

Marzena Michalak-Kloc

**Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu
jako czynnik wpływający na wczesne powikłania
skrajnego wcześniactwa**

Intrauterine growth restriction as a factor that determines
the early complications of extreme prematurity

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Barbara Królak-Olejnik

Katedra i Klinika Neonatologii

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2022

*Składam serdeczne podziękowania
Pani Profesor Barbarze Królak-Olejniki,
za nieocenioną pomoc w trakcie powstawania niniejszej pracy,
życzliwość oraz cenne wskazówki merytoryczne.*

*Serdecznie dziękuję mojemu mężowi Markowi za wsparcie i pomoc,
bez którego ta praca by nie powstała.*

Pracę dedykuję moim synom: Mateuszowi i Jakubowi

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
ABSTRACT	9
WYKAZ SKRÓTÓW	12
I. WSTĘP.....	14
I.1. Definicja i klasyfikacja.....	16
I.1.1. Poród przedwczesny	16
I.1.2. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu.....	16
I.1.3. Mała masa ciała	17
I.2. Wcześnieństwo.....	18
I.2.1. Zespół Zaburzeń Oddychania.....	19
I.2.2. Dysplazja oskrzelowo-płucna.....	19
I.2.3. Krwawienie dokomorowe i okołokomorowe	19
I.2.4. Przetrwwały przewod tętniczy	20
I.2.5. Leukomalacja okołokomorowa	20
I.2.6. Martwicze zapalenie jelit.....	21
I.2.7. Retinopatia wcześniaków	21
I.2.8. Niedokrwistość wcześniaków	21
I.2.9. Osteopenia	22
I.3. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu.....	22
I.3.1. Wczesny i późny IUGR.....	23
I.3.2. Etiologia	25
I.3.3. Diagnostyka przedporodowa	29
I.3.4. Diagnostyka pourodzeniowa	30
I.3.5. Wczesne powikłania IUGR	32
I.3.6. Umieralność.....	36
I.3.7. Późne następstwa w okresie dzieciństwa i dorosłości.....	36

II. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	39
III. MATERIAŁ I METODY	40
III.1. Dane ogólne	40
III.2. Kryteria doboru.....	41
III.2.1. Kryteria doboru do grupy badanej	41
III.2.2. Kryteria doboru do grupy kontrolnej	41
III.3. Zastosowane metody badawcze.....	43
III.4. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej	48
III.5. Zastosowane metody statystyczne	53
IV. WYNIKI I ANALIZA DANYCH	54
IV.1. Czynniki matczyne	55
IV.1.1. Zastosowane czynności prewencyjne	58
IV.2. Czynniki noworodkowe.....	59
IV.2.1. Wczesna zachorowalność	62
IV.2.2. Późna zachorowalność	64
IV.2.3. Dane z przebiegu hospitalizacji	66
IV.2.4. Metody podaży surfaktantu.....	68
IV.2.5. Wspomaganie oddechu	69
IV.3. Umieralność.....	71
IV.4. Analiza wieloczynnikowa.....	72
IV.4.1. Czynniki związane z przebiegiem ciąży mające istotny, jednoczesny wpływ na ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu.....	72
IV.4.2. Czynniki matczyne, mające istotny, jednoczesny wpływ na zachorowalność noworodków.....	73
IV.4.3. Wpływ sposobu oraz czasu trwania wspomaganie oddechu na dysplazję oskrzelowo-płucną	74
IV.4.4. Jednoczesny wpływ masy ciała oraz wieku płodowego na umieralność i zachorowalność.....	75
V. DYSKUSJA	76

VI. WNIOSKI	94
VII. PIŚMIENNICTWO.....	95
VIII. SPIS RYCIN	106
IX. SPIS TABEL.....	107

STRESZCZENIE

Wstęp

Skrajne wcześniactwo, dodatkowo powikłane wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu, związane jest ze zwiększoną zachorowalnością oraz umieralnością noworodków. IUGR jest istotnym czynnikiem predykcyjnym wielu problemów klinicznych, pogarsza stan płodu w macicy, może prowadzić do urodzenia martwego płodu, wpływa również negatywnie na okres noworodkowy oraz na stan zdrowia w wieku dziecięcym, a także dorosłym. Prawidłowy wzrost płodu jest zatem niezbędny dla dalszego pełnego zdrowia i rozwoju. Każdego roku rodzi się na świecie ok. 20 milionów dzieci z małą masą ciała. Dzieci dotknięte tym problemem wymagają często wielotygodniowej hospitalizacji po urodzeniu oraz interdyscyplinarnego podejścia względem ich potrzeb w kolejnych okresach życia.

Cel pracy

Ocena wpływu wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu na wczesne powikłania skrajnego wcześniactwa.

Material i metody

Do badania włączono retrospektywnie 299 noworodków, które urodziły się między 22+1/7 a 32+6/7 t.c. oraz były leczone w Klinicznym Oddziale Neonatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze w latach 2017–2020. Grupę badaną stanowiły noworodki SGA n = 42, grupę kontrolną nieSGA n = 257. Oceniono wpływ czynników matczynych na występowanie SGA oraz na zachorowalność i umieralność noworodków. Przeanalizowano wpływ wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu na zachorowalność, przebieg kliniczny oraz umieralność skrajnych wcześniaków. Ustalono wpływ urodzeniowej masy ciała i wieku płodowego na wczesne powikłania w tej grupie dzieci.

Wyniki

Mediana urodzeniowej masy ciała dla noworodków SGA wynosiła 770g, dla nieSGA 1480g. Mediana wieku płodowego dla obu grup była porównywalna i wynosiła ok. 30 t.c. Parametr pH < 7 z krwi pępowinowej wykazano u 7,3% noworodków SGA vs 0,5% u nieSGA. Wartość pH z krwi pępowinowej w zakresie od 7 do 7,2 odnotowano u 7,3% w grupie SGA vs 4,7% u nieSGA. Punktację wg skali Apgar w 1. minucie życia poniżej 7 otrzymało 61% noworodków

w grupie SGA vs 43% w grupie nieSGA. Wykazano korelację między SGA a następującymi problemami klinicznymi noworodków: krwotok płucny ($r = 0,13$), hipotensja ($r = 0,16$), NEC niewymagający zabiegu operacyjnego ($r = 0,20$), hipoglikemia ($r = 0,22$), hiperglikemia ($r = 0,17$), hipokaliemia ($r = 0,18$), leukopenia ($r = 0,19$), małopłytkowość ($r = 0,25$), policytomia ($r = 0,17$), BPD ($r = 0,16$), osteopenia ($r = 0,33$), cholestaza ($r = 0,27$) oraz nieprawidłowy wynik badania słuchu ($r = 0,22$). Noworodki SGA wymagały dłuższego żywienia pozajelitowego, mediana długości żywienia pozajelitowego była o 5,5 dnia dłuższa w porównaniu z medianą dla dzieci nieSGA (18,5 vs 13 dni). Później nabywały umiejętności koordynacji ssania z połykaniem i oddychaniem (50 d.ż. dla noworodków SGA vs 34 d.ż. dla nieSGA). Dzieci SGA opuszczały szpital średnio o 4 tygodnie później w stosunku do nieSGA (41. tydzień PMA dla SGA vs 37. tydzień PMA dla nieSGA). Wymagały dłuższego czasu wsparcia oddechu w porównaniu z noworodkami nieSGA. W grupie badanej SGA zmarło 14% noworodków, w grupie kontrolnej nieSGA zaledwie 4%. Spośród czynników matczynych ustalono, iż nadciśnienie indukowane ciążą ($r = 0,28$), małowodzie ($r = 0,29$), stan przedrzucawkowy ($r = 0,18$), zakażenia z grupy TORCH ($r = 0,16$), oraz pierwszy poród ($r = 0,20$) cechowały się dodatnią korelacją z SGA. Obecność każdego z wymienionych czynników zwiększała ryzyko wystąpienia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu. Liczba porodów cechowała się ujemnym typem związku z SGA ($r = -0,16$), czyli wieloródki miały mniejsze ryzyko wystąpienia IUGR. Cztery czynniki matczyne (pierwszy poród, PIH, zakażenia z grupy TORCH oraz małowodzie) posiadały istotny jednoczesny wpływ na wystąpienie SGA w modelu wieloczynnikowym regresji logistycznej. Urodzeniowa masa ciała a także tydzień ciąży posiadały istotną ujemną korelację z umieralnością noworodków oraz większością jednostek chorobowych typowych dla okresu noworodkowego. Wzrost urodzeniowej masy ciała a także wieku płodowego istotnie zmniejszały ryzyko wystąpienia zdecydowanej większości jednostek chorobowych oraz umieralności noworodków. Statystyki dwuczynnikowego modelu regresji, określające jednoczesny wpływ czynników masy ciała oraz wieku płodowego na umieralność i zachorowalność wykazały, iż na zgon w sposób istotny wpływała jedynie masa ciała. Wiek płodowy wraz z masą ciała największy wpływ miały na BPD, leukopenię i hipoglikemię.

Wnioski

- Istotnym czynnikiem predykcyjnym ograniczonego wewnątrzmacicznego rozwoju płodu jest nadciśnienie indukowane ciążą, małowodzie, stan przedrzucawkowy oraz zakażenia z grupy TORCH w okresie ciąży.

- Nie wykazano wpływu czynności prewencyjnych stosowanych u kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym (neuroprotekcja, steroidoterapia) na zachorowalność noworodków z IUGR.
- Noworodki urodzone skrajnie przedwcześnie z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostania narażone są na większe ryzyko wystąpienia hipotensji, NEC, krwotoku płucnego, problemów hematologicznych (leukopenia, małopłytkowość, polycytemia), zaburzeń metabolicznych (hipoglikemia, hiperglikemia, hipokaliemia) w okresie pourodzeniowym.
- U dzieci zbyt małych w stosunku do wieku płodowego częściej dochodzi do rozwoju późnych powikłań wcześniactwa – BPD (zwłaszcza postaci ciężkiej i umiarkowanej), osteopenii oraz cholestazy.
- Noworodki SGA dłużej wymagają żywienia pozajelitowego, wsparcia oddechu, później nabywają umiejętności ssania i koordynacji z połykaniem i oddychaniem.
- Masa ciała tych noworodków w 36. tygodniu PMA jest znamienne niższa, a wypis do domu odbywa się średnio o 4 tygodnie później.
- Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostania płodu znamienne zwiększa ryzyko umieralności skrajnych wcześniaków.
- Ryzyko zachorowalności i umieralności jest odwrotnie proporcjonalne do wieku płodowego i masy ciała noworodków.

ABSTRACT

Introduction

Extreme prematurity, complicated by intrauterine growth restriction, is associated with increased neonatal morbidity and mortality. IUGR is a significant predictor of many clinical problems, worsens the condition of the fetus in utero, may lead to stillbirth, and negatively affects the neonatal period and health in childhood and adulthood. Proper fetal growth is therefore essential for continued full health and development. Approximately 20 million low birth weight babies are born worldwide each year. Affected children often require many weeks of hospitalization after birth and an interdisciplinary approach to their needs in subsequent periods of life.

Aim of the study

To evaluate the influence of intrauterine growth restriction on early complications of extreme prematurity.

Material and methods

The study retrospectively included 299 neonates who were born between 22+1/7 and 32+6/7 weeks of gestation and treated in the Clinical Neonatology Department of the University Hospital in Zielona Gora between 2017 and 2020. The study group consisted of SGA neonates n = 42, the control group of non-SGA n = 257. The influence of maternal factors on the occurrence of SGA and neonatal morbidity and mortality was assessed. The effect of intrauterine growth restriction on the morbidity, clinical course, and mortality of extreme prematurity was analyzed. The influence of birth weight and fetal age on early complications in this group of children was determined.

Results

Median birth weight for SGA infants was 770g, for non-SGA infants 1480g. Median fetal age for both groups was comparable at approximately 30 wk. The parameter pH < 7 from cord blood was demonstrated in 7.3% of SGA vs 0.5% of non-SGA neonates. A cord blood pH value between 7 and 7.2 was noted in 7.3% of SGA vs 4.7% of non-SGA. Apgar score at 1 minute of life less than 7 was obtained by 61% of neonates in the SGA group vs 43% in the non-SGA group. There was a correlation between SGA and the following neonatal clinical problems:

pulmonary hemorrhage ($r = 0.13$), hypotension ($r = 0.16$), NEC not requiring surgery ($r = 0.20$), hypoglycemia ($r = 0.22$), hyperglycemia ($r = 0.17$), hypokalemia ($r = 0.18$), leukopenia ($r = 0.19$), thrombocytopenia ($r = 0.25$), polycythemia ($r = 0.17$), BPD ($r = 0.16$), osteopenia ($r = 0.33$), cholestasis ($r = 0.27$), and abnormal hearing test result ($r = 0.22$). SGA infants required longer parenteral nutrition; the median length of parenteral nutrition was 5.5 days longer compared with the median for non-SGA infants (18.5 vs 13 days). They later acquired the ability to coordinate sucking with swallowing and breathing (50 day of life for SGA infants vs 34 day of life for non-SGA infants). SGA infants left the hospital an average of 4 weeks later compared to non-SGA (41st week PMA for SGA vs 37th week PMA for non-SGA). They required longer duration of respiratory support compared to non-SGA infants. In the SGA study group, 14% of neonates died; in the non-SGA control group, only 4% died. Among maternal factors, we found that pregnancy-induced hypertension ($r = 0.28$), oligohydramnios ($r = 0.29$), pre-eclampsia ($r = 0.18$), TORCH infections ($r = 0.16$), and first birth ($r = 0.20$) had a positive correlation with SGA. The presence of each of these factors increased the risk of intrauterine fetal growth restriction. The number of deliveries was characterized by a negative type of association with SGA ($r = -0.16$), that is, multiparous women had a lower risk of IUGR. The four maternal factors (first birth, PIH, TORCH infections and oligohydramnios) had significant simultaneous effects on the occurrence of SGA in a multivariate logistic regression model. The birth weight and gestational week had a significant negative correlation with neonatal mortality and most neonatal morbidities. The increased birth weight and fetal age significantly reduced the risk of the vast majority of disease entities and neonatal mortality. The bivariate regression model statistics, determining simultaneous effect of body weight and fetal age on mortality and morbidity, showed that only body weight significantly affected mortality. The fetal age along with body weight had the greatest effect on BPD, leukopenia, and hypoglycemia.

Conclusions

- Pregnancy-induced hypertension, oligohydramnios, pre-eclampsia and TORCH infections during pregnancy are significant predictors of limited intrauterine fetal growth.
- The effect of preventive measures applied in women at risk of preterm delivery (neuroprotection, steroid therapy) on the morbidity of neonates with IUGR has not been demonstrated.
- Neonates born extremely preterm with intrauterine growth restriction are at increased risk for hypotension, NEC, pulmonary hemorrhage, hematologic problems (leukopenia,

thrombocytopenia, polycythemia), metabolic disorders (hypoglycemia, hyperglycemia, hypokalemia) in the postnatal period.

- Children too small for their fetal age are more likely to develop late complications of prematurity - BPD (especially severe and moderate forms), osteopenia and cholestasis.
- SGA neonates take longer to require parenteral nutrition, respiratory support and later to acquire the ability to suck and coordinate with swallowing and breathing.
- The body weight of these neonates at 36 weeks PMA is significantly lower and discharge home is on average 4 weeks later.
- Intrauterine fetal growth restriction significantly increases the mortality risk of extreme prematurity.
- The risk of morbidity and mortality is inversely related to fetal age and neonatal weight.

WYKAZ SKRÓTÓW

AFI	<i>amniotic fluid index</i>	wskaźnik ilości płynu owodniowego
AGA	<i>appropriate for gestational age</i>	odpowiedni do wieku płodowego
β		współczynnik uogólnionego modelu liniowego
BPD	<i>bronchopulmonary dysplasia</i>	dysplazja oskrzelowo-płucna
DA	<i>ductus arteriosus</i>	przewód tętniczy
DV	<i>ductus venosus</i>	przewód żylny
df	<i>degrees of freedom</i>	stopnie swobody
ELBW	<i>extremely low birth weight</i>	ekstremalnie mała masa ciała
FAS	<i>fetal alcohol syndrome</i>	alkoholowy zespół płodowy
GDM	<i>gestational diabetes mellitus</i>	cukrzyca ciążowa
FGR	<i>fetal growth restriction</i>	płodowe ograniczenie wzrastania
GMH	<i>germinal matrix hemorrhage</i>	krwawienie podwyściółkowe
GUS		Główny Urząd Statystyczny
IGF	<i>insulin-like growth factor</i>	insulinopodobny czynnik wzrostu
IGFBP	<i>insulin-like growth factor-binding protein</i>	białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu
ILBW	<i>incredibly low birth weight</i>	niewiarygodnie mała masa ciała
IN-SUR-E	<i>Intubation Surfactant Extubation</i>	metoda podawania surfaktantu
IQ	<i>intelligence quotient</i>	iloraz inteligencji
IUGR	<i>intrauterine growth restriction</i>	wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu
IVH	<i>intraventricular hemorrhage</i>	krwawienie dokomorowe
Kurt.	<i>kurtosis</i>	kurtoza
LBW	<i>low birth weight</i>	mała masa urodzeniowa
LGA	<i>large for gestational age</i>	duży w stosunku do wieku płodowego
LISA	<i>less invasive surfactant administration</i>	metoda podawania surfaktantu
M		średnia arytmetyczna
MAP	<i>mean arterial pressure</i>	średnie ciśnienie tętnicze
MAS	<i>meconium aspiration syndrome</i>	zespół aspiracji smółki
MCA	<i>middle cerebral artery</i>	tętnica środkowa mózgu
Mdn	<i>median</i>	mediana
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>	rezonans magnetyczny
n		liczebność zbiorowości próbnej (próby)
NEC	<i>necrotizing enterocolitis</i>	martwicze zapalenie jelit
NICHHD	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>	Narodowy Instytut Zdrowia Dziecka i Rozwoju Człowieka
NUKKCz		Napromieniowany, ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych
PAPP-A	<i>pregnancy-associated plasma protein A</i>	osoczowe białko ciążowe A
PDA	<i>patent ductus arteriosus</i>	Przetrwały przewód tętniczy
PGDM	<i>pregestational diabetes mellitus</i>	cukrzyca przedciążowa
PHH	<i>posthaemorrhagic hydrocephalus</i>	wodogłowie pokrwotoczne

p		wartość p testu
PI	<i>doppler pulsatility index</i>	Dopplerowski wskaźnika pulsacyjności
PI	<i>ponderal index</i>	wskaźnik ponderalny smukłości
PIH	<i>pregnancy induced hypertension</i>	nadciśnienie indukowane ciążą
PIGF	<i>placental growth factor</i>	łożyskowy czynnik wzrostu
PMA	<i>postmenstrual age</i>	wiek postkonceptyjny
PPHN	<i>persistent pulmonary hypertension of newborn</i>	przetrwale nadciśnienie płucne
PPROM	<i>preterm premature rupture of membranes</i>	przedwczesnego pęknięcia błon płodowych
PTGiP		Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTH	<i>parathyroid hormone</i>	hormon polipeptydowy
PVHI	<i>periventricular hemorrhagic infarction</i>	zawał krwotoczny żylny
PVL	<i>periventricular leukomalacia</i>	leukomalacja okołokomorowa
r		współczynnik korelacji lub miara zależności
r_ϕ		miara siły związku phi
RDS	<i>respiratory distress syndrome</i>	zespół zaburzeń oddychania
ROP	<i>retinopathy of prematurity</i>	retinopatia wcześniaków
SD	<i>standard deviation</i>	odchylenie standardowe
SDS	<i>standard deviation scores</i>	wskaźnik odchylenia standardowego
SE	<i>standard error</i>	błąd standardowy
SGA	<i>small for gestational age</i>	za mały w stosunku do wieku płodowego
Sk.		skośność
t.c.		tydzień ciąży
TORCH	<i>TORCH syndrome (Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex)</i>	Zespół TORCH (toksoplazmoza, inne, różyczka, cytomegalia, wirus opryszczki)
UA	<i>umbilical artery</i>	tętnica pępowinowa
UNICEF	<i>United Nations International Children's Emergency Fund</i>	Fundusz Narodów Zjednoczonych na rzecz Dzieci
V		miara siły związku Cramera
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VLBW	<i>very low birth weight</i>	bardzo mała masa urodzeniowa
W	<i>Shapiro-Wilk test statistic</i>	statystyka testu Shapiro-Wilka
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia
χ^2	<i>chi-square statistic</i>	statystyka testu chi-kwadrat

I. WSTĘP

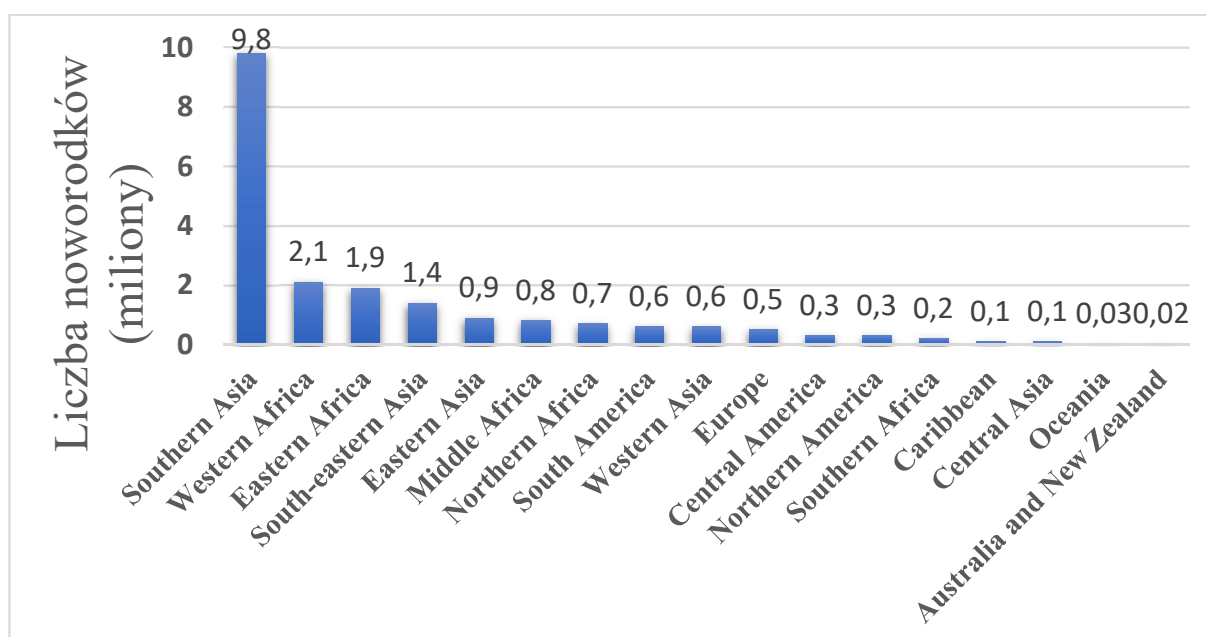
Skrajne wcześniactwo, dodatkowo powikłane wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (ang. *intrauterine growth restriction* – IUGR) jest istotnym problemem dla neonatologów.

Wiele aktualnie prowadzonych badań wskazuje na długofalowe skutki zdrowotne wynikające zarówno z wcześniactwa jak i wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania. Mimo olbrzymiej wiedzy, postępu technologicznego i stosowania nowoczesnej aparatury medycznej oraz rekomendacji dotyczących postępowania w sytuacji wcześniactwa i ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrastania, złożoność problemu stanowi ciągle ogromne wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej.

Dzieci dotknięte tymi problemami wymagają często wielotygodniowej hospitalizacji oraz interdyscyplinarnego podejścia względem ich potrzeb. Leczenie skutków wcześniactwa wiąże się z wysokimi kosztami m.in. hospitalizacji, diagnostyki, terapii oraz transportu. Ponadto występują dodatkowe koszty wynikające z konieczności rehabilitacji dziecka a także prowadzenia profilaktyki zakażeń wirusem RS.

Każdego roku rodzi się na świecie ok. 20 milionów dzieci z małą masą ciała, najwięcej w Azji, zwłaszcza południowej, a także na kontynencie afrykańskim i latynoamerykańskim [1].

Na Rycinie 1 przedstawiono rozkład urodzeń dzieci z małą masą ciała na świecie.



Rycina 1. Liczba noworodków z małą urodzeniową masą ciała w poszczególnych regionach świata w 2015 roku wg raportu UNICEF-WHO [1]

UNICEF oraz WHO na lata 2012–2025 przyjęły światowy cel obniżenia o 30% odsetka dzieci z małą masą urodzeniową.

Priorytetem jest nie tylko utrzymanie przy życiu noworodków z małą masą ciała, ale również zapewnienie najlepszej jakości ich życia. Podczas podejmowania decyzji o ratowaniu skrajnych wcześniaków, rodzą się liczne, trudne problemy moralno-etyczne [2].

Aktualnie możliwe jest utrzymanie przy życiu noworodka urodzonego w 22. t.c. lub z masą ciała 500 g, a nawet mniejszą [3,4]. Z badań epidemiologicznych wynika, że przeżywalność noworodków tak skrajnie niedojrzałych jest znikoma, a w sytuacji przeżycia obarczona licznymi powikłaniami. Stąd wiele krajów wprowadziło do swoich rekomendacji pojęcie „strefy niepewności”, która obejmuje noworodki urodzone między 22 a 25 t.c. Dla tych dzieci proponowana jest opieka „wyczekująca”, często paliatywna, która ma uchronić noworodka przed cierpieniem poprzedzającym naturalną, nieuchronną śmierć [2].

Przy podejmowaniu decyzji o resuscytacji ważna jest precyzyjna ocena dojrzałości płodu. Czas trwania ciąży powinien być określony około 12. tygodnia, błąd pomiarowy w tym okresie jest najmniejszy i wynosi ok. 4–7 dni [5].

Obecnie, zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP), pomiędzy 11 a 13 t.c. u każdej kobiety ciężarnej powinno zostać wykonane badanie ultrasonograficzne mające na celu ocenę dojrzałości płodu [6]. W kolejnych tygodniach ciąży ocena wieku jest nieprecyzyjna, w III trymestrze różnica w ocenie może wynosić nawet 4 tygodnie [7]. Wykazano również, że ocena dojrzałości noworodka po urodzeniu, dokonana według skali Ballard, nie jest bardzo dokładna, bo można uzyskać różnicę w dojrzałości nawet czternastodniową [2].

Zespół ds. Rekomendacji Etycznych w Perinatologii w roku 2009 po raz pierwszy opublikował „Rekomendacje dotyczące postępowania z matką i noworodkiem urodzonym na granicy możliwości przeżycia”. Ustalono, iż granica przeżycia większości noworodków utrzymuje się na poziomie 24 t.c.

W przypadku urodzenia w 22–23. t.c. należy wziąć pod uwagę szanse przeżycia dziecka, uwzględniając czynniki poprawiające i pogarszające rokowanie. Dla noworodków urodzonych w 24 t.c. i później przyjęto zasadę „życie przede wszystkim”, a więc należy prowadzić „resuscytację w oczekiwaniu” do momentu postawienia diagnozy i określenia możliwości przeżycia dziecka. Wszelkie decyzje powinny być podejmowane zespołowo z udziałem rodziców [8–10].

I.1. Definicja i klasyfikacja

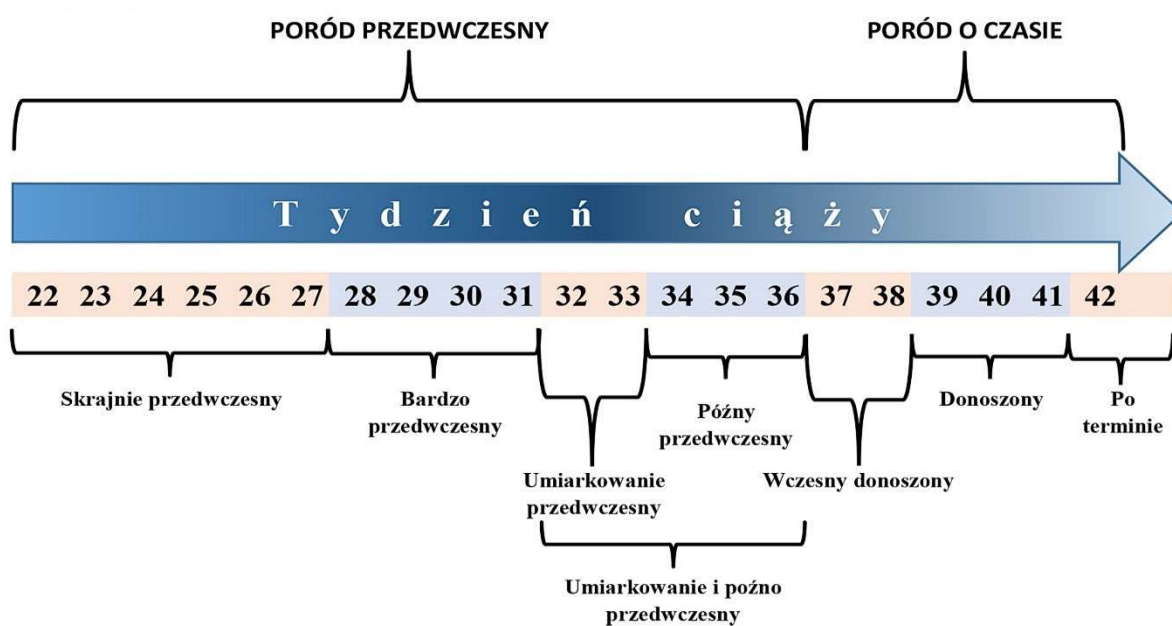
I.1.1. Poród przedwczesny

Światowa Organizacja Zdrowia WHO definiuje poród przedwczesny jako ukończenie ciąży przed upływem 37 tygodni jej trwania, tj. przed 259 dniem od ostatniej miesiączki [4].

W zależności od czasu trwania ciąży, przyjęto poniższą klasyfikację porodu przedwczesnego:

- skrajnie przedwczesny $< 28+0/7$ t.c. (przed 196 dniem ciąży)
- bardzo przedwczesny $28+0/7 - 31+6/7$ t.c. (196–223 dzień ciąży)
- umiarkowanie przedwczesny $32+0/7 - 33+6/7$ t.c. (224–237 dzień ciąży)
- późny przedwczesny $34+0/7 - 36+6/7$ t.c. (238–258 dniem ciąży) [11,12].

Na Rycinie 2 przedstawiono klasyfikację noworodków zależnie od tygodnia ciąży, w którym urodziło się dziecko [11–14].



Rycina 2. Klasyfikacja noworodków zależnie od tygodnia ciąży (grafika własna)

I.1.2. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostania płodu

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostania płodu jest powikłaniem ciąży, prowadzącym do urodzenia dziecka o masie ciała znajdującej się poniżej 10. centyla dla danego wieku płodowego. Terminy „wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostania płodu” (ang. *intrauterine growth restriction* – IUGR) oraz „za mały w stosunku do wieku płodowego” (ang. *small for*

gestational age – SGA) często są używane zamiennie, nie są one jednak równoznaczne. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu to sytuacja kliniczna, w której płód nie osiąga swojej zaprogramowanej masy urodzeniowej [15]. Natomiast grupa dzieci określanych jako SGA jest niejednorodna, obejmuje bowiem nie tylko noworodki, które z przyczyn patologicznych nie wykorzystały swojego potencjału wzrastania, ale także noworodki zdrowe, konstytucjonalnie małe, o masie i długości ciała uwarunkowanych genetycznie.

Spośród noworodków z IUGR można wyodrębnić noworodki proporcjonalne i nieproporcjonalne, zazwyczaj wiąże się to z proporcjami ciała oraz okresem rozpoczęcia się zaburzeń wzrastania [6]. Często zamiennie używa się określeń symetryczny i niesymetryczny IUGR [16,17]. Ponadto wyróżnia się trzecią postać IUGR, tzw. mieszaną, w której są skumulowane efekty wczesnych i późnych czynników zaburzeń wzrastania. Ten rodzaj IUGR spotyka się w ciążach wielopłodowych oraz ciążach powikłanych niedożywieniem okołokoncepcyjnym, a następnie dysfunkcją łożyska w późniejszym okresie ciąży [5,16,18]. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania można również podzielić na wczesne i późne, a granicę rozpoznania tych postaci stanowi 32. tydzień ciąży [6,19–21].

I.1.3. Mała masa ciała

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) noworodki o masie ciała poniżej 2500 gramów określa się jako LBW (ang. *low birth weight*) [22].

Mała masa ciała może wynikać z wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu, porodu przedwczesnego, genetycznych uwarunkowań lub współwystępowania tych czynników.

Dla noworodków z masą ciała poniżej 2500 g stosuje się następujący podział:

- mała urodzeniowa masa ciała (ang. *low birth weight* – LBW), czyli < 2500 g
- bardzo mała urodzeniowa masa ciała (ang. *very low birth weight* – VLBW), czyli < 1500 g
- ekstremalnie mała urodzeniowa masa ciała (ang. *extremely low birth weight* – ELBW), czyli < 1000 g.

Często w publikacjach i podręcznikach anglojęzycznych wyróżnia się czwartą grupę, to jest ILBW (ang. *incredibly low birth weight*) – niewiarygodnie mała urodzeniowa masa ciała, czyli < 750 g [21,23].

I.2. Wcześnieactwo

Według doniesień WHO, każdego roku około 15 milionów dzieci przychodzi na świat przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży, jest to więcej niż 1 na 10 żywych urodzeń. Około 1 miliona dzieci umiera co roku z powodu komplikacji związanych z przedwczesnym porodem. Te, które przeżyją, często przez całe życie borykają się z problemami zdrowotnymi, takimi jak niepełnosprawność, trudności w nauce, problemy ze wzrokiem i słuchem [24].

W Polsce odsetek porodów przedwczesnych za rok 2019 według raportu GUS wyniósł 7,4% (tj. 27926 wcześniaków). Łącznie noworodki z masą ciała poniżej 2500 g stanowią 5,9% wszystkich urodzeń [25]. W ostatnich latach odnotowuje się znaczną przeżywalność noworodków z masą ciała 750–1000 g, która sięga już 90%. Odsetek ten spada do 50–75% w przypadku masy ciała ok. 750g, natomiast w grupie dzieci z masą ciała ok. 500 g szacuje się na poziomie 1–5% [26].

