



Analiza wpływu profilaktyki steroidowej na parametry prenatalne i postnatalne płodów z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania

Influence of steroid prophylaxis on prenatal and postnatal parameters in fetuses with intrauterine growth restriction

Maksymilian Grzegórzko¹, Piotr Gibała¹, Kinga Gębicka², Ewa Bujacz², Michalina Gałuszka², Tomasz Kozubal¹, Mirosława Mackiewicz¹, Piotr Surmiak², Małgorzata Baumert², Andrzej Witek¹

¹Klinika Ginekologii i Położnictwa, Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Klinika Neonatologii, Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

WSTĘP: Podawanie steroidów w ciąży do 34 hbd przyspiesza rozwój dojrzałości płuc płodu i stymuluje wydzielanie surfaktantu, przez co zapobiega występowaniu zespołu zaburzeń oddychania. Udowodniono, że podawanie steroidów prenatalnie powoduje czasowe obniżenie akcji serca płodu o adekwatnej masie ciała (AGA). W pracy podjęto próbę odpowiedzi na pytanie: jak długo utrzymuje się czasowe obniżenie akcji serca płodu (*fetal heart rate* – FHR) po podaniu steroidów u płodów z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania?

MATERIAŁ I METODY: Badanie przeprowadzono z udziałem 152 pacjentek Kliniki Ginekologii i Położnictwa SUM w Katowicach, hospitalizowanych w latach 2013–2016, podzielonych na dwie grupy: AGA – 109 przypadków, IUGR – 43 przypadki. W obu grupach została włączona profilaktyka steroidowa – betametazon lub deksametazon. Przeanalizowano zapisy KTG oraz MONAKO wykonane przy przyjęciu pacjentki oraz 24 i 48 godzin po podaniu steroidów, oceniając linię podstawową, epizody bradykardii oraz parametry zmienności LTV i STV. Wyniki opracowano w programie Statistica 12PL.

WYNIKI: Bradykardia postteroidowa występowała częściej w grupie AGA niż w grupie IUGR. Po podaniu pierwszej dawki steroidów zauważono istotnie niższą wartość FHR w czasie trwania epizodów bradykardii w grupie AGA niż w grupie IUGR ($p = 0,0001$). Obniżenie FHR bez bradykardii było znamienne większe w grupie AGA niż w grupie IUGR ($p = 0,0001$). Średnia wartość STV po podaniu drugiej dawki steroidów była znamienne niższa w grupie AGA niż w grupie IUGR ($p = 0,006$). Ciśnienie parcjalne tlenu było wyższe w grupie IUGR ($p = 0,001$).

WNIOSKI: W świetle powyższych wyników wydaje się, że płody z IUGR wykazują lepszą tolerancję podawanych steroidów manifestującą się rzadszym występowaniem bradykardii i wyższymi wartościami STV oraz mniejszymi wahaniami wartości FHR.

Received: 22.03.2017

Revised: 29.04.2017

Accepted: 31.05.2017

Published online: 31.01.2018

Adres do korespondencji: Lek. med. Maksymilian Grzegórzko, Klinika Ginekologii i Położnictwa, Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. + 48 886 695 429, e-mail: maks.grzegorzko@gmail.com

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



SŁOWA KLUCZOWE

profilaktyka, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu, glikokortykosterydy

ABSTRACT

INTRODUCTION: The administration of steroids during pregnancy up to 34 weeks accelerates the development of fetal lungs and stimulates surfactant production, therefore, it protects premature neonates against infant respiratory distress syndrome. It has been proven that the administration of steroids causes a temporary decrease in the fetal heart rate in fetuses appropriate for gestational age (AGA). How long does the temporary decrease in fetal heart rate (FHR) after steroid administration persist in intrauterine growth restriction fetuses (IUGR)?

MATERIAL AND METHODS: The study was conducted on 152 patients from the Clinic of Obstetrics and Gynecology MUS in Katowice in 2013–2016, divided into two groups: AGA - 109 cases and IUGR – 43 cases. Steroid prophylaxis – betamethasone or dexamethasone was given in both groups. CTG and Monako records at admission and 24 and 48 hours after steroid administration were analysed with assessment of: FHR baseline, bradycardia episodes as well as LTV and STV parameters. All the results were analysed in the Statistica 12PL program.

