.

W historycznej pracy obserwacyjnej Vergani i wsp. [36] z roku 1997 analizowano 34 przypadki – 18 w grupie badanej oraz 16 w kontrolnej. Wszystkie dotyczyły ciąż pojedynczych, z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego rozpoznany na podstawie wizualizacji wypływu treści z pochwy oraz testu nitrazynowego poniżej 25+0/7 hbd z małowodniem – MVP < 20mm co najmniej 4 dni. Kryteriami wyłączenia było pPROM z przyczyn jatrogennych (jak amniocenteza w II trymestrze), klinicznie rozpoznane zapalenie błon płodowych, skurcze macicy częstsze niż 4 na godzinę, nieprawidłowości strukturalne płodu, choroba immunologiczna matki, ciąża mnoga.

Ogunyemi i wsp. [33] zakwalifikowali pacjentki z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego przed 27 tygodniem ciąży oraz towarzyszącym małowodniem rozpoznawanym przy AFI ocenianym w badaniach ultrasonograficznych < 5cm.

U De Carolis i wsp. [32] przeanalizowano 99 przypadków z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego przed 26+0/7 z towarzyszącym małowodniem, w ciążach pojedynczych (45 pacjentek stanowiło grupę badaną poddaną amniotomii, 44 były grupą kontrolną z postępowaniem zachowawczym).

T. Ono i wsp. [34] przeanalizował retrospektywnie 28 przypadków ciąż pojedynczych z odpływaniem płynu owodniowego stwierdzonego między 22 +0/7 a 25+6/7 z towarzyszącym małowodniem (AFI <5cm) 14 analizowanych pacjentek poddano procedurze, 14 stanowiło grupę kontrolną.

Locatelli i wsp. [16] wykonujący seryjne procedury uzupełniania płynu owodniowego kwalifikował pacjentki z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego poniżej 26 tygodnia ciąży, trwającym co najmniej 4 dni, w ciążach

pojedynczych. Dodatkowym kryterium było występowanie małowodzia (MVP <2cm). Przy analizie wyników pacjentki podzielono na 3 grupy: pacjentki z potwierdzonym przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego, ale bez stwierdzonego w badaniu ultrasonograficznym małowodzia; pacjentki z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego z małowodziem, u których po wykonaniu amniotomii uzyskano MVP >2cm przez co najmniej 48 godzin (grupa „udanej amniotomii”) oraz pacjentki z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego ze stwierdzonym małowodziem, z nieskuteczną amniotomią (MVP po procedurze < 2cm).

W przypadku pracy de Santis i wsp.[37] do badania włączano pacjentki w ciążach pojedynczych poniżej 26 +0/7 tygodnia ciąży z odpływaniem płynu owodniowego rozpoznawanym na podstawie wywiadu, badania we wżernikach oraz pH wydzieliny pochwowej >5, z towarzyszącym małowodziem (definiowanym na potrzeby badania jako AFI < 30mm) oraz trwającym co najmniej 7 dni. Analizowano 71 przypadków spełniających powyższe kryteria – 37 w grupie z seryjnymi amniotomiami oraz 34 w grupie z postępowaniem zachowawczym. Należy zaznaczyć, że nie wszystkie przypadki dotyczyły spontanicznego pPROM. 10 przypadków grupy badanej (27%) oraz 8 kontrolnej (23,5%) dotyczyło pacjentek z powikłaniem po procedurze wewnątrzmacicznej – odpływanie jatrogenne. Kryteriami wyłączenia był aktywny poród, choroby autoimmunologiczne lub metaboliczne matki, wywiad wielokrotnych procedur inwazyjnych w obecnej ciąży, przyjęcie do ośrodka poza wiekiem włączenia do badania, brak zgody pacjentki pomimo wyczerpujących informacji na temat zabiegu oraz poród/poronienie do 7 dni od rozpoznania odpływania płynu owodniowego.

W niedużym badaniu (17 pacjentek na każde ramie) Tranquilli i wsp. [38] brano pod uwagę pacjentki w potwierdzonym na podstawie usg z wczesnego II trymestru odpływaniem płynu owodniowego w przedziale 24-33 tygodnie ciąży, potwierdzonym do 24 godzin od hospitalizacji oraz małowodziem (definiowanym jako indeks płynu owodniowego poniżej 10 percentyla dla danego wieku ciążowego). Kryteriami wyłączenia były: poród w toku, objawy zapalenia błon płodowych, nieprawidłowości łożyskowe, duże wady strukturalne płodu, nieprawidłowy zapis kardiograficzny przy przyjęciu.

W dostępnych w literaturze analizach przypadków eksperymentalnych terapii amniotomii można zobaczyć trend włączania do badania pacjentek w ciążach powikłanych nie tylko przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego.

W przypadku opisanym przez Turguta i wsp. [27] amniotomię przeprowadzono u 37-letniej pacjentki w ciąży V, u której odpływanie stwierdzono w 22 tygodniu ciąży. Pacjentka obciążona wywiadem w kierunku zespołu antyfosfolipidowego, z porodem przedwczesnym w 27 tygodniu w wywiadzie. Rozpoznanie postawiono na podstawie obecności płynu owodniowego w tylnym sklepieniu pochwy oraz dodatnim wyniku testu łożyskowej alfa mikroglobuliny.

U Kohari i wsp. [28] 35-letnia pacjentka w ciąży III z wywiadem cukrzycy ciążowej, zakażeniem wirusem opryszczki ludzkiej t. II, przemocą domową, z odpływaniem stwierdzonym w 18 tygodniu ciąży za pomocą badania we wziernikach oraz zmniejszoną ilością płynu owodniowego w badaniu ultrasonograficznym, test krystalizacji (obraz liści paproci) oraz test nitrazynowy ujemne. Pacjentka nie wyraziła zgody na badanie z podaniem barwnika do worka owodniowego. W 20+6/7, podczas kontrolnej wizyty AFI – 2,8cm, stwierdzono wydzielinę w tylnym sklepieniu pochwy oraz dodatni wynik badania we wziernikach po podaniu roztworu barwnika, pacjentka zakwalifikowana do amniotomii.

Praca Nagai i wsp. [39] nie dotyczyła co prawda wyłącznie amniotomii w przypadku przedwczesnego odpływania płynu owodniowego - tu dotyczyła 21 ze 126 analizowanych przypadków (pozostałe dotyczyły poprawy warunków obrazowania ultrasonograficznego, potwierdzenia wstępnego rozpoznania zaburzeń układu moczowego płodów, w tym głównie agenezji nerek, zaburzeń łożyskowych, poprawy warunków wewnątrzmacicznych – zmniejszenie ryzyka ucisku pępowiny, poprawy w okołoporodowych zapisach kardiologicznych, zapobieganie hipoplazji płuc w przypadkach małowodzia), jednakże stanowi wartościową analizę możliwych powikłań matczyńskich i płodowych związanych z tą procedurą.

W badaniu Fiska i wsp. [40] kryterium włączenia do badania było małowodzie stwierdzone średnio w 22 tygodniu ciąży (pomiędzy 16 a 36 hbd). W badaniu wzięło udział 61 pacjentek, u 16 z nich stwierdzono wyciek płynu owodniowego po wykonaniu amniotomii. U tych płodów nie stwierdzono żadnych anatomicznych czy łożyskowych

przyczyn zmniejszonej ilości płynu owodniowego - przy czym w 11 z tych przypadków w badaniu ultrasonograficznym zobrazowano objawy oddzielenia błon płodowych.

Garzetti i wsp. [41] do swojego badania zakwalifikowali 18 pacjentek z przedłużonym przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego, ale po 25+0/7 tygodnia ciąży.

W dostępnej literaturze można znaleźć również postępowanie terapeutyczne z zastosowaniem „łaty” z substancji chemicznych jak w badaniu Ibiorgby i wsp. [42], w którym procedurę tę przeprowadzono u pacjentek ze spontanicznym przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego (średni wiek odpłynięcia wynosił 25,2 +/- 3,8 tygodnia) oraz grupę pacjentek, u których odpływanie płynu owodniowego stanowiło powikłanie jatrogennych procedur (średni wiek odpływania 17,8 +/- 1,8 tygodnia). Różnica mogła wynikać z technicznych aspektów wykonywania procedur inwazyjnych (jak np. wykonywanie amniopunkcji od 15 hbd).

W badaniu Autora nie stosowano randomizacji pacjentek włączanych do badania. Ze względu na dwuśrodkowy charakter badania grupę kontrolną stanowiły pacjentki z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego od 16 + 0/7 hbd do granicy przeżywalności, za którą przyjęto po przeanalizowaniu literatury wiek ciążowy: 24 + 6/7 hbd - hospitalizowane w Oddziale Patologii Ciąży Specjalistycznego Szpitala Ginekologiczno-Położniczego im. E. Biernackiego w Wałbrzychu, będącego ośrodkiem III stopnia referencyjności w zakresie położnictwa i neonatologii. Natomiast pacjentki w grupie badanej hospitalizowane było w Klinice Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi – o czym wspomniano w poprzednich rozdziałach pracy.

Do badania kwalifikowano pacjentki zgodnie z kryteriami włączenia:

- w ciążach pojedynczych,
- niepowikłanych – o dotychczasowym fizjologicznym przebiegu,
- w wieku ciążowym 16 + 0/7 do 24 + 6/7,
- z towarzyszącym małowodzie/bezwodzie stwierdzanym w badaniu ultrasonograficznym (kryteria: MVP < 2 cm, AFI < 5 cm),
- u których od rozpoznania przedwczesnego odpływania płynu owodniowego minęło nie więcej niż 7 dni.

Kryteriami wyłączenia były:

- ciąża mnoga,
- choroby wikłające przebieg ciąży i/lub nieprawidłowości dotyczące płodu (zaburzenia chromosomalne, wady letalne, etc.),
- wiek ciążowy $< 16 + 0/7$ lub $> 24 + 6/7$,
- odpływanie płynu owodniowego > 7 dni w momencie kwalifikacji do badania,
- objawy infekcji wewnątrzmacicznej (kliniczne oraz laboratoryjne),
- brak świadomej zgody pacjentki na udział w badaniu,
- pilne położnicze wskazania do rozwiązania ciąży lub przeciwwskazania do jej kontynuacji.

Rozpoznanie przedwczesnego odpływania płynu owodniowego stawiano na podstawie badania we wziernikach, testu nitrazowego oraz w przypadkach wątpliwych – wykonaniem testów wykrywających łożyskową alfa mikroglobulinę 1 (Placental alpha microglobulin -1: PAMG -1).

Przytoczone badania pokazują, jak różnie definiować można odpływanie płynu owodniowego w środkowym trymestrze/na granicy przeżywalności. Ze względu na tak znaczące różnice – od 14 tygodnia ciąży do powyżej 25 hbd – trudno jednoznacznie porównywać dostępne wyniki badań nie tylko ze względu na wielkość grup badanych, czy randomizację pacjentek, ale właśnie na dobór odpowiedniej grupy, a także okres między stwierdzeniem odpływania płynu owodniowego, a rozpoczęciem procedury terapeutycznej (dla niektórych autorów to 10 dni, dla innych nie więcej niż 4-5 dni). Także kryteria wyłączenia – poza oczywistymi, jak pilne wskazania położnicze czy wady strukturalne płodu uniemożliwiające jego prawidłowy rozwój, nie są jednorodne. Wszyscy autorzy zgadzają się co do celowości dyskwalifikowania pacjentek z podejrzeniem zakażenia jaja płodowego, jednak brakuje jednoznacznych kryteriów pozwalających je rozpoznać (różne wartości chociażby temperatury ciała matki, czy wartości parametrów laboratoryjnych mających być potwierdzeniem infekcji wewnątrzmacicznej). W niektórych badaniach dyskwalifikowano pacjentki ze skróconą w badaniu ultrasonograficznym szyjką macicy, nawet jeśli nie prezentowały one przedwczesnej czynności skurczowej. Dodatkowo warto byłoby rozważyć, czy wszystkie

powikłania ciąży (jak cukrzyca ciążowa, nadciśnienie tętnicze, czy choroby autoimmunologiczne) miałyby być bezwzględnymi przeciwwskazaniami do stosowania terapeutycznej amniotomii, szczególnie, jeśli weźmiemy pod uwagę coraz wyższy odsetek pacjentek w ciążach powikłanych (ze względu na ogólną chorobowość społeczeństwa, a także coraz bardziej zaawansowany wiek ciężarnych). Otwartym pozostaje również pytanie, czy do tej procedury należałoby włączać pacjentki z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego z przyczyn jatrogennych, szczególnie, że zwykle sytuacja ta dotyczy pacjentek w statystycznie niższym wieku ciążowym.

5.4 Farmakoterapia

Postępowaniu farmakologicznemu poddawano zarówno wszystkie pacjentki grupy kontrolnej – postępowanie zachowawcze, jak i wszystkie pacjentki z grupy badanej – terapia wewnątrzmaciczna.

Na uwagę zasługuje fakt nieco odmiennych schematów empirycznej antybiotykoterapii stosowanej w poszczególnych analizowanych pracach. W badaniu Autora wszystkie pacjentki otrzymywały ampicylinę i erytromycynę w schemacie 7 – dniowym – sekwencyjnym (2 dni terapii parenteralnej, następnie 5 dni terapii doustnej), zgodnie z założeniem, że antybiotykoterapia powinna być stosowana celem eliminacji ewentualnej infekcji dróg rodnych będącej przyczyną przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. Jednocześnie warto zauważyć, że w przypadku ewentualnego zakażenia jaja płodowego podawanie antybiotyków matce (drogą doustną czy parenteralną) nie gwarantuje osiągnięcia stężenia terapeutycznego w worku owodniowym. Wszystkie pacjentki były przewlekłe hospitalizowane (grupa badana ze względu na niemożliwość wypisu związaną ze stosowaną formą terapii, grupa kontrolna – celem stałego nadzoru nad matką i płodem). Autor ma świadomość, że ewentualne dalsze prowadzenie badań nad amniotomią terapeutyczną w przypadku pPROM powinno wiązać się ze zmianą schematu empirycznej antybiotykoterapii na zgodny z nowymi rekomendacjami (stosowanie azytromycyny 1g jednorazowo oraz ampicyliny w schemacie terapii: dożylniej + doustnej z ewentualnym zastosowaniem metronidazolu).

Profilaktyczna sterydoterapia dotyczyła ciąż powyżej 24+0/7 hbd zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników.

W badaniu PROMEXIL [24] podawano jednorazowy kurs erytromycyny (w dawce 250mg podawanej, co 6 godzin przez okres 10 dni). Profilaktyczna sterydoterapia dotyczyła wszystkich pacjentek począwszy od wieku ciążowego 23+5/7 hbd, z możliwym powtórным cyklem betametazonu po upływie 2 tygodni od poprzedniej dawki, przy towarzyszącym wystąpieniu objawów zagrażającego porodu przedwczesnego. Warty uwagi jest fakt, że nie wszystkie pacjentki (niezależnie do której grupy należały) były przewlekłe hospitalizowane.

