

lek. Aleksandra Piątek

Analiza występowania infekcji urogenitalnych u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Promotor pracy: dr hab. n. med. Tomasz Fuchs

Wrocław, 2021

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania dla dr hab. n. med. Tomasza Fuchsa, którego wsparcie i nieoceniona pomoc przyczyniły się do powstania pracy i nadały jej kierunek.

1. WSTĘP

1.1 Poród przedwczesny – epidemiologia i czynniki ryzyka.

Poród przedwczesny jest definiowany jako urodzenie dziecka przed ukończonym 37. tygodniem ciąży lub w okresie krótszym niż 259 dni od ostatniej miesiączki (WHO, 1977), a po zakończonym 22 tygodniu ciąży, zaś według definicji amerykańskiej - po zakończonym 20. tygodniu ciąży (Elliott et al., 2016). W zależności od czasu porodu, można go określić jako:

- a) ekstremalnie przedwczesny – przed ukończeniem 28 tygodnia ciąży,
- b) bardzo przedwczesny – między skończonym 28. a przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży,
- c) umiarkowanie lub późno przedwczesny - między skończonym 32., a przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży (Blencowe et al., 2012; Goldenberg et al., 2008).

Częstość występowania porodów przedwczesnych w Polsce szacuje się na ok. 5,5%, co jest porównywalne do częstości w innych krajach europejskich (Zeitlin et al., 2013). Dla porównania i zrozumienia skali problemu należy wspomnieć iż ich częstość sięgała aż 18%. Do krajów o najwyższym wskaźniku należało Malawi, Komory, Kongo, Zimbabwe i Gwinea Równikowa (Blencowe et al., 2012).

W zależności od przyczyny, możemy wyróżnić 2 główne rodzaje:

I. samoistny poród przedwczesny:

- a) samoistna czynność skurczowa macicy – który stanowi 45% % ogólnej liczby porodów przedwczesnych
- b) przedwczesne pęknięcie błon płodowych przed przed terminem – przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży (preterm premature rupture of membranes - PPRM) stanowiące 25% przypadków (Goldenberg et al., 2008). Szacuje się, że PPRM występuje w przypadku 2-4% ciąż pojedynczych i 7-20% ciąż mnogich (Caughey et al., 2008);

II. Indukowany poród przedwczesny:

- c) poród przedwczesny z uwagi na stan pacjentki lub płodu - stan przedrzucawkowy, rzucawkę, zahamowanie wewnątrzmaciczne wzrastania płodu, zagrażająca zamartwica płodu – 30 - 40% (Ananth et al., 2006; Goldenberg et al., 2008).

Czynniki ryzyka porodu przedwczesnego z nim związane mogą dotyczyć:

I. czynników matczynych:

1. rasa

Częstsze występowanie porodów przedwczesnych obserwuje się u rasy czarnej (Schaaf et al., 2013). Samotne kobiety rasy czarnej mają 50% większe ryzyko porodu przedwczesnego (Silveira et al., 2009)

2. niski status socjoekonomiczny, niski poziom wykształcenia (Kaplan et al., 2018)

3. niedokrwistość matki przed ciążą (Yi et al., 2013)

4. zbyt niski oraz zbyt wysoki wskaźnik masy ciała (body-mass index – BMI) matki (Goldenberg et al., 2008)

Kobiety, u których przed ciążą BMI wynosił poniżej 18,5kg/m² mają zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego, a jest ono tym większe im niższy był wskaźnik. W zależności od stopnia niedowagi, ryzyko rosło między 1,22 a 1,61 – krotnie (Girsen et al., 2016). Podobną zależność jest widoczna u pacjentek z nadwagą (BMI 25-<30 kg/m²) oraz otyłych (BMI >30 kg/m²) - ryzyko porodów przedwczesnych rośnie wraz ze stopniem nadwagi (Cnattingius et al., 2013). Oprócz towarzyszących nadwadze i otyłości chorób, możliwym wytłumaczeniem jest nasilenie reakcji zapalnej organizmu przez adipokiny związane ze zwiększoną ilością tłuszczu brzuszego, a także zaburzenia funkcji śródbłonna naczyń, insulinooporność, stres oksydacyjny czy lipotoksyczność. Częściej też występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej – obniżona wrażliwość na insulinę czy hiperglikemia (Cnattingius et al., 2013). Może to być istotne z uwagi na doniesienia, że podniesione wartości glikemii u ciężarnych, nawet tych niechorujących na cukrzycę, wpływają na zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego (HAPO Study, 2008).

Zaobserwowano, że otyłość jest związana ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego indukowanego ze wskazań medycznych, ale z porównywalnym lub mniejszym ryzykiem porodu przedwczesnego samoistnego (Parker et al., 2014; Kandys et al., 2012).

5. wiek matki

Rozkład krzywej ryzyka jest U-kształtny – co świadczy o tym, że zarówno młody, jak i dojrzały wiek ciężarnej jest związany ze zwiększonym ryzykiem. Wykazano, że u ciężarnych w wieku 30-34 lata występuje najniższe ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego (Fuchs et al., 2018). Kobiety w wieku 35 lat i powyżej mają dwukrotnie większe ryzyko niż te w wieku poniżej 20 roku życia (Silveira et al., 2009).

6. stosowanie używek

Udowodniony jest wpływ palenia papierosów na wzrost ryzyka porodu przedwczesnego (Kaplan et al., 2018). W irańskim badaniu wykazano także wpływ palenia opium na dwukrotnie większe ryzyko przedwczesnego rozwiązania ciąży metodą cięcia cesarskiego, ale nie na ryzyko porodu przedwczesnego drogami natury. Dodatkowo, stosowanie zarówno opium, jak i palenie papierosów zwiększa ryzyko przedwczesnego porodu 2,3 - krotnie (Maghsoudlou et al., 2017), podobne ryzyko niesło też stosowanie marihuany w okresie prekoncepcyjnym (Dekker et al., 2012).

7. depresja, choroby psychiczne

W niektórych badaniach, dodatkowym czynnikiem ryzyka okazały się być choroby psychiczne u matki. Wśród nich, ryzyko rosło w przypadku występowania depresji (OR=1.31), zaburzeń nerwicowych (OR=1.68), choroby afektywnej dwubiegunowej (OR=1.54). Współwystępowanie kilku zaburzeń dodatkowo zwiększało ryzyko (Männistö et al., 2016). Wykazano również, że wpływ depresji ojca dziecka może mieć wpływ na zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego jeżeli rozwinęła się ona w czasie nie dłuższym niż 12 miesięcy przed ciążą, w przypadku matki dziecka ma znaczenie zarówno świeżo rozpoznana, jak i nawracająca depresja (Liu et al., 2016)

8. choroby przyzębia

U ciężarnych z chorobami przyzębia ryzyko rośnie nawet ponaddwukrotnie (Vergnes et al., 2007), z uwagi na możliwą transmisję patogenów powodujących stan zapalny przez krwiobieg, a za tym idzie – uwalnianie mediatorów zapalenia (cytokin, chemokin, eikozanoidów, enzymów, histaminy i tlenku azotu), w tym prostaglandyn, które stymulują czynność skurczową (Bilińska i Osmola, 2014; Huck et al., 2011).

9. infekcje układu moczowo -płciowego

Szacuje się, że infekcje układu moczowo-płciowego są odpowiedzialne nawet za 40% porodów przedwczesnych (Krychowska-Ćwikła i Dmoch-Gajzlerska, 2011). Ryzyko porodu przedwczesnego jest istotne w przypadku występowania nieprawidłowej flory pochwy w drugim trymestrze ciąży (Son et al., 2018)

10. przewlekłe narażenie na stres

Może być on związany z czynnikami socjoekonomicznymi oraz ze stresującymi wydarzeniami w życiu pacjentki (Witt et al., 2014). Poród przedwczesny występuje częściej u kobiet niezamężnych, wykonujących fizyczną pracę (Stylianou-Riga et al., 2018) oraz tych z biednych i gorzej wyedukowanych środowisk (Slattery i Morrison, 2002).

Istotne znaczenie w ryzyku porodu przedwczesnego ma także brak zaangażowania i wsparcia podczas ciąży ze strony ojca dziecka (Surkan et al., 2019)

11. wrodzone wady macicy

Wrodzone anomalie macicy wynikają z nieprawidłowego rozwoju przewodów Mullera w trakcie rozwoju embriologicznego (Recherber i Kulik-Rechberger, 2011). Wykazano, że ryzyko porodu przedwczesnego w przypadkach określonych arbitralnie jako wady mniejsze (macica łukowata, T-kształtna lub z przegrodą) i wady większe (macica jednoróżna, dwuróżna lub podwójna) wynosi odpowiednio 17% i 41% w porównaniu do 9% kobiet bez stwierdzonych nieprawidłowości (Fox et al., 2014).

12. anomalie macicy nabyte, w tym zabiegi wykonane na szyjce macicy.

Częstość porodów przedwczesnych u kobiet po przebytym uwalnianiu zrostów z uwagi na zespół Ashermana wynosi od 17,9 do 50% (Yu et al., 2008; Zikopoulos et al., 2004). Zabiegi konizacji, elektrokoagulacji części pochwowej szyjki macicy (LEEP) także zwiększają ryzyko porodu przedwczesnego (Kaplan et al., 2018).

13. leczenie niepłodności

W australijskim badaniu wykazano, że najwyższe ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego (32,2%) w stosunku do ogółu badanych pacjentek (porody przedwczesne stanowiły tam 10,7%) było u ciężarnych, które starały się zajść w ciążę powyżej 12 miesięcy – co stanowi definicję niepłodności – oraz przeszły procedurę zapłodnienia *in vitro* (Hure et al., 2012).

II. obciążonego wywiadu położniczego: uprzedni poród przedwczesny, samoistne poronienia

Ciężarne z obciążonym wywiadem położniczym mają większe ryzyko kolejnego porodu przedwczesnego w porównaniu do pacjentek z niepowikłanym porodem w terminie (14-15% vs 3%, Iams et al, 1998). Dotyczy to zarówno kobiet z poronieniami ssamoistnymi, chybionymi oraz ciążami ektopowymi. Zauważono, że obciążony wywiad szczególnie wpływa na częstość występowania ekstremalnie oraz bardzo przedwczesnych porodów. Co istotne, nie miał znaczenia odstęp czasu od utraty poprzedniej ciąży do czasu zapłodnienia w obecnej ciąży (Buchmayer et al., 2004).

Wykazano także zależność między indukowanymi poronieniami a porodami przedwczesnymi, szczególnie przez 32. tygodniem ciąży (Moreau et al., 2005)

III. niefizjologicznego przebiegu ciąży

a) wielowodzie

b) ciąża mnoga

c) niewydolność cieśniowo – szyjkowa

d) stosowanie środków wspomaganego rozrodu

e) krwawienia doczesnowe w przebiegu poronienia zagrażającego

(Kaplan et al., 2018)

1.2 Poród przedwczesny – patogeneza

Patogeneza wystąpienia przedwczesnej czynności skurczowej macicy nie jest jednorodna. Pomimo wielu metod przewidywania i zapobiegania porodowi przedwczesnemu, nie wykazano niezawodności żadnego ze sposobów.

Wśród przyczyn spontanicznego porodu przedwczesnego, postrzeganego jako suma wielu czynników, można wyróżnić:

- I aktywacja osi podwzgórze - przysadka - nadnercza,
- II stan zapalny błon płodowych,
- III krwotok maciczny,
- IV nadmierne rozciągnięcie mięśnia macicy (Lockwood i Kuczynski, 1999).

Ocenia się, że za jedną trzecią porodów przedwczesnych odpowiada stres maczyny lub płodowy, który uaktywnia oś podwzgórze - przysadka - nadnercza, powodując wydzielanie kortykoliberyny (corticotropin-releasing hormone, CRH), co z kolei stymuluje produkcję prostaglandyn przez owodnię, kosmówkę oraz doczesną. Prostaglandyny, oprócz dodatniego sprzężenia zwrotnego na parakrynnie wydzielanie CRH, stymulują czynność skurczową macicy oraz rozwieranie się szyjki. (Lockwood, 2002)

Kolejną przyczyną, mogącą obejmować nawet połowę przypadków porodu przedwczesnego są infekcje układu moczowo-płciowego - szczególnie przed 30 tygodniem ciąży (Lockwood, 2002). Obserwowane są występujące w ciąży zmiany flory bakteryjnej pochwy, w której prawidłowo dominują pałeczki *Lactobacillus spp.* (Son et al., 2018), w szczególności *L. crispatus*, *L. jensenii* oraz *L. helveticus* (Yeruva et al., 2017) które odgrywają ważną rolę w prewencji oraz terapii infekcji bakteryjnej poprzez wydzielanie bakteriocyn – w tym kwasu mlekowego utrzymującego kwaśne pH pochwy. W przypadku bakteryjnej waginozy dominują bakterie beztlenowe, a w przypadku zakażeń bakteriami tlenowym najczęściej izolowane są szczepy *Escherichia coli*, paciorkowce grupy B oraz enterokoki (Son et al., 2018).

Nawet bezobjawowa bakteriuria jest związana ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego (Romero et al., 1989), a ryzyko to może być nawet ponadtrzykrotne (Jain et al., 2013). W tym przypadku synteza prostaglandyn jest stymulowana przez interleukinę 1B i czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor - TNF), co skutkuje obumieraniem komórek owodni oraz rozpadaniem się macierzy pozakomórkowej w błonach płodowych oraz szyjce macicy, co w efekcie prowadzi do porodu przedwczesnego (Lockwood, 2002).

Poprzez enzymy sialidazę oraz mucynazę, produkowane przez bakterie, osłabiane jest ochronne działanie śluzu szyjkowego, co umożliwia rozprzestrzenianie się infekcji (Verma et al., 2014). Wstępujące infekcje urogenitalne prowadzą do zajęcia doczesnej oraz rekrutacji leukocytów i produkcji prozapalnej interleukiny 6. Co istotne, wysokie stężenie cytokin, a nie miejscowe zakażenie płynu owodniowego, może być związane z opornością na działanie leków tokolitycznych (Goldenberg et al., 2000).

Także wewnątrzmaciczne zakażenia wirusowe mogą skutkować przedwczesną czynnością skurczową, czego przykładem może być jego większe ryzyko u ciężarnych z wykrywalnymi antygenami wirusa zapalenia wątroby typu B (Reddick et al., 2011)

Większe ryzyko porodu przedwczesnego wykazano także w przypadku odmiedniczkowego zapalenia nerek (Fan et al., 1987) czy zapalenia przyzębia (Huck et al., 2011). W jednym z badań aż u 43% ciężarnych z zapaleniem płuc wystąpił przedwczesny poród (Munn et al., 1999), przy czym w innych jego częstość wynosiła 1-43% (Lim et al., 2001). Infekcja tocząca się w organizmie może aktywować proces zapalny, który,

poprzez odpowiedź maciczno-łożyskową, wywołuje przedwczesny poród (Lockwood i Kuczynski, 1999).

Infekcja wewnątrzmaciczna zazwyczaj jest przewlekła i nie występują przy niej żadne objawy tj. laboratoryjne – leukocytoza krwi obwodowej ani fizykalne - gorączka, ból brzucha, czy tachykardia u płodu (Goldenberg et al., 2000).

Krwawienia z dróg rodnych w ciąży są związane z 3- krotnie większym ryzykiem porodu przedwczesnego (Lockwood i Kuczynski, 1999). Mogą one mieć różną etiologię.

Częstość występowania przedwczesnego oddzielania się łożyska wynosi 9,9 przypadków na 1000 ciąż, łożyska przodu oraz krwawienia macicznego o nieznannej etiologii – odpowiednio 3,6 i 58,9 przypadków na 1000 ciąż (Ananth et al., 1996).

Wystąpienie krwawienia z dróg rodnych w 1. trymestrze podnosi ryzyko 1,57 – krotnie, a krwawienie występujące w zarówno 1., jak i 2. trymestrze – aż 6,24 - krotnie (Hossain et al., 2007). Czynniki zwiększającymi ryzyko przedwczesnego oddzielania się łożyska są palenie papierosów, przewlekłe nadciśnienie tętnicze i preeklampsja (Ananth et al., 1996). Udowodniony jest także niekorzystny wpływ alkoholu, opioidów oraz kokainy (Ghaheh et al., 2013). Dodatkowym czynnikiem ryzyka są koagulopatie – rozważa się wpływ czynnika V Leiden oraz czynnika II - protrombiny (Greer et al., 2014). Wszystkie z powyższych czynników są związane z uszkodzaniem tętnic spiralnych macicy. Zaobserwowano także większe 2,5 krotnie ryzyko porodu przedwczesnego u pacjentek po zabiegu cięcia cesarskiego (Ghaheh et al., 2013)

Obecność złogów hemosyderyny wskazująca na wystąpienie krwawienia wewnątrzmacicznego w I i II trymestrze ciąży występuje nawet w 37% badanych histopatologicznie łożyskach w przypadku porodów przedwczesnych w porównaniu do 0,8% badanych łożysk w przypadku porodów w terminie (Salafia et al., 1995)

Przedwczesne odklejenie łożyska, czyli krwawienie do doczesnej macicy jest kolejną z przyczyn porodu przedwczesnego, rozpoznawaną histopatologicznie w nawet 60% przypadków porodów przedwczesnych (Lockwood i Kuczynski, 1999).

Doczesna obfituje w czynnik tkankowy, który odgrywa rolę inicjatora hemostazy. Po krwawieniu, w przypadku przerwania ciągłości tętnic spiralnych, wraz z czynnikiem VII inicjują proces krzepnięcia - aktywują czynnik X, który odpowiada za powstanie trombiny (aktywacja wewnątrzpochoдного toru krzepnięcia). Połączenie trombiny z jej receptorami skutkuje produkcją enzymów - metaloproteinaz, które degenerują doczesną i błony płodowe przyczyniając się do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych oraz prowadzą do rozwierania się szyjki macicy. Jej działanie, poprzez łączenie się z receptorami w mięśniu macicy, skutkuje wywołaniem czynności skurczowej (Lockwood, 2002).

Nadmierne rozciągnięcie macicy może być przyczyną przedwczesnej czynności skurczowej. Czynniki, które do niego prowadzą to zazwyczaj cięższe mnogie, wielowodzie oraz wady anatomiczne macicy – które mogły być spowodowane ekspozycją matki pacjentki na DES lub anomalią przewodów Mullera (Lockwood i Kuczynski, 1999).

Rozciąganie się mięśniówki macicy, błon płodowych oraz szyjki macicy jest sygnałem przewodzonym przez cytoszkielet i prowadzi do produkcji kinaz białkowych (Lockwood i Kuczynski, 1999). Tempo rozciągania wydaje się mieć znaczenie w dostosowywaniu się macicy za pomocą hiperplazji i hipertrofii włókien mięśniowych macicy (Lockwood

i Kuczynski, 1999). Rozciąganie się mięśnia macicy skutkuje syntezą prostaglandyn E2 i F2 α , które wpływają stymulująco na dojrzewanie szyjki macicy, pęknięcie błon płodowych i czynność skurczową macicy (Lockwood i Kuczynski, 1999).

Szwedzkie badanie kohortowe wykazało, że istnieje dodatnia korelacja między wzrostem ciężarnej a pojemnością macicy, a co za tym idzie – wiekiem ciążowym dziecka przy urodzeniu (Bacelis et al., 2018).

1.3. Poród przedwczesny – postępowanie prewencyjne.

1.3.1. Szew szyjkowy profilaktyczny

U kobiet, u których wystąpił w przeszłości poród przedwczesny lub poronienie będące skutkiem niewydolności cieśniowo-szyjkowej i u których zarazem stwierdzono skracanie się szyjki macicy w obecnej ciąży, założenie szwu szyjkowego znacznie zmniejsza ryzyko śmiertelności i zachorowalności noworodków (Berghella et al., 2011).

1.3.2. Suplementacja progesteronem

Zarówno ciężarnych u których wystąpił w przeszłości poród przedwczesny, jak i u tych, u których zaobserwowano skracanie się szyjki macicy, stosowanie suplementacji progesteronem zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego, jednak u jedynie 30% kobiet (Dodd et al., 2006, Romero et al., 2012).

Co istotne, u dzieci matek, które stosowały dopochwowe preparaty progesteronu, nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na rozwój układu nerwowego (Romero et al., 2018). W ciążach pojedynczych wykazano także skuteczność stosowania progesteronu jako terapii podtrzymującej u pacjentek, u których była zastosowana skuteczna tokoliza (Romero et al., 2012).

W meta-analizie wykazano, że w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego pod postacią skracania się szyjki macicy < 25mm u kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie, dopochwowo stosowany progesteron jest równie skuteczny co szew szyjkowy (Conde-Agudelo et al., 2018). Polskie standardy rekomendują zastosowanie obydwu metod u ciężarnych ze skracaniem się szyjki oraz porodem przedwczesnym w wywiadzie, a w przypadku niewystępowania porodu przedwczesnego w przeszłości – jedynie suplementację progesteronu (Bomba-Opoń i Wielgoś, 2016).

1.3.3. Leczenie tokolityczne

Identyfikacja czynników ryzyka oraz ocena indywidualnego ryzyka u ciężarnej jest istotna dla ustalenia dalszego postępowania medycznego.

Przy rozpoznanym zagrażającym porodzie przedwczesnym standardowym postępowaniem jest włączenie leczenia tokolitycznego (Younger et al., 2017).

Wśród kryteriów zastosowania znaczenie ma wiek ciążowy – pomiędzy 24+0 a 34+0 tygodniem ciąży, występowanie bolesnej czynności skurczowej częściej niż 3 razy na 30 minut i trwającej powyżej 30 sekund oraz skracanie się szyjki macicy < 25mm lub jej rozwieranie (Schleußner, 2013).

Leczenie tokolityczne powinno być zastosowane przez czas potrzebny do zastosowania steroidoterapii celem przyspieszenia dojrzewania płuc płodu lub do „wewnątrzmacicznego” przekazania dziecka do ośrodka o odpowiedniej referencyjności i możliwościach technicznych do zajęcia się wcześniakiem (*appropriate neonatal setting*) (Schleußner, 2013). Leczenie tokolityczne powinno być stosowane tylko do czasu ustania czynności skurczowej i, z wyjątkiem pojedynczych przypadków (np. krwotok z łożyska przodującego), nie powinno przekraczać 48 godzin (Schleußner, 2013).

Należy również pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania leczenia tokolitycznego, do których należą płodowe lub matczyne wskazania do porodu takie jak przedwczesne odklejenie łożyska, zapalenie błon płodowych, wielowadzie płodu, postępujący i niemożliwy do zahamowania zaawansowany poród (Schleußner, 2013).

Do środków stosowanych do zahamowania czynności skurczowej macicy należą:

1.3.3.1 beta-mimetyki

Leki beta-mimetyczne, takie jak rytodryna, terbutalina oraz dostępny w Polsce fenoterol blokują czynność skurczową mięśnia macicy poprzez podnoszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP. Należą do najlepiej zbadanych leków tokolitycznych, ale też najczęściej wywołują nasilone działania niepożądane: tachykardię, pocenie się, drżenia, nudności, bóle głowy, a nawet arytmie czy obrzęk płuc (Schleußner et al., 2003; de Heus et al., 2009)

1.3.3.2 antagoniści oksytocyny (atosiban)

Związki z tej grupy łączą się kompetycyjnie z receptorem oksytocynowym, blokując wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia w którym uczestniczy oksytocyna i który mógłby powodować kurczenie się mięśnia macicy (Schleußner, 2013).