Etiologia porodu przedwczesnego jest wieloczynnikowa. Jedną z głównych przyczyn jest poprzedni poród zakończony przed terminem. Wśród ważnych czynników wymienia się niewydolność cieśniowo-szyjkową, zakażenie wewnątrzmaciczne, zakażenie wstępujące dróg rodnych, przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu, wady macicy i nieprawidłowości w obrębie łożyska, krwawienia z dróg rodnych, ciążę mnogą a także współistniejące choroby matki (np. nadciśnienie, cukrzyca). Istotną rolę odgrywają również czynniki społeczne: kobiety bardzo młode, samotne, bezrobotne, bez wsparcia w rodzinie.

Czynnikiem wpływającym na wystąpienie porodu przedwczesnego jest również styl życia, w szczególności: palenie papierosów, używanie alkoholu i narkotyków, nadmierny wysiłek fizyczny, nieprawidłowe odżywianie. Większość poważnych schorzeń płodu (m.in. zakażenia z grupy TORCH, choroba hemolityczna, choroby uwarunkowane genetycznie, wady rozwojowe) kończy się urodzeniem wcześniaka [14,26,27].

Ze względu na mechanizm, poród przedwczesny może być wynikiem:

- indukcji porodu ze wskazań medycznych dla ratowanie zdrowia i życia matki lub dziecka
- przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (ang. *preterm premature rupture of membranes* – PPRM)
- samoistnej czynności skurczowej macicy [14,28].

Następstwa wcześniactwa zależne są od zaawansowania ciąży. Na wystąpienie negatywnych konsekwencji oraz śmierci najbardziej narażone są noworodki urodzone przed 32. a zwłaszcza

przed 28. t.c. Poniżej, w kolejnych punktach przedstawiono najczęstsze problemy kliniczne noworodków urodzonych przedwcześnie.

I.2.1. Zespół Zaburzeń Oddychania

Zespół Zaburzeń Oddychania – ZZO (ang. *respiratory distress syndrome* – RDS) jest wynikiem niedoboru surfaktantu oraz strukturalnej niedojrzałości płuc. Klinicznie charakteryzuje się występowaniem po urodzeniu takich objawów jak: przyspieszenie oddechu, poruszanie skrzydełkami nosa, postękiwanie, wciąganie międzyżebry, świadczących o niewydolności oddechowej. Noworodek wykazuje z reguły zwiększone zapotrzebowanie na tlen oraz wymaga wspomaganie oddechu. W zapobieganiu oraz minimalizacji skutków RDS istotne znaczenie ma prenatalna podaż, kobiecie ciężarnej z zagrażającym porodem przedwczesnym, kortykosteroidów. Leczenie RDS polega przede wszystkim na nieinwazyjnej wentylacji i dotchawiczej podaży egzogenego surfaktantu. Podaż surfaktantu może odbywać się poprzez rurkę intubacyjną, metodą IN-SUR-E lub metodą LISA za pomocą zgłębnika [26,29–33].

I.2.2. Dysplazja oskrzelowo-płucna

Dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. *Bronchopulmonary Dysplasia* – BPD) jest przewlekłą chorobą płuc, charakteryzującą się występowaniem stanu zapalnego płuc, nieprawidłowego ich wzrastania, unaczynienia oraz upośledzonego rozwoju pęcherzyków płucnych [34,35]. W 2000 roku NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*) zaktualizował definicję BPD, według której istotna jest ocena tlenozależności w 28. dobie życia oraz w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego (ang. *postmenstrual age* – PMA). Ustalono kryteria diagnostyczne dla rozpoznania łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej postaci BPD. Dla noworodków urodzonych poniżej 32.t.c. postać łagodną rozpoznaje się, jeśli noworodek wymaga wzbogacenia mieszaniny oddechowej w tlen przez pierwsze 28 dni życia, natomiast w 36. PMA oddycha powietrzem atmosferycznym. Postać umiarkowaną rozpoznaje się jeśli w 36. PMA noworodek wymaga tlenoterapii biernej $FiO_2 < 0,3$ oraz postać ciężką, jeśli konieczna jest tlenoterapia bierna $FiO_2 > 0,3$ lub wsparcie oddechowe [12,35,36]. Według danych z ostatnich 20 lat, ok. 30-40% noworodków z urodzeniową masą ciała $< 1000g$ rozwija BPD [37].

I.2.3. Krwawienie dokomorowe i okołokomorowe

Obecność krwawień do- i okołokomorowych oraz ich rozległość ocenia się na podstawie badania ultrasonograficznego. Klasyfikacji krwawienia dokonuje się w oparciu 4-stopniową

skalę Papile. Krwawienie podwyściółkowe lub do macierzy rozrodczej (ang. *germinal matrix hemorrhage* – GMH) określane jest krwawieniem pierwszego stopnia. W krwawieniu drugiego stopnia następuje wynaczynienie krwi do komór mózgu (ang. *intraventricular hemorrhage* – IVH), bez ich poszerzenia. W trzecim stopniu krwawienia dochodzi do poszerzenia komór w następstwie znacznej ilości krwi w komorach. Natomiast w krwawieniu czwartego stopnia widoczny jest zawał krwotoczny żylny (ang. *periventricular hemorrhagic infarction* – PVHI) i krwawienie do mięszu. Powikłaniem krwawienia trzeciego i czwartego stopnia często jest wodogłowie pokrwotoczne (ang. *posthaemorrhagic hydrocephalus* – PHH) [26,38–41].

I.2.4. Przetrwwały przewód tętniczy

Przetrwwały przewód tętniczy (ang. *patent ductus arteriosus* – PDA) stanowi patologiczne połączenie pomiędzy krążeniem systemowym a płucnym w okresie noworodkowym. DA (ang. *ductus arteriosus*) w życiu płodowym łączy pień płucny z częścią zstępującą łuku aorty. Do objawów klinicznych PDA należą: szmer nad sercem (skurczowy lub maszynowy), szybkie tętno, hipotensja, duża różnica skurczowo–rozkurczowa ciśnienia tętniczego, tachykardia, przyspieszony oddech, wysiłek oddechowy, zastoinowa niewydolność krążenia (trzeszczenia nad polami płucnymi, hepatomegalia, obrzęki obwodowe), obniżona perfuzja nerek (oliguria, wzrost poziomu mocznika bez proporcjonalnego podwyższenia kreatyniny) wzrost zapotrzebowania na tlen, krwista wydzielina w drogach oddechowych, nietolerancja karmienia. Ostatecznie istotność hemodynamiczną PDA oraz wskazania do leczenia ustala się w oparciu o badanie echokardiograficzne. Leczenie farmakologiczne polega na dożylnym podaniu indometacyny lub niesterydowych leków przeciwzapalnych (ibuprofenu lub paracetamolu). Leczenie chirurgiczne podejmuje się w przypadku braku skuteczności leczenia farmakologicznego lub przy trwałych przeciwwskazaniach do leczenia farmakologicznego [42–44].

I.2.5. Leukomalacja okołokomorowa

Leukomalacja okołokomorowa (ang. *periventricular leukomalacia* – PVL) jest martwicą okołokomorowej substancji białej, występującą w regionie granicznego unaczynienia mózgu, zlokalizowaną głównie bocznie i ponad komorami bocznymi mózgu. Diagnostyka opiera się głównie na badaniu ultrasonograficznym, ale często konieczne jest wykonanie rezonansu magnetycznego. Do oceny rozległości PVL używa się 4 – stopniowej klasyfikacji:

- I stopień – leukomalacja niejamista, widoczna jako przejściowa echogeniczność okołokomorowego mięszu mózgu

- II stopień – małe, zlokalizowane zmiany jamiste
- III stopień – rozległe zmiany jamiste
- IV stopień – rozległe uszkodzenie w rejonie podkorowym.

Etiologia PVL jest złożona, najistotniejszym czynnikiem jest przewlekłe niedotlenienie, jednak istotne znaczenie ma również hipokapnia, niskie ciśnienie systemowe krwi oraz działanie cytokin w przebiegu zakażenia [26,38,45,46].

I.2.6. Martwicze zapalenie jelit

Martwicze zapalenie jelit (ang. *necrotizing enterocolitis* – NEC) jest wieloczynnikowym uszkodzeniem jelit, obejmującym głównie końcowy odcinek jelita krętego i bliższy jelita grubego. Powstaje w niedojrzałym przewodzie pokarmowym na podłożu zmian niedokrwiennych, zapalnych i martwiczych, ujawnia się zwykle po karmieniu enteralnym. Do objawów klinicznych NEC należą: wzdęcie brzucha, stawianie się pętli jelitowych, zaleganie treści żołądkowej, obecność krwi w stolcu. W badaniu ultrasonograficznym stwierdza się obecność gazów w ścianie jelit i wątrobie oraz płyn w jamie otrzewnej. W RTG stwierdza się rozdzienie jelit, obecność płynu w otrzewnej, pneumatyzację jelit, obecność gazu w układzie żyły wrotnej. Według Bella w modyfikacji Kliegmana uwzględnia się trzy stopnie ciężkości choroby. W stopniu III B (najcięższym) dochodzi do perforacji jelit. U wcześniaków karmionych mlekiem kobiecym, NEC rozwija się rzadziej niż u karmionych sztucznymi mieszankami, co wynika m.in. z immunostymulujących właściwości mleka swojego gatunkowo, jak również tworzenia prawidłowej mikrobioty jelitowej [23,26,47–49].

I.2.7. Retinopatia wcześniaków

Retinopatia wcześniaków (ang. *retinopathy of prematurity* – ROP) jest schorzeniem wazoproliferacyjnym narządu wzroku dotyczącym dzieci urodzonych przedwcześnie. Zmiany zachodzące w siatkówce, mogą prowadzić do jej odwarstwienia i w efekcie do ślepoty.

ROP ma charakter postępujący, aby uniknąć ryzyka utraty wzroku bardzo ważne jest terminowe badanie i przede wszystkim leczenie. W celu uniknięcia zbyt późnego badania u dzieci, u których rozwija się ostra tylna postać ROP, zaleca się, aby pierwsze badanie wszystkich wcześniaków rozpocząć od 4. tygodnia życia [26,50].

I.2.8. Niedokrwistość wcześniaków

Niedokrwistość wcześniaków występuje najczęściej między 4. a 8. tygodniem ich życia. Do czynników wpływających na wystąpienie niedokrwistości należy przede wszystkim niedobór

erytropoetyny. Istotnym czynnikiem jest konieczność częstego pobierania krwi do badań, a także niedostateczne zapasy żelaza w organizmie. Płód zaczyna gromadzić zapasy żelaza po 32. t.c. i mają mu one wystarczyć przez pierwsze 4–6 miesięcy życia po urodzeniu. U noworodków urodzonych przedwcześnie występuje deficyt żelaza i konieczna jest zatem suplementacja, nawet przy braku wykładników niedokrwistości w dawce profilaktycznej do 12 miesiąca życia [26].

I.2.9. Osteopenia

Osteopenia, czyli niedostateczna mineralizacja układu szkieletowego rozwija się w następstwie zmniejszonych zasobów wapnia i fosforu. Deficyty te mogą wynikać z urodzenia przedwcześnie, a także z niedostatecznej podaży wapnia i fosforu w żywieniu parenteralnym, a także enteralnym. Osteopenia występuje u ok. 20 – 30% noworodków urodzonych z masą ciała < 1500 g, w przypadku urodzeniowej masy ciała < 1000 g, odsetek ten wzrasta do 50–60%. Konieczne zatem jest monitorowanie gospodarki wapniowo-fosforanowej, czyli stężenia wapnia, fosforu, kreatyniny we krwi i moczu, aktywności fosfatazy alkalicznej, stężenia PTH oraz 25(OH)D [26,51–55].

I.3. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu

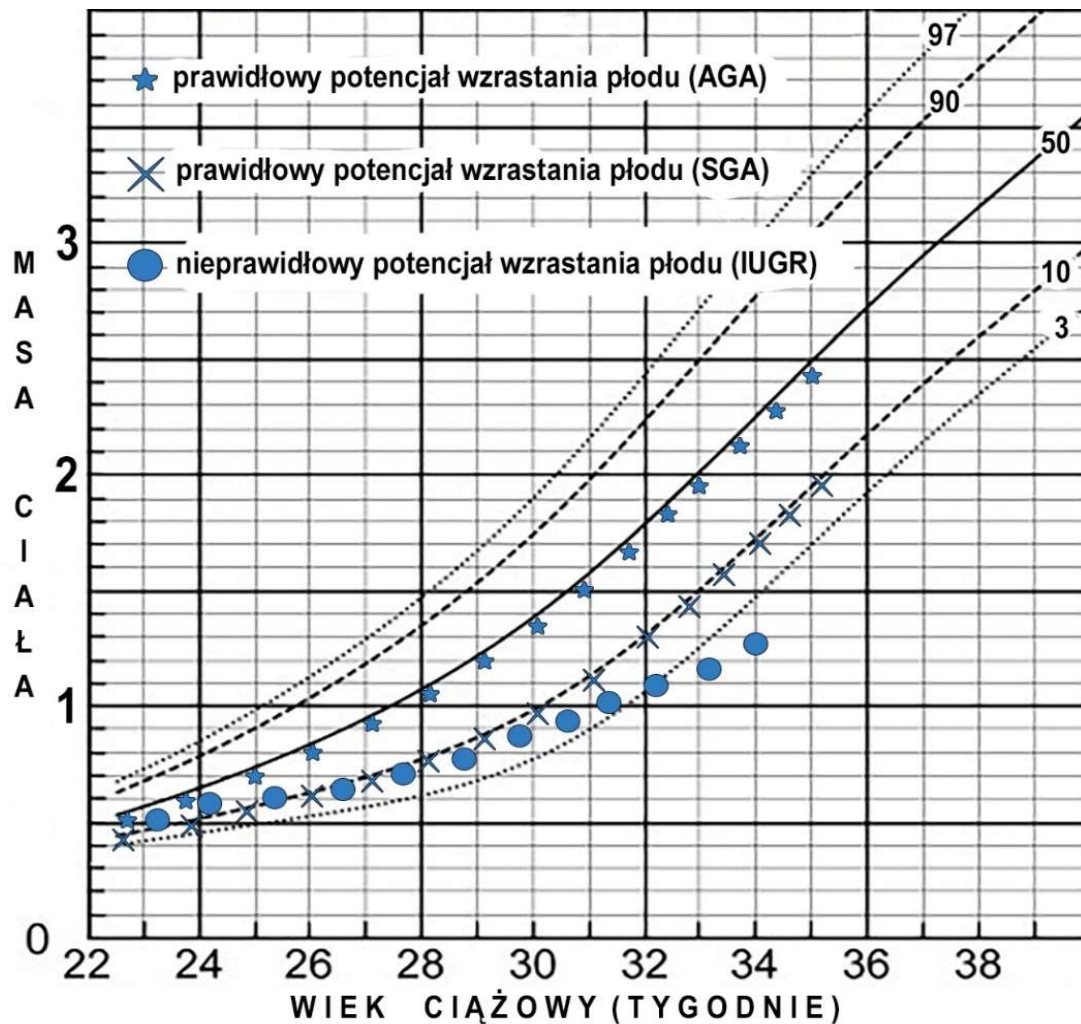
IUGR jest rozpoznawany, jeśli płód nie rośnie odpowiednio do genetycznie zaprogramowanych możliwości [56]. W celu klasyfikacji noworodków zbyt małych w stosunku do wieku płodowego używa się populacyjnych krzywych wzrastania wg Fenton, uwzględniających wiek postkonceptyjny [57]. Częstość występowania IUGR zależna jest od badanej populacji, w krajach rozwiniętych wynosi od 3-9%, w krajach rozwijających się wskaźnik ten sięga nawet 15 – 25% [58]. Odsetek ten może być jeszcze wyższy, ponieważ wiele dzieci rodzi się w domach w krajach, w których nie prowadzi się rejestru urodzeń pozaszpitalnych.

Coraz powszechniej w piśmiennictwie przeznaczonym dla położników spotyka się termin „płodowe ograniczenie wzrastania” (ang. *fetal growth restriction – FGR*).

W 2016 roku międzynarodowy zespół ekspertów posługując się metodą Delphi (ang. *Delphi method*) ujednotocił definicję FGR. Dotyczy ona płodów, które nie osiągnęły zaprogramowanej masy urodzeniowej, po wykluczeniu anomalii wrodzonych (zarówno we wczesnym, jak i późnym FGR) [19].

Noworodki, których masa ciała mieści się między 10. a 90. centylem, są określane jako odpowiednie do wieku płodowego (*ang. appropriate for gestation age – AGA*). Natomiast noworodki z masą ciała powyżej 90. centyla są określane jako duże w stosunku do wieku płodowego (*ang. large for gestation age – LGA*) [56].

Schemat wzrastania płodów przedstawiono na Rycinie 3.



Rycina 3. Warianty wzrastania płodów AGA, SGA, IUGR (grafika własna z wykorzystaniem siatek centylowych Fenton [57])

I.3.1. Wczesny i późny IUGR

Granicę rozpoznania tych postaci stanowi 32. tydzień ciąży.

- Wczesny IUGR

Hipotrofia o wczesnym początku stanowi 20–30% wszystkich postaci hipotrofii [5,17,56]. Najczęściej współistnieje m.in. z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym, paleniem tytoniu,

cukrzycą [17]. Zazwyczaj ma charakter symetryczny, a więc wszystkie wymiary płodu, nie tylko masa ciała, ale również długość i obwód głowy, są poniżej 10. centyla.

Niekorzystny czynnik sprawczy działa we wczesnym okresie ciąży, najczęściej w II trymestrze, kiedy rozwój płodu odbywa się przez hiperplazję komórek, czyli namnażanie. Zaburzenie procesu namnażania komórek prowadzi do zmniejszenia ich liczby, co utrudnia późniejsze nadrabianie zaległości w rozwoju narządów [56].

Rozwój wczesnego IUGR jest powolny, płód zatem adaptuje się do przewlekłego niedotlenienia i pogarszających się warunków odżywienia wewnątrzmacicznego. Płody z wczesnym początkiem niewydolności łożyska częściej rodzą się przedwcześnie i są obarczone większym ryzykiem zachorowalności i umieralności, wynikającej także z wcześniactwa.

Rozpoznanie wczesnego IUGR zwykle nie sprawia trudności, ale stanowi wyzwanie terapeutyczne. Każdy dzień płodu spędzony in utero zwiększa jego szanse na przeżycie o ok. 2%, a czynnikiem poprawiającym rokowanie jest również masa ciała > 500g [59].

- Późny IUGR

Hipotrofia o późnym początku stanowi 70–80% wszystkich postaci IUGR [5,17,56,60]. Czynnikiem sprawczym, który zaburza dostarczanie tlenu i substancji odżywczych, działa w późnym okresie ciąży, głównie w III trymestrze, kiedy wzrost płodu odbywa się w wyniku hipertrofii, czyli zwiększania wymiarów komórek. Ten mechanizm rozwoju hipotrofii płodu umożliwia nadrobienie zaległości po urodzeniu.

Późny IUGR zazwyczaj ma charakter asymetryczny, w najmniejszym stopniu dotyczy głowy dziecka. W asymetrycznym IUGR dochodzi do oszczędzania narządów najważniejszych dla życia, czyli mózgu, mięśnia sercowego i nadnerczy. Pozostałe narządy, w tym przewód pokarmowy, nerki, narząd krwiotwórczy, skóra i inne mogą być pozbawione wystarczającego przepływu krwi. Mechanizm ten powoduje obniżenie oporu w naczyniach mózgowych, co ułatwia perfuzję w obrębie mózgu przez zwiększony rzut serca.

Dysproporcję wymiarów ciała można również tłumaczyć odmienną dynamiką wzrastania wewnątrzmacicznego. Największy przyrost długości ciała płodu występuje około 20. t.c., czyli znacznie wcześniej niż szczyt przyrostu masy ciała. Jedną z przyczyn późnego IUGR jest stan przedrzucawkowy, który rozpoznawany jest w ok. 8% ciąż i zazwyczaj rozwija się po 20. t.c.[5,17].

W Tabeli 1 zestawiono cechy charakteryzujące wczesny i późny IUGR [16,17,20,56,61–64].

Tabela 1. Kryteria różnicujące wczesny i późny IUGR

Kryteria	Wczesny IUGR (symetryczny)	Późny IUGR (asymetryczny)
Okres wystąpienia	< 32. tygodnia ciąży	> 32. tygodnia ciąży
Częstość występowania	1–2% ciąży, 20–30% IUGR	3–5% ciąży, 70–80% IUGR
Etiologia	czynniki genetyczne, infekcje, czynniki teratogenne, nadużywanie alkoholu	nieprawidłowa funkcja macicy i łożyska, choroby matki, czynniki środowiskowe, ciąża wielopłodowa
Niewydolność łożyska	ciężka	łagodna
Przepływ w tętnicy pępowinowej	nieprawidłowy przy ok. 30–50 procentowym ograniczeniu funkcji łożyska	zazwyczaj prawidłowy, nieprawidłowy CPR (stosunek mózgowo-łożyskowy)
Związek ze stanem przedrzucawkowym	75%	10%
Hipoksja	niedojrzały płód, większa tolerancja na niedotlenienie, adaptacja systemowa	dojrzały płód, mniejsza tolerancja na niedotlenienie, centralizacja krążenia
Rokowanie w okresie ciąży	wysoka śmiertelność przed osiągnięciem dojrzałości	wyższe ryzyko zgonu w terminie porodu
Problem	leczenie	diagnoza
Patofizjologia	upośledzona hiperplazja komórek, zredukowana liczba komórek	upośledzona hipertrofia komórek, zredukowany rozmiar komórek
Różnica między obwodem głowy i klatki piersiowej	poniżej 3 cm	powyżej 3 cm
Antropometria	mała masa ciała, długość i obwód głowy	mała masa ciała, prawidłowa długość i prawidłowy obwód głowy
Indeks Ponderala	prawidłowy (> 2)	niski (< 2)
Główne problemy kliniczne	infekcje wrodzone, wady rozwojowe, zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych, niskorosłość	niedotlenienie okołoporodowe, MAS, hipoglikemia, policytomia, zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2
Rokowanie	złe	dobrze

I.3.2. Etiologia

Etiologia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu jest wieloczynnikowa. Wzrost płodu zależy od dostępności składników odżywczych od matki, czynników środowiskowych,

cech genetycznych, możliwości transferu składników odżywczych i tlenu z łożyska do płodu oraz od hormonalnej modulacji tych interakcji [59,63].

Większość autorów dzieli przyczyny IUGR na łożyskowe, matczyne oraz płodowe [16,21,22]. Podstawowe mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstaw tych przyczyn są różne, często ostatecznie prowadzą do upośledzenia perfuzji maciczno-łożyskowej i do niedostatecznego odżywiania płodu [15].

- Przyczyny matczyne

Jedną z najczęstszych przyczyn IUGR jest nadciśnienie tętnicze, które powoduje nieodwracalne zmiany w budowie naczyń łożyska oraz macicy [21].

Do rozwoju wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu mogą prowadzić również inne przewlekłe, związane z problemami naczyniowymi schorzenia u matki, takie jak zespół antyfosfolipidowy, nabyta trombofilia uwarunkowana immunologicznie, cukrzyca, zwłaszcza powikłana zmianami naczyniowymi (nefropatią i retinopatią) [15]. Także patologie układu oddechowego (astma oskrzelowa, sarkoidoza, gruźlica) oraz patologie układu sercowo-naczyniowego mogą upośledzać wzrost wewnątrzmaciczny płodu.

Do hipotrofii prowadzi również nieprawidłowe odżywianie matki, zarówno pod względem jakościowym, jak i ilościowym, może to wynikać ze złych warunków socjoekonomicznych lub też celowego ograniczania spożywanych posiłków [5,16,18,60].

Istotnym czynnikiem prowadzącym do ograniczenia wzrastania płodu jest palenie papierosów oraz używanie alkoholu i narkotyków przez matkę. Według przeglądu piśmiennictwa, wykonanego przez Szychtę i wsp., w Polsce aktywnie pali 20,8% kobiet w ciąży [65]. W badaniach Wierzejskiej i wsp., przeprowadzonych wśród 509 warszawskich kobiet, do kontynuowania palenia papierosów w czasie ciąży przyznało się 20,2%, z tego 8,6% paliło w pierwszym trymestrze, a 11,6% przez całą ciążę. Od jednego papierosa do dziesięciu sztuk dziennie wypalało w czasie ciąży 8% badanych kobiet, do dwudziestu sztuk dziennie – 2%, a jeden papieros w tygodniu lub rzadziej – 1,6% [66]. Jednak skala zjawiska jest trudna do oszacowania, gdyż wiele kobiet z obawy przed krytyką nie przyznaje się do palenia lub stara się minimalizować problem [64,67].

W ostatnich latach odnotowuje się także znaczny wzrost nadużywania alkoholu i narkotyków przez kobiety ciężarne, a używki te mogą upośledzać wchłanianie składników odżywczych. Nadużywanie alkoholu w ciąży grozi rozwojem Płodowego Zespołu Alkoholowego (ang. *Fetal Alcohol Syndrome* – *FAS*). Charakteryzuje się on ograniczonym wzrostem wewnątrzmacicznym, a także wadami rozwojowymi twarzy oraz uszkodzeniem ośrodkowego

układu nerwowego. Ryzyko SGA z powodu konsumpcji alkoholu wzrasta, nawet jeśli kobieta pije tylko jeden lub dwa drinki dziennie [65,66,68].

Kraje, w których odnotowuje się najwyższe spożycie alkoholu przez kobiety w ciąży, to Irlandia (60,4%), Białoruś (46,6%), Dania (45,8%). FAS najczęściej jest rozpoznawany w Republice Południowej Afryki (58,5 na 1000), Chorwacji (11,5 na 1000) oraz w Irlandii (8,9 na 1000) [62]. W Polsce FAS stwierdza się średnio u 3–5 dzieci na 1000 żywych urodzeń, w skali światowej 3-9/1000 urodzeń. [16,62].

- Przyczyny łożyskowe

Niewydolność łożyska jest najczęstszą patologią związaną z ograniczeniem wzrastania płodu [5,15]. Nieprawidłowości łożyska, takie jak przerwanie ciągłości, zawał, naczynek łożyska, łożysko dwupłatowe oraz naczynek kosmówki również mogą być przyczyną IUGR [68].

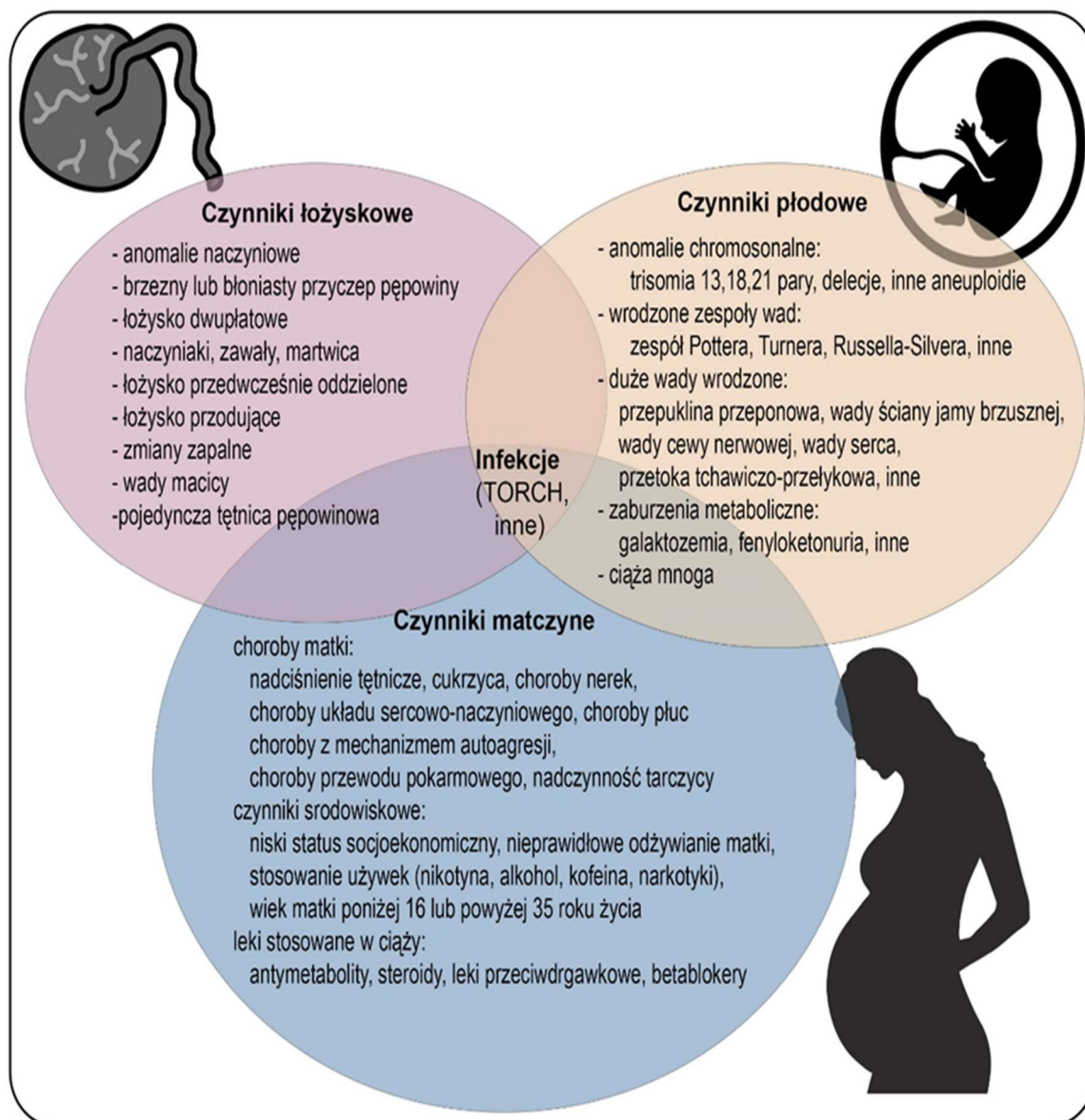
Na nieprawidłowy wzrost płodu mogą mieć wpływ również anomalie naczyniowe, np. brzeżny lub błoniasty przyczep pępowiny. Pojedyncza tętnica pępowinowa dotycząca 1% ciąż, stanowi niejednoznacznie potwierdzoną przyczynę upośledzonego wzrastania płodu [69].

- Przyczyny płodowe

Do IUGR mogą prowadzić zaburzenia genetyczne i strukturalne płodu. Jeżeli pierwotna przyczyna dotyczy płodu, zwykle stwierdza się nadmierny rozrost łożyska. Czynniki genetyczne stwierdza się w 2–5% przypadków IUGR [60]. Co najmniej 50% płodów z trisomią 13 lub 18 wykazuje cechy ograniczenia wzrastania płodu [15].

Kolejnym istotnym czynnikiem ograniczającym wewnątrzmaciczny wzrost płodu są infekcje wewnątrzmaciczne, które odpowiadają za około 5–10% wszystkich przypadków [70]. Najistotniejszym czynnikiem infekcyjnym na świecie jest malaria, kolejnym – zakażenia z grupy TORCH (toksoplazmoza, inne, różyczka, cytomegalia, wirus opryszczki) [16,70].

Ryzyko SGA w ciążach mnogich wynosi 25% dla ciąż bliźniaczych i 60% dla ciąż trojaczych i czworaczych [15]. Na Rycinie 4 przedstawiono główne przyczyny IUGR.



Rycina 4. Przyczyny IUGR (grafika własna)

- Podstawy endokrynologiczne

Wzrost płodu zależy od szeregu kluczowych hormonów anabolicznych macicy, trzustki, tarczycy, nadnerczy i przysadki mózgowej. Insulina oraz insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF-I i IGF-II), a także ich białka wiążące (IGFBP-3, IGFBP-1) są głównymi regulatorami wzrastania płodu. Obniżone stężenie we krwi pępowinowej insuliny, IGF-I, IGF-II, IGFBP-3 oraz podwyższone stężenie IGFBP-1 jest skorelowane z upośledzonym wewnątrzmacicznym wzrastaniem płodu [7,16,20].

Hipotyroksynemia u płodu prowadzi do zmniejszonego zużycia tlenu i utleniania glukozy, co wiąże się ze zmniejszonym zaopatrzeniem płodu w energię. Hormon wzrostu, który jest głównym hormonalnym regulatorem postnatalnego wzrostu, nie ma wyraźnego wpływu na

wzrost płodu. Glikokortykoidy nie wywierają istotnego wpływu na wzrost płodu, ale odgrywają ważną rolę w rozwoju i dojrzewaniu jego narządów. Efekty te obejmują dojrzewanie strukturalne pęcherzyków płucnych, indukcję wytwarzania i uwalniania surfaktantu, dojrzewanie strukturalne przewodu pokarmowego, zwiększoną ekspresję enzymów trawiennych, wzmożoną czynność nadnerczy, przejście z płodowej do dojrzałej syntezy hemoglobiny, dojrzewanie grasicy, wątroby i nerek oraz odkładanie glikogenu, glukoneogenezę, utlenianie kwasów tłuszczowych [16].

I.3.3. Diagnostyka przedporodowa

W przypadku rozpoznania nieprawidłowego wzrastania płodu, konieczne jest określenie jego przyczyny (współistniejące choroby u matki, zakażenia, aberracje chromosomalne, wady wrodzone, zmiany w łożysku, zaburzone przepływy w tętnicach macicznych) [6]. Bardzo ważne jest precyzyjne określenie wieku płodowego. W ciąży niskiego ryzyka ocena wzrastania płodu powinna być wykonywana w 20.–22. tygodniu, 28.–32. tygodniu i po 40. tygodniu. Wzrost płodu jest procesem dynamicznym, stąd przy podejrzeniu FGR konieczne jest monitorowanie przyrostu masy ciała płodu w odstępach 2–3 tygodniowych wg schematu zaproponowanego przez PTGiP [5,6].