Identyczny schemat antybiotykoterapii obowiązywał w badaniu AMIPROM [23], tu również podawano erytromycynę przez 10 dni. Inne antybiotyki (m.in. Co - amoxiclav, cefalosporyny, metronidazol) stosowano najczęściej pourodzeniowo w terapii noworodka. Profilaktyczna sterydoterapia włączana była po 26+0/7 hbd. Ewentualne wskazania do wcześniejszego podania betametazonu (23+0/7 – 25+6/7) ustalano jedynie w wyjątkowych sytuacjach, po stwierdzeniu medycznych przesłanek dla takiego postępowania. Hospitalizacja pacjentek była zalecana, ale nie obligatoryjna.

W badaniach polskiego autora T. Goździewicza i wsp. [30] antybiotykoterapię prowadzono w sposób sekwencyjny - rozpoczynano leczeniem dożylnym w postaci ampicyliny 2g co 6 godzin z erytromycyną 250mg co 8 godzin przez 48 godzin z następowym przejściem na terapię doustną (amoksycylina 250mg co 8 godzin z erytromycyną 333 mg co 8 godzin) przez 7 dni. Sterydoterapia profilaktyczna podawana była od 24+0/7 hbd zgodnie z krajowymi rekomendacjami. Włączenie tokolizy (betamimetyk - fenoterol lub antagonist receptoru dla oksytocyny - atosiban) było zasadne przy objawach zagrażającego porodu przedwczesnego, jednakże dopiero po wykluczeniu rozwijającej się infekcji wewnątrzmacicznej (stwierdzanej na podstawie objawów: gorączka matki oraz co najmniej jeden z: podwyższone matczyne WBC, ropiaste odchody pochwowe, tachykardia płodu). Monitorowanie dobrostanu płodu za pomocą zapisów kardiokokograficznych odbywało się zgodnie z zaleceniami takiego nadzoru według PTGiP, a ocenę parametrów biochemicznych powtarzano dwa razy w tygodniu.

Tchirikov i wsp. [35] podają nieco odmienny schemat farmakoterapii. W pracy z 2013 roku, dotyczącej amnioinfuzji różnymi roztworami pacjentki otrzymywały dożylnie

cefuroksym 750mg co 12 godzin oraz metronidazol 500mg co 12 godzin przez co najmniej 10 dni. Dodatkowo, w okresie okołoprocuduralnym pacjentkom podawano:

- dożylny wlew siarczanu magnezu w dawce 2g/h,
- doodbytniczo indometacynę w dawce 100mg dwa razy dziennie,
- fenoterol we wlewie dożylnym 4 mikrogramy co 3 minuty przez 48 godzin z następowym podaniem nitrendypiny doustnie 20mg 3 razy dziennie.

Schemat podawanego leczenia zmienia się w badaniu randomizowanym opublikowanym w 2022 roku [25]. Antybiotykoterapia podawana przez co najmniej 7 dni w schemacie: amoksycylina z klarytromycyną lub amoksycylina z jednorazową dawką azytromycyny, z możliwą modyfikacją do leczenia celowanego po otrzymaniu wyniku antybiogramu do badania mikrobiologicznego. Kontrolne badania laboratoryjne w kierunku infekcji wykonywano codziennie, natomiast powtórne wymazy z dróg rodnych w odstępach 5 dniowych. W tym badaniu wybrzmiewa fakt ograniczonej biodostępności antybiotyków podawanych matce w środowisku płodowym. Profilaktyczny kurs sterydoterapii u wszystkich pacjentek przed dokonaniem randomizacji – w zgodzie z wytycznymi niemieckiego towarzystwa ginekologicznego. Dodatkowo, leczenie tokolityczne zostało ograniczone jedynie do podawania jednorazowej dawki fenoterolu (25 mikrogramów w powolny podaniu dożylnym) jedynie w przypadku uskarżania się przez pacjentkę na towarzyszącą przedwczesną czynność skurczową, przy wykluczeniu infekcji wewnątrzmacicznej.

Vergani i wsp. [36] decydowali się na hospitalizację wszystkich Pacjentek stosując reżim łóżkowy przez pierwszy tydzień od rozpoznania, następnie odpoczynek w warunkach domowych do 25 tygodnia ciąży i ponowną hospitalizację w wyznaczonym terminie - do rozwiązania. Tokolizę w postaci ritodryny podawano ciężarnym powyżej 25 hbd w przypadku występowania przedwczesnej czynności skurczowej po wykluczeniu chorioamnionitis i przedwczesnego oddzielania łożyska. Profilaktyczny kurs sterydoterapii przeprowadzano pomiędzy 25 a 32 tygodniem ciąży z ewentualnym powtórzeniem w przypadku wystąpienia wskazań. Antybiotykoterapia stosowana była co najmniej w schemacie siedmiodniowym (zwykle ampicylina z sulbactamem 3g co 8 godzin lub zgodna z wynikiem antybiogramu badania mikrobiologicznego). Dwukrotnie w ciągu tygodnia dokonywano pomiaru objętości płynu owodniowego w badaniu ultrasonograficznym oraz wykonywano profil biofizyczny płodu - po 25 tygodniu ciąży.

De Santis i wsp. [37] przeprowadzali kurs antybiotykoterapii z użyciem antybiotyku z grupy penicylin (mezlocylina 2 g co 12 godzin) przez co najmniej 7 dni lub celowanej antybiotykoterapii zgodnie z wynikiem badań mikrobiologicznych. Postępowanie tokolityczne prowadzono drogą doustną lub dożylną, profilaktyczne podanie kortykosteroidów dotyczyło ciąż po 25+0/7 tygodnia ciąży. Monitorowanie dobrostanu płodu obejmowało codzienny pomiar czynności serca płodu (Fetal Heart Rythm - FHR), zapisy kardiokograficzne (KTG) po 26 tygodniu ciąży oraz zmodyfikowany profil biofizyczny płodu w odstępach 3 – dniowych. Rozwiązanie drogą cięcia cesarskiego następowało po skończonym 30 tygodniu ciąży lub ze względu na zaistnienie pilnych wskazań położniczych, takich jak: przedwczesne oddzielenie łożyska, objawy zapalenia błon płodowych lub stan zagrożenia życia płodu.

Tranquilli i wsp. [38] hospitalizowali wszystkie pacjentki poddawane badaniu. Stosowali profilaktykę antybiotykową w postaci ampicyliny z sulbactamem (3g co 8 godzin) przez 7 dni, profilaktyczny kurs sterydoterapii oraz tokolizę.

W przedstawionych powyżej opisach przypadków Turgut i wsp. [27] u swojej pacjentki rozpoczęli leczenie ampicyliną z sulbactamem w dawce 1g co 6 godzin. Badania laboratoryjne wykonywano codziennie, jednocześnie badania mikrobiologiczne przy kwalifikacji do procedury były ujemne. Ze względu na pogarszające się parametry laboratoryjne wskazujące na toczący się proces zapalny, po konsultacji ze specjalistami chorób zakaźnych dokonano korekty leczenia farmakologicznego na meropenem 1 g co 8 godzin. Profilaktyczny kurs 24mg betametazonu został włączony po 24+0/7 hbd oraz stosowano wlew z siarczanu magnezu w celach tokolitycznych.

W przypadku przedstawionym przez Kohari i wsp. [28] zastosowano ampicylinę i azytromycynę przez okres 7 dni, a także ze względu na wywiad w kierunku zakażenia wirusem opryszczki ludzkiej typu II – Herpes Simplex Virus 2 (pomimo braku objawów skórnych u pacjentki przez cały okres badania) – acyklowir. Profilaktyczny kurs sterydoterapii podano w 23 hbd.

Nieco odbiegając od głównego nurtu niniejszej dysertacji, jednakże pozostając w tematyce amnioinfuzji, na uwagę zasługuje praca Ogity i wsp. [43]. Badacz ten przeanalizował 64 pacjentki poddawane indukcji porodu w terminie porodu, u których zastosował w postaci amnioinfuzji przeczyszkowych roztwory zawierające antybiotyki: latamoksef, cefoperazon lub cefotaksym w dawkach 100mg lub 500mg. Badano stężenie

leku w płynie owodniowym: bezpośrednio po infuzji mieściło się w przedziale 200-1000 mcg/ml, natomiast ok. 10mcg/ml przez ok 24 godzin po podaniu, jednocześnie nie stwierdzono znaczącego wzrostu stężenia w krążeniu matczynym i płodowym. Metoda wydaje się warta rozważenia w przypadkach przedwczesnego odpływania płynu owodniowego w celu profilaktyki (w dawce 100mg) lub leczenia infekcji wewnątrzmacicznej (w dawce 500mg), z ewentualnym rozszerzeniem o podawanie antybiotyku matce. Ograniczeniami tej metody jest zastosowanie jej w grupie pacjentek w ciążach donoszonych oraz ryzyko zawleczenia pochwowej flory bakteryjnej bezpośrednio do worka owodniowego przy podaniu przezszyjkowym. Do zastanowienia jest również fakt stosowania jednego (co prawda szerokospektralnego) antybiotyku. Ewentualne wprowadzenie tej metody na szeroką skalę wymagałoby analizy mikrobiologicznej celem uniknięcia oporności patogenów.

Pracami koncentrującymi się na podawaniu do worka owodniowego substancji chemicznych na zasadzie metody „amniopatch” opisują Deprest i wsp. [44] – z zastosowaniem koncentratu krwinek płytkowych oraz świeżo mrożonego osocza w przypadkach odpływania płynu owodniowego, jako powikłania procedur wewnątrzmacicznych oraz Ibirogbu i wsp. [42]. Ze względu na brak randomizacji, a także niewielkie grupy badane wymagają one dalszych badań.

W ośrodkach Autora obie grupy poddawane były takiemu samemu postępowaniu farmakologicznemu. Antybiotykoterapia obowiązywała od postawienia rozpoznania, stosowano schemat Ampicylina 2g co 6 godzin dożylnie z erytromycyną 300 mg co 6 godzin przez 48 godzin, a następnie doustnie 250mg erytromycyny co 6 godzin - do 7 dni, z ewentualną modyfikacją na podstawie wyników badań mikrobiologicznych wymazów z wód płodowych lub kanału szyjki macicy.

Profilaktyczny kurs sterydoterapii dotyczył wszystkich pacjentek (bez stwierdzonych przeciwwskazań) po skończonym 24 tygodniu ciąży, a neuroprotekcja wlewem siarczanu magnezu wybranych przypadków ze wskazaniami (do 32 tygodnia ciąży). Tokolizę (z zastosowaniem fenoterolu lub atosibanu drogą dożylną) stosowano w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego w obu grupach.

Na uwagę zasługuje podobny, ale nie identyczny, schemat profilaktycznej antybiotykoterapii w dostępnej literaturze. Stosowanie szerokospektralnych antybiotyków daje szansę na zwalczenie infekcji prowadzących do przedwczesnego

odpływania płynu owodniowego. W dalszych badaniach warto byłoby wziąć pod uwagę najnowsze (2023r.) rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące przedwczesnego odpływania płynu owodniowego i rozpoczęcie stosowania azytromycyny 1 g jednorazowo doustnie razem z ampicyliną 2g co 6 godzin dożylnie przez 48 godzin, następnie amoksycylina 500mg co 8 godzin wraz z metronidazolem 500mg co 8 godzin doustnie przez 5 dni. Antybiotykoterapia winna mieć na celu nie działanie profilaktyczne, a ograniczające infekcję prowadzącą do przedwczesnego odpływania płynu owodniowego. Obiecujące wyniki podawania antybiotyków do worka owodniowego, skłaniają do przeprowadzenia badań na większej grupie pacjentek, celem oceny skuteczności takiego postępowania. Ze względu na niepełną penetrację antybiotyków podawanych matce drogą doustną lub parenteralną takie postępowanie być może umożliwiłoby utrzymanie stężenia terapeutycznego w miejscu podejrzewanego infekcji. Profilaktyczna sterydoterapia dotyczyła ciąż po 24 tygodniu ciąży, co wydaje się zasadne ze względu na naturalny proces kształtowania układu oddechowego płodu. Ewentualne podawanie dawek przypominających nie znajduje zastosowania w obecnym postępowaniu, tak jak stosowanie tokolityków poza okresem podawania betametazonu/deksametazonu.

5.5 Amniotomizacja

Amniotomizacja jako procedura podawania roztworów do jam owodniowej przy pomocy amniopunkcji może być stosowana w dwóch różnych wariantach:

- jako metoda ciągła (taką metodę wykorzystywał ośrodek Autora)
- lub
- metoda seryjnych wlewów (zwykle w odstępach tygodniowych).

Wśród autorów stosujących amniotomizację sposobem ciągłym z przezskórnym cewnikiem na uwagę zasługuje randomizowana praca Tchirikova i wsp. [25].

W swojej pracy autorzy przed założeniem cewnika do jamy owodniowej podawali: w miejscowym znieczuleniu oraz aseptycznych warunkach ok. 300ml Amnion Flush Solution (roztwór skomponowany przez zespół badaczy) przez igłę 22G pod kontrolą ultrasonograficzną, dla dogodniejszej wizualizacji miejsca ostatecznej implantacji cewnika.

Jako najlepsze miejsce uznano okolicę dna macicy, przez ścianę wolną od płyty łożyska.

W protokole z badania określono, że daną procedurę może wykonać specjalista położnictwa i ginekologii z doświadczeniem co najmniej 100 amniocentez, ze względu na trudne warunki techniczne wykonywanej procedury – jak mało- lub bezwrodzie, a także pozycję pacjentki.

Pacjentkę układano w maksymalnej pozycji Trendelenburga, celem zminimalizowania ryzyka wycieku płynu owodniowego podczas procedury.

Po weryfikacji miejsca założenia cewnika do jamy owodniowej wkłuwano igłę 18G, przez którą zakładano cewnik. Podanie Amnion Flush Solution odbywało się przy użyciu standardowej pompy medycznej z prędkością ok 100ml/h (+/- 20ml) do czasu rozwiązania. Przeprowadzano codzienną kontrolę ultrasonograficzną celem oceny położenia cewnika oraz pomiaru największej kieszonki płynowej. W założeniach badania średnia największa kieszonka płynowa powinna wynosić ok 4 cm. W przypadku stwierdzenia wskazań, takich jak: przemieszczenie bądź zatkanie cewnika lub po upływie ok 30 dni od pierwotnej procedury cewnik był wymieniany. Ostateczne usunięcie cewnika wykonywano przy zaistnieniu wskazań do rozwiązania. Warto wspomnieć, iż po wprowadzeniu cewników „kotwiczących” nie stwierdzono żadnego przypadku przemieszczenia cewnika.