W porównaniu do beta-mimetyków ma mniej działań niepożądanych (de Haus et al., 2009) i podobną skuteczność (Papatonis et al., 2005).

1.3.3.3 blokery kanałów wapniowych

Ich działanie opiera się na zablokowaniu zarówno bezpośredniego napływu jonów wapnia do miocytów i powodowania spadku ich wewnątrzkomórkowego stężenia (Schleußner, 2013).

W badaniach stwierdzono porównywalną lub większą skuteczność najczęściej stosowanego leku z tej grupy - nifedypiny - w stosunku do beta-mimetyków

oraz antagonistów oksytocyny. Stwierdzono także rzadsze występowanie działań niepożądanych w porównaniu do innych grup leków tokolitycznych (King et al., 2003; Gaspar i Hajagos-Toth, 2013).

1.3.3.4 donory tlenu azotu

Tlenek azotu pełni istotną rolę w rozluźnianiu mięśni gładkich. Działają na wewnątrzkomórkową syntezę cGMP, powodując wypływ jonów wapnia z miocytów i hamowanie czynności skurczową mięśni (Schleußner, 2013).

Nie wykazano większej skuteczności donora tlenu azotu – nitrogliceryny – w porównaniu do innych leków tokolitycznych, przy czym charakteryzują się one jednak mniejszą liczbą działań niepożądanych (Duckitt et al., 2014), z wyjątkiem bólów głowy, które mogą dotyczyć nawet 71% ciężarnych (Schleußner, 2003).

1.3.3.5 inhibitory syntezy prostaglandyny

Inhibitory syntezy prostaglandyn blokują indukowalną cyklooksygenazę COX-2 i w ten sposób wpływają na liczbę połączeń szczelinowych w mięśniach i uwalnianie wewnątrzkomórkowego wapnia (Schleußner, 2013). Najczęściej stosowana jest indometacyna, jednak wykorzystuje się też selektywne inhibitory COX-2. Indometacyna nie powinna być stosowana dłużej niż 48 godziny ani po 32. tygodniu ciąży – ponieważ może powodować zmniejszenie ilości wód płodowych oraz zamknięcie przewodu Botalla u płodu (Norton et al., 1993).

1.3.3.6 siarczan magnezu

Mechanizm działania tokolitycznego siarczanu magnezu opiera się na niespecyficznym oraz kompetycyjnym zastępowaniu wapnia w kanałach wapniowych sterowanych zmianami napięcia błonowego w komórkach mięśniowych.

Poprzez działanie przeciwzapalne oraz inhibicję receptora N-metylo-d-asparaginowego (NMDA), siarczan magnezu wykazuje również działanie neuroprotektcyjne (Chollat et al., 2018), dlatego zaleca się jego zastosowanie przed 32. tygodniem ciąży w przypadkach zagrażających porodów przedwczesnych.

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) oraz Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (American College of Obstetrician and Gynecologists – ACOG) odradzają stosowanie siarczanu magnezu w okresie dłuższym niż ten potrzebny do zastosowania steroidoterapii (tj. 48 godz.) (ACOG Committee Opinion, 2013). Wynika to z zaobserwowanych działań niepożądanych – demineralizacji kości u płodów, które wystąpiły przy przedłużonym zastosowaniu leku (Elliott et al., 2016).

Należy jednak zwrócić uwagę, że z wyżej wymienionych substancji w Polsce jedynie atosiban oraz fenoterol są zalecane do leczenia tokolitycznego (Bomba-Opoń i Wielgoś, 2016)

Amerykańska analiza nie wykazuje żadnych korzyści dla płodu przy zastosowaniu profilaktycznej antybiotykoterapii u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym bez odpływania wód płodowych oraz bez potwierdzonego zakażenia szyjki macicy (Flenady et al., 2013).

Z uwagi na skalę zagrożenia porodem przedwczesnym oraz jego konsekwencje, prowadzone są badania nad skutecznością nowych leków oraz tzw. repozycjonowanie leków, czyli analizowanie aktywności biologicznej preparatów dostępnych na rynku pod kątem zastosowania w innych schorzeniach. Wśród leków, które są brane pod uwagę jako możliwie skuteczne u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym, jest lanzoprazol, inhibitor pompy protonowej (Le et al., 2020).

1.4. Poród przedwczesny – rokowanie.

Poród przedwczesny może być związany zarówno z powikłaniami ze strony noworodka, jak i matki. Szacuje się, że jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności dzieci do lat 5 (Liu et al., 2016; Tsimis et al., 2015).

U przedwcześnie urodzonych dzieci w porównaniu do noworodków urodzonych w terminie porodu występuje większe ryzyko powikłań wcześniactwa, takich jak: zespół zaburzeń oddychania noworodka (infant respiratory distress syndrome - IRDS), martwicze zapalenie jelit czy sepsa; a także później występujące zaburzenia czucia, zaburzenia ruchowe, opóźnienie w rozwoju czy zaburzenia zachowania (McCormick et al., 2011). Dodatkowo, etiologia zapalna porodu przedwczesnego może być związana ze spektrum zaburzeń neurorozwojowych – jak mózgowo porażenie dziecięce, a także występowanie autyzmu czy schizofrenii (Burd et al., 2012).

Kobiety, które urodziły przedwcześnie drogą cięcia cesarskiego, są obarczone większym ryzykiem pęknięcia macicy podczas kolejnej ciąży niż ciężarne, u których wykonano zabieg cięcia cesarskiego w terminie porodu. Ponadto, wykonanie klasycznego cięcia cesarskiego jest obarczone 5-krotnie większym ryzykiem pęknięcia macicy niż w przypadku niskiego poprzecznego nacięcia trzonu macicy (Lannon et al., 2015).

Dodatkowo, matki przedwcześnie urodzonych dzieci mają z nimi mniejszy kontakt, prezentują więcej obaw dotyczących stanu zdrowia noworodków i gorsze nastawienie do dzieci w pierwszych miesiącach ich życia, choć nie wykazują większej tendencji do depresji poporodowej (Henderson et al., 2016).

1.5. Zagrażający poród przedwczesny – rozpoznanie

Wczesne rozpoznanie zagrażającego porodu przedwczesnego umożliwia wdrożenie postępowania poprawiającego rokowanie noworodka: przekazanie do ośrodka referencyjnego, dysponującego odpowiednią aparaturą, zastosowanie steroidoterapii, neuroprotektynowego siarczynu magnezu oraz – w przypadku stwierdzonej infekcji u matki – również antybiotyku (Kaplan i Ozgu-Endric, 2018)

Do najefektywniejszych wskaźników zagrażającego porodu przedwczesnego poza objawami klinicznymi i badaniami stwierdzanymi obiektywnie (KTG, ocena szyjki macicy w USG) należą podwyższone wartości stężenia szyjkowo- pochwowej fibronektyny płodowej (Goldenberg et al., 2008) lub IGFBP-1 (*Insulin-like growth factor-binding protein 1*) (Balić et al., 2008). W przypadku IGFBP-1 nie wykazano wartości predykcyjnej w przypadku wykonywania badania u kobiet w ciąży bliźniaczej (Kosińska-Kaczyńska et al., 2018). Zastosowanie ma także elektrohisterografia wykazująca zmiany w czynności elektrycznej mięśnia macicy, poprzedzające przedwczesny poród (Dagbedzui i Yüksel, 2020; Garcia-Casado et al., 2018).

I. Metody ultrasonograficzne

Do metod ułatwiających detekcję porodu przedwczesnego można zaliczyć ultrasonografię.

Najprostszą i “przesiewową” metodą w ciążach pojedynczych jest ocena długości szyjki macicy sondą przezpochwową (Son i Miller, 2017). Wartość graniczna dla ryzyka porodu przedwczesnego jest ustalona na 25 mm, czyli 10. percentyl w 24. tygodniu ciąży. Ta metoda charakteryzuje się czułością 37.3% i specyficznością 92.2% i wartością predykcyjną negatywnego wyniku sięgającą 92% (Iams et al., 1996; Crane i Hutchens, 2008). Dodatkowo, skracanie się szyjki macicy powyżej 10% w okresie 3 tygodni jest związane ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego (Blanc i Bretelle, 2016). Do nowych, eksperymentalnych metod zaliczamy elastografię łożyska (Albayrak et al., 2016).

Według hiszpańskich badań, zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego można zaobserwować u płodów, u których w badaniu dopplerowskim tętnicy środkowej mózgu (middle cerebral artery - MCA) wartość wskaźnika pulsacji (pulsatility index - PI) jest znacznie obniżona, szczególnie w przypadku porodów przed ukończonym 32 tygodniem ciąży (Morales-Roselló, 2015). Wcześniejsze badania, prowadzone u kobiet, u których występowała czynność skurczowa wskazywały, że PI w MCA jest niższe u płodów u płodów które urodziły się w krótkim odstępie czasu od badania (do 48 godzin) niż u tych, które urodziły w późniejszym terminie, niezależnie od rozwarcia szyjki macicy oraz wieku ciążowego płodu (Ghezzi et al., 1995; Rizzo et al., 1996). Sugeruje to, że hipoksemia u płodu może inicjować poród przedwczesny poprzez pośredni lub bezpośredni wpływ wazodylatacyjny tlenu azotu stężenie którego wzrasta pod wpływem hormonów odpowiedzialnych za inicjowanie czynności porodowej - kortykoliberyny i urokortyny (Morales-Roselló, 2015). Inną możliwością jest odwrotna sytuacja: inicjalizacja porodu następująca poprzez stresowe działania długotrwałego niedotlenienia (skutkującego obkurczeniem naczyń mózgowych), które indukuje oś podwzgórze - przysadka- nadnercza u płodu. Pociąga to za sobą zwiększenie stężenia produkcji kortykoliberyny, hormony adrenokortykotropowego oraz kortykosteroidów, które zwiększają ekspresję prostaglandyn w trofoblaście, powodując skurcze macicy (Morales-Roselló, 2015).

Dodatkowo, stwierdzono także podwyższone wartości wskaźnika oporu tętnicy macicznej u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym, jednakże nie wykazano zależności pomiędzy badaniem wartości oporu a wystąpieniem objawów porodu przedwczesnego (Rizzo et al., 1996). Nie wykazano istotnego znaczenia oznaczania stosunku

przepływów w tętnicy mózgowej do tętnicy pępowinowej (cerebro-placental ratio - CPR) ani wartości wskaźników przepływu w tętnicy pępowinowej w prognozowaniu wystąpienia porodu przedwczesnego (Morales-Roselló, 2015; Rizzo et al., 1996).

Wśród innych markerów ultrasonograficznych wyróżnia się ocenę konsystencji szyjki macicy, ocenianą jedną z dwóch metod elastografii: typu strain oraz typu shear wave (Fruscalzo et al., 2016). Stosowany jest indeks konsystencji szyjki macicy (Cervical consistency index – CCI): $(AP1/ AP) \times 100$, w którym AP oznacza średnicę szyjki macicy w projekcji przednio-tylnej przed, a AP1 - średnicę szyjki macicy po ucisku szyjki sondą transwaginalną (Parra-Saavedra et al., 2011; Banos et al., 2017). W badaniu sonograficznym stwierdzono istotną statystycznie korelację między długością szyjki macicy a konsystencją przedniej wargi szyjki macicy (Fuchs et al., 2013).

Z uwagi na ograniczoną dostępność oraz trudności techniczne w jej wykonaniu nie jest ona metodą pierwszego wyboru.

CEL PRACY

1. Określenie epidemiologii występowania infekcji urogenitalnych u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym oraz w grupie kontrolnej – u ciężarnych w ciąży donoszonej.
2. Ustalenie czynników predysponujących do występowania infekcji oraz możliwość ich eliminacji. Analiza innych przyczyn predysponujących do ryzyka porodu przedwczesnego.
3. Ocena czynników ryzyka, w których postępowanie terapeutyczne może być nieskuteczne.

MATERIAL

Badanie opierało się na analizie retro- i prospektywnej pacjentek przyjętych do II Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od stycznia 2018 do września 2019 z rozpoznaniem zagrażającego porodu przedwczesnego.

Dodatkowo, ustalono grupę kontrolną – ciężarnych przyjętych do szpitala bez czynności skurczowej w okresie ciąży donoszonej, czyli od 37+0 tygodnia ciąży. Analizie poddano 115 przypadków ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym, w tym 39 u których wystąpił poród przedwczesny, oraz 350 ciężarnych w ciąży donoszonej.

METODYKA

I. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania

Badaniem objęto pełnoletnie (po ukończeniu 18 roku życia) ciężarne w okresie 22+0 do 36+6 tygodnia ciąży, u których wystąpiło zagrożenie porodu przedwczesnego pod postacią czynności skurczowej mięśnia macicy oraz skracania się szyjki macicy.

Matczyne kryteria wyłączenia stanowiły: ciąża mnoga, przedwczesne pęknięcie błon płodowych przed badaniem oraz wady macicy stwierdzone przed ciążą lub w trakcie pobytu w szpitalu. Kryterium wyłączenia ze strony płodu stanowiło wielowadzie stwierdzone ultrasonograficznie lub i potwierdzone badaniem genetycznym. Dodatkowo, spośród pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym (grupa I) z badania wykluczane były ciężarne u których nie udało się wykonać kompletu założonych badań.

Do grupy kontrolnej (grupa II) zakwalifikowano ciężarne z ukończonym 37. tygodniem ciąży (37+0), u których nie występowała regularna czynność skurczowa oraz które nie były hospitalizowane z uwagi na zagrażający poród przedwczesny.

1. Ustalenie czasu trwania ciąży pacjentek.

W przypadku pacjentek miesiączkujących regularnie termin porodu był ustalany na podstawie ostatniej miesiączki (reguła Naegelego), u ciężarnych z nieregularnymi miesiączkami lub które zaszły w ciążę w niejasnym terminie (np. w okresie laktacji) termin był ustalany na podstawie badania ultrasonograficznego z 1. trymestru, zaś u kobiet po zapłodnieniu in vitro – na podstawie daty transferu zarodka.

2. Wywiad.

W wywiadzie brane pod uwagę były:

- wybrane dane biometryczne (wzrost, masa ciała, BMI),
- wywiad chorobowy pacjentki oraz jej rodziny,
- wywiad położniczy – występowanie poronień spontanicznych lub indukowanych, ciąż ektopowych, poprzednie porody – wraz ze sposobem rozwiązania ciąży; porody przedwczesne w przeszłości oraz choroby towarzyszące ciążom
- wywiad dotyczący przebiegu ciąży – występowanie infekcji systemowych lub uogólnionych

Ciężarne zakwalifikowane do grupy z cukrzycą miały ją rozpoznaną albo przed ciążą (cukrzyca przedciążowa) albo rozpoznaną podczas rutynowych badań wykonanych w ciąży (cukrzyca ciążowa).

W przypadku czynników ryzyka lub podwyższonych wartości glukozy na czczo test obciążenia glukozą na czczo (*oral glucose tolerance test* - OGTT) jest wykonywany do 10 tygodnia ciąży (Wender-Ożegowska et al., 2011).

Diagnozę cukrzycy można także postawić w przypadku wartości glukozy na czczo 126 mg/dL (7.0 mmol/L) lub poziomu hemoglobiny glikowanej A1c 6.5% (48 mmol/mol). W przypadku prawidłowych wyników – wykonanych rutynowo między 24 a 28 tygodniem ciąży, z użyciem 75 gram glukozy. Według Międzynarodowego Stowarzyszenia Cukrzycy i Ciąży *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups - IADPSG*), można potwierdzić cukrzycę jeżeli choć jedno poniższych z oznaczeń (na czczo, po 1. godzinie, po 2 godzinach od spożycia glukozy) przekracza normę: na czczo 92 mg/dL (5.1 mmol/L), po godzinie od spożycia glukozy 180 mg/dL (10 mmol/L) oraz po dwóch godzinach od spożycia glukozy 153 mg/dL (8.5 mmol/L) (Sachs et al., 2012).

3. Analiza zapisu kardiokograficznego (KTG)

Badania KTG zostały przeanalizowane pod kątem występowania regularnej czynności skurczowej mięśnia macicy. Badanie KTG, czyli rejestrację i prezentację graficzną zmian czynności akcji serca płodu, skurczów macicy oraz aktywności ruchowej płodu, przeprowadzano u każdej ciężarnej powyżej 28. tygodnia ciąży. Trwało ono przynajmniej 30 minut. Zalecaną pacjentkom pozycją było położenie się na lewym boku, żeby uniknąć ucisku żyły głównej dolnej przez ciężarną macicę. Kardiokogram był albo drukowany z prędkością 1 cm/min lub wyświetlany i analizowany w programie Monako ITAM Zabrze.

W badaniu akcji serca płodu brano pod uwagę podstawową czynność serca płodu (prawidłowa mieści się w zakresie 110-150 uderzeń serca na minutę), występowanie akceleracji i deceleracji oraz zmienność czynności akcji serca płodu – krótkoterminową oraz długoterminową tzw. oscylację.

Tokogram, czyli analiza skurczy macicy wskazuje na ich częstość, długość trwania, formę oraz regularność. Dodatkowo, dzięki ocenie ciśnienia śródowodniowego, uzyskiwane są także informacje na temat napięcia podstawowego macicy oraz amplitudy skurczy podawanej w mmHg.

4. Analiza badania ultrasonograficznego płodu oraz ciężarnej macicy.

W badaniu przeprowadzonym przy przyjęciu do Kliniki wykonywane zostały badania:

- ultrasonografii przezbrzuszej, polegające na szacowaniu masy płodu wg Hadlocka oraz lokalizacji łożyska i ilości wód płodowych
- badania dopplerowskie przepływów tętnicy pępowinowej (umbilical artery – UA) w wolnej pętli pępowiny oraz badanie tętnicy środkowej mózgu (median cerebral artery - MCA)
- badania przezpochwowe z oceną długości szyjki macicy; długość szyjki macicy nie była oceniana u pacjentek z grupy kontrolnej z uwagi na fakt, iż były one w terminie porodu

5. Analiza wyników badania krwi.

Wśród pobranych przy przyjęciu do Kliniki badań analizie zostały poddane: poziom hemoglobiny w morfologii krwi obwodowej, CRP oraz poziom magnezu we krwi. Dodatkowo, u pacjentek z cukrzycą ciążową oznaczono poziom hemoglobiny glikowanej - Hb1Ac. Z uwagi na niską wartość predykcyjną oraz brak korelacji z porodem przedwczesnym nie zdecydowano się na włączenie do badania innego parametru stanu zapalnego – prokalcytoniny.

Grupa kontrolna – pacjentki przyjęte do szpitala po 37+0 tygodniu ciąży (np. w przypadku elektywnego cięcia cesarskiego, ciąży po terminie porodu) nie miały analizowanych badań CRP oraz poziomu magnezu w surowicy.

6. Analiza wyników badania mikrobiologicznego – posiewu wymazu z szyjki macicy oraz badanie ogólne i posiew moczu.

Posiew z szyjki macicy został pobrany przy przyjęciu do Kliniki, przed wykonaniem ultrasonograficznego badania sondą dopochwową. Po uprzednim odkażeniu pochwy i założeniu jałowych wzierników i uwidocznieniu szyjki macicy, pobierano wymaz z jej kanału.

Badanie ogólne moczu zostało wykonane pierwszego lub drugiego dnia po przyjęciu do szpitala. Pacjentki zostały poinstruowane o zasadach jego prawidłowego pobrania – tj. oddaniu do badania pierwszego oddanego w danym dniu moczu, ze środkowego strumienia oraz po założeniu do pochwy jałowego gazika. W przypadku wątpliwego wyniku badania moczu lub w przypadku stwierdzenia w badaniu licznych bakterii i/lub leukocytów zlecane badanie kontrolne, wraz z posiewem moczu. Posiew moczu był zlecany kolejnego dnia po uzyskaniu wyniku badania ogólnego moczu, z zaleceniem zachowania tych samych zasad oddawania moczu.

Pod uwagę brano świeże zakażenia szyjki macicy oraz układu moczowego, które nie należały do chorób uznawanych za przenoszone drogą płciową (*sexually transmitted diseases* – STS), mogących występować u ciężarnej w okresie prekonceptyjnym. W związku z powyższym, nie analizowano występowania zakażeń *Chlamydia*, *Haemophilus ducreyi*, *Herpes simplex virus (HSV)*, *Human papilloma virus (HPV)*, *Klebsiella granulomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma*,

7. Analiza statystyczna wyników badania

Analizy statystycznej dokonano wykorzystując pakiet Statistica 13.3 PL. Zmienne ilościowe scharakteryzowano przy pomocy wartości średniej, odchylenia standardowego, rozstępu i wartości maksymalną i minimalną. Zmienne jakościowe opisano poprzez częstość ich występowania. Istotność różnic pomiędzy badanymi zmiennymi (p) oceniano na poziomie 0,05.

Dla zmiennych ilościowych wyliczono podstawowe statystyki opisowe, natomiast dla zmiennych jakościowych częstości wystąpienia poszczególnych ich wariantów w zależności od założonego podziału na grupy. Wobec odrzucenia na wstępie przez test W Shapiro-Wilka hipotezy o normalności rozkładów zmiennych ilościowych w analizie zastosowano test nieparametryczny (U Manna-Whitneya). Różnice rozkładu zmiennych jakościowych badano stosując tabele wielodzzielcze i test χ^2 .

WYNIKI

Charakterystyka pacjentek

Badanych było 115 pacjentek w grupie z zagrażającym porodem przedwczesnym, w tym 39 ciężarnych, które urodziły przed terminem, oraz 350 pacjentek grupy kontrolnej.

Średnia wieku wszystkich pacjentek wynosiła 31,6 roku, najmłodsza ciężarna miała 18, najstarsza 45 lat (odchylenie standardowe – *standard deviation* SD 4,7). Pacjentki były między ukończonym 22 a 42 tygodniem ciąży (średni czas trwania ciąży 36,7 tygodnia, mediana - Me 38 tygodni, SD 4,15). Statystycznie **istotnie młodsze były pacjentki z grupy z zagrażającym porodem przedwczesnym** (średnio - 30,8 lat) niż w grupie kontrolnej (31,9 lat)

BMI pacjentek przed ciążą wynosiło średnio (śr.) 23,08 kg/m², w zakresie pomiędzy 16,8 kg/m² a 44,6 kg/m² (SD 4,17). **BMI pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym było istotnie niższe** i wynosiło 22,02 kg/m², podczas gdy w grupie kontrolnej wynosiło 23,43 kg/m².

Przedciążowa masa ciała była istotnie wyższa w grupie kontrolnej (śr. 64,8 kg, Me 63 kg) niż w grupie z zagrażającym porodem przedwczesnym (śr. 60,4 kg, Me 58 kg). Śr.wzrost w obydwu grupach był podobny – wynosił odpowiednio 166cm i 165cm.

Także masa ciała przy przyjęciu do szpitala była istotnie wyższa – średnio 77,9kg (Me 76 kg) w grupie kontrolnej oraz 65,12 kg (Me 68,0,0 kg) przy zagrażającym porodzie przedwczesnym.

Śr. przyrost masy ciała w ciąży wynosił 11,99 kg (Me 12,0 kg) i mieścił się w zakresie pomiędzy ubytkiem 3,0 kg, a przyrostem 30,0 kg. Jednak z uwagi na różny czas trwania ciąży przyrost był analizowany osobno dla ciężarnych z grupy z zagrażającym porodem przedwczesnym i z grupy kontrolnej. W grupie z zagrażającym porodem przedwczesnym średni przyrost masy ciała wynosił 8,75 kg (Me 9 kg), zakres wynosił od 0 do 30 kg. W grupie kontrolnej śr. wynosiła 13, 06 kg (Me 13 kg), zakres wynosił od ubytku 3 kg do przybrania 30 kg (- 3kg - +30kg).