RESULTS: Bradycardia after steroids occurred more frequently in AGA than in IUGR. After the first dose of steroids significantly lower bradycardia was noticed in the AGA group than IUGR ($p = 0.0001$). The FHR decrease after the first dose of steroids was bigger in the AGA group than in the IUGR group ($p = 0.0001$). The average STV value after the second dose of steroids was significantly lower in group the AGA group than in the IUGR group ($p = 0.006$). Oxygen partial pressure was higher in the IUGR group ($p = 0.001$).

CONCLUSIONS: In the light of the results, it seems that fetuses with intrauterine growth restriction exhibit better tolerance to steroid administration in the form of a less frequent occurrence of bradycardia, higher STV values and smaller fluctuations in FHR.

KEY WORDS

prophylaxis, intrauterine growth restriction, glucosteroids

WSTĘP

Historia okołoporodowego podawania steroidów sięga końca lat 60. ubiegłego wieku, a dokładnie roku 1969, kiedy Graham Liggins podczas badań tkanki płucnej płodów owiec odkrył, że kortyzol przyspiesza ich dojrzewanie [1]. Zaledwie trzy lata później w 1972 r. Liggins i Howie opublikowali wyniki pierwszego randomizowanego badania z zastosowaniem betametazonu u ludzi [2]. Baillie i wsp. opublikowali w kolejnych latach wyniki metaanaliz potwierdzające skuteczność podawania steroidów [3].

Wyniki powyższych badań ujawniły, że podawanie steroidów prenatalnie od 34 tygodnia ciąży przyspiesza dojrzewanie płuc płodu i stymuluje produkcję surfaktantu, co zabezpiecza noworodki urodzone przedwcześnie przed zespołem zaburzeń oddychania oraz krwawieniami dokomorowymi [4,5,6].

Zmiany hemodynamiczne towarzyszące płodom z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (*intrauterine growth restriction* – IUGR), związane głównie z zaburzeniem budowy lub funkcji łożyska w drugiej połowie ciąży, powodują uruchomienie swoistych mechanizmów adaptacyjnych umożliwiających przetrwanie płodu w warunkach niedotlenienia.

Wśród płodów z prawidłową masą ciała zaobserwowano wpływ podawania steroidów na zmianę FHR i na parametry cyfrowej analizy zapisu KTG, tj. epizody długiej zmienności (*long term variation* – LTV) i epizody krótkiej zmienności (*short term variation* – STV) [7,8].

W związku z przewlekłym niedotlenieniem wewnątrzmacicznym, którego doświadczają płody z IUGR, pojawia się pytanie: jak długo utrzymuje się czasowe obniżenie akcji serca płodu (*fetal heart rate* – FHR) po podaniu steroidów u płodów z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania oraz jaki ma ono wpływ na wczesny okres postnatalny tych noworodków?

MATERIAŁ I METODY

W badaniu retrospektywnym przeanalizowano dokumentację 152 pacjentek hospitalizowanych w Klinice Ginekologii i Położnictwa Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2013–2016. Kryteriami włączenia do badania były: wiek ciążowy 28–35 hbd, zastosowanie profilaktyki steroidowej, parametry biometryczne płodu poniżej 10 centyla. Kryteriami wyłączenia były: stan przedrzucawkowy, rzucawka, wady serca płodu, ciążę mnogie, wady macicy,



dyselektrolitemie, dyshormonemie, steroidoterapia u matki przed ciążą.

Populację badaną podzielono na dwie grupy: do pierwszej zakwalifikowano płody z masą ciała adekwatną do wieku ciążowego – AGA (*appropriate for gestational age*) – 109 przypadków (71,7%), natomiast grupę drugą stanowiły płody z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania – IUGR – 43 przypadki (28,3%).

Przy przyjęciu na oddział każdej z pacjentek wykonano zapis kardiokograficzny przed podaniem steroidów oraz badanie ultrasonograficzne. We wszystkich zakwalifikowanych przypadkach zastosowano profilaktykę zespołu zaburzeń oddychania w postaci Beta-metazonu (Celestone) lub Dexametazonu (Dexaven) w dawce 2 x 12 mg 48 godzin przed cięciem cesarskim, wybór podawanego leku był uzależniony od decyzji lekarza prowadzącego (przydział do grupy był randomowy, nie zależał od podawanego leku).