Tchirikov i wsp. [25, 35] prezentują duże doświadczenie w doborze preparatu uzupełniającego płyn owodniowy. Amnion Flush Solution jest w składzie najbardziej zbliżony do naturalnego ludzkiego płynu owodniowego (tabela 16) - zawiera 132,3 mmol/l jonów sodu, 3,9 mmol/l jonów potasu, 0,57 mmol/l jonów magnezu, 1,6 mmol/l jonów wapna, 110,7 mmol/l chlorków, 9,1 mmol/l mleczanów, 3,20 mikromol/l glukonianów, 16,9 mmol/l dwuwęglanów, 0, mikromol/l fosforanów oraz 0,35 mikromol/l cytrynianów. Stosowanie preparatów zbliżonych w składzie do naturalnego płynu owodniowego pozwala uniknąć występowania działań niepożądanych związanych z różną osmolarnością stosowanych substancji. Długotrwałe stosowanie różnych jonowo substancji prowadziło do wystąpienia „efektu kiszzonego ogórka” (org. „salzgurken effect”) polegającego na zwiększeniu diurezy pacjentki prawdopodobnie w odpowiedzi na znaczną różnicę osmolarności i stężenia mikroelementów w środowisku płodowym. Także zawarte w stosowanym roztworze pierwiastki śladowe są odpowiedzialne za

płodowe procesy antyoksydacyjne, składowe niektórych enzymów (przy ich braku obserwujemy płodowe zaburzenia wzrastania, niedojrzałość przewodu pokarmowego, nieprawidłowy rozwój narządów). Wykazano korelację pomiędzy zawartością cynku a masą i długością urodzeniową, sugeruje się związek pomiędzy niedoborem selenu a niepłodnością. Długotrwała zmiana środowiska płodowego na ubogoelektrolitowe może prowadzić do zmiany płodowego programowania, a także zaburzeń takich jak spowodowana hipernatremią demielinizacja, mielinoliza wewnątrz- i pozamostowa. Należy pamiętać, że w II trymestrze skóra płodu jest jeszcze wysoko przepuszczalna, płód połykał hipertoniczny roztwór, a bariera krew-mózg znacznie niedojrzała, co może potęgować niepożądany efekt płynów ubogoelektrolitowych na rozwój płodu. W swojej wcześniejszej pracy Tchirikov i wsp. [35] analizowali różne roztwory substytuujące naturalny płyn owodniowy w amniotomii ciągłej: roztwór soli – Jonosteril® - 2 pacjentki, Sterofundin® - 1 pacjentka, izotoniczny roztwór chlorku sodu – 1 pacjentka, mleczan Ringera – 1 pacjentka, hipotoniczny roztwór o zmniejszonej zawartości chlorków – 5 pacjentek. U pacjentki z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego w 23+4/7 hbd z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu (z brakiem przepływu późnorozkurczowego w tętnicy pępowinowej i centralizacją krążenia) zastosowano izotoniczny roztwór chlorku sodu. Ciąża zakończyła się przełomem nadciśnieniowym oraz wewnątrzmacicznym obumarciem płodu – przypadek ten został wyłączony z dalszej analizy. W przypadkach z zastosowaniem Jonosteril®, Sterofundin® i mleczanu Ringera zaobserwowano znaczne zwiększenie diurezy (niestety, niemożliwą do obiektywnego zmierzenia bez zastosowania ciągłego monitorowania diurezy za pomocą cewnika do pęcherza moczowego pacjentek z uwagi na dodatkowy ciągły wyciek płynu owodniowego). Przy stosowaniu izotonicznego, a następnie hipotonicznego roztworu sodu takiej koincydencji nie zaobserwowano. W badanych roztworach nie stosowano dodatku glukozy, celem zapobieżenia potencjalnego większego rozwoju bakterii oraz surfaktantu – hipotetycznie mógłby poprawiać wyniki oddechowe u noworodków, jednak przeszkodą w jego szerokim zastosowaniu pozostaje jego cena.

Porównanie składu roztworów stosowanych w substytucji płynu owodniowego						
	Ludzki płyn owodniowy	AmnionFlush	Izotoniczny NaCl	Sterofundin	Mleczan Ringera	Roztwór Hartmanna
mmol/L						
Sód	134,8	132,3	154	140	130	131
Potas	3,9	3,9	-	4	4	5
Magnez	0,57	0,57	-	2,5	-	-
Wapń	1,9	1,6	-	-	1,5	2
Chlorki	110	110,7	154	106	109	112
Mleczany	9,1	9,1	-	45	28	28
Glukoniany	0-18µmol/L	3,2	-	-	-	-
Dwuwęglany	16,9	16,9	-	-	-	-
Fosforany	1,07	0,35	-	-	-	-
Cytryniany	0,35	0,35	-	-	-	-
Pierwiastki śladowe (µmol/L)						
Miedź	2,51	2,52	-	-	-	-
Selen	0,17	0,15	-	-	-	-
Cynk	0,3-7,62	2,6	-	-	-	0
pH i osmolarność (mOsm/L)						
Osmolarność	273	278,9	309	299	274	255
pH	7,0-8,0	7,0-8,0	5,0-7,0	4,5-7,5	6,0-7,5	5,0-7,0

Tabela 16 Porównanie składu roztworów stosowanych w substytucji płynu owodniowego

W pracy polskich badaczy – T. Goździewicza i wsp. [30] również stosowano amniointuzję sposobem ciągłym poprzez cewnik zakładany do jamy owodniowej w sterylnych warunkach bloku operacyjnego, pod kontrolą ultrasonograficzną. Przez igłę 18G drogą amniocentezy przezbrzuszej podawano 100-200ml ogrzanego sterylnego roztworu izotonicznego chlorku sodu w podaniu manualnym. Następnie poprzez tę samą igłę aplikowano cewnik do jamy owodniowej. Zastosowanie jednego rozmiaru igły niweluje konieczność kilkukrotnego nakłucia mięśnia macicy, co wiązać się będzie z mniejszym ryzykiem powikłań płodowych i matczyńnych wynikających z powtarzających amniocentez. Cewnik zabezpieczony był filtrem antybakteryjnym, wymienianym co ok 72 godziny. Sam cewnik pozostawiano w jamie macicy do rozwiązania. Wlew izotonicznego, sterylnego i rozgrzanego roztworu chlorku sodu odbywał się w powolnym, grawitacyjnym wlewie w objętości 250-300ml na dobę.

Innym badaczem stosującym amniointuzję sposobem ciągłym był Esaki i wsp. [31] - stosował wlew 500-1000ml izotonicznego roztworu chlorku sodu na dobę. Jednakże należałoby rozważyć stosowanie roztworów o składzie zbliżonym do naturalnego płynu owodniowego ze względu na przytoczone powyżej możliwe powikłania. Także Horibe i wsp. [26] stosowali wlewy z roztworem soli podawanym w sposób ciągły. Średni wiek

ciężowy rozpoczęcia procedury wynosił 24,9 +/- 1,5 tygodnia. Średni czas podawania roztworu wynosił 14,7 +/- 11,9 dnia.

W dostępnej literaturze znaleźć można również metody seryjnych amnioinfuzji doowodniowych. W badaniu PROMEXIL [24] stosowano wlewy poprzez igłę 20G. Procedurę wykonywał najbardziej doświadczony położnik, miejsce wkłucia ustalano znajdując największą kieszonkę płynową. Substancją wykorzystywaną był mleczan Ringera w podaniach manualnych w objętości ustalonej na podstawie wieku ciążowego ze wzoru = wiek ciążowy x 10 ml. Bezpośrednio po podaniu mierzono MVP. W przypadku nawracającego małowodzia procedurę powtarzano do 28 + 0/7 hbd lub do rozwiązania. Pomiary ilości płynu owodniowego i dobrostan płodu monitorowano dwa razy na dobę, a parametry stanu zapalnego (białko C-reaktywne i liczbę białych krwinek) codziennie. Wykonano łącznie 81 procedur, średnio 2 amnioinfuzje na pacjentkę (0-8).

W drugim badaniu randomizowanym – AMIPROM [23] – wykonywano cotygodniowe amnioinfuzje do 37 +0/7 hbd, jeśli kontrolny pomiar płynu owodniowego wskazywał na małowodzie (MVP < 2cm). Badania obrazowe – ocenę ilości płynu owodniowego, obwód klatki piersiowej oraz jamy brzusznej oraz długość płuc płodu wykonywano raz na tydzień. Również raz w tygodniu wykonywano badania kontrolne u matki – pomiar temperatury, wymaz z kanału szyjki macicy/płynu owodniowego oraz badania laboratoryjne – stężenie hemoglobiny, liczbę białych krwinek, płytek krwi oraz poziom białka C-reaktywnego. Podawano roztwór Hartmanna albo izotoniczny roztwór chlorku sodu. Wykonano łącznie 87 procedur, średnio 3 na pacjentkę (0-12).

W badaniach retrospektywnych stosowania seryjnych amnioinfuzji nie uzyskano jednolitego protokołu podania. Garzetti i wsp. [41] podawali wlewy izotonicznego roztworu chlorku sodu ok 150-300 ml (25-50ml/min) drogą przezbrzuszną powtarzane do czasu rozwiązania. Nagai i wsp. [39] metodą splotu grawitacyjnego przez igłę 21-23G przy użyciu przewodnicy podawał ogrzany do 37 stopni Celsjusza roztwór do uzyskania MVP > 2cm. Średnio podawano ok 169 ml na jedną procedurę. Ogunyemi i wsp. [33] stosował poprzez igłę 20G izotoniczny roztwór chlorku sodu do znormalizowania indeksu płynu owodniowego. Procedurę powtarzano w odstępach cotygodniowych w przypadku ponownego stwierdzenia małowodzia. W historycznej pracy Vergani i wsp. [36] przezbrzuszną amnioinfuzję wykonywano 1 lub 2 razy w tygodniu celem utrzymania indeksu płynu owodniowego powyżej 5cm. Procedurę powtarzano do momentu

wystąpienia nagłych wskazań do rozwiązania, jak: objawowe chorioamnionitis, stan zagrożenia płodu, przedwczesne oddzielenie łożyska lub w przypadku biochemicznego potwierdzenia dojrzałości płuc płodu na podstawie próbki płynu owodniowego pobranego drogą amniocentezy po 28 tygodniu ciąży. Locatelli i wsp. [16] stosowali seryjne amniotinfuzje mające na celu utrzymanie największej kieszeni płynowej > 2 cm w okresie okołozabiegowym (tu dzielili amniotinfuzje na udane – gdy MVP utrzymywało się > 2cm oraz nieudane). W grupie „udanych amniotinfuzji” średni wiek pierwszej amniotinfuzji wynosił 20,2 hbd (16 – 25,6 tygodnia), w grupie „nieudanych” 20,3hbd (16,5 – 24,2), liczba amniotinfuzji średnio 3 (1-9) i 3 (1-5) oraz przerwa między amniopunkcjami średnio 6 dni(4-14) i 8dni (6-43). W pracy De Santis i wsp.[37] cotygodniowy wlew z roztworu soli otrzymywały pacjentki z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego z towarzyszącym małowodniem. Objętość przetoczonego płynu dobierana była indywidualnie do osiągnięcia indeksu płynu owodniowego ok 10cm. W dniu amniotinfuzji otrzymywały dodatkowo antybiotyki oraz tokolizę. Tranquilli i wsp. [38] podawali cotygodniowo wlew z roztworu substytuującego płyn owodniowy w przypadku AFI < 5. percentyla i/lub MVP < 2cm z dążeniem do AFI > 10. percentyla. Jeśli kontrolny indeks płynu owodniowego utrzymywał się poniżej 5.percentyla, procedurę powtarzano co 7 dni do 27 hbd. W opisie przypadku Kohari i wsp. [28] pacjentce podano 40 ml ogrzanego izotonicznego roztworu chlorku sodu z oksacyliną 1g oraz 5 ml indygo karminowego (celem potwierdzenia rozpoznania przedwczesnego odpływania płynu owodniowego), a następnie dopełniono do 400ml roztworu NaCl przez igłę 22G. Ponowne wlewy wykonywano w odstępach tygodniowych, objętościami 400-800ml z 1 g oksacyliny, do uzyskania prawidłowych wartości indeksu płynu owodniowego. Zaplanowano powtarzanie procedury do 26+0/7 hbd, jednakże pacjentka odmówiła dalszego udziału w badaniu po 3 kolejnych amniocentezach z powodu braku odczuwania objawów przedwczesnego odpływania płynu owodniowego. Zastosowanie oksacyliny wraz z roztworem chlorku sodu zaczerpnięto z protokołu wewnątrzmacicznych operacji myelomeningocele.

W badaniu Autora stosowano infuzję ciągłą w objętościach mniejszych niż u Tchirikova i wsp. [25] czy Esakiego i wsp. [31]. Podawano objętości od 200-300ml na dobę – uzależniona od wieku ciążowego. Stosowano cewnik doowodniowy z filtrem zakładany

drogą przezbrzuszną oraz pompę infuzyjną. Używanym preparatem był izotoniczny roztwór chlorku sodu (0,9% NaCl).

W przytoczonych badaniach uwagę zwraca stosowanie różnych preparatów uzupełniających płyn owodniowy. Ze względu na możliwe powikłania stosowania izotonicznych lub hipertonicznych roztworów przy konstruowaniu kolejnych badań należałoby stosować roztwory hiposmotyczne lub mieszaniny o składzie najbardziej zbliżonym do naturalnego płynu owodniowego, stosowanie pierwiastków śladowych oraz najmniejszych skutecznych objętości. Dodatkowe podawanie w składzie innych środków farmakologicznych - jak na przykład antybiotyków – wymaga dalszych badań. Na uwagę zasługuje fakt odmiennego prowadzenia procedury. W dostępnych wynikach badań randomizowanych mówimy o seryjnych amniotomach w odstępach tygodniowych [23, 24]. W przypadku pracy autora, jak wspomniano - wlewy odbywał się w sposób ciągły. Analizowane punkty kontrolne powinny brać pod uwagę te różnice w prowadzeniu procedur. Ciągła amniotomia minimalizuje ryzyko kilkukrotnych amniocentez, a stosowanie mniejszych objętości przetaczanych preparatów nie powinno doprowadzać do zaburzeń elektrolitowych, jednakże na podstawie obiecujących wyników badania retrospektywnego, należałoby przeprowadzić randomizowane badanie prospektywne na większych grupach pacjentek.

5.6 Okres latencji oraz wyniki perinatalno-noworodkowe i matczyne

W analizie dostępnej literatury, jako pierwszy punkt końcowy w wynikach brany pod uwagę był okres latencji – definiowany, jako czas od odpłynięcia płynu owodniowego do porodu oraz stan urodzeniowy noworodków.

Faktem jest, że tylko około 24,3% ciąż powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego przed 25 tygodniem ciąży będzie trwało dłużej niż 7 dni [30]. Innymi słowy ponad 70% ciąż zakończy się w ciągu najbliższego tygodnia od przerwania bariery między światem wewnątrzmacicznym a zewnętrznym.

Największe nadzieje Autor pokłada w trwającym jeszcze randomizowanym badaniu pod kierownictwem M. Tchirikova i wsp. [25]. Model i metoda badania jest najbardziej zbliżona do protokołu przedstawionego w niniejszej pracy. Niestety, szczegółowa analiza nie została jeszcze opublikowana. We wcześniejszej analizie

(badanie z 2013 roku [35]) średni wiek odpływania płynu owodniowego wynosił 20 tygodni (w najwcześniejszym przypadku – 14 hbd), rozpoczęcia procedury 23 hbd, a średni okres latencji wynosił 49 dni (9-69dni) (w tym średnio 3 tygodnie ciągłej amniotomii - 4-49dni).

W innej pracy z retrospektywną analizą przypadków z zastosowaniem amniotomii ciągłej autorstwa Goździewicza i wsp. [30] wykazano znacząco dłuższy czas od momentu odpływania płynu owodniowego do porodu w grupie badanej 5,5 tygodnia (ok 38,5 dnia) względem 3 tygodni (21 dni) dla grupy kontrolnej ($p = 0,04$). Średni wiek ciążowy w momencie rozwiązania wynosił $28+0/7$ tygodnia ciąży w grupie poddanej amniotomii oraz $26+0/7$ w grupie poddanej postępowaniu zachowawczemu ($p=NS$).