Testem U Manna-Whitneya z poprawką na ciągłość **wykazano istotność statyczną dotyczącą różnicy wieku, masy ciała przed ciążą, wskaźnika BMI oraz poziomu hemoglobiny u ciężarnych w grupach z zagrażającym porodem przedwczesnym oraz w grupie kontrolnej**. Istotna statystycznie, ale nie klinicznie, była różnica przyrostu masy ciała w ciąży, masy ciała przy przyjęciu do szpitala oraz długości trwania ciąży. Nie wykazano istotnej różnicy we wzroście badanych ciężarnych (Tabela 1).

Grupę z zagrażającym porodem przedwczesnym (I) stanowiły ciężarne przed ukończonym 37. tygodniem ciąży, u których wystąpiła regularna czynność skurczowa oraz skracanie się szyjki macicy.

Pod kątem wieku stanowiły grupę o rozkładzie normalnym (Wykres 1). Jednakże, rozkład BMI przed ciążą w tej grupie był statystycznie istotnie różny od normalnego (Wykres 2).

Niedowagę przed ciążą stwierdzono u 8 pacjentek (6,5%), prawidłową masę ciała – u 90 (78,2%), a nadwagę lub otyłość – u 17 (14,7%).

Większość stanowiły pacjentki w pierwszej ciąży – było ich 51 (44,3%), pacjentek w ciąży drugiej było 34 (29,6%), w ciąży trzeciej – 13 (11,3%), czwartej – 10 (8,7%), piątej - 5 (4,4%) i szóstej – 2 (1,7%). Rodzących po raz pierwszy było 68 (59,1%), po raz drugi – 37 (32,2%), po raz trzeci – 9 (7,8%), po raz czwarty – 1 (0,9%).

U 7 ciężarnych (6%) wywiad położniczy był obciążony wystąpieniem porodu/porodów przedwczesnych.

Na niedoczynność tarczycy chorowało 27 ciężarnych (23,5%), na cukrzycę – 11 (9,6%), na nadciśnienie tętnicze - 3 (2,6%), niedokrwistość w ciąży – 12 (10,4%).

Grupę kontrolną (II) stanowiły ciężarne z ukończonym 37. tygodniem ciąży, u których nie występowała czynność skurczowa.

Podobnie jak w grupie pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym, ciężarne w grupie kontrolnej pod kątem wieku stanowiły grupę o rozkładzie normalnym (Wykres 3), rozkład BMI w tej grupie był statystycznie istotnie różny od normalnego (Wykres 4). Niedowagę przed ciążą stwierdzono u 19 pacjentek (5,0%), prawidłową masę ciała – u 230 (65,7%), a nadwagę lub otyłość – u 101 (28,9%). Odsetek pacjentek z prawidłową masą ciała był istotnie mniejszy niż w grupie z zagrażającym porodem przedwczesnym ($p=0,000$), zaś odsetek kobiet z przedciążową nadwagą lub otyłością – istotnie większy ($p=0,002$). Nie zaobserwowano różnic w przypadku liczby osób z niedowagą.

Większość stanowiły pacjentki w pierwszej ciąży – było ich 145 (41,4%), pacjentek w ciąży drugiej było 117 (33,4%), w ciąży trzeciej – 53 (15,1%), czwartej – 28 (8,0%), piątej – 5 (1,4%) i szóstej – 2 (0,6%). Rodzących po raz pierwszy było 173 (49,4%), po raz drugi – 139 (39,7%), po raz trzeci – 35 (10,0%), po raz czwarty, piąty i szósty – po 1 jednej pacjentce (0,3%).

Poród przedwczesny w przeszłości wystąpił u jednej pacjentki (0,3%).

Na niedoczynność tarczycy chorowało 90 ciężarnych (25,7%), z których wszystkie były leczone L-tyroksyną, na cukrzycę – 60 (17,1%), na nadciśnienie tętnicze - 23 (6,6%), zaś na niedokrwistość w ciąży – 56 (16%).

Wśród wszystkich badanych pacjentek, u 71 była stwierdzona cukrzyca – w tym u 5 cukrzyca przedciążowa (*diabetes mellitus* - DM), u 35 cukrzyca ciążowa leczona dietą (*gestational diabetes mellitus type 1* - GDM 1), a u 31 – cukrzyca ciążowa leczona insuliną (*gestational diabetes mellitus type 2* - GDM 2). W grupie II po ukończonym 37 tygodniu ciąży ciężarnych z DM było 4, z GDM 1 – 30, a z GDM 2 – 26. Wśród ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym (grupa I) DM było rozpoznane u jednej pacjentki, GDM 1 – u 5, GDM także u 5 ciężarnych. Na podstawie wartości hemoglobiny glikowanej oraz profilu glikemii stwierdzono, że u wszystkich ciężarnych ze zdiagnozowaną cukrzycą była ona dobrze kontrolowana.

Wśród pacjentek w ciążach donoszonych częściej stwierdzano cukrzycę w porównaniu do kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym ($p=0,049$) (Tabela 2). **Nie zaobserwowano istotnej różnicy częstości występowania niedoczynności tarczycy,**

nadciśnienia tętniczego ani niedokrwistości (Tabela 3, Tabela 4). W porównaniu z grupą kontrolną, ciężarne u których doszło do porodu przedwczesnego częściej miały rozpoznaną niedoczynność tarczycy ($p=0,022$).

Analiza statystyczna pozwala odnotować istotnie większe ryzyko zagrażającego porodu przedwczesnego w porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentek, które wcześniej rodziły. Wykazano zarówno większe ryzyko wystąpienia przedwczesnej czynności skurczowej u ciężarnych, u których w wywiadzie występowały poronienia ($p=0,01$, obliczono testem dwustronnym Fishera), jak i u ciężarnych które uprzednio urodziły w terminie ($p=0,01$, obliczono χ^2 metodą Pearsona).

Wśród pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym **nie wykazano, by na większe ryzyko porodu przedwczesnego bardziej były narażone pacjentki które rodzą po raz pierwszy, po raz kolejny, bądź które w przeszłości poroniły** ($p=0,014$).

Pomimo częstszego występowania poronień w wywiadzie u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym w stosunku do grupy kontrolnej ($p=0,039$), nie zaobserwowano podobnej zależności ani pomiędzy ciężarnymi które urodziły przedwcześnie w stosunku do grupy kontrolnej ($p=0,914$), ani w stosunku do kobiet u których udało się zahamować przedwczesną czynność skurczową ($p=0,140$).

Wykazano, że **przedwczesny poród w wywiadzie jest istotnym czynnikiem ryzyka**. Jego występowanie było istotnie częstsze u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym w stosunku do grupy kontrolnej ($p<0,001$), ale także u ciężarnych u których doszło do przedwczesnego porodu w odniesieniu do kobiet, które pomimo przedwczesnej czynności skurczowej urodziły w terminie ($p=0,003$) oraz w odniesieniu do grupy kontrolnej ($p<0,001$).

Badania laboratoryjne

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym przy przyjęciu do szpitala średni poziom hemoglobiny wynosił 12,02 g/dl (Me 12,1 g/dl) i mieścił się w zakresie od 9,1 g/dl do 13,7 g/dl. Z kolei u kobiet z grupy kontrolnej był istotnie statystycznie wyższy - średni poziom wynosił 12,64 g/dl (Me 12,7 g/dl) i mieścił się w zakresie od 9,5 g/dl do 16,4 g/dl.

Wartości wskaźnika stanu zapalnego – białka C-reaktywnego (CRP) były podwyższone aż u ponad 21 ciężarnych (18,3%) z zagrażającym porodem przedwczesnym, u których czynność skurczowa uległa zahamowaniu i które urodziły w terminie i u ponad połowy – 21 ciężarnych (53,8%), które urodziły przedwcześnie. Nie zaobserwowano, by podwyższone CRP było związane z infekcjami szyjki macicy zarówno w grupie ciężarnych u których nie doszło do przedwczesnego porodu ($p=0,106$), jak i u kobiet, które urodziły przedwcześnie ($p=0,433$). Podobne obserwacje były w przypadku infekcji układu moczowego u kobiet u których nie doszło do przedwczesnego porodu ($p=0,265$), jak i u kobiet, które urodziły przedwcześnie ($p=0,089$).

W grupie pacjentek, które urodziły przedwcześnie zaobserwowano statystycznie częstsze występowanie podwyższonego poziomu CRP > 5 mg/l ($p=0,029$). Nie wykazano z kolei różnicy w liczbie pacjentek, u których poziom magnezu wynosił poniżej 1,9 mmol/l pomiędzy ciężarnymi z czynnością skurczową, która uległa wygaszeniu (51 kobiet - 44,3%) a pacjentkami które urodziły przedwcześnie (22 kobiety – 56,4%). Jego poziom w surowicy był niższy od dolnej granicy normy laboratoryjnej u 73 badanych (63,5%).

Badanie ultrasonograficzne

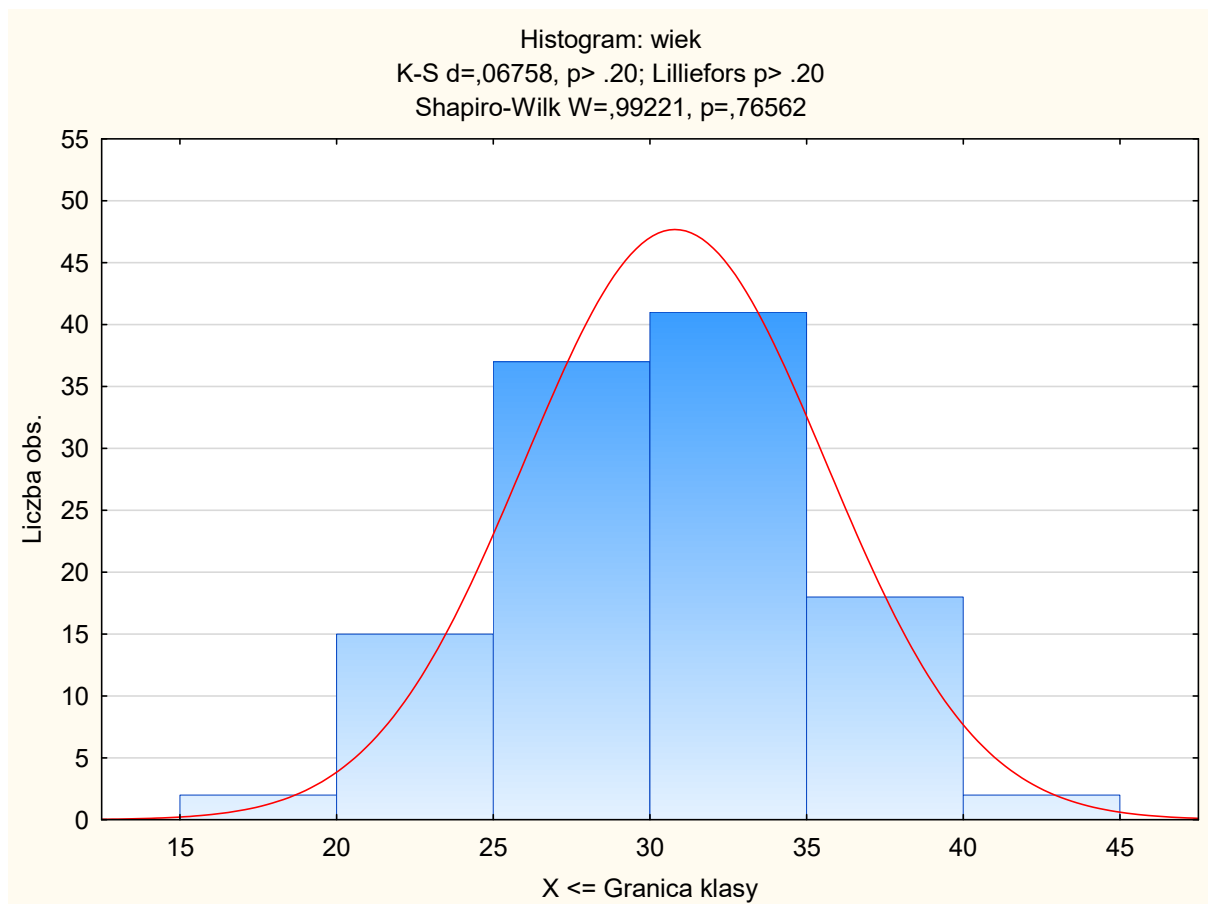
U żadnej z pacjentek nie stwierdzono nieprawidłowości w przepływach w tętnicy pępowinowej (*UA – umbilical artery*) ani w tętnicy środkowej mózgu (*MCA – middle cerebral artery*).

Prawidłowy wynik badania dopplerowskiego charakteryzuje się przepływem krwi od płodu do łożyska, zarówno podczas skurczu i rozkurczu komór serca płodu. Zaburzenia przepływu pod postacią braku lub odwróconego przepływu końcowoskurczowego (*absent or reversed end diastolic flow - AREDF*) są wykładnikami zagrożenia płodu, są związane ze zwiększoną chorobowością i umieralnością okołoporodową. Dodatkowym elementem poddanym analizie jest ocena wskaźnika mózgowo-łożyskowego, w którym opór i indeks pulsacji w MCA są większe niż w UA.

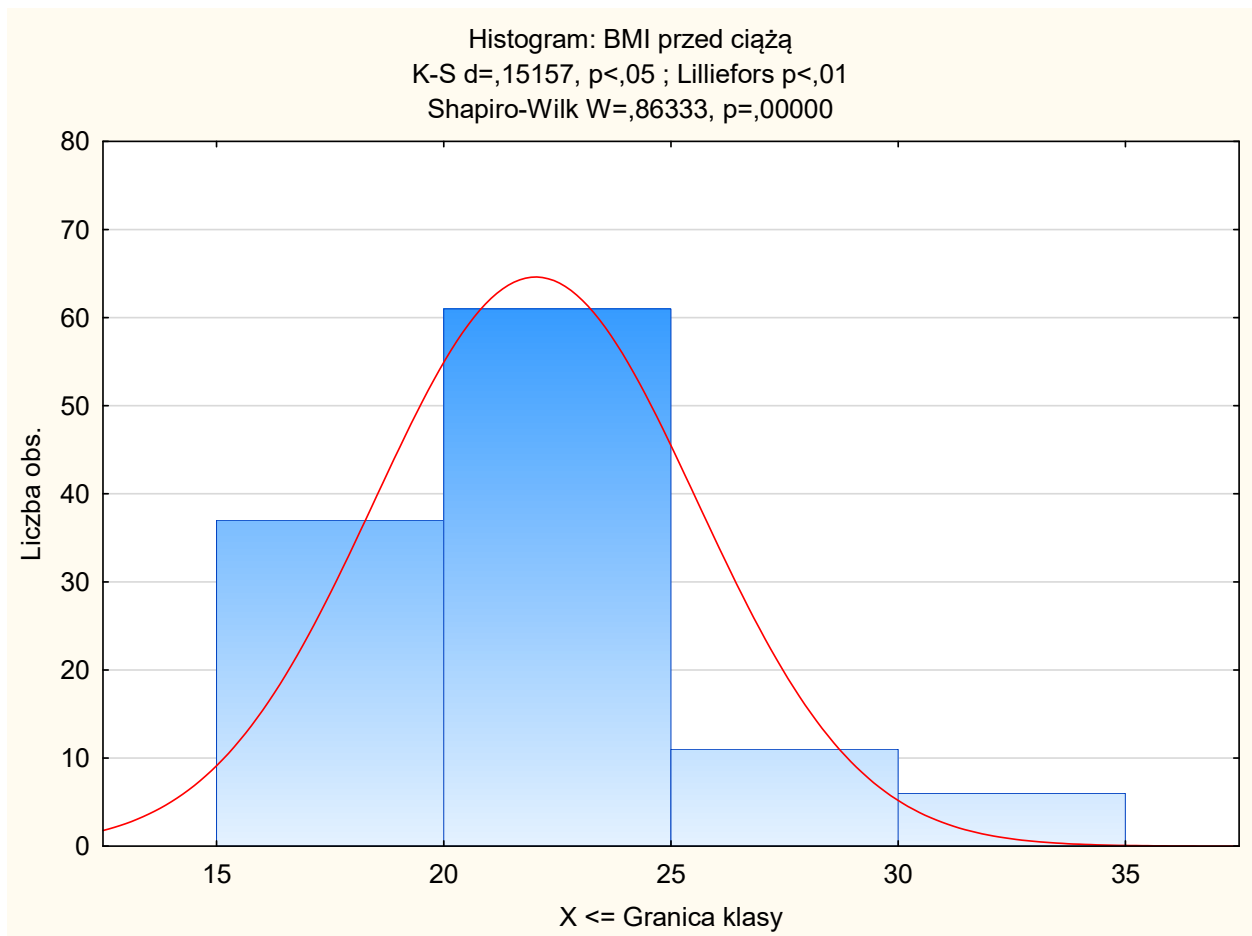
Badanie kardiograficzne

U żadnej z pacjentek u których wykonano min. 30 – minutowy zapis kardiograficzny (n=440) nie stwierdzono wykładników zagrożenia płodu. Wykładniki zagrożenia płodu mogą przybierać formę zawężonej lub milczącej fali oscylacji, oscylacji sinusoidalnej oraz późnych deceleracji, a także nieprawidłowej akcji serca płodu pod postacią bradykardii lub tachykardii.

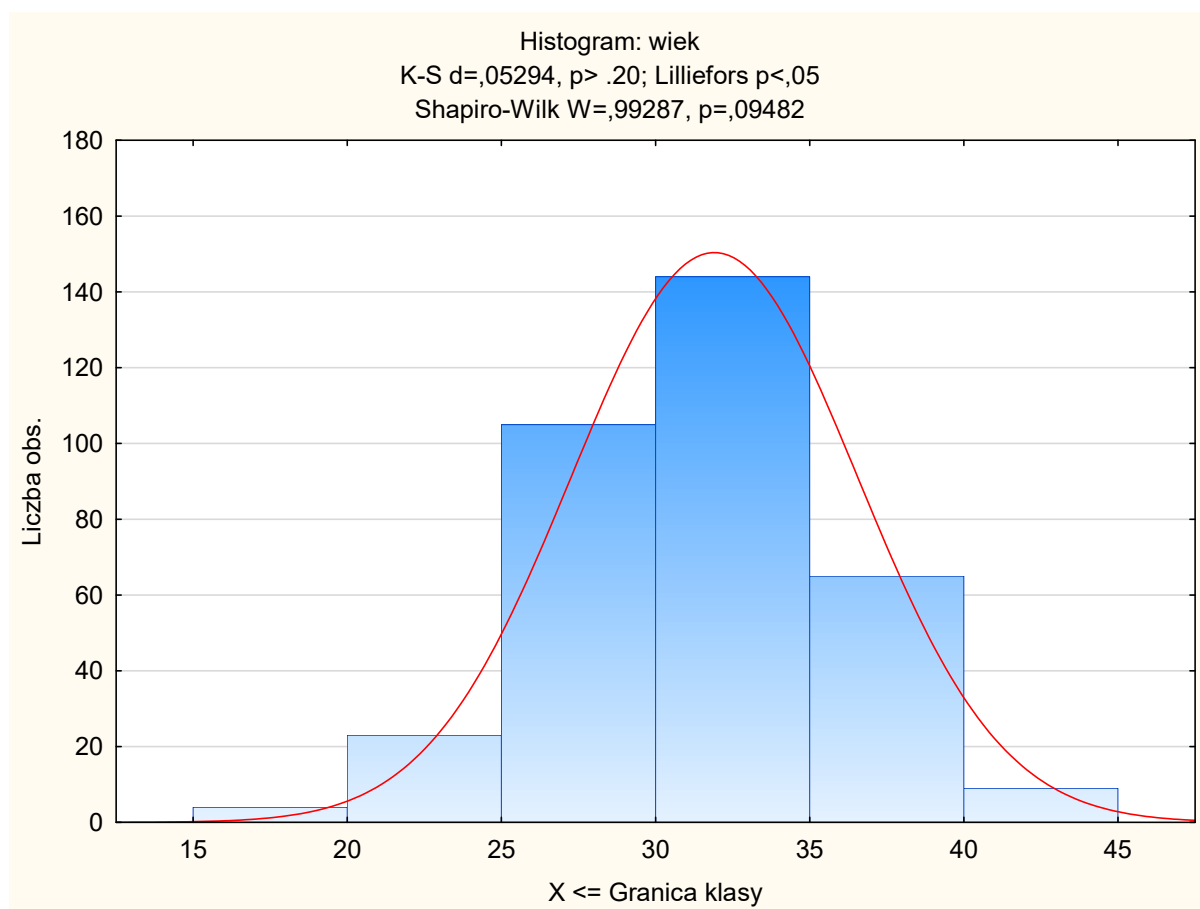
Wykres 1. Rozkład wieku pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym.



Wykres 2. Wartości BMI u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym.



Wykres 3. Rozkład wieku pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym.



Wykres 4. Wartości BMI u pacjentek w grupie kontrolnej.

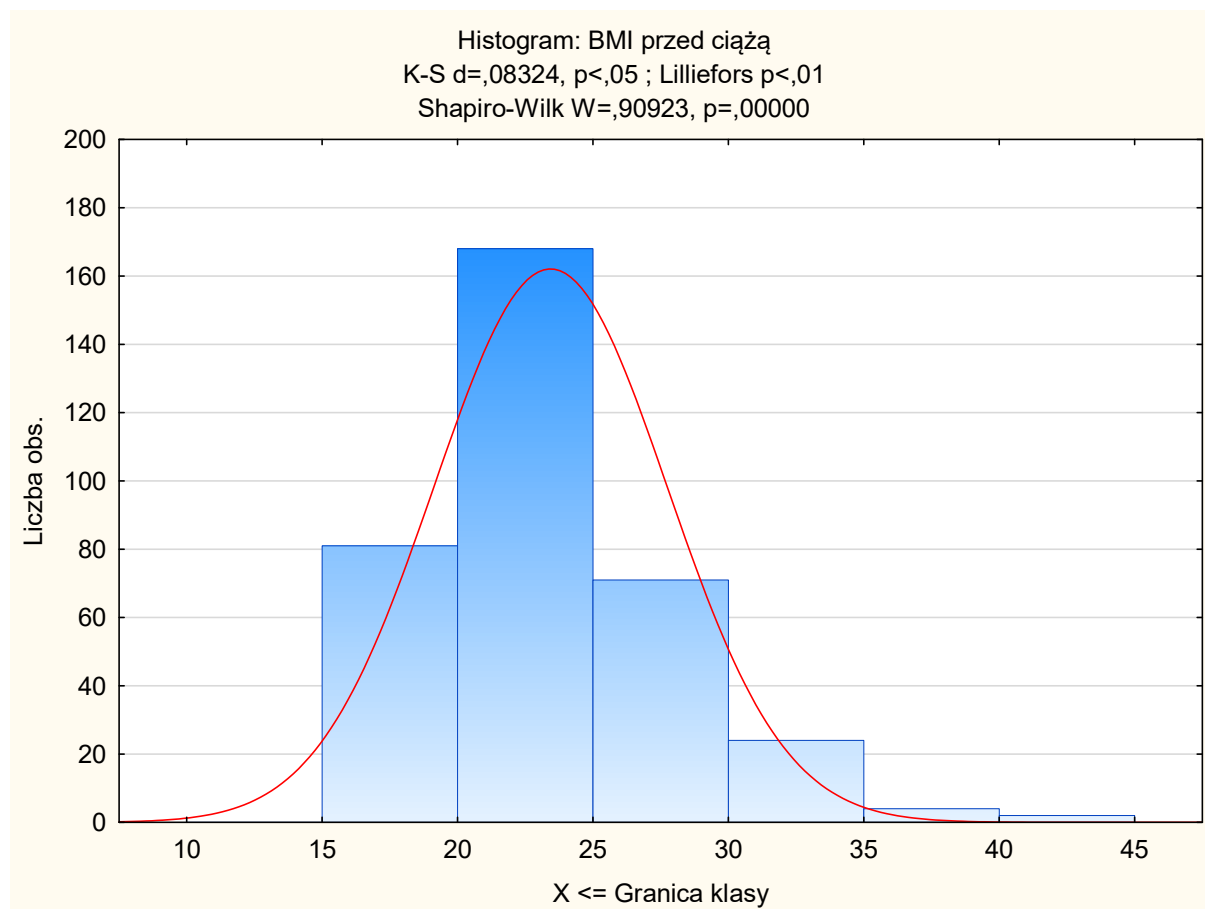


Tabela 1. Charakterystyka porównawcza ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym oraz z grupy kontrolnej ($p < 0,05$).

	pacjentki ogółem N=465	pacjentki z zagrażającym porodem przedwczesnym n=115	grupa kontrolna n=350	wartość p
wiek (lata)	31,6	30,8	31,9	0,037
BMI (kg/m ²)	23,08	22,02	23,43	<0,001
wiek ciążowy przy przyjęciu (tygodnie)	36,7	30,4	38,4	<0,001
masa ciała aktualnie (kg)	75,7	65,12	77,9	<0,001
masa ciała przed ciążą (kg)	63,7	60,3	64,8	<0,001
przyrost masy ciała w ciąży (kg)	11,99	8,73	13,06	<0,001
wzrost (cm)	166,1	165,5	166,2	0,367
poziom hemoglobiny przy przyjęciu (g/dl)	12,49	12,02	12,63	<0,001

Tabela 2. Występowanie chorób, infekcji oraz obciążającego wywiadu położniczego ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym oraz z grupy kontrolnej ($p < 0,05$).