W zapisie kardiokograficznym oceniano podstawową akcję serca płodu (FHR), występujące w zapisie akceleracje i deceleracje. W systemie MONAKO oceniano podstawową akcję serca płodu (FHR), występujące w zapisie akceleracje i deceleracje oraz epizody krótkiej (STV) i długiej zmienności (LTV). Zapis kardiokograficzny został wykonany za pomocą aparatu Philips Avalon FM20, zapis cyfrowy MONAKO na urządzeniu ITAM KOMPOR Zabrze, kompatybilnym z Hewlett Pacard Series 50A. Analizę biometryczną płodu wykonywano za pomocą aparatu Voluson 730 pro. Przeanalizowane zostały zapisy KTG i MONAKO, wykonane po podaniu poszczególnych dawek steroidów w czasie najbardziej zbliżonym do 24 i 48 godzin od podania kolejnych dawek leku.

Obie grupy porównano pod względem: wieku matek, płci dzieci, wieku ciążowego, masy urodzeniowej, długości ciała i obwodu głowy noworodków, wskazań do cięcia cesarskiego oraz występowania u matki powikłań podczas ciąży, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca. Pod względem wyżej wymienionych parametrów nie wykazano istotnych różnic statystycznych pomiędzy grupami. Wszystkie ciążę zostały zakończone cięciem cesarskim, z czego 46,7% ze wskazań elektrywnych, a 53,3% ze wskazań nagłych ($p > 0,05$).

Analizie poddano stan ogólny noworodków, wyniki badań biochemicznych oraz powikłania we wczesnym okresie adaptacyjnym.

Ocenę stanu noworodka przeprowadzono, biorąc pod uwagę: wyniki badań równowagi kwasowo-zasadowej, punktację w skali Apgar, RTG klatki piersiowej oraz wykonane interwencje, tj. zastosowanie CPAP (*continous positive airway pressure*), IMV (*intermittent mandatory ventilation*), żywienie pozajelitowe oraz antybiotykoterapię (tab. I).

W analizie uwzględniono wiek ciążowy noworodków, dzieląc je na 3 podgrupy wiekowe: podgrupa 1: 26–30

hbd (+6D), podgrupa 2: 31–33 hbd (+6D), podgrupa 3: 34–35 hbd (+6D). Grupa płodów z IUGR dodatkowo określona została według pomiarów biometrycznych poniżej 10 centyla.

Tabela I. Zestawienie istotnych statystycznie różnic dla poszczególnych zaburzeń okresu adaptacyjnego pomiędzy grupami 2 i 1. Istotność statystyczna obliczona za pomocą testu chi²

Table I. Comparison of statistically significant differences for individual early adaptation period disorders of neonates in Groups 2 and 1. Statistical significance calculated by chi-squared test

	IUGR n = 37	AGA n = 106	Wartość p
Liczba noworodków z niewydolnością oddechową	24 (64,9%)	85 (80,2%)	0,003
Liczba zastosowanych procedur NCPAP	19 (51,35%)	75 (72,1%)	0,02
Liczba zastosowanych procedur IMV	7 (18,9%)	45 (43,7%)	0,007
Antybiotykoterapia	22 (59,5)	87 (84,5%)	0,001
Zespół zaburzeń oddychania	7 (18,9%)	42 (41,2%)	0,015

Statystyka

Normalność rozkładów sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. Analiza dla zmiennych jakościowych niepowiązanych o rozkładzie normalnym została przeprowadzona za pomocą testu chi². Analiza dla zmiennych ilościowych niepowiązanych o rozkładzie normalnym została przeprowadzona za pomocą testu T-studenta. Zmienne ilościowe niespełniające kryteriów rozkładu normalnego były porównywane za pomocą testu U Manna-Whitneya. Wszystkie wyniki opracowano statystycznie w programie Statistica™ 12 PL software. Za kryterium wnioskowania statystycznego przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