Znaczący statystycznie wynik oceniający wydłużenie okresu do porodu odnotował również M. Esaki i wsp. [31] - u 70 pacjentek poddanych procedurze okres latencji wynosił 13 dni, przy 4 dniach u 11 pacjentek poddanych postawie wyczekującej ($p<0.001$), wydłużenie trwania ciąży uzyskano dla każdego badanego wieku ciążowego przed $26+0/7$.

W pracy Horibe i wsp. [26] średni wiek porodu w ciążach poddanych amniotomii wynosił $27,2 \pm 1,7$ tygodnia, przy średnim wieku odpływania wynoszącym $23,6 \pm 2,9$ hbd.

Dane te mogą sugerować, że ciągły przepływ substytuowanego medium - płynu owodniowego wypływający czynniki infekcyjne oraz cytokiny może prowadzić do zatrzymania kaskady zespołu przedwczesnego porodu.

W badaniu Turguta i wsp. [27] – opis przypadku, w którym dokładny czas odpływania nie był znany, amniotomię rozpoczęto w 22 tygodniu ciąży, ciągły wlew izotonicznego roztworu chlorku sodu umożliwił utrzymywanie średniego indeksu płynu owodniowego na poziomie ok 5 cm. Okres latencji wynosił co najmniej 3 tygodnie. Ciąża rozwiązana została drogą cięcia cesarskiego z nagłych przyczyn położniczych z powodu objawów krwawienia z dróg rodnych w 25 tygodniu z towarzyszącym wypadnięciem pępowiny.

W retrospektywnej pracy Takeshi Ono i wsp. [34] stwierdzono znaczące wydłużenie czasu ciąży w przypadku ciągłej amniotomii oraz większą średnią objętość indeksu płynu owodniowego.

W przypadku zastosowania powtarzanych amniotomii w badaniach randomizowanych – AMIPROM i PROMEXIL [23, 24]:

- w badaniu Robertsa i wsp. [23] - AMIPROM średni wiek odpływania płynu owodniowego w grupie badanej wynosił 19,21 hbd (16-22,6), a w kontrolnej średnio 19,22 hbd (15-23), a wiek porodu odpowiednio – 28,45 hbd (19,4 – 37,6) i 29,8 (24,9 – 38), nie podano danych dotyczących okresu latencji,
- w PROMEXIL-III [24] średni wiek urodzenia wynosił 27+07 w grupie z amniotomią oraz 27+4/7 w grupie z postępowaniem wyczekującym. Średni okres latencji wynosił 44 dni (19,3-57,8) natomiast w grupie kontrolnej 24,5dnia (16,0-68,8).

W analizie de Ruigh i wsp. [45] średni wiek odpływania wynosił ok 20+2/7 (17+6/7 - 22+07) a porodu około 22+6/7 (20+1/7 – 26+4/7), przy czym porody do tygodnia od odpływania płynu owodniowego dotyczyły 38,4% kobiet, a 64,4% wszystkich porodów odbyło się przed 24 hbd.

Prace obserwacyjne wykazywały wstępne optymistyczne założenia. U Locatelli i wsp. [16] wykazano, że pomimo podobnego wieku odpływania płynu owodniowego oraz wieku ciążowego wykonania pierwszej amniotomii, noworodki z ciąż poddanych procedurze miały znacząco dłuższy okres latencji, ale dotyczyło to tylko pacjentek z grupy tzw. „udanych amniotomii”, u których po zabiegu udało się utrzymać prawidłowe parametry ilości płynu owodniowego – 29,2 (25,4-35,3)hbd vs 25,1(24,0-34,0) hbd. Ogunyemi i wsp. [33] osiągnęli latencję wynoszącą średnio ok 33 dni, przy średnio 2,4 amniocentezy na pacjentkę. W dużej pracy Nagai i wsp. [39] analizującej powikłania amniocentezy w przypadku różnych wskazań klinicznych, w przypadku pacjentek z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego okres latencji wynosił średnio 21,8 dnia. W pracy Locatelli i wsp. [16] wykazano znacząco krótszy okres latencji w przypadku grupy z nieudaną amniotomią, po której stale utrzymywało się małowodzie.

Także praca De Santis i wsp. [37] dowodziła korzyści wydłużenia czasu ciąży dla grupy poddanej amniotomii – okres latencji był tu dłuższy, wiek ciążowy w momencie porodu był istotnie wyższy dla grupy badanej – 26+0/7 vs 22,4 ($p<0.001$). U Tranquilli i wsp. [38] czas trwania ciąży od rozpoznania pPROM do porodu był znacząco dłuższy dla grupy badanej (21 dni, 15-29) niż w grupie kontrolnej (8 dni, 3-14) ($p<0.05$).

W badaniu Garzetiego i wsp. [41] średni czas od rozpoznania przedwczesnego odpływania płynu owodniowego do rozwiązania wynosił średnio 3 tygodnie (1 – 8 tygodni), i był dłuższy dla grupy badanej niż kontrolnej ($p < 0,001$). Średni wiek w czasie porodu wynosił 33,0 tygodnia (27-36hbd). Niestety, praca ta dotyczyła przedwczesnego odpływania płynu owodniowego po 25+0/7 hbd.

W opisie przypadku Kohari i wsp. [28] okres latencji wynosił ok 12 tygodni, ciąża została rozwiązana drogami natury po porodzie indukowanym ze względu na nadciśnienie u matki. Jednakże pacjentka odbyła tylko 3 procedury amniotomii, a odpływania płynu owodniowego nie stwierdzało się od 23+6/7hbd.

W pracy Autora średni wiek rozpoznania odpływania płynu owodniowego wynosił dla grupy badanej 19 tygodni ciąży, dla kontrolnej 20 tygodni ciąży (co nie stanowiło różnicy istotnej statystycznie), a wiek porodu średnio odpowiednio 25 hbd oraz 23 hbd i jest to różnica istotna statystycznie na korzyść grupy poddanej ciągłej amniotomii. Okres latencji dla grupy badanej wynosił średnio 7 tygodni w porównaniu z 3 tygodniami dla grupy kontrolnej

Podsumowując dostępna literatura przedstawia optymistyczne dane dotyczące wydłużenia czasu ciąży w przypadku stosowania amniotomii (niezależnie od jej rodzaju), co pozostaje w zgodzie z wynikami Autora dysertacji.

Jeśli chodzi o śmiertelność perinatalną w przypadku zastosowania amniotomii ciągłej Horibe i wsp. [26] odnotował przeżycie 9 z 12 noworodków – 2 przypadki obumarcia wewnątrzmacicznego oraz jeden w okresie noworodkowym, co daje odsetek przeżyć na poziomie 75%.

W badaniu PROMEXIL [24] śmiertelność w grupie z amniotomią wynosiła 18/28 przypadków (64%), a w grupie badanej 21/28 (75%) jednakże różnice te nie były istotne statystycznie (RR 0,86, 95% CI 0,60-1,22, $p = 0.39$). Umieralność płodów kształtowała się: 13 przypadków w grupie badanej, 15 w grupie kontrolnej.

We wcześniejszych badaniach van der Heydeni wsp. [46] stwierdził 70% śmiertelność w przypadkach powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego w drugim trymestrze, następne badania obserwacyjne wykazały 50% redukcję śmiertelności w przypadkach z zastosowaniem amniotomii w porównaniu z postępowaniem zachowawczym. W omawianym badaniu należało zrandomizować 56 kobiet dla zmniejszenia śmiertelności z 70 do 35% (β error 0,20, two-sided α error 0,05)

W metaanalizie badań randomizowanych [47] nie wykazano żadnych różnic w umieralności perinatalnej – 37/56 (66,1%) w grupie z amniotomizacją i 40/56 (71,4%) w grupie kontrolnej (RR 0,92, CI, 0,72-1,19), z czego znaczącą większość zgonów stanowiły zgony poniżej 24+0,7 hbd.

W przypadku badań obserwacyjnych de Carolis i wsp. [32] potwierdzono wyższy odsetek żywych urodzeń w grupie poddanej seryjnym amniotomizacjom, szczególnie w przypadku ciąży z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego przed 20 hbd.

U Locatelli i wsp. [16] przeżywalność wynosiła tylko 20% dla grupy z przewlekłym małowodniem mimo stosowania procedur, przeżycie dla grupy z odpływaniem bez małowodnia („udane amniotomizacje”) wynosiło 92%.

W analizie przypadków Ogunyemi i wsp. [33] uzyskano spadek umieralności okołoporodowej w przypadku grupy badanej – 33% vs 83% ($p=0,036$, OR=0,4, 95% CI=0,17-0,93), a śmiertelność noworodków 17% vs 71% ($p=0,049$, OR=0,26, 95% CI=0,07-0,97) przy braku statystycznej różnicy w wieku rozpoznania odpływania płynu owodniowego czy wieku porodu.

Tranquilli i wsp. [38] osiągnęli redukcję umieralności w przypadku zastosowania amniotomizacji dla każdego badanego wieku ciążowego ($p<0,01$) ze zmniejszeniem liczby przypadków hipoplazji płuc.

W przypadku stosowania amniotomizacji z zastosowaniem łąty ze świeżo mrożonego osocza lub koncentratu krwinek płytkowych stwierdzono przypadki zgonu wewnątrzmacicznego stwierdzanego podczas lub bezpośrednio po wykonaniu procedury, prawdopodobnie wynikające z przebiegu zabiegu, których przyczyna nie została jednoznacznie wyjaśniona. Ryzyko takiego powikłania wynosi około 17 %. Ibirogba i wsp. [42] wykonujący wyżej wymienioną procedurę w przypadku odpływania płynu owodniowego z przyczyn jatrogennych i spontanicznego odpływania – zaobserwował podobną liczbę przypadków skutecznego zastosowania łąty z akumulacją płynu owodniowego (średnio 26%, i 53%) Wyniki noworodkowe różniły się znacząco tylko umieralnością wewnątrzmaciczną – na niekorzyść grupy jatrogennej (ES: 24%; 95% CI: 8,00-44,0%; $p<0,01$) (s – ES05; 95% CI: 0,00-4,00%), co można tłumaczyć wcześniejszym odpływaniem płynu owodniowego w grupie jatrogennej – wskazania do wykonania np. amniopunkcji pozwalają na rozpoznanie tego powikłania już od 15 tygodnia ciąży. Rezultaty matczyne i położnicze były takie same dla obu grup.

W badaniu Autora częstość umieralności wewnątrzmacicznej i okołoporodowej w grupie kontrolnej wynosiła 70%, w grupie badanej 44%. Zgony dotyczyły 35 płodów z pierwszej i 20 z grupy drugiej, co dowodzi istnienia zależności statystycznej zastosowania terapii wewnątrzmacicznej a przeżywalnością płodów i noworodków.

Badania randomizowane [23, 24] nie wykazały statystycznych różnic w umieralności okołoporodowej niezależnie od przeprowadzonej terapii, jednakże dotyczyły one małych grup pacjentek. Nieco bardziej optymistyczne były badania retrospektywne czy obserwacyjne, co dowodzi konieczności przeprowadzania dalszych badań, najlepiej na większych grupach oraz z zastosowaniem metod randomizacji. Wartościowe wydaje się przeanalizowanie śmiertelności noworodków z obu grup w odniesieniu do wieku ciążowego, w którym nastąpił poród, ponieważ część badań wykazuje znacznie większą umieralność dotyczącą płodów/novorodków urodzonych przed 24+0/7 hbd – co logicznie związane pozostaje ze skrajnym wcześniactwem i jego powikłaniami.

W pracy Goździewicz i wsp. [30] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w urodzeniowej masie noworodków – odpowiednio 980g (720-1024g) i 1100g (700-1500g) dla grupy kontrolnej i badanej. Ocena APGAR w 1. i 5. minucie była nieistotna statystycznie ($p=0,5$, $p=0,38$). W grupie poddawanej amniotomii wynosiło średnio 5 (4-6) oraz 6 (5-7) pkt, w grupie z postępowaniem zachowawczym 4 (2-5) i 7 (5-7) pkt.

W pracy Locatelli i wsp. [16] średnia urodzeniowa masa w grupie badanej i kontrolnej wynosiła odpowiednio 1220g (650 – 2240g) oraz 862g (520-2200g) ($p=0,001$) i była zdecydowanie wyższa u przeżywających noworodków.

W badaniu AMIPROM [23] średnia punktacja APGAR w 1. i 5. minucie dla grupy badanej wynosiła 4,38 pkt +/- 2,78 (1 – 10) oraz 6,86 +/- 2,78 (1-10) a dla grupy kontrolnej odpowiednio 5,25 +/- 2,74 (0-9) pkt oraz 7,0 +/- 2,31 (2-10).

W badaniu obserwacyjnym Horibe i wsp. [26] średnia masa urodzeniowa noworodków z ciąż poddanych amniotomii wynosiła 1056g +/- 220. W pracy De Santis i wsp. [37] masa noworodków z grupy badanej była istotnie wyższa niż grupy kontrolnej – 922g vs 602g ($p<0.001$).

W pracy Autora nie analizowano masy urodzeniowej noworodków, pod uwagę brano stan pourodzeniowy wyrażony punktacją w skali APGAR w 1.i 5. minucie życia. W grupie poddanej postępowaniu zachowawczemu średnia wartość w 1. minucie wynosiła

4 pkt oraz 5 pkt w minucie 5. i była taka sama jak w grupie badanej i jest to wynik porównywalny z dostępnymi badaniami.

5.7 Wyniki noworodkowe:

W przypadku analizowanej literatury badacze brali pod uwagę kilka powikłań okresu noworodkowego: hipoplazję płuc, zespół zaburzeń oddychania, wylewy dokomorowe (głównie stopnia III i IV), nekrotyczne zapalenie jelit, retinopatię wcześniaczą, deformacje mięśniowo-szkieletowe.

Ciekawych wniosków dotyczących najpoważniejszego powikłania przedwczesnego odpływania płynu owodniowego – zgonu - możemy doszukać się w badaniu Blumenfelda i wsp. [48], które analizowało umieralność okołoporodową w przypadkach odpływania płynu owodniowego: wczesnego (<18godzin) i przedłużonego (>18 godzin) w przedziale wiekowym 24+0/7 – 34+0/7, następnie pacjentki podzielono na dwutygodniowe grupy. W przypadku przedłużonego przedwczesnego odpływania płynu owodniowego stwierdzono zmniejszenie umieralności w grupie 24-26hbd, z jednoczesnym wzrostem umieralności w grupie 28-30 hbd.

W badaniu PROMEXIL [24, 49], jako istotny punkt kontrolny występowania zaburzeń pourodzeniowych wybrano noworodki, które przeżyły 1 tydzień życia. Pośród badanych powikłań znajdowały się: nekrotyczne zapalenie jelit (wg Bella), leukomalacja okołokomorowa (wg De Vries), poważne wylewy śródkomorowe (wg Papile), sepsa noworodkowa – rozpoznawana na podstawie dodatniego wyniku posiewu krwi. Uogólnione zakażenie podejrzewano również w przypadkach występowania jednego lub więcej: bezdechy, niestabilność temperatury, letarg, problemy z karmieniem, zaburzenia oddychania, zaburzenia hematologiczne z podwyższonym CRP >20mg/L lub dodatnim wynikiem posiewów. Podzielono na sepsę wczesną – do 72 godzin i późną.