	Pacjentki ogółem N=465	pacjentki z zagrażającym porodem przedwczesnym n=115	grupa kontrolna n=350	wartość p
cukrzyca	71 (15,3%)	11	60	0,049
nadwaga lub otyłość	118 (25,4%)	17	101	0,002
anemia	68 (14,6%)	12	56	0,143
poród przedwczesny w wywiadzie	8 (1,7%)	7	1	<0,001
poronienia przebyte	127 (27,3%)	40	87	0,038
nadciśnienie tętnicze	26 (5,6%)	3	23	0,108
niedoczynność tarczycy	90 (19,4%)	27	63	0,197
infekcje pochwy w ciąży (w wywiadzie)	135	19	116	0,006
infekcje szyjki macicy	110 (23,7%)	45 (39,1%)	65 (18,6%)	<0,001
infekcje grzybicze szyjki macicy	49	19	30	0,016
infekcje bakteryjne szyjki macicy	80	34	46	<0,001
infekcje układu moczowego	13 (2,7%)	7 (6,1%)	6 (1,7%)	0,422
infekcje w trakcie hospitalizacji ogółem	120 (25,8%)	46 (40,0%)	74 (21,2%)	<0,001

Tabela 3. Charakterystyka porównawcza ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym, u których nie doszło do porodu przedwczesnego oraz u tych, które urodziły przedwcześnie (p<0,05).

	pacjentki z zagrażającym porodem przedwczesnym		wartość p
	które urodziły w po 37 tyg. ciąży n=76	które urodziły w przed 37 tyg. ciąży n=39	
cukrzyca	8	3	0,625
nadwaga lub otyłość	10	7	0,493
anemia	5	7	0,059
poród przedwczesny w wywiadzie	1	6	0,003
poronienia w wywiadzie	30	10	0,140
nadciśnienie tętnicze	2	1	0,715
niedoczynność tarczycy	14	13	0,074
infekcje pochwy w ciąży (w wywiadzie)	13	6	0,814
infekcje szyjki macicy	29 (38,1%)	16 (41,0%)	0,765
infekcje grzybicze szyjki macicy	16	3	0,307
infekcje bakteryjne szyjki macicy	20	14	0,016
infekcje układu moczowego	4 (5,3%)	3 (7,7%)	0,606
infekcje w trakcie hospitalizacji ogółem	29 (38,1%)	17 (43,6%)	0,030
CRP > 5 mg/l	21	21	0,004
poziom magnezu <1,9 mmol/l	51	22	0,259

Tabela 4. Charakterystyka porównawcza ciężarnych z grupy kontrolnej oraz z porodem przedwczesnym ($p < 0,05$).

	pacjentki z porodem przedwczesnym n=39	grupa kontrolna n=350	wartość p
cukrzyca	3	60	0,129
nadwaga lub otyłość	7	101	0,149
anemia	7	56	0,754
poród przedwczesny w wywiadzie	6	1	<0,001
poronienia w wywiadzie	10	87	0,914
nadciśnienie tętnicze	1	23	0,434
niedoczynność tarczycy	13	63	0,022
infekcje pochwy w ciąży (w wywiadzie)	6	116	0,023
infekcje szyjki macicy	16	65	0,001
infekcje grzybicze szyjki macicy	3	30	0,572
infekcje bakteryjne szyjki macicy	14	46	<0,001
infekcje układu moczowego	3	6	0,051
infekcje w trakcie hospitalizacji ogółem	17	74	0,003

II. Infekcje dróg rodnych i układu moczowego

Analiza statystyczna wykazała, że **częstość występowania infekcji układu moczowo-płciowego ogółem była istotnie większa ($p<0,001$) u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym** (Wykres 5) – stwierdzono je u 46 ciężarnych (40,0%) – niż w grupie kontrolnej (Wykres 6), gdzie były potwierdzone u 74 pacjentek (21,2%). Statystycznie częściej infekcje były notowane u ciężarnych, które urodziły przedwcześnie (Wykres 7) w odniesieniu do tych, u których udało się zahamować czynność skurczową ($p=0,030$).

Wśród ciężarnych, które zgłosiły się do szpitala z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego wykazano zakażenia układu moczowego u 7 kobiet (6,1%), a zakażenia dróg rodnych – u 45 kobiet (39,1%).

Wśród nich, u pacjentek, u których doszło do przedwczesnego porodu infekcje szyjki macicy wykazano u 16 (41,0%), a infekcje układu moczowego - u 3 ciężarnych (7,7%).

Z kolei podczas badania pacjentek przyjętych z ukończonym 37 tygodniem ciąży infekcję dróg moczowych potwierdzoną badaniem posiewu moczu stwierdzono u 6 ciężarnych (1,7%), a dróg rodnych – u 65 (18,6%). Należy zaznaczyć, że u części pacjentek w obydwu grupach wykazano jednocześnie obecność kilku bakterii w posiewach z szyjki macicy.

W grupie z zagrażającym porodem przedwczesnym posiew z szyjki macicy był jałowy u 70 ciężarnych (61,7%), u 34 (30%) stwierdzono obecność pojedynczej bakterii lub grzyba z rodzaju *Candida*, u 7 (6%) - dwóch, u 3 (3%) – trzech, a 1 (0,9%) – nawet czterech patogenów. Jednakże, obecność 4 patogenów w jednym badaniu w ocenie laboratorium może być traktowane jako zanieczyszczenie próbki.

W grupie kontrolnej posiew z szyjki macicy był jałowy u 285 ciężarnych (81,4%), u 43 (12%) stwierdzono obecność pojedynczej bakterii lub drożdżaka, u 17 (5%) - dwóch, u 4 (1%) – trzech, a 1 (0,3%) – czterech czynników chorobotwórczych.

U ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym, w tym wśród pacjentek które urodziły przedwcześnie, częstość występowania infekcji szyjki macicy była dwukrotnie, statystycznie istotnie (odpowiednio $p<0,001$ i $p=0,001$) większa niż w grupie kontrolnej.

Wśród patogenów wyizolowanych w posiewach z szyjki macicy w każdej z grup najczęściej występowały bakterie Gram-dodatnie: paciorkowce (*Streptococcus agalactiae*), gronkowce (*Staphylococcus aureus*, gronkowce koagulazoujemne) oraz enterokoki (*Enterococcus faecalis*, *E. faecium*).

Kolejne względem częstości były infekcje grzybicze, spowodowane przez drożdżaki (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*). Z kolei wśród bakterii Gram-ujemnych wykazano *Enterobacteriaceae*: bakterie *Escherichia coli* oraz *Klebsiella pneumoniae*. (Tabela 5).

Biorąc pod uwagę częstość występowania poszczególnych patogenów szyjki macicy u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym w odniesieniu do kobiet z grupy kontrolnej, zaobserwowano, że statystycznie istotna była większa częstość występowania grzybic pochwy spowodowanych *Candida albicans*, ale nie *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*. W tej grupie częściej obserwowano także infekcje bakteryjne spowodowane przez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, oraz *Staphylococcus*

koagulozujemny, ale nie przez bakterie z rodzaju enterokoków (*E. faecalis*, *E. faecium*), paciorkowców (*S. agalactiae*) czy przez *S. aureus* (Tabela 6). **Wśród kobiet, które urodziły przed terminem nie zaobserwowano częstszego występowania patogenów niż w przypadku kobiet, u których udało się zahamować czynność skurczową**, choć zanotowano mniejszą częstość zakażeń *Candida albicans*. Warto jednak zauważyć, że **jedynie w tej grupie zanotowano zakażenia szczepami o wyższej zjadliwości – tj. *Klebsiella pneumoniae* oraz *Staphylococcus aureus*** (Tabela 7).

Jak wynika z wywiadu przeprowadzonego z pacjentkami, w trakcie ciąży infekcje pochwy lub szyjki macicy były istotnie rzadziej ($p=0,006$) stwierdzane i leczone w grupie z zagrażającym porodem przedwczesnym ($n=19$, 16,5%) niż w grupie kontrolnej ($n=116$, 33,1%). Z uwagi na dodatkowe czynniki – krótszy czas trwania ciąży, brak potwierdzenia wywiadu badaniami laboratoryjnymi, przepisywanie leków na podstawie zgłaszanych objawów – fakt ten nie wydaje się mieć przełożenia klinicznego.

Nie zaobserwowano by infekcje szyjki macicy spowodowane przez *Candida* występowały istotnie częściej niż infekcje bakteryjne ($p=0,611$) – występowały u 19 ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym (występowały w 35,8% zakażeń) oraz u 30 ciężarnych w grupie kontrolnej (46,2%). Stwierdzono, że były istotnie częstsze u badanych z zagrażającym porodem przedwczesnym ($p=0,016$) niż w grupie kontrolnej.

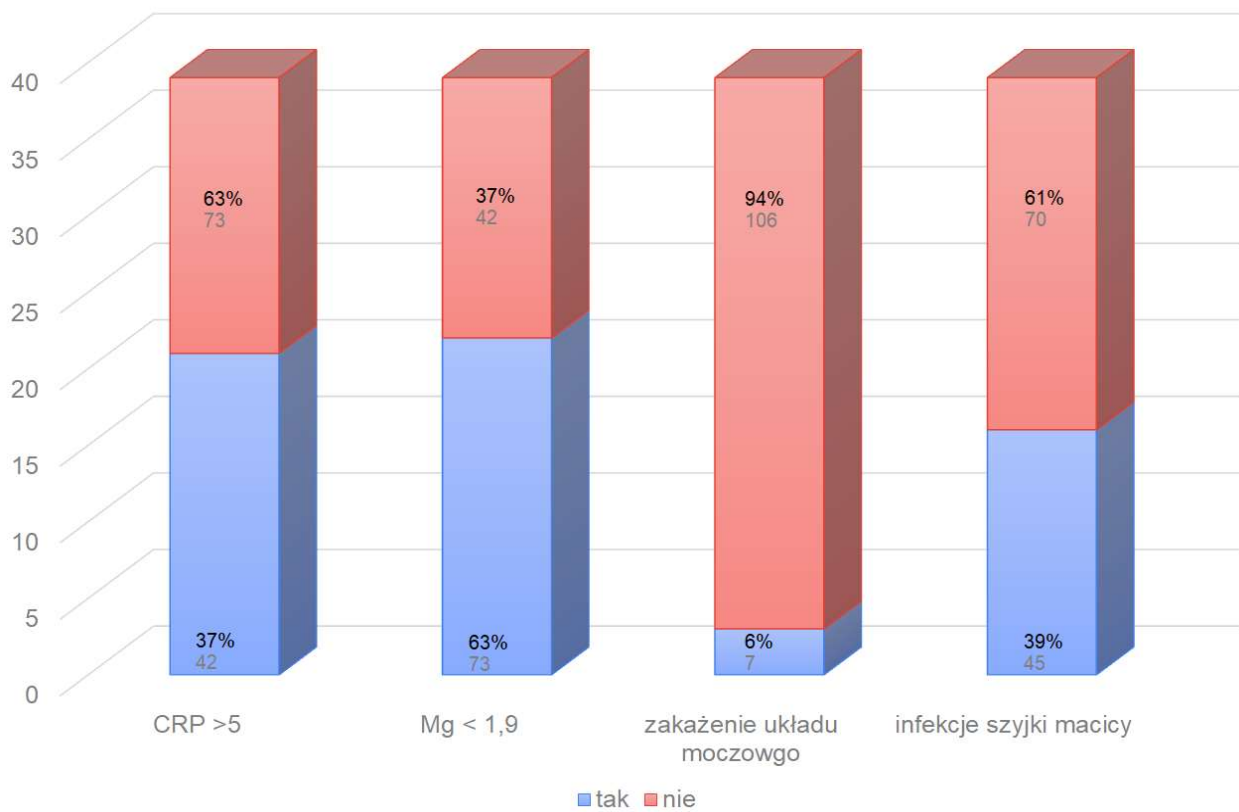
Infekcje szyjki macicy były statystycznie częstsze u ciężarnych z przedwczesną czynnością skurczową - stwierdzono je w 34 posiewach pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym (występowały w 75,6% infekcji szyjki macicy) oraz w 46 posiewach kobiet z grupy kontrolnej (70,8%). **Zarówno częstość występowania infekcji bakteryjnych i grzybiczych różniła się znacząco**. Jednak, pomiędzy kobietami, które urodziły przedwcześnie oraz tymi, które pomimo przedwczesnej czynności skurczowej urodziły w terminie nie wykazano istotnie różnej częstości występowania ani zakażeń bakteryjnych (0,016), ani grzybiczych (0,307).

Nie wykazano zależności między występowaniem infekcji szyjki macicy a cukrzycą ciężarnych lub przedciążową ani u wszystkich badanych ($p=0,836$), ani w grupach z zagrażającym porodem przedwczesnym ($p=0,243$) ani w grupie kontrolnej ($p=0,669$). Podobnie, nie zaobserwowano większej częstości występowania zakażeń z rodzaj *Candida* u ciężarnych z cukrzycą ani w grupach z zagrażającym porodem przedwczesnym ($p=0,12$) czy w grupie kontrolnej ($p=0,051$). Wywiad dotyczący infekcji pochwy lub szyjki macicy w okresie ciąży przed hospitalizacją również nie okazał się istotny w żadnej z grup (odpowiednio $p=0,069$; $p=0,22$; $p=0,31$).

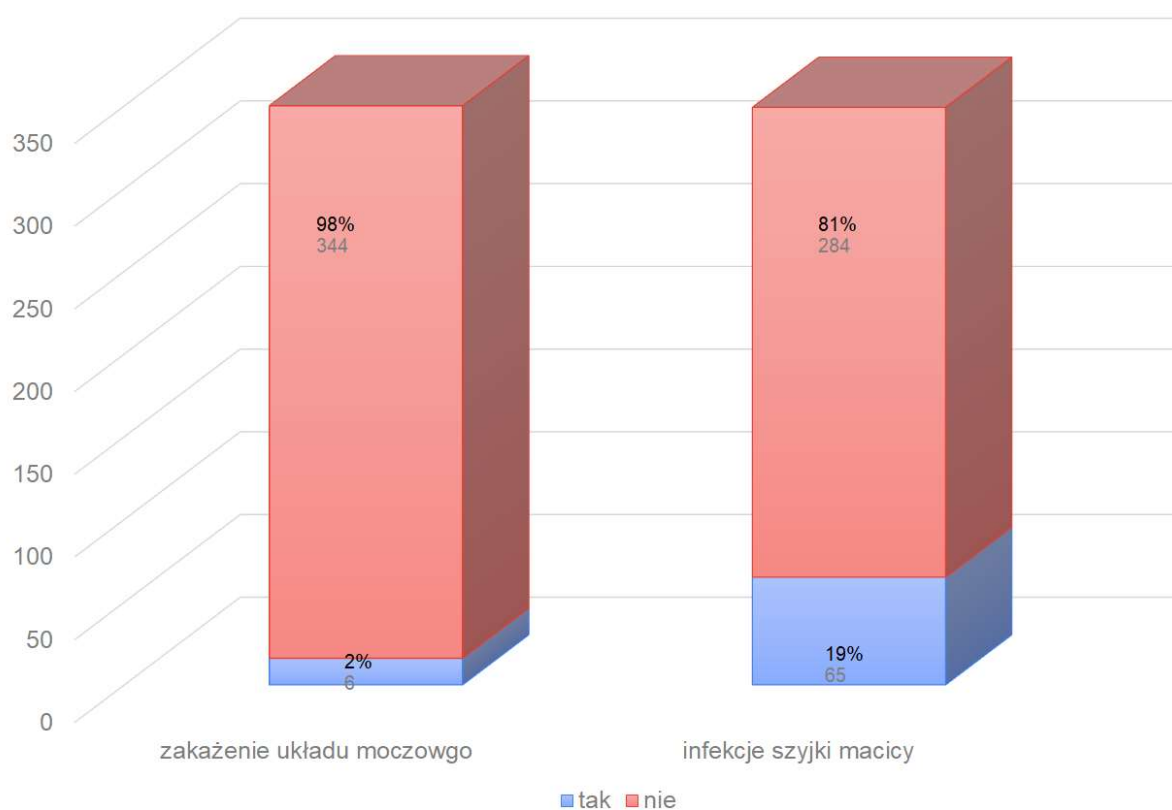
U pacjentek z dodatnim wynikiem posiewu moczu najczęściej izolowano bakterie *Escherichia coli* oraz *Klebsiella pneumoniae*. Ponadto, w grupie ciężarnych z grupy kontrolnej wykryto także zakażenia bakteriami Gram dodatnimi - gronkowcem koagulazującym oraz *Enterococcus faecalis* (Tabela 9). W przeciwieństwie do zakażeń dróg rodnych, **infekcje układu moczowego nie były istotnie częstsze w grupie z zagrażającym porodem przedwczesnym ($p=0,42$) w odniesieniu do grupy kontrolnej**.

W żadnej z grup **nie** zaobserwowano zależności pomiędzy BMI a występowaniem infekcji układu moczowego lub dróg płciowych.

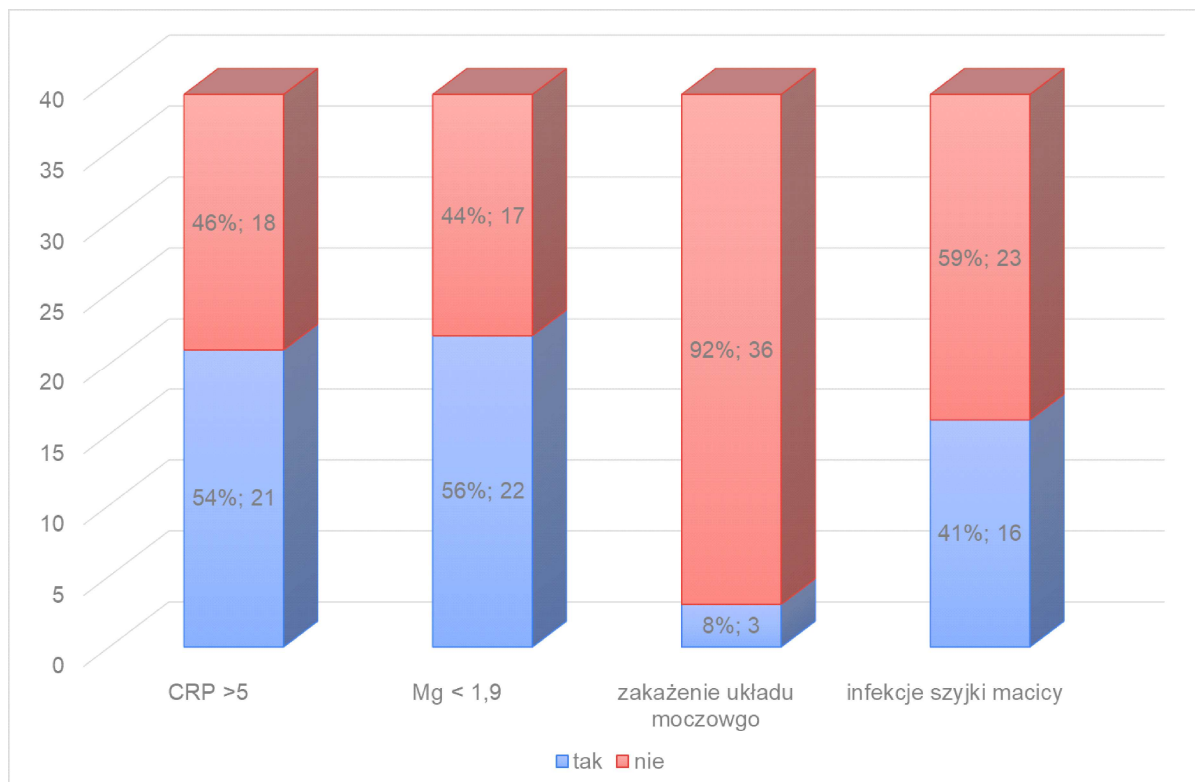
Dodatkowo, ustalono, że u 14 kobiet w grupie 39 pacjentek, które urodziły przedwcześnie, stwierdzono histopatologicznie zapalenie kosmówki i błon płodowych (*chorioamnionitis*). **Pomimo iż nie wykazano zależności stwierdzenia *chorioamnionitis* od występowania infekcji układu moczowego ($p=0,923$) ani szyjki macicy ($p=0,613$), w badaniu testem χ^2 z poprawką Yatesa zaobserwowano, że istotnie częściej występowała u pacjentek z podwyższonym wykładnikiem stanu zapalnego CRP ($p=0,047$).**



Wykres 5. Częstość występowania infekcji układu moczowego, szyjki macicy oraz podwyższonych wartości CRP oraz obniżonych wartości magnezu u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym (n=115).



Wykres 6. Częstość występowania infekcji układu moczowego, szyjki macicy u pacjentek z grupy kontrolnej – w ciąży donoszonej (n=350).



