



Analiza przypadków przedwczesnego pęknięcia błon płodowych pomiędzy 22 a 33 tygodniem ciąży

Analysis of patients with premature rupture of membranes between 22 and 33 weeks of gestation

Dorota Knapik¹, Leszek Nowak¹, Iwona Kozak-Darmas¹, Maja Kawulok², Ryszard Roztoczyński², Anita Olejek¹

¹Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
²Oddział Ginekologii i Położnictwa, Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej

STRESZCZENIE

WSTĘP: Pęknięcie pęcherza owodniowego pomiędzy 22 a 33 tygodniem ciąży (*preterm premature rupture of membranes* – PPRM) jest szczególnym scenariuszem klinicznym, kiedy losy noworodka są niepewne, ale jego przeżycie jest prawdopodobne. Celem pracy było przedstawienie pełnego spektrum problemów podczas diagnostyki i leczenia ciężarnej w tej szczególnie trudnej sytuacji.

MATERIAŁ I METODY: Przeanalizowano przebieg leczenia u 38 pacjentek w wieku 18–42 lat, które zostały przyjęte do szpitala pomiędzy 22 a 33 tygodniem ciąży z powodu podejrzenia PPRM. Zebrano komplet danych na temat diagnostyki, leczenia i dalszego przebiegu ciąży. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej.

WYNIKI: Przedwczesne pęknięcie błon płodowych potwierdzono u 31 ciężarnych. Średni wiek ciążowy, w jakim wystąpiło PPRM, wyniósł 28,2 tygodnia. Badanie ultrasonograficzne miało bardzo wysoką wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu PPRM. Czas latencji pacjentek z potwierdzonym PPRM wyniósł średnio 11 dni, jednak rozrzut uzyskiwanych wartości był znaczny (1–85 dni) i nie wykazywał istotnego związku z wiekiem ciążowym ($r = 0,29$, $p = 0,106$). W chwili zakończenia obserwacji (miesiąc po porodzie) 16% noworodków zmarło, a kolejne 16% nadal przebywało w szpitalu z niepewną prognozą co do przeżycia. W grupie, w której do rozwiązania ciąży doszło w 32 tygodniu lub później, nie odnotowano ani jednego zgonu.

WNIOSKI: Śmiertelność noworodków urodzonych wskutek PPRM przed 32 tygodniem ciąży jest zróżnicowana i zależy od wieku ciążowego. Wstępne badanie kliniczne powinno być zawsze potwierdzone przez badanie ultrasonograficzne. Ze względu na konsekwencje społeczno-ekonomiczne zagadnienie to wymaga dalszych prospektywnych badań.

SŁOWA KLUCZOWE

cięża, płyn owodniowy, pęknięcie pęcherza płodowego przedwczesne, diagnostyka, poród przedwczesny

Received: 17.11.2016

Revised: 28.11.2016

Accepted: 20.11.2017

Published online: 23.11.2018

Adres do korespondencji: Dr n. med. Dorota Knapik, Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Szpital Specjalistyczny Nr 2, ul. St. Batorego 15, 41-902 Bytom, tel. + 48 32 273 27 31, e-mail: kardanest@sum.edu.pl

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



ABSTRACT

INTRODUCTION: The rupture of amniotic membranes between 22 and 33 weeks of gestation (PPROM) is a particular clinical scenario, when survival of the newborn is uncertain, but possible. The aim of the study was to provide a full spectrum of problems in diagnosis and treatment of a pregnant woman with PPRM.

MATERIAL AND METHODS: The course of treatment in 38 pregnant women aged 18 to 42 years admitted to hospital between 22 and 33 weeks of gestation because of suspected PPRM was analyzed. Complete data regarding the diagnostic process, treatment and further course of pregnancy were collected. The results were statistically analyzed.

RESULTS: PPRM was confirmed in 31 patients. The mean gestational age when PPRM occurred was 28.2 weeks. Ultrasound examination had a very high diagnostic value in the diagnosis of PPRM. The mean latency period in women with confirmed PPRM was 11 days, but the obtained range was enormous (1–85 days) and did not show any significant correlation with gestational age ($r = 0.29$, $p = 0.106$). At the end of the follow-up (one month after birth) 16% of the newborns had died and another 16% were still in the hospital with an uncertain prognosis for survival. No deaths were noted among the neonates in the group where delivery occurred at 32 weeks or later.

CONCLUSIONS: Mortality among newborns resulting from PPRM is variable and dependent on gestational age. Preliminary clinical examination should always be confirmed by ultrasound. Because of its socio-economic burden, this issue deserves further prospective studies.