Hipoplazja płuc dotyczyć może 20% noworodków urodzonych z cięż powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego, ale śmiertelność związana z tym powikłaniem wynosi 70% [16, 23, 24, 48].

W badaniu Goździewicza i wsp. [30] zanotowano istotnie wyższą częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej – 89% w grupie kontrolnej, niż badanej – 40% (p=0.03). Także okres stosowania wspomagania wentylacji noworodków (za pomocą

respiratora lub nCPAP) był znacząco dłuższy w grupie kontrolnej – 71 (46-88) dni vs 17 (3 – 43) ($p = 0,006$). Zmniejszenie przypadków dysplazji oskrzelowo-płucnej w grupie pacjentek poddanych ciągłej amniotomii może wskazywać na korzystną rolę ciągłej wymiany płynu owodniowego na rozwój układu oddechowego płodu poprzez stałe wypłukiwanie czynników zapalnych, a także zmniejszenie liczby przypadków zapalenia płuc u noworodków. Można przypuszczać, że to właśnie fakt ciągłego przepływu płynu owodniowego, a nie jego stała objętość w jamie macicy zmniejsza ryzyko występowania hipoplazji płuc u noworodków.

Horibe i wsp. [26] w swoim badaniu obserwacyjnym na 12 ciężarnych nie stwierdzili żadnego przypadku hipoplazji płuc. Czynnikiem sprawczym takiego stanu mogło być związane z amniotomią poprawienie objętości płynu owodniowego – w trakcie stosowania procedury u żadnej z pacjentek nie stwierdzano małowodzia.

W pracy Tchirikova i wsp. [35] nie wykazano żadnego przypadku hipoplazji płuc w przypadku noworodków z ciąż poddanych ciągłej amniotomii. Należy jednak pamiętać, że grupa ta liczyła tylko 7 pacjentek.

Esaki i wsp. [31] w swoim badaniu stwierdzili niskie ryzyko wystąpienia hipoplazji płuc w obu grupach, jednakże okres latencji był krótki dla obu grup.

W opisie przypadku Turguta i wsp. [27] stosowanie amniotomii ciągłej skutkowało tlenoterapią noworodka i zastosowaniem surfaktantu przez pierwsze 9 dób życia, nie odnotowano przewlekłych zaburzeń układu oddechowego.

De Carolis i wsp. [32] zaznacza, że istotnym czynnikiem przewidywania ryzyka wystąpienia hipoplazji płuc jest wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego, a wykonywanie amniotomii znacząco zmniejsza ryzyko jego wystąpienia (szczególnie po 20 hbd), nawet jeśli nie gwarantuje zupełnie prawidłowego rozwoju płuc.

W pracy Locatelli i wsp. [16, 50] przeanalizowano trzy grupy pacjentek. Najlepsze wyniki osiągnęły te, u których przedwczesne opływanie płynu owodniowego nie prowadziło do współwystępowania małowodzia. W tej grupie odsetek przeżyć wynosił 92%, a wszystkie noworodki prezentowały prawidłowy rozwój płuc i układu nerwowego. W przypadku grupy z niepowodzeniem w amniotomii, z przewlekłym małowodziem odsetek hipoplazji płuc wynosił 62%.

Do podobnych wniosków doszli De Santis i wsp. [37] – stwierdzili, że czynnikiem rokowniczym wystąpienia hipoplazji płuc oraz innych powikłań noworodkowych była

ponowna utrata płynu owodniowego prowadząca do wystąpienia małowodzia do 6 godzin po procedurze.

Vergani i wsp. [36] stwierdzili istotnie niższy odsetek hipoplazji płuc (rozpoznawanej na podstawie konkretnych kryteriów radiologicznych i patomorfologicznych) dotyczyła ona 6 na 13 (46%) przypadków w grupie badanej oraz 12 na 14 (86%) w grupie kontrolnej (OR=0.4; 95% CI 0.2-0.9) pomimo niższego wieku ciążowego w momencie przedwczesnego odpływania płynu owodniowego w grupie poddanej amniotomii. To kolejna praca ukazująca, że nieudane amniotomie (z utrzymującym się małowodziem – 6 na 9 vs 4 na 9 w grupie, u której uzyskano choćby czasową poprawę objętości płynu owodniowego) (OR=2.3; 95% CI 1-5.5) zmniejszają szanse na prawidłowy rozwój płuc noworodków.

W przypadku badania PROMEXIL [24] rozpoznanie hipoplazji płuc planowano stawiać na podstawie badania autopsyjnego. Jednakże, badanie to umożliwiałoby potwierdzenie tego rozpoznania tylko wśród przypadków zakończonych zgonem noworodka - przeprowadzono tylko 2 badania sekcyjne. Dlatego też rozpoznanie to ustalano na podstawie stwierdzenia odmy opłucnowej w badaniu rentgenowskim oraz nadciśnienia płucnego rozpoznawanego w badaniu echokardiograficznym. Jako przewlekłe zaburzenia oddychania klasyfikowano te, u których noworodki wymagały podaży tlenu w 28. dobie życia. W przypadku odmy opłucnowej stwierdzono 3 przypadki na 15 (20%) w grupie poddanej amniotomii oraz 6 na 13 (46%) w grupie kontrolnej (RR 0,43, 95% I 0,13-1,40, p=0.16), w przypadku nadciśnienia płucnego odpowiednio 6 na 15 (40%) i 9 na 13 (69%) (RR 0,58, 95% CI 0,28-1,19, p=0.13).

W randomizowanym badaniu AMIPROM [23] nie wykazano znaczącej różnicy w wynikach noworodkowych dla postępowania zachowawczego i seryjnej amniotomii, jednakże wstępne badania wykazują lepsze długotrwałe wyniki dla dzieci z grup badanej w postaci niższego odsetka zaburzeń układu oddechowego. Badania długofalowe opierały się na kwestionariuszach wypełnianych przez rodziców w 6., 12. i 18. miesiącu życia, ukierunkowane były na częstotliwość umiarkowanych objawów z układu oddechowego, jak np. świzczenie. Dodatkowo badano wielkość płuc (w poszukiwaniu płuc „małych”) w badaniu pletysmograficznym oraz mierzono parametry spirometryczne.

Wykazano wystąpienie hipoplazji płuc u 5 na 14 (35,7%) w grupie badanej oraz 2 na 8

(20%) w przypadku grupy kontrolnej. Odmę opłucnową odpowiednio 6 na 38 (15,8%) przypadków oraz 9 na 30 (30,0%), co jest wynikiem niższym niż w przypadku PROMEXIL. Nie badano występowania nadciśnienia płucnego u przeżywających noworodków. Przedstawione prace wykazały optymistyczne wyniki w kierunku zdrowego długofalowego przeżycia noworodków z grupy z amniotomizacją, co skłania ku kolejnym badaniom w tym kierunku.

W przypadku odległych powikłań związanych z rozwojem układu oddechowego oba randomizowane badania nie wykazały różnic pomiędzy badanymi grupami (należy zaznaczyć, że badanie to odbyło się za pośrednictwem follow-up w postaci kwestionariuszy wypełnianych przez rodziców, co może wpływać na obiektywizm uzyskiwanych wyników).

Pracą sugerującą, że ruchy oddechowe płodu nie wpływają na rozwój związanej z małowodniem hipoplazji płuc u noworodków jest badanie N.M Fiska i wsp. [51]. Badali oni liczbę ruchów oddechowych u płodów w ciążach poddanych amniotomizacji z uzyskaniem prawidłowej objętości płynu owodniowego w badaniu ultrasonograficznym oraz tą, u której po procedurze nie uzyskano zwiększenia parametrów objętości płynu. W obu grupach nie wykazano statystycznej różnicy w ilości ruchów oddechowych płodów po procedurze, co skłania do dalszych badań nad etiologią zespołu zaburzeń oddychania u noworodków z ciąż powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego.

W pracy Autora objawy z układu oddechowego obejmowały zespół zaburzeń oddychania oraz hipoplazję płuc definiowane jako zespół zaburzeń oddychania i kliniczną lub histopatologiczną hipoplazję płuc. W porównaniu grup badania z wyłączeniem zgonów nieistotnie statystycznie rzadziej obserwowano zespół zaburzeń oddychania i hipoplazję płuc w grupie badanej. Analiza wartości procentowych wskazuje umiarkowane korzyści stosowania amniotomizacji ciągłej. Nie bez znaczenia pozostaje stosowanie profilaktycznej sterydoterapii celem przyspieszenia procesu dojrzewania płuc płodu. Dodatkowo na uwagę zasługuje fakt stosowania ciągłej amniotomizacji, który poprzez stały przepływ płynu owodniowego i wypłukiwanie czynników infekcyjnych oraz cytokin może wpływać na poporodowe wyniki dotyczące układu oddechowego noworodków (między innymi poprzez zmniejszanie liczby występowania pourodzeniowych zapaleń płuc).

Badania randomizowane [23, 24, 29, 49] ostrożnie podchodzą do kwestii analizy późnych wyników noworodkowych. Nie stwierdziły one statystycznie żadnych istotnych różnic w powikłaniach oddechowych dla noworodków z obu grup, jednakże nieznacznie lepiej prezentowały się noworodki z grupy poddanej seryjnym amniotomom. Badania obserwacyjne są dużo bardziej optymistyczne – wykazały znaczący spadek liczby przypadków hipoplazji płuc po zastosowaniu amniotomii. Jak wspomniano wcześniej na przedstawiane różnice poza małymi grupami może mieć wpływ technika (seryjnej lub ciągłej) dlatego Autor z niecierpliwością oczekuje na wyniki randomizowanego badania Tchirikova i wsp. dotyczącego amniotomii ciągłej i wyników noworodkowych, co dałoby możliwość bezpośredniego porównania wyników Autora.

W dostępnej literaturze zaburzenia neurologiczne klasyfikowano jako:

- wylewy dokomorowe,
- leukomalacja,
- nieprawidłowości w zakresie wczesnego i późnego neurorozwoju.

W pracy Goździewicza i wsp. [30] nie wykazano żadnych znaczących różnic w przypadku zaburzeń układu nerwowego w obu grupach.

W przypadku badania Locatelli i wsp. [16, 50] nieprawidłowy rozwój psychomotoryczny dotyczył 60% noworodków z grupy nieudanych amniotomii i był znacząco wyższy niż w grupach z odpływaniem płynu owodniowego bez małowodzia oraz z udaną amniotomią.

W metaanalizie badań randomizowanych [29] nad seryjnym wlewem substytucyjnym płynu owodniowego w obu grupach 30,4% dzieci przeżyło po wypisaniu ze szpitala (17/56).

Leukomalację stwierdzono u 5,9% dzieci z grupy kontrolnej w badaniu AMIPROM [23] oraz u żadnego z grupy badanej w obu badaniach. Krwotoki dokomorowe (w stopniu większym niż II) stwierdzono u 9% noworodków z grupy badanej i żadnego z grupy kontrolnej (PROMEXIL – III[24]) oraz u 3,7 i 3,6% noworodków w badaniu AMIPROM.

Późne wyniki dzieci objętych badaniem dotyczyły PROMEXIL – III [24] (badanie w 2-5 roku życia wieku skorygowanego) i AMIPROM [23, 45](6., 12. i 18. miesięcy wieku skorygowanego neurorozwoju i zachowania (Bayley Scales of Infant Development wydanie drugie)), z uwzględnieniem rozwoju mentalnego i psychomotorycznego.

Neurorozwój oceniano w odchyleniach standardowych – opóźnienie małego stopnia (jako -1SD) dotyczyło 4 na 18 (22,2%) dzieci z grupy amnioinfuzji oraz 3 na 9 (33,3%) dzieci z grupy postępowania zachowawczego (RR 0,66, 95% CI: 0,19-2,23). Opóźnienie ciężkiego stopnia (-2SD) dotyczyło 3 dzieci grypy badanej oraz 3 kontrolnej (odpowiednio 16,6% vs. 33,3%, RR 0,62, 95% CI: 0,20-1,97). W badaniu AMIPROM wszystkie dzieci z zaburzeniami oddechowymi wykazywały średnie lub wysokie zaburzenia neurorozwojowe.

W metaanalizie dostępnej literatury dokonanej przez Porata i wsp. [29] nie stwierdzono negatywnego wpływu amnioinfuzji na neurorozwój dzieci.

W pracy Autora nie analizowano zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w odniesieniu do stosowanej procedury. W przypadku oceny układu nerwowego dzieci wskazane byłoby ocenianie nie tylko wczesnych wyników (w oparciu głównie o neuroobrazowanie struktur ośrodkowego układu nerwowego), ale także, jak w przedstawionych badaniach randomizowanych – rozwój psychomotoryczny w późniejszym wieku dzieci. Dodatkowo należałoby przeanalizować inne czynniki wpływające na sprawność intelektualną tych dzieci, nie tylko sam fakt stosowania procedury wewnątrzmacicznej lub jej braku w czasie trwania ciąży.

Martwicze zapalenie jelit stwierdzono u 8,8% noworodków poddanych badaniu oraz u 4% z grupy kontrolnej w metaanalizie [29].

W pracy Autora, w przeciwieństwie do przedstawianej metaanalizy, wyższy procent dzieci cierpiał na martwicze zapalenie jelit w grupie kontrolnej (16 vs. 33 %) analizując grupę z wyłączeniem zgonów.

Deformacje i wady postawy stwierdzono u 2 na 38 dzieci po wewnątrzmacicznej terapii przedwczesnego odpływania płynu owodniowego z metaanalizy badań PROMEXIL-III [24] i AMIOPROM [23] (5,3%) oraz u 5 na 40 w grupie kontrolnej. W badaniu AMIPROM tylko jedno dziecko (z grupy postępowania zachowawczego) wymagało skierowania do nadzoru ortopedycznego – w badaniu stwierdzono przykurcze stawów kolanowych i łokciowych. W przedstawionych badaniach liczba przeżywających

dzieci jest zbyt mała, żeby wyciągać daleko idące wnioski dotyczące wpływu amniotomii na układ mięśniowo-szkieletowy, jednak odsetek przykurczy wydaje się być niski.

W niniejszej pracy odsetek stwierdzonych deformacji w grupie kontrolnej wynosił 40%, przy 28% nieprawidłowości w grupie badanej i jest znacząco wyższy niż w przytoczonych badaniach.

W dostępnej literaturze warte odnotowania w opinii Autora są również inne znaleziska i zależności.

Dla przykładu Locatelli i wsp. [16, 50] wykazali znacząco lepsze wyniki jeśli chodzi o wydłużenie czasu trwania ciąży oraz wyniki noworodkowe dla grup pacjentek z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego bez towarzyszącego małowodzia oraz tych, u których zastosowanie amniotomii poprawiało parametry MVP w badaniu ultrasonograficznym.

Wśród innych powikłań (poza zaburzeniami układu oddechowego), takich jak: infekcje układu moczowo-płciowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, krwawienia dokomorowe, martwicze zapalenie jelit, retinopatia noworodkowych badanie Goździewicza i wsp. [30] nie wykazało znaczących różnic w przypadku obu grup.