Wykres 7. Częstość występowania infekcji układu moczowego, szyjki macicy oraz podwyższonych wartości CRP oraz obniżonych wartości magnezu u pacjentek, które urodziły przedwcześnie (n=39)

Tabela 5. Częstość występowania infekcji szyjki macicy w grupach pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym, u pacjentek u których wystąpił poród przedwczesny oraz w grupie kontrolnej w zależności od rodzaju patogenu.

patogen	pacjentki z zagrażającym porodem przedwczesnym n=115	pacjentki z porodem przedwczesnym n=39	grupa kontrolna n=350
Escherichia coli	11	5	10
Klebsiella pneumoniae	3	1	1
bakterie Gram (-) ogółem	14	6	11
Enterococcus	8	4	17
Streptococcus agalactiae	9	2	22
Staphylococcus	10	6	12
bakterie Gram (+) ogółem	27	12	50
infekcje grzybicze	19	3	30
infekcje bakteryjne	34	14	46
łącznie	45 (39,1%)	16 (41,0%)	65 (18,6%)
nie stwierdzono	70 (61,7%)	23 (59,0%)	285 (81,4%)

Tabela 6. Częstość występowania infekcji szyjki macicy patogenami u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym oraz z grupy kontrolnej.

Patogen	pacjentki z zagrażającym porodem przedwczesnym n=115	grupa kontrolna n=350	wartość p
Escherichia coli	11	10	0,002
Klebsiella pneumoniae	3	1	0,019
Enterococcus faecalis	7	16	0,515
Enterococcus faecium	0	1	0,566
Streptococcus agalactiae	9	22	0,566
Staphylococcus aureus	1	0	0,080
Staphylococcus koagulazoujemny	9	12	0,048
Candida albicans	15	12	<0,001
Candida glabrata	2	1	0,091
Candida krusei	0	1	0,566
Candida tropicalis	0	2	0,416

Tabela 7. Częstość występowania infekcji szyjki macicy patogenami u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym: które urodziły przed i po 37. tygodniu ciąży ($p < 0,05$).

Patogen	pacjentki z zagrażającym porodem przedwczesnym		wartość p
	które urodziły w po 37 tyg. ciąży n=76	które urodziły w przed 37 tyg. ciąży n=39	
Escherichia coli	6	5	0,503
Klebsiella pneumoniae	0	1	1
Enterococcus faecalis	3	4	0,225
Enterococcus faecium	0	0	1
Streptococcus agalactiae	6	3	1
Staphylococcus aureus	0	1	1
Staphylococcus koagulazoujemny	4	5	0,269
Candida albicans	14	1	0,016
Candida glabrata	2	1	1
Candida krusei	0	0	1
Candida tropicalis	0	0	1

Tabela 8. Częstość występowania infekcji szyjki macicy patogenami u ciężarnych z grupy kontrolnej oraz z porodem przedwczesnym ($p < 0,05$).

Patogen	pacjentki z porodem przedwczesnym n=39	grupa kontrolna n=350	wartość p
Escherichia coli	5	10	0,011
Klebsiella pneumoniae	1	1	0,191
Enterococcus faecalis	4	16	0,129
Enterococcus faecium	0	1	0,728
Streptococcus agalactiae	3	22	0,566
Staphylococcus aureus	1	0	0,100
Staphylococcus koagulazoujemny	5	12	0,019
Candida albicans	1	12	1
Candida glabrata	1	1	0,191
Candida krusei	0	1	1
Candida tropicalis	0	2	1

Tabela 9. Częstość występowania infekcji układu moczowego w grupach pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym, u pacjentek u których wystąpił poród przedwczesny oraz w grupie kontrolnej w zależności od rodzaju patogenu ($p < 0,05$).

patogen	pacjentki z zagrażającym porodem przedwczesnym n=115	pacjentki z porodem przedwczesnym n=39	grupa kontrolna n=350
Escherichia coli	4	3	2
Klebsiella pneumoniae	3	0	2
bakterie Gram (-) ogółem	7	3	4
Enterococcus	0	0	1
Streptococcus agalactiae	0	0	0
Staphylococcus	0	0	1
bakterie Gram (+) ogółem	0	0	2
łącznie	7 (6,1%)	3 (7,7%)	6 (1,7%)
nie stwierdzono	108 (93,9%)	36 (92,3%)	344 (98,3%)

DYSKUSJA

Infekcje są najczęstszą przyczyną porodów przedwczesnych – amerykańskie dane wskazują na ich etiologię w 40% przypadków porodów przedwczesnych (Agrawal i Hirsch, 2012). Podczas ciąży i porodu, patogeny kolonizujące kanał rodny mogą być transmitowane od matki do płodu i powodować jego zakażenia. Najczęściej należą do nich paciorkowce beta-hemolizujące, enterobakterie (*Escherichia coli*), *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, bakterie beztlenowe, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, grzyby (Krychowska-Ćwikła i Dmoch-Gajzlerska, 2011). Zastosowanie leczenia zgodnie z rekomendacjami potrafi nawet siedmiokrotnie obniżyć ryzyko porodu przedwczesnego (French et al., 2006).

Mechanizm rozpoczęcia się procesu prowadzącego do porodu przedwczesnego opiera się na dotarciu bakterii do szyjki macicy, doczesnej, owodni; ich liczba musi osiągnąć określony próg żeby wywołać proces zapalny (Romero et al., 2002). Dodatkowo, znana jest ochronna rola śluzu szyjkowego – wykazuje działanie przeciwdrobnoustrojowe, wytwarza makrofagi i neutrofile które należą do systemu odporności nieswoistej (Wira et al., 2005). Pomimo ochronnego wpływu bakteriocyn wytwarzanych przez fizjologiczne bakterie *Lactobacillus* zaobserwowano, że nie wszystkie rodzaje wykazują protekcyjny wpływ. Dominacja *L. crispatus* jest związana z mniejszym ryzykiem porodu przedwczesnego, podczas gdy dominacja *L. iners* jest związana ze skracaniem się szyjki macicy oraz porodem przedwczesnym (Kindinger et al., 2017).

W angielskich badaniach wykazano wyższe stężenie czynników prozapalnych – IL-6 oraz RANTES w wydzielinie pochwowej u ciężarnych, które urodziły w ciągu 14 dni od pobrania próbki (Amabebe et al., 2019). Zaobserwowano także, że niskie stężenia octanu w wydzielinie pochwowej, który prawdopodobnie jest wytwarzany przez bakterie anaerobowe w przypadku nieobecności fizjologicznej flory *Lactobacillus*, stanowi marker pomagający wykluczyć ryzyko porodu w ciągu najbliższych 2 tygodni u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym (Amabebe et al., 2016). Podobne obserwacje dotyczące niekorzystnego rokowania w zakresie porodu przedwczesnego dotyczą wartości podwyższonych wskaźnika octanu do glutaminianu, który jest związany z wyższym pH pochwy i infekcjami bakteryjnymi (Amabebe et al., 2019).

W badaniach bezobjawowy bakteriomocz wykazano u 16% ciężarnych w ciąży do 34 tygodnia. W porównaniu do ciężarnych bez bakteriomoczu, oprócz ryzyka porodu przedwczesnego (ryzyko względne - *relative risk* – RR 3,27), stwierdzono także większe ryzyko preeklampsji (RR 3,79), przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (RR 3,63), wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu (*intrauterine growth restriction* – IUGR; RR 3.79) (Jain et al., 2013). Wśród pacjentek, u których wystąpiła przedwczesna czynność skurczowa, u 14% wykazano infekcję układu moczowego (Chhabra i Patil, 2001). Podobne wyniki uzyskano w innym indyjskim badaniu ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym – bezobjawowe bakteriurię stwierdzono u 15% z nich, co 2,6 raza częściej niż w grupie kontrolnej gdzie stanowiły 5% (Indu et al., 2016).

Ciąża jest okresem w którym dochodzi do wielu zmian immunologicznych (takich jak obniżona odpowiedź komórkowa), endokrynologicznych (jak podwyższony poziom estrogenu) w organizmie kobiety, co może przyczyniać się zmiany podatności na zakażenia oraz stopnia ich nasilenia. Z czasem trwania ciąży poziomy hormonów płciowych rosną.

Wysoki poziom estrogenu wpływa korzystnie na niektóre elementy odporności nieswoistej, a także swoistej - odpowiedź humoralną i komórkową (Aguin i Sobel, 2015). Progesteron wpływa również na równowagę pomiędzy odpowiedzią Th1 i Th2. Wykazano także wpływ na wzrost poziomu cytokin odpowiadających na za rekrutację i aktywność fagocytów. Z drugiej strony, poziom CD3 i limfocytów T spada. Zmniejsza się także odpowiedź Th1 i Th2 na stymulację limfocytów antygenami (Aguin i Sobel, 2015). Z uwagi na przewagę odpowiedzi Th2, stymulowana jest odpowiedź limfocytów B, rośnie produkcja przeciwciał, a odpowiedź limfocytów T jest tłumiona. Z uwagi na to obniża się odporność komórkowa, która powoduje zwiększanie się podatności na infekcje podczas ciąży. Nie jest jednak jasne, w którym momencie ciąży dojdzie do tych zmian (Gargano et al., 2008; Kourtis et al., 2014).

Zmiany immunologiczne nasilają się od drugiego trymestru i skutkują słabszą odpowiedzią na patogeny układu płciowego i brak występowania objawów pomimo częstszej niż u kobiet nieciążarnych kolonizacji (Roberts et al., 2011). W jednym z badań oceniono częstość ich występowania na 7% u ciężarnych w 1. trymestrze i 60% w 2. trymestrze (Mucci et al., 2016).

Poziom interleukin IL-1 β , IL-2, IL-12, interferonu- γ , IL-4, IL-6 oraz transformującego czynnika wzrostu- β był podwyższony w przypadkach porodów przed 35. tygodniem ciąży, przebiegających z potwierdzonym histopatologicznie zapaleniem błon płodowych. Jednakże, żadna z wymienionych cytokin nie jest związana z porodem przedwczesnym w 35-36 tygodniu ciąży z *chorioamnionitis*, ani przed 35 tygodniem - lecz bez stwierdzonego zapalenia błon płodowych (Gargano et al., 2008). Znaczenie wydają się mieć także podwyższone wartości immunoglobuliny M, ferrytyny oraz CRP (Son et al., 2018).

Infekcje pochwy u ciężarnych ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego są najczęściej wywoływane przez *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* i *Bacteroides spec.* (Lockwood i Kuczynski, 1999). W piśmiennictwie dane na temat wpływu zakażeń wybranymi patogenami na ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego nie są jednoznaczne, bywają sprzeczne (Tabela 10).

Najczęstszymi patogenami powodującymi zakażenia pochwy są drożdże z rodzaju *Candida*, rzęsistki (*Trichomonas vaginalis*), bakterie powodujące bakteryjną waginozę: *Gardnerella vaginalis* oraz gatunki beztlenowe: *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* (Mucci et al., 2016). W innych publikacjach przeważają zakażenia *Streptococcus agalactiae* (GBS), *E. coli* oraz *Ureaplasma urealyticum* (Donders et al., 2009; Son et al., 2018). Zaobserwowano, że patogeny związane z porodem wcześniejszym różnią się w zależności od badanej populacji (de Freitas et al., 2019).

Nie należy zapominać także o możliwym wpływie zakażeń wirusowych – potwierdzono wpływ samej infekcji HPV, a nie tylko śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy, tuż przed ciążą lub w okresie ciąży, na występowanie porodów przedwczesnych, jak i na ryzyko przedwczesnego odpływania wód płodowych (Wiik et al., 2021). Podobnie, potwierdzono także wpływ nieleczonych zakażeń wirusem HSV (Li et al., 2014). Infekcję bakteryjną pochwy można wykryć stwierdzając podwyższone pH pochwy (Bitzer et al., 2011). Występowanie bakteryjnej waginozy w drugim trymestrze jest czynnikiem 1,5 –

2,4 - krotnie zwiększającym ryzyko porodu przedwczesnego (Bitzer et al., 2011, De Seta et al., 2005; Hillier et al., 1995). Zaobserwowano także większe ryzyko w przypadku bakteryjnej waginozy wykrytej w 1. trymestrze (Hay et al., 1994). Pomimo tego według części autorów występowanie bakteryjnego zapalenia pochwy o etiologii beztlenowej nie ma związku z przedwczesnym porodem (Thorsen et al., 2006). Występowanie fizjologicznej flory pochwy w 1. trymestrze ciąży jest związane z 75% mniejszym ryzykiem porodu przez 35. tygodniem ciąży niż przypadku występowania infekcji (Donders et al., 2009).

W polskim badaniu przeanalizowano posiewy pobrane z szyjki macicy u kobiet w ciąży. U 48% posiew był jałowy, spośród bakterii najczęściej izolowane były *Enterococcus faecalis* (13%), *Streptococcus agalactiae* (13%), *Candida* (11%) oraz *Escherichia coli* (7%) oraz *Klebsiella spp.* (2%). Nie zaobserwowano by infekcja którykolwiek z mikroorganizmów istotnie częściej skutkowałą porodami przedwczesnym (Krychowska-Ćwikła i Dmoch-Gajzlerska, 2011).

Dane dostępne w literaturze wskazują na większe ryzyko porodu przedwczesnego oraz zapalenia błon płodowych u ciężarnych z nosicielstwem *Streptococcus agalactiae* (Allen et al., 1999; Bianchi-Jassir et al., 2017; Boldenow et al., 2016; Regan et al., 1996). Potwierdzenie znaleziono także w badaniach laboratoryjnych, udowadniając, że w ciągu kilku godzin po inokulacji następuje odpowiedź ze strony metaloproteiny 1, metaloproteiny 3 oraz prostaglandyny E, które uczestniczą w inicjacji mechanizmu porodowego (Park et al., 2018). W innym badaniu wykazano z kolei związek zakażeń GBS z późnymi poronieniami (Son et al., 2018).

Sprzeczne z powyższymi wyniki wskazujące na brak związku z przedwczesnymi porodami został uzyskany w innym badaniu (Kubota, 1998). Co więcej, autor wskazuje na fakt, że występowanie u ciężarnych GBS jest związane także z mniejszym odsetkiem koinfekcji przez bakterie beztlenowe oraz grzyby, których wpływ na ryzyko porodu przedwczesnego jest udowodniony. GBS najczęściej współwystępował paciorkowcem koagulazoujemnym, grzybami z rodzaju *Candida*, bakteriami *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* oraz mikroaerofilny *Streptococcus*, ale nie z *Gardnerella vaginalis* (Kubota et al., 2002).

W badaniu wykazano istotną zależność między infekcjami bakteriami *Escherichia coli* oraz *Klebsiella pneumoniae* oraz przedwczesną czynnością skurczową. Podobne obserwacje wykazano w amerykańskim badaniu – infekcje 3-krotnie zwiększały ryzyko przedwczesnego porodu (Carey i Klebanoff, 2005). Zaobserwowano także częstsze występowanie infekcji *Escherichia coli* w kanale rodny ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym (Carey i Klebanoff, 2005; McDonald et al., 1992; Krohn et al., 1997; Nadisauskiene et al., 1995).

Według niektórych danych, bakterie o niskiej zakaźności, bytujące w przewodzie pokarmowym człowieka (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*) nie wpływają na ryzyko pęknięcia błon płodowych ani porodu przedwczesnego (Krychowska-Ćwikła i Dmoch-Gajzlerska, 2011, Son et al., 2018). Z kolei koinfekcje oraz mikroby i bakterie o wysokiej zakaźności (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*) są związane z wysokim ryzykiem porodu przedwczesnego (Krychowska-Ćwikła i Dmoch-

Gajzlerska, 2011; Nadisauskiene et al., 1995), choć ryzyko w przypadku zakażenia *Klebsiella* według jednego z badań ryzyko porodu przedwczesnego było związane tylko z zakażeniem bakterią w drugim trymestrze (Son et al., 2018). Powyższe obserwacje odpowiadałyby zaobserwowanej w badaniu tendencji.

Zaobserwowano, że u kobiet z porodami przedwczesnymi częściej występują koinfekcje – równoczesne zakażenia dwoma lub więcej patogenami. Stanowią one do 60% zakażeń szyjki macicy, podczas gdy u ciężarnych w terminie równoczesne zakażenie dwoma lub więcej patogenami jest wykrywane u 20% (Jones et al., 2009).

Interesujące wydają się być doniesienia o zmniejszeniu odsetka pacjentek z nieprawidłową kolonizacją pochwy w przebiegu trwania ciąży: w południowokoreańskich badaniach stanowiły one 21,7% w pierwszym trymestrze, 21% w drugim oraz 14,5% w trzecim. Zaobserwowano spadek częstości występowania zakażeń zarówno bakteriami Gram – ujemnymi, w tym *E. coli*, jak i Gram - dodatnimi (Son et al., 2018). Z kolei inne badanie potwierdziło także spadek odsetka zakażeń bakteriami beztlenowymi wraz z przebiegiem ciąży (Romero et al., 2014). Może to stawiać wyniki wielu badań w nowym świetle – większa częstość występowania bakterii u ciężarnych z zagrażającym porodem nie musi świadczyć o ich wpływie na występowanie czynności skurczowej, mogą być one związane jedynie o zmianach w mikrobiomie dróg rodnych związanych z większą odpornością na infekcje.

Bardzo istotnym aspektem jest wpływ leczenia infekcji na zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego. Skrining i leczenie pacjentek w drugim trymestrze ciąży w celu wykrycia waginozy bakteryjnej, infekcji *Candida* oraz rzęsistkowicy skutkuje obniżeniem odsetka porodów przedwczesnych nawet o 56% (Kiss et al., 2004; Lamont et al., 2011). W opozycji do tego stają inne badania, w których antybiotykoterapia w żadnym trymestrze w przypadku zakażeń patogenami tlenowymi oraz bakteryjnej waginozy nie ma istotnego wpływu na częstość występowania porodów przedwczesnych (Brocklehurst et al., 2013; Son et al., 2019).

W starszych badaniach nie stwierdzono wpływu leczenia zakażenia *Ureaplasma* na zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego. Zakażenia były leczone erytromycyną (Eschenbach et al., 1991). W późniejszych badaniach, terapia azytromycyną okazała się skuteczna w przypadku zakażeń (Acosta et al., 2014; Grigsby et al., 2012), a jej zastosowanie zmniejszyło ryzyko porodu przedwczesnego nawet w przypadku wewnątrzrodniowego zakażenia (Lee et al., 2016). Skuteczne w leczeniu okazały się też klarytromycyna oraz jozamycyna (Tantengco i Yangihara, 2019).

Zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego wykazano także w przypadku leczenia infekcji *Chlamydia trachomatis* (McGregor et al., 1990). Skuteczność leczenia oraz wpływ na poród przedwczesny były podobne w przypadku stosowania amoksycyliny, erytromycyny, klindamycyny lub azytromycyny (Cluver et al., 2017). Wskazywany niekiedy w literaturze brak związku między przebyłym zakażeniem a ryzykiem porodu przedwczesnego może także wynikać z wczesnego wdrożenia leczenia (Silveira et al., 2009).

Niepokojące wydają się z kolei być doniesienia, że zastosowanie terapii klindamycyną lub metronidazolem u ciężarnych z bakteryjną waginozą lub rzęsistkowicą przed 32. tygodniem ciąży nie tylko nie obniża ryzyka porodu przedwczesnego, ale według niektórych autorów nawet prowadzi do jego zwiększenia poprzez zmianę flory bakteryjnej

pacjentek (Carey i Klebanoff, 2005; Odendaal et al., 2002; Shimaoka et al., 2019). Inne dane z kolei wskazują, że jedynie terapia metronidazolem, a nie klindamycyną jest związane z większym ryzykiem – wynika to z większego spektrum działania klindamycyny, w tym na bakterie aerobowe (Lamont et al., 2003).

U 28% pacjentek ze stwierdzonym przedwczesnym porodem posiew z szyjki macicy okazał się dodatni (Chhabra i Patil, 2001). Statystycznie częstsze infekcje kanału rodowego stwierdzono także w polskim badaniu – potwierdzone zostały u 13% ciężarnych, które urodziły przedwcześnie oraz u 8% kobiet które urodziły w terminie (Krychowska-Ćwikła i Dmoch-Gajzlerska, 2011)

Teoria koinfekcji, opracowana na podstawie modelu mysiego, wskazuje na wzrost podatności szyjki macicy na infekcje bakteryjne w okresie ciąży w przypadku współwystępowania zakażenia wirusowego (Racicot et al., 2013). Synergistyczne lub sekwencyjne działanie może nie tylko dotyczyć wirusów i bakterii, ale także różnych gatunków bakterii oraz bakterii i grzybów (Krychowska-Ćwikła i Dmoch-Gajzlerska, 2011; Kubota et al., 2002).

W odpowiedzi na zakażenie bakteryjne, wirusowe czy grzybicze, Toll-podobne receptory (Toll-like receptors - TLRs) zapoczątkowują odpowiedź nieswoistą organizmu i poprzez czynniki transkrypcyjne (STAT, NF- κ B, AP-1) inicjują prozapalną kaskadę cytokin, chemokin, czynników układu dopełniacza i prostaglandyn, skutkującą rozpoczęciem się czynności skurczowej (Agrawal i Hirsch, 2012). Warto zwrócić uwagę, że poprzez zmiany hormonalne ekspresja i funkcja TLRs w reakcji na zakażenia są zmienione, co powoduje że szyjka macicy jest bardziej podatna na infekcje (Racicot et al., 2013).

W moim badaniu częstość występowania infekcji układu moczowego u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym wynosiła 6%, zaś w grupie kontrolnej – 2%. Z kolei częstość występowania infekcji szyjki macicy wynosiła odpowiednio 39% i 19%. Różnice z wynikami przedstawionymi w literaturze dotyczące bezobjawowego bakteriomoczu mogą wynikać z zastosowanych metod, grupy badawczej oraz charakteru oddziały, na którym były przeprowadzane badania.

W publikowanych badaniach także nie zaobserwowano zależności pomiędzy ryzykiem występowania infekcji układu moczowego a przedciążowym BMI pacjentki (Nassaji et al., 2015) czy też przyrostem masy ciała w ciąży (Rejali et al., 2015). Z kolei większa częstość infekcji układu rozrodczego była to wykazana u pacjentek otyłych (Brookheart et al., 2019; Ventolini et al., 2017).

Zakażenie bakteryjne płynu owodniowego nie sięga 1% (Agrawal i Hirsch, 2012). Pomimo iż płyn owodniowy płodu nie jest – jak wcześniej sądzono - jałowy, wykazano, że zarówno ilość, jak i rodzaj bakterii mają wpływ na występowanie zakażenia błon płodowych (tzw. *chorioamnionitis*) (Urushiyama et al., 2017). Z uwagi na różne patogeny stworzono klasyfikację zakażeń w ciąży (Kim et al., 2016). Zapalenie błon płodowych opiera się na ocenie histopatologicznej nacieku błon płodowych neutrofilami. Może być spowodowana zakażeniem wewnątrzowodniowym, ale nie jest z nim równoznaczna. Jest możliwe również sterylne zakażenie kosmówki i owodni spowodowane

przez mediatory odpowiedzi zapalnej (Drews i Pieńkowski, 2016). W przypadku zakażenia, w 88% przyczyną zapalenia błon płodowych był ten sam mikroorganizm, który izolowano także z pochwy pacjentki, najczęściej mykoplazmy oraz Gram-ujemne bakterie, w tym *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Escherichia coli*, z czego dwie pierwsze występowały statystycznie częściej u ciężarnych, które urodziły przedwcześnie (Sherman et al., 1997).

Drogi migracji patogenów do jamy owodniowej obejmują drogę wstępującą z pochwy (najczęstsza), hematogenną poprzez łożysko, z jamy otrzewnej poprzez jajowody oraz jatrogenną – podczas zabiegów inwazyjnych (np. amniopunkcji) (Goldenberg et al., 2000).