KEY WORDS

pregnancy, amniotic fluid, premature rupture of fetal membranes, diagnosis, premature birth

WSTĘP

Pęknięcie pęcherza owodniowego przed 37 tygodniem ciąży (*preterm premature rupture of membranes* – PPRM) istotnie komplikuje przebieg ciąży, a dokonujące się przed 34 tygodniem ciąży stwarza również istotne zagrożenie dla dalszych losów noworodka. Wiadomo też, że jeżeli PPRM wystąpi przed 22 tygodniem ciąży, przeżycie noworodka jest bardzo mało prawdopodobne [1]. Wydaje się więc, że najbardziej interesujący dla klinicysty wiek ciążowy zawiera się w przedziale między 22 a 33 tygodniem ciąży, kiedy losy noworodka są co prawda niepewne, ale jego przeżycie jest prawdopodobne, a wyniki mogą być bardzo zróżnicowane w zależności od wieku ciążowego w momencie porodu [2].

Obraz kliniczny PPRM może być niejednoznaczny, a możliwych konfiguracji utrudniających postawienie rozpoznania może być wiele [2,3,4]. Celem pracy było przedstawienie problemów, na jakie może natrafić klinicysta podczas diagnostyki i leczenia ciężarnej z podejrzeniem PPRM między 22 a 33 tygodniem ciąży, oraz konfrontacja zastosowanych metod leczenia z przedstawianymi we współczesnych zaleceniach i rekomendacjach.

MATERIAŁ I METODY

Przeanalizowano przebieg leczenia u 38 pacjentek w wieku 18–42 lat, w tym u 31 potwierdzono obecność PPRM. Wiek ciążowy pacjentek w chwili wy-

konywania badania wynosił od 22 do 33 tygodni. Badania przeprowadzono w Katedrze i Oddziale Klinicznym Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach oraz w Oddziale Ginekologii i Położnictwa Szpitala Wojewódzkiego w Bielsku-Białej. Diagnostyka i leczenie PPRM były dostosowane do wieku ciążowego i prowadzone z wykorzystaniem rutynowo stosowanych w tych ośrodkach metod.

U każdej pacjentki zbierano pełny wywiad lekarski i położniczy oraz przeprowadzano rutynowe badanie fizykalne. Wiek ciążowy w chwili badania wyliczono wstępnie według daty ostatniej miesiączki (z zastosowaniem metody Naegelego), a następnie weryfikowano za pomocą badania ultrasonograficznego płodu. Wiek ciążowy w momencie wystąpienia PPRM oceniano, odejmując czas, który zdaniem pacjentki upłynął między pojawieniem się objawów PPRM a wykonywaniem badania. Czas latencji oceniano, licząc czas upływający między wyliczoną datą wystąpienia PPRM a datą rozwiązania ciąży. Analiza objęła również ocenę informacji i parametrów uzyskanych od pacjentek przy przyjęciu (czas, jaki upłynął od wystąpienia PPRM do wykonania badania, leukocytoza, CRP, wyniki wymazów z pochwy pobranych przy przyjęciu do szpitala) oraz informacje dotyczące hospitalizacji (zastosowane leczenie, wynik leczenia). Przedwczesne pęknięcie błon płodowych diagnozowano poprzez wywiad, badanie kliniczne z użyciem wzierników i ocenę wskaźnika AFI (*amniotic fluid index*). Na podstawie tych danych w chwili przeprowadzania badania pacjentki kwalifikowano do grupy PPRM-A (wysoce prawdopodobne rozpoznanie



PPROM) lub PPR0M-B (podejrzenie PPR0M). Pacjentki z dodatnim wywiadem w kierunku PPR0M (nagły wyciek dużej ilości płynu lub uczucie ciągłego wycieku niewielkich ilości płynu z pochwy) oraz dodatnim wynikiem badania z użyciem wzierników (widoczny ewidentny wyciek płynu owodniowego z szyjki macicy) kwalifikowano do grupy PPR0M-A, niezależnie od wyniku badania AFI. Pacjentki tylko z dodatnim wywiadem lub tylko z dodatnim wynikiem badania z użyciem wzierników lub/i nieprawidłowymi wartościami w badaniu AFI (< 6 cm) kwalifikowano do grupy PPR0M-B.

Rejestrowano wszystkie objawy zgłaszane przez pacjentkę oraz czas ich wystąpienia w stosunku do czasu wykonania badania. Niezależnie od tego u wszystkich kobiet rejestrowano podstawowe parametry demograficzne, w ujednolicony sposób zebrano pełny wywiad (w tym wywiad położniczy) oraz określono choroby i współistniejące obciążenia zdrowotne.

Wszystkie pacjentki poddano dalszej obserwacji, nie ingerując w żaden sposób w standardowo prowadzony u nich proces leczenia. U wszystkich pacjentek przeanalizowano dalszy przebieg ciąży, a także zarejestrowano datę porodu i sposób jego rozwiązania. Oceniono stan noworodka po urodzeniu (ocena w skali Apgar, wzrost i masa ciała), czas hospitalizacji oraz ostateczny wynik leczenia. Informacje te umożliwiły m.in. ostateczne określenie, jaki był status pacjentki w chwili wykonywania badania. Obserwację odległą dotyczącą losów noworodków zakończono po 30 dniach od dnia urodzenia dziecka ostatniej z badanych pacjentek. W analizie nie oceniano stopnia dysfunkcji dziecka, a jedynie losy noworodków w kategorii „przeżycie” lub „zgon”.