T. Ono i wsp. [34] wykazał znacząco wydłużony czas trwania ciąży po odpłynięciu płynu owodniowego oraz utrzymanie prawidłowej ilości płynu owodniowego w przypadku ciągłej amniotomii, z nieznacznym zmniejszeniem śmiertelności okołoporodowej. Utrzymanie prawidłowej ilości płynu owodniowego może prowadzić do poprawy wyników noworodkowych.

W badaniu Ogunyemi i wsp. [33] noworodki wypisywane do domu w porównaniu z nieprzeżywającymi miały znacząco wyższy wiek ciążowy w momencie porodu, wyższą masę urodzeniową, dłużej przebywały w oddziałach intensywnej terapii noworodka i poddane były większej liczbie amniotomii. Regresja logistyczna wskazuje, że jedynie stosowanie amniotomii i wiek ciążowy korelują z przeżywalnością.

Nieco odmienne wnioski płyną z pracy Vergani i wsp. [36] oraz Locatelli [16, 50]. W tych pracach z kolei regresja logistyczna wykazuje, że jedynie stosowanie udanej amniotomii (z definicji – zakończonej utrzymaniem prawidłowej ilości płynu owodniowego przez co najmniej 48 godzin) ($p=0.019$) oraz podawanie profilaktycznego kursu sterydoterapii ($p=0,022$) (a nie na przykład wiek ciążowy w momencie porodu) są

znaczącymi predyktorami przeżycia okołoporodowego w grupie z nawracającym małowodniem.

W pracy Garzettiego i wsp. [41] badających pacjentki z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego w ciążach po 25hbd z towarzyszącym małowodniem poddanych procedurze amnioinfuzji zauważono wydłużenie czasu latencji pomiędzy stwierdzeniem odpływania a porodem. Dodatkowo analizowano liczbę ruchów płodu w ciągu 20 minut po zakończeniu wlewu substytucyjnego płynu owodniowego. W porównaniu z okresem poprzedzającym wykonanie procedury wykazano istotne zwiększenie liczby ruchów płodu ($2,6 \pm 0,9$ vs $0,9 \pm 0,7$, $p = 0.001$). oraz poprawę parametru zmienności krótkoterminowej akcji serca płodu, jako wykładnik poprawy dobrostanu płodu.

Wprawdzie praca Nageotte i wsp. [52] dotyczyła pacjentek w okresie śródporodowym z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego, jednakże warto zauważyć wnioski - zastosowanie przezbrzuszej amnioinfuzji wpływało na poprawę zapisu KTG – w pierwszej fazie porodu zmniejszało częstość występowania i głębokość deceleracji ($p < 0,005$), w drugim okresie porodu zmniejszało częstość występowania poważnych (przedłużonych) deceleracji ($p < 0,005$) i wszystkich ($p < 0,001$). Również wyniki gazometrii krwi pępowinowej (tak żyłnej – $p < 0,005$, jak i tętniczej – $p < 0,001$) były lepsze w grupie badanej. Badanie to jako kolejne potwierdza zależność pomiędzy ilością płynu owodniowego a dobrostanem płodu.

W randomizowanych badaniach [23, 24, 29, 49] dotyczących seryjnych amnioinfuzji 10 dzieci z grupy amnioinfuzji oraz 8 z grupy kontrolnej zostało sklasyfikowanych jak długofalowi zdrowi przeżywający (long-term healthy survivors), nieprezentujący zaburzeń układu oddechowego ani zaburzeń neurorozwojowych. Należy zaznaczyć, że przyjęto tu metodę raportowania najlepszych przypadków, z założeniem, że wszystkie dzieci, które nie znalazły się w follow - up'ie były zdrowe.

W badaniu AMIPROM [23] ostatnim punktem kontrolnym były długofalowe wyniki, a w szczególności dotyczące ocalałych noworodków w dobrym stanie ogólnym – definiowanych jako żywe, z nieobecnością poważnych zaburzeń oddechowych i neurologicznych. W grupie badanej wykazano 4 na 28 przypadków, a w grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnego takiego przypadku, co może być wstępem do postawienia

hipotezy w brzmieniu: stosowanie amniotomii może prowadzić do poprawy długofalowych wyników noworodkowych. W PROMEXIL - III [24, 49] ocalałe noworodki stanowiły 5 przypadków na 28 w grupie badanej (17,9%) oraz 2 na 28 w grupie kontrolnej (7,1%) (RR 2.5; 95% CI 0.53-11.83). Szczególnie punkt końcowy w postaci długofalowych następstw procedur inwazyjnych w przedwczesnym odpływaniu płynu owodniowego nasyca wielu trudności w analizie. Ze względu na wysoki odsetek zgonów okołoporodowych w obu ramionach badania, końcowa analiza dotyczy niewielkiej grupy pacjentów. Z tego względu pierwotnie optymistyczne wyniki tego etapu należy poddać dokładniejszej analizie na większych grupach pacjentek.

Jednym z głównych problemów dotyczących ciąży powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego jest płodowy zespół zapalny (FIRS), który dotyczy 17,8-38,4% płodów z tych ciąży. Dodatkowo, zdecydowanie częściej (64%) dotyczy ciąży z pPROM poniżej 25 tygodnia ciąży niż starszych – 33-35 hbd (17%). [30]

W przypadku stosowania amniotomii ciągłej, jak w badaniu T. Goździewicza i wsp. [30] stwierdzono znacząco wyższy odsetek chorioamnionitis w grupie kontrolnej (89% vs 15%, $p=0,001$). Statystycznie istotna różnica na niekorzyść przypadków z postępowaniem wyczekującym dotyczyła także wartości białka C-reaktywnego (25,1 vs 2,5 mg/L, $p<0,001$). Także liczba białych krwinek we krwi matki była niższa w grupie badanej (16 tys/mikrolitr vs. 18 tys/mikrolitr, $p = 0,02$). Można wysnuć wniosek, że ciągła długotrwała amniotomia prowadzi do wypłukiwania czynników infekcyjnych oraz cytokin. T. Goździewicz i wsp. [30] analizował ryzyko występowania zapalenia błon płodowych ze znaczną przewagą dla grupy niepoddanej amniotomii (89% vs. 15%, $p = 0.001$

W pracy Horibe i wsp. [26] w przypadku ciągłej amniotomii nie stwierdzono klinicznych objawów zakażenia błon płodowych w 9 na 12 przypadków, jednakże w badaniu histopatologicznym obraz chorioamnionitis opisano w 10 na 12 przypadków. Żaden z noworodków nie miał objawów poważnej infekcji poporodowej. W metaanalizie dwóch badań randomizowanych [45] dotyczących seryjnych amniotomii stwierdzono po jednym przypadku sepsy u matki, bez przypadków śmiertelnych. Odsetek chorioamnionitis był porównywalny dla obu grup (23,6% w grupie badanej oraz 28,6% w grupie kontrolnej, RR: 0,82, 95% CI 0,44-1,54).

W pracy Porata i wsp. [29] stwierdzono, że amnioinfuzje nie zwiększają ryzyka wystąpienia FIRS.

Ocena markerów stanu zapalnego i powikłań zapalnych nie była przedmiotem analizy w pracy Autora. Niemniej przygotowując niniejszą pracę dokonano oceny ciężkich powikłań związanych z ewentualnym tłem infekcyjnym, rozumianym jako zgon lub zakażenie wymagające hospitalizacji powyżej 7 dni na oddziale intensywnej opieki medycznej. Nie odnotowano żadnego przypadku wyżej wymienionych powikłań zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Poniżej (Tabela 17) przedstawiono porównanie najważniejszych analizowanych parametrów w badaniach PROMEXIL, AMIPROM oraz pracy Autora.

Cecha	PROMEXIL III (Van Kempen)	AMIPROM (Roberts)	ICZMP
Rodzaj badania	RCT	RCT	Retrospektywno- obserwacyjne
Wielkość grup	56 (28 vs. 28)	56 (28 vs. 28)	95 (45 vs. 50)
Uczestnicy (gr. badana)	Pojedyncze ciążę z pPROM 16+0/7-24+0/7 Małowodzie	Pojedyncze ciążę z pPROM 16 + 0/7 – 24 +0/7 Małowodzie	Pojedyncze ciążę z pPROM 16 + 0/7 – 24 +6/7 Małowodzie
Procedura	Seryjna przezbrzuszną amnioinfuzja	Seryjna przezbrzuszną amnioinfuzj	Ciągła przezbrzuszną amnioinfuzja
Przebieg	Roztwór Ringera („z wolnej ręki”) Objętość: hbd x 10ml cotygodniowe podanie w przypadku MVP <20mm do 28 hbd	Roztwór Hartmanna lub izotoniczny roztwór soli; Objętość: hbd x 10 ml Cotygodniowe podanie w przypadku MVP < 20mm Do 34 hbd	Izotoniczny roztwór chlorku sodu Objętość: hbd x 10 ml Wlew ciągły Do rozwiązania
Gr. kontrolna	Pojedyncze ciążę z pPROM 16+0/7 – 24 +0/7 Małowodzie Terapia wyczekująca	Pojedyncze ciążę z pPROM 16 + 0/7 – 24 + 0/7 Małowodzie Terapia wyczekująca	Pojedyncze ciążę z pPROM 16 + 0/7 – 24 + 6/7 Małowodzie Terapia wyczekująca
Postępowanie wyczekujące	Erytromycyna (250mg 4 x dziennie/10 dni, p.o) Sterydoterapia powyżej 23 hbd Hospitalizacja rekomendowana, nie	Erytromycyna (250mg 4 x dziennie/10 dni, p.o) Sterydoterapia w 26+0/7hbd Hospitalizacja rekomendowana (26–30hbd)	Ampicylina (2g co 6 godzin i.v) + Erytromycyna (250mg co 6 godzin, p.o) – 7 dni Sterydoterapia po 24 + 0/7 Do wystąpienia wskazań do rozwiązania

	obligatoryjna Do 37 hbd lub pilnych wskazań do rozwiązania	Tokoliza nieobowiązkowa Do 37 hbd lub pilnych wskazań do rozwiązania	Hospitalizacja obligatoryjna
Zgony	18/28 (64,3%) gr. badana 21/28 (75,0%) gr. kontrolna	19/28 (67,9%) -gr. badana 19/28 (67,9%) – gr. kontrolna	20/45 (44,44%) – gr. badana 35/50 (70%) – gr. kontrolna
Średni wiek rozpoznania PROM	20 + 2/7	19,21 hbd – gr. badana 19,8 hbd – gr. kontrolna	19 hbd – gr. badana 20 hbd – gr. kontrolna
Średni wiek porodu	27 + 0/7 – gr. badana 27 + 4/7 – gr. kontrolna	28,45 hbd – gr. badana 29,8 hbd – gr. kontrolna	25 hbd – gr. badana 23 hbd – gr. kontrolna
Okres latencji	44,0 dnia(19,3–57,8) – gr. badana 24,5 (16,0- 68,8) – gr. kontrolna	brak danych	7 tygodni – gr. badana 3 tygodnie – gr. kontrolna
RDS	6/15 (40%) – gr. badana 9/13 (69,2%) – gr. kontrolna	brak danych	23/25 (92%) – gr. badana 15/15 (100%) – gr. kontrolna *
NEC	1/11 (9,1%) – gr. badana 0/8 (0%) – gr. kontrolna	2/23 (8,7%) – gr. badana 1/17 (5,9%) – gr. kontrolna	4/25 (8,89%) – gr. badana 5/15 (33,3%) – gr. kontrolna*
Deformacje	1/15 (7%) – gr. badana 3/13 (23%) – gr. kontrolna	1/23 (4,3%) – gr. badana 2/17(11,8%) – gr. kontrolna	7/25 (24,44%) – gr. badana 6/15 (40%) – gr. kontrolna*

Tabela 17 Porównanie badania AMIPROM, PROMEXIL – III i pracy Autora

* porównano wyniki grup z wyłączeniem zgonów

5.8 Powikłania amnioinfuzji

W badaniu PROMEXIL-III [24] po wykonaniu 81 procedur zanotowano 4 przypadki powikłań płodowych i 6 przypadków powikłań matczynych. Jeden przypadek zakończył się zgonem płodu w czasie krótszym niż 30 minut od zabiegu, poprzedzony przedłużającą się bradykardią, 3 dotyczyły nakłucia płodu igłą punkcyjną bez poważnych następstw – dwukrotnie nakłuto śródskórną oraz raz do jamy otrzewnowej. W przypadku powikłań matczynych 3 dotyczyły krwawienia z dróg rodnych po interwencji, jednokrotnie płyn podano do mięśnia macicy, u dwóch pacjentek wystąpiły skurcze. Podnosi się również kwestię zaburzenia funkcjonowania pompy sodowo-potasowej w przypadku seryjnych amnioinfuzji, jednak nie ujęto tych przypadków w analizie.

De Santis i wsp. [37] wykonał łącznie 147 amniocentez celem substytucji płynu owodniowego oraz zaraportował 5 powikłań. W dwóch przypadkach doszło do

wypadnięcia pępowiny (w położeniu główkowym oraz poprzecznym), 2 przypadki przedwczesnego oddzielenia łożyska oraz jeden poród w toku.

W przypadku pracy Ogunyemi i wsp. [33] odnotowano dwa przypadki uszkodzenia płodu igłą punkcyjną. W pierwszym dotyczyło kończyny dolnej i 2 cm rozcięcia wymagającego zaopatrzenia chirurgicznego po porodzie. W drugim przypadku u noworodka stwierdzono bliznę na skórze klatki piersiowej o średnicy ok 0,5cm niewymagającą żadnej interwencji.

Kolejnym ryzykiem związanym z procedurami wymagającymi amniocentezy jest wyższe ryzyko odwarstwienia błon płodowych, przedwczesnego oddzielenia łożyska czy uszkodzenia naczyń pępowiny [25, 35]. Istotne jest także ryzyko związane z zawleczeniem flory patologicznej z dróg rodnych w przypadku wykonywania amnioinfuzji drogą przeszzyjkową.

Nagai i wsp. [39] prowadzili analizę powtarzalnych amnioinfuzji z różnych przyczyn położniczych (poprawa warunków obrazowania, wady anatomiczne, przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, poprawa dobrostanu płodu) celem oceny możliwych działań niepożądanych. Na podstawie wykonanych 313 procedurach amniocentezy u 126 pacjentek (w tym 60 przypadków amnioinfuzji z powodu pPROM) stworzyli 5 stopniową skalę niepożądanych efektów związanych z tą procedurą (gdzie 1 – objawy niewymagające postępowania leczniczego do 5 – śmierć matki lub płodu). We wszystkich przypadkach nie stwierdzono żadnego zgonu ciężarnej oraz stwierdzono jedną poważną infekcję u matki. Najczęstszą zgłaszaną niedogodnością były dolegliwości bólowe związane z wykonaniem procedury, ale wszystkie pacjentki określały go maksymalnie jako „średni”, jak również żadna z nich nie wymagała farmakologicznego leczenia bólu. Inne objawy, takie jak krwawienie z dróg rodnych związane z procedurą lub krwiak, wystąpienie nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą, zespół lustrzanego odbicia, uszkodzenia organów płodu, zaburzenia oddychania, zator płynem owodniowym, inna zatorowość płucna, arytmia były rzadko obserwowane. W odniesieniu do płodów stwierdzono 92 przypadki (73%) zagrażającego porodu przedwczesnego, 41 (32,5%) jatrogennego przedwczesnego odpływania płynu owodniowego, 25 (19,8%) bradykardii płodu i 16 (12,7%) stanu zagrożenia płodu. Doszło do 5 zgonów: 2 przypadki w czasie skrajnie przedwczesnego porodu (336g i 440g), 3 przypadki zgonu wewnątrzmacicznego – jedno z powodu trudności podczas

wykonywania procedury – igłą przekłuto brzuch płodu oraz 2 stwierdzone z nieznanych przyczyn dobie po wykonaniu procedury. W stwierdzonym jednym przypadku uszkodzenia skóry płodu nie wiązało się to z żadnymi następstwami dla noworodka. Odnotowano pojedyncze przypadki śmierci matek z powodu podejrzenia zatoru płynem owodniowym po przeszzyjkowej amnioinfuzji, jednakże przyczyna ta nie została jednoznacznie potwierdzona w badaniach sekcyjnych. Podejrzewa się, że przyczyną zatorów płynem owodniowym może być stosowanie pomp infuzyjnych lub drastyczne zmiany osmolarności wewnątrz jamy owodniowej.