Niewydolność łożyska jest główną przyczyną IUGR, stąd ocena funkcji tego narządu przy użyciu badania dopplerowskiego m.in. ocena przepływów w tętnicy pępowinowej (UA, umbilical artery) a także tętnicy środkowej mózgu (MCA, middle cerebral artery) i przewodu żylnego (DV, ductus venosus) jest podstawą postępowania [5]. Patologiczne zjawisko nieobecnego lub odwróconego przepływu późnorozkurczowego w UA wiąże się z ostrym niedotlenieniem płodu i często bezpośrednio poprzedza wystąpienie patologicznych cech zapisu kardiokokograficznego.

W późnym IUGR dochodzi do centralizacji krążenia w celu oszczędzania ważnych dla życia narządów (mózg, mięsień sercowy i nadnercza).

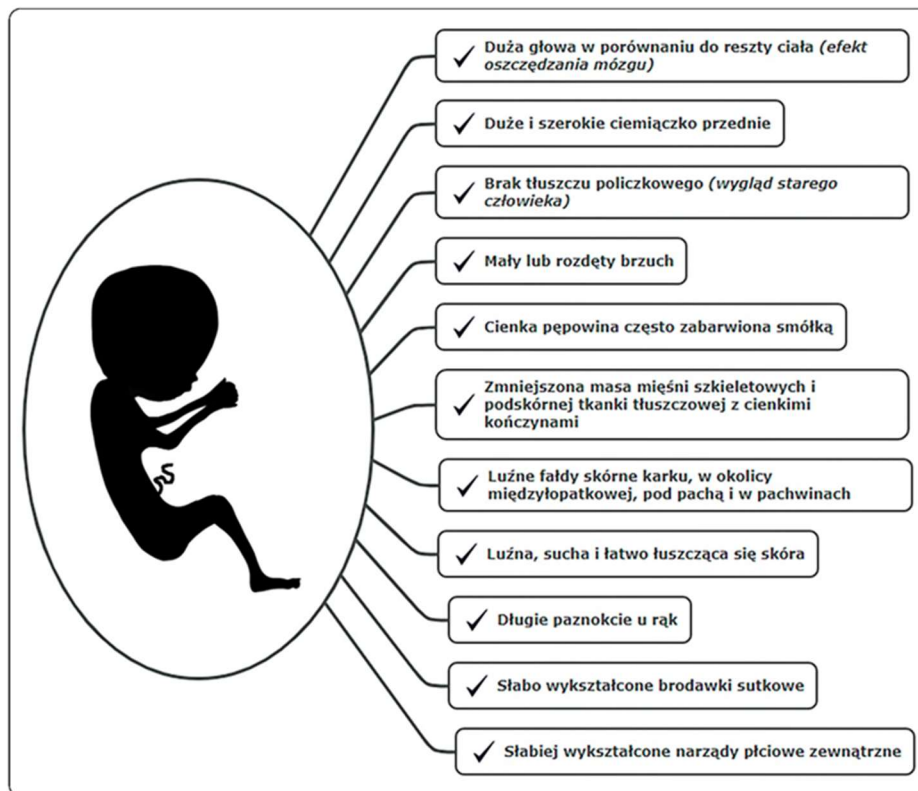
Do monitorowania dobrostanu płodu mogą być pomocne również markery biochemiczne oceniane we krwi matczynej. W przypadku IUGR dochodzi do obniżenia wartości łożyskowego czynnika wzrostu (*placental growth factor* – PIGF), białka PAPPA oraz wzrostu ilości rozpuszczalnego receptora VEGF. Obecnie jednak brak jest prostych komercyjnych testów diagnostycznych. Rozwój nowych technik analitycznych, w tym także biologii molekularnej, stwarza szansę na dostęp do wiarygodnych markerów [7,71]. Ocena FGR i decyzja o porodzie mają na celu uzyskanie optymalnej równowagi pomiędzy minimalizacją uszkodzenia lub śmiercią płodu a ryzykiem jatrogenego, przedwczesnego porodu.

I.3.4. Diagnostyka pourodzeniowa

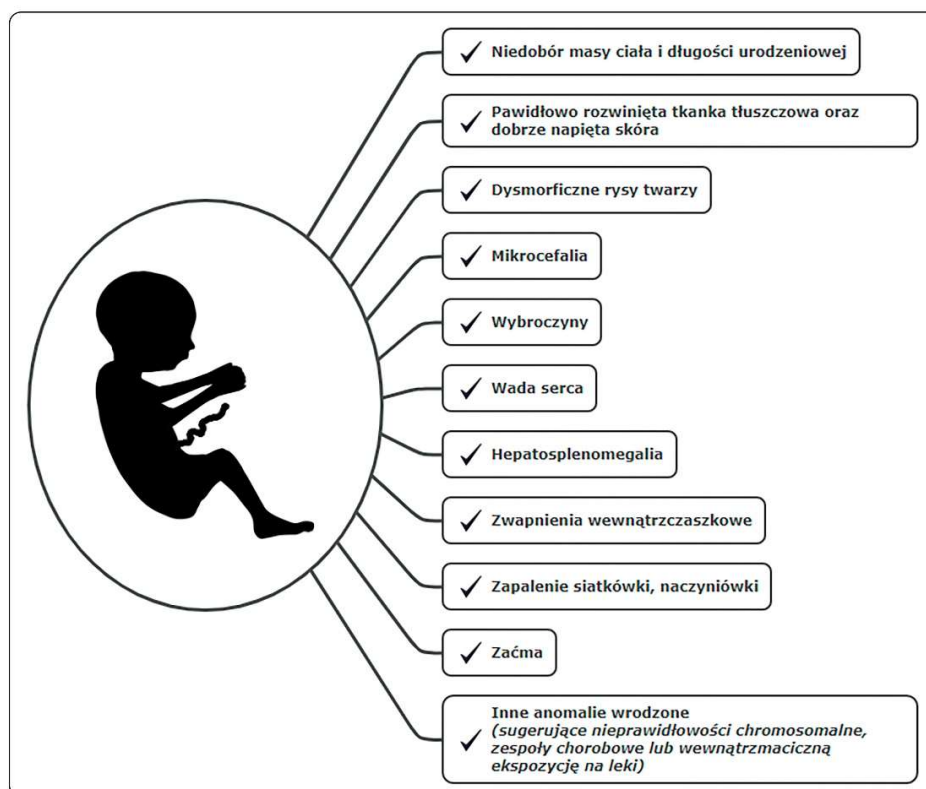
Pomiary antropometryczne obejmujące masę ciała, długość oraz obwód głowy, wykonane bezpośrednio po urodzeniu, umożliwiają kwalifikację noworodków z IUGR do grupy:

- proporcjonalnych (symetrycznych), tj. mających zmniejszoną masę ciała, długość oraz obwód głowy
- nieproporcjonalnych (asymetrycznych), u których stwierdza się deficyt masy ciała przy prawidłowej długości i prawidłowym obwodzie głowy [16].

Cechy charakterystyczne noworodków z IUGR, stwierdzone w badaniu przedmiotowym, przedstawiono na Rycinie 5 i Rycinie 6 [16,18].



Rycina 5. Noworodek z IUGR asymetrycznym (grafika własna)



Rycina 6. Noworodek z IUGR symetrycznym (grafika własna)

Do oceny rodzaju hipotrofii może być przydatny indeks antropometryczny, najczęściej używanym jest wskaźnik ponderalny Rohrera – $PI = \frac{\text{masa ciała (g)} \times 100}{(\text{długość (cm)})^3}$

PI > 2 świadczy o symetrycznej postaci IUGR, PI < 2 jest charakterystyczny dla asymetrycznej postaci IUGR [16].

Ponadto, IUGR może być oceniony jako umiarkowany, jeżeli masa ciała noworodka jest zawarta pomiędzy 3. a 10. centylem, oraz ciężki, jeśli masa ciała jest poniżej 3. centyla [16,20].

Noworodki z IUGR stanowią heterogenną grupę dzieci, ich zachorowalność zależy od czasu wystąpienia dysfunkcji łożyska, stopnia ograniczenia wzrostu, tygodnia ciąży w momencie urodzenia, a także nieprawidłowości chromosomalnych oraz zakażeń z grupy TORCH [59].

W badaniu klinicznym stwierdza się szereg nieprawidłowości oraz cechy niedożywienia, które są specyficzne dla określonego typu IUGR.

I.3.5. Wczesne powikłania IUGR

- Zamartwica urodzeniowa

Noworodki z cechami IUGR narażone są na przewlekłe niedotlenienie wewnątrzmaciczne. Dodatkowo, powikłania ciąży towarzyszące hipotrofii wewnątrzmacicznej, takie jak stan przedrzucawkowy/rzucawka, przedwczesne odklejenie łożyska, mogą dodatkowo prowadzić do zamartwicy urodzeniowej [20,72].

- Zaburzony metabolizm glukozy (hipoglikemia, hiperglikemia)

Główną przyczyną hipoglikemii u noworodków z IUGR są zmniejszone zapasy glikogenu w wątrobie i mięśniach szkieletowych oraz upośledzone procesy glikogenolizy i glukoneogenezy. Ponadto noworodki z IUGR mają niedostateczne zapasy tłuszczu, a także problem ze skutecznym utlenianiem wolnych kwasów tłuszczowych i trójglicerydów [16,56]. Hiperglikemia u noworodków z IUGR może wynikać z niskiej produkcji insuliny, wtórnie do upośledzonej funkcji trzustki, jak również z oporności na insulinę oraz zwiększonego poziomu glukagonu i epinefryny [16].

- Hipokalcemia

Wynika ze zmniejszonego transferu wapnia in-utero, z niedojrzałości przytarczyc a także jest wtórnym następstwem hipofosfatemii wywołanej przewlekłym niedotlenieniem [16].

- Termoregulacja

Mniejsze rezerwy podskórnej tkanki tłuszczowej, w tym brunatnej tkanki tłuszczowej, ograniczają termogenezę bezdrzeniową. Duża głowa i zwiększona powierzchnia ciała w stosunku do masy ciała dodatkowo utrudniają utrzymanie prawidłowej temperatury ciała [16,56].

- Podatność na infekcje

W grupie dzieci z cechami IUGR obserwuje się niższy poziom gamma-globulin w porównaniu z noworodkami odpowiednimi do wieku płodowego (*AGA–appropriate for gestation age*). Zarówno u noworodków z IUGR, jak i na modelach zwierzęcych z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania wykazano zanik grasicy, upośledzenie odporności komórkowej oraz zmniejszenie liczby limfocytów B i T. Ponadto u noworodków urodzonych przez matki w stanie przedrzucawkowym częściej występuje neutropenia [16,56,73].

- Polycytemia

Dotyczy głównie noworodków z późną postacią IUGR. Przewlekłe niedotlenienie płodu powoduje zwiększoną produkcję i uwalnianie erytropoetyny przez nerki płodu, co przyczynia się do nadmiernej produkcji krwinek czerwonych. Polycytemia zwiększa ryzyko rozwoju hipoglikemii, hiperbilirubinemii i martwiczego zapalenia jelit [16,56].

- Zaburzenia krzepnięcia

Przewlekłe niedotlenienie wewnątrzmaciczne może prowadzić do dysfunkcji wątroby i do upośledzonej produkcji czynników krzepnięcia, głównie zależnych od witaminy K a także do małopłytkowości [16,56].

- Dysfunkcja układu sercowo-naczyniowego

Niewydolność łożyska wiąże się z wysokim oporem w naczyniach łożyskowych, co prowadzi do zwiększonego obciążenia następczego serca płodu, a to w efekcie powoduje jego przerost i zmniejszoną podatność komórek [20]. Serce ulega przebudowie w sposób podobny do tego, jaki obserwuje się w kardiomiopatii rozstrzeniowej. W następstwie tego po urodzeniu u noworodków z IUGR stwierdza się zwiększone stężenie peptydu B-natriuretycznego [74]. Wykazano, że serce noworodka z IUGR ma krótsze sarkomery, co przyczynia się do zmniejszonej siły skurczu.

Przewlekła hipoksja prowadzi również do zmian w układzie naczyniowym. Ograniczenie wzrostu płodu w połowie ciąży zbiega się z okresem największej produkcji elastyny w naczyniach. Dochodzi do remodelingu naczyń, mniejsza zawartość elastyny zastępowana jest przez kolagen [75]. W konsekwencji naczynia dziecka z IUGR stają się sztywne [20]. Zmiany powstałe w sercu można zaobserwować po urodzeniu w badaniu echokardiograficznym, w którym stwierdza się bardziej kulisty kształt serca, zwiększoną grubość przegrody międzykomorowej, ściany lewej komory a także upośledzoną funkcję rozkurczową serca [20,76].

- Przetrwale nadciśnienie płucne (ang. *persistent pulmonary hypertension of newborn* – PPHN)

Fizjologiczne nadciśnienie płucne u noworodków z IUGR utrzymuje się po urodzeniu jako następstwo działania niekorzystnych czynników w życiu płodowym. Zjawisko to zwane przetrwiałym nadciśnieniem płucnym prowadzi do hipoksemicznej niewydolności

oddechowej [77]. W analizie tkanek post mortem wykazano, że noworodki z nadciśnieniem płucnym miały zmniejszoną powierzchnię naczyń płucnych ze zwiększonym umięśnieniem dystalnych odcinków tych naczyń [78]. Dane te sugerują na związek PPHN z wcześniejszą przebudową naczyń krwionośnych u przewlekle niedotlenionych płodów, co skutkuje upośledzoną kontrolą napięcia naczyń w krążeniu płucnym po urodzeniu. PPHN może być wtórny do innych współistniejących problemów takich jak niedotlenienie, MAS, polycytemia, hipotermia, hipoglikemia, hipokalcemia, sepsa [75].

- Zespół aspiracji smółki (ang. *meconium aspiration syndrome* – MAS)

MAS jest zespołem zaburzeń oddychania związanym z przedostaniem się smółki do dróg oddechowych. Płód oddaje smółkę do płynu owodniowego najczęściej w wyniku niedotlenienia lub zakażenia. Niedotlenienie dodatkowo stymuluje ruchy oddechowe płodu, w wyniku których smółka dostaje się do tchawicy i oskrzeli. Obecność smółki w drogach oddechowych upośledza ich drożność, prowadzi do powstania ognisk niedodmy, uszkadza pęcherzyki płucne oraz inaktywuje surfaktant prowadząc do chemicznego zapalenia płuc. W konsekwencji dochodzi do zwężenia naczyń płucnych i rozwoju PPHN [79,80].

- Zespół Zaburzeń Oddychania

Potwierdzono, że przewlekle niedotlenienie związane z IUGR przerywa prawidłowy rozwój płuc i zwiększa ryzyko krótko- i długoterminowej niewydolności oddechowej. Przewlekła hipoksja upośledza rozwój naczyń płucnych, a także strukturę płuc. Udowodniono na modelach zwierzęcych, iż przewlekle niedotlenienie upośledza również produkcję surfaktantu [81]. Wśród noworodków z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania częstość występowania RDS jest porównywalna z noworodkami AGA [82].

- Dysplazja oskrzelowo-płucna

BPD jest chorobą wieloczynnikową, na jej występowanie wpływ ma nieprawidłowy rozwój płuc in utero a także ich uszkodzenie wywołane wolnymi rodnikami tlenowymi. Przewlekła hipoksemia u noworodków z IUGR zaburza angiogenezę, prowadzi do proliferacji mięśni gładkich i fibroblastów, naczynia stają się grubsze i sztywniejsze, co wydaje się być cechą patogenną w BPD. Ryzyko dysplazji jest większe, gdy IUGR i poród przedwczesny współwystępują [83].

- Zaburzenia ze strony układu nerwowego

Na podstawie badania MRI mózgu płodu wykazano zmniejszoną objętość mózgu, zmienione bruzdowanie kory [84]. Po urodzeniu na podstawie badania MRI wykazano zmniejszoną objętość istoty szarej, hipokampa i zwojów podstawy w porównaniu do noworodków AGA [85]. W badaniu usg przeziemiączkowym często obserwuje się podwyższony przepływ mózgowy przez kilka pierwszych dni po urodzeniu. Zwiększony przepływ może potęgować stres oksydacyjny i być przyczyną dalszych uszkodzeń neurologicznych [86].

- Retinopatia wcześniacza

Noworodki z cechami wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania są narażone na zwiększone ryzyko rozwoju ROP. Ta grupa dzieci w porównaniu do noworodków AGA wymaga intensywniejszej i dłuższej opieki szpitalnej, a więc częściej dotknięta jest m.in. hiperoksją, hipoksją, sepsą, które zwiększają prawdopodobieństwo rozwoju ROP [16]. Zaobserwowano, że 3. i 4. stopień ROP u noworodków z IUGR wystąpił znacznie później niż u noworodków AGA, co jest sygnałem do dłuższej obserwacji tej grupy dzieci po terminie porodu. Dodatkowym czynnikiem predykcyjnym ROP jest niedostateczny przyrost masy ciała po urodzeniu [87].

- Martwicze zapalenie jelit

Noworodki z IUGR są w grupie zwiększonego ryzyka nietolerancji pokarmu, trudności w karmieniu oraz rozwoju NEC. Przewlekłe niedotlenienie płodu in utero i późniejsza sercowo-naczyniowa redystrybucja przepływu krwi z dala od przewodu pokarmowego stanowią czynniki ryzyka niedostatecznego rozwoju jelit. Noworodki z IUGR, zwłaszcza z nieprawidłowym przepływem w tętnicy pępowinowej przed urodzeniem, wykazują większą nietolerancję pokarmową w porównaniu z ich dobrze rozwijającymi się rówieśnikami [16,56].

- Osteopenia

U noworodków z nieprawidłowym rozwojem wewnątrzmacicznym częściej dochodzi do rozwoju osteopenii. Przyczyną tego są m.in. niedostateczne zasoby wapnia i fosforu z uwagi na upośledzony transport tych pierwiastków przez łożysko. Osteopenia może również wynikać z niedostatecznej podaży tych pierwiastków w żywieniu noworodków po urodzeniu. Objawy kliniczne osteopenii związane są głównie z układem kostnym i pojawiają się zwykle w 6–12 tygodniu życia [51,54].

I.3.6. Umieralność

Noworodki z IUGR, zarówno wcześniaki jak i noworodki urodzone o czasie, mają zwiększone ryzyko umieralności okołoporodowej, które w tej grupie dzieci jest 12-krotnie wyższe w porównaniu do noworodków AGA [56]. Wykazano, że ok. 50% noworodków, które urodziły się martwe, było małe w stosunku do wieku płodowego [20]. Największą umieralność odnotowuje się u wcześniaków z IUGR, u których w badaniu dopplerowskim obserwowano nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej. Patologiczne zjawisko nieobecnego lub odwróconego przepływu późnorozkurczowego w UA wiąże się z ostrym niedotlenieniem płodu i jest sygnałem bezpośredniego zagrożenia jego życia [88].

I.3.7. Późne następstwa w okresie dzieciństwa i dorosłości

- Zaburzenia wzrastania

Około 13% dzieci, u których stwierdzano IUGR w okresie noworodkowym (głównie postacią wczesną) nie osiąga wzrostu > 3 centyla w ciągu pierwszych 2–4 lat życia. Około 22% niskich dorosłych urodziło się z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania [89].

Pourodziowe „doganianie” wzrastania (*catch up growth*) występuje u 87% dzieci i związane jest przede wszystkim z późną postacią IUGR [89]. Proces doganiania wzrastania rozpoczyna się już ok. 4–6 tygodnia życia i jest szczególnie nasilony w pierwszych 2 latach życia. U części dzieci proces ten niestety prowadzi do wystąpienia otyłości w późniejszym okresie życia [90].

- Zaburzenia neurorozwojowe

Niemowlęta z IUGR narażone są na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych w dzieciństwie. Wśród dzieci w wieku szkolnym, u których w wywiadzie stwierdzany był IUGR, częściej obserwuje się obniżone umiejętności motoryczne, poznawcze, pamięciowe jak również dysfunkcje neuropsychologiczne obejmujące słabą uwagę, nadpobudliwość i zmienny nastrój [20]. Ponad 40% dzieci z porażeniem mózgowym urodziło się z małą masę ciała i/lub przedwcześnie [91]. Ryzyko porażenia mózgowego jest 30-krotnie wyższe u dzieci dotkniętych ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego, w porównaniu z dziećmi urodzonymi z masą ciała odpowiednią do wieku płodowego i narasta wraz z pogłębianiem się IUGR [92]. Wykazano również korelację IQ z obwodem głowy i wzrostem w wieku dorosłym. Osoby, które przy urodzeniu miały obwód głowy < -2 SDS (*Standard Deviation Scores – Wskaźnik*

Odchylenia Standardowego) i wzrost w wieku dorosłym < -2 SDS, miały niższe wyniki IQ [93].

- Zaburzenia metaboliczne

Wykazano, iż upośledzony wzrost wewnątrzmaciczny prowadzi do licznych problemów metabolicznych, m.in. insulinooporności, hiperinsulinemii, upośledzonej tolerancji glukozy, cukrzycy typu 2 oraz dyslipidemii. Z zespołem metabolicznym wiąże się również miażdżyca oraz tłuszczeniowa choroba wątroby [56].

- Przedwczesne dojrzewanie płciowe

Ryzyko przedwczesnego dojrzewania dotyczy dziewcząt urodzonych z IUGR, zwłaszcza tych, które wyrównują niedobór wzrostu (ang. *catch up growth*) [56].

Chłopcy dojrzewają prawidłowo, ale obserwuje się w tej grupie dzieci częstsze występowanie spodziectwa i wnętrostwa [56,94].

- Choroby układu sercowo-naczyniowego

Wykazano, że przebudowa serca i naczyń krwionośnych in utero (opisane powyżej w części „Dysfunkcja układu sercowo-naczyniowego”) u noworodków z IUGR jest powodem chorób układu sercowo-naczyniowego w wieku dorosłym.

Już w latach 90-tych XX wieku Barker i wsp. opisali związek między masą urodzeniową poniżej 10. centyla a późniejszym rozwojem nadciśnienia, hipercholesterolemii, choroby wieńcowej, upośledzonej tolerancji glukozy oraz cukrzycy.

Dzieci z IUGR często rodzą się przedwcześnie, a przedwczesny poród również jest związany z niekorzystnym wpływem na rozwijający się układ sercowo-naczyniowy, stąd istnieją trudności w ustaleniu źródła powstania tych problemów [20,79].

- Przewlekła choroba nerek

Ochrona narządów istotnych dla życia (serce, mózg, nadnercza) w przebiegu IUGR prowadzi do upośledzenia rozwoju innych narządów, w tym nerek. Wynikiem tego jest zmniejszona liczba nefronów, co predysponuje do albuminurii i ryzyka przewlekłej choroby nerek oraz nadciśnienia tętniczego. Zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2 wtórnie mogą również powodować powikłania nerkowe. [56].

Zestawienie spotykanych problemów związanych z IUGR przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. *Problemy związane z IUGR*

Okres życia	Problemy układu sercowo-naczyniowego	Problemy układu oddechowego	Problemy neurologiczne	Inne
Okres noworodkowy	<ul style="list-style-type: none"> • hipotensja • PPHN • zmiany strukturalne serca • sztywność naczyń 	<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność oddechowa wymagająca wsparcia i tlenoterapii • MAS • krwawienie z płuc • BPD 	<ul style="list-style-type: none"> • niedotlenienie okołoporodowe • IVH • PVL • zmiany w MRI w istocie białej i szarej • nieprawidłowości w zapisie EEG 	<ul style="list-style-type: none"> • hipoglikemia • hiperglikemia • hipokalcemia • hipotermia • neutropenia • sepsa • żółtaczką • policytomia • zaburzenia krzepnięcia • nietolerancja żywienia • NEC • uszkodzenie nerek • ROP • osteopenia • przedłużony pobyt w OITN
Okres dzieciństwa i dorosłości	<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze • choroba niedokrwienna serca • miażdżyca • udar mózgu 	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła niewydolność oddechowa • nadmierna reaktywność dróg oddechowych 	<ul style="list-style-type: none"> • obniżone umiejętności motoryczne, poznawcze, pamięciowe • problemy w zachowaniu, nadpobudliwość, trudności w koncentracji, zmienny nastrój • trudności w nauce • mózgowo porażenie dziecięce • problemy ze zdrowiem psychicznym 	<ul style="list-style-type: none"> • niskorosłość • otyłość • osteoporoza • cukrzyca • przewlekłe choroby nerek • przedwczesne dojrzewanie płciowe • wnetrostwo, spodziectwo • zespół policystycznych jajników • nowotwory • skrócenie czasu życia

II. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Zakres informacji i danych dotyczących noworodków SGA w literaturze anglojęzycznej jest szeroki, jednak w polskim piśmiennictwie jest ich niewiele, stąd celem pracy była analiza skali problemów w tej grupy dzieci.

Mimo postępu jaki dokonał się w neonatologii, trudno jest jednoznacznie stwierdzić czego możemy się spodziewać w okresie pourodzeniowym u skrajnych wcześniaków z ograniczeniem wewnątrzmacicznego wzrastania. Zarówno skrajne wcześniactwo, jak i IUGR, prowadzą do licznych powikłań w okresie pourodzeniowym.

W pracy podjęto próbę określenia następstw wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu, co jest szczególnie istotne z punktu widzenia nie tylko naukowego, ale głównie praktycznego, może bowiem pomóc w ustaleniu dalszych kierunków postępowania klinicznego w tej grupie dzieci.

Głównym celem pracy jest ocena wpływu wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu na wczesne powikłania skrajnego wcześniactwa.

Wyodrębniono następujące cele szczegółowe:

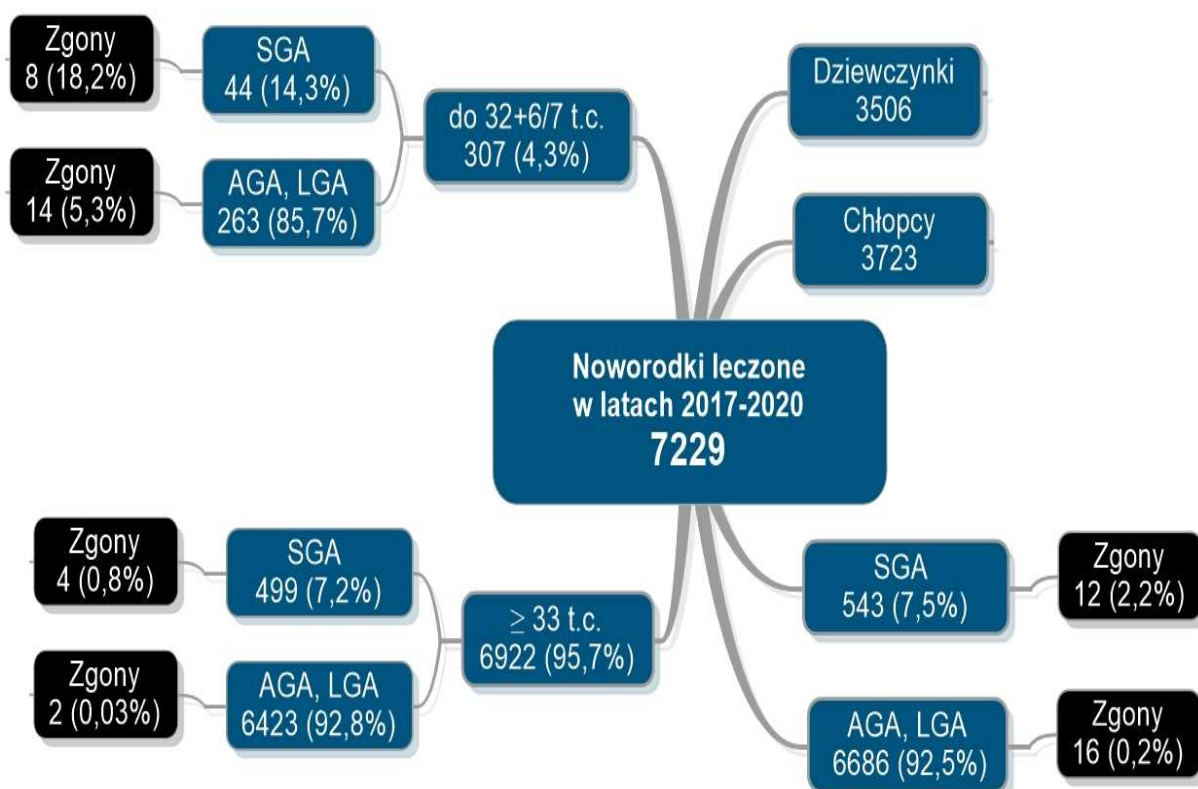
- Ocenę wpływu czynników związanych z przebiegiem ciąży na ograniczony wewnątrzmaciczny wzrost płodu;
- Analizę wpływu czynności prewencyjnych stosowanych u kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym (steroidoterapia, neuroprotekcja) na zachorowalność noworodków z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu;
- Ocenę wpływu wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu na zachorowalność i umieralność noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie;
- Analizę przebiegu hospitalizacji noworodków z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu;
- Ocenę wpływu urodzeniowej masy ciała i wieku płodowego na zachorowalność i umieralność w tej grupie noworodków.

III. MATERIAŁ I METODY

III.1. Dane ogólne

W pracy dokonano retrospektywnej analizy danych pobranych z systemu informatycznego szpitala oraz dokumentacji papierowej noworodków i ich matek hospitalizowanych w okresie od 2017-01-01 do 2020-12-31. Na jej przeprowadzenie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr KB–257/2021. Wszystkie zebrane dane zostały zanonimizowane.

W analizowanym okresie łącznie leczono 7229 noworodków (urodzonych w Szpitalu Uniwersyteckim w Zielonej Górze oraz przetransportowanych z innych ośrodków), w tym 3506 dziewczynek i 3723 chłopców. W całej populacji wyodrębniono 543 noworodki SGA, co stanowi 7,5% wszystkich hospitalizowanych w tym okresie. Do badania zakwalifikowano 307 pacjentów urodzonych między 22+1/7 a 32+6/7 tygodniem ciąży, z których 44 były noworodkami SGA. Wśród dzieci urodzonych powyżej 32+6/7 t.c. odnotowano 499 noworodki SGA. Na Rycinie 7 przedstawiono całą populację noworodków urodzonych/przyjętych w Klinicznym Oddziale Neonatologii w Zielonej Górze w latach 2017–2020.



Rycina 7. Noworodki leczone w latach 2017–2020

III.2. Kryteria doboru

Zakwalifikowano do badania noworodki zgodnie z poniżej przedstawionymi kryteriami włączenia i wyłączenia.

III.2.1. Kryteria doboru do grupy badanej

- Kryteria włączenia:
 1. noworodki urodzone w latach 2017–2020 w Klinicznym Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze oraz przyjęte z innych ośrodków (przywiezione transportem N);
 2. urodzone między 22+1/7 t.c. a 32+6/7 t.c. z masą ciała < 10. centyla wg siatek centylowych Fenton.
- Kryteria wyłączenia:
 1. wady letalne;
 2. zgon w 1. dobie życia;
 3. przekazanie do innego szpitala w pierwszej dobie życia.

III.2.2. Kryteria doboru do grupy kontrolnej

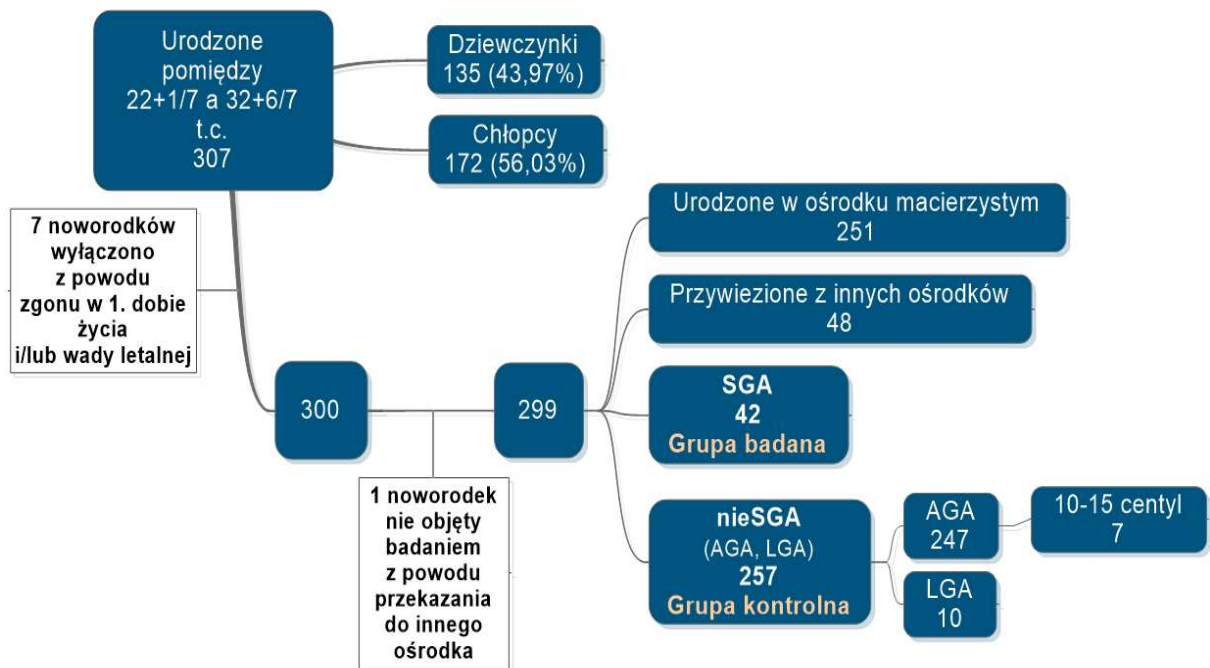
- Kryteria włączenia:
 1. noworodki urodzone w latach 2017–2020 w Klinicznym Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze oraz przyjęte z innych ośrodków (przywiezione transportem N);
 2. urodzone między 22+1/7 t.c. a 32+6/7 t.c. z masą ciała \geq 10. centyla wg siatek centylowych Fenton.
- Kryteria wyłączenia:
 1. wady letalne;
 2. zgon w 1. dobie życia;
 3. przekazanie do innego szpitala w pierwszej dobie życia.