Uzyskane w dalszej obserwacji informacje pozwoliły m.in. na dokonanie oceny, u ilu (i u których) pacjentek doszło do zmiany pierwotnej, postawionej przy przyjęciu diagnozy oraz jaka była przyczyna popełnienia błędu podczas pierwotnej kwalifikacji. Stworzyło to możliwość zrozumienia głównych trudności, na jakie może natrafić klinicysta podczas diagnozowania PPR0M, a także oceny wiarygodności najbardziej tradycyjnych narzędzi, za pomocą których w większości oddziałów wciąż rutynowo przeprowadza się diagnostykę PPR0M. Wyliczono też czułość (stosunek wyników prawdziwie dodatnich do sumy wyników prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych) dla każdego z testów składających się na rutynową ocenę wstępną.

Wartości parametrów liczbowych między grupami porównywano testem t-Studenta lub testem Manna-Whitneya. Wartości parametrów jakościowych między grupami porównywano dwustronnym testem dokładnym Fischera. Korelacje między wartościami parametrów liczbowych określano na podstawie wartości oraz istotności statystycznej współczynnika korelacji li-

niowej Pearsona. Wartości liczbowe w tabelach przedstawiano w postaci średniej i odchylenia standardowego. W obliczeniach statystycznych wykorzystano oprogramowanie Statistica PL w wersji 10.1. Dla celów wszystkich obliczeń przyjęto, że istotność statystyczna występuje przy wartości współczynnika $p < 0,05$.

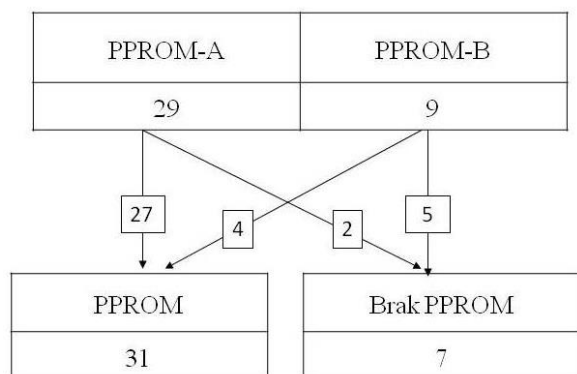
WYNIKI

Podejrzenie PPR0M wysunięto wstępnie u 38 chorych, jednak ostatecznej analizie poddano 31 pacjentek z potwierdzonym PPR0M.

Na podstawie wstępnej oceny, przy założonych w metodyce kryteriach, 29 pacjentek zakwalifikowano do grupy PPR0M-A, a 9 pacjentek do grupy PPR0M-B. Wśród 29 pacjentek wstępnie zakwalifikowanych do grupy PPR0M-A u 27 w dalszej obserwacji potwierdzono PPR0M. U 2 pacjentek pomimo objawów wskazujących na PPR0M w czasie wykonywania badania w dalszej obserwacji nie udało się potwierdzić odpływania płynu owodniowego i pacjentki te wypisano do domu po całkowitym wykluczeniu PPR0M. U jednej z tych pacjentek wartości wskaźnika AFI w chwili wykonywania badania były nieprawidłowe, u drugiej mieściły się w granicach normy.

Wśród 9 pacjentek wstępnie zakwalifikowanych do grupy PPR0M-B u 4 w dalszej obserwacji potwierdzono PPR0M, natomiast u kolejnych 5 w dalszej obserwacji nie potwierdzono odpływania płynu owodniowego i pacjentki te wypisano do domu po całkowitym wykluczeniu PPR0M. Okazało się, że wszystkie pacjentki, u których później potwierdzono PPR0M, miały w chwili badania nieprawidłowe bądź graniczne (6 cm) wartości wskaźnika AFI, natomiast pacjentki, które ostatecznie przypisano do grupy kontrolnej, miały prawidłowe wartości wskaźnika AFI w chwili badania (ryc. 1).

Prawie wszystkie pacjentki, u których ostatecznie potwierdzono PPR0M, zostały przyjęte do szpitala w trybie pilnym z takim właśnie rozpoznaniem; pęknięcie błon płodowych było zatem bezpośrednią przyczyną ich pierwotnego przyjęcia do szpitala. Wyjątkiem była jedna pacjentka przyjęta do kliniki planowo w 22 tygodniu ciąży z powodu rozszczepu kręgosłupa lędźwiowego u płodu. U pacjentki tej w 24 tygodniu ciąży wykonano z powodzeniem operację wewnątrzmaciczną, przeprowadzając zamknięcie przepukliny oponowo-rdzeniowej płodu; 2 tygodnie po operacji doszło u niej do pęknięcia błon płodowych. Z uwagi na niski wiek ciążowy zastosowano postępowanie wyczekujące, a w 33 tygodniu ciąży przeprowadzono planowo cięcie cesarskie. Po 97 dniach leczenia zarówno pacjentkę, jak i dziecko wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym.