Badania, które wskazują na infekcyjną patogenezę porodu przedwczesnego, wykazują że częściej obserwuje się bakteryjną kolonizację płynu owodniowego oraz zwiększony poziom cytokin prozapalnych u ciężarnych u których wystąpił poród przedwczesny w porównaniu do kobiet, które rodziły w terminie (Romero et al., 1981).

W przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego u ciężarnych z nienaruszonymi błonami płodowymi częstość zakażeń płynu owodniowego (*microbial invasion of the amniotic cavity* - MIAC) wynosi 13%, zaś u tych, które urodziły przedwcześnie – 13-22% (Romero et al., 1989; Romero et al., 2002). W innych badaniach częstość ta wynosiła 61% w przypadku porodu przedwczesnego i 21% w przypadku ciąży w terminie (Hillier et al., 1995). Co więcej, mikroorganizmy, które powodują zakażenie płynu owodniowego i błon płodowych często stanowią florę pochwy bądź szyjki macicy (tj. *Mycoplasma*, *T. vaginalis*) (Lockwood i Kuczyński, 1999). Stwierdzono także częstsze występowanie zainfekowania jamy owodniowej w przypadku niewydolności (51%) czy skracania się (9%) szyjki macicy (Romero, Gonzalez et al., 1992; Hassan et al., 2006)

Zaobserwowano również zależność pomiędzy występowaniem MIAC a wiekiem ciążowym w momencie rozpoczęcia się czynności skurczowej – jej częstość jest większa w przypadku wcześniejszych etapów ciąży (Burd et al., 2012; Romero, Mazor et al., 1992). Zazwyczaj ciężarne z zakażeniem wewnątrzowodniowym nie mają żadnych klinicznych objawów zakażenia. U 85,3% ciężarnych nie wystąpiła reakcja na tokolizę, podczas gdy u kobiet bez zakażenia wewnątrzowodniowego oporność wystąpiła tylko u 16,3% (Romero et al., 2002).

Jedna z teorii mówi o tym, że reakcja zapalna jest odpowiedzią na szkodliwy czynnik, mającą na celu ograniczenie jego zasięgu oraz naprawę dotkniętych przez niego tkanek. Idąc dalej, poród przedwczesny, jest bardziej „reakcją uboczną”, mającą na celu opróżnienia zakażonej okolicy, w której utrzymywanie się reakcji zagraża życiu i zdrowiu ciężarnej (Agrawal i Hirsch, 2012).

Spośród ponad 150 gatunków *Candida*, około 20 z nich może występować w formie patogenów u człowieka, głównie na skórze, w układzie moczowo-płciowym lub w żołądkowo - jelitowym (Sopian et al., 2016). Wyniki badań *Candida* kohortowych wskazują, że cukrzyca, zwłaszcza niekontrolowana, stanowi czynnik ryzyka zachorowania (Hirji et al., 2012).

Z uwagi na podwyższony poziom estrogenów, a co za tym idzie, większą produkcję glikogenu w pochwie, ciąża jest okresem zwiększonego ryzyka infekcji (Babic i Hukic,

2010). Estrogen ułatwia przyleganie drożdży do komórek nabłonka, sprzyja tworzeniu się strzępek i wytwarzanie przez grzyby proteaz aspartylowych i fosfolipaz, które przyczyniają się do nasilania kolonizacji (Farr et al., 2015). Świadczy o tym częstość występowania infekcji – według niektórych danych są one wykrywane u 10-25% zdrowych, nieciążarnych kobiet i aż u 13 - 30% pacjentek w ciąży (Czeizel et al., 2004; Farr et al., 2015; Maki et al., 2017). Co istotne, w ciąży częściej obserwuje się bezobjawowy przebieg zakażenia (Leli et al., 2013). W europejskich oraz azjatyckich badaniach przeprowadzonych wśród ciężarnych nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem infekcji grzybiczych z rodzaju a cukrzycą. Co więcej, nie było także zależności między infekcją a rasą, wiekiem ani poziomem edukacji. W powyższych badaniach częstość występowania infekcji wynosiła odpowiednio 13,5 i 14,6% (Marschalek et al., 2016; Sopian et al., 2016). Inne wnioski wskazują na rosnący w przebiegu ciąży wpływ podwyższonego stężenia estrogenu, a także większej dostępności glikogenu na aktywność i proliferację fizjologicznej flory bakterii mlekowych. Ich ochronna rola polega na produkcji bakteriocyn oraz kwasu mlekowego dzięki któremu jest utrzymywanie niski wskaźnik pH pochwy (Son et al., 2018).

Jednakże, w niektórych publikacjach wykazano częstsze występowanie grzybic u ciężarnych z cukrzycą (Nowakowska et al., 2004, Zhang et al., 2018). W badaniu, które koncentrowało się na ciężarnych z cukrzycą stosujących insulinę, stwierdzono istotną rolę występowania insulinozależności jako czynnika ryzyka infekcji, w szczególności zaś grzybem *Candida* (Stamler et al., 1990).

Z uwagi na niejednoznaczne doniesienia na temat faktu czy cukrzyca w ciąży stanowi większe ryzyko drożdżyc kluczem wydaje się być uwzględnienie pewnych i zarazem modyfikowalnych czynników ryzyka, takich jak masa ciała pacjentek, rodzaj stosowanego leczenia (dieta czy insulina) oraz poziomy glikemii.

W analizie zależności między cukrzycą a infekcjami szyjki macicy, z uwagi na niewielką grupę ciężarnych (71 pacjentek) oraz dobrą kontrolę glikemii u wszystkich badanych potwierdzoną badaniem profilu glikemii oraz poziomem hemoglobiny glikowanej, nie dokonywano podziału na poszczególne grupy pacjentek.

W badaniu częstość zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* była istotnie częstsza u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym niż w grupie kontrolnej. Związek pomiędzy leczeniem infekcji grzybiczej a zmniejszeniem ryzyka porodu przedwczesnego był zauważony przez wielu badaczy (Czeizel et al., 2004; Kiss et al., 2004; Roberts et al., 2015), pomimo negatywnych wyników wcześniejszych badań (Cotch et al., 1998). Ryzyko przedwczesnego porodu lub poronienia było większe u ciężarnych w 2. i 3. trymestrze (Holzer et al., 2017; Mucci et al., 2016). Wyniki badań dotyczące zwiększonego ryzyka porodu przedwczesnego związanego z zakażeniami w 1. trymestrze są sprzeczne (Holzer et al., 2017; Farr et al., 2015), choć potwierdzony jest negatywny wpływ występowania nawracających zakażeń grzybiczych (Farr et al., 2015).

Podobnie jak wśród badanych przez mnie pacjentek, *Candida albicans* była najczęstszym z izolowanych patogenów wśród drożdży – stanowi przyczynę 40,5-85,0% kandydoz (Mucci et al., 2016).

W jednym z badań wykazano także, że *Candida albicans* częściej występowała u ciężarnych, które zgłaszały objawy infekcji, podczas gdy w przypadkach asymptomatycznych dominowały inne niż *Candida albicans* szczepy (Mucci et al., 2016). W przeciwieństwie

do infekcji bakteryjnych, nie zaobserwowano spadku częstości występowania infekcji grzybiczych wraz z przebiegiem ciąży (Son et al., 2018).

Szczególnie niebezpieczne może być wystąpienie powikłania w postaci zapalenie błon płodowych związanego z kandydozą, którego konsekwencją może być niewydolność szyjki macicy, przedwczesne odpłynięcie wód płodowych lub poród przedwczesny, bez występowania gorączki. Jego częstość ocenia się na 0,3 – 0,5% wszystkich ciężarnych (Maki et al., 2017). Pomimo zagrożenia związanego z infekcją, w innych badaniach nie wykazano by infekcje wywołane przez *Candida albicans* były związane z większym ryzykiem porodu przedwczesnego (Donders et al., 2009).

Z uwagi na niejednoznaczne wytyczne odnośnie przyboru masy ciała w ciąży, analizie poddano BMI z okresu przed ciążą. W trakcie trwania ciąży ciężko jest arbitralnie ustalić granicę „prawidłowego przyrostu masy ciała”. Amerykańskie rekomendacje zalecają by przyrost masy ciała w ciąży wynosił w przypadku pacjentek:

- z niedowagą (BMI < 18,5 kg/m²): 12,5-18 kg,
- z prawidłowym BMI (18,5-24,9 kg/m²): 11,5-16 kg,
- z nadwagą (BMI 25-29,9 kg/m²): 7-11,5 kg,
- z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²): 5-9kg (Rasmussen et al., 2009).

Należy jednak także wziąć pod uwagę czynniki mogące wpłynąć na masę ciała – takie jak makrosomię płodu, wielowodzie, obrzęki, choroby towarzyszące związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, zatrzymaniem płynu w organizmie lub prowadzące do odwodnienia.

Polskie dane wskazują na fakt, że około 50% populacji polskich kobiet ma nadmierną masę ciała – z czego u 28-19% rozpoznano nadwagę, a u 19-22% - otyłość.

Badanie naukowców z Poznania wykazało istotną rolę przedciążowego BMI u ciężarnych z cukrzycą oraz nadwagą lub otyłością w prognozowaniu makrosomii noworodków, nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą oraz ukończenia ciąży metodą cięcia cesarskiego. Ryzyko wszystkich powyższych wzrastało przy BMI powyżej 30,11 kg/m². W badaniu nie wykazano roli BMI w prognozowaniu porodu przedwczesnego. (Gutaj et al., 2011).

Meta-analiza obejmująca ponad milion kobiet wskazuje na wyższe ryzyko przedwczesnego porodu u kobiet z niedowagą, zarówno jeżeli chodzi o spontaniczny poród (RR 1,32), jak i indukowany (RR 1,21). Co interesujące, ryzyko było podwyższone jedynie w krajach rozwiniętych, ale nie rozwijających się (Han et al., 2011). Z kolei w amerykańskim badaniu przedstawiono wyniki świadczące o V-kształtnej zależności między rosnącym BMI a ryzykiem porodu przedwczesnego. Najmniejsze ryzyko mają pacjentki o BMI wynoszące około 24 kg/m². Niższe BMI – około 19 kg/m², nawet pomimo plasowania się w dolnej granicy normy według klasyfikacji WHO (WHO, 1998), może stanowić już czynnik ryzyka (RR 2,84). Nadwaga z BMI rzędu 29 kg/m² i otyłość (34 kg/m²) charakteryzowało odpowiednio 1,4-krotnie i ponaddwukrotnie większe ryzyko porodu przedwczesnego (Kosa et al., 2011).

Uwagę w publikacji zwraca fakt, że ryzyko nie jest adekwatne do przyjętej przez WHO klasyfikacji nadwagi – nawet u pacjentek z prawidłowym BMI (w zakresie 18,5-

24,9 kg/m²) ryzyko może być diametralnie różne. Możliwe zatem, że więcej informacji przyniosłoby przedstawianie wartości BMI w postaci kontinuum, a nie podziału z punktami odcięcia.

Podobnie jak wśród badanych przez mnie pacjentek, również w innych badaniach rozkład BMI przedciążowego u pacjentek nie ma charakteru normalnego, z wyraźnym przesunięciem w stronę wyższego BMI. W irańskim badaniu 5,3% pacjentek miało niedowagę, 50% - prawidłowe BMI, a 44,7% - nadwagę lub otyłość (Sharifzadeh et al., 2015). Średnie BMI porównywalne do uzyskanego w naszym badaniu (23,08 kg/m² dla wszystkich pacjentek oraz 23,43 kg/m² dla grupy kontrolnej) było obliczone w kohortowym międzynarodowym badaniu i wynosiło 22,7 kg/m². Podobny był także średni przyrost masy ciała – wynosił 14,0 kg, w porównaniu do 13,06 kg u ciężarnych z grupy kontrolnej (Santos et al., 2019).

Ważną rolę odgrywa wywiad położniczy ciężarnej. Podobnie jak w moim badaniu, w wielu publikacjach zaobserwowano, że poronienia spontaniczne i nawracające utraty ciąży były związane z większym ryzykiem porodów przedwczesnych (Oliver-Williams et al., 2015), a ich ryzyko rosło wraz z liczbą poronień: dla kobiet, które miały w wywiadzie 1 poronienie rosło 1,33-krotnie, dla tych które poroniły 2 razy – 1,78-krotnie, a dla tych które poroniły 3 razy – 4,10-krotnie (Omani-Samani et al., 2018). Z kolei w przypadku poronień indukowanych nie zaobserwowano podobnej zależności (Ko et al., 2018).

Wy tłumaczeniem może być uszkodzenie mechaniczne, a co za tym idzie - “osłabienie” szyjki macicy przez zabiegi na szyjce macicy - jak jej mechaniczne rozszerzenie i późniejsze łyżeczkowanie jamy macicy (McCarthy et al., 2013). Tą tezę popierają wyniki holenderskiej metaanalizy, według której u pacjentek po poronieniach przebiegających z rozszerzeniem szyjki macicy i łyżeczkowaniem ryzyko porodu przedwczesnego było 1,44 -krotnie większe (Lemmers et al., 2016).

W niektórych badaniach wskazuje się także na wpływ anemii, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń funkcji hormonalnej tarczycy (Silveira et al., 2009). W badanej przez mnie grupie nie wykazano takich zależności. Należy jednak podkreślić, że samo wystąpienie powyższych chorób może nie mieć tak istotnego wpływu w przypadku podjęcia ich leczenia oraz uzyskania prawidłowych wartości wyników badań do norm dopuszczalnych w ciąży. Częstość występowania schorzeń może być różna zarówno w zależności od badanej populacji, jak i od rodzaju ośrodka.

Czynnikiem zwiększającym ryzyko porodu przedwczesnego jest poród przedwczesny w wywiadzie (Hay et al., 1994). Powtarzające się porody przedwczesne nie mają jednolitej etiologii – mogą się do tego przyczyniać przyczyny genetyczne, środowiskowe (w tym infekcje), behawioralne, a także krwawienia doczesnowe czy przewlekły stres (Mendz et al., 2013).

Mogą się do tego przyczyniać nawracające zapalenia wewnątrzmaciczne, zaburzenia implantacji łożyska, przewlekłe choroby matki czy trombofilie (Ananth et al., 2006). Szacuje się, że kobiety w drugiej ciąży, które pierwsze dziecko urodziły przed 37. tygodniem, mają ponad ośmiokrotnie większe ryzyko wystąpienia kolejnego porodu przedwczesnego w porównaniu do kobiet, które urodziły w terminie (Ouh et al., 2018). Wśród ciężarnych z porodem przedwczesnym w wywiadzie ryzyko urodzenia przed terminem wynosi 18,6 - 30% w porównaniu do 2,2% dla kobiet, które urodziły dziecko po 37. tygodniu (Ouh et al.,

2018; Phillips et al., 2017). Zauważono, że w przypadku pacjentek w trzeciej ciąży, większe ryzyko jest związane z wystąpieniem porodu przedwczesnego w poprzedniej ciąży niż w ciąży pierwszej (Ouh et al., 2018). Dane wskazują także na fakt, iż samoistny poród przedwczesny jest związany z większym ryzykiem kolejnego porodu przedwczesnego, ale także z większym ryzykiem jatrogennego porodu przedwczesnego. Podobna zależność jest obserwowana także w odwrotnej kolejności (Ananth et al., 2006).

Warto zaakcentować także rolę podwyższonych wartości CRP. Jest to białko ostrej fazy produkowane przez komórki wątroby w odpowiedzi na cytokiny zapalne - IL-6 oraz TNF- α (Lohsoonthorn et al., 2007). Podwyższony poziom CRP jest związany zarówno z ostrymi, jak i przewlekłymi chorobami, może być nieznacznie podwyższony (3.0-10.0 mg/ml) także u osób z nadwagą i otyłością oraz w przebiegu fizjologicznej ciąży (Bullen et al., 2012).

Pomimo że jest on podwyższony u 15-20% kobiet w ciąży, znajduje on zastosowanie w przypadku podejrzenia subklinicznych infekcji oraz przy monitorowaniu ryzyka infekcji wstępującej u ciężarnych u których doszło do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (Nakishbandy et al., 2014).

W tym badaniu jego podwyższone wartości, pomimo braku wykazanej infekcji układu moczowo-płciowego ani innych zgłaszanych przez ciężarne dolegliwości ze strony innych układów, były związane z większym ryzykiem zapalenia błon płodowych oraz częściej występowały u tych ciężarnych u których doszło do porodu przedwczesnego. W literaturze obserwuje się podobne wnioski. W irańskim badaniu u 93% kobiet z przedwczesną czynnością skurczową wartości CRP były podwyższone, 97% z nich urodziło przedwcześnie, podczas gdy podwyższone wartości zanotowano u 9% kobiet bez czynności skurczowej, a prawie połowa z nich urodziła przedwcześnie (Nakishbandy et al., 2014).

Zaobserwowano, że od 4. tygodnia ciąży jego poziom jest podwyższony w porównaniu do wartości u kobiet nieciążarnych, choć nie przekracza górnej wartości normy laboratoryjnej (Sacks et al., 2004). Uważa się, że może to być związane z produkcją i wydzielaniem białka przez trofoblast, a następnie łożysko (Malek et al., 2006). Z wyższym ryzykiem porodu przedwczesnego, szczególnie u kobiet u których poprzedni poród rozpoczął się spontanicznie, są związane podwyższone wartości CRP, zarówno oznaczone w surowicy krwi ciężarnej (Catov et al., 2007; Lohsoonthorn et al., 2007; Pitiphat et al., 2005), jak i w płynie owodniowym płodu (Ghezzi et al., 2002; Öz et al., 2015). W jednym z badań poziom CRP w surowicy powyżej 1,86 mg/l był związany z występowaniem powikłań matczynek - czułość badania oceniono na 79,9%, a swoistość wynosiła 41,4% (Vecchié et al., 2018).

Z uwagi na różne zakresy normy brane pod uwagę w laboratoriach trudno jest wyznaczyć jasny punkt odcięcia, w niektórych badaniach zwiększone ryzyko było już przy poziomie CRP > 1 mg/l (Nakishbandy et al., 2014), w innych - do 8 mg/l (Dodds i Lams, 1987).

Podwyższony poziom CRP jest częściej obserwowany u ciężarnych, u których obserwuje się odporność na działanie tokolitycznych leków (Cammu et al., 1989; Shahshahan et al., 2013). Może to być związane z zależnością obserwowaną w innych badaniach – w których podwyższony poziom CRP i interleukiny 6, ale nie prokalcytoniny, występował w surowicy ciężarnych z zakażeniem płynu owodniowego (Bullen et al., 2012; Dulay et al.,

2015; Mazor et al., 1993; Mynnti et al., 2017). Podobnie jak w przypadku uzyskanych przeze mnie wyników, w amerykańsko-duńskim badaniu u pacjentek, u których doszło do porodu przedwczesnego oraz potwierdzono histopatologicznie *chorioamnionitis* średni poziom CRP w surowicy przekraczał 5 mg/ml – wynosił on 6,3 mg/ml w porównaniu do 4,7 mg/ml w grupie ciężarnych rodzących w terminie. Samoistny poród przedwczesny przebiegający bez zapalenia błon płodowych był związany z podwyższonymi wartościami CRP jedynie u kobiet z przedciążową nadwagą lub otyłością (Bullen et al., 2012). Warta rozważenia wydaje się hipoteza, że u kobiet z wyższym BMI związek podwyższonego CRP i porodu przedwczesnego opiera się na przewlekłym stanie prozapalnym związanym z otyłością, w którym uczestniczą adipocytokiny, podczas gdy u kobiet z prawidłową masą ciała podwyższone CRP stanowi odpowiedź na infekcję czy uraz (Bullen et al., 2012; Shin et al., 2017).

Warty podkreślenia jest fakt, że nie stwierdzono korelacji pomiędzy zagrażającym porodem przedwczesnym a podwyższonym stężeniem prokalcytoniny (Ducarme et al., 2018). Także, prokalcytonina ani leukocytoza krwi obwodowej nie były związane z zapaleniem błon płodowych w przypadku przedwczesnego odpływania wód płodowych w porodach przedwczesnych (Asadi et al., 2019). Ciągłe analizowane są nowe markery, które będą w stanie pomóc przedporodowej diagnostyce *chorioamnionitis* – wśród badanych pod tym kątem należy stosunek liczby płytek krwi do liczby białych krwinek w morfologii krwi obwodowej (Qiu et al., 2019).

Tabela 10. Wpływ zakażeń wybranymi patogenami na ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego – analiza piśmiennictwa.

patogen	związek z porodem przedwczesnym	brak związku z porodem przedwczesnym
bakterie Gram - ujemne		
<i>Escherichia coli</i>	Nadisauskiene et al., 1995; McDonald et al., 1992; Carey i Klebanoff, 2005; Krohn et al., 1997	Son et al., 2018
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	McDonald et al., 1992; Carey i Klebanoff, 2005; Son et al., 2018	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Son et al., 2018
bakterie Gram - dodatnie		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nadisauskiene et al., 1995	Son et al., 2018
<i>group B streptococci (GBS) – Streptococcus agalactiae</i>	Allen et al., 1999 Bianchi-Jassir et al., 2017 Boldenow et al., 2016; Regan et al., 1996 Son et al., 2018	Donders et al., 2009
<i>Enterococcus faecalis</i>		Son et al., 2018
bakterie beztlenowe		
<i>Mycoplasma hominis</i>	Donders et al., 2009	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Eschenbach et al., 1991 Grigsby et al., 2012	Donders et al., 2009
bakteryjna waginoza	Bitzer et al., 2011; De Seta et al., 2005; Hay et al., 1994; Hillier et al., 1995; Shimaoka et al., 2019; Subtil et al., 2002	Thorsen et al., 2006;
grzyby		
<i>Candida albicans</i>	Czeizel et al., 2004 Farr et al., 2015 Maki et al., 2017 Roberts et al., 2015	Cotch et al., 1998 Donders et al., 2009

WNIOSKI

1. Wśród czynników mogących mieć wpływ na ryzyko porodu przedwczesnego zaobserwowano, że **istotnie częściej u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym występowały wykryte podczas hospitalizacji infekcje szyjki macicy, zarówno bakteryjne, jak i grzybicze**. Stwierdzono je u 39% pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym, w porównaniu do 19% w grupie kontrolnej. Istotnie częstsze wśród ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym były zakażenia szyjki macicy wywołane przez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, paciorkowca koagulozaujemnego oraz *Candida albicans*.

Częstość występowania infekcji układu moczowo-płciowego ogółem była statystycznie częstsza w grupie z zagrażającym porodem przedwczesnym.

Nie zaobserwowano jednak częstszych zakażeń układu moczowego.

Zdiagnozowano je u 6% pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym oraz 2% ciężarnych w grupie kontrolnej. Dodatkowo, w badaniu posiewu moczu nie stwierdzono by którakolwiek z bakterii występowała częściej w grupie z zagrażającym porodem przedwczesnym.

2. **Nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem chorób przewlekłych (cukrzyca, nadciśnienie, niedokrwistość) ani BMI przedciążowym pacjentki a występowaniem infekcji urogenitalnych.**

Spośród czynników mogących predysponujących do wystąpienia zagrażającego porodu przedwczesnego fundamentalne **znaczenie miał obciążony wywiad położniczy**. W grupie z zagrażającym porodem przedwczesny istotnie częściej występował poród przedwczesny w wywiadzie, był on także znacznie częstszy u kobiet u których doszło do porodu przedwczesnego w porównaniu do tych, u których udało się zahamować przedwczesną czynność skurczową.