Do badania zakwalifikowano 307 noworodków (135 dziewczynek – 44% i 172 chłopców – 56%). Wyłączono osiem noworodków, w tym siedem z powodu wady letalnej/zgonu w 1.d.ż. oraz jednego noworodka z powodu przekazania do innego ośrodka.

Ostatecznie do analizy włączono 299 noworodków, w tym grupę badaną stanowiło 42 noworodki SGA, natomiast grupę kontrolną 257 noworodków AGA i LGA. Grupę badaną

określono jako SGA, zakładając, że mogą znajdować się w niej również noworodki konstytucjonalnie małe (retrospektywny charakter pracy utrudnia precyzyjne wyodrębnienie noworodków z IUGR). Dla grupy kontrolnej AGA i LGA w pracy przyjęto określenie „nieSGA”. Rozważano analizę grupy noworodków z urodzeniową masą ciała w przedziale 10.-15. centyl, jednak ze względu na małą liczebność ($n = 7$) odstąpiono od niej.

Proces kwalifikacji pacjentów przedstawiono na Rycinie 8.



Rycina 8. Proces kwalifikacji noworodków do badania

III.3. Zastosowane metody badawcze

Analizowano powikłania matczyne:

- nadciśnienie tętnicze u matki definiowano jako ciśnienie krwi $> 140/90$ mmHg
 - nadciśnienie przewlekłe rozpoznawano, jeśli wymagało leczenia przed zajściem w ciążę lub rozpoczęło się przed 20 t.c.;
 - nadciśnienie indukowane ciążą rozpoznawano, jeśli rozpoczęło się po 20.t.c.
- stan przedrzucawkowy rozpoznawano, jeśli oprócz nadciśnienia tętniczego stwierdzano białkomocz $> 0,3\text{g/l}$ w 24-godzinnej zbiórce moczu;
- cukrzycę ciążową rozpoznawano przy wartościach glikemii na czczo ≥ 126 mg/dl lub glikemii w 2. godz. po obciążeniu doustnym 75 g glukozy ≥ 200 mg/dl
 - GDM1 – stabilizacja glikemii możliwa za pomocą diety;
 - GDM2 – do stabilizacji glikemii konieczna podaż insuliny;
 - PGDM – cukrzyca przedciążowa typu 1. lub typu 2.;
- małowodzie oceniono za pomocą badania ultrasonograficznego, poprzez pomiar wielkości kieszonki płynowej bez elementów płodu i pępowiny w czterech kwadrantach macicy. Suma uzyskanych wyników wyrażona w centymetrach stanowiła wartość indeksu płynu owodniowego. AFI poniżej 5 uznano za małowodzie. Nie uwzględniono w analizie zmniejszonej ilości płynu owodniowego wynikającego z PROM;
- infekcję u matki rozpoznawano przy dodatnich posiewach mikrobiologicznych oraz dodatnich wykładnikach zapalnych (CRP > 10 , PCT > 2);
- zakażenia atypowe u matki rozpoznawano na podstawie dodatniego posiewu w kierunku: *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*
- zakażenia z grupy TORCH rozpoznawano na podstawie stwierdzenia u matki lub noworodka zakażeń typowych dla tego zespołu;
- powikłania ze strony łożyska rozpoznawano, jeśli stwierdzano: przerwanie ciągłości, zawał, naczyniaki łożyska, łożysko dwupłatowe, naczyniaki kosmówki, anomalie naczyniowe (brzeżny lub błoniasty przyczep pępowiny, pojedynczą tętnicę pępowinową), łożysko przodujące oraz przedwcześnie oddzielone;
- PROM podzielono w zależności od czasu odpływania płynu owodniowego:
 - powyżej 18 godzin przed porodem;
 - poniżej 18 godzin przed porodem;

Oceniano powikłania okresu noworodkowego:

- ZZO rozpoznawano na podstawie:
 - kryteriów klinicznych (przyspieszenie oddechu $> 60/\text{min}$ lub spowolnienie rytmu oddychania, poruszanie skrzydełkami nosa, postękiwanie, wciąganie międzyżebry);
 - kryteriów gazometrycznych (hipoksemia $P_{O_2} < 50 \text{ mmHg}$, hiperkapnia $p_{CO_2} > 45$, kwasica);
 - obrazu radiologicznego płuc (drobne ziarnistości, na całej powierzchni płuc oraz bronchogram powietrzny).
- Zapalenie płuc rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych oraz obrazu radiologicznego płuc
- PDA istotny hemodynamicznie rozpoznawano w badaniu echokardiograficznym na podstawie spełnienia następujących kryteriów:
 - iloraz średnicy przewodu DA mierzony w najwęższym miejscu i masy ciała $\geq 1,4 \text{ (mm/kg)}$;
 - PDA/LPA – iloraz średnicy przewodu DA w najwęższym miejscu i średnicy lewej tętnicy płucnej (LPA) $> 0,5$;
 - LA/Ao – iloraz wymiaru przednio-tylnego lewego przedsionka i opuszki aorty $> 1,4$;
 - wsteczny przepływ w fazie rozkurczowej w tętnicy przedniej mózgu, tętnicach nerkowych, pniu trzewnym lub tętnicy kręzkowej;
- krwawienie do- i okołokomorowe rozpoznawano na podstawie regularnie wykonywanych badań przeciemiennych. W analizie uwzględniono IVH III i IV stopnia oraz wodogłowie pokrwotoczne;
- martwicze zapalenie jelit stwierdzano na podstawie:
 - objawów klinicznych;
 - zdjęcia rentgenowskiego jamy brzusznej w projekcji A-P i bocznej (rozdzęcie jelit, pneumatoza jelit, obecność płynu w jamie otrzewnej, obecność gazu w układzie żyły wrotnej, obecność powietrza w jamie otrzewnej);
 - badania ultrasonograficznego (obecność gazów w ścianie jelit i wątrobie, płyn w jamie otrzewnej);

- w analizie, NEC podzielono na wymagający zabiegu operacyjnego (stopień IIIb wg klasyfikacji Bella) oraz niewymagający zabiegu operacyjnego (stopień IIa, IIb, IIIa wg klasyfikacji Bella);
- niewydolność krążenia rozpoznawano na podstawie:
 - hipotensji w pierwszych dobach życia, przy wartości średniego ciśnienie krwi MAP < 30 mmHg, ew. MAP niższe niż tydzień ciąży, w którym urodził się noworodek;
 - objawów klinicznych (zaburzona perfuzja obwodowa, kwasica metaboliczna, zmniejszona diureza);
- dysplazję oskrzelowo-płucną rozpoznawano na podstawie konieczności stosowania tlenoterapii w 28. d.ż. oraz w 36. t.c. PMA;
- zakażenie u noworodka rozpoznawano na podstawie:
 - objawów klinicznych (obniżona aktywność lub niepokój, zaburzenia termoregulacji, opóźniony powrót włósczkowy > 3 sekundy, bezdechy, zaburzenia oddychania, tachykardia, hipotensja, oliguria, anuria);
 - odchyłeń w badaniach laboratoryjnych wykonanych po 6. godzinie życia: leukopenia < 5000, współczynnik I:T (stosunek form niedojrzałych do całkowitej liczby neutrofilii) > 0.2, białko c-reaktywne > 5 mg/l, prokalcytonina - przyjęte normy dla 6-12 godzina życia - do 8 ng/dl, 12-18 godzina życia - do 15 ng/dl, 18-30 godzina życia - do 21 ng/dl, 30-36 godzina życia - do 15 ng/dl, 36-42 godzina życia - do 8 ng/dl, 42-48 godzina życia do - 2 ng/dl);
 - dodatniego wyniku badania bakteriologicznego;
- PPHN rozpoznawano w badaniu echokardiograficznym na podstawie spełnienia następujących kryteriów:
 - podwyższona wartość ciśnienia w tętnicy płucnej mierzona z niedomykalności zastawki trójdzielnej z wykorzystaniem prawa Bernoulliego;
 - dwukierunkowy lub prawo-lewy przeciek przez otwór owalny oraz przewod tętniczy;
 - płaska przegroda międzykomorowa lub wychylona na lewo;
 - skrócony czas akceleracji;
- odmę opłucnową rozpoznawano na podstawie:

- objawów klinicznych (sinica, asymetria klatki piersiowej z uwypukleniem strony zajętej przez odmě, przesunięcie uderzenia koniuszkowego, ściszony lub niesłyszalny szmer oddechowy po stronie odmy);
- obrazu rentgenowskiego klatki piersiowej A-P (przejaśnienie klatki piersiowej po stronie odmy, oddzielenie opłucnej ściennej od trzewnej, przesunięcie śródpiersia na stronę zdrową);
- diafanoskopii – wykorzystywano diafanoskop firmy Astodia;
- retinopatię wcześniaków stwierdzano na podstawie regularnie wykonywanych badań okulistycznych. Badanie przeprowadzono po rozszerzeniu źrenic na 45 minut przed badaniem w odstępach 15-minutowych (podawano dospojówkowo 0,5% tropikamid oraz 2,5% fenylefrynę). Badanie wykonywano w oftalmoskopie Omega 500, przy użyciu wziernika pośredniego Fisona i soczewki 28D. W analizie uwzględniono ROP wymagający leczenia (Lucentis, laseroterapia) [50];
- hipoglikemię rozpoznawano przy wartości glikemii < 40 mg/dl;
- hiperglikemię rozpoznawano przy wartości glikemii > 150 mg/dl;
- hiponatremię rozpoznawano przy wartości Na < 130 mmol/l;
- hipokaliemię rozpoznawano przy wartości K < 3 mmol/l;
- małopłytkowość – w analizie uwzględniono wartości płytek krwi < 100 000/μl;
- konieczność przetoczenia NUKKCz w przebiegu niedokrwistości ustalano w oparciu o kryteria liberalne lub restrykcyjne wg najnowszych Standardów opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce [95];
- polycytemię rozpoznawano przy wartościach hematokrytu > 65%;
- osteopenię rozpoznawano na podstawie wartości fosfatazy alkalicznej > 700 IU/l oraz hipofosfatemii < 5 mg/dL ok. 6 tygodnia życia;
- cholestazę rozpoznawano przy wartości bilirubiny bezpośredniej > 2 mg/dl
- badanie słuchu wykonywano poprzez pomiar emisji otoakustycznych aparatem OtoRead;
- Indeks PI wyliczono na podstawie wzoru:
$$PI = \frac{\text{masa ciała (g)} \times 100}{(\text{długość (cm)})^3}$$
 (PI > 2 świadczy o symetrycznej postaci IUGR, PI < 2 jest charakterystyczny dla asymetrycznej postaci IUGR);
- surfaktant podawano:
 - metodą IN-SUR-E – polegającą na intubacji noworodka, szybkim podaniu surfaktantu i rozintubowaniu w ciągu 1 godziny;

- metodą LISA – polegającą na bezpośrednim podaniu surfaktantu cewnikiem do tchawicy, noworodkowi oddychającemu spontanicznie, przy ciągłym wsparciu oddechowym CPAP. Metodę tę stosowano w badanym ośrodku od 2018 roku;
- z użyciem rurki intubacyjnej z bocznym wejściem lub poprzez cewnik wprowadzony do rurki intubacyjnej u noworodka zaintubowanego, wentylowanego mechanicznie;
- wentylację inwazyjną definiowano jako konieczność intubacji noworodka w celu wspomagania oddechu dowolnym trybem;
- wentylację nieinwazyjną definiowano jako wspomaganie oddechu bez intubacji noworodka dowolnym trybem;
- tlenoterapię bierną stosowano w celu utrzymania saturacji na poziomie 90-95%);
- umieralność została zdefiniowana jako zgon stwierdzony przed wypisem;
- noworodki zmarłe poniżej 28. doby życia wyłączono z analizy późnej zachorowalności, czasu wsparcia oddechu i tlenoterapii.

Badania radiologiczne wykonywano aparatem przyłóżkowym firmy Stephanix Movix 30 Series Dream.

Badania ultrasonograficzne wykonywano aparatem Hitachi Aloka Arietta 60.

Gazometrię wykonywano za pomocą analizatora parametrów krytycznych GEM Premier 4000. Glikemię oznaczano glukometrem OKmeter lub analizatorem parametrów krytycznych GEM premier 4000.

III.4. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej

Tabela 3. *Czynniki matczyne*

Badana zmienna	Noworodki SGA (n = 42)	Noworodki nieSGA (n = 257)
Wiek matki	29,8 ± 5,0	30,0 ± 5,2
Pierwszy poród	37 (88)	154 (60)
Liczba przebytych ciąż	1,5 ± 1	2,0 ± 1,7
Poronienia w wywiadzie	8 (19)	38 (15)
Ciąża wielopłodowa	11 (26)	86 (33)
Cięcie cesarskie	39 (93)	205 (80)
Nadciśnienie tętnicze przewlekłe	2 (5)	6 (2)
Nadciśnienie indukowane ciążą	15 (36)	23 (9)
Stan przedrzucawkowy	10 (24)	21 (8)
Infekcja matka	28 (67)	149 (58)
Zakażenia atypowe	9 (21)	36 (14)
TORCH	5 (12)	7 (3)
PROM powyżej 18 godzin	9 (21)	43 (17)
PROM poniżej 18 godzin	2 (5)	15 (6)
Małowodzie	8 (19)	5 (2)
PGDM	0 (0)	2 (1)
GDM2	0 (0)	9 (4)
GDM1	7 (17)	27 (11)
Patologia łożyska	7 (17)	43 (17)

Dane podano jako n(%) lub M ± SD

Tabela 4. *Czynności prewencyjne*

Badana zmienna	Noworodki SGA (n = 42)	Noworodki nieSGA (n = 257)
Neuroprotekcja	31 (74%)	164 (64)
Steroidoterapia pełna	24 (57%)	83 (32)
Steroidoterapia niepełna	9 (21)	50 (19)

Dane podano jako n(%)

Tabela 5. Czynniki noworodkowe – zachorowalność i umieralność

Badana zmienna	Noworodki SGA (n = 42)	Noworodki nieSGA (n = 257)
ZZO	30 (71)	143 (56)
Krwotok płucny	5 (12)	10 (4)
IVH (3 lub 4 stopień)	3 (7)	17 (7)
Zapalenie płuc	15 (36)	77 (30)
Niewydolność krążenia (katecholaminy)	16 (38)	50 (19)
PDA istotny hemodynamicznie	5 (12)	28 (11)
PPHN	4 (10)	14 (5)
Odma opłucnowa	1 (2)	6 (2)
Hipoglikemia	16 (38)	37 (14)
Hiperglikemia	7 (17)	12 (5)
Hipokaliemia	7 (17)	11 (4)
Hiponatremia	25 (60)	137 (53)
Policytomia	3 (7)	3 (1)
Leukopenia	15 (36)	38 (15)
Neutropenia	18 (42)	77 (30)
Małopłytkowość	17 (40)	34 (13)
Zakażenie noworodka	20 (48)	93 (36)
NEC nie wymagający zabiegu operacyjnego (II A, II B, III A)	9 (21)	15 (6)
NEC wymagający zabiegu operacyjnego (III B)	3 (7)	8 (3)
Niedokrwistość (liczba toczeń NUKKCz)	1	1
Wodogłowie pokrwotoczne	1 (2)	7 (3)
Łagodna BPD	4 (11)*	53 (21)*
Umiarkowana BPD	10 (28)*	31 (12)*
Ciężka BPD	4 (11)*	8 (3)*
ROP wymagający leczenia	6 (17)*	23 (9)*
Osteopenia	17 (47)*	28 (11)*
Cholestaza	11 (31)*	17 (7)*
Nieprawidłowy wynik badania słuchu	9 (25)*	16 (6)*
Zgon	6 (14)	9 (4)

*(SGA: n = 36; nieSGA: n = 250). Dane podano jako n(%) lub $M \pm SD$ lub Mdn

Tabela 6. Czynniki noworodkowe – okołoporodowe

Badana zmienna	Noworodki SGA (n = 42)	Noworodki nieSGA (n = 257)
Płeć męska	26 (62)	139 (54)
Wiek płodowy (tygodnie+dni ± dni)	29+6 ± 22	30+1 ± 19
Urodzeniowa masa ciała (g)	861 ± 336	1447 ± 468
Urodzeniowa długość ciała (cm)	34,6 ± 5,7	41 ± 5,4
Centyl (dla urodzeniowej masy ciała)	4,3 ± 3,0	48,5 ± 21,3
Indeks PI	1,93	2,02
pH z krwi pępowinowej ≥7,0 do < 7,2	3 (7)*	9 (5)*
pH z krwi pępowinowej < 7,0	3 (7)*	1 (1)*
Punktacja w skali Apgar w 1. min poniżej 7	27 (64)	111 (43)
Punktacja w skali Apgar w 5. min poniżej 7	7 (17)	38 (15)

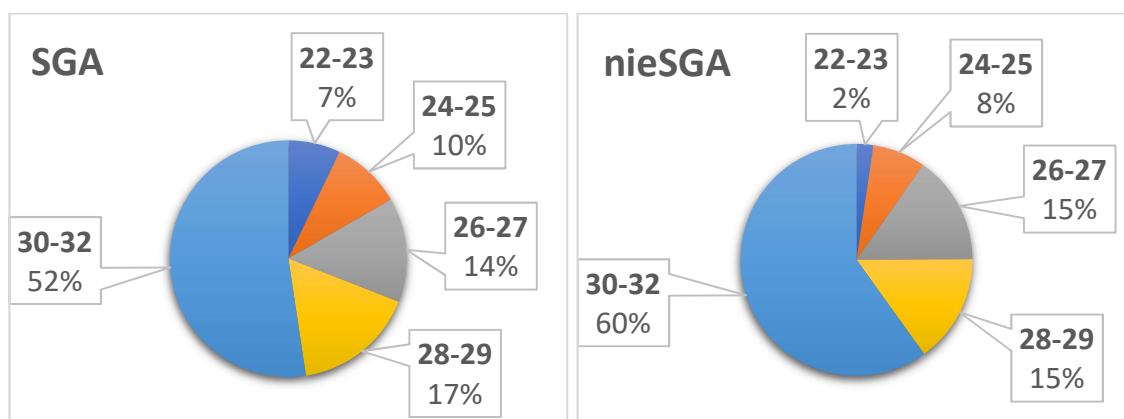
*(SGA: n = 41; nieSGA: n = 192). Dane podano jako n(%) lub M ± SD lub Mdn

Tabela 7. Czynniki noworodkowe – przebieg hospitalizacji

Badana zmienna	Noworodki SGA (n = 42)	Noworodki nieSGA (n = 257)
Podanie lecznicze surfaktantu metodą LISA	3 (7)	47 (18)
Podanie lecznicze surfaktantu metodą INSURE	14 (33)	40 (16)
Podanie lecznicze surfaktantu poprzez rurkę intubacyjną	23 (55)	108 (42)
Wentylacja oscylacyjna	8 (19)	48 (19)
Wentylacja inwazyjna (dni)	8,5**	6,0**
Wentylacja nieinwazyjna (dni)	6,0**	5,0**
Tlenoterapia bierna (dni)	27,5**	17,5**
Łączny czas wsparcia oddechu w dniach	21,0**	10,0**
Żywienie pozajelitowe (dni)	16,5	13
Koordinacja ssania z połykaniem i oddychaniem (doba życia)	50*	34,5*
Masa ciała (g) w 36 tygodniu PMA(36+6)	1732 ± 289*	2378 ± 269*
Liczba dni hospitalizacji	53	38
Tydzień PMA w dniu wypisu	40+0*	36+6*

*(SGA: n = 36; nieSGA: n = 250); **(SGA: n = 38; nieSGA: n = 253). Dane podano jako n(%) lub M ± SD lub Mdn

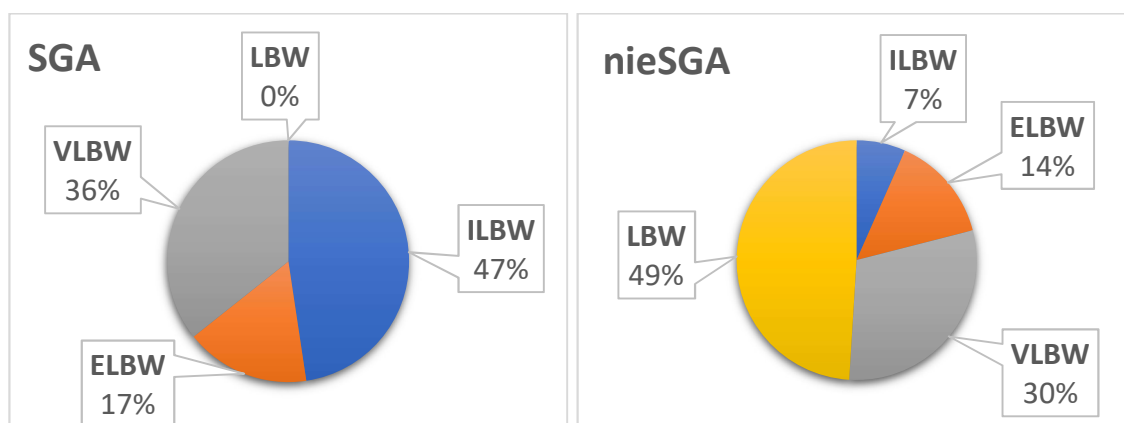
Proporcja rozkładu noworodków wg wieku płodowego w obu grupach była porównywalna: dla SGA wyniosła $29,9 \pm 3,1$ t.c., dla nieSGA $30,2 \pm 2,7$ t.c. (Rycina 9).



Rycina 9. Rozkład noworodków wg wieku płodowego w grupie SGA oraz nieSGA

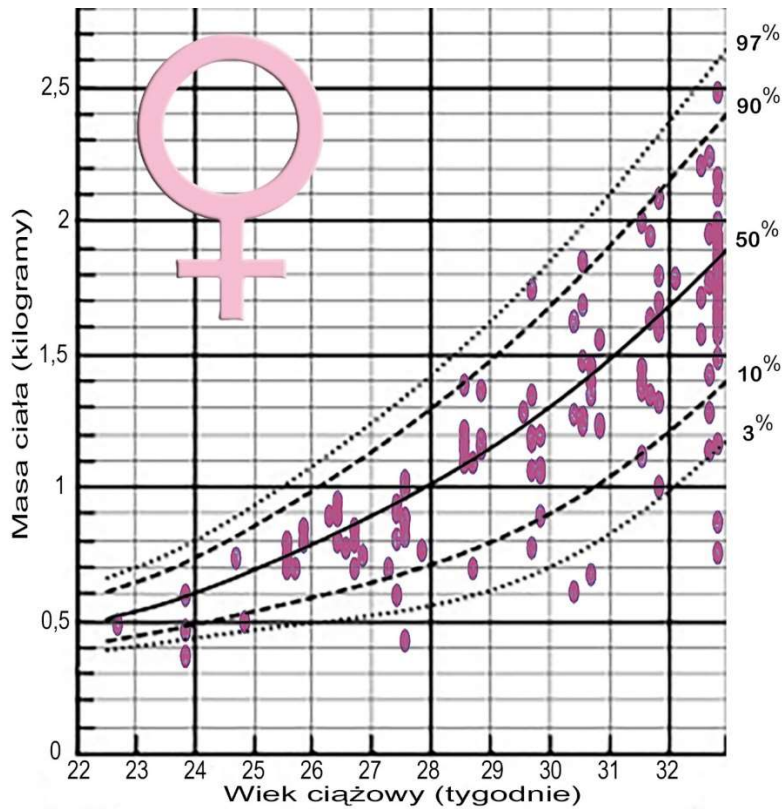
Urodzeniowa masa ciała w badanej populacji była znacząco niższa dla noworodków SGA i wynosiła 861 ± 336 g, w grupie nieSGA była dwukrotnie wyższa i wynosiła 1447 ± 468 g (Tabela 6).

W zestawieniu obu grup noworodków według klasyfikacji małej urodzeniowej masy ciała (LBW, VLBW, ELBW, ILBW), wykazano odmienny rozkład. W grupie SGA dominowały noworodki ILBW, w grupie nieSGA dominowały noworodki LBW, które nie wystąpiły wśród SGA (Rycina 10).

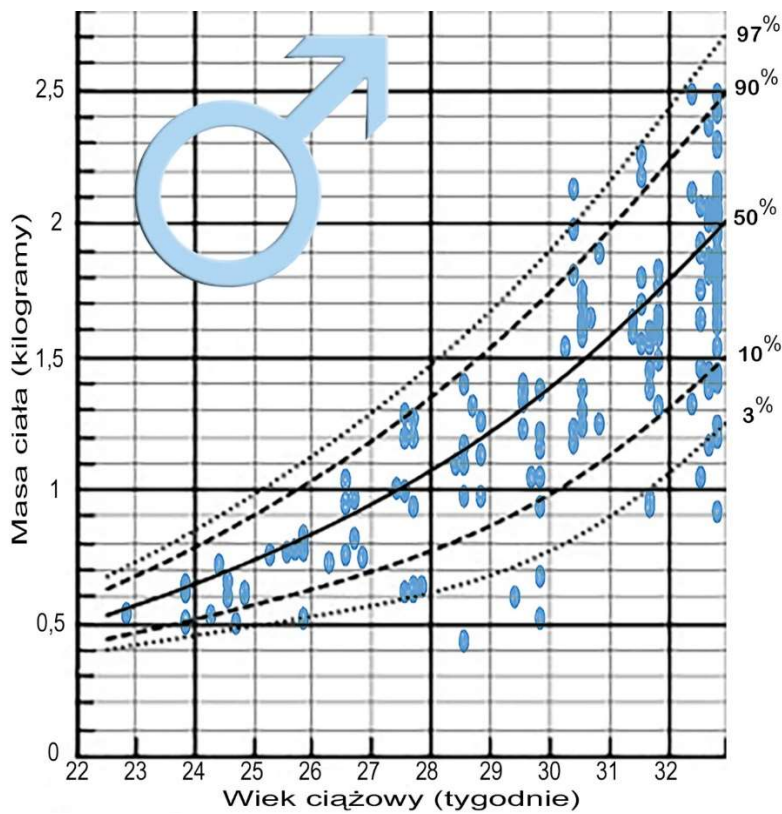


Rycina 10. Rozkład noworodków wg klasyfikacji małej urodzeniowej masy ciała w grupie SGA oraz nieSGA

Na Rycina 11 i Rycina 12 przedstawiono na siatce centylowej Fenton rozkład urodzeniowej masy ciała i wieku płodowego noworodków (z podziałem na płeć), dla grupy badanej i kontrolnej.



Rycina 11. Urodzeniowa masa ciała i wiek płodowy dziewczynek (grafika własna z wykorzystaniem siatki centylowej Fenton dla płci żeńskiej)



Rycina 12. Urodzeniowa masa ciała i wiek płodowy chłopców (grafika własna z wykorzystaniem siatki centylowej Fenton dla płci męskiej)

III.5. Zastosowane metody statystyczne

Obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone za pośrednictwem środowiska oprogramowania R v.4.1.1 oraz IDE RStudio v.1.4.1717. Za poziom istotności testów statystycznych w niniejszym projekcie uznano $\alpha = 0,05$.

Badana próba składała się z $N = 299$ rekordów oraz zawierała 69 zmiennych, w tym 19 zmiennych na skali ilościowej oraz 50 zmiennych na skali jakościowej. Statystyki opisowe dla danych ilościowych i jakościowych zostały wykorzystane do podsumowania charakterystyki obu grup.

W celu zbadania miar rozkładu dla każdej zmiennej ilościowej obliczono wartości średniej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej, skośności i kurtozy. Dodatkowo przeprowadzono test normalności Shapiro-Wilka i uwzględniono statystykę testu W wraz ze wskazaniem istotności p .

Rozkład zmiennych na skali jakościowej przedstawiono wykorzystując tabele krzyżowe w podziale o czynnik dychotomiczny „wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu” {SGA–grupa badana, nieSGA–grupa kontrolna}.

Dla każdej pary zmiennych przeprowadzono test niezależności ($p < 0,05$) oraz zbadano miarę siły związku (*phi Yule*'a lub *Cramera*), którą ustalano w zależności od stopni swobody df .

Dla danych zliczania wykonano dokładny test Fishera lub test chi-kwadrat Pearsona. Na podstawie wyniku testu dla każdej badanej zmiennej przyjmowano hipotezę zerową H_0 (badane zmienne są niezależne) lub odrzucano hipotezę zerową i przyjmowano hipotezę alternatywną H_1 (istnieje związek między zmiennymi).

Do obliczenia związków metodą analizy korelacji zastosowano podejście parametryczne metodą Pearsona wraz z dostosowaniem wartości p dla porównań wielokrotnych metodą Holma. W wynikach przedstawiono zmienne, dla których w analizie korelacji Pearsona wykazano istotne powiązania (siłę związku - r) na podstawie korelogramów.

W przypadku dwóch i więcej czynników, mających istotne proste efekty ze zmienną zależną oszacowano jednoczesny wpływ wielu czynników na zmienną zależną. Istotność wpływu została określona za pośrednictwem szczegółowego przypadku uogólnionego modelu liniowego – regresji logistycznej.

IV. WYNIKI I ANALIZA DANYCH

W analizie statystycznej uwzględniono:

- Czynniki matczyne
 - wiek matki, liczba przebytych ciąż, liczba porodów, liczba poronień, rodzaj porodu, ciąża wielopłodowa;
 - nadciśnienie tętnicze przewlekłe, cukrzyca typu PGDM;
 - nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą, stan przedrzucawkowy, małowodzie, PROM (< 18 godz. oraz \geq 18 godz.), patologia łożyska, infekcja, zakażenia atypowe, zakażenia z grupy TORCH, cukrzyca ciążowa typu GDM1 i GDM2;
 - stosowane czynności prewencyjne (steroidoterapia, neuroprotekcja).
- Czynniki noworodkowe
 - wiek płodowy, płeć;
 - punktacja w skali Apgar w 1. i 5. minucie życia, pH krwi pępowinowej;
 - urodzeniowa masa ciała, urodzeniowa długość ciała, Indeks PI;
 - ciężka zachorowalność wczesna:
niewydolność krążenia wymagająca podaży katecholamin (hipotensja), PDA istotny hemodynamicznie, PPHN, IVH, NEC, odma opłucnowa, krwotok płucny, niedokrwistość, zaburzenia metaboliczne (hipoglikemia, hiperglikemia, hipokaliemia, hiponatremia), małopłytkowość;
 - ciężka zachorowalność późna:
BPD, ROP, wodogłowie pokrwotoczne, osteopenia, cholestaza;
 - metody podaży surfaktantu: nieinwazyjna (LISA, IN-SUR-E) oraz przez rurkę intubacyjną;
 - wspomaganie oddechu: wentylacja inwazyjna, wentylacja nieinwazyjna oraz tlenoterapia bierna, łączny czas wsparcia oddechu w dniach;
 - żywienie pozajelitowe, koordynacja ssania z połykaniem i oddychaniem (PMA);
 - czas trwania hospitalizacji, masa ciała w 36. PMA, PMA w dniu wypisu;
- Umieralność.

IV.1. Czynniki matczyne

Tabela 8. Rozkład zmiennych na skali jakościowej w podziale na SGA/nieSGA z wynikami testu niezależności oraz przyjętymi hipotezami

Badana zmienna	Grupa:		n	df	χ^2	p	r_{ϕ} / V	Przyjęta hipoteza
	1-SGA	0-nieSGA						
Ciąża {pojedyncza, mnoga}	1 0	{31,11} {171,86}	1	0,57	0,450	0,05	H0	
Rodzaj porodu {fizjologiczny, zabiegowy}	1 0	{3,39} {52,205}	1	–	0,051	0,12	H0	
Nadciśnienie tętnicze przewlekłe {nie, tak}	1 0	{40,2} {251,6}	1	0,15	0,312	0,05	H0	
Nadciśnienie indukowane ciążą {nie, tak}	1 0	{27,15} {234,23}	1	20,96	< 0,001	0,28	H1	
Stan przedrzucawkowy {nie, tak}	1 0	{32,10} {236,21}	1	7,89	0,005	0,18	H1	
Zakażenia z grupy TORCH {nie, tak}	1 0	{37,5} {250,7}	1	5,70	0,016	0,16	H1	
Infekcja {nie, tak}	1 0	{14,28} {108,149}	1	0,80	0,372	0,06	H0	
Zakażenia atypowe {nie, tak}	1 0	{33,9} {221,36}	1	1,03	0,243	0,07	H0	
PROM powyżej 18 godzin {nie, tak}	1 0	{33,9} {214,43}	1	0,28	0,510	0,04	H0	
PROM poniżej 18 godzin {nie, tak}	1 0	{40,2} {242,15}	1	0	1,000	0,02	H0	
Małowodzie {nie, tak}	1 0	{34,8} {252,5}	1	21,44	< 0,001	0,29	H1	
PGDM {nie, tak}	1 0	{42,0} {255,2}	1	0	1,000	0,03	H0	
GDM2 {nie, tak}	1 0	{42,0} {248,9}	1	0,55	0,619	0,07	H0	
GDM1 {nie, tak}	1 0	{35,7} {230,27}	1	0,82	0,291	0,07	H0	
Patologia łożyska {nie, tak}	1 0	{35,7} {214,43}	1	0	1,000	0,00	H0	
Pierwszy poród {nie, tak}	1 0	{5,37} {103,154}	1	11,23	0,001	0,20	H1	

Na podstawie testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fischera dla powyższych zmiennych przyjęto hipotezę H0 lub H1. Hipotezę alternatywną H1 (istniejąca zależność) przyjęto dla: nadciśnienia indukowanego ciążą, stanu przedrzucawkowego, zakażeń z grupy TORCH, małowodzia, pierwszego porodu. Dla pozostałych zmiennych przyjęto hipotezę zerową H0 (brak zależności).