Ryc. 1. Wstępny przydział pacjentek do grup i ich dalsze losy po przeprowadzeniu obserwacji odległej.

Fig. 1. Primary allocation of patients to study groups and their follow-up.

Tabela I. Dane 31 pacjentek z potwierdzonym PPR0M zarejestrowane w chwili przyjęcia do szpitala

Table I. Data of 31 patients with confirmed PPR0M registered at admission to hospital

Dane	Średnia \pm SD*	Zakres
Wiek ciężarnej (lata)	29,4 \pm 5,5	18–42
Wzrost (cm)	163,9 \pm 6,5	150–177
Masa ciała (kg)	67,5 \pm 12,3	51–107
BMI (kg/m ²)	25,2 \pm 4,9	18,1–41,8
Wiek ciąży w tygodniach (wg USG)	28,2 \pm 3,0	22–33
Pierwsza ciąża	8 (26%)	–
Choroby obecne przed ciążą	10 (32%)	–
Ciąża o przebiegu nieprawidłowym	21 (68%)	–
Hospitalizacja podczas ciąży	17 (39%)	–
Przebyte poronienie(-a)	8 (26%)	–
Palenie tytoniu	8 (26%)	–
Infekcja dróg rodnych w obecnej ciąży	9 (31%)	–
PPROM w poprzedniej ciąży	6 (19%)	–

* lub n (%)

Dane demograficzne pacjentek, u których ostatecznie rozpoznano i potwierdzono PPR0M, przedstawiono w tabeli I. Średni wiek ciąży, w jakim wystąpiło PPR0M, wynosił 28,2 tygodnia. U 68% pacjentek dotychczasowa ciąża miała charakter nieprawidłowy (tab. I).

Przeanalizowano również objawy, które zaniepokoiły pacjentki i stały się bezpośrednią przyczyną pilnego zgłoszenia się do szpitala. Dwadzieścia pacjentek, zatem przeważająca większość (65%), zaobserwowało nagły wyciek dużej ilości płynu owodniowego. U pozostałych 11 pacjentek (35%) objawy nie były tak burzliwe i przyjęły postać ciągłego wycieku, opisanego w rozmaity sposób – jako okresowe „popuszczanie” płynu owodniowego, „sączenie” wodnistej wydzieliny lub uczucie nadmiernej wilgotności w obrębie dróg rodnych. W 2 przypadkach objawom tym towarzyszyły dodatkowe skargi: na bóle okolicy

łędźwiowej i podbrzusza (u 1 ciężarnej) lub uczucie ciągłego parcia na pęcherz moczowy (u 1 ciężarnej). Skurcze macicy w chwili kwalifikowania do badania odczuwało 9 pacjentek (29%). Okoliczności i pory dnia, w jakich wymienione objawy wystąpiły po raz pierwszy, były tak różne, że nie było możliwości przedstawienia ich w usystematyzowanej formie.

Zróznicowane wyniki uzyskano podczas diagnozowania PPR0M za pomocą tradycyjnych, rutynowo stosowanych metod (wywiad, badanie z użyciem wzierników, wskaźnik AFI). Średnia wartość AFI w momencie przyjęcia do szpitala była niska i wynosiła 3,9 \pm 3,3 cm. Rozrzut uzyskiwanych wyników był znaczny (0–11 cm) – u 6 pacjentek (19%) stwierdzono całkowite bezwrodzie, podczas gdy aż u 9 (29%) wyniki można było uznać za prawidłowe (AFI \geq 6 cm). Wyniki te zestawiono w tabeli II.

Tabela II. Wyniki oceny wstępnej u pacjentek z PPR0M

Table II. Results of initial assessment of patients with PPR0M

Ocena wstępna	Wynik (n = 31)	PPV*
Dodatni wywiad	31 (100%)	82%
Dodatnie badanie z użyciem wzierników	27 (87%)	93%
AFI < 6 cm	22 (71%)	96%

*PPV – dodatnia wartość predykcijna (*positive predictive value*)

W tabeli III przedstawiono wyniki podstawowych badań laboratoryjnych oceniających ewentualną obecność infekcji w momencie wykonywania badania oraz cech wskazujących na możliwość zakażenia wewnątrzowodniowego, w tym odsetek dodatnich wyników wymazów z pochwy pobranych przy przyjęciu do szpitala.