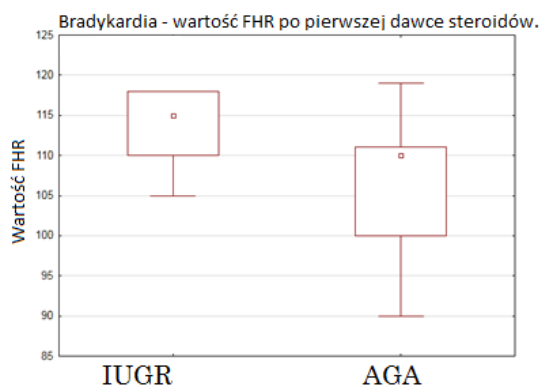
WSTĘP

Parametry prenatalne

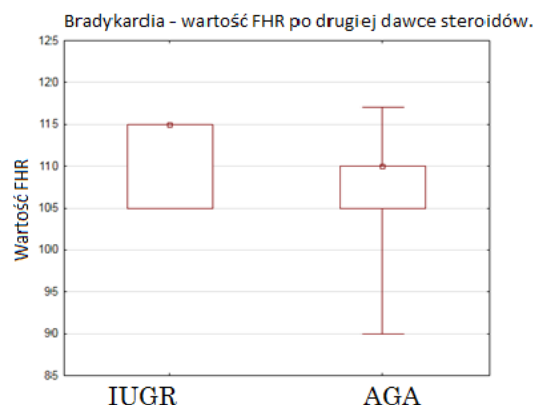
Bradykardię posterooidową rozpoznawano pod postacią obniżenia podstawowej częstości akcji serca płodu (FHR) poniżej 110 uderzeń na minutę w co najmniej dziesięciominutowym zapisie do 24 godzin od podania steroidów. Bradykardia posterooidowa występowała częściej w grupie AGA niż w grupie IUGR (26,6 vs 18,6%; $p > 0,05$). Po podaniu pierwszej dawki steroidów odnotowano znamienne niższą wartość FHR podczas epizodów bradykardii w grupie AGA niż IUGR (106 vs 113 u/min; $p = 0,04$) – ryc. 1. Tendencja ta utrzymywała się również po podaniu drugiej dawki, jednak nie była znamienne statystycznie (ryc. 2).



Analizowano badania przepływów w tętnicy pępowinowej i środkowej mózgu wykonywane do 24 h przed wykonaniem cięcia cesarskiego. Nieprawidłowe przepływy przedporodowe w tętnicy pępowinowej i środkowej mózgu w większej liczbie występowały w grupie IUGR niż AGA, odpowiednio: 8 (18,6%) $n = 43$, 4 (3,9%) $n = 109$; $p = 0,003$. Nie wykazano istotnych różnic parametrów przepływów po podaniu steroidów w obu grupach.



Ryc. 1. Zmiany FHR podczas epizodów bradykardii po podaniu pierwszej dawki sterydów w grupach AGA i IUGR. Test T-studenta; $p = 0,04$.
Fig. 1. FHR fluctuations during bradycardia episodes after first steroid dose administration in AGA and IUGR groups; Student's t-test; $p = 0.04$.



Ryc. 2. Zmiany FHR podczas epizodów bradykardii po podaniu drugiej dawki sterydów w grupach AGA i IUGR. Test T-studenta; $p > 0,05$.
Fig. 2. FHR fluctuations during bradycardia episodes after second steroid dose administration in AGA and IUGR groups; Student's t-test; $p = 0.05$.

Badanie wykazało zmianę wartości FHR po podaniu leków steroidowych. Po podaniu kolejnych dawek steroidów obserwowano obniżenie wartości FHR, a następnie normalizację linii podstawowej, których istotność potwierdzono testem ANOVA Kruskal-Wallis ($p < 0,05$) – ryc. III.

Porównanie parametrów cyfrowej analizy zapisu KTG MONAKO po podaniu zarówno pierwszej, jak i drugiej dawki steroidów nie wykazało statystycznie znaczących różnic w większości podgrup wiekowych,

z wyjątkiem parametru STV dla grupy IUGR (31–33 hbd). Zaobserwowano obniżenie średniej wartości LTV w obydwu grupach po podaniu kolejnych dawek steroidów. Natomiast średnia wartość STV wzrosła w grupie IUGR, a obniżyła się w grupie AGA po podaniu kolejnych dawek leków. Różnice te jednak nie były znamienne statystycznie; $p > 0,05$.