Badania Frasera i wsp. [53] przy zastosowaniu grawitacyjnego spływu substytutu płynu owodniowego nie wykazały żadnego przypadku zatoru płynem owodniowym. Objawy niepożądane były bardziej nasilone (grupa 3 i wyższe) dla przypadków seryjnych amnioinfuzji wynikających z przedwczesnego odpływania płynu owodniowego. Sam fakt powtarzalności procedury u jednej pacjentki (w przypadku amnioinfuzji powodu pPROM było to średnio 2,86 amniocentez) wiąże się z wyższym ryzykiem niż amniocentezy jednokrotne. Jednakże jednoznaczna ocena wyników tego badania w odniesieniu do ciąż powikłanych jedynie przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego jest trudna z uwagi na niejednorodną opisywaną grupę badaną.

W pracy Autora nie odnotowano żadnego poważnego przypadku powikłań - ani matczynych, ani płodowych. Choć wymaga zaznaczenia, iż nie prowadzono odrębnej oceny z użyciem celowanych formularzy czy algorytmów.

Finalnie wnioski płynące z niniejszej pracy wraz z analizą dostępnej literatury zawartej w dyskusji nie pozwalają na jednoznaczną ocenę korzyści płynących z zastosowania amnioinfuzji ciągłej w przypadku przedwczesnego odpływania płynu owodniowego w ciążach na granicy przeżywalności noworodka tj. 16-24hbd. Jednakże na uwagę zasługuje fakt stwierdzenia co najmniej takiego samego, a w większości doniesień dłuższego okresu latencji oraz zmniejszenia ilości niepowodzeń położniczych (rozumianych jako zgony wewnątrzmaciczne i okołoporodowe). W przypadku ciąż powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego na granicy przeżywalności płodów wydaje się, że każda metoda dająca szansę na poprawę

rokowania przy braku negatywnych następstw dla matki i płodu/novorodka warta jest pogłębienia analizy.

Umiarkowany optymizm powinien skłaniać do dalszej eksploracji tej tematyki, co pozwoliłoby na wyciągnięcie wniosków z oceną większych grup badanych, zwiększając ich wiarygodność.

6. WNIOSKI

Za pierwszorzędowy cel Autor uznał wnioski będące podsumowaniem niniejszej rozprawy, które można ubrać w formę odpowiedzi na zadane na początku pracy pytania:

- średni wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego nie różnił się między obiema ocenianymi grupami wynosząc średnio 20 oraz 19 tygodni ciąży,
- średni wiek ciążowy w momencie porodu różnił się statystycznie w obu grupach. Dla grupy badanej było to 25, a dla grupy kontrolnej 23 tygodnie ciąży,
- średni czas trwania ciąży (okres latencji) po odpłynięciu płynu owodniowego różnił się statystycznie w obu grupach. Dla grupy badanej było to 7, a dla grupy kontrolnej 3 tygodnie,
- średnia wartość pH gazometrii krwi pępowinowej nie różniła się w obu grupach,
- średnia wartość poporodowej oceny noworodków w skali Apgar nie różniła się w obu grupach,
- Istnieją różnice statystycznie istotne w częstości występowania najczęstszych powikłań noworodkowych między obiema grupami – hipoplazja płuc oraz deformacje. Brak jest takich różnic podczas analizy grup z wyłączeniem zgonów płodów/novorodków,
- Istnieje zróżnicowanie w częstości występowania zgonu wewnątrzmacicznego/okołoporodowego w obu grupach,

Realizację celu drugorzędowego wykonano oceniając występowanie zależności oraz korelacji w uzyskanych wynikach analizy statystycznej :

- zauważono istotną korelację pomiędzy wiekiem ciążowym w momencie porodu a rosnącą ilością powikłań w grupie kontrolnej. Korelacji takiej nie stwierdzono w grupie badanej - należy zatem założyć, że im dłuższy czas trwania ciąży, tym lepsze wyniki noworodkowe.

7. STRESZCZENIE

Praca doktorska pod tytułem „Zastosowanie amniotomii ciągłej w przypadkach ciąż powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego” przygotowana pod kierunkiem Pana Prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Szaflika porusza temat niezwykle istotny zarówno z zakresu położnictwa, perinatologii, jak i neonatologii. Interdyscyplinarne podejście do tej patologii stanowi podstawę dla poprawy rokowania.

Przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego, zwłaszcza w okresie uznawanym za granice przeżywalności noworodka (przed 22-24 tygodniem trwania ciąży) to powikłanie związane nieodłącznie z nieuchronnym poronieniem lub porodem przedwczesnym – wraz ze wszystkimi konsekwencjami stanu skrajnego wcześniactwa.

Współczesna medycyna matczyno – płodowa nadal mierzy się z problemem pęknięcia błon płodowych, szukając metod zarówno profilaktyki, jak i leczenia tego stanu.

CEL:

Celem dysertacji była analiza retrospektywna danych PacjenteK oraz noworodków obarczonych w przebiegu ciąży patologią pod postacią pPROM z towarzyszącą zmniejszoną ilością płynu owodniowego.

Praca miała za zadanie odpowiedzieć na zadane pytania badawcze:

1. Czy średni wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego różnił się statystycznie w obu grupach?
2. Czy średni wiek ciążowy w momencie porodu różnił się statystycznie w obu grupach?
3. Czy średni czas trwania ciąży (okres latencji) po odpłynięciu płynu owodniowego różnił się statystycznie w obu grupach?
4. Czy średnia wartość pH gazometrii krwi pępowinowej różniła się statystycznie w obu grupach?
5. Czy średnia wartość poporodowej oceny noworodków w skali Apgar różniła się statystycznie w obu grupach?

6. Czy istnieje zróżnicowanie w częstości występowania zgonu okołoporodowego w obu grupach?

7. Czy obie grupy różnią się częstością występowania najczęstszych powikłań noworodkowych?

Co uznane zostało przez Autora za cel pierwszorzędowy.

Za cel drugorzędowy uznano próbę odnalezienia ewentualnie występujących zależności oraz korelacji w uzyskanych wynikach analizy statystycznej.

MATERIAŁY I METODY:

Badaniem objęto 95 PacjenteK ciężarnych oraz ich noworodki. W celu uzyskania odpowiedzi i prawidłowego procesu wnioskowania zebrane dane poddano metodom analizy statystycznej wraz z porównaniem obu grup: badanej oraz kontrolnej. Ostatni etap stanowiła analiza porównawcza oraz odnalezienie zależności/korelacji.

WYNIKI ORAZ WNIOSKI:

Wyniki uznane za realizację pierwszorzędowego celu założonego przez Autora:

- średni wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego nie różnił się między obiema ocenianymi grupami wynosząc średnio 20 oraz 19 tygodni ciąży,
- średni wiek ciążowy w momencie porodu różnił się statystycznie w obu grupach. Dla grupy badanej było to 25, a dla grupy kontrolnej 23 tygodnie ciąży,
- średni czas trwania ciąży (okres latencji) po odpłynięciu płynu owodniowego różnił się statystycznie w obu grupach. . Dla grupy badanej było to 7, a dla grupy kontrolnej 3 tygodnie,
- średnia wartość pH gazometrii krwi pępowinowej nie różniła się w obu grupach,
- średnia wartość poporodowej oceny noworodków w skali Apgar nie różniła się w obu grupach,
- istnieje zróżnicowanie w częstości występowania zgonu okołoporodowego w obu grupach.

Istnieją różnice statystycznie istotne w częstości występowania najczęstszych powikłań noworodkowych między obiema grupami – hipoplazja płuc oraz deformacje. Brak jest takich różnic podczas analizy grup z wyłączeniem zgonów płodów/novorodków.

Realizację celu drugorzędowego przeprowadzono oceniając występowanie zależności oraz korelacji w uzyskanych wynikach analizy statystycznej. Wnioskując zauważono istotną korelację pomiędzy wiekiem ciążowym w momencie porodu a występującymi powikłaniami noworodkowymi w grupie kontrolnej. Należy założyć, że im dłuższy czas trwania ciąży, tym lepsze wyniki noworodkowe w grupie badanej. Uznać to można za wniosek dodatkowy.

8. SUMMARY

Thesis entitled "The use of continuous amnioinfusion in cases of pregnancies complicated by premature outflow of amniotic fluid" prepared under the supervision of Prof. Ph.D. Krzysztof Szaflik raises an extremely important topic both in the field of obstetrics, perinatology and neonatology. An interdisciplinary approach to this pathology is the basis for improving the prognosis.

Premature drainage of amniotic fluid, especially in the period considered to be the limit of the newborn's survival (before the 22nd-24th week of pregnancy), is a complication inherent in inevitable miscarriage or premature birth - with all the consequences of extreme prematurity.

Modern maternal-fetal medicine still deals with the problem of rupture of fetal membranes, looking for methods of both prevention and treatment of this condition.

OBJECTIVE:

The aim of the dissertation was a retrospective analysis of data from patients and newborns suffering from pPROM pathology during pregnancy accompanied by a reduced amount of amniotic fluid.

The aim of the work was to answer the research questions:

1. Was the average gestational age at the time of amniotic fluid drainage statistically different in both groups?
2. Was the mean gestational age at delivery statistically different between the two groups?
3. Was the average duration of pregnancy (latency period) after amniotic fluid drainage statistically different in both groups?
4. Was the mean pH value of umbilical cord blood gases statistically different in both groups?
5. Was the mean value of the newborns' postnatal Apgar score statistically different in both groups?
6. Is there any difference in the incidence of perinatal death in both groups?

7. Are there differences in the incidence of the most common neonatal complications in both groups?

What was considered by the author to be the primary goal.

An attempt to find possible dependencies and correlations in the obtained results of statistical analysis was considered a secondary goal.

MATERIALS AND METHODS:

The study included 95 pregnant patients and their newborns. In order to obtain the answer and the correct inference process, the collected data was subjected to statistical analysis methods along with a comparison of both groups: the study and the control group. The last stage was comparative analysis and finding dependencies/correlation.

RESULTS AND CONCLUSIONS:

Results deemed to be the implementation of the primary goal set by the Author:

- the average gestational age at the time of amniotic fluid drainage did not differ between both assessed groups, being on average 20 and 19 weeks of pregnancy,
- mean gestational age at delivery was statistically different in both groups. For the study group it was 25 and for the control group 23 weeks of pregnancy the average duration of pregnancy (latency period) after the drainage of amniotic fluid was statistically different in both groups. . For the study group it was 7 weeks, and for the control group 3 weeks,
- the mean pH value of cord blood gases did not differ in both groups,
- the mean value of the newborns' postnatal Apgar score did not differ in both groups,
- there is variation in the incidence of perinatal death in both groups,
- there are statistically significant differences in the incidence of the most common neonatal complications between both groups - pulmonary hypoplasia and deformations. There are no such differences when analyzing groups excluding fetal/newborn deaths.

The implementation of the secondary objective was carried out by assessing the occurrence of dependencies and correlations in the obtained results of statistical analysis. In conclusion, a significant correlation was noted between gestational age at delivery and neonatal complications in control group. It should be assumed that the longer the duration of pregnancy, the better the neonatal outcomes in study group. This can be considered an additional application.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, Yogev Y. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jan;204(1):48.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.021. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21074135.
2. El-Messidi A, Cameron A. Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration from the past and insights for the future. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Jun;32(6):561-569. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34525-X. PMID: 20569537.
3. Abdelazim IA. Insulin-like growth factor binding protein-1 (Actim PROM test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Apr;40(4):961-7. doi: 10.1111/jog.12296. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24612210.
4. Tagore S, Kwek K. Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy. *J Perinat Med*. 2010 Nov;38(6):609-12. doi: 10.1515/jpm.2010.099. Epub 2010 Aug 13. PMID: 20707623.
5. Bornstein J, Ohel G, Sorokin Y, Reape KZ, Shnaider O, Kessary-Shoham H, Ophir E. Effectiveness of a novel home-based testing device for the detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol*. 2009 Jan;26(1):45-50. doi: 10.1055/s-0028-1095183. Epub 2008 Oct 31. PMID: 18979414.
6. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 2007 Mar;109(3):634-40. doi: 10.1097/01.AOG.0000252706.46734.0a. PMID: 17329514.
7. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part I. *Obstet Gynecol Surv*. 2004 Sep;59(9):669-77. doi: 10.1097/01.ogx.0000137610.33201.a4. PMID: 15329560.
8. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol*. 2008 Winter;1(1):11-22. PMID: 18701929; PMCID: PMC2492588.
9. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Oct;183(4):937-9. doi: 10.1067/mob.2000.108872. PMID: 11035342.