Tabela III. Dane pacjentek z PPR0M zarejestrowane w chwili przyjęcia do szpitala

Table III. Data of patients with PPR0M registered at admission to hospital

Dane	Średnia lub n (%)	Zakres
Leukocytoza (w mm ³)	13519	6900–23000
CRP (mg/L)	6,27	0,37–53,09
Cechy zakażenia wewnątrzowodniowego	7 (23%)	–
Dodatni wymaz z pochwy	17 (55%)	–

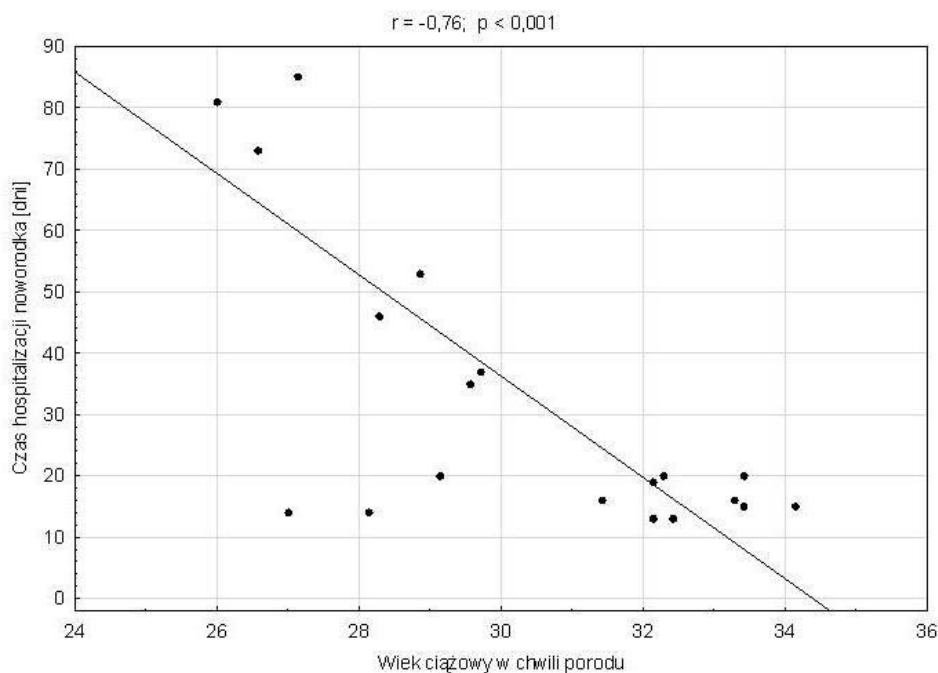
Wszystkie 31 pacjentek hospitalizowano i u wszystkich zastosowano antybiotykoterapię. Kortykosteroidy włączono do leczenia u 27 (87%), a tokolizę u 22 ciężarnych (71%). Czas latencji pacjentek z potwierdzonym PPR0M okazał się niezwykle zróżnicowany i wynosił średnio 11 dni, jednak rozrzut uzyskiwanych wartości był znaczny. Najkrótszy czas latencji wynosił zaledwie 1 dzień, najdłuższy aż 85 dni (prawie 3 miesiące). Czas latencji wynoszący poniżej 7 dni odnotowano u 19 (61%), od 7 do 14 dni u 7 (23%), a powy-



żej 14 dni u 5 pacjentek (16%). Czas latencji nie wykazywał związku z wiekiem ciążowym ($r = 0,29$, $p = 0,106$).

U 24 pacjentek (77%) ciążę rozwiązano przez cięcie cesarskie. Tylko u 2 pacjentek (6,5%) wiek ciążowy w momencie rozwiązania ciąży wynosił 34 tygodnie lub więcej. Średnia masa ciała noworodka przy urodzeniu wynosiła 1296 ± 548 g (400–2540 g). W chwili

zakończenia obserwacji (miesiąc po porodzie) 5 noworodków (16%) zmarło, a kolejne 5 (16%) nadal przebywało w szpitalu z niepewną prognozą co do przeżycia. W grupie, w której do rozwiązania ciąży doszło w 32 tygodniu lub później, nie odnotowano ani jednego zgonu. Czas hospitalizacji noworodka po urodzeniu korelował ujemnie z wiekiem ciążowym w momencie porodu (ryc. 2).



*n = 19 (analizą nie objęto noworodków, które zmarły podczas porodu lub w ciągu kolejnych 24 godz. oraz przebywających wciąż w szpitalu)

Ryc. 2. Wykres korelacji między czasem hospitalizacji noworodka po urodzeniu a wiekiem ciążowym w chwili porodu w grupie PPRM.
Fig. 2. Correlation between time of hospitalization of newborn after birth and gestational age at delivery in PPRM group.

DYSKUSJA

W badaniach ujawniły się wyraźne rozbieżności między oceną wstępną a ostatecznym rozpoznaniem postawionym po pełnej obserwacji ciąży (w tym obserwacji odległej). Na podstawie wstępnej oceny 29 pacjentek zakwalifikowano do grupy PPRM-A, a 9 do grupy PPRM-B. Wszystkie pacjentki zakwalifikowane wstępnie do grupy PPRM-B podawały dolegliwości, które mogłyby odpowiadać pęknięciu błon płodowych, jednak aż u 5 z nich PPRM nie udało się potwierdzić. Okazuje się, że nawet dodatni wynik badania z użyciem wzierników połączony z dodatnim wywiadem nie jest gwarancją tego, że istotnie doszło do pęknięcia błon płodowych. W grupie 29 takich pacjentek u 2 trzeba było wykluczyć później PPRM, a pacjentki po zakończonej obserwacji zo-

stały wypisane do domu. Po około 8 tygodniach urodziły one zdrowe dzieci w 37 tygodniu ciąży.