Choroby przewlekłe: **nadciśnienie tętnicze (indukowane ciążą lub przedciążowe), niedoczynność tarczycy czy pojawianie się niedokrwistości w ciąży nie miały wpływu na ryzyko porodu przedwczesnego**. Pomimo różnicy statystycznej w częstości występowania cukrzycy (ciężarnych lub przedciążowej) w obydwu grupach – z przewagą pacjentek w grupie kontrolnej - fakt ten nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że część pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym, z uwagi na okres ciąży, mogła nie mieć jeszcze przeprowadzonego badania OGTT.

3. Analiza różnic pomiędzy pacjentkami z zagrażającym porodem przedwczesnym wykazała, że **kobiety, u których nie udało się zahamować przedwczesnej czynności skurczowej istotnie częściej miały przedwczesny poród w wywiadzie, w badaniach częściej podwyższony był wskaźnik zapalny CRP oraz częściej występowała u nich infekcja układu moczowo-płciowego**. Zestawienie przyczyn infekcji szyjki macicy nie wykazało by którykolwiek patogen występował istotnie częściej, nie zaobserwowano też dominacji infekcji bakteryjnych lub infekcji grzybiczych w żadnej z grup.

Pomimo, że u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym częściej występowały poronienia w wywiadzie niż u grupy kontrolnej, nie zaobserwowano takiej prawidłowości w przypadku kobiet u których doszło do porodu przedwczesnego. **Zatem, wywiad obciążony poronieniami wpływa jedynie na ryzyko wystąpienia czynności skurczowej przed terminem, ale nie na sam poród przedwczesny.**

Interesujący wydaje się jednak argument, że **nie zaobserwowano występowania bakterii o większej zjadliwości w grupie ciężarnych u których udało się zahamować przedwczesny poród**, zaś istotnie częściej wykrywano u nich zakażenia *Candida albicans*.

Porównanie grupy kontrolnej z ciężarnymi, które urodziły przedwcześnie wykazało częstsze występowanie infekcji szyjki macicy spowodowanej przez *Escherichia coli* oraz paciorkowca koagulozaujemnego. Z uwagi na małą liczbę zakażeń trudno ustosunkować się do częstości występowania patogenów o większej zjadliwości - *Klebsiella pneumoniae* oraz *Staphylococcus aureus*.

Pomimo niewykrycia infekcji bakteryjnej w kanale rodym oraz w układzie moczowym, u kobiet z porodem przedwczesnym, podczas którego stwierdzono brak skuteczności zastosowanego leczenia tokolitycznego, stwierdzono występowanie zapalenia błon płodowych związane z podwyższonym poziomem CRP. Może to wskazywać na fakt występowania infekcji spowodowanych przez mikroorganizmy niewykrywalne podczas rutynowo przeprowadzanych badań lub na występowanie jałowych zapaleń mediowanych przez czynniki zapalne. Warto zwrócić uwagę na możliwość zakażenia pacjentki w okresie preimplantacyjnym lub w trakcie ciąży bakteriami lub wirusami klasyfikowanymi jako choroby przenoszone drogą płciową.

Stąd pożądane byłoby rozważenie przesiewowych badań pod kątem STD oraz ich leczenie w okresie planowania ciąży, mogących obniżyć potencjalne ryzyko porodu przedwczesnego w okresie ciąży.

Pomimo braku innych objawów zgłaszanych przez ciężarne **należy także wziąć pod uwagę inne przyczyny infekcji – w tym przewlekłe lub ostre procesy zapalne występujące w innych układach organizmu (układ oddechowy, przewód pokarmowy, tkanka przyzębia, infekcje laryngologiczne) - mogących stanowić punkt wyjścia reakcji zapalnej.**

Podsumowując, z badania wynika, że pomimo przemijającego wpływu zakażeń na wystąpienie przedwczesnej czynności skurczowej prowadzącej do skracania się szyjki macicy, u części pacjentek jest możliwe jej – samoistne lub farmakologiczne – zahamowanie. W przypadku infekcji szyjki macicy czy infekcji układu moczowego pacjentka może nie mieć ewidentnych symptomów oraz mieć ujemny wskaźnik zapalny, a pomimo nawet bezobjawowej infekcji istotne jest włączenie odpowiedniego leczenia.

Zastosowanie antybiotykoterapii jest możliwe jedynie u kobiet ze znanym czynnikiem sprawczym. Z uwagi na brak prostej metody rutynowej kontroli detekcja bakterii beztlenowych jest utrudniona, a co za tym idzie – jej występowanie i brak włączenia celowanego leczenia może potencjalnie przyczyniać się do występowania porodów przedwczesnych. Warto także wspomnieć o infekcjach wirusowych szyjki macicy, których diagnostyka jest dopiero w fazie badań, a które mogą przyczynić się do zwiększenia ryzyka poprzez zmianę podatności układu rodowego na występowanie innych infekcji.

Opierając się na stwierdzeniu występowania *chorioamnionitis* podczas którego wykrywano także podwyższone wartości wskaźnika zapalnego, można wskazać na zapalną genezę występowania przedwczesnej czynności skurczowej. Nie należy jednak wyciągać wniosków dotyczących skuteczności empirycznej antybiotykoterapii – infekcje nie muszą mieć charakteru bakteryjnego lub bakterie mogą nie być wrażliwe na zastosowaną terapię. Oprócz braku korzyści dla ciężarnej i płodu, ryzyka powikłań antybiotykoterapii, takie działania przyczyniają się także do wzrotu antybiotykooporności.

Istotne znaczenie wydaje się mieć wywiad obciążony porodami przedwczesnymi lub poronieniami, niska masa ciała i BMI pacjentki oraz obecność bakterii o wysokiej toksyczności.

W przypadku podwyższonych wartości wskaźnika stanu zapalnego (leukocytoza, CRP) oraz objawów klinicznych zagrażającego porodu przedwczesnego (objawy subiektywne zgłaszane przez ciężarną oraz objawy obiektywne – czynność skurczowa w zapisie ktg, skracanie się szyjki macicy), przy równocześnie ujemnych (jałowych) wynikach badań mikrobiologicznych (wymaz z pochwy, posiew z kanału szyjki macicy, posiew moczu), można podejrzewać obecność infekcji urogenitalnej wywołanej przez drobnoustroje anaerobowe. Wykluczenie tego rodzaju infekcji wymaga specyficznych, kosztownych badań mikrobiologicznych, rutynowo nie wykonywanych w trakcie hospitalizacji ciężarnych z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego.

PIŚMIENICTWO

1. Acosta EP, Grigsby PL, Larson KB, James AM, Long MC, Duffy LB, Waites KB, Novy MJ. Transplacental transfer of azithromycin and its use for eradicating intra-amniotic *Ureaplasma* infection in a primate model. *J Infect Dis* 2014; 209: 898– 904.
2. Adams Waldorf KM, Singh N, Mohan AR, Young RC, Ngo L, Das A, Tsai J, Bansal A, Paolella L, Herbert BR, Sooranna SR, Gough GM, Astley C, Vogel K, Baldessari AE, Bammler TK, MacDonald J, Gravett MG, Rajagopal L, Johnson MR. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(6):830.e1-830.e19.
3. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labour. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1): 12–19.
4. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep*. 2015; 17(6):462.
5. Albayrak E, Dogru HY, Ozmen Z, Altunkas A, Kalayci TO, Inci MF, Server S, Sonmezgoz F, Aktas F, Demir O. Is evaluation of placenta with real-time sonoelastography during the second trimester of pregnancy an effective method for the assessment of spontaneous preterm birth risk? *Clin Imaging*. 2016;40(5):926-930.
6. Allen U, Nimrod C, Macdonald N, Toye B, Stephens D, Marchessault V. Relationship between antenatal group B streptococcal vaginal colonization and premature labour. *Paediatr Child Health*. 1999;4:465-469.
7. Amabebe E, Reynolds S, Stern V, Stafford G, Paley M, Anumba DOC. Cervicovaginal Fluid Acetate: A Metabolite Marker of Preterm Birth in Symptomatic Pregnant Women. *Front Med*. 2016; 3:48.
8. Amabebe E, Reynolds S, He X, Wood R, Stern V, Anumba DOC. Infection/inflammation-associated preterm delivery within 14 days of presentation with symptoms of preterm labour: A multivariate predictive model. *PLoS One*. 2019; 14(9):e0222455.
9. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER. Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1996 Nov 1; 144(9): 881–889.
10. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19:773–782.
11. Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, Akbarzadeh-Jahromi M, Yoosefi S. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;147(1):83-88.
12. Babic M, Hukic M. *Candida albicans* and non-*albicans* species as etiological agent of

- vaginitis in pregnant and non-pregnant women. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(1):89–97.
13. Bacelis J, Juodakis J, Adams Waldorf KM, Sengpiel V, Muglia LJ, Zhang G, Jacobsson B. Uterine distention as a factor in birth timing: retrospective nationwide cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 2018;8:e022929.
 14. Balić D, Latifagić A, Hudić I. Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(5):297-300.
 15. Baños N, Julià C, Lorente N, Ferrero S, Cobo T, Gratacos E, Palacio M. Mid-Trimester Cervical Consistency Index and Cervical Length to Predict Spontaneous Preterm Birth in a High-Risk Population. *AJP Rep.* 2018;8(1):e43-e50.
 16. Berghella V, Rafael T, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 663–71.
 17. Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M, Lawn JE, Baker CJ, Barlett L, Cutland C, Gravett MG, Heath PT, Ip M, Le Doare K, Madhi SA, Saha SK, Schrag S, Sobanjo-ter Meulen A, Vekemans J, Rubens CE. Preterm Birth Associated With Group B Streptococcus Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65:S133-S142.
 18. Bilińska M, Osmola K. Aktywne zapalenie przyzębia jako potencjalny czynnik ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. *Ginekol Pol.* 2014; 85: 382-385.
 19. Bitzer E, Schneider A, Wenzlaff P, Hoyme UB, Siegmund-Schultze E. Self-testing of vaginal pH to prevent preterm delivery:A controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(6): 81–86.
 20. Blanc J, Bretelle F. Outils predictifs de l'accouchement premature dans une population asymptomatique a haut risque. *J Gynecol Obst Bio R.* 2016;45(10):1261–1279.
 21. Boldenow E, Gendrin C, Ngo L, Bierle C, Vornhagen J, Coleman M, et al. Group B streptococcus circumvents neutrophils and neutrophil extracellular traps during amniotic cavity invasion and preterm labor. *Sci Immunol.* 2016;1:eaah4576.
 22. Bomba-Opoń D, Wielgoś M. Standardy opieki okołoporodowej w przypadkach występowania określonych powikłań. *Gin Perinat Prakt.* 2016;1(1):1-9.
 23. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000262.
 24. Brookheart RT, Lewis WG, Peipert JF, Lewis AL, Allsworth JE. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):476.
 25. Buchmayer SM, Sparen P, Cnattingius S. Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1225-1231.

26. Bullen BL, Jones NM, Holzman CB, Tian Y, Senagore PK, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM, Sikorskii A. C-reactive protein and preterm delivery: clues from placental findings and maternal weight. *Reprod Sci.* 2013;20(6):715-722.
27. Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reprod. Immunol.* 2012;67:287–294.
28. Cammu H, Goossens A, Derde MP, Temmerman M, Foulon W, Amy JJ. C-reactive protein in preterm labour: association with outcome of tocolysis and placental histology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96:314-319.
29. Carey JC, Klebanoff MA. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(4): 1341-1347.
30. Catov JM, Bodnar LM, Ness RB, Barron SJ, Roberts JM. Inflammation and dyslipidemia related to risk of spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol* 2007;166:1312–1319.
31. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol.* 2008; 1:11–22.
32. Chhabra S, Patil N. Study of factors causing and arresting preterm labour. *J Obstet Gynecol India.* 2001;51:99–103.
33. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal Neuroprotection by Magnesium Sulfate: From Translational Research to Clinical Application. *Front Neurol.* 2018;9:247.
34. Cluver C, Novikva N, Eriksson DO, Bengtsson K, Lingman GK. Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD010485.
35. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikström AK, Granath F. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013; 309(22): 2362–2370.
36. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):10-25
37. Cotch MF, Hillier SL, Gibbs, Eschenbach DA. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group.* *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(2):374-380.
38. Crane JM, Hutchens D: Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 579–587.
39. Czeizel AE, Fladung B, Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004, 116(2):157-163.

40. Degbedzui DK, Yüksel ME. Accurate diagnosis of term-preterm births by spectral analysis of electrohysterography signals. *Comput Biol Med.* 2020;119:103677.
41. De Freitas AS, Dobbler PCT, Mai V, Procianoy RS, Silveira RC, Corso AL., Roesch LFW. Defining microbial biomarkers for risk of preterm labor. *Braz J Microbiol.* 2019. doi: 10.1007/s42770-019-00118-x.
42. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b744.
43. De Seta F, Sartore A, Piccoli M, Maso G, Zicari S, Panerari F, et al. Bacterial vaginosis and preterm delivery: an open question. *J Reprod Med.* 2005;50:313–318.
44. Dekker GA, Lee SY, North RA, McCowan LM, Simpson NA, Roberts CT. Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women. *PLoS One.* 2012;7(7):e39154.
45. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(7):CD004947.
46. Dodds WG, Lams JD. Maternal C-reactive protein and preterm labor. *J Reprod Med.* 1987; 32:527-530.
47. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Von Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009;116(10):1315–1324.
48. Ducarme G, Desroys du Roure F, Le Thuaut A, Grange J, Vital M, Dimet J. Efficacy of serum procalcitonin to predict spontaneous preterm birth in women with threatened preterm labour: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):65.
49. Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 214;(5):CD002860.
50. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, Bahtiyar MO, Thung SF, Cackovic M, Buhimschi CS. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine.* 2015; 76(2):236–243.
51. Elliott JP, Morrison JC, Bofill JA. Risks and Benefits of Magnesium Sulfate Tocolysis in Preterm Labor (PTL). *AIMS Public Health.* 2016;3(2):348–356.
52. Eschenbach DA, Nugent RP, Rao AV, Cotch MF, Gibbs RS, Lipscomb KA, Martin DH, Pastorek JG, Rettig PJ, Carey JC et al. A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of *Ureaplasma urealyticum* to prevent premature delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:734-42.
53. Fan YD, Pastorek JG 2nd, Miller JM Jr, Mulvey J. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Perinatol.* 1987; 4:324–326.

54. Farr A, Kiss H, Holzer I, Husslein P, Hagmann M, Petricevic L. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94(9):989–996.
55. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Keyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;(12):CD000246.
56. Fox NS, Roman AS, Stern EM, Gerber RS, Saltzman DH, Rebarber A. Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(9):949-953.
57. French JI, McGregor JA, Parker R. Readily treatable reproductive tract infections and preterm birth among black women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(6):1717–1726.
58. Fruscalzo A, Mazza E, Feltovich H, Schmitz R. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. *J Med Ultrason.* 2016;43(4):493-504.
59. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191002.
60. Fuchs T, Woytoń R, Pomorski M, Wiatrowski A, Slejman N, Tomiałowicz M, Florjański J, Milnerowicz-Nabzdyk E, Zimmer M. Sonoelastography of the uterine cervix as a new diagnostic tool of cervical assessment in pregnant women – preliminary report. *Ginekol Pol.* 2013, 84, 12-16.
61. Garcia-Casado J, Ye-Lin Y, Prats-Boluda G, Mas-Cabo J, Alberola-Rubio J, Perales A. Electrohysterography in the diagnosis of preterm birth: a review. *Physiol Meas.* 2018;39(2):02TR01.
62. Gargano JW, Holzman C, Senagore P, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM, et al. Mid-pregnancy circulating cytokine levels, histologic chorioamnionitis and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2008;79:100-10.
63. Gáspár R, Hajagos-Tóth J. Calcium Channel Blockers as tocolytics: Principles of Their Actions, Adverse Effects and Therapeutic Combinations. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013;6(6):689–699.
64. Ghaheh HS, Feizi A, Mousavi M, Sohrabi D, Mesghari L, Hosseini Z. Risk factors of placental abruption. *J Res Med Sci.* 2013;18(5):422-426.
65. Ghezzi F, Ghidini A, Romero R, Gomez R, Galasso M, Cohen J, Treadwell MC. Doppler velocimetry of the fetal middle cerebral artery in patients with preterm labor and intact membranes. *J Ultrasound Med.* 1995;14(5):361-6.
66. Ghezzi F, Franchi M, Raio M, Di Naro E, Bossi G, D'Ergil GV, Bolis P. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery," *Am J Obstet Gynecol.* 2002;183(2):268–273
67. Girsen AI, Mayo JA, Carmichael SL, Phibbs CS, Shachar BZ, Stevenson DK, Lyell DJ, Shaw GM, Gould JB; March of Dimes Prematurity Research Center at Stanford

- University School of Medicine. Women's prepregnancy underweight as a risk factor for preterm birth: a retrospective study. *BJOG*. 2016;123(12):2001-2007.
68. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrew WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342:1500-1507.
69. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75e84.
70. Greer IA, Aharon A, Brenner B, Gris JC. Coagulation and placenta-mediated complications. *Rambam Maimonides Med J*. 2014;5(4):e0034.
71. Grigsby PL, Novy MJ, Sadowsky DW, morgan TK, Long M, Acosta E, Duffy LB, Waites KB. Maternal azithromycin therapy for *Ureaplasma* intraamniotic infection delays preterm delivery and reduces fetal lung injury in a primate model. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 475.e1- 475.e14.
72. Gutaj P, Wender-Ożegowska E, Mantaj U, Zawiejska A, Brązert J. Matczyny BMI oraz przyrost masy ciała w ciąży i ich wpływ na wyniki położnicze u kobiet z cukrzycą ciążową. *Ginekol Pol*. 2011, 82, 827-833.
73. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD, Knowledge Synthesis Groupy. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol*. 2011; 40(1):65-101.
74. HAPO Study Cooperative Research Group, Boyd E. Metzger, Lynn P. Lowe, Alan R. Dyer, Elisabeth R. Trimble, Udom Chaovarindr, Donald R. Coustan, David R. Hadden, David R. McCance, Moshe Hod, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008 ;358(19): 1991-2002.
75. Hassan S, Romero R, Hendler I, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. *J Perinat Med*. 2006; 34:13-19.
76. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonization of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ*. 1994; 308(6924): 295-298.
77. Henderson J, Carson C, Redshaw M. Impact of preterm birth on maternal well-being and women's perceptions of their baby: a population-based survey. *BMJ Open* 2016;6: e012676.
78. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pasterek JG 2nd, Rao AV, McNellis D, Regan JA, Carey JC, Klebanoff MA. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Eng J Med*. 1995; 333(26):1737-1742.
79. Hirji I, Andersson SW, Guo Z, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *J Diabetes Complications*. 2012;26(6):501-505.
80. Holzer I, Farr A, Kiss H, Hagmann M, Petricevic L. The colonization with *Candida*

- species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(4):891-895.
81. Huck O, Tenenbaum H, Davideau JL. Relationship between periodontal diseases and preterm birth: recent epidemiological and biological data. *J Pregnancy.* 2011;2011:164654.
 82. Hure AJ, Powers JR, Mishra GD, Herbert DL, Byles JE, Loxton D. Miscarriage, preterm delivery, and stillbirth: large variations in rates within a cohort of Australian women. *PLoS One.* 2012;7(5):e37109.
 83. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. *New Eng J Med.* 1996;334(9):567-572.
 84. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, McNellis D, Cartis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Bottoms SE, Roberts JM. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):1035-40.
 85. Indu V, Kumkum A, Vandana B. Urogenital Infections as a Risk Factor for Preterm Labor: A Hospital-Based Case–Control Study. *J Obstet Gynaecol India.* 2014;64(4):274–278.
 86. Jain V, Das V, Agarwal A, Pandey A. Asymptomatic bacteriuria & obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north Indian women. *Indian J Med Res.* 2013;137(4):753-758.
 87. Jones HE, Harris KA, Azizia M, Bank L, Carpenter B, Hartley JC, Klein N, Peebles D. Differing prevalence and diversity of bacterial species in fetal membranes from very preterm and term labor. *PLoS One.* 2009;4(12):e8205.
 88. Kandys WM, Leszczyńska-Gorzela B, Jedrych M, Oleszczuk J. Matczyna otyłość przedciążowa a ryzyko porodu przedwczesnego – przegląd systematyczny badań kohortowych z metaanalizą. *Ginekol Pol.* 2012;83(4):270-279.
 89. Kaplan ZAO, Ozgu-Erdinc S. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy.* 2018:8367571.
 90. Ke L, Lin W, Liu Y, Ou W, Lin Z. Association of induced abortion with preterm birth risk in first-time mothers. *Sci Rep.* 2018; 8:5353.
 91. Kim CJ., Romero R., Chaemsathong P, Chaiyasit N, Yon BY, Mee Kim Yeon. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: S29–52.
 92. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, Holmes E, Nicholson JK, Teoh TG, MacIntyre DA. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome.*

2017;5(1):6.

93. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):CD002255.
94. Kiss H, Petricevic L, Husslein P: Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ.* 2004;329(7462):371.
95. Kosa JL, Guendelman S, Pearl M, Graham S, Abrams B, Kharrazi M. The Association Between Pre-pregnancy BMI and Preterm Delivery in a Diverse Southern California Population of Working Women. *Matern Child Health J.* 2011; 15(6):772-781.
96. Kosińska-Kaczyńska K, Szymusik I, Bomba-Opoń D, Zyguła A, Wielgoś M. Rapid cervical pHIGFBP-1 test in asymptomatic twin pregnancies is inefficient in predicting preterm delivery prior to 34 gestational weeks. *Gin Pol.* 2018; 89 (6): 321–325.
97. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med.* 2014;370:2211–2218.
98. Krohn MA, Thwin SS, Rabe LK, Brown Z, Hillier SL. Vaginal colonization by *Escherichia coli* as a risk factor for very low birth weight delivery and other perinatal complications. *J Infect Dis.* 1997;175:606-610.
99. Krychowska-Ćwikła A., Dmoch-Gajzlerska E. Analysis microorganisms cervical canal pregnant women birth prematurely Analysis of microorganisms isolated from cervical canal of pregnant women giving birth prematurely in Poland. *Prog Health Sci.* 2011;1(1):63-72.
100. Kubota T. Relationship between maternal group B streptococcal colonization and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1998; 92(6): 926-930.
101. Kubota T, Nojima M, Itoh S. Vaginal bacterial flora of pregnant women colonized with group B streptococcus. *J Infect Chemother.* 2002; 8(4): 326-330.
102. Lemmers M, Verschoo MA, Hooker AB, Opmer BC, Limpens J, Huirne JA, Ankum WM, Mol BW. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(1):34-45.
103. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003;101:516-22.
104. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:177-190.
105. Lannon SM, Guthrie KA, Vanderhoeven JP, Gammil HS. Uterine rupture risk after periviable cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1095-100.
106. Le BL, Iwatani S, Wong RJ, Stevenson DK, Sirota M. Computational discovery of therapeutic candidates for preventing preterm birth. *JCI Insight.* 2020;13(5(3):e133761.