Tabela 9. Statystyki opisowe zmiennych na skali ilościowej w podziale na SGA/nieSGA

Badana zmienna	Grupa:		M	SD	Mdn	Min.	Max.	Sk.	Kurt.	W	p
	1-SGA	0-nieSGA									
Wiek matki (lata)	1	42	29,79	4,96	29,5	20	40	-0,06	-0,80	0,98	0,624
	0	257	30,01	5,22	30,00	18	44	0,03	-0,48	0,99	0,127
Liczba przebytych cięż	1	42	1,48	1,04	1,00	1	6	2,91	8,75	0,51	< 0,001
	0	257	2,01	1,72	1,00	1	13	3,32	15,10	0,61	< 0,001
Liczba poronień	1	42	0,31	0,87	0	0	5	3,95	17,6	0,40	< 0,001
	0	257	0,27	0,83	0	0	7	4,57	26,70	0,37	< 0,001
Liczba porodów	1	42	1,17	0,49	1,00	1	3	2,82	6,96	0,38	< 0,001
	0	257	1,74	1,30	1,00	1	11	3,12	14,03	0,61	< 0,001

Dla większości zmiennych wynik testu Shapiro-Wilka wskazał na rozkład odmienny od normalnego ($p < 0,05$). Dla zmiennych o nieistotnych wartościach p testu normalności ($p > 0,05$) oraz wartości skośności poniżej wartości bezwzględnej „2”, założono, że rozkład zmiennych był normalny.

W celu określenia istotnych zależności (prostych efektów) pomiędzy czynnikami matczynymi a SGA zastosowano analizę korelacji Pearson'a (Tabela 10).

Tabela 10. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy czynnikami matczynymi a SGA

Czynnik	Czynniki matczyne	r
Ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (SGA)	Nadciśnienie indukowane ciążą	0,28
	Małowodzie	0,29
	Stan przedrzucawkowy	0,18
	TORCH	0,16
	Liczba porodów	-0,16
	Pierwszy poród	0,20

Ustalono, iż nadciśnienie indukowane ciążą, małowodzie, stan przedrzucawkowy, zakażenia z grupy TORCH oraz pierwszy poród cechowały się dodatnim typem związku z SGA, czyli obecność każdego z wymienionych czynników zwiększała ryzyko wystąpienia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.

Liczba porodów cechowała się ujemnym typem związku z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu, czyli pierwszy poród wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia SGA.

W celu określenia istotnych zależności (prostych efektów) pomiędzy czynnikami matczynymi a zachorowalnością noworodków zastosowano analizę korelacji Pearson'a (Tabela 11).

Tabela 11. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy czynnikami matczynymi a zachorowalnością noworodków

Czynnik matczyny	Zachorowalność noworodków	r
Infekcja matki	Hipotensja	0,13
	ZZO	0,17
	BPD	0,18
	Osteopenia	0,12
	ROP	0,12
Małowodzie	Leukopenia	0,12
	Osteopenia	0,15
	Hipotensja	0,12
	NEC	0,12
	Hipoglikemia	0,20
	Hipokaliemia	0,22
	Cholestaza	0,22
Nadciśnienie przewlekłe	Leukopenia	0,19
	Neutropenia	0,15
	Hipoglikemia	0,25
Nadciśnienie indukowane ciążą	Osteopenia	0,16
	PPHN	0,11
	Hipoglikemia	0,16
	Leukopenia	0,19
	Neutropenia	0,13
Stan przedrzucawkowy	Leukopenia	0,22
	Neutropenia	0,14
	Hipoglikemia	0,13
PROM powyżej 18 godzin	BPD	0,14
PROM w ciągu 18 godzin	Neutropenia	0,12
TORCH	ROP	0,16
	Osteopenia	0,15
	Leukopenia	0,13
	Nieprawidłowy wynik badania słuchu	0,12
Liczba poronień	Leukopenia	0,12
	Nieprawidłowy wynik badania słuchu	0,15
Liczba porodów	Hipotensja	-0,15
	Hipoglikemia	-0,16
	Cholestaza	-0,14
Pierwszy poród	Hipotensja	0,17
	Hipoglikemia	0,20
	Cholestaza	0,18
Liczba przebytych ciąż	Hipoglikemia	-0,16
	Cholestaza	-0,13

Dla dwóch zmiennych tj. liczba porodów oraz liczba ciąż wykazano ujemną korelację z zachorowalnością noworodków. Mniejsza liczba porodów korelowała z większym ryzykiem wystąpienia hipotensji, hipoglikemii oraz cholestazy u noworodka.

W analogiczny sposób, liczba ciąż była ujemnie skorelowana z hipoglikemią i cholestazą.

Pozostałe czynniki matczyne przedstawione w tabeli 11 cechowały się dodatnią korelacją z czynnikami zachorowalności noworodków, czyli obecność każdego z wymienionych czynników zwiększała ryzyko wystąpienia określonej zachorowalności noworodków.

IV.1.1. Zastosowane czynności prewencyjne

Tabela 12. *Czynności prewencyjne w podziale na SGA/nieSGA*

Czynność prewencyjna	SGA (n = 42)	nieSGA (n = 257)
Steroidoterapia	pełna	24(58)
	niepełna	9(21)
	brak	124(48)
Neuroprotekcja	31(74)	164(64)

Wartości zmiennych podano jako n (%).

Wykazano częstsze stosowanie czynności prewencyjnych w grupie noworodków SGA.

W celu określenia istotnych zależności (prostych efektów) pomiędzy steroidoterapią a zachorowalnością noworodków zastosowano analizę korelacji Pearson'a (Tabela 13).

Tabela 13. *Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy zachorowalnością noworodków a zastosowaniem niepełnej steroidoterapii*

Czynnik	Czynniki zachorowalności	r
Niepełna steroidoterapia	ZZO	0,13
	Krwotok płucny	0,16

W analizie korelacji Pearsona wykazano, iż niepełna steroidoterapia dodatnio korelowała z ZZO oraz krwotokiem płucnym, czyli ryzyko ZZO oraz krwotoku płucnego wzrastało przy niepełnej steroidoterapii. Analiza nie wykazała istotnych zależności pomiędzy pełną steroidoterapią a zachorowalnością noworodków (jednostki chorobowe badane w niniejszej pracy). Nie wykazano również istotnych zależności pomiędzy neuroprotekcją a zachorowalnością noworodków.

IV.2. Czynniki noworodkowe

Tabela 14. Statystyki opisowe miar rozkładu zmiennych na skali ilościowej w podziale o wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu

Badana zmienna	Grupa:		n	M	SD	Mdn	Min.	Max.	Sk.	Kurt.	W	p
	1-SGA	0-nieSGA										
Wiek płodowy (tygodnie)	1	42	29,89	3,08	30,57	23,86	32,86	-0,68	-0,92	0,85	< 0,001	
	0	257	30,19	2,66	30,71	22,71	32,86	-0,76	-0,52	0,88	< 0,001	
Urodzeniowa masa ciała (g)	1	42	860,60	336,10	770,00	370,00	1445,00	0,33	-1,34	0,91	0,005	
	0	257	1446,85	468,14	1480	490,00	2490	-0,07	-0,90	0,97	< 0,001	
Centyl (dla urodz. masy ciała)	1	42	4,34	3,03	3,64	0,16	9,80	0,29	-1,34	0,92	0,009	
	0	257	48,45	21,34	46,43	10,10	99,07	0,39	-0,60	0,97	< 0,001	
Urodzeniowa długość ciała (cm)	1	42	34,60	5,69	34,00	24,00	44,00	-0,12	-1,15	0,95	0,094	
	0	257	40,97	5,38	42	25,00	52,00	-0,67	-0,13	0,95	< 0,001	
Indeks PI	1	42	2,05	0,44	1,93	1,27	3,33	0,99	1,00	0,93	0,013	
	0	257	2,08	0,42	2,02	1,21	4,12	1,23	3,06	0,93	< 0,001	

Dla wszystkich analizowanych zmiennych uzyskano rozkład odmienny od normalnego. Mediana urodzeniowej masy ciała dla noworodków SGA wyniosła 770 g, dla nieSGA 1480 g. Mediana Indeksu PI dla noworodków SGA wyniosła 1,93, co potwierdza występowanie asymetrycznej postaci IUGR w tej grupie dzieci ($PI < 2$).

Tabela 15. Łączny rozkład zmiennych na skali jakościowej w podziale o wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu z wynikami testu niezależności oraz przyjętymi hipotezami

Badana zmienna	Grupa:		n	df	χ^2	p	r_{ϕ} / V	Przyjęta hipoteza
	1-SGA	0-nieSGA						
Płeć {żeńską, męską}	1	{16,26}	1	0,60	0,437	0,06	H0	
	0	{118,139}						
pH z krwi pępowinowej {< 7, 7÷7.2, > 7.2}	1	{3,3,35}	2	-	0,017	0,202	H1	
	0	{1,9,182}						
Apgar w 1. min. {< 7, 7÷10}	1	{27,15}	1	5,64	0,018	0,15	H1	
	0	{111,146}						
Apgar w 5. min. {< 7, 7÷10}	1	{7,35}	1	-	0,816	0,02	H0	
	0	{38,219}						
Mała masa ciała {ILBW, ELBW, VLBW, LBW}	1	{20,7,15,0}	3	70,16	< 0,001	0,484	H1	
	0	{17,37,77,126}						

Dla zmiennych określających stan dziecka po urodzeniu (skala Apgar w 1. min. oraz pH z krwi pępowinowej) wykazano związek z SGA. Hipotezę alternatywną H1 przyjęto również dla małej masy ciała.

Tabela 16. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy zachorowalnością a płcią

Czynnik	Czynniki zachorowalności	r
Płeć	PDA istotny hemodynamicznie	-0,13
	PPHN	0,11

W analizie korelacji wykazano istotne statystycznie powiązanie pomiędzy płcią a PDA istotnym hemodynamicznie, o ujemnym typie związku małej siły. Wzrost jednej zmiennej powodował zmniejszenie drugiej, czyli dziewczynki cechowały się nieznacznie większym ryzykiem występowania PDA istotnego hemodynamicznie. Ponadto wykazano istotne statystycznie powiązanie pomiędzy płcią a PPHN o dodatnim typie związku, o małej sile, czyli chłopcy cechowali się nieznacznie większym ryzykiem występowania PPHN.

Tabela 17. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy urodzeniową masą ciała a zachorowalnością noworodków

Czynnik	Zachorowalność noworodków	r
Urodzeniowa masa ciała	IVH (3 lub 4 stopień)	-0,30
	Hipotensja	-0,53
	Zapalenie płuc	-0,24
	ZZO	-0,69
	Leukopenia	-0,29
	Krwotok płucny	-0,24
	NEC nie wymagający zabiegu	-0,25
	NEC wymagający zabiegu	-0,28
	PDA istotny hemodynamicznie	-0,35
	PPHN	-0,27
	Niedokrwistość wymagająca NUKKCz	-0,55
	Infekcja	-0,27
	Hiperglikemia	-0,34
	Hipokaliemia	-0,30
	Hiponatremia	-0,19
	Małopłytkowość	-0,34
	Wodogłowie	-0,13
	BPD	-0,70
	ROP	-0,37
	Osteopenia	-0,53
Cholestaza	-0,38	
Nieprawidłowy wynik badania słuchu	-0,22	

Analiza korelacji wykazała, że urodzeniowa masa ciała posiadała istotną zależność z zachorowalnością (oprócz odmy opłucnowej, polycytemii oraz hipoglikemii).

Wszystkie istotne zależności były ujemne, oznacza to, że wzrost urodzeniowej masy ciała istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia zdecydowanej większości jednostek chorobowych

(Tabela 17). Największą zależność z urodzeniową masą ciała wykazano dla ZZO, BPD, hipotensji, niedokrwistości wymagającej NUKKCz oraz osteopenii.

Tabela 18. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy wiekiem płodowym a zachorowalnością noworodków

Czynnik	Zachorowalność noworodków	r
Wiek płodowy	IVH (3 lub 4 stopień)	-0,40
	Hipotensja	-0,58
	Zapalenie płuc	-0,31
	ZZO	-0,67
	Leukopenia	-0,16
	Małopłytkowość	-0,28
	Krwotok płucny	-0,24
	NEC nie wymagający zabiegu	-0,19
	NEC wymagający zabiegu	-0,30
	PDA istotny hemodynamicznie	-0,41
	PPHN	-0,32
	Niedokrwistość wymagająca NUKKCz	-0,61
	Infekcja	-0,23
	Hiperglikemia	-0,35
	Hipokaliemia	-0,27
	Hiponatremia	-0,16
	Wodogłowie	-0,19
	BPD	-0,73
	ROP	-0,41
	Osteopenia	-0,48
Cholestaza	-0,31	
Nieprawidłowy wynik badania słuchu	-0,21	

Analiza korelacji Pearsona wykazała, że wiek płodowy posiadał istotną zależność prawie ze wszystkimi jednostkami chorobowymi oprócz odmy opłucnowej oraz hipoglikemii (Tabela 18). Wszystkie istotne zależności były ujemne, oznacza to, że wzrost tygodnia ciąży obniżał ryzyko wystąpienia zachorowalności noworodków.

Największą zależność z wiekiem płodowym wykazano dla niewydolności krążenia wymagającej podaży katecholamin, ZZO, niedokrwistości wymagającej NUKKCz, BPD oraz osteopenii.

IV.2.1. Wczesna zachorowalność

Tabela 19. Rozkład zmiennych na skali jakościowej w podziale o wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu z wynikami testu niezależności oraz przyjętymi hipotezami

Badana zmienna	Grupa:		df	χ^2	p	r_{ϕ}/V	Przyjęta hipoteza
	1-SGA	0-nieSGA					
ZZO {nie, tak}	1 0	{12,30} {114,143}	1	3,07	0,08	0,11	H0
Zapalenie płuc {nie, tak}	1 0	{27,15} {180,77}	1	0,32	0,570	0,04	H0
Odma opłucnowa {nie, tak}	1 0	{41,1} {251,6}	1	0	1,000	0,01	H0
Krwotok płucny {nie, tak}	1 0	{37,5} {247,10}	1	3,33	0,044	0,13	H1
PPHN {nie, tak}	1 0	{38,4} {243,14}	1	–	0,296	0,06	H0
Niewydolność krążenia (katecholaminy) {nie, tak}	1 0	{26,16} {207,50}	1	6,25	0,015	0,16	H1
PDA {brak, nieistotny, istotny}	1 0	{33,4,5} {202,27,28}	2	0,07	0,958	0,02	H0
IVH (3 lub 4 stopień) {nie, tak}	1 0	{39,3} {240,17}	1	–	1,000	0,01	H0
NEC nie wymagający zabiegu operacyjnego {II A, II B, III A} {nie, tak}	1 0	{33,9} {242,15}	1	9,87	0,002	0,20	H1
NEC wymagający zabiegu operacyjnego {III B} {nie, tak}	1 0	{39,3} {249,8}	1	0,71	0,190	0,07	H0
Hipoglikemia {nie, tak}	1 0	{26,16} {220,37}	1	12,32	0,001	0,22	H1
Hiperglikemia {nie, tak}	1 0	{35,7} {245,12}	1	6,83	0,009	0,17	H1
Hipokaliemia {nie, tak}	1 0	{35,7} {246,11}	1	7,72	0,006	0,18	H1
Hiponatremia {nie, tak}	1 0	{17,25} {120,137}	1	0,34	0,560	0,04	H0
Zakażenie noworodka {nie, tak}	1 0	{22,20} {164,93}	1	1,55	0,213	0,08	H0
Leukopenia {nie, tak}	1 0	{27,15} {219,38}	1	9,45	0,002	0,19	H1
Neutropenia {nie, tak}	1 0	{24,18} {180,77}	1	2,20	0,137	0,10	H0
Małopłytkowość {nie, tak}	1 0	{25,17} {223,34}	1	17,07	< 0,001	0,25	H1
Policytomia {nie, tak}	1 0	{39,3} {254,3}	1	–	0,038	0,15	H1

Analizy przeprowadzone przy pomocy testu chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera wykazały istotną zależność pomiędzy wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu a następującymi badanymi zmiennymi: krwotok płucny, niewydolność krążenia wymagająca podaży katecholamin, NEC niewymagający zabiegu operacyjnego, zaburzenia metaboliczne (hipoglikemia, hiperglikemia, hipokaliemia), zaburzenia hematologiczne (leukopenia, małopłytkowość, policytomia). Odnotowano jednocześnie małą siłę związku dla każdej z tych zmiennych. Na podstawie wyniku testu odrzucono hipotezę zerową oraz przyjęto hipotezę alternatywną H1.

Dla pozostałych zmiennych przeprowadzone testy nie wykazały istotnej zależności ($p > 0,05$), przyjęto dla nich hipotezę zerową H0.

Tabela 20. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu a wczesną zachorowalnością noworodków

Czynnik	Czynniki wczesnej zachorowalności	r
Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu	Krwotok płucny	0,13
	Hipotensja	0,16
	NEC niewymagający zabiegu operacyjnego	0,20
	Hipoglikemia	0,22
	Hiperglikemia	0,17
	Hipokaliemia	0,18
	Leukopenia	0,19
	Małopłytkowość	0,25
	Policytomia	0,15

Na podstawie analizy korelacji Pearson'a ustalono, iż: krwotok płucny, niewydolność krążenia wymagająca podaży katecholamin, NEC niewymagający zabiegu operacyjnego, zaburzenia metaboliczne (hipoglikemia, hiperglikemia, hipokaliemia), zaburzenia hematologiczne (leukopenia, małopłytkowość, policytomia) cechowały się dodatnim typem związku z SGA. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu predysponuje do wystąpienia w/w jednostek chorobowych.

Tabela 21. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy wczesną zachorowalnością noworodków

Czynnik/Zachorowalność	Zachorowalność	r	p
PDA istotny hemodynamicznie	IVH	0,16	0,005
	NEC niewymagający zabiegu	0,21	< 0,001
	Hipotensja	0,38	< 0,001
Hipotensja	IVH	0,36	< 0,001

Wykazano istotne statystycznie powiązanie o dodatnim typie związku (wzrost jednej zmiennej powoduje wzrost drugiej) pomiędzy PDA istotnym hemodynamicznie a IVH, NEC niewymagającym zabiegu oraz hipotensją. Ryzyko wystąpienia IVH, NEC oraz hipotensji jest większe, jeśli u noworodka rozpoznano PDA istotny hemodynamicznie. Ponadto hipotensja wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia IVH.

IV.2.2. Późna zachorowalność

Tabela 22. Wyniki badania zależności pomiędzy wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu a późną zachorowalnością wykonane testem chi-kwadrat Pearsona lub dokładnym testem Fishera

Badana zmienna	Grupa:		iii	χ^2	p	r ϕ / V	Przyjęta hipoteza
	1-SGA	n					
Wodogłowie pokrwotoczne {nie, tak}	1	{41,1}	1	–	1,000	0,01	H0
	0	{250,7}					
BPD {brak, łagodna, umiarkowana, ciężka}	1	{19,3,10,4}	3	13,10	0,005	0,21	H1
	0	{158,53,31,8}					
ROP wymagający leczenia {nie, tak}	1	{30,6}	1	0,64	0,267	0,06	H0
	0	{227,23}					
Osteopenia {nie, tak}	1	{19,17}	1	22,45	< 0,001	0,29	H1
	0	{222,28}					
Cholestaza {nie, tak}	1	{25,11}	1	14,07	< 0,001	0,23	H1
	0	{222,17}					

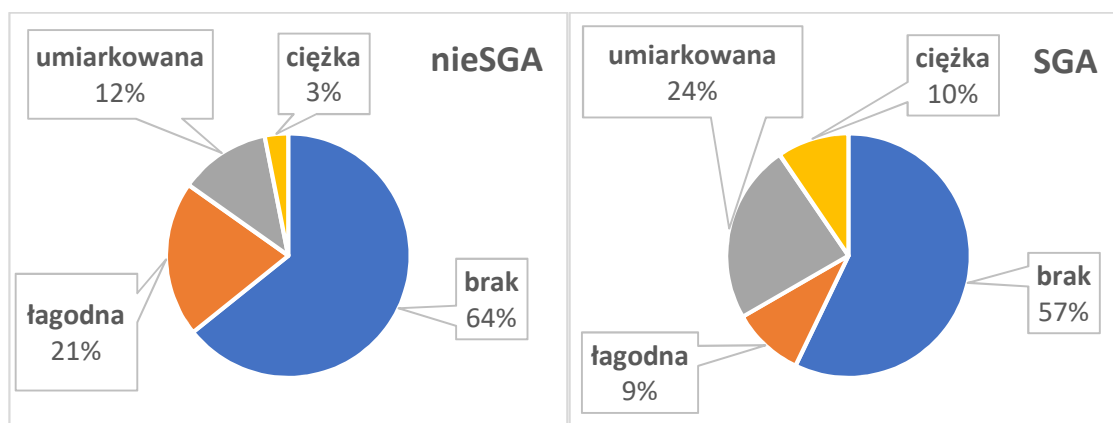
Przeprowadzony test chi-kwadrat Pearsona lub dokładny test Fishera wykazał istotną zależność pomiędzy wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu a badanymi zmiennymi (BPD, osteopenia, cholestaza), jednocześnie odnotowano małą siłę związku dla każdej z tych zmiennych. Na podstawie wyniku testu odrzucono hipotezę zerową oraz przyjęto hipotezę alternatywną H1. Dla pozostałych zmiennych przeprowadzone testy nie wykazały istotnej zależności ($p > 0,05$), przyjęto dla nich hipotezę zerową H0.

Tabela 23. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu a późną zachorowalnością noworodków

Czynnik	Czynniki późnej zachorowalności	r
Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu	BPD (wszystkie postacie)	0,16
	BPD umiarkowana	0,15
	BPD ciężka	0,13
	Osteopenia	0,33
	Nieprawidłowy wynik badania słuchu	0,22
	Cholestaza	0,27

Na podstawie analizy korelacji Pearsona wykazano istotny statystycznie dodatni typ związku pomiędzy SGA a: BPD (wszystkie postacie), postacią umiarkowaną BPD, postacią ciężką BPD, osteopenią, cholestazą oraz nieprawidłowym wynikiem badania słuchu. Obecność IUGR zwiększała ryzyko wystąpienia każdego z wymienionych czynników późnej zachorowalności.

Na Rycinie 13 przedstawiono rozkład występowania postaci BPD w grupie SGA oraz nieSGA, z którego wynika, że w przypadku noworodków SGA częściej stwierdzano BPD. Ponadto, w grupie dzieci SGA dominowała postać ciężka i umiarkowana, natomiast w przypadku noworodków nieSGA dominowała postać łagodna.



Rycina 13. Rozkład występowania BPD w grupie SGA oraz nieSGA

Tabela 24. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy NEC a cholestazą

Czynnik/Zachorowalność	Czynnik/Zachorowalność	r
Cholestaza	NEC nie wymagający zabiegu	0,16
	NEC wymagający zabiegu	0,45

Martwicze zapalenie jelit, zwłaszcza IIIb wiązało się z większym ryzykiem rozwoju cholestazy.

IV.2.3. Dane z przebiegu hospitalizacji

Tabela 25. Statystyki opisowe zmiennych na skali ilościowej w podziale na SGA/nieSGA

Badana zmienna	Grupa:		M	SD	Mdn	Min.	Max.	Sk.	Kurt.	W	p
	1-SGA	0-nieSGA									
Niedokrwistość (liczba toczeń NUKKCz)	1	36	2,33	3,02	1,00	0	15	2,35	6,43	0,69	< 0,001
	0	250	1,37	2,44	1,00	0	20	3,55	17,51	0,59	< 0,001
Żywienie pozajelitowe (dni)	1	36	20,06	12,24	18,50	5	58	1,25	1,34	0,88	< 0,001
	0	250	15,12	11,07	13,00	2	113	3,91	25,81	0,69	< 0,001
Koordinacja ssania z połykaniem i oddychaniem (doba życia)	1	34	60,59	34,13	50,00	22	164	1,20	0,91	0,87	< 0,001
	0	244	41,37	25,83	34,50	5	139	1,23	1,31	0,89	< 0,001
Masa ciała w 36. tygodniu PMA (36+6) (g)	1	36	1731,53	288,87	1750,00	1060	2390	-0,34	0,10	0,97	0,459
	0	250	2377,97	269,24	2350,00	1520	3265	0,44	0,6	0,98	0,002
Liczba dni hospitalizacji	1	38	64,50	47,68	53,00	2	218	1,17	1,32	0,90	0,001
	0	253	48,15	32,63	38	2	227	1,71	4,25	0,86	< 0,001
Tydzień PMA w dniu wypisu	1	36	41,03	4,52	40,00	36	61	2,54	8,19	0,74	< 0,001
	0	250	37,32	2,77	36,86	26,71	55,14	2,06	9,76	0,82	< 0,001

Dla analizowanych zmiennych (z wyjątkiem masy ciała w 36. tygodniu PMA dla noworodków SGA) uzyskano rozkład odmienny od normalnego.

Z powyższej statystyki opisowej wynika, że noworodki SGA wymagały dłuższego żywienia pozajelitowego (mediana dla SGA wynosiła 18,5 dnia, dla nieSGA 13 dni), później nabywały umiejętności samodzielnego przyjmowania pokarmu przez smoczek (mediana dla SGA wynosiła 50 dni, dla nieSGA 34,5 dnia).

Noworodki SGA w 36. tygodniu PMA uzyskiwały średnio o ok. 650 g mniejszą masę ciała oraz wymagały dłuższej hospitalizacji średnio o 16 dni. Mediana tygodnia PMA w dniu wypisu była większa dla grupy SGA o ponad 3 tygodnie.

Tabela 26. Łączny rozkład zmiennej „Nieprawidłowy wynik badania słuchu” w podziale na SGA/nieSGA z wynikami testu niezależności oraz przyjętymi hipotezami

Badana zmienna	Grupa:		df	χ^2	p	r ϕ / V	Przyjęta hipoteza
	1-SGA	n					
Nieprawidłowy wynik badania słuchu {nie, tak}	1	{27,9}	1	10,57	0,002	0,21	H1
	0	{234,16}					

Stosując test chi-kwadrat wykazano istotną zależność pomiędzy ograniczeniem wewnątrzmacicznego wzrastania płodu a nieprawidłowym wynikiem badania słuchu ($p < 0,01$), jednocześnie odnotowano małą siłę związku. Na podstawie wyniku testu odrzucono hipotezę zerową oraz przyjęto hipotezę alternatywną.

Tabela 27. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy niedokrwistością a czynnikami matczynymi

Czynnik	Czynniki matczyne	r
Niedokrwistość wymagająca przetoczenia NUKKCz	TORCH	0,13
	Infekcja u matki	0,16
	Patologia łożyska	0,14
	PROM po upływie 18 godzin	0,12
	PROM w ciągu 18 godzin	0,14

Obecność każdego z wymienionych czynników matczynek podwyższała ryzyko konieczności przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

Tabela 28. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy okresem stosowania żywienia pozajelitowego w dniach a zachorowalnością

Czynnik	Zachorowalność	r
Okres stosowania żywienia pozajelitowego w dniach	NEC nie wymagający zabiegu	0,30
	NEC wymagający zabiegu	0,62
	Cholestaza	0,45

Dłuższy okres stosowania żywienia pozajelitowego wiązało się z większym ryzykiem występowania NEC oraz cholestazy. Największą zależność o dużej sile związku odnotowano dla NEC wymagającego zabiegu.

IV.2.4. Metody podaży surfaktantu

Tabela 29. Rozkład sposobu podaży surfaktantu w podziale na SGA/nieSGA z wynikami testu niezależności oraz przyjętymi hipotezami

Badana zmienna	Grupa:		df	χ^2	p	r ϕ / V	Przyjęta hipoteza
	1-SGA	n					
Podanie lecznicze surfaktantu metodą LISA {nie, tak}	1	{39,3}	1	2,47	0,078	0,10	H0
Podanie lecznicze surfaktantu metodą IN-SUR-E {nie, tak}	1	{28,14}	1	6,55	0,009	0,16	H1
Podanie lecznicze surfaktantu poprzez rurkę intubacyjną {nie, tak}	1	{19,23}	1	1,89	0,169	0,09	H0

Wśród noworodków SGA, surfaktant przez rurkę intubacyjną otrzymało 44%, metodą nieinwazyjną (IN-SUR-E, LISA) 35%. Pozostałe dzieci SGA nie otrzymały surfaktantu.

Tabela 30. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy sposobem podaży surfaktantu a rozwojem BPD

Czynnik	Metoda podaży surfaktantu	r
Dysplazja oskrzelowo-płucna	LISA	-0,12
	IN-SUR-E	-0,16
	Rurka intubacyjna	0,58

Na podstawie analizy korelacji Pearsona wykazano istotny statystycznie związek pomiędzy sposobem podaży surfaktantu a rozwojem BPD.

Dla metody LISA oraz INSURE uzyskano ujemny typ związku małej siły, czyli podaż surfaktantu w sposób nieinwazyjny zmniejszała ryzyko rozwoju BPD.

Dla podaży surfaktantu poprzez rurkę intubacyjnej uzyskano dodatni typ związku o dużej sile, czyli podaż surfaktantu przez rurkę intubacyjną istotnie zwiększa ryzyko rozwoju BPD.

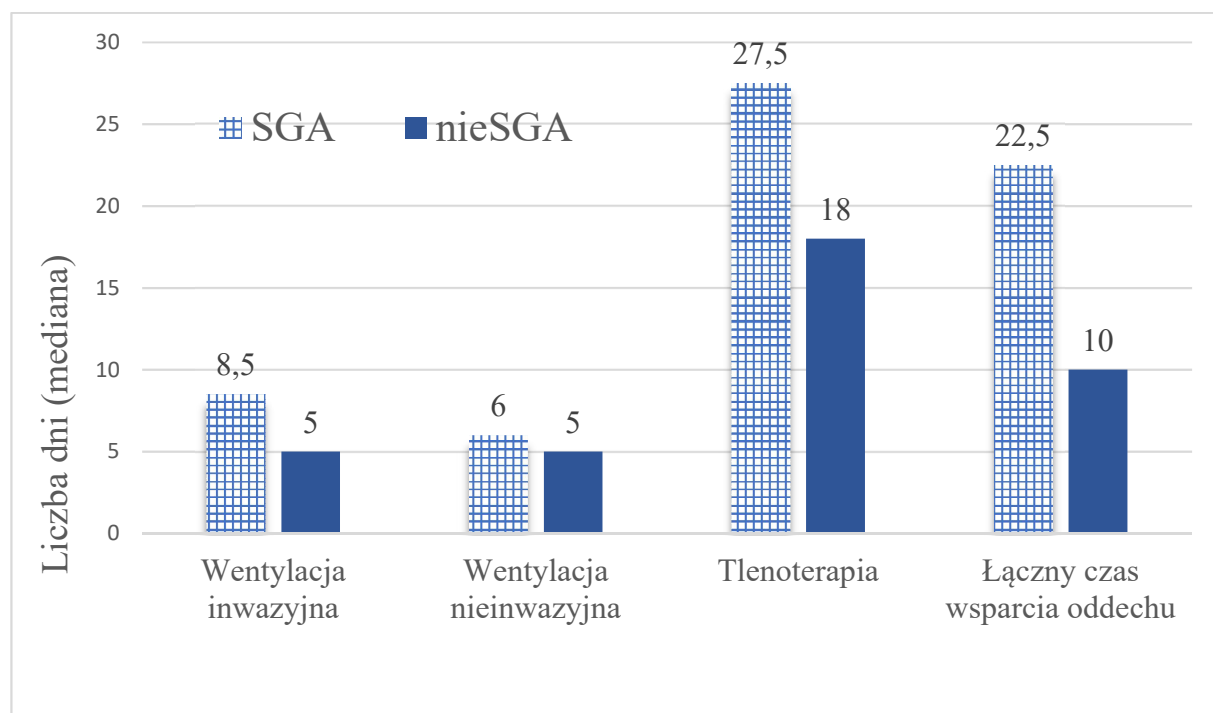
IV.2.5. Wspomaganie oddechu

Tabela 31. Statystyki opisowe zmiennych na skali ilościowej w podziale na SGA/nieSGA

Badana zmienna	Grupa:		n	M	SD	Mdn	Min.	Max.	Sk.	Kurt.	W	p
	1-SGA	0-nieSGA										
Wentylacja inwazyjna (dni)	1	20	24,30	24,71	8,50	1	77,00	0,80	-0,85	0,82	0,002	
	0	124	14,94	20,06	6,00	1	103,00	2,08	4,22	0,70	< 0,001	
Wentylacja nieinwazyjna (dni)	1	37	10,78	10,95	6,00	1	53,00	1,90	4,00	0,78	< 0,001	
	0	247	8,66	8,32	5,00	1	39,00	1,48	1,49	0,80	< 0,001	
Tlenoterapia bierna (dni)	1	22	34,00	34,12	27,50	5	157,00	2,20	5,11	0,73	< 0,001	
	0	132	19,80	18,09	17,50	1	144,00	2,72	14,88	0,79	< 0,001	
Łączny czas wsparcia oddechu w dniach	1	38	42,97	50,053	21,00	2,00	218,00	1,51	2,12	0,80	< 0,001	
	0	251	26,11	33,19	10,00	1	227,00	2,12	6,10	0,74	< 0,001	

Dla analizowanych zmiennych uzyskano rozkład odmienny od normalnego. Mediana czasu wsparcia oddechu dla poszczególnych form oraz mediana łącznego czasu wsparcia oddechu jest wyraźnie większa w przypadku noworodków SGA.

Noworodki SGA wymagały dłuższego czasu wsparcia oddechu każdą z wyżej wymienionych form w porównaniu z noworodkami nieSGA, co pokazano na Rycinie 14.



Rycina 14. Czas wsparcia oddechu w grupie SGA oraz nieSGA

Tabela 32. Rozkład wentylacji oscylacyjnej w podziale na SGA/nieSGA z wynikiem testu niezależności oraz przyjętą hipotezą

Badana zmienna	Grupa:		n	df	χ^2	p	r ϕ / V	Przyjęta hipoteza
	1-SGA	0-nieSGA						
Wentylacja oscylacyjna {nie, tak}	1	{34,8}		1	-	1,000	0,00	H0
	0	{209,48}						

Na podstawie testu chi-kwadrat Pearsona nie wykazano istotnej zależności pomiędzy ograniczeniem wewnątrzmacicznego wzrastania płodu a wentylacją oscylacyjną ($p > 0,05$), jednocześnie odnotowano nikłą siłę związku. Na podstawie wyniku testu przyjęto hipotezę zerową.