W jaki sposób można wyjaśnić takie rozbieżności? Pęknięcie błon płodowych odczuwane jest zwykle przez pacjentki jako nagły wyciek czystego płynu z pochwy lub jako ciągłe sączenie [5]. W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nietrzymanie moczu lub nadmierne wydzielanie śluzu z pochwy, co może być fizjologiczne lub wynikać z obecności stanu zapalnego. Pacjentki – co jest zupełnie naturalne – są w ciąży wyjątkowo wsłuchane w sygnały płynące ze swojego ciała, stąd mogą być przeczulone na punkcie różnych dolegliwości. Lekarz oceniający wyciek płynu owodniowego podczas badania z użyciem wzierników może też mocno sugerować się objawami zgłaszanymi przez zaniepokojoną pacjentkę. Zdarzają się również sytuacje odwrotne, ponieważ połączenie wywiadu i badania z użyciem wzierników charakteryzuje się 12% odsetkiem wyników fałszywie ujemnych. Sta-



wiając diagnozę PPRM tylko na podstawie tradycyjnych metod, konieczne trzeba wziąć wszystkie te fakty pod uwagę.

Wydaje się, że w wątpliwych przypadkach diagnostyka PPRM powinna zostać rozszerzona. W analizowanych przypadkach diagnozę PPRM opierano jedynie na wywiadzie, wzrokowej ocenie wydzielin szyjkowej oraz wartości AFI. Wiadomo, że taka diagnostyka odpływania płynu owodniowego nie jest optymalna i powinna być uzupełniona co najmniej o test z zastosowaniem pH. Na rynku dostępne są już również inne testy przeznaczone do diagnostyki PPRM, jednak są one w Polsce mało popularne.

Kilka słów komentarza należy poświęcić charakterystyce pacjentek z PPRM, których parametry demograficzne przedstawiały się dość typowo. Uwagę zwraca to, że – przyjmując zaproponowane w metodyce pracy definicje – zaledwie u 1/3 badanych kobiet dotychczasowy przebieg ciąży nie był powikłany. Najczęstszymi problemami w przebiegu ciąży były krwawienia w I lub II trymestrze oraz różnego rodzaju infekcje. Z badań epidemiologicznych na dużych populacjach wynika, że odsetek pacjentek, u których w I trymestrze ciąży występują krwawienia, jest w różnych populacjach znacznie niższy i wynosi na ogół około 25% [6,7].

W ocenie pacjentek przeprowadzonej przed rozpoczęciem badania zwracając uwagę podwyższone wartości leukocytozy i białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy w grupie PPRM. Potwierdzają to dane z piśmiennictwa. W badaniu kohortowym, którego wyniki zostały opublikowane w 2012 r. w czasopiśmie *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, przeanalizowano wartości CRP w pierwszej połowie ciąży u 778 pacjentek, a następnie prowadzono obserwację przebiegu ciąży. U 7,3% pacjentek wystąpił przedwczesny poród, u 2,4% wystąpiło PPRM. Okazało się, że średnie wartości CRP u pacjentek z PPRM były istotnie wyższe niż u kobiet, u których ciąża przebiegała później normalnie, a do porodu doszło w terminie (7,0 mg/l vs. 2,4 mg/l). Warto dodać, że wartość CRP w surowicy w pierwszej połowie ciąży przekraczająca 4 mg/l okazała się optymalnym punktem odcięcia, przewidującym poród przedwczesny z 79% czułością i 67% specyficznością [8]. Wiele wskazuje na to, że PPRM może być wyzwalane poprzez infekcję lub stan zapalny w obrębie łożyska i że to prawdopodobnie infekcja jest zdarzeniem pierwotnym w stosunku do wystąpienia PPRM [9].

W pracy przeanalizowano również wyniki wymazów z pochwy, które były rutynowo pobierane w chwili przyjęcia do szpitala u wszystkich pacjentek z podejrzeniem PPRM, zatem również u wszystkich pacjentek, u których prowadzono badania. Okazało się, że aż u 17 spośród 31 pacjentek (55%) w posiewach stwierdzano obecność patogenów wskazujących jednoznacznie na infekcję bakteryjną lub grzybiczą w obrębie

pochwy (obecność enterokoków, streptokoków, pałeczek *Escherichia coli* czy grzybów z grupy *Candida*). W jednym z przeprowadzonych ostatnio dużych badań autorstwa Ryu i wsp. [10] odsetek ciężarnych z rozpoznaniem PPRM, przyjmowanych do szpitala z dodatnimi posiewami, był zbliżony (46%). Uzyskane w tej pracy wyniki były jednak o wiele bardziej wiarygodne z uwagi na większą populację (n = 107), ponadto dotyczyły płynu owodniowego pobranego przez amniocentezę.