Czas od podania pierwszej dawki steroidów do wystąpienia epizodów bradykardii był dłuższy w grupie AGA niż IUGR, lecz nie różnił się istotnie w obydwu grupach, wynosząc odpowiednio: 25 min (SD \pm 13) vs 15 min (SD \pm 7); $p = 0,39$. Również czas od podania drugiej dawki steroidów do wystąpienia epizodów bradykardii był dłuższy w grupie AGA niż IUGR, ale nie różnił się istotnie statystycznie, odpowiednio 27 min (SD \pm 22) vs 19 min (SD \pm 10); $p = 0,45$.

Parametry postnatalne

Ciśnienie parcjalne tlenu było niższe w grupie AGA niż IUGR i wynosiło 38,5 mmHg vs 59,35 mmHg; $p = 0,001$, natomiast ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla było znamienne wyższe w grupie AGA niż w IUGR (46,1 vs 39,5 mmHg; $p = 0,01$). Szczegółowe wyniki pomiarów z uwzględnieniem podziału na podgrupy wiekowe przedstawiono w tabelach II–III.

Tabela II. Średnie wyniki ciśnienia parcjalnego tlenu pO_2 w grupach 2 i 1. Istotność statystyczna obliczona za pomocą testu U Manna-Whitneya
Table II. Mean partial pressure of oxygen results (pO_2) in Groups 2 and 1. Statistical significance calculated by Mann-Whitney U Test

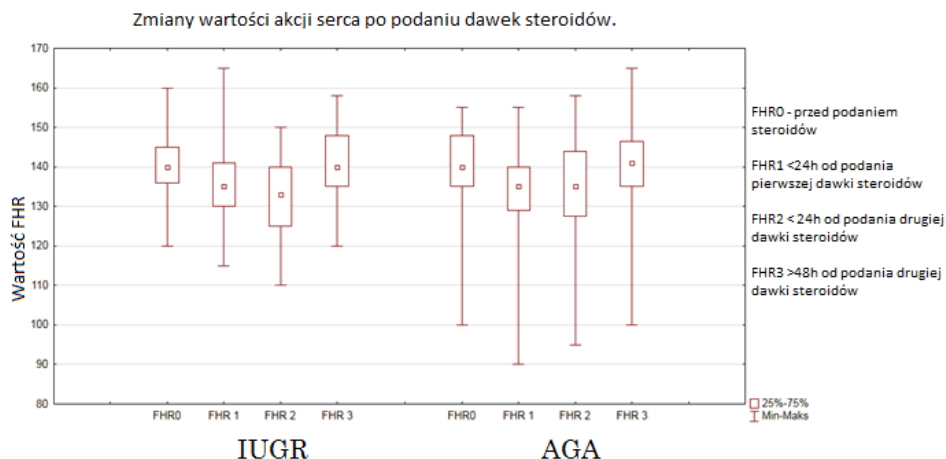
Tydzień ciąży	IUGR pO_2 (mmHg)	AGA pO_2 (mmHg)	Wartość p
26–30	64,7	31,7	0,002
31–33	56,1	41,7	0,04
34–35	61,1	40,1	0,002
Sumarycznie	59,4	38,6	< 0,0001

Tabela III. Średnie wyniki ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla pCO_2 w grupach 2 i 1. Istotność statystyczna porównana za pomocą testu T-studenta

Table III. Mean partial pressure of carbon dioxide results (pCO_2) in Groups 2 and 1. Statistical significance calculated by Student's t-test

Tydzień ciąży	IUGR pCO_2 (mmHg)	AGA pCO_2 (mmHg)	Wartość p
26–30	37,2	49,1	0,1
31–33	39,1	46,8	0,03
34–35	40,6	40,8	0,96
Sumarycznie	39,5	46,1	0,009

Analiza parametrów postnatalnych w obydwu grupach wykazała większą liczbę powikłań okresu adaptacyjnego u noworodków z grupy AGA (tab. I).



Ryc. 3. Zmiany FHR przed, w trakcie i po zastosowaniu profilaktyki steroidowej w grupie AGA i IUGR. Istotność statystyczna obliczona za pomocą testu ANOVA Kruskal-Wallis $p = 0,01$.