Tabela 33. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy wentylacją mechaniczną a zachorowalnością noworodków

Czynnik	Zachorowalność noworodków	
Wentylacja mechaniczna	IVH	0,25
	Hipotensja	0,47
	Zapalenie płuc	0,35
	ZZO	0,60
	Krwotok płucny	0,19
	NEC wymagający zabiegu	0,20
	PDA istotny	0,30
	PPHN	0,25
	Hiperglikemia	0,23
	Hipokaliemia	0,17
	Hiponatremia	0,49
	Zakażenie noworodka	0,29
	Małopłytkowość	0,25
	Wodogłowie	0,17
	BPD	0,55
	ROP	0,28
	Osteopenia	0,27
	Nieprawidłowy wynik badania słuchu	0,14
	Cholestaza	0,13

W powyższej tabeli wykazano istniejącą korelację pomiędzy stosowaniem wentylacji mechanicznej a zachorowalnością. Największą siłę związku uzyskano dla ZZO oraz BPD.

IV.3. Umieralność

Tabela 34. Rozkład badanej zmiennej (zgon) w podziale na SGA/nieSGA z wynikiem testu niezależności oraz przyjętą hipotezą

Badana zmienna	Grupa: 1-SGA 0-nieSGA	n	df	χ^2	p	r_{ϕ} / V	Przyjęta hipoteza
Zgon {nie, tak}	1	{36,6}	1	-	0,010	0,172	H1
	0	{248,9}					

Analiza oparta o wynik testu Fishera dla danych zliczania wykazała istotną zależność pomiędzy ograniczeniem wewnątrzmacicznym wzrastaniem płodu a zgonem ($p < 0,05$). Na podstawie wyniku testu odrzucono hipotezę zerową i przyjęto hipotezę alternatywną.

Tabela 35. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy umieralnością a czynnikami matczynymi, noworodkowymi oraz czynnościami prewencyjnymi

Czynnik	Czynnik	r
Umieralność	Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu	0,17
	Infekcja u matki	0,13
	Wiek matki	-0,12
	Urodzeniowa masa ciała	-0,34
	Wiek płodowy	-0,35
	Niepełna steroidoterapia	0,12

Do określenia istotnych zależności statystycznych zastosowano analizę korelacji Pearson'a (Tabela 35), uzyskując:

- wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu cechowało się dodatnim typem związku, czyli obecność tego czynnika zwiększała ryzyko wystąpienia zgonu noworodka;
- infekcja u matki cechowała się dodatnim typem związku, czyli obecność tego czynnika zwiększała ryzyko wystąpienia zgonu noworodka;
- wiek matki cechował się ujemnym typem związku, czyli im młodsza matka, tym większe ryzyko zgonu noworodka;
- urodzeniowa masa ciała cechowała się ujemnym typem związku, czyli im mniejsza urodzeniowa masa ciała noworodka, tym większe ryzyko zgonu noworodka;
- wiek płodowy cechował się ujemnym typem związku, czyli im niższy tydzień ciąży tym większe ryzyko zgonu noworodka;
- niepełna steroidoterapia cechowała się dodatnim typem związku, czyli stosowanie niepełnej steroidoterapii zwiększało ryzyko zgonu noworodka.

IV.4. Analiza wieloczynnikowa

W przypadku dwóch i więcej czynników, mających istotne proste efekty ze zmienną zależną, oszacowano jednoczesny wpływ wielu czynników na zmienną zależną.

Istotność wpływu została określona za pośrednictwem szczegółowego przypadku uogólnionego modelu liniowego – regresji logistycznej.

Wpływ zmiennych niezależnych (wyjaśniających) na zmienną zależną (wyjaśniana) przeprowadzono za pomocą regresji logistycznej (w przypadku, gdy zmienna zależna była zmienną dychotomiczną) bądź regresji liniowej (zmienna zależna była na skali ilorazowej).

Algorytm składał się z następujących kroków:

- na etapie przetwarzania wstępnego, zmienne porządkowe o liczbie poziomów więcej niż dwa zostały przekodowane na zmienne dychotomiczne za pomocą zmiennych fikcyjnych;
- zbudowano model regresji z włączeniem wszystkich czynników zależnych posiadających istotne proste efekty ze zmienną zależną;
- za pomocą algorytmu krokowego z trybem wyszukiwania w obu kierunkach (do przodu i do tyłu) odbyło się wyznaczenie modelu z najniższą wartością kryterium informacyjnego AIC.

Przedstawiony skład zmiennych modelu wieloczynnikowego zawierał jedynie czynniki istotne.

IV.4.1. Czynniki związane z przebiegiem ciąży mające istotny, jednoczesny wpływ na ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu

Tabela 36. Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające czynniki związane z przebiegiem ciąży, mające istotny, jednoczesny wpływ na ryzyko wystąpienia ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu

Czynnik	β	SE	z	p
Pierwszy poród	1,25	0,51	2,43	0,015
Nadciśnienie indukowane ciążą	1,51	0,43	3,46	< 0,001
TORCH	1,95	0,64	3,02	0,003
Małowodzie	2,16	0,67	3,23	0,001

Z sześciu zmiennych, które miały istotny prosty efekt z ograniczeniem wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, cztery posiadały istotny wpływ w modelu wieloczynnikowym. Największy wpływ na ryzyko wystąpienia SGA miało małowodzie oraz zakażenia z grupy TORCH.

IV.4.2. Czynniki matczyne, mające istotny, jednoczesny wpływ na zachorowalność noworodków

Zespół zaburzeń oddychania

Tabela 37. Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające czynniki matczyne, mające istotny jednoczesny wpływ na ryzyko wystąpienia ZZO

Czynnik	β	SE	z	p
Infekcja matki	0,71	0,25	2,87	0,004
Niepełna steroidoterapia	0,61	0,33	1,87	0,067

Z dwóch zmiennych, które miały istotny prosty efekt z ZZO, obie wykazały istotne efekty również w przypadku modelu wieloczynnikowego. Poziom wpływu tych zmiennych na zmienną zależną był podobny. Zarówno infekcja matki jak i niepełna steroidoterapia wpływały na ryzyko rozwoju ZZO.

Dysplazja oskrzelowo-płucna

Tabela 38. Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające czynniki matczyne, mające istotny jednoczesny wpływ na ryzyko wystąpienia BPD

Czynnik	β	SE	z	p
Infekcja matki	0,27	0,10	2,57	0,011

Z dwóch zmiennych, które miały istotny prosty efekt z dysplazją oskrzelowo-płucną (Tabela 11), tylko infekcja matki wykazała istotne efekty w przypadku modelu wieloczynnikowego.

Osteopenia

Tabela 39. Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające czynniki matczyne, mające istotny jednoczesny wpływ na ryzyko wystąpienia osteopenii

Czynnik	β	SE	z	p
Nadciśnienie indukowane ciążą	1,04	0,43	2,41	0,016
TORCH	1,65	0,62	2,65	0,008

Z czterech zmiennych, które miały istotny prosty efekt z osteopenią, dwie okazały się istotne w przypadku wpływu wieloczynnikowego. Na występowanie osteopenii miały wpływ zakażenia z grupy TORCH oraz nadciśnienie matki indukowane ciążą.

IV.4.3. Wpływ sposobu oraz czasu trwania wspomaganie oddechu na dysplazję oskrzelowo-płucną

Łagodna BPD

Na podstawie badania jednoczesnego wpływu pięciu czynników (wentylacja mechaniczna, wentylacja oscylacyjna, wentylacja nieinwazyjna, tlenoterapia oraz suma trwania wentylacji inwazyjnej, nieinwazyjnej i tlenoterapii) na łagodną postać BPD nie wykazano istotności statystycznej.

Umiarkowana BPD

Tabela 40. *Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające wpływ sposobu i czasu trwania wspomaganie oddechu na umiarkowaną postać BPD*

Czynnik	β	SE	z	p
Wentylacja mechaniczna	-0,08	0,26	-2,92	< 0,001
Tlenoterapia	-0,07	0,03	-2,45	0,01
Łączny czas wsparcia oddechu	0,09	0,02	4,20	< 0,001

Na podstawie badania jednoczesnego wpływu pięciu czynników (wentylacja mechaniczna, wentylacja oscylacyjna, wentylacja nieinwazyjna, tlenoterapia oraz łączny czas wsparcia oddechu) na umiarkowaną postać BPD, istotność wykazano w przypadku wpływu trzech czynników tj.: wentylacji inwazyjnej, tlenoterapii oraz łącznego czasu wsparcia oddechu.

Ciężka BPD

Tabela 41. *Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające wpływ sposobu i czasu trwania wspomaganie oddechu na ciężką postać BPD*

Czynnik	β	SE	z	p
Łączny czas wsparcia oddechu	0,13	0,04	3,20	0,001

Na podstawie badania jednoczesnego wpływu pięciu czynników (wentylacja mechaniczna, wentylacja oscylacyjna, wentylacja nieinwazyjna, tlenoterapia oraz łączny czas wsparcia oddechu) na ciężką postać BPD istotność wykazano tylko w przypadku sumy czasu wsparcia oddechu.

IV.4.4. Jednoczesny wpływ masy ciała oraz wieku płodowego na umieralność i zachorowalność

Tabela 42. Statystyki dwuczynnikowego modelu regresji, określającego wpływ masy ciała oraz wieku płodowego na umieralność i zachorowalność

Czynnik	Wiek płodowy		Masa ciała	
	β_1	p ₁	β_2	p ₂
Zgon	–	–	–0,007	< 0,001
IVH 3 lub 4 stopnia	–0,60	< 0,001	–	–
Hipotensja	–0,30	0,004	–0,002	0,002
Zapalenie płuc	–0,25	0,049	–	–
ZZO	–0,82	< 0,001	–0,002	< 0,001
Krwotok płucny	–	–	–0,003	< 0,001
NEC nie wymagający zabiegu	–	–	–0,003	< 0,001
NEC wymagający zabiegu	–	–	–0,006	< 0,001
PDA istotny hemodynamicznie	–0,46	< 0,001	–	–
PPHN	–0,46	< 0,001	–	–
Hipoglikemia	0,25	0,008	–0,001	0,008
Hiperglikemia	–	–	–0,004	< 0,001
Hipokaliemia	–	–	–0,003	< 0,001
Hiponatremia	–	–	–0,001	0,001
Niedokrwistość wymagająca przetoczenia NUKKCz	–0,44	< 0,001	–0,001	0,038
Wodogłowie	–0,39	0,003	–	–
BPD	–0,13	< 0,001	–0,001	< 0,001
BPD postać ciężka	–	–	–0,008	< 0,001
Osteopenia	–	–	–0,005	< 0,001
Cholestaza	–	–	–0,004	< 0,001
Leukopenia	0,22	0,010	–0,003	< 0,001
Małopłytkowość	–	–	–0,002	< 0,001
Nieprawidłowy wynik badania słuchu	–	–	–0,002	< 0,001

Na podstawie danych z Tabela 42 wynika, że wiek płodowy oraz masa ciała miały istotny, jednoczesny wpływ na 21 czynników zachorowalności.

Na zgon w sposób istotny wpływała jedynie masa ciała. Wiek płodowy największy wpływ miał na BPD, zapalenie płuc, leukopenię i hipoglikemię. Masa ciała noworodka największy wpływ miała na BPD, hipoglikemię, hiponatremię oraz niedokrwistość wymagająca przetoczenia NUKKCz. Wiek płodowy wraz z masą ciała największy wpływ miały na BPD, hipoglikemię oraz leukopenię.

V. DYSKUSJA

Skrajne wcześniactwo, dodatkowo powikłane wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu, związane jest ze zwiększoną zachorowalnością oraz umieralnością noworodków.

IUGR jest istotnym czynnikiem predykcyjnym wielu problemów klinicznych, pogarsza stan płodu w macicy, może prowadzić do urodzenia martwego płodu, wpływa również negatywnie na okres noworodkowy oraz na stan zdrowia w wieku dziecięcym, a także dorosłym. Prawidłowy wzrost płodu jest zatem niezbędny dla dalszego pełnego zdrowia i rozwoju.

Głównym celem niniejszej pracy była ocena wpływu wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu na wczesne powikłania skrajnego wcześniactwa.

Analizie poddano grupę noworodków SGA w stosunku do grupy kontrolnej nieSGA, urodzonych do 32+6/7 t.c. Zidentyfikowano czynniki mające znaczenie w patogenezie SGA oraz w zachorowalności i umieralności noworodków obarczonych tym problemem. Określono wpływ urodzeniowej masy ciała i wieku płodowego na powikłania wcześniactwa. Ustalono wpływ zastosowanych czynności prewencyjnych na zachorowalność i umieralność noworodków. W piśmiennictwie światowym dostępnych jest wiele opracowań poświęconych temu zagadnieniu, z których wynika, że wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu odgrywa istotną rolę w patogenezie powikłań skrajnego wcześniactwa [16,20,56,96]. Po przeglądzie piśmiennictwa nie znaleziono jednak opracowań, które biorą jednocześnie pod uwagę tak szeroki zakres problemów okresu noworodkowego, jak w niniejszej pracy.

W Szpitalu Uniwersyteckim w Zielonej Górze w latach 2017-2020 leczono 7229 noworodków, z czego 543 dotkniętych było problemem SGA, co stanowi 7,5% całej populacji. Wynik ten jest zbliżony z danymi piśmiennictwa, według którego waha się on w granicach od 3 do 9% [58]. W całej populacji stwierdzono 14% porodów przedwczesnych. Według raportów WHO odsetek porodów przedwczesnych na świecie wynosi ok. 11,4% [24]. Zgodnie z danymi GUS w Polsce wcześniactwo dotyczy 7,4% wszystkich urodzeń [25]. Wyższy odsetek wcześniactwa w badanym materiale w stosunku do doniesień GUS wynika z faktu, iż oddział, z którego pochodziły dzieci, jest ośrodkiem trzeciego poziomu referencyjności. W szpitalach o takim stopniu referencyjności rodzą kobiety z najcięższą patologią ciąży, w tym z wysokim ryzykiem urodzenia wcześniaka.

W niniejszym badaniu noworodki urodzone przed ukończeniem 32. t.c. stanowiły 4,3% wszystkich leczonych noworodków, z czego odsetek SGA wyniósł 14%. Jest to wynik podobny do przedstawianych przez innych autorów, jednak badania nad noworodkami z IUGR przeprowadzane są dla różnych przedziałów wiekowych, co uniemożliwia bezpośrednie

porównanie. Jak wynika z danych przedstawionych przez Reiss i wsp., w analizowanej przez nich populacji, noworodki < 32. t.c. stanowiły 6,3%, z czego odsetek SGA wyniósł 13,4% [97]. Chu i wsp. w badaniu dotyczącym 343 noworodków urodzonych między 22+1/7 a 34+3/7 tygodniem ciąży wykazali 13% noworodków SGA [87].

Mediana wieku płodowego w grupie badanej oraz kontrolnej była porównywalna i wynosiła ok. 30 t.c. Średnia urodzeniowa masa ciała w grupie noworodków SGA była dwukrotnie niższa w stosunku do nieSGA i wynosiła 861 ± 336 g. Wśród noworodków SGA dominowały dzieci z niewiarygodnie małą masą ciała (ILBW), w grupie nieSGA przeważały noworodki LBW. W grupie noworodków SGA nie odnotowano dzieci z masą ciała powyżej 1500 g.

Zwraca uwagę różnica indeksu PI w obu grupach: dla noworodków SGA mediana wyniosła 1,93 (< 2), natomiast dla nieSGA 2,02 (> 2). Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa, indeks PI < 2 świadczy o niesymetrycznym IUGR i jest charakterystyczny dla późnej postaci (mała masa ciała przy prawidłowej długości i prawidłowym obwodzie głowy) [16]. W analizowanym materiale wykazano występowanie postaci niesymetrycznej u 57% noworodków SGA i dotyczyła ona głównie noworodków urodzonych w 32. t.c. Wśród noworodków nieSGA indeks PI pozostawał > 2, czyli ich długość i masa ciała były odpowiednie do wieku płodowego.

W prezentowanej analizie w grupie SGA chłopcy stanowili 62%, czyli widoczna była przewaga liczebna płci męskiej. Wśród noworodków nieSGA zróżnicowanie według płci było porównywalne, chłopcy bowiem stanowili 54%. W analizie nie wykazano jednak istotnej statystycznie korelacji pomiędzy płcią a wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu. Lees i wsp. w badaniu TRUFFLE, do którego włączono 503 noworodki SGA z 20 europejskich ośrodków perinatalnych odnotowali, iż dzieci płci męskiej częściej spełniały kryteria złożonej zachorowalności i umieralności w stosunku 3:2 do noworodków płci żeńskiej [98].

W przeprowadzonym badaniu korelację z płcią wykazano jedynie dla PDA i PPHN. Dziewczynki cechowały się nieco większym ryzykiem występowania PDA ($r = -0,13$), natomiast chłopcy cechowali się nieco większym ryzykiem występowania PPHN ($r = 0,11$).

Stan pourodzeniowy noworodków oceniany jest m.in. na podstawie punktacji według skali Apgar oraz pH z krwi pępowinowej. W niniejszej pracy na podstawie analizy statystycznej wykazano, iż noworodki SGA rodziły się w gorszym stanie klinicznym. Uzyskiwały niższą punktację wg skali Apgar w 1. minucie życia oraz miały niższe wartości pH z krwi pępowinowej.

Parametr $\text{pH} < 7$ z krwi pępowinowej wykazano u 7,3% noworodków SGA, wśród noworodków nieSGA zaledwie u 0,5%. Wartość pH z krwi pępowinowej w zakresie od 7 do 7,2 odnotowano u 7,3% noworodków SGA, w grupie nieSGA odsetek tych dzieci wyniósł 4,7%. Ocenę wg skali Apgar w 1. minucie życia poniżej 7 punktów otrzymało 61% noworodków w grupie SGA, natomiast w grupie nieSGA 43%. W 5. minucie życia natomiast 17% noworodków SGA i 15% nieSGA uzyskało mniej niż 7 punktów wg skali Apgar.

Ocena wg skali Apgar w 5. minucie życia w analizowanych grupach noworodków nie wykazała różnicy istotnej statystycznie, chociaż niektórzy autorzy przytaczają dowody na niższą punktację w grupie dzieci SGA [96].

Noworodki SGA narażone były na częstsze występowanie schorzeń typowych dla okresu noworodkowego. Stwierdzono większą częstość występowania oraz korelację z hipotensją, NEC oraz krwotokiem płucnym. Ponadto w tej grupie dzieci wykazano dodatnią korelację IUGR z problemami hematologicznymi (leukopenia, małopłytkowość, policytomia) oraz z zaburzeniami metabolicznymi (hipoglikemia, hiperglikemia, hipokaliemia).

Wśród noworodków SGA stwierdzono większą częstość występowania BPD, osteopenii oraz cholestazy, jednocześnie wykazano istotną statystycznie korelację między tymi zmiennymi. W grupie dzieci SGA częściej stwierdzano nieprawidłowy wynik badania słuchu oraz wykazano zależność statystyczną między tymi zmiennymi.

Prawidłowe ciśnienie krwi u skrajnych wcześniaków po urodzeniu ma istotny związek z ich przeżywalnością i dalszymi powikłaniami. W publikacjach dotyczących zastosowania amin katecholowych wskazania do ich podaży różnią się zależnie od ośrodka. W placówce, w której przeprowadzono powyższe badanie, aminy katecholowe włączano do leczenia w pierwszych 24 godzinach życia noworodka przy objawowej hipotensji (zaburzona perfuzja obwodowa, kwasica metaboliczna, zmniejszona diureza) oraz przy wartości MAP niższej od wieku płodowego określonego w tygodniach. Niskie ciśnienie tętnicze może niekorzystnie wpływać na przepływy mózgowy, a co za tym idzie, zwiększać ryzyko IVH. W badaniu wykazano istotną korelację hipotensji z krwawieniem dokomorowym ($r = 0,36$).

Do podobnych wniosków doszli Ahn i wsp., którzy stwierdzili, że objawowa hipotensja leczona aminami katecholowymi częściej wiązała się z IVH [99]. Również Fanaroff i wsp. w badaniu na grupie 159 noworodków z masą ciała poniżej 1000 g wykazali korelację niskiego ciśnienia tętniczego wymagającego leczenia z występowaniem IVH [100].

Przeprowadzona analiza wykazała dodatnią korelację hipotensji u noworodków z infekcją u matki ($r = 0,13$), małowodziem ($r = 0,12$) oraz pierwszym porodem ($r = 0,17$). Każdy z tych czynników zwiększał ryzyko występowania niewydolności krążenia wymagającej podaży katecholamin. Natomiast kolejny poród wykazał ujemną korelację z występowaniem hipotensji ($r = -0,15$), czyli zmniejszał ryzyko tego problemu.

Należy zwrócić uwagę na fakt istniejącej silnej korelacji PDA istotnego hemodynamicznie z występowaniem niewydolności krążenia wymagającej podaży katecholamin ($r = 0,38$). Podobne zależności wykazali Youm i wsp., którzy zwrócili uwagę na większą rozpoznawalność IVH, a także NEC i BPD u noworodków, u których wykonano chirurgiczne zamknięcie PDA [101]. Istotną korelację PDA z występowaniem BPD wykazał również w swoim badaniu Brener [102]. W niniejszym badaniu potwierdzono korelację PDA istotnego hemodynamicznie z rozwojem NEC ($r = 0,21$). PDA prowadzi do niedostatecznej redystrybucji krwi w obrębie przewodu pokarmowego, co wiąże się z niedokrwieniem i niedotlenieniem jelit, a tym samym przyczynia się do rozwoju NEC. Zależność taką wykazują również inni autorzy [43,101].

Nie można zignorować wpływu SGA na występowanie martwiczego zapalenia jelit. W badanej grupie problem NEC przynajmniej w stopniu IIA wystąpił u 26% noworodków, przy czym 7% wymagało zabiegu operacyjnego. W grupie nieSGA, NEC stwierdzano trzykrotnie rzadziej, a zabiegu operacyjnego wymagało zaledwie 3% noworodków.

Podobne spostrzeżenia opisali Ree i wsp. w badaniu dotyczącym 475 noworodków SGA i takiej samej grupie kontrolnej AGA, urodzonych w $33,3 \pm 4,1$ t.c. Wykazali oni większą zapadalność tych dzieci na NEC, która wyniosła 3,2% w porównaniu z 1,3% w grupie AGA [103]. Różnica w częstości zapadalności na NEC w porównaniu do niniejszej pracy wynika z innej dojrzałości badanych noworodków. Także Aktas i wsp., w pracy mającej na celu porównanie noworodków urodzonych przedwcześnie, które rozwinęły NEC z grupą kontrolną bez NEC, ustalili, iż istotnym czynnikiem predykcyjnym rozwoju NEC był IUGR [104].

Fança-Berthon i wsp. wykazali na modelu zwierzęcym noworodków z ograniczonym wzrastaniem wewnątrzmacicznym uszkodzenie bariery jelita grubego. IUGR indukował postnatalne opóźnienie dojrzewania błony śluzowej, charakteryzujące się zmniejszeniem głębokości krypt, które może być podstawą rozwoju NEC oraz schorzeń przewlekłych dotyczących przewodu pokarmowego w przyszłości [105].

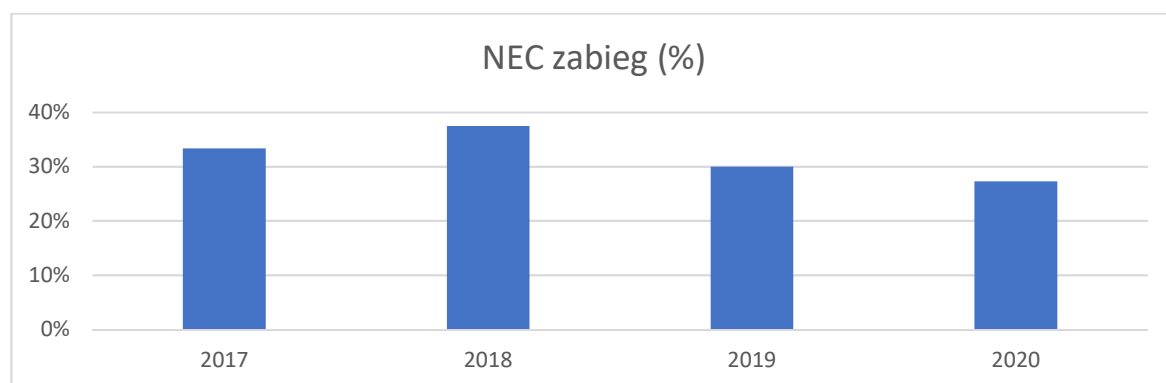
Nie można pominąć istniejącej zależności między występowaniem NEC a sposobem żywienia noworodków. Okres stosowania żywienia pozajelitowego istotnie dodatnio korelował z występowaniem martwiczego zapalenia jelit, szczególnie silną korelację wykazano dla NEC IIIb ($r = 0,62$). Przedłużający się okres stosowania żywienia pozajelitowego zwiększał również

ryzyko rozwoju cholestazy ($r = 0,45$). Interesujący wynik uzyskano przy badaniu korelacji SGA z cholestazą ($r = 0,27$). U noworodków SGA, cholestaza występowała czterokrotnie częściej w stosunku do nieSGA. Podobne zależności wykazano analizując dane światowe, Veenstra i wsp. stwierdzili, że SGA było istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju cholestazy [106]. W analizowanym materiale stwierdzono również silną korelację pomiędzy NEC wymagającym zabiegu a cholestazą ($r = 0,45$).

Warto podkreślić znaczenie żywienia enteralnego w rozwoju NEC. Karmienie naturalne jest najzdrowszym i najbardziej optymalnym sposobem żywienia noworodków. Pierwsze krople siary powinny zostać podane dziecku w pierwszych dwóch godzinach życia. Żywienie troficzne mlekiem kobiecym umożliwia odżywianie śluzówki przewodu pokarmowego, jego dojrzewanie strukturalne i morfologiczne [107]. Abrams i wsp. w badaniu wcześniaków VLBW wykazali, iż karmienie noworodków sztuczną mieszanką było istotnym czynnikiem predykcyjnym rozwoju NEC, a także sepsy i umieralności. Dieta z udziałem sztucznej mieszanki zwiększała ryzyko NEC o 11,8%, natomiast NEC wymagającego zabiegu operacyjnego o 21% [108].

W ośrodku, w którym przeprowadzono badanie, w 2019 roku otwarto Bank Mleka. Od tego czasu wszystkie wcześniaki oraz noworodki chore karmione są wyłącznie pokarmem naturalnym, przy czym żywienie troficznie stosuje się od 1. d.ż.

Na Rycinie 15 przedstawiono malejący w poszczególnych latach odsetek noworodków z NEC wymagających zabiegu operacyjnego (III B wg klasyfikacji Bella). Podsumowując te rozważania można przyjąć, że żywienie noworodków wyłącznie pokarmem naturalnym zmniejszyło odsetek konieczności zabiegów operacyjnych w przebiegu NEC, co potwierdzają również inni autorzy [107,108].



Rycina 15. Rozkład procentowy występowania NEC IIIB w latach 2017-2020

Na podstawie przeprowadzonej analizy korelacji wykazano ujemną zależność NEC z masą ciała, czyli im mniejsza masa ciała, tym większe ryzyko rozwoju NEC ($r = -0,28$). Podobną zależność stwierdzono pomiędzy wiekiem płodowym a rozwojem NEC ($r = -0,30$), czyli większa niedojrzałość wiązała się z rozwojem NEC. W dwuczynnikowym modelu regresji logistycznej (masa ciała oraz wiek płodowy) tylko masa ciała wpływała na występowanie NEC. Spośród czynników matczynych jedynie małowodzie wykazało korelację z NEC ($r = 0,12$).

Ciężką małopłytkowość z wartością płytek krwi < 100 tys. znamiennej częściej obserwowano u noworodków SGA (40% vs 13%). W przeprowadzonej analizie wykazano korelację małopłytkowości z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu ($r = 0,25$). Patogeneza małopłytkowości u noworodków SGA pozostaje nieznana, jednym z potencjalnych mechanizmów jest depresyjny wpływ niedotlenienia na funkcję szpiku kostnego [109].

Fustolo-Gunnink i wsp. w swojej pracy stwierdzili, że wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu jest jedną z najczęstszych przyczyn małopłytkowości, co może wynikać również ze zwiększonego zużycia płytek krwi przez łożysko z powodu zwiększonego oporu przepływu w następstwie przebudowy naczyń spiralnych w przebiegu IUGR [110].

Baschat i wsp. wykazali korelację występowania małopłytkowości u noworodków SGA z obserwowanym prenatalnie patologicznym zjawiskiem nieobecnego lub odwróconego przepływu późnorozkurczowego w UA [109]. W niniejszej pracy nie znaleziono zależności małopłytkowości z czynnikami matczynymi.

Wśród noworodków SGA obserwowano częściej leukopenię oraz neutropenię. Pomędzy SGA a leukopenią wystąpiła istotna statystycznie korelacja ($r = 0,19$). Podobne wyniki uzyskali Wirbelauer i wsp. w pracy na porównywalnej populacji noworodków. Leukopenia oraz neutropenia u noworodków może wynikać ze zmniejszonych rezerw szpiku kostnego [96].

Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa, polycytemia dotyczy głównie noworodków z późną postacią IUGR [16,56]. W niniejszej pracy stwierdzono, iż polycytemia wystąpiła u 7% noworodków SGA, ale dotyczyła głównie noworodków urodzonych w 32. t.c. Wśród noworodków nieSGA polycytemia wystąpiła w 1% przypadków. Wyniki badania wskazały na istotną statystycznie zależność wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu i polycytemii ($r = 0,15$).

Kolejnym ważnym problemem, który dotyczył noworodki SGA, była dysplazja oskrzelowo-płucna. W przypadku noworodków SGA częściej stwierdzano BPD, przy czym w tej grupie dzieci dominowała postać ciężka i umiarkowana, w przypadku zaś noworodków nieSGA

dominowała postać łagodna. Wśród noworodków SGA postać umiarkowana występowała 2-krotnie częściej, natomiast postać ciężką odnotowano 3-krotnie częściej. Z przeprowadzonej analizy wynika, że pomiędzy SGA a BPD wystąpiła istotna korelacja ($r = 0,16$). Podczas badania zależności między SGA a postacią BPD uzyskano korelację tylko dla postaci umiarkowanej ($r = 0,15$) oraz ciężkiej ($r = 0,13$).

W piśmiennictwie istnieje wiele pozycji poruszających problem BPD u noworodków z ograniczeniem wewnątrzmacicznego wzrostania płodu. Wcześniejsi z IUGR w porównaniu do noworodków z masą ciała i długością odpowiednią do wieku płodowego są o 45% bardziej narażone na dysplazję oskrzelowo-płucną lub śmierć z powodu powikłań oddechowych po urodzeniu. Nawet noworodki z IUGR urodzone w terminie mają gorsze wyniki leczenia niewydolności oddechowej i schorzeń układu oddechowego niż noworodki AGA. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostania płodu i niewydolność łożyska wiąże się z 3,6-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju BPD w porównaniu z niemowlętami AGA z grupy kontrolnej [20]. Do podobnych wniosków doszli Bose i wsp., którzy w grupie 1241 noworodków < 28 t.c. wykazali, iż IUGR był bardzo istotnym czynnikiem predykcyjnym przewlekłej choroby płuc [111]. Także Reiss i wsp., Wirbelauer i wsp. oraz Brener Dik i wsp. w pracy porównującej noworodki SGA i AGA wykazali istotną zależność statystyczną SGA z BPD [96,97,102]. Wyniki badania wskazały na istnienie korelacji pomiędzy BPD a infekcją u matki ($r = 0,18$) oraz PROM ($r = 0,14$). W modelu wieloczynnikowym regresji logistycznej z dwóch powyższych zmiennych tylko infekcja matki wykazała istotny wpływ, czyli była czynnikiem predykcyjnym rozwoju BPD. Zapalenie błon płodowych jest znanym czynnikiem predykcyjnym BPD, o czym donosili w swoich publikacjach również inni autorzy [112,113]. Sim i wsp. wykazali, że w przypadku PROM, noworodki były bardziej narażone na ryzyko wystąpienia BPD, a także ZZO i sepsy. Uznali, iż PROM jest niezależnym czynnikiem rozwoju zapalenia błon płodowych [114]. Na podstawie uzyskanych danych można zauważyć, że infekcja u matki była również czynnikiem predykcyjnym ZZO.

Część autorów szczególną rolę w rozwoju BPD przypisuje infekcji *Ureaplasma urealyticum*, co wykazano w kilku badaniach [112,115,116]. W badanym materiale nie wykazano istotności statystycznej z zakażeniami atypowymi.

Bose i wsp. w swojej pracy nie potwierdzili infekcji u matki jako czynnika ryzyka rozwoju BPD, natomiast wśród istotnych prenatalnych czynników predykcyjnych BPD, wskazali na stan przedrzucawkowy [111]. Także Shin i wsp. zwrócili uwagę na silny związek rozwoju BPD z nadciśnieniem indukowanym ciążą u matki [117].

W niniejszej pracy stan przedrzucawkowy i nadciśnienie indukowane ciążą miały istotną zależność z SGA, w dalszej analizie natomiast, nie wykazano zależności stanu przedrzucawkowego ani nadciśnienia indukowanego ciążą z BPD u noworodków.