W badaniach własnych wszystkie pacjentki z podejrzeniem PPRM zostały hospitalizowane i u wszystkich zastosowano antybiotykoterapię. U zdecydowanej większości pacjentek do leczenia włączono kortykosteroidy, co jest zgodne z obowiązującymi standardami [11]. Leczenie tokolityczne włączono natomiast u 22 pacjentek, co nie jest zgodne z aktualnymi zaleceniami, jednak należy pamiętać, że zalecenia te zostały wydane dopiero w październiku 2013 r. [12]. Można przyjąć, że u pacjentek z potwierdzonym pęknięciem błon płodowych zastosowane leczenie było zgodne z obowiązującymi standardami w tym zakresie, a nawet bardziej intensywne, niż można by tego oczekiwać. Dla porównania podczas audytu przeprowadzonego w Royal Women's Hospital w Melbourne (Australia) potwierdzono, że wszystkie pacjentki z rozpoznaniem PPRM otrzymały antybiotyki (najczęściej erytromycynę), 64% ciężarnych otrzymało sterydy, a tylko 30% środki tokolityczne [13].

Czas latencji odnotowany w badaniach własnych u pacjentek z potwierdzonym PPRM okazał się niezwykle różnicowany i nie wykazywał szczególnego związku z wiekiem ciążowym w momencie wystąpienia PPRM. Jest to interesujące, ponieważ zależność między czasem latencji i wiekiem ciążowym wynika nie tylko z logiki – znajduje również potwierdzenie w wynikach dużego retrospektywnego populacyjnego badania dotyczącego prawie 1400 ciężarnych z PPRM. Należy jednak pamiętać, że przeważającą część tej grupy stanowiły pacjentki, u których do wystąpienia PPRM doszło powyżej 33 tygodnia ciąży. Analizując dokładnie przedstawiony w tej pracy wykres korelacji, można zauważyć, iż w przedziale od 22 do 33 tygodnia ciąży zależność ta wcale nie jest już tak oczywista. Warto też zauważyć, że przedłużony czas latencji obserwowano w tak licznej grupie części u kobiet powyżej 35 roku życia i u wieloródek [14]. Najdłuższy odnotowany w badaniach własnych czas latencji wyniósł prawie 3 miesiące, co jest najlepszym dowodem na to, że w wyselekcjonowanych przypadkach przedłużone postępowanie wyczekujące może okazać się zasadne. Wspomniana pacjentka została przyjęta do szpitala z PPRM w 22 tygodniu ciąży, a w 34 tygodniu ciąży przeszła poród siłami natury i ostatecznie urodziła noworodka o masie ciała 2170 g, z oceną w skali Apgar wynoszącą 10 punktów w pierwszej i piątej minucie po urodzeniu.



Warto zauważyć, że standardy postępowania w przebiegu PPRM rekomendują rozwiązanie ciąży po przeprowadzeniu kursu sterydoterapii, bez jatrogennego wydłużania czasu trwania ciąży, co jednak nie jest przestrzegane w praktyce. Przyjmując takie założenia, przedstawiona pacjentka nie miałaby prawdopodobnie żadnych szans na urodzenie żywego dziecka (do PPRM doszło w 22 tygodniu ciąży). W badaniach własnych aż u 39% pacjentek czas latencji przekraczał 7 dni, a – jak już wspomniano i co należy jeszcze raz podkreślić – nie ingerowano w rutynowe w obu ośrodkach leczenie, prowadząc jedynie badania obserwacyjne i dokładną rejestrację.

Analiza dalszych losów noworodków urodzonych w wyniku PPRM wskazuje, jak dramatyczne mogą być konsekwencje tego powikłania dla noworodka. Wynika to z kryteriów kwalifikacji do badań, podczas których analizowano tylko przypadki PPRM, do których doszło poniżej 34 tygodnia ciąży. Dane porównawcze z literatury medycznej są tu bardzo bogate, jednak większość artykułów dotyczy ciąż, podczas których PPRM wystąpiło przed 24 tygodniem ciąży [1,15,16]. Pomimo postępów w neonatologii śmiertelność w tej grupie noworodków jest bardzo wysoka i przekracza 50% [16]. Autorzy zwracają uwagę, że przeżycie noworodka w przypadku, gdy PPRM wystąpi przed 20 tygodniem ciąży, jest bardzo mało prawdopodobne, niezależnie od czasu trwania latencji [1]. Wnioski pochodzące z tych prac w niewielkim

tylko stopniu odnoszą się do wyników badań własnych, ponieważ podobnie niski wiek ciążowy w momencie wystąpienia PPRM stwierdzano tylko u 4 ciężarnych w całej badanej grupie.

Do wyników badań własnych znacznie bardziej można odnieść wyniki pracy, której autorzy przyjęli, że punktem kwalifikującym do uwzględnienia w prowadzonej analizie jest nie wiek ciążowy w chwili wystąpienia PPRM, ale masa ciała noworodka w momencie urodzenia wynosząca poniżej 1500 g (z tak niską masą ciała urodziło się 61% dzieci w badaniach własnych). Śmiertelność była uzależniona od wieku ciążowego w momencie porodu: poniżej 24 tygodnia wyniosła 67%, między 24 i 28 tygodniem 21%, a między 29 i 32 tygodniem 0% [17].