Fig. 3. FHR fluctuations prior to, in the course of, and after steroid prophylaxis in AGA and IUGR groups. Statistical significance calculated by ANOVA Kruskal-Wallis test; $p = 0.01$.

DYSKUSJA

Zastosowanie pojedynczego kursu steroidoterapii jest uznaną metodą w stymulacji dojrzewania płuc płodu, która nie zwiększa śmiertelności poporodowej wśród noworodków, ponadto – według Roberts D. i wsp. – nie stanowi również zagrożenia dla zdrowia ciężarnej [9]. Udowodniono natomiast, że powtarzane kursy steroidoterapii zmniejszają częstość powikłań okresu noworodkowego, takich jak zespół zaburzeń oddychania (RDS) [10]. Stosowanie steroidoterapii nie pozostaje jednak bez wpływu na szereg parametrów kardiologicznych, takich jak FHR czy parametry cyfrowej analizy MONAKO zapisu LTV, STV, co potwierdza badanie Piazza'a i wsp. [11].

W naszej analizie zaobserwowaliśmy obniżenie linii podstawowej FHR po zastosowaniu pojedynczego cyklu zarówno betametazonu, jak i deksametazonu, co znajduje potwierdzenie również w badaniach innych autorów. Shenhav i wsp. zaobserwowali obniżenie linii podstawowej po podaniu betametazonu [12]. W większość badań wcześniej wymienionych autorów analizowano grupy płodów z adekwatną masą ciała do wieku ciążowego natomiast nie brano pod uwagę płodów z IUGR. U płodów tych, według naszych obserwacji, obniżenie linii podstawowej FHR było mniej nasilone niż w grupie płodów eutroficznych. W badaniu Frusca i wsp. podanie steroidów u płodów hipotroficznych nie powodowało znaczącego obniżenia linii FHR [13], które zaobserwowaliśmy w naszej analizie. Badanie wykazało obniżenie średniej wartości LTV w obydwu grupach po podaniu kolejnych dawek steroidu. Podobne wyniki uzyskali Rotmensch i wsp. [13]. W odróżnieniu od badań Frusca i wsp. oraz Schneider i wsp. średnia wartość STV w naszym badaniu

wzrosła w grupie płodów hipotroficznych [14,15]. Natomiast w grupie z masą adekwatną do wieku ciążowego odnotowano spadek wartości STV, co potwierdziły badania Van Iddekinge i wsp. [16]. W swoim badaniu Van Iddekinge i wsp. nie odnotowali wpływu działania betametazonu na występowanie deceleracji, natomiast Shenhav i wsp. wykazali, że steroidoterapia wpływa na zwiększenie częstości występowania deceleracji w niespełna 40% badanej grupy, jednak bez obecności bradykardii u płodu [17]. W badaniu, oprócz obniżenia podstawowej wartości FHR, odnotowaliśmy również obecność epizodów bradykardii, które występowały częściej wśród płodów eutroficznych oraz cechowały się dłuższym czasem trwania i niższą wartością FHR. Wyniki tego badania przedstawiają wcześniej znane już mechanizmy oddziaływania profilaktyki steroidowej na zmianę zapisu KTG, a także na zmianę parametrów cyfrowej analizy MONAKO. Rezultaty uzyskane w badaniu dodatkowo rzucają nowe światło na problem występowania bradykardii, zwłaszcza u płodów z adekwatną masą ciała. Pokazują również duże zdolności adaptacyjne płodów z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania, czego dowodem są lepsze wyniki uzyskiwane we wczesnym okresie adaptacyjnym. Poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za reakcje płodu na podaż leków, szczególności steroidów, powinny być w dalszym ciągu analizowane, a co za tym idzie leczenie powinno być spersonalizowane.