10. Quintero RA, Morales WJ, Allen M, Bornick PW, Arroyo J, LeParc G. Treatment of iatrogenic previable premature rupture of membranes with intra-amniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch): preliminary experience. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Sep;181(3):744-9. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70522-3. PMID: 10486493.
11. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Sep;211(3):308.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.030. Epub 2014 May 22. PMID: 24858202; PMCID: PMC4270010.
12. Dinsmoor MJ, Bachman R, Haney EI, Goldstein M, Mackendrick W. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jan;190(1):183-7. doi: 10.1016/s0002-9378(03)00926-8. PMID: 14749657.12
13. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Sep;201(3):230-40. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.049. PMID: 19733274.
14. Fortunato SJ, Welt SI, Eggleston MK Jr, Bryant EC. Active expectant management in very early gestations complicated by premature rupture of the fetal membranes. *J Reprod Med.* 1994 Jan;39(1):13-6. PMID: 8169909.
15. Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes--a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun;182(6):1638-44. doi: 10.1067/mob.2000.107435. PMID: 10871491.
16. Locatelli A, Vergani P, Di Pirro G, Doria V, Biffi A, Ghidini A. Role of amnioinfusion in the management of premature rupture of the membranes at <26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Oct;183(4):878-82. doi: 10.1067/mob.2000.108873. PMID: 11035330.
17. Lee JY, Ahn TG, Jun JK. Short-Term and Long-Term Postnatal Outcomes of Expectant Management After Previably Preterm Premature Rupture of Membranes With and Without Persistent Oligohydramnios. *Obstet Gynecol.* 2015 Nov;126(5):947-953. doi: 10.1097/AOG.0000000000001099. PMID: 26444125

18. Lewi L, Van Schoubroeck D, Van Ranst M, Bries G, Emonds MP, Arabin B, Welch R, Deprest J. Successful patching of iatrogenic rupture of the fetal membranes. *Placenta*. 2004 Apr;25(4):352-6. doi: 10.1016/j.placenta.2003.09.003. PMID: 15028428.
19. Chmait RH, Kontopoulos EV, Chon AH, Korst LM, Llanes A, Quintero RA. Amniopatch treatment of iatrogenic preterm premature rupture of membranes (iPPROM) after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jun;30(11):1349-1354. doi: 10.1080/14767058.2016.1214123. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27686840.
20. Quintero RA, Kontopoulos EV, Chmait R, Bornick PW, Allen M. Management of twin-twin transfusion syndrome in pregnancies with iatrogenic detachment of membranes following therapeutic amniocentesis and the role of interim amniopatch. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Nov;26(6):628-33. doi: 10.1002/uog.2600. PMID: 16217744.
21. Sciscione AC, Manley JS, Pollock M, Maas B, Shlossman PA, Mulla W, Lankiewicz M, Colmorgen GH. Intracervical fibrin sealants: a potential treatment for early preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Feb;184(3):368-73. doi: 10.1067/mob.2001.111796. PMID: 11228489.
22. Van Teeffelen S, Pajkrt E, Willekes C, Van Kuijk SM, Mol BW. Transabdominal amnioinfusion for improving fetal outcomes after oligohydramnios secondary to preterm prelabour rupture of membranes before 26 weeks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 3;2013(8):CD009952. doi: 10.1002/14651858.CD009952.pub2. PMID: 23913522; PMCID: PMC6599828.
23. Roberts D, Vause S, Martin W, Green P, Walkinshaw S, Bricker L, Beardsmore C, Shaw BN, McKay A, Skotny G, Williamson P, Alfievic Z. Amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes (AMIPROM): a randomised controlled trial of amnioinfusion versus expectant management in very early preterm premature rupture of membranes-a pilot study. *Health Technol Assess*. 2014 Apr;18(21):1-135. doi: 10.3310/hta18210. PMID: 24713309; PMCID: PMC4781247.
24. van Teeffelen AS, van der Ham DP, Willekes C, Al Nasiry S, Nijhuis JG, van Kuijk S, Schuyt E, Mulder TL, Franssen MT, Oepkes D, Jansen FA, Woiski MD, Bekker MN, Bax CJ, Porath MM, de Laat MW, Mol BW, Pajkrt E. Midtrimester preterm prelabour rupture of membranes (PPROM): expectant management or amnioinfusion for improving perinatal

- outcomes (PPROMEXIL - III trial). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Apr 4;14:128. doi: 10.1186/1471-2393-14-128. PMID: 24708702; PMCID: PMC3997228.
25. Tchirikov M, Haiduk C, Tchirikov M, Riemer M, Bergner M, Li W, Henschen S, Entezami M, Wienke A, Seliger G. Treatment of Classic Mid-Trimester Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) with Oligo/Anhydramnion between 22 and 26 Weeks of Gestation by Means of Continuous Amnioinfusion: Protocol of a Randomized Multicentric Prospective Controlled TRIAL and Review of the Literature. *Life (Basel)*. 2022 Aug 30;12(9):1351. doi: 10.3390/life12091351. PMID: 36143388; PMCID: PMC9500795.
 26. Horibe N, Ishikawa K, Kosaki H, Hashiba Y, Kuno N, Ito H, Miwa S, Ochi M, Fujimura Y, Kimura T, et al. [The amnioinfusion therapy of saline solution for premature rupture of the membranes before 27 weeks' gestational age]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1993 Sep;45(9):1023-9. Japanese. PMID: 8371017.
 27. Turgut A, Katar S, Sak ME, Turgut FG, Sahin A, Başaranoğlu S, Yalınkaya A. Continuous amnioinfusion via an epidural catheter following spontaneous membrane rupture: A case report. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2013 Dec 1;14(4):238-41. doi: 10.5152/jtgga.2013.53367. PMID: 24592114; PMCID: PMC3935536.
 28. Kohari K, Mehlhaff K, Merriam A, Abdel-Razeq S, Grechukhina O, Leon-Martinez D, Bahtiyar MO. A Novel Approach to Serial Amnioinfusion in a Case of Premature Rupture of Membranes Near the Limit of Viability. *AJP Rep*. 2018 Jul;8(3):e180-e183. doi: 10.1055/s-0038-1669964. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30250757; PMCID: PMC6138466.
 29. Porat S, Amsalem H, Shah PS, Murphy KE. Transabdominal amnioinfusion for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and metaanalysis of randomized and observational studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov;207(5):393.e1-11. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.003. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22999157.
 30. Goździewicz T, Rycel-Dziatosz M, Madziar K, Szczapa T, Kędzia W, Szaflik K. Long-Term Amnioinfusion through an Intrauterine Catheter in Preterm Premature Rupture of Membranes before 26 Weeks of Gestation: A Retrospective Multicenter Study. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(8):582-587. doi: 10.1159/000517754. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34320491.
 31. Esaki M, Maseki Y, Tezuka A, Furuhashi M. Continuous amnioinfusion in women with PPRM at periviable gestational ages. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020

Apr;33(7):1151-1156. doi: 10.1080/14767058.2018.1517307. Epub 2018 Sep 23. PMID: 30149736.

32. De Carolis MP, Romagnoli C, De Santis M, Piersigilli F, Vento G, Caruso A. Is there significant improvement in neonatal outcome after treating pPROM mothers with amnio-infusion? *Biol Neonate*. 2004;86(4):222-9. doi: 10.1159/000079657. Epub 2004 Jul 8. PMID: 15249754.
33. Ogunyemi D, Thompson W. A case controlled study of serial transabdominal amnioinfusions in the management of second trimester oligohydramnios due to premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 May 10;102(2):167-72. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00612-1. PMID: 11950485.
34. Ono T, Tsumura K, Kawasaki I, Ikeda M, Hideshima M, Tsuda S, So K, Kawaguchi A, Nomiya M, Yokoyama M. Continuous amnioinfusion for treatment of mid-trimester preterm premature rupture of membranes with oligoamnios. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Jan;46(1):79-86. doi: 10.1111/jog.14151. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31650672.
35. Tchirikov M, Bapayeva G, Zhumadilov ZSh, Dridi Y, Harnisch R, Herrmann A. Treatment of PPRM with anhydramnion in humans: first experience with different amniotic fluid substitutes for continuous amnioinfusion through a subcutaneously implanted port system. *J Perinat Med*. 2013 Nov;41(6):657-63. doi: 10.1515/jpm-2012-0296. PMID: 23774012.
36. Vergani P, Locatelli A, Verderio M, Assi F. Premature rupture of the membranes at <26 weeks' gestation: role of amnioinfusion in the management of oligohydramnios. *Acta Biomed*. 2004;75 Suppl 1:62-6. PMID: 15301294.
37. De Santis M, Scavo M, Noia G, Masini L, Piersigilli F, Romagnoli C, Caruso A. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2003 Nov-Dec;18(6):412-7. doi: 10.1159/000073134. PMID: 14564111.
38. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Scagnoli C. Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2005 Jun;112(6):759-63. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00544.x. PMID: 15924533.
39. Nagai R, Takahashi Y, Iwagaki S, Chiaki R, Asai K, Koike M, Katsura D, Yasumi S, Kawabata I. Transabdominal amnioinfusion: An evaluation of its adverse events. *Eur J Obstet*

- Gynecol Reprod Biol. 2022 Apr;271:132-137. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.01.032. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35189440.
40. Fisk NM, Ronderos-Dumit D, Soliani A, Nicolini U, Vaughan J, Rodeck CH. Diagnostic and therapeutic transabdominal amnioinfusion in oligohydramnios. *Obstet Gynecol*. 1991 Aug;78(2):270-8. PMID: 2067774.
 41. Garzetti GG, Ciavattini A, De Cristofaro F, La Marca N, Arduini D. Prophylactic transabdominal amnioinfusion in oligohydramnios for preterm premature rupture of membranes: increase of amniotic fluid index during latency period. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;44(4):249-54. doi: 10.1159/000291538. PMID: 9415523.
 42. Ibirogbra ER, Shazly SA, Narang K, Wahood W, Trad ATA, Tsimis ME, Ruano R. Interventional resealing of preterm premature rupture of the membranes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Dec;35(25):5978-5992. doi: 10.1080/14767058.2021.1903858. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34392785.
 43. Ogita S, Imanaka M, Matsumoto M, Oka T, Sugawa T. Transcervical amnioinfusion of antibiotics: a basic study for managing premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Jan;158(1):23-7. doi: 10.1016/0002-9378(88)90768-5. PMID: 3337177.
 44. Deprest J, Van Mieghem T, Emonds MP, Richter J, De Koninck P, Zia S, Van Keirsbilck J, Sandaite I, Olde Damink L, Lewi L. Traitement de la rupture iatrogène des membranes fœtales par "patch" amniotique [Amniopatch to treat iatrogenic rupture of the fetal membranes]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011 Jun;39(6):378-82. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2011.04.010. Epub 2011 May 18. PMID: 21596607.
 45. de Ruigh AA, Simons NE, van der Windt LI, Breuking SH, van 't Hooft J, van Teeffelen AS, Alfirevic Z, Roberts D, Mol BW, Pajkrt E. Amnioinfusion versus Usual Care in Women with Prelabor Rupture of Membranes in Midtrimester: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short- and Long-Term Outcomes. *Fetal Diagn Ther*. 2022;49(7-8):321-332. doi: 10.1159/000526020. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35835036.
 46. van der Heyden JL, van der Ham DP, van Kuijk S, Notten KJ, Janssen T, Nijhuis JG, Willekes C, Porath M, van der Post JA, Halbertsma F, Mol BW, Pajkrt E. Outcome of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes before 27 weeks' gestation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep;170(1):125-30. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.06.012. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23845169.

47. van Kempen LEM, van Teeffelen AS, de Ruigh AA, Oepkes D, Haak MC, van Leeuwen E, Woiski M, Porath MM, Bax CJ, van Wassenae-Leemhuis AG, Mulder AL, van der Ham DP, Willekes C, Franssen MT, Derks JB, Schuit E, Mol BW, Pajkrt E. Amnioinfusion Compared With No Intervention in Women With Second-Trimester Rupture of Membranes: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):129-136. doi: 10.1097/AOG.0000000000003003. PMID: 30531572.
48. Blumenfeld YJ, Lee HC, Gould JB, Langen ES, Jafari A, El-Sayed YY. The effect of preterm premature rupture of membranes on neonatal mortality rates. *Obstet Gynecol*. 2010 Dec;116(6):1381-1386. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181fe3d28. PMID: 21099606.
49. de Ruigh AA, Simons NE, van 't Hooft J, van Teeffelen AS, Duijnhoven RG, van Wassenae-Leemhuis AG, Aarnoudse-Moens C, van de Beek C, Oepkes D, Haak MC, outcomes after amnioinfusion compared with no intervention in women with second-trimester rupture of membranes: a long-term follow-up study of the PROMEXIL-III trial. *BJOG*. 2021 Jan;128(2):292-301. doi: 10.1111/1471-0528.16115. Epub 2020 Mar 4. PMID: 31984652; PMCID: PMC7818451.
50. Locatelli A, Ghidini A, Verderio M, Andreani M, Strobelt N, Pezzullo J, Vergani P. Predictors of perinatal survival in a cohort of pregnancies with severe oligohydramnios due to premature rupture of membranes at <26 weeks managed with serial amnioinfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Sep-Oct;128(1-2):97-102. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.02.003. Epub 2006 Mar 10. PMID: 16530921.
51. Fisk NM, Talbert DG, Nicolini U, Vaughan J, Rodeck CH. Fetal breathing movements in oligohydramnios are not increased by aminoinfusion. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 Jun;99(6):464-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13782.x. PMID: 1637760.
52. Nageotte MP, Bertucci L, Towers CV, Lagrew DL, Modanlou H. Prophylactic amnioinfusion in pregnancies complicated by oligohydramnios. *Obstet Gynecol*. 1991 May;77(5):677-80. PMID: 2014078.
53. Fraser W, Marcoux S, Prendiville W, Petrou S, Hofmeyr J, Reinharz D, Goulet C, Ohlsson A. Essai randomisé multicentrique sur l'amnio-infusion. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2000 May;29(3):312-5. French. PMID: 10804381.

10. WYKAZ TABEL, WYKRESÓW I ZDJĘĆ

TABELE

Rozdział 1

Tabela 1 Okresy latencji w zależności od wieku ciążowego w momencie wystąpienia PROM (wg Schucker).....	14
---	----

Rozdział 4

Tabela 2 Nieparametryczny test U Manna-Whitneya – wiek odpłynięcia	30
Tabela 3 Nieparametryczny test U Manna-Whitneya – wiek porodu	33
Tabela 4 Nieparametryczny test U Manna-Whitneya – okres latencji.....	33
Tabela 5 Porównanie punktacji APGAR w 1. minucie w obu grupach.....	35
Tabela 6 Porównanie punktacji APGAR w 5. minucie w obu grupach.....	36
Tabela 7 Zgony płodu/novorodka w obu grupach.....	37
Tabela 8 Zależność pomiędzy zgony a zastosowaniem terapii	38
Tabela 9 Częstość powikłań w grupie kontrolnej	39
Tabela 10 Częstość powikłań w grupie badanej	39
Tabela 11 Różnice statystyczne w liczbie powikłań pomiędzy grupami.....	40
Tabela 12 Częstość powikłań w grupie kontrolnej z wyłączeniem zgonów	42
Tabela 13 Częstość powikłań w grupie badanej z wyłączeniem zgonów	42
Tabela 14 Korelacja pomiędzy wiekiem ciążowym w momencie porodu a liczbą powikłań w grupie kontrolnej.....	43
Tabela 15 Korelacja pomiędzy wiekiem ciążowym w momencie porodu a liczbą powikłań w grupie badanej	44

Rozdział 5

Tabela 16 Porównanie składu roztworów stosowanych w substytucji płynu owodniowego	64
Tabela 17 Porównanie badania AMIPROM, PROMEXIL – III i pracy Autora	83

WYKRESY

Rozdział 4

Wykres 1 Rozkład wieku ciążowego w momencie odpłynięcia płynu owodniowego	29
Wykres 2 Rozkład wieku ciążowego w momencie porodu	32
Wykres 3 Wykres interakcji zgon x terapia	37
Wykres 4 Porównanie częstości powikłań w obu grupach	40
Wykres 5 Porównanie częstości powikłań w obu grupach z wyłączeniem zgonów	42

ZDJĘCIA

Rozdział 3

Zdjęcie 1 Zestaw do amnioinfuzji ciągłej. Materiał własny Autora	22
Zdjęcie 2 Kontrola prawidłowego położenia igły. Materiał własny Autora	23
Zdjęcie 3 : „Chmura” wzburzonego płynu owodniowego (I). Materiał własny Autora	24
Zdjęcie 4 „Chmura” wzburzonego płynu owodniowego (II). Materiał własny Autora	24
Zdjęcie 5 Obraz cewnika z filtrem po założeniu. Materiał własny Autora.....	25