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wykazały istotny i bardzo niekorzystny wpływ PPRM przed 32 tygodniem ciąży na losy noworodka oraz na możliwość wystąpienia trudności przy zastosowaniu tradycyjnych metod diagnostycznych u ciężarnych z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Śmiertelność noworodków urodzonych wskutek PPRM przed 32 tygodniem ciąży jest zróżnicowana i zależna od wieku ciążowego. Wstępne badanie kliniczne powinno być zawsze potwierdzone przez badanie ultrasonograficzne. Ze względu na konsekwencje społeczno-ekonomiczne zagadnienie to wymaga dalszych perspektywnych badań, najlepiej za pomocą ogólnopolskiego rejestru medycznego.

Author's contribution

Study design – D. Knapik

Data collection – D. Knapik, L. Nowak, I. Kozak-Darmas, M. Kawulok, R. Roztoczyński

Data interpretation – D. Knapik, A. Olejek

Statistical analysis – D. Knapik

Manuscript preparation – D. Knapik, L. Nowak, A. Olejek

Literature research – D. Knapik, I. Kozak-Darmas, M. Kawulok, R. Roztoczyński

PIŚMIENNICTWO:

1. Falk S.J., Campbell L.J., Lee-Parritz A., Cohen A.P., Ecker J., Wilkins-Haug L., Lieberman E. Expectant management in spontaneous preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks' gestation. *J. Perinatol.* 2004; 24(10): 611–616.
2. van der Ham D.P., van Teeffelen A.S., Mol B.W. Prelabour rupture of membranes: overview of diagnostic methods. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2012; 24(6): 408–412, doi: 10.1097/GCO.0b013e328359825c.
3. El-Messidi A., Cameron A. Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration from the past and insights for the future. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010; 32(6): 561–569, doi: 10.1016/S1701-2163(16)34525-X.
4. van der Ham D.P., van Melick M.J., Smits L., Nijhuis J.G., Weiner C.P., van Beek J.H., Mol B.W., Willekes C. Methods for the diagnosis of rupture of the fetal membranes in equivocal cases: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 157(2): 123–127, doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.006.
5. Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2008; 1(1): 11–22.
6. Sun L., Tao F., Hao J., Su P., Xu R., Liu F. Vaginal bleeding in early pregnancy and associations with physical, psychological and environmental factors among Chinese women: from the C-ABC cohort study. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2012; 73(4): 330–336, doi: 10.1159/000336402.
7. Velez Edwards D.R., Baird D.D., Hasan R., Savitz D.A., Hartmann K.E. First-trimester bleeding characteristics associate with increased risk of preterm birth: data from a prospective pregnancy cohort. *Hum. Reprod.* 2012; 27(1): 54–60, doi: 10.1093/humrep/der354.
8. Moghaddam Banaem L., Mohamadi B., Asghari Jaafarabadi M., Aliyan Moghadam N. Maternal serum C-reactive protein in early pregnancy and occurrence of preterm premature rupture of membranes and preterm birth. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012; 38(5): 780–786, doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01804.x.
9. Menon R., Fortunato S.J. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007; 21(3): 467–478.
10. Ryu A., Park K.H., Oh K.J., Lee S.Y., Jeong E.H., Park J.W. Predictive value of combined cervicovaginal cytokines and gestational age at sampling for intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013; 92(5): 517–524, doi: 10.1111/aogs.12073.
11. Harding J.E., Pang J., Knight D.B., Liggins G.C. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184(2): 131–139.
12. Restrictions on use of short-acting beta-agonists in obstetric indications – CMDh endorses PRAC recommendations. EMA/565019/2013, European Medicines Agency, 2013. [Wydruk u autora], dostępne: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/restrictions-use-short-acting-beta-agonists-obstetric-indications-cmdh-endorses-prac-recommendations_en.pdf



13. Giles M., Garland S., Oats J.J. Management of preterm prelabour rupture of membranes: an audit. How do the results compare with clinical practice guidelines? *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2005; 45(3): 201–206.
14. Test G., Levy A., Wiznitzer A., Mazor M., Holcberg G., Zlotnik A., Sheiner E. Factors affecting the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 283(4): 707–710, doi: 10.1007/s00404-010-1448-7.
15. Dinsmoor M.J., Bachman R., Haney E.L., Goldstein M., Mackendrick W. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190(1): 183–187.
16. Dewan H., Morris J.M. A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of membranes at a previable gestational age. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2001; 41(4): 389–394.
17. Messerschmidt A., Olischar M., Birnbacher R., Sauer A., Weber M., Puschnig D., Unterasinger L., Pollak A., Leitich H. Is it Possible to Make a Reliable Prognosis within the First Hour of Life for Very Low Birth Weight Infants Delivered after Preterm Premature Rupture of Membranes? *Neonatology* 2011; 99(2): 146–152, doi: 10.1159/000313969.