WNIOSKI

W świetle przedstawionych wyników badań wydaje się, że płody z IUGR wykazują lepszą tolerancję na



podawanie steroidów w postaci rzadszego występowania bradykardii i wyższych wartości STV oraz mniejszych wahań wartości FHR. Również znamienne niższa liczba powikłań okresu adaptacyjnego wskazuje na lepsze przystosowanie noworodków z IUGR do życia pozamaciecznego po podaniu leków steroidowych. Znajomość zjawiska przejściowego obniżenia parametrów kardiograficznych u płodów eutroficznych po steroidoterapii powinna być

prawidłowo zinterpretowana przez lekarza położnika. Jeżeli nie towarzyszą temu inne wykładniki zagrażającej zamartwicy płodu, decyzja o wykonaniu cięcia cesarskiego powinna być odroczone. Natomiast gdy epizody bradykardii pojawiają się u płodów z IUGR i są bardziej nasilone, prowadzący lekarz powinien zwrócić większą uwagę na stan płodu i rozważyć szybsze ukończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego.

Author's contribution

Study design – M. Mackiewicz
Data collection – P. Gibała, M. Grzegórzko, K. Gębicka, E. Bujacz, M. Gałuszka, T. Kozubal
Data interpretation – M. Mackiewicz, P. Surmiak, M. Baumert, A. Witek
Statistical analysis – P. Gibała, M. Grzegórzko, M. Mackiewicz
Manuscript preparation – A. Witek
Literature research – P. Gibała, M. Grzegórzko

PIŚMIENNICTWO:

1. Liggins G.C. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *J. Endocrinol.* 1969; 45(4): 515–523.
 2. Liggins G.C., Howie R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515–525.
 3. Baillie P., Saunders M.C., Malan A.F., Davey D.A. The Active Management of Pre-term Labour and Its Effects on Fetal Outcome. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1976; 16(2): 94–99.
 4. Crowther C.A., McKinlay C.J., Middleton P., Harding J.E. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (7): CD003935. doi: 10.1002/14651858.CD003935.pub4.
 5. Saccone G., Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016; 355: i5044.
 6. Brownfoot F.C., Gagliardi D.I., Bain E., Middleton P., Crowther C.A. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (8): CD006764.
 7. Markwitz W., Ropacka M., Breborowicz G.H. Analysis of selected parameters of maternal and fetal status during stimulation of fetal lung maturation. *Ginekol. Pol.* 2001; 72(4): 191–200.
 8. De Heus R., Mulder E.J., Derks J.B., Koenen S.V., Visser G.H. Differential effects of betamethasone on the fetus between morning and afternoon recordings. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2008; 21(8): 549–554.
 9. Roberts D., Brown J., Madley N., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3: CD004454.pub3.
 10. Crowther C.A., Haslam R.R., Hiller J.E., Doyle L.W., Robinson J.S. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526): 1913–1919.
 11. Piazze J., Dillon K.C., Albana C. Full-term-pregnancy effects of antenatal betamethasone administration on short-term variation as assessed by computerized cardiocography. *J. Prenat. Med.* 2012; 6(2): 18–21.
 12. Danesh A., Janghorbani M., Khalatbari S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: A randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone. *J. Res. Med. Sci.* 2012; 17(10): 911–917.
 13. Rotmensch S., Lev S., Kovo M., Efrat Z., Zahavi Z., Lev N., Celentano C., Ben-Rafael Z. Effect of betamethasone administration on fetal heart rate tracing: a blinded longitudinal study. *Fetal Diagn. Ther.* 2005; 20(5): 371–376.
 14. Frusca T., Soregaroli M., Valcamonica A., Scalvi L., Bonera R., Bianchi U. Effect of betamethasone on computerized cardiocographic parameters in preterm growth-restricted fetuses with and without cerebral vasodilation. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2001; 52(3): 194–197.
 15. Schneider U., Fiedler A., Schröder B., Jaekel S., Stacke A., Hoyer D., Schleussner E. Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. *J. Perinat. Med.* 2008; 36(5): 433–441.
 16. Van Iddekinge B., Hofmeyr G.J., Buchmann E.J. Visual interpretation of the effect of maternal betamethasone administration on the fetal heart rate pattern. *van Iddekinge B., Hofmeyr G.J., Buchmann E. Obstet. Gynaecol.* 2003; 23(4): 360–363.
- Shenhav S., Volodarsky M., Anteby E.Y., Gemer O. Fetal acid-base balance after betamethasone administration: relation to fetal heart rate variability. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008; 278(4): 333–336. 0582-y.