Nie można pominąć wpływu podaży surfaktantu na ryzyko wystąpienia BPD, o czym donoszą w swojej pracy Brener i wsp. [102]. W analizie korelacji Pearsona wykazano istotne statystycznie powiązanie sposobu podaży surfaktantu na rozwój BPD. Nieinwazyjne metody podaży surfaktantu (metodą IN-SUR-E lub LISA) ujemnie korelowały z BPD ($r = -0,16$ oraz $r = -0,12$), czyli zmniejszały ryzyko rozwoju BPD. Wykazano natomiast, że podaż surfaktantu przez rurkę intubacyjną dodatkowo koreluje z dysplazją oskrzelowo-płucną ($r = 0,58$), czyli zwiększa prawdopodobieństwo jej wystąpienia. W ośrodku, w którym przeprowadzono powyższe badanie, podaż surfaktantu metodą LISA rozpoczęto w 2018 roku i ta forma podaży zastąpiła niemalże całkowicie metodę IN-SUR-E.

Kolejnym wykładnikiem związanym z rozwojem BPD jest konieczność wsparcia oddechu.

Wspomaganie oddychania za pomocą wentylacji mechanicznej prowadzi do uszkodzenia niedojrzałej struktury płuc. Nadmierne rozciąganie płuc, jak i hiperwentylacja może powodować proces zapalny uszkadzający płuca. Optymalnym sposobem wsparcia oddechu jest CPAP, który powoduje mniejsze uszkodzenie płuc w porównaniu z wentylacją mechaniczną. Zbyt duże stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej również prowadzą do uszkodzenia płuc wcześniaków ze względu na słabo rozwinięte mechanizmy przeciwutleniające. Im więcej czynników uszkadzających płuca u noworodka urodzonego przedwcześnie, tym większe prawdopodobieństwo rozwoju BPD [102,112]. W analizie wzięto pod uwagę czas stosowania wentylacji inwazyjnej, nieinwazyjnej, tlenoterapii biernej oraz łączny czas stosowania wsparcia oddechu. Noworodki SGA wymagały dłuższego czasu wsparcia oddechu każdą z wyżej wymienionych form w porównaniu z noworodkami nieSGA. W analizie korelacji Pearsona wykazano istotne statystycznie powiązanie pomiędzy wentylacją inwazyjną a rozwojem BPD ($r = 0,55$) o dużej sile związku. Na podobną zależność zwróciło uwagę wielu autorów [102,115,116]. W analizie wieloczynnikowej modelu regresji logistycznej, na podstawie jednoczesnego wpływu analizowanych czynników, żaden nie miał wpływu na rozwój łagodnej postaci BPD. Na umiarkowaną postać BPD wpływ wykazano w przypadku trzech czynników, tj. wentylacji inwazyjnej, tlenoterapii oraz sumy trwania wentylacji. Na ciężką postać BPD wpływ wykazano tylko dla łącznego czasu wsparcia oddechu.

Do czynników prenatalnych poprawiających kondycję płuc dziecka należą glikokortykosteroidy, które, przenikając przez łożysko do płodu, przyspieszają dojrzewanie płuc. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, jeśli istnieje

zagrożenie porodem przedwczesnym przed 34. tygodniem ciąży, konieczna jest podaż steroidoterapii z użyciem betametazonu lub deksametazonu w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu [6,118]. W uzyskanej analizie nie potwierdzono związku BPD ze stosowaną steroidoterapią u matki. Zaobserwowano jednak związek niepełnej steroidoterapii z ZZO ($r = 0,13$) oraz krwotokiem płucnym ($r = 0,16$). Przy niepełnej steroidoterapii częściej rozwijało się ZZO i występował krwotok płucny. W przeprowadzonej analizie regresji logistycznej potwierdzono wpływ niepełnej steroidoterapii na występowanie ZZO.

Travers i wsp. twierdzą, że pełny kurs podawanych prenatalnie sterydów zmniejsza ryzyko wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej. Działa również pośrednio, minimalizując ryzyko wystąpienia ZZO, krwotoku płucnego oraz skracając czas mechanicznej wentylacji [119].

Z uzyskanych danych wynika, że krwotok płucny dodatnio korelował z SGA ($r = 0,13$). Na ten problem zwrócił uwagę również Turcan w swojej pracy, w której odnotował większy odsetek krwotoków płucnych u noworodków SGA [121].

W analizie wykazano istotną, silną, ujemną zależność BPD z wiekiem płodowym ($r = -0,73$) oraz masą ciała ($r = -0,70$), czyli im bardziej niedojrzały noworodek, z mniejszą masą ciała, tym większe ryzyko rozwoju BPD. W dwuczynnikowym modelu regresji logistycznej potwierdzono równoczesny wpływ masy ciała oraz wieku płodowego na występowanie BPD. Wiek płodowy wraz z masą ciała miały największy wpływ na rozwój BPD.

Tego samego zdania jest wielu autorów, m.in. Brener Dik i wsp. w badaniu na 245 noworodkach < 32 . t.c. wykazali bezpośrednią odwrotnie proporcjonalną zależność występowania BPD od masy ciała i tygodnia ciąży [102].

Zagrożenie porodem przedwczesnym przed 32. tygodniem ciąży jest wskazaniem do dożylnego wlewu siarczanu magnezu w okresie bezpośrednio poprzedzającym poród, w celu ochrony ośrodkowego układu nerwowego u płodu [6]. Na podstawie przeprowadzonej analizy Pearsona nie wykazano istotnych zależności pomiędzy zachorowalnością oraz umieralnością noworodków a stosowaną neuroprotekcją. Siarczan magnezu wpływa na rozszerzenie naczyń krwionośnych dystalnie od tętnicy środkowej mózgu oraz na stymulację dojrzewania śródbłonna naczyń macierzy przykomorowej. Doyle i wsp. wykazali, iż zastosowanie neuroprotekcji zmniejsza ryzyko wystąpienia deficytów motorycznych oraz mózgowego porażenia dziecięcego [120]. Aby udowodnić wpływ neuroprotekcji zastosowanej u prezentowanych noworodków, należałoby prowadzić obserwacje przez kilka kolejnych lat. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że u noworodków SGA w porównaniu z nieSGA częściej prenatalnie stosowano pełną kurację sterydową i neuroprotekcję. Może to

wynikać z konieczności hospitalizacji i ścisłej obserwacji matek, u których płód wykazywał cechy IUGR. W przypadku wcześniaków nieSGA, matki często trafiały do szpitala w dniu porodu, co uniemożliwiało przeprowadzenie zalecanych czynności prewencyjnych.

Istotny wynik otrzymano również przy badaniu korelacji SGA z osteopenią ($r = 0,33$), która wśród dzieci SGA występowała ponad czterokrotnie częściej. Yang i wsp. wykazali na modelu zwierzęcym, że prenatalne niedotlenienie opóźnia wzrost szkieletu, hamuje syntezę macierzy zewnątrzkomórkowej i obniża sygnalizację IGF1 w chondrocytach płytki wzrostowej *in vivo* i *in vitro* [121]. Spośród czynników matczynych korelację z osteopenią wykazano dla infekcji u matki ($r = 0,12$), małowodzia ($r = 0,15$), PIH ($r = 0,16$) oraz zakażeń z grupy TORCH (0,15). W analizie regresji logistycznej z powyższych czterech zmiennych dwie, tj. PIH i zakażenia z grupy TORCH, wpływały na występowanie osteopenii.

W przewlekłym niedożywieniu dochodzi do wyczerpania zapasów glukozy i glikogenu, a następnie do adaptacji metabolizmu, w którym energia jest pozyskiwana z lipolizy i produkcji ketonów. Po urodzeniu i rozpoczęciu żywienia, metabolizm glukozy powoduje zwiększone zużycie fosforanów do produkcji ATP. To zwiększone zapotrzebowanie wyczerpuje zapasy fosforu i magnezu. Hipofosfatemii często towarzyszy hipokaliemia wynikająca z przesunięć wewnątrzkomórkowych, wtórnych do zwiększonego wydzielania insuliny [122].

W analizowanym materiale uzyskano istotny statystycznie związek SGA z licznymi problemami metabolicznymi w tym hipokaliemią, hipoglikemią oraz hiperglikemią.

Z przeprowadzonej analizy korelacji wynika, że hipoglikemia wykazała związek z następującymi czynnikami matczymi: stan przedrzucawkowy ($r = 0,13$), PIH ($r = 0,16$), nadciśnienie przewlekłe ($r = 0,25$), małowodzie ($r = 0,20$), liczba porodów ($r = -0,16$) oraz liczba ciąż ($r = -0,16$). Hipokaliemia korelowała tylko z małowodziem ($r = 0,22$).

Ross i wsp., po przeanalizowaniu kohorty 2235 noworodków VLBW, wykazali istotny związek IUGR z licznymi problemami metabolicznymi (hipofosfatemia, hipokaliemia, hiperglikemia oraz hipomagnezemia). Ponadto stwierdzili, iż dzieci dotknięte problemami metabolicznymi rodzone były często przez matki ze stanem przedrzucawkowym [122].

Podsumowując te rozważania można stwierdzić, że w przypadku noworodków z IUGR, zwłaszcza z nadciśnieniem tętniczym u matki, należy ściślej monitorować stężenia glukozy i elektrolitów u noworodków.

Mała masa urodzeniowa oraz niedostateczne przyrosty masy ciała po urodzeniu są znanymi czynnikami predykcyjnymi retinopatii wcześniaków o gorszym przebiegu. Chu i wsp. wykazali, iż noworodki z IUGR miały 4-5 razy większe ryzyko konieczności leczenia ROP w porównaniu z noworodkami bez IUGR [87]. W analizowanym materiale ROP wymagający leczenia w grupie nieSGA stwierdzano w 9%, w grupie SGA w 17% przypadków, czyli ok. dwa razy częściej. W analizie korelacji Pearsona badającej zależność między SGA a występowaniem ROP nie uzyskano wyniku o istotności statystycznej.

Ciekawy wynik otrzymano również przy badaniu związku SGA i nieprawidłowego wyniku badania słuchu (przeprowadzonego przesiewowo poprzez pomiar emisji otoakustycznych). Na podstawie testu chi-kwadrat wykazano istniejący związek pomiędzy tymi zmiennymi. Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa, jedną z konsekwencji IUGR może właśnie być upośledzona percepcja dźwięków [123]. W analizie korelacji Pearsona wykazano istotną zależność pomiędzy nieprawidłowym wynikiem badania słuchu a TORCH ($r = 0,12$). Wystąpiła również korelacja między nieprawidłowym wynikiem badania słuchu a małą masą ciała ($r = -0,22$).

Analizując dane z przebiegu hospitalizacji znamienym faktem jest, że noworodki SGA borykały się z większymi trudnościami na wielu płaszczyznach. Przedstawione dane opisowe badanych zmiennych pozwalają przedstawić ciekawe wnioski.

Noworodki SGA wymagały dłuższego żywienia pozajelitowego. Mediana czasu żywienia pozajelitowego była o 5,5 dnia dłuższa w porównaniu z medianą dla dzieci nieSGA (18,5 vs 13 dni). Noworodki SGA później nabywały umiejętność koordynacji ssania z połykaniem i oddychaniem, a także wymagały dłuższej hospitalizacji. Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 53 dni dla noworodków SGA, dla nieSGA – 38. Mediana samodzielnego przyjmowania pokarmu przez smoczek wyniosła dla noworodków SGA 50 dni, dla noworodków nieSGA 34,5 dnia. Dzieci nieSGA opuszczały szpital średnio w 37. tygodniu PMA, SGA wymagały hospitalizacji do średnio 41. tygodnia PMA. Również inni autorzy zwracają uwagę na trudności w karmieniu oraz dłuższy pobyt noworodków SGA w oddziałach Intensywnej Terapii Noworodka, a tym samym większe koszty leczenia tej grupy dzieci [124]. W niniejszym badaniu stwierdzono znamienne różnicę w osiągniętej masie ciała w 36. tygodniu PMA w obu grupach, która wyniosła ok. 650 g. Masa ciała noworodków w 36. tygodniu PMA dla nieSGA wynosiła średnio 2378 ± 269 g, natomiast dla noworodków SGA zaledwie 1732 ± 229 g.

W grupie noworodków SGA poród zakończony był cięciem cesarskim w 93% przypadków, w grupie nieSGA cięcie cesarskie wykonano w 80%. W przypadku dzieci SGA poród częściej wynikał ze wskazań medycznych, gdzie powodem konieczności zakończenia ciąży było zagrożenie życia płodu lub matki. W grupie nieSGA poród często miał charakter spontaniczny. Jednak sposób zakończenia ciąży w analizowanym materiale nie wykazał istotności statystycznej w korelacji z czynnikiem SGA/nieSGA. Regev i wsp. w badanej grupie 2764 noworodków urodzonych między 24. a 31. t.c. uzyskali wynik 85% cięć cesarskich w przypadku SGA oraz 55% w grupie nieSGA.

Przeanalizowano również czynniki matczyne, które mogły być odpowiedzialne za wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu oraz wpływać na określony rodzaj powikłań pourodzeniowych. Etiologia wielu niekorzystnych następstw FGR powstaje in utero z powodu niedotlenienia płodu i niedostatecznej podaży składników odżywczych, wtórnie do dysfunkcji łożyska. Jednym z głównych czynników prowadzących do niewydolności łożyska jest nadciśnienie tętnicze u matki. Nadciśnienie jest znanym i bardzo częstym czynnikiem prowadzącym do przebudowy tętnic spiralnych, co ostatecznie skutkuje ograniczeniem perfuzji maciczo-łożyskowej [20]. Konsekwencją nadciśnienia indukowanego ciążą może być wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu, co Lu i wsp. wykazali w swojej pracy, dotyczącej badania na 773 noworodkach urodzonych poniżej 34. t.c. z 10 ośrodków w Chinach [125]. Z przeprowadzonej analizy wynika, że nadciśnienie indukowane ciążą stwierdzono w 36% ciąż powikłanych SGA, w przypadku ciąż bez tego powikłania PIH rozpoznano w 9% przypadków. Jest to wynik porównywalny ze spotykanym w piśmiennictwie światowym, gdzie nadciśnienie stwierdzane było w ok. 40% ciąż powikłanych SGA [126].

W analizie korelacji Pearsona stwierdzono istotny statystycznie związek między SGA a PIH ($r = 0,28$). Chcąc określić wpływ nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą na ryzyko SGA, wykorzystano metodę regresji logistycznej, na podstawie której potwierdzono istotny wpływ tego czynnika na ryzyko wystąpienia SGA.

Nie można pominąć kwestii powiązania nadciśnienia u matki z PPHN, hipoglikemią, osteopenią, leukopenią oraz neutropenią u noworodka. Zostało to wykazane w analizie korelacji niekorzystnych czynników przebiegu ciąży na zachorowalność noworodków. Również Lu i wsp. wykazali powiązanie nadciśnienia u matki z leukopenią, neutropenią oraz małopłytkowością u noworodka [125].

Uznanym w piśmiennictwie czynnikiem ryzyka hipotrofii wewnątrzmacicznej jest stan przedrzucawkowy, który współistnieje z FGR w około 20% [126]. Według danych z piśmiennictwa, stan przedrzucawkowy dotyka 6-9% wszystkich ciąż [17,127].

Analizując własne wyniki, stwierdzono współwystępowanie stanu przedrzucawkowego z SGA w 24% ciąż powikłanych SGA, czyli uzyskano podobny wynik do piśmiennictwa światowego. W grupie kontrolnej nieSGA stan przedrzucawkowy stwierdzany był w 8%. Jak wynika z analizowanych danych istnieje korelacja pomiędzy SGA a stanem przedrzucawkowym ($r = 0,18$).

Rola małowodzia jako czynnika ryzyka SGA jest nadal niejasna. Chauhan i wsp. dokonali oceny częstości występowania tego powikłania w ciążach zagrożonych IUGR oraz jego wpływu na problemy kliniczne po urodzeniu w grupie późnych wcześniaków i noworodków donoszonych. Wykazali współistnienie małowodzia w ok. 10% SGA i udowodnili również, że jest ono czynnikiem predykcijnym wielu komplikacji około- oraz poporodowych. Jednak ostatecznie uznali, że małowodzie nie jest wiarygodnym narzędziem diagnostycznym, pozwalającym przewidzieć niekorzystne wyniki leczenia noworodków SGA, w tym celu należałoby przeprowadzić badania wielośrodkowe [128].

W niniejszej pracy wykazano, że małowodzie współwystępowało z SGA 10-krotnie częściej w stosunku do nieSGA. Stwierdzono istotną korelację między SGA a małowodziem ($r = 0,29$). W modelu wieloczynnikowym regresji logistycznej wystąpił istotny jednoczesny wpływ czterech czynników na występowanie SGA, w tym małowodzia. Ponadto małowodzie było istotnym czynnikiem predykcijnym następujących komplikacji pourodzeniowych: hipotensji ($r = 0,12$), NEC ($r = 0,12$), leukopenii ($r = 0,12$), hipoglikemii ($r = 0,20$), hipokaliemii ($r = 0,22$), osteopenii ($r = 0,15$) oraz cholestazy ($r = 0,22$).

Kolejnym analizowanym czynnikiem ryzyka rozwoju SGA była infekcja u matki. Nie wykazano istotnego statystycznie związku infekcji matki z SGA, gdyż częstość występowania tego czynnika była bardzo wysoka i porównywalna w obu grupach. W analizie korelacji Pearsona wykazano istotny wpływ infekcji u matki na zachorowalność (hipotensja, ZZO, BPD, osteopenia, ROP), a także umieralność noworodków.

PROM, który również nie miał wpływu na występowanie SGA, miał istotny związek z BPD. Z innych czynników infekcyjnych mających wpływ na występowanie SGA były zakażenia z grupy TORCH, które miały istotną dodatnią korelację z SGA ($r = 0,16$). W analizowanym materiale wykazano obecność: cytomegalii, HCV, HIV oraz kiły. Nie stwierdzono

w analizowanej dokumentacji medycznej dodatnich wyników w kierunku toksoplazmozy, różyczki ani wirusa Herpes. W dwóch przypadkach nie stwierdzono CMV u matki, natomiast wykryto cytomegalię u dzieci powyżej miesiąca, więc pojawiła się wątpliwość co do jej wrodzonego charakteru. U dzieci, które zostały włączone do badania nie stwierdzono wrodzonych wad rozwojowych. W badanej populacji wśród noworodków SGA stwierdzono występowanie zakażeń z grupy TORCH u 12%, w grupie kontrolnej zaś czterokrotnie mniej. Większość autorów podaje mniejszy odsetek noworodków SGA z potwierdzonym zakażeniem wrodzonym [129].

Na podstawie wyników regresji logistycznej stwierdzono, iż zakażenia z grupy TORCH zwiększały ryzyko wystąpienia SGA. Zakażenia z grupy TORCH posiadały dodatnią korelację z ROP ($r = 0,16$), osteopenią ($r = 0,15$), leukopenią ($r = 0,13$) oraz nieprawidłowym wynikiem badania słuchu ($r = 0,12$). Wielu autorów wskazuje na współwystępowanie ubytku słuchu u noworodków SGA, u których stwierdzono zakażenia z grupy TORCH [130,131].

Ciekawy wynik otrzymano również przy badaniu związków między liczbą porodów a występowaniem ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu. Dla pierworódek uzyskano istotną dodatnią korelację z SGA ($r = 0,20$), dla wieloródek ujemną korelację ($r = -0,16$). Pierwszy poród częściej wiązał się z urodzeniem dziecka z małą masą ciała. Kobiety, które rodziły kolejne dzieci, rzadziej borykały się z problemem SGA, czyli wielodzietność była odwrotnie proporcjonalna do występowania ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu. W modelu wieloczynnikowym regresji logistycznej wystąpił istotny jednoczesny wpływ czterech czynników na występowanie SGA, w tym pierwszego porodu. Przedstawiona analiza prowadzi do wniosku, że pierworódki cechują się większym ryzykiem wystąpienia SGA. Podobne wyniki w swojej pracy uzyskali Lin i wsp., którzy przebadali 746 410 kobiet w Chinach. Wykazali korelację między pierwszym porodem a SGA oraz porodem przedwczesnym. Urodzenie pierwszego dziecka istotnie częściej wiązało się z niekorzystnymi następstwami, m.in. z SGA oraz wcześniactwem. Wieloródki rzadziej rodziły dzieci za małe do wieku płodowego oraz wcześniaki [132].

Postępy poczynione w opiece okołoporodowej w ciągu ostatnich dekad przyczyniły się do zwiększenia wskaźnika przeżywalności wśród noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała. Natomiast ciągle obserwowana jest wysoka umieralność wśród noworodków obarczonych problemem wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.

W całej populacji noworodków leczonych w szpitalu Uniwersyteckim w Zielonej Górze w latach 2017-2020, zwraca uwagę wysoki odsetek zgonów wśród dzieci SGA. Urodzenie się noworodkiem SGA średnio 10-krotnie zwiększało ryzyko zgonu. Szczególnie widoczne to było wśród dzieci urodzonych powyżej 32. tygodnia ciąży, ponieważ w tym przypadku obciążenie SGA zwiększało ok. 27-krotnie ryzyko zgonu w porównaniu do noworodków nieSGA urodzonych w porównywalnym terminie ciąży. W badanej grupie noworodków, zgon stwierdzono w 14% przypadków, w grupie kontrolnej zaś odsetek zgonów był znamienne niższy i wyniósł 4%. Istotną zależność pomiędzy SGA a zgonem potwierdzono testem niezależności Fishera. Podobną zależność zaobserwowano także w innych doniesieniach, m.in. Bersteina i wsp., którzy wykazali na grupie 19 759 noworodków VLBW ze 196 kanadyjskich ośrodków statystycznie znaczące powiązanie SGA z umieralnością. W badanej przez nich populacji zmarło dziesięć procent noworodków [82]. W badaniu TRUFFLE zgon okołoporodowy stwierdzono w 8% przypadków SGA [98]. W niniejszym badaniu analizowano noworodki od 22. do 32. t.c., natomiast badanie TRUFFLE dotyczyło noworodków urodzonych w 26-32. t.c. Ten fakt mógł istotnie wpłynąć na wynik umieralności. Korelacje SGA z umieralnością wykazali w swoich badaniach również inni autorzy [96]. Na podstawie analizowanych danych wykazano dodatnią korelację umieralności noworodków z infekcją u matki ($r = 0,13$) oraz niepełną steroidoterapią ($r = 0,12$), czyli infekcja u matki oraz niepełna steroidoterapia zwiększały ryzyko zgonu noworodka.

Należy zwrócić uwagę na ujemną korelację zgonu noworodka i wieku matki ($r = -0,12$), czyli im młodsza matka, tym większe ryzyko zgonu noworodka. Podobną zależność wykazali Kim i wsp., którzy po przeglądzie populacji ponad 2 mln matek w Korei Południowej stwierdzili, iż wiek matki niższy niż 29 lat lub wyższy niż 40 lat był związany z relatywnie wyższym ryzykiem wczesnej umieralności noworodków [133]. W badanym materiale nie wykazano związku z wyższym wiekiem matki.

W badaniu TRUFFLE zgony były istotnie związane z wiekiem płodowym, a także z obecnością nadciśnienia tętniczego u matki [98]. W niniejszym badaniu nie wykazano związku umieralności noworodków z nadciśnieniem tętniczym u matki, jedynie z infekcją w ciąży.

Bezspornym faktem jest wpływ skrajnie małej masy ciała oraz niskiego tygodnia ciąży na umieralność. Zależność taką wykazano w korelacji Pearsona, gdzie urodzeniowa masa ciała ($r = -0,34$) i wiek płodowy ($r = -0,35$) cechowały się ujemnym typem związku ze zgonem. Im mniejsza masa ciała lub niższy wiek płodowy, tym większe było ryzyko zgonu.

W analizie dwuczynnikowego modelu regresji logistycznej, określającego jednoczesny wpływ masy ciała i wieku płodowego, na zgon w istotny sposób wpływała jedynie masa ciała.

Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa, wśród czynników predykcyjnych zgonu noworodków wielu autorów wskazuje na niedojrzałość i małą masę ciała [96,98,134].

Analizując własny materiał stwierdzono, że mała masa ciała predysponuje do rozwoju niemal wszystkich jednostek chorobowych, typowych dla okresu noworodkowego, z wyjątkiem odmy płucnowej oraz hipoglikemii. Im noworodek miał mniejszą masę ciała, tym większym ryzykiem zachorowalności był obarczony. Najsilniejszą korelację małej masy ciała stwierdzono z BPD ($r = -0,70$), ZZO ($r = -0,69$), niedokrwistością wymagającą podaży składników krwi ($r = -0,55$), hipotensją ($r = -0,53$) oraz osteopenią ($r = -0,53$).

Podobną zależność wykazano dla wieku płodowego i zachorowalności. Najsilniejszą korelację wieku płodowego wykazano z BPD ($r = -0,73$), ZZO ($r = -0,67$), niedokrwistością wymagającą podaży składników krwi ($r = -0,61$) oraz hipotensją ($r = -0,58$).

Wynik przedstawionych analiz jest absolutnie zbieżny w tym względzie z wynikami innych badań [82,98].

Na podstawie wyników przeprowadzonego badania osiągnięto wszystkie postawione cele pracy. Pomędzy badanymi zmiennymi otrzymano więcej istotnych zależności i korelacji, niż się spodziewano. Nie potwierdzono pewnych zależności, które można spotkać w piśmiennictwie światowym. Przykładem jest wpływ steroidoterapii prenatalnej na zmniejszenie zachorowalności i umieralności noworodków czy wpływ wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu na występowanie retinopatii wcześniaków.

Znajomość wyników leczenia jest bardzo istotna w praktyce, pozwala bowiem na użycie wiarygodnych argumentów w rozmowie z rodzicami w sytuacji ciąży powikłanej FGR oraz zagrożenia przedwczesnego urodzenia dziecka. Wgląd w rezultaty naszych działań umożliwia porównanie wyników własnych z przedstawianymi przez inne ośrodki. Dzięki temu można odnieść się do niepowodzeń w terapii oraz zweryfikować metody leczenia. Bardzo korzystne byłoby stworzenie wielośrodkowej bazy danych z możliwością wglądu on-line. To umożliwiłoby identyfikowanie obszarów wymagających poprawy oraz dałoby możliwość śledzenia postępów w neonatologii. Znajomość danych może być efektywnym narzędziem do wdrożenia określonych rozwiązań organizacyjnych, takich jak rozszerzenie zakresu procedur neonatologicznych czy dostępność do określonych specjalistów oraz ośrodków rehabilitacji.

Podsumowując dotychczasowe rozważania można stwierdzić, że żadna z podjętych do tej pory strategii terapeutycznych nie przyniosła skutecznych efektów w przypadku ciąży powikłanych FGR. Postępowanie jest objawowe, zaleca się leczenie spoczynkowe, które poprawia ukrwienie macicy, uzupełnianie niedoborów żywieniowych i dietę wysokoenergetyczną [18].

Ważne jest prawidłowe rozpoznanie i leczenie ostrych i przewlekłych chorób matki, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego. U kobiet z grup ryzyka wskazane jest włączenie antykoagulantów płytkowych przed ukończeniem 16. tygodnia ciąży [7]. Rozpoznanie IUGR w każdym okresie ciąży obliguje do hospitalizacji i diagnostyki w ośrodku III stopnia referencyjności [118,135]. Poprzez poprawę nadzoru przedporodowego można osiągnąć lepsze efekty pourodzeniowe. Jeśli istnieje zagrożenie porodem przedwczesnym przed 34. tygodniem ciąży, konieczna jest podaż steroidoterapii [6,118]. Zagrożenie porodem przedwczesnym przed 32. tygodniem ciąży jest wskazaniem do dożylnego wlewu siarczanu magnezu [6,118].

Chociaż zakończenie ciąży na wczesnym etapie, przed 32. tygodniem, jest jedynym sposobem na uniknięcie zgonu wewnątrzmacicznego i uszkodzenia płodu, to związane jest z problemami wcześniactwa i jego następstwami. Wewnątrzmaciczny przyrost masy ciała płodu o każde 100 g zwiększa szanse leczenia i zmniejsza ryzyko niekorzystnych następstw [21].

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, stwierdzenie w badaniu dopplerowskim braku przepływu lub obecność przepływu wstecznego w tętnicy pępowinowej jest wskazaniem do ukończenia porodu cięciem cesarskim [6].

Grupa badawcza GRIT przeanalizowała kobiety ciężarne między 24. a 36. t.c., w przypadku których obserwowano IUGR u płodu oraz nieprawidłowe wyniki badania dopplerowskiego. Badane pacjentki podzielono na dwie grupy w zależności od czasu zakończenia porodu, tj. poród zakończony natychmiast (w ciągu 24 h) oraz poród odroczone (maksymalnie 5 dni). Umieralność okołoporodowa w obu grupach była porównywalna. Jednak w grupie z natychmiastowym porodem odnotowano u noworodków nieco gorsze wyniki: dłuższa wentylacja mechaniczna, więcej poważnych powikłań, takich jak IVH czy NEC. Autorzy ostatecznie rekomendują odroczenie decyzji o zakończeniu ciąży o 24-48 godzin i zastosowanie steroidoterapii u matki, celem przyspieszenia dojrzewania płuc płodu. [126].

Jednym z ważnych czynników w zapobieganiu IUGR jest podnoszenie wiedzy i świadomości przyszłych matek w zakresie szkodliwości używek w czasie ciąży, takich jak: alkohol, narkotyki, kofeina, palenie papierosów. Należy również zwracać uwagę na prawidłowe odżywianie się matek w ciąży, w tym szkodliwość prób odchudzania się.

Aktualnie prowadzone są liczne badania przedkliniczne nad poprawą funkcji łożyska i zastosowaniem nowych leków. Przykładem jest Sildenafil, którego działanie prowadzi do rozszerzenia naczyń poprzez zwiększone uwalnianie tlenku azotu, jednak przekracza on barierę łożyska, co może być ograniczeniem w stosowaniu. Tadalafil zaś nie przekracza łożyska, stąd może być bezpieczniejszy [136]. Prowadzone są również badania nad terapią genową z wykorzystaniem czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), który poprawia

angiogenezę naczyń [137]. Kolejnym czynnikiem poprawiającym wzrost płodu może być insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1). Trwają również badania nad zastosowaniem antyoksydantów, takich jak: allopurinol, melatonina i witamina C [138,139]. Pewne nadzieje wiązane są z suplementacją laktoferyny, która ma silne działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne oraz przeciwbakteryjne [140]. Leki te nie zostały jednak jeszcze dopuszczone do leczenia i brak jest zaleceń dotyczących tego typu terapii.

Duże korzyści może przynieść karmienie noworodków z IUGR mlekiem kobiecym, które jest źródłem hormonów troficznych i laktoferyny. Po wypisaniu ze szpitala dzieci z rozpoznaniem IUGR objęte są opieką Poradni Neonatologicznej, która sprawuje odpowiedni nadzór, a w razie potrzeby zaleca stymulację rozwoju i wczesną rehabilitację.

Pacjenci z niedoborem wzrostu, którzy nie doganiają rówieśników w pierwszych 2-4 latach życia, powinni zostać objęci opieką endokrynologiczną. Terapia hormonem wzrostu u tych pacjentów może pomóc w osiągnięciu prawidłowego wzrostu, wpłynąć pozytywnie na skład masy ciała oraz zmniejszyć ryzyko chorób związanych z IUGR [89,94]. Do poprawy kondycji osób urodzonych z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania może przyczynić się rehabilitacja ruchowa oraz aktywność fizyczna. Te czynniki prewencyjne mogą poprawić proporcje tkanki tłuszczowej, stan układu mięśniowo-szkieletowego, a także mogą złagodzić rozwój chorób metabolicznych oraz nadciśnienia.

Pacjenci z IUGR wymagają wielospecjalistycznej opieki nie tylko w okresie prenatalnym i noworodkowym, ale również w okresie niemowlęctwa i dzieciństwa, a często także w dorosłości.

Na zakończenie wypada stwierdzić, że z uwagi na krótki odstęp czasowy od narodzin dzieci, w szczególności z ostatniego roku badania, nie jest możliwa ich ocena rozwoju w kolejnych latach życia. Najmłodsze dzieci z analizowanej grupy nie osiągnęły dwóch lat w momencie pisania pracy. Aby ocenić długofalowe konsekwencje wpływu IUGR, należałoby śledzić losy tych dzieci na kolejnych etapach rozwoju. Długi okres obserwacji umożliwiłby ocenę ubytków neurologicznych, procesu wzrastania, dojrzewania płciowego. Dłuższa perspektywa czasowa pozwoliłaby na oszacowanie występowania problemów szkolnych, a także chorób sercowo-naczyniowych i problemów metabolicznych.

Należałoby rozważyć przeprowadzenie badania wielośrodkowego na większej, zróżnicowanej populacji. Pozwoliłoby to dodatkowo uwzględnić różnice w diagnostyce i zastosowanym leczeniu między ośrodkami. Prospektywny charakter badania umożliwiłby śledzenie poszczególnych problemów na bieżąco, korygowanie przyjętych metod badawczych i poprawę jakości uzyskiwanych danych.

VI. WNIOSKI

- Istotnym czynnikiem predykcyjnym ograniczonego wewnątrzmacicznego rozwoju płodu jest nadciśnienie indukowane ciążą, małowodzie, stan przedrzucawkowy oraz zakażenia z grupy TORCH w okresie ciąży.
- Nie wykazano wpływu czynności prewencyjnych stosowanych u kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym (neuroprotekcja, steroidoterapia) na zachorowalność noworodków z IUGR.
- Noworodki urodzone skrajnie przedwcześnie z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania narażone są na większe ryzyko wystąpienia hipotensji, NEC, krwotoku płucnego, problemów hematologicznych (leukopenia, małopłytkowość, policytomia), zaburzeń metabolicznych (hipoglikemia, hiperglikemia, hipokaliemia) w okresie pourodzeniowym.
- U dzieci zbyt małych w stosunku do wieku płodowego częściej dochodzi do rozwoju późnych powikłań wcześniactwa – BPD (zwłaszcza postaci ciężkiej i umiarkowanej), osteopenii oraz cholestazy.
- Noworodki SGA dłużej wymagają żywienia pozajelitowego, wsparcia oddechu, później nabywają umiejętności ssania i koordynacji z połykaniem i oddychaniem.
- Masa ciała tych noworodków w 36. tygodniu PMA jest znamienne niższa, a wypis do domu odbywa się średnio o 4 tygodnie później.
- Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu znamienne zwiększa ryzyko umieralności skrajnych wcześniaków.
- Ryzyko zachorowalności i umieralności jest odwrotnie proporcjonalne do wieku płodowego i masy ciała noworodków.