107. Lee SJ, Ahn JW, Lee JY, Lee SH, Roh HJ, Kwon YS. Maternal azithromycin administration eradicates intra-amniotic *Ureaplasma* infection: The first human case report. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2016; 36: 259– 260.
108. Leli C, Mencacci A, Meucci M, Bietolini C, Vitali M, Farinelli S, D'Alò F, Bombaci JC, Perito S, Bistoni F. Association of pregnancy and *Candida* vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Minerva Ginecol.* 2013; 65(3):303-309.
109. Li DK, Raebel MA, Cheetham TC, Hansen C, Avalos L, Chen H, Davis R. Genital herpes and its treatment in relation to preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2014;180(11):1109-1117.
110. Lim WS, Macfarlane JT, Colthorpe CL. Pneumonia and pregnancy. *Thorax.* 2001;56(5):398-405.
111. Liu C, Cnattingius S, Bergstrom M, Ostberg V, Hjern A. Prenatal parental depression and preterm birth: a national cohort study. *BJOG.* 2016;123(12):1973-1982.
112. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35.
113. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999;27:5-20.
114. Lohsoonthorn, VQC, Williams MA. Maternal serum C-reactive Protein concentrations in early pregnancy and subsequent risk of preterm delivery. *Clin Biochem.* 2007;40(5-6):330-335.
115. Maghsoudlou S, Cnattingius S, Montgomery S, Aarabi M, Semnani S, Wikström AK, Bahmanyar S. Opium use during pregnancy and risk of preterm delivery: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176588.
116. Maki Y, Fujisaki M, Sato Y, Sameshima H. *Candida* Chorioamnionitis Leads to Preterm Birth and Adverse Fetal-Neonatal Outcome. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2017;2017:9060138.
117. Malek A, Bersinger ND, Di santo S, Mueller MD, Sager R, Schneider H, et al. C-reactive protein production in term human placental tissue. *Placenta.* 2006; 27(6-7):619-625.
118. Männistö T, Mendola P, Kiely M, O'Loughlin J, Werder E, Chen Z, Ehrenthal DB, Grantz KL. Maternal psychiatric disorders and risk of preterm birth. *Ann Epidemiol.* 2016 Jan;26(1):14-20.
119. Marschalek J, Farr A, Kiss H, Hagmann M, Göbl CS, Trofaier ML, Kueronya V, Petricevic L. Risk of Vaginal Infections at Early Gestation in Patients with Diabetic Conditions during Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One.* 2016 May 11;11(5):e0155182.

120. Mazor M, Kassis A, Horowitz S, Wiznitzer A, Kuperman O, Meril C, et al. Relationship between C-reactive protein level and intraamniotic infection in women with preterm labor. *J Reprod Med.* 1993; 38:799-803.
121. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Rahma MB, Walker JJ, Baker PN, et al. Pregnancy loss managed by cervical dilatation and curettage increases the risk of spontaneous preterm birth. *Hum Reprod.* 2013;28:3197–3206.
122. McCormick MC, Litt JS, Smith VC, et al. Prematurity: an overview and public health implications. *Annu Rev Public Health* 2011;32:367–79.
123. McDonald HM, O’Loughlin JA, Vigneswaran R, McDonald P. Vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;98:427–435.
124. McGregor JA, French JI, Richter R, Vuchetich M, Bachus V, Seo K, Hilliwe S, Judson FN, McFee J, Mchoonmaker J et al. Cervicovaginal microflora and pregnancy outcome: results of a double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(5):1580 –1591.
125. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:58
126. Moll U, Olsson H, Landin-Olsson M. Impact of Pregestational Weight and Weight Gain during Pregnancy on Long-Term Risk for Diseases. *PLoS ONE.* 2017;12(1): e0168543.
127. Morales-Roselló J, Khalil A, Salvi S, Townsend R, Premakumar Y, Perales-Marín A. Abnormal Middle Cerebral Artery Doppler Associates with Spontaneous Preterm Birth in Normally Grown Fetuses. *Fetal Diagn Ther.* 2015; 40(1), 41–47.
128. Moreau C, Kaminski M, Ancel py, Bouyer, Escande B, Thiriez G, Boulot P, Fresson J, Arnaud C, Subtil D, Marpeau L, Rozé JC, Maillard F, Larroque B, EPIPAGE Group. Previous induced abortions and the risk of very preterm delivery: results of the EPIPAGE study. *BJOG.* 2005; 112(4): 430-437.
129. Mucci MJ, Cuestas ML, Cervetto MM, Landaburu MF, Mujica MT. A prospective observational study of vulvovaginitis in pregnant women in Argentina, with special reference to Candidiasis. *Mycoses.* 2016; 59(7):429–435.
130. Munn MB, Groome LJ, Atterbury JL, Baker SL, Hoff C. Pneumonia as a complication of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1999; 8 : 151–154.
131. Myntti T, Rahkonen L, Nupponen I, Pätäri-Sampo A, Tikkanen M, Sorsa T, Juhila J, Andersson S, Paavonen J, Stefanovic V. Amniotic Fluid Infection in Preterm Pregnancies with Intact Membranes. *Dis Markers.* 2017;2017:8167276.
132. Nadisauskiene R, Bergstrom S, Stankeviciene I, Spukaite T. Endocervical pathogens in women with preterm and term labour. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:179-82.
133. Najat Nakishbandy BM, Barawi SA. Level of C - reactive protein as an indicator for prognosis of premature uterine contractions. *J Prenat Med.* 2014;8(1-2):25-30.

134. Nassaji M, Ghorbani R, Tamadon MR, Bitaraf M. Association Between Body Mass Index and Urinary Tract Infection in Adult Patients. *Nephrourol Mon.* 2015; 7(1):e22712.
135. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993; 329: 1602–1607.
136. Nowakowska D, Kurnatowska A, Stray-Pedersen B, Wilczynski J. Prevalence of fungi in the vagina, rectum and oral cavity in pregnant diabetic women: relation to gestational age and symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(3):251-256.
137. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, Smith M, Grove D. Preterm labour – is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J.* 2002;92:231–234.
138. Oliver-Williams C, Fleming M, Wood AM, Smith GCS. Previous miscarriage and the subsequent risk of preterm birth in Scotland, 1980–2008: a historical cohort study. *BJOG.* 2015;122(11):1525-1534.
139. Omani-Samani R, Mansournia MA, Sepidarkish M et al. Cross-sectional study of associations between prior spontaneous abortions and preterm delivery. *In J Gynecol Obstet.* 2018 Jan;140(1):81-86.
140. Ouh YT, Park JH, Ahn KH, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ, Han SW, Cho GJ. Recurrent Risk of Preterm Birth in the Third Pregnancy in Korea. *J Korean Med Sci.* 2018;33(24):e170.
141. Öz M, Polat B, Özgü E, Seçkim KD, Taşın C, Danişman N. Interleukin-6 and C-reactive protein levels in the amniotic fluid as indicators of preterm delivery in Turkish women. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015; 42(6):801–804.
142. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H: Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 3: CD004452.
143. Park HR, Harris SM, Boldenow E, McEachin RC, Sartor M, Chames M, Loch-Carusio R. Group B streptococcus activates transcriptomic pathways related to premature birth in human extraplacental membranes in vitro. *Biol Reprod.* 2018;98(3):396-407.
144. Parker MG, Ouyang F, Pearson C, Gillman MW, Belfort MB, Hong X, Wang G, Heffner L, Zuckerman B, Wang X. Prepregnancy body mass index and risk of preterm birth: association heterogeneity by preterm subgroups. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:153.
145. Parra-Saavedra M, Gomez L, Barrero A, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):44-51.
146. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e015402.
147. Pitiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *Am J*

- Epidemiol. 2005;162(11):1108-1113.
148. Qiu L, Pan M, Zhang R, Ren K. Maternal peripheral blood platelet-to-white blood cell ratio and platelet count as potential diagnostic markers of histological chorioamnionitis-related spontaneous preterm birth. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(4):e22840.
 149. Racicot K, Cardenas I, Wünsche V, Aldo P, Guller S, Means R, Romero R, Mor Gl. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection. *J Immunol.* 2013;191(2):934–941.
 150. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21(6):521-526.
 151. Reddick KLB, Jhaveri R, Gandhi M, James AH, Swamy GK. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J Viral Hepatitis.* 2011; 18:e394–398.
 152. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blachwelder WC, Lou Y. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Apr; 174(4): 1354-1360.
 153. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Turri E, Romanini C. Uterine and fetal blood flows in pregnancies complicated by preterm labor. *Gynecol Obstet Invest.* 1996;42(3):163-166.
 154. Rechberger T, Kulik-Rechberger B. Wady wrodzone układu moczowo-płciowego u kobiet – diagnostyka i postępowanie. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 137-145.
 155. Rejali M, Ahmadi SS, Hassanzadeh A, Yazdani R, Ahmadi SN. The relationship between weight gain during pregnancy and urinary tract infections in pregnant women of Shahrekord, by using the “Nested case-control study”, in 2013. *J Educ Health Promot.* 2015;4:48.
 156. Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morris JM. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:18.
 157. Roberts CL, Algert CS, Rickard KL, Morris JM. Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015;4:31.
 158. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Infect Labor.* 1981; 61:817–824.
 159. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989; 73(4): 576–582.
 160. Romero R, Sitori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, Sabo V, Athanassiadis AP, Hobbins JC. x Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(3):817-824.

161. Romero R, Gonzalez R, Sepulveda W, et al. Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167:1086–1091.
162. Romero R, Mazor M, Morrotti R, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in spontaneous rupture of membranes at term. *Infect Labor.* 1992; 166:129–133.
163. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol.* 2002;7:259–274.
164. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al.: Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:124.e1–19.
165. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Bieda J, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome.* 2014;2:18.
166. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161-180.
167. Sacks GP, Syani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 1025-1030.
168. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes care.* 2012; 35(3):526–528.
169. Salafia CM, Lopez-Zeno JA, Sherer DM, Whittington SS, Minior VK, Vintzileos AM. Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1065-70.
170. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG.* 2019; 126(8):984-995.
171. Schleußner E. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(13): 227–236.
172. Silveira MF, Ghanem KG, Erbeling EJ, Burke AE, Johnson HL, Singh RH, Zenilman JM. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy and the risk of preterm birth: a case-control study. *Int J STD AIDS.* 2009;20(7):465-469.
173. Shahshahan Z, Rasouli O. The use of maternal C-reactive protein in the predicting of preterm labor and tocolytic therapy in preterm labor women. *Adv Biomed Res.* 2014 Jul 31;3:154. doi: 10.4103/2277-9175.137864. PMID: 25221757; PMCID: PMC4162078.

174. Shapiro GD, Fraser WD, Frasch MG, Seguin JR. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J Perinat Med*. 2013;41(6):631-645.
175. Sharifzadeh F, Kashanian M, Jouhari S, Sheikhsari N. Relationship between pre-pregnancy maternal BMI with spontaneous preterm delivery and birth weight. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(4):354-357.
176. Sherman DJ, Tovbin J, Lazarovich T, Avrech O, Reif R, Hoffmann S, Caspi E, Boldur I. Chorioamnionitis caused by gram-negative bacteria as an etiologic factor in preterm birth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16(6): 417-423.
177. Shin D, Hur J, Cho EH, Chung HK, Shivappa N, Wirth MD, Hébert JR, Lee KW. Pre-Pregnancy Body Mass Index Is Associated with Dietary Inflammatory Index and C-Reactive Protein Concentrations during Pregnancy. *Nutrients*. 2017 Apr 1;9(4):351. doi: 10.3390/nu9040351. PMID: 28368304; PMCID: PMC5409690.
178. Schaaf JM, Liem SM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2013;30:433e50.
179. Schleussner E, Möller A, Groß W, et al. Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:14–19.
180. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360:1489e97.
181. Shimaoka M, Yo Y, Doh K, et al. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. *Sci Rep*. 2019;9(1):509.
182. Son KA, Kim M, Kim YM, Choi SJ, Oh AY, Roh CR, Kim JH. Prevalence of vaginal microorganisms among pregnant women according to trimester and association with preterm birth. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(1):38–47.
183. Sopian IL, Shahabudin S, Ahmed MA, Lung LT, Sandai D. Yeast Infection and Diabetes Mellitus among Pregnant Mother in Malaysia. *Malays J Med Sci*. 2016;23(1):27–34.
184. Stampler EF, Cruz ML, Mimouni F, Rosenn B, Siddiqi T, Khoury J, Miodovnik M. High infectious morbidity in pregnant women with insulin-dependent diabetes: an understated complication. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990; 163(4):1217–1221.
185. Stylianou-Riga P, Kouis P, Kinni P, Rigas A, Papadouri T, Yiallourous PK, Theodorou M. Maternal socioeconomic factors and the risk of premature birth and low birth weight in Cyprus: a case-control study. *Reprod Health*. 2018;15(1):157.
186. Subtil D, Denoit V, Le GF, Husson MO, Trivier D, Puech F. The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: a case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;101:41–46.
187. Surkan PJ, Dong L, Ji Y, Hong X, Kimmel M, Tang WY, Wang X. Paternal involvement and support and risk of preterm birth: findings from the Boston birth

- cohort. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2019;40(1):48-56.
188. Tantengco OAG, Yangihara I. Current understanding and treatment of intra-amniotic infection with *Ureaplasma* spp. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(9):1796-1808.
189. Thorsen P, Vogel I, Olsen J, Jeune B, Westergaard JG, Jacobsson B, et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy is associated with low birth weight and small for gestational age, but not with spontaneous preterm birth: a population-based study on Danish women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19:1–7.
190. Tsimis ME, Abu Al-Hamayel N, Germaine H, Burd I. Prematurity: present and future. *Minerva Ginecol.* 2015;67:35–46.
191. Urushiyama D, Suda W, Ohnishi E, Araki R, Kiyoshima C et al. Microbiome profile of the amniotic fluid as a predictive biomarker of perinatal outcome. *Sci Rep.* 2017;7(1):12171.
192. Vecchié A, Bonaventura A, Carbone F, Maggi D, Ferraiolo A, Carloni B, Andraghetti G, Affinito Bonabello L, Liberale L, Dallegri F, Montecucco F, Cordera R. C-Reactive Protein Levels at the Midpregnancy Can Predict Gestational Complications. *Biomed Res Int.* 2018:1070151.
193. Ventolini G, Khandelwal N, Hutton K, Lugo J, Gyax SE, Schlabritz-Loutsevitch N. Obesity and recurrent vulvovaginal bacterial infections in women of reproductive age. *Postgrad Med J.* 2017;93(1099):297.
194. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):135.e1-7.
195. Verma I, Avasthi K, Berry V. Urogenital infections as a risk factor for preterm labor: a hospital-based case-control study. *J Obstet Gynaecol India.* 2014;64(4):274-278.
196. Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brązert J, Celewicz Z, Czajkowski K, Karowicz-Bilińska A, Malinowska-Polubiec A, Męczekalski B, Zawiejska A. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego – postępowanie u kobiet z cukrzycą. *Ginekol Pol.* 2011; 82, 474-479.
197. WHO. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 247–253.
198. WHO. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *AM J Clin Nutr.* 1998; 68(4):889-917.
199. WHO Reproductive Health Library. WHO recommendation on the use of tocolytic treatment for inhibiting preterm labour (November 2015). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.
<https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum->

care/pregnancy-complications/preterm-birth/who-recommendation-use-tocolytic-treatment-inhibiting-preterm-labour

200. Wiik J, Nilsson S, Kärrberg C, Strander B, Jacobsson B, Sengpiel V. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study. *PLoS Med.* 2021;18(5):e1003641
201. Wira CR, Grant-Tschudy KS, Crane-Godreau MA. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *Am J Reprod Immunol.* 2005; 53:65–76.
202. Witt WP, Cheng ER, Wisk LE, Litzelman K, Chatterjee D, Mandell K, Wakeel F. Preterm birth in the United States: the impact of stressful life events prior to conception and maternal age. *Am J Public Health.* 2014;104 (Suppl 1):S73-80.
203. Yeruva T, Rajkumar H, Donugama V. Vaginal lactobacilli profile in pregnant women with normal & abnormal vaginal flora. *Indian J Med Res.* 2017;146(4):534–540.
204. Yi SW, Han YJ, Ohrr H. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(4):337-42.
205. Younger JD, Reitman E, Gallos G. Tocolysis: Present and future treatment options. *Semin Perinatol.* 2017;41(8):493-503.
206. Yu D, Xia TC, Huang X, Liu Y, Peng X. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *Fertil Steril* 2008;89(3):715–722.
207. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, Gatt M, Gissler M, Blondel B; Euro-Peristat Preterm Study Group. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG.* 2013;120(11):1356-65.
208. Zhang X, Liao Q, Wang F, Li D. Association of gestational diabetes mellitus and abnormal vaginal flora with adverse pregnancy outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(34):e11891
209. Zikopoulos KA, Kolibianakis EM, Platteau P, de Munck L, Tournaye H, Deveroey P., Camus M. Live delivery rates in subfertile women with Asherman's syndrome after hysteroscopic adhesiolysis using the resectoscope or the Versapoint system. *Reprod Biomed Online.* 2004;8:720–725.

STRESZCZENIE

Porody przedwczesne są przyczyną wysokiej śmiertelności noworodków oraz wielu powikłań okołoporodowych. Ich etiologia jest wieloczynnikowa, jedną ze znanych przyczyn jest występowanie infekcji – szczególnie układu moczowo-płciowego - u matek.

Część z zagrażających porodów przedwczesnych jest możliwa do zahamowania, u części zaś, niezależnie od podjętych podczas hospitalizacji działań, czynność skurczowa prowadzi do porodu.

Celem badania jest analiza występowania infekcji urogenitalnych u ciężarnych, które trafiły do szpitala z zagrażającym porodem przedwczesnym. Oceniane są czynniki wpływające na ryzyko jego wystąpienia oraz wpływające na fakt zrealizowania porodu przedwczesnego. badaniu wzięło udział 465 pacjentek w ciąży. W grupie z zagrażającym porodem przedwczesnym było 115 ciężarnych, z spośród których 39 urodziło przedwcześnie. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 350 ciężarnych w ciąży donoszonej.

W badaniu wykazano, że pacjentki z zagrażającym porodem przedwczesnym były istotnie młodsze, miały niższe BMI oraz masę ciała przed ciążą oraz częściej w poprzednich ciążach występowały u nich porody przedwczesne oraz poronienia. Częstsze było także występowanie infekcji – w szczególności bakteryjnych oraz grzybiczych zapaleń szyjki macicy, ale nie zapaleń dróg moczowych.

Przy szczegółowej analizie, biorąc pod uwagę jedynie pacjentki u których doszło do porodu przed terminem, nie zaobserwowano wpływu ani infekcji grzybiczych ani przebytych poronień. Potwierdzono wpływ zakażeń *Escherichia coli* oraz gronkowcem koagulozującym. Zaobserwowano także, że zakażenie gronkowcem koagulozododatnim *Staphylococcus aureus* występowało jedynie w tej grupie pacjentek.

Co istotne, podwyższony wskaźnik stanu zapalnego - białka C - reaktywnego (CRP) korelował z potwierdzonym histopatologicznie zapaleniem błon płodowych i owodni, ale nie z infekcjami szyjki i układu moczowego.

Większość zagrażających porodów przedwczesnych udaje się zahamować poprzez włączenia leczenia – zarówno tokolitycznego, jak i celowanej antybiotykoterapii. Pomimo szczegółowej analizy, u części ciężarnych nie udaje się wyizolować pojedynczego czynnika sprawczego porodu przedwczesnego. Warto zwrócić uwagę na większe ryzyko związane z zakażeniami bakteriami o dużej zjadliwości oraz występowanie podwyższonego wykładnika stanu zapalnego - CRP bez potwierdzonego laboratoryjne zakażenia bakteriami aerobowymi.

Badanie wykazuje, że warte rozważenia jest wykonanie dalszych badań poszerzonych o przyczyny występowania zapaleń błon płodowych, które poprzez wprowadzenie nowych metod leczenia i diagnostyki może wpłynąć na rokowanie u wielu ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym.

ABSTRACT

The occurrence of preterm delivery is a main factor of neonatal death and morbidity. The etiology of preterm delivery is multifactorial, however genitourinary infections are a known leading cause.

Some of the threatening preterm deliveries can be inhibited. In some cases, regardless of the actions taken during the hospitalization, uterine systolic activity leads to delivery.

The aim of this study is to analyze the occurrence of urogenital infections in pregnant women who were admitted to the hospital due to risk of premature delivery. The study also assessed which factors influence preterm delivery risk and which factors are associated with ineffective tocolysis. A total of 465 pregnant women were assessed. The preterm delivery risk group included 115 pregnant women of which 39 gave birth prematurely. The control group consisted of 350 pregnant women who delivered term pregnancies.

A comparison between the two groups in the study showed that patients at risk of preterm labor were significantly younger, had lower BMI and lower body weight prior to getting pregnant, and they also had a history of premature deliveries and miscarriages. Bacterial and fungal infections of the cervix, but not inflammations of the urinary tract, were more frequent in the preterm delivery group.

In a detailed analysis, taking into account only patients who had delivered prematurely, the influence of either fungal infections or past miscarriages was not observed. The presence of infections with *Escherichia coli* and coagulase-negative staphylococci was a significant predicting factor for preterm birth. It was also observed that genitourinary infections with coagulase-positive *Staphylococcus aureus* occurred only in this group of patients.

Importantly, elevated C-reactive protein (CRP) levels were correlated with histopathologically confirmed inflammation of the fetal membranes (chorioamnionitis), but not with cervical or urinary tract infections.

Most preterm births can be stopped using current treatments that include tocolytic and targeted antibiotic therapy. Despite a detailed analysis, it is not possible to isolate a single causal factor that leads to preterm labor in pregnant women. It is worth noting that higher risk is associated with infections from highly-pathogenic bacteria and the presence of increased CRP levels prior to a microbiological laboratory confirmation.

The study suggests that a thorough understanding of the pathophysiology of amniotic membrane inflammation may elucidate and lead to novel treatments and diagnostic methods that may positively affect the prognosis in many pregnant women at risk of preterm birth.

SPIS TREŚCI

1. Wstęp.
 - 1.1 Poród przedwczesny – epidemiologia i czynniki ryzyka.**
 - 1.2 Poród przedwczesny – patogenezą.**
 - 1.3 Poród przedwczesny – postępowanie prewencyjne.**
 - 1.4 Poród przedwczesny – rokowanie.**
 - 1.5 Zagrożający poród przedwczesny – rozpoznanie.**
2. Cel pracy.
3. Materiał.
4. Metodyka.
5. Wyniki.
6. Dyskusja.
7. Wnioski.
8. Piśmiennictwo.
9. Streszczenie.
10. Abstract.
11. Piśmiennictwo.

SPIS SKRÓTÓW

- AREDF - *absent or reversed end diastolic flow* – brak lub odwrócenie przepływu końcoworozkurczowego
- BMI – *body mass index* – indeks masy ciała
- CD - *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego
- CRP – *C-reactive protein* – białko C-reaktywne
- DM – *diabetes mellitus*- cukrzyca
- GBS - *group B Streptococcus* - Gram-dodatni β -hemolizujący paciorkowiec
- GDM – *gestational diabetes mellitus* - cukrzyca ciążowa
- HPV – *human papilloma virus* – wirus brodawczaka ludzkiego
- HSV – *herpes simplex virus* – wirus opryszczki pospolitej
- IL – interleukina
- IUGR – *intrauterine growth restriction* – wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu
- Me – mediana
- MIAC - *microbial invasion of the amniotic cavity* - obecność mikroorganizmów w płynie owodniowym
- OGTT – *oral glucose tolerance test* – test obciążenia glukozą
- PPROM - *preterm premature rupture of membrane* - przedwczesne pęknięcie błon płodowych przed terminem
- RANTES - *Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*
- RR - *relative risk* – ryzyko względne
- SD – *standard deviation* – odchylenie standardowe
- STD – *sexually transmitted diseases* – choroby przenoszone drogą płciową
- Śr. – średnia arytmetyczna
- Th – *T-helper cells* – komórki (limfocyty) pomocnicze T
- TLRs - *Toll-like receptors* - Toll-podobne receptory