VII. PIŚMIENNICTWO

1. UNICEF-WHO Low Birthweight Estimates: Levels and Trends 2000–2015. UNICEF and WHO; 2019:35. Dostęp: Wrzesień 25, 2021. <https://www.unicef.org/reports/UNICEF-WHO-low-birthweight-estimates-2019>
2. Rutkowska M, Szczepaniak S, Walas W. Zasady podejmowania decyzji o wszczęciu postępowania paliatywnego w neonatologii. In: *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce - Zalecenia PTN (wyd.IV 2021) - Standardy Medyczne*. 4th ed. Media-Press sp. z o.o.; 2021:24-42.
3. Rutkowska M, Szczepaniak S. Czas - „okno dla działania”. In: *Postępowanie paliatywne w opiece perinatalnej: praktyka kliniczna, etyka, prawo, psychologia*. 1st ed. PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2018:275-284.
4. 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. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-253. doi:10.3109/00016347709162009
5. Huras H, Radoń-Pokracka M. Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu - schemat diagnostyczny i postępowanie. *Ginekol Prakt*. 2016;1(3):107-114.
6. Kwiatkowski S, Torbe A, Borowski D, i wsp. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Recommendations on diagnosis and management of fetal growth restriction. *Ginekol Pol*. 2020;91(10):634-643. doi:10.5603/GP.2020.0158
7. Karowicz-Bilińska A. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu. *Ginekol Prakt*. 2018;3(3):93-102.
8. Ecker J, Kaimal A, Mercera B, i wsp. Periviable Birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;130(6):187-199.
9. Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, i wsp. Survival of Infants Born at Periviable Gestational Ages. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):287-303. doi:10.1016/j.clp.2017.01.009
10. Rutkowska M, ed. *Pediatria po Dyplomie - Rekomendacje dotyczące postępowania z matką oraz noworodkiem...* *Pediatr Dypl*. Published online 2012. Dostęp: Listopad 1, 2021. <https://podyplomie.pl/pediatria/12208,rekomendacje-dotyczace-postepowania-z-matka-oraz-noworodkiem-urodzonym-na-granicy-mozliwosci>
11. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, i wsp. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):6047-6056. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.045
12. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, i wsp. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337-1351. doi:10.1213/ANE.0000000000000705
13. Spong CY. Defining “Term” Pregnancy: Recommendations From the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *JAMA*. 2013;309(23):2445-2446. doi:10.1001/jama.2013.6235

14. Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R, Leszczyńska-Gorzela B, i wsp. Poród przedwczesny - aktualne sposoby postępowania. *Ginekologia i Położnictwo-medical project*. 2013;8(4). Dostęp: Listopad 5, 2021. <https://ppm.umlub.pl/info/article/UML5e3dd1d8454b4a72a58bc24a70cf0060/?ps=20&lang=pl&pn=1&cid=25819#.YYUor2CZNmM>
15. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e97-e109. doi:10.1097/AOG.0000000000003070
16. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67-83. doi:10.4137/CMPed.S40070
17. Chew LC, Verma RP. Fetal Growth Restriction. In: *StatPearls*. 1st ed. StatPearls Publishing; 2021. Dostęp: czerwiec 14, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>
18. Jasińska A, Wasiluk A. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR) jako problem kliniczny. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*. Published online January 1, 2010.
19. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, i wsp. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):333-339. doi:10.1002/uog.15884
20. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, i wsp. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol*. 2019;10:55. doi:10.3389/fendo.2019.00055
21. Rahman A, Solanky J, Mrdha MA, i wsp. Lowest Birth Weight Baby Survived in Abha General Hospital, Abha, K S A. *Bangladesh Journal of Child Health*. 2011;35(2):71-74. doi:10.3329/bjch.v35i2.10381
22. Organization WH. *ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision*. World Health Organization; 2004. Dostęp: czerwiec 15, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>
23. Zangari A, Noviello C, Nobile S. Surgical management of Necrotizing Enterocolitis in an Incredibly Low Birth Weight infant and review of the Literature. *La Clinica Terapeutica*. 2017;(5):e297-e299. doi:10.7417/T.2017.2024
24. WHO | Born too soon: the global action report on preterm birth. WHO. Dostęp: listopad 3, 2021. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241503433/en/
25. GUS. Rocznik Demograficzny 2020. *stat.gov.pl*. Published online 2020. Dostęp: październik 29, 2021. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html>

26. Borszewska-Kornacka MK. Kompendium wiedzy o wcześniaku. *Stand Med Pediatr.* 2013;10:597-611.
27. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, i wsp. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol.* 2010;34(6):408-415. doi:10.1053/j.semperi.2010.09.005
28. Dayal S, Hong PL. Premature Rupture Of Membranes. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Dostęp: grudzień 7, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532888/>
29. Polin RA, Yoder MC. Zespół Zaburzeń Oddychania (ZZO). In: Helwich E, ed. *Neonatologia W Praktyce*. 1st ed. Medipage; 2015:144-161.
30. Szczapa J. Zalecenia dotyczące stosowania surfaktantu u noworodków. In: *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce - Zalecenia PTN (wydanie IV (2021) zaktualizowane i uzupełnione) - Standardy Medyczne*. 4th ed. Media-Press sp. z o.o.; 2021:173-178.
31. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, i wsp. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *NEO.* 2019;115(4):432-450. doi:10.1159/000499361
32. Królak-Olejniak B. Mniej inwazyjna metoda podaży surfaktantu (LISA) w leczeniu RDS u noworodków urodzonych przedwcześnie – przegląd literatury i aktualne rekomendacje - *Standardy Medyczne. Stand Med, Pediatr.* 2017;14:786-793.
33. Moya FR, Mazela J, Shore PM, i wsp. Prospective observational study of early respiratory management in preterm neonates less than 35 weeks of gestation. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):147. doi:10.1186/s12887-019-1518-3
34. Polin RA, Yoder MC. Dysplazja oskrzelowo-płucna. In: Helwich E, ed. *Neonatologia W Praktyce*. 1st ed. Medipage; 2015:179-193.
35. Ibrahim J, Bhandari V. The definition of bronchopulmonary dysplasia: an evolving dilemma. *Pediatr Res.* 2018;84(5):586-588. doi:10.1038/s41390-018-0167-9
36. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-1729. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060
37. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, i wsp. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(6, Part 1):1632-1639. doi:10.1016/S0002-9378(98)70037-7
38. Helwich E, Bekiesińska-Figatowska M, Bokinić R. Standard badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego noworodka. In: *Standardy Opieki Medycznej Nad Noworodkiem w Polsce - Zalecenia PTN (Wydanie IV (2021) Zaktualizowane i Uzupełnione) - Standardy Medyczne*. 4th ed. Media-Press sp. z o.o.; 2021:336-344.

39. Plagens-Rotman K, Pyszczorska M, Przybylska R, i wsp. Krwawienia wewnątrzczaszkowe u noworodków z ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała. *Now Lek.* 2011;80(4):250-257.
40. Bokiniec R. Pediatria po Dyplomie - Odległe skutki krwawień do ośrodkowego układu nerwowego u... *Pediatr Dypl.* 2013;(17):2-6.
41. Papile LA, Burstein J, Burstein R, i wsp. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-534. doi:10.1016/s0022-3476(78)80282-0
42. Talar T, Bokiniec R, Walas W. Postępowanie w przypadku drożnego przewodu tętniczego u noworodków urodzonych przedwcześnie. In: *Standardy Opieki Medycznej Nad Noworodkiem w Polsce - Zalecenia PTN (Wydanie IV (2021) Zaktualizowane i Uzupełnione) - Standardy Medyczne.* 4th ed. Media-Press sp. z o.o.; 2021:252-261.
43. Polin RA, Yoder MC. Przetrwwały przewod tętniczy. In: Helwich E, ed. *Neonatologia W Praktyce.* 1st ed. Medipage; 2015:227-244.
44. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *Neoreviews.* 2018;19(7):e394-e402. doi:10.1542/neo.19-7-e394
45. Helwich E, Bekiesińska-Figatowska M, Bokiniec R. Rekomendacje dotyczące badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego u płodów i noworodków. *Journal of Ultrasonography.* 2014;14:203-216. doi:10.15557/JoU.2014.0020
46. Zaghoul N, Ahmed M. Pathophysiology of periventricular leukomalacia: what we learned from animal models. *Neural Regen Res.* 2017;12(11):1795-1796. doi:10.4103/1673-5374.219034
47. Szczapa J. Martwicze zapalenie jelit. In: *Standardy Opieki Medycznej Nad Noworodkiem w Polsce - Zalecenia PTN (Wydanie IV (2021) Zaktualizowane i Uzupełnione) - Standardy Medyczne.* 4th ed. Media-Press sp. z o.o.; 2021:345-351.
48. Czosnykowska-Łukacka M, Królak-Olejnik B. Kolonizacja przewodu pokarmowego noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego. *Forum Zakazeń.* 2017;8:203-209. doi:10.15374/FZ2017032
49. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition.* 2003;88(1):F11-F14. doi:10.1136/fn.88.1.F11
50. Seroczyńska M, Gotz-Więckowska A, Rękas M. Standard badań okulistycznych. In: *Standardy Opieki Medycznej Nad Noworodkiem w Polsce - Zalecenia PTN (Wydanie IV (2021) Zaktualizowane i Uzupełnione) - Standardy Medyczne.* 4th ed. Media-Press sp. z o.o.; 2021:496-503.
51. Czech-Kowalska J. Osteopenia wcześniaków. In: *Standardy Opieki Medycznej Nad Noworodkiem w Polsce - Zalecenia PTN (Wydanie IV (2021) Zaktualizowane i Uzupełnione) - Standardy Medyczne.* 4th ed. Media-Press sp. z o.o.; 2021:476-484.

52. Czech-Kowalska J, Dobrzańska A. Prophylaxis of osteopenia of prematurity. *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs*. 2008;11(2):63-69.
53. Zapobieganie osteopenii u wcześniaków - Medycyna Wieku Rozwojowego (Instytut Matki i Dziecka) – Resmedica.pl. Dostęp: październik 22, 2021.
http://www.medycynawiekurozwojowego.pl/pl/articles/item/18574/zapobieganie_osteopenii_uwczesniakow
54. Pająk A, Królak-Olejniki B, Szafrńska A. Early hypophosphatemia in very low birth weight preterm infants. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(6):841-847.
doi:10.17219/acem/70081
55. Królak-Olejniki B, Czosnykowska-Łukacka M, Olejniki I. Current recommendations regarding the natural nutrition of premature newborns including fortification of human milk. *Medicine*. 2019;2019(2):81-87.
doi:10.31350/postepyneonatologii/2019/2/PN2019017
56. Bertino E, Occhi L, Fabris C. Intrauterine Growth Restriction: Neonatal Aspects. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, eds. *Neonatology*. 1st ed. Springer Milan; 2012:82-88. doi:10.1007/978-88-470-1405-3_12
57. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):59. doi:10.1186/1471-2431-13-59
58. Suhag A, Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2013;2(2):102-111. doi:10.1007/s13669-013-0041-z
59. Tate D, Giancarlo M. Detection and surveillance of IUGR. *Contemporary OB/GYN*. Published online 2013. Dostęp: październik 9, 2021.
<https://www.contemporaryobgyn.net/view/detection-and-surveillance-iugr>
60. Lauterbach R. Noworodek z ograniczeniem wzrastania w okresie życia płodowego (IUGR). In: *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce - Zalecenia PTN (wydanie IV (2021) zaktualizowane i uzupełnione) - Standardy Medyczne*. 4th ed. Media-Press sp. z o.o.; 2021:66-70.
61. Wojtyła A, Goździewska M, Paprzycki P, i wsp. Tobacco-related Foetal Origin of Adult Diseases Hypothesis - population studies in Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19(1):117-128.
62. Sebastiani G, Borrás-Novell C, Alsina Casanova M, i wsp. The Effects of Alcohol and Drugs of Abuse on Maternal Nutritional Profile during Pregnancy. *Nutrients*. 2018;10(8). doi:10.3390/nu10081008
63. Tunescu M, Olariu G, Ratiu A, i wsp. Intrauterine Growth Restriction - still a great challenge for the neonatologist - a review article. *Jurnalul pediatriei*. 2017;20(77-78):56-59.

64. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):288-300. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.055
65. Szychta W, Skoczylas M, Laudański T. Spożywanie alkoholu i palenie tytoniu przez kobiety w ciąży przegląd badań. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia.* 2008;1(4):309-313.
66. Wierzejska R, Jarosz M, Sawicki W, i wsp. Antyzdrowotne zachowania kobiet ciężarnych. Tytoń, alkohol, kofeina. *Żywnienie Człowieka i Metabolizm.* 2011;38(2). Dostęp: listopad 9, 2021. <http://yadda.icm.edu.pl/yadda/element/bwmeta1.element.agro-a53fb7c0-3ff8-418f-bb79-0176b558a823>
67. Łepecka-Klusek C, Pilewska-Kozak AB, Stadnicka G, i wsp. Cigarette smoking in pregnancy. *Pedagogy and Psychology of Sport.* 2016;2(1):73-84. doi:10.12775/PPS.2015.02.01.004
68. Harper LM, Odibo AO, Macones GA, i wsp. Effect of Placenta Previa on Fetal Growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):330.e1-330.e5. doi:10.1016/j.ajog.2010.05.014
69. Thummala MR, Raju TNK, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: A meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery.* 1998;33(4):580-585. doi:10.1016/S0022-3468(98)90320-7
70. Senior CJLMM, MD TM, MD JC, i wsp. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* 8th edition. Elsevier; 2018.
71. Gulczyńska E, Peterson E, Radzik T, i wsp. Biomarkers of intrauterine growth restriction. *Wiadomości lekarskie.* 2019;72:436-441. doi:10.36740/WLek201903122
72. Rosenberg A. The IUGR Newborn. *Seminars in Perinatology.* 2008;32(3):219-224. doi:10.1053/j.semperi.2007.11.003
73. Bartels DB, Schwab F, Geffers C, i wsp. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight <1500 g: a multicentre analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F449-F453. doi:10.1136/adc.2006.114504
74. Menendez-Castro C, Fahlbusch F, Cordasic N, i wsp. Early and Late Postnatal Myocardial and Vascular Changes in a Protein Restriction Rat Model of Intrauterine Growth Restriction. *PLOS ONE.* 2011;6(5):e20369. doi:10.1371/journal.pone.0020369
75. Dodson RB, Miller TA, Powers K, i wsp. Intrauterine growth restriction influences vascular remodeling and stiffening in the weanling rat more than sex or diet. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2017;312(2):H250-H264. doi:10.1152/ajpheart.00610.2016
76. Cohen E, Whatley C, Wong FY, i wsp. Effects of foetal growth restriction and preterm birth on cardiac morphology and function during infancy. *Acta Paediatr.* 2018;107(3):450-455. doi:10.1111/apa.14144

77. Check J, Gotteiner N, Liu X, i wsp. Fetal Growth Restriction and Pulmonary Hypertension in Premature Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Perinatol.* 2013;33(7):553-557. doi:10.1038/jp.2012.164
78. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology.* 2013;37(2):124-131. doi:10.1053/j.semperi.2013.01.009
79. Zamecznik A, Niewiadomska-Jarosik K, Zamojska J, i wsp. Zahamowanie rozwoju wewnątrzmacicznego jako czynnik wpływający na ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. *Przegl Pediatr.* 2012;42(4):5.
80. Kwinta P. *Zespół aspiracji smółki (meconium aspiration syndrome, MAS). [W: zaburzenia oddychania].* Vol 3. 1st ed. Kraków : Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2018. Dostęp: październik 21, 2021. <https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/handle/item/144263>
81. Orgeig S, Crittenden TA, Marchant C, i wsp. Intrauterine growth restriction delays surfactant protein maturation in the sheep fetus. *Am J Physiol.* 2010;298(4):L575-L583. doi:10.1152/ajplung.00226.2009
82. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, i wsp. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1):198-206. doi:10.1016/S0002-9378(00)70513-8
83. Sehgal A, Gwini SM, Menahem S, i wsp. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology. *J Physiol.* 2019;597(4):1209-1220. doi:10.1113/JP276040
84. Egaña-Ugrinovic G, Sanz-Cortes M, Figueras F, i wsp. Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(2):126.e1-126.e8. doi:10.1016/j.ajog.2013.04.008
85. Bruno CJ, Bengani S, Gomes WA, i wsp. MRI Differences Associated with Intrauterine Growth Restriction in Preterm Infants. *NEO.* 2017;111(4):317-323. doi:10.1159/000453576
86. Ishii H, Takami T, Fujioka T, i wsp. Comparison of changes in cerebral and systemic perfusion between appropriate- and small-for-gestational-age infants during the first three days after birth. *Brain and Development.* 2014;36(5):380-387. doi:10.1016/j.braindev.2013.06.006
87. Chu A, Dhindsa Y, Sim MS, i wsp. Prenatal intrauterine growth restriction and risk of retinopathy of prematurity. *Sci Rep.* 2020;10(1):17591. doi:10.1038/s41598-020-74600-0
88. Shand AW, Hornbuckle J, Nathan E, i wsp. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2009;49(1):52-58. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00941.x

89. Korpysz A, Szalecki M, Moszczyńska E. Czy upośledzenie wewnątrzmacicznego wzrastania (IUGR) jako przyczyna zaburzeń wzrastania jest wskazaniem do leczenia hormonem wzrostu? *Endokrynologia Pediatryczna*. Published online 2004:6. doi:10.18544/EP-01.03.03.0162
90. Maiorana A, Del Bianco C, Cianfarani S. Adipose Tissue: A Metabolic Regulator. Potential Implications for the Metabolic Outcome of Subjects Born Small for Gestational Age (SGA). *Rev Diabet Stud*. 2007;4(3):134-146. doi:10.1900/RDS.2007.4.134
91. Smithers-Sheedy H, McIntyre S, Gibson C, i wsp. A special supplement: findings from the Australian Cerebral Palsy Register, birth years 1993 to 2006. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2016;58(S2):5-10. doi:10.1111/dmcn.13026
92. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(6):779-788. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.034
93. Jensen RB, Juul A, Larsen T, i wsp. Cognitive ability in adolescents born small for gestational age: Associations with fetal growth velocity, head circumference and postnatal growth. *Early Human Development*. 2015;91(12):755-760. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.08.014
94. Korpysz A, Szalecki M. Hipotrofia wewnątrzmaciczna w aspekcie zaburzeń hormonalnych. *Stand Med Pediatr*. Published online 2016:5.
95. Borszewska-Kornacka MK. Leczenie krwią i jej składnikami u noworodków. In: *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce - Zalecenia PTN (wydanie IV (2021) zaktualizowane i uzupełnione) - Standardy Medyczne*. 4th ed. Media-Press sp. z o.o.; 2021:485-495.
96. Wirbelauer J, Thomas W, Rieger L, i wsp. Intrauterine growth retardation in preterm infants ≤ 32 weeks of gestation is associated with low white blood cell counts. *Am J Perinatol*. 2010;27(10):819-824. doi:10.1055/s-0030-1254547
97. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, i wsp. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;269(1):40-44. doi:10.1007/s00404-003-0486-9
98. Lees C, Marlow N, Arabin B, i wsp. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013;42(4):400-408. doi:10.1002/uog.13190
99. Ahn SY, Kim ES, Kim JK, i wsp. Permissive Hypotension in Extremely Low Birth Weight Infants (≤ 1000 gm). *Yonsei Med J*. 2012;53(4):765-771. doi:10.3349/ymj.2012.53.4.765
100. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol*. 2006;30(3):151-155. doi:10.1053/j.semperi.2006.04.006

101. Youn Y, Moon CJ, Lee JY, i wsp. Timing of surgical ligation and morbidities in very low birth weight infants. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(14):e6557. doi:10.1097/MD.00000000000006557
102. Brener Dik PH, Niño Gualdron YM, Galletti MF, i wsp. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(5):476-482. doi:10.5546/aap.2017.eng.413
103. Ree IMC, Smits-Wintjens VEJ, Rijntjes-Jacobs EGJ, i wsp. Necrotizing enterocolitis in small-for-gestational-age neonates: a matched case-control study. *Neonatology*. 2014;105(1):74-78. doi:10.1159/000356033
104. Severe IUGR and Long Duration of Antibiotic Treatment may Overcome the Benefits of Appropriate Feeding Strategies to Prevent Necrotising Enterocolitis | Gazi Medical Journal. *GMJ*. 2017;(28):158-160.
105. Faça-Berthon P, Michel C, Pagniez A, i wsp. Intrauterine Growth Restriction Alters Postnatal Colonic Barrier Maturation in Rats. *Pediatr Res*. 2009;66(1):47-52. doi:10.1203/PDR.0b013e3181a2047e
106. Veenstra M, Danielson L, Brownie E, i wsp. Enteral nutrition and total parenteral nutrition components in the course of total parenteral nutrition-associated cholestasis in neonatal necrotizing enterocolitis. *Surgery*. 2014;156(3):578-583. doi:10.1016/j.surg.2014.04.031
107. Królak-Olejniak B. Aktualne zalecenia dotyczące żywienia noworodków urodzonych przedwcześnie. *Postępy Neonatologii*. 2020;(2). Dostęp: marzec 1, 2022. <http://www.medicare.waw.pl/zeszyt-2/>
108. Abrams SA, Schanler RJ, Lee ML, i wsp. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeed Med*. 2014;9(6):281-285. doi:10.1089/bfm.2014.0024
109. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, i wsp. Absent umbilical artery end-diastolic velocity in growth-restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*. 2000;96(2):162-166. doi:10.1016/s0029-7844(00)00904-2
110. Fustolo-Gunnink SF, Vlug RD, Smits-Wintjens VEJ, i wsp. Early-Onset Thrombocytopenia in Small-For-Gestational-Age Neonates: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154853. doi:10.1371/journal.pone.0154853
111. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, i wsp. Fetal Growth Restriction and Chronic Lung Disease Among Infants Born Before the 28th Week of Gestation. *Pediatrics*. 2009;124(3):e450-e458. doi:10.1542/peds.2008-3249
112. Helwich E. Pediatria po Dyplomie - Dysplazja oskrzelowo-płucna. *Pediatria po Dyplomie*. 2013;(17):13-18.
113. Jones MH, Corso AL, Tepper RS, i wsp. Chorioamnionitis and Subsequent Lung Function in Preterm Infants. *PLOS ONE*. 2013;8(12):e81193. doi:10.1371/journal.pone.0081193

114. Sim WH, Júnior EA, Costa FDS, i wsp. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabour rupture of membranes before viability. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017;45(1):29-44. doi:10.1515/jpm-2016-0183
115. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, i wsp. Association between pulmonary ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):697-702. doi:10.1097/INF.0000000000000239
116. Inatomi T, Oue S, Ogihara T, i wsp. Antenatal exposure to Ureaplasma species exacerbates bronchopulmonary dysplasia synergistically with subsequent prolonged mechanical ventilation in preterm infants. *Pediatr Res*. 2012;71(3):267-273. doi:10.1038/pr.2011.47
117. Shin SH, Shin SH, Kim SH, i wsp. The Association of Pregnancy-induced Hypertension with Bronchopulmonary Dysplasia – A Retrospective Study Based on the Korean Neonatal Network database. *Sci Rep*. 2020;10(1):5600. doi:10.1038/s41598-020-62595-7
118. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej. Dostęp: listopad 1, 2021. <http://ptmp.edu.pl/rekomendacje/>
119. Travers CP, Carlo WA, McDonald SA, i wsp. Mortality and pulmonary outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):130.e1-130.e13. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.554
120. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, i wsp. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004661. doi:10.1002/14651858.CD004661.pub3
121. Yang Y, Fan X, Tao J, i wsp. Impact of prenatal hypoxia on fetal bone growth and osteoporosis in ovariectomized offspring rats. *Reprod Toxicol*. 2018;78:1-8. doi:10.1016/j.reprotox.2018.02.010
122. Ross JR, Finch C, Ebeling M, i wsp. Refeeding syndrome in very-low-birth-weight intrauterine growth-restricted neonates. *J Perinatol*. 2013;33(9):717-720. doi:10.1038/jp.2013.28
123. Hwang IT. Long-term care, from neonatal period to adulthood, of children born small for gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2019;28(4):97-103. doi:10.1297/cpe.28.97
124. Marzouk A, Filipovic-Pierucci A, Baud O, i wsp. Prenatal and post-natal cost of small for gestational age infants: a national study. *BMC Health Services Research*. 2017;17(1):221. doi:10.1186/s12913-017-2155-x
125. Lu CQ, Lin J, Yuan L, i wsp. Pregnancy induced hypertension and outcomes in early and moderate preterm infants. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14:68-71. doi:10.1016/j.preghy.2018.06.008
126. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG*. 2003;110(1):27-32. doi:10.1016/s1470-0328(02)02514-4

127. Backes CH, Markham K, Moorehead P, i wsp. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy*. 2011;2011(214365):7. doi:10.1155/2011/214365
128. Chauhan SP, Taylor M, Shields D, i wsp. Intrauterine growth restriction and oligohydramnios among high-risk patients. *Am J Perinatol*. 2007;24(4):215-221. doi:10.1055/s-2007-972926
129. van der Weiden S, de Jong EP, te Pas AB, i wsp. Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates? *Early Human Development*. 2011;87(2):103-107. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.11.005
130. Shet A. Congenital and Perinatal Infections: Throwing New Light with an Old TORCH. *Indian J Pediatr*. 2011;78(1):88-95. doi:10.1007/s12098-010-0254-3
131. Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Dostęp: kwiecień 25, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560528/>
132. Lin L, Lu C, Chen W, i wsp. Parity and the risks of adverse birth outcomes: a retrospective study among Chinese. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1):257. doi:10.1186/s12884-021-03718-4
133. Kim YN, Choi DW, Kim DS, i wsp. Maternal age and risk of early neonatal mortality: a national cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):814. doi:10.1038/s41598-021-80968-4
134. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, i wsp. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*. 2005;115(4):997-1003. doi:10.1542/peds.2004-0221
135. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej. Dostęp: październik 5, 2021. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20180001756>
136. Walton RB, Reed LC, Estrada SM, i wsp. Evaluation of Sildenafil and Tadalafil for Reversing Constriction of Fetal Arteries in a Human Placenta Perfusion Model. *Hypertension*. 2018;72(1):167-176. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10738
137. David AL, Torondel B, Zachary I, i wsp. Local delivery of VEGF adenovirus to the uterine artery increases vasorelaxation and uterine blood flow in the pregnant sheep. *Gene Ther*. 2008;15(19):1344-1350. doi:10.1038/gt.2008.102
138. Tare M, Parkington HC, Wallace EM, i wsp. Maternal melatonin administration mitigates coronary stiffness and endothelial dysfunction, and improves heart resilience to insult in growth restricted lambs. *The Journal of Physiology*. 2014;592(12):2695-2709. doi:10.1113/jphysiol.2014.270934
139. Allison BJ, Kaandorp JJ, Kane AD, i wsp. Divergence of mechanistic pathways mediating cardiovascular aging and developmental programming of cardiovascular disease. *FASEB J*. 2016;30(5):1968-1975. doi:10.1096/fj.201500057
140. Somm E, Larvaron P, van de Looij Y, i wsp. Protective effects of maternal nutritional supplementation with lactoferrin on growth and brain metabolism. *Pediatr Res*. 2014;75(1):51-61. doi:10.1038/pr.2013.199

VIII. SPIS RYCIN

<i>Rycina 1.</i> Liczba noworodków z małą urodzeniową masą ciała w poszczególnych regionach świata w 2015 roku wg raportu UNICEF-WHO [1]	14
<i>Rycina 2.</i> Klasyfikacja noworodków zależnie od tygodnia ciąży (grafika własna)	16
<i>Rycina 3.</i> Warianty wzrastania płodów AGA, SGA, IUGR (grafika własna z wykorzystaniem siatek centylowych Fenton [57])	23
<i>Rycina 4.</i> Przyczyny IUGR (grafika własna)	28
<i>Rycina 5.</i> Noworodek z IUGR asymetrycznym (grafika własna)	30
<i>Rycina 6.</i> Noworodek z IUGR symetrycznym (grafika własna)	31
<i>Rycina 7.</i> Noworodki leczone w latach 2017–2020	40
<i>Rycina 8.</i> Proces kwalifikacji noworodków do badania	42
<i>Rycina 9.</i> Rozkład noworodków wg wieku płodowego w grupie SGA oraz nieSGA	51
<i>Rycina 10.</i> Rozkład noworodków wg klasyfikacji małej urodzeniowej masy ciała w grupie SGA oraz nieSGA	51
<i>Rycina 11.</i> Urodzeniowa masa ciała i wiek płodowy dziewczynek (grafika własna z wykorzystaniem siatki centylowej Fenton dla płci żeńskiej)	52
<i>Rycina 12.</i> Urodzeniowa masa ciała i wiek płodowy chłopców (grafika własna z wykorzystaniem siatki centylowej Fenton dla płci męskiej)	52
<i>Rycina 13.</i> Rozkład występowania BPD w grupie SGA oraz nieSGA	65
<i>Rycina 14.</i> Czas wsparcia oddechu w grupie SGA oraz nieSGA	69
<i>Rycina 15.</i> Rozkład procentowy występowania NEC IIIB w latach 2017-2020	80

IX. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria różnicujące wczesny i późny IUGR.....	25
Tabela 2. Problemy związane z IUGR.....	38
Tabela 3. Czynniki matczyne	48
Tabela 4. Czynności prewencyjne.....	48
Tabela 5. Czynniki noworodkowe – zachorowalność i umieralność.....	49
Tabela 6. Czynniki noworodkowe – okołoporodowe.....	50
Tabela 7. Czynniki noworodkowe – przebieg hospitalizacji	50
Tabela 8. Rozkład zmiennych na skali jakościowej w podziale na SGA/nieSGA z wynikami testu niezależności oraz przyjętymi hipotezami.....	55
Tabela 9. Statystyki opisowe zmiennych na skali ilościowej w podziale na SGA/nieSGA	56
Tabela 10. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy czynnikami matczynymi a SGA	56
Tabela 11. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy czynnikami matczynymi a zachorowalnością noworodków	57
Tabela 12. Czynności prewencyjne w podziale na SGA/nieSGA.....	58
Tabela 13. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy zachorowalnością noworodków a zastosowaniem niepełnej steroidoterapii	58
Tabela 14. Statystyki opisowe miar rozkładu zmiennych na skali ilościowej w podziale o wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostania płodu.....	59
Tabela 15. Łączny rozkład zmiennych na skali jakościowej w podziale o wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostania płodu z wynikami testu niezależności oraz przyjętymi hipotezami...	59
Tabela 16. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy zachorowalnością a płcią.....	60
Tabela 17. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy urodzeniową masą ciała a zachorowalnością noworodków	60
Tabela 18. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy wiekiem płodowym a zachorowalnością noworodków	61
Tabela 19. Rozkład zmiennych na skali jakościowej w podziale o wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostania płodu z wynikami testu niezależności oraz przyjętymi hipotezami...	62
Tabela 20. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostania płodu a wczesną zachorowalnością noworodków	63
Tabela 21. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy wczesną zachorowalnością noworodków	64

Tabela 22. Wyniki badania zależności pomiędzy wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostania płodu a późną zachorowalnością wykonane testem chi-kwadrat Pearsona lub dokładnym testem Fishera	64
Tabela 23. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostania płodu a późną zachorowalnością noworodków	65
Tabela 24. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy NEC a cholestazą	65
Tabela 25. Statystyki opisowe zmiennych na skali ilościowej w podziale na SGA/nieSGA	66
Tabela 26. Łączny rozkład zmiennej „Nieprawidłowy wynik badania słuchu” w podziale na SGA/nieSGA z wynikami testu niezależności oraz przyjętymi hipotezami	67
Tabela 27. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy niedokrwistością a czynnikami matczynymi	67
Tabela 28. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy okresem stosowania żywienia pozajelitowego w dniach a zachorowalnością	67
Tabela 29. Rozkład sposobu podaży surfaktantu w podziale na SGA/nieSGA z wynikami testu niezależności oraz przyjętymi hipotezami	68
Tabela 30. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy sposobem podaży surfaktantu a rozwojem BPD.....	68
Tabela 31. Statystyki opisowe zmiennych na skali ilościowej w podziale na SGA/nieSGA	69
Tabela 32. Rozkład wentylacji oscylacyjnej w podziale na SGA/nieSGA z wynikiem testu niezależności oraz przyjętą hipotezą	70
Tabela 33. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy wentylacją mechaniczną a zachorowalnością noworodków	70
Tabela 34. Rozkład badanej zmiennej (zgon) w podziale na SGA/nieSGA z wynikiem testu niezależności oraz przyjętą hipotezą	71
Tabela 35. Wyniki analizy korelacji Pearsona pomiędzy umieralnością a czynnikami matczynymi, noworodkowymi oraz czynnościami prewencyjnymi.....	71
Tabela 36. Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające czynniki związane z przebiegiem ciąży, mające istotny, jednoczesny wpływ na ryzyko wystąpienia ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrostania płodu	72
Tabela 37. Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające czynniki matczyne, mające istotny jednoczesny wpływ na ryzyko wystąpienia ZZO.....	73
Tabela 38. Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające czynniki matczyne, mające istotny jednoczesny wpływ na ryzyko wystąpienia BPD	73

Tabela 39. <i>Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające czynniki matczyne, mające istotny jednoczesny wpływ na ryzyko wystąpienia osteopenii</i>	73
Tabela 40. <i>Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające wpływ sposobu i czasu trwania wspomagania oddechu na umiarkowaną postać BPD.....</i>	74
Tabela 41. <i>Statystyki wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, określające wpływ sposobu i czasu trwania wspomagania oddechu na ciężką postać BPD.....</i>	74
Tabela 42. <i>Statystyki dwuczynnikowego modelu regresji, określającego wpływ masy ciała oraz wieku płodowego na umieralność i zachorowalność</i>	75