

Lek. Iwona Kühnel

**Problemy kliniczne w populacji późnych wcześniaków urodzonych w Szpitalu  
Specjalistycznym w Gdańsku w latach 2016-2018.**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie  
nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Szczapa, Prof. UMP



Klinika i Katedra Neonatologii

Kolegium Nauk Medycznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Składam ogromne podziękowania  
Panu dr hab. n. med. Tomaszowi Szczapie za pomoc merytoryczną, cenne uwagi  
oraz wsparcie, które otrzymałam, podczas pisania pracy.

Pragnę także wyrazić podziękowanie Pani dr n. med. Elżbiecie Pilarczyk za inspirację i  
motywację do opracowania niniejszej pracy.

Serdecznie dziękuję mojej siostrze Ani za nieocenioną pomoc w przygotowaniu  
manuskryptu.

Pracę dedykuję moim rodzicom, mężowi i córce.

## Spis treści

|                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Wprowadzenie .....</b>                                                                                            | <b>6</b>  |
| 1.1. Rys historyczny .....                                                                                              | 7         |
| 1.2. Definicja późnego wcześniactwa .....                                                                               | 8         |
| 1.3. Epidemiologia późnego wcześniactwa .....                                                                           | 8         |
| 1.4. Czynniki predysponujące do porodu przedwczesnego .....                                                             | 9         |
| 1.5. Powikłania późnego wcześniactwa .....                                                                              | 10        |
| 1.6. Uzasadnienie podjęcia działań .....                                                                                | 15        |
| <b>2. Cel pracy .....</b>                                                                                               | <b>16</b> |
| <b>3. Materiał .....</b>                                                                                                | <b>17</b> |
| <b>4. Metoda .....</b>                                                                                                  | <b>18</b> |
| <b>5. Analiza statystyczna .....</b>                                                                                    | <b>19</b> |
| <b>6. Wyniki badań i omówienie.....</b>                                                                                 | <b>20</b> |
| 6.1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej .....                                                                   | 20        |
| 6.2. Porównanie późnych wcześniaków z noworodkami donoszonymi .....                                                     | 23        |
| 6.2.1. Sposób ukończenia ciąży .....                                                                                    | 23        |
| 6.2.2. Stan po urodzeniu oraz postępowanie na sali porodowej .....                                                      | 25        |
| 6.2.3. Powikłania oddechowe.....                                                                                        | 26        |
| 6.2.4. Powikłania krążeniowe. ....                                                                                      | 30        |
| 6.2.5. Występowanie zakażeń i antybiotykoterapia.....                                                                   | 32        |
| 6.2.6. Powikłania dotyczące ośrodkowego układu nerwowego.....                                                           | 33        |
| 6.2.7. Powikłania metaboliczne. ....                                                                                    | 34        |
| 6.2.8. Problemy związane z przewodem pokarmowym i żywienie pozajelitowe.....                                            | 36        |
| 6.2.9. Zaburzenia termoregulacji.....                                                                                   | 40        |
| 6.2.10. Konieczność hospitalizacji w OITN oraz czas pobytu w szpitalu.....                                              | 41        |
| 6.3. Analiza danych dotyczących matek .....                                                                             | 42        |
| 6.4. Analiza przebiegu klinicznego w grupie późnych wcześniaków pochodzących z ciąż pojedynczych i wielopłodowych ..... | 45        |
| <b>7. Omówienie wyników i dyskusja .....</b>                                                                            | <b>54</b> |
| <b>8. Wnioski .....</b>                                                                                                 | <b>69</b> |
| <b>9. Streszczenie pracy w języku polskim.....</b>                                                                      | <b>70</b> |
| <b>10. Streszczenie pracy w języku angielskim .....</b>                                                                 | <b>73</b> |
| <b>11. Bibliografia .....</b>                                                                                           | <b>76</b> |

## Wykaz używanych skrótów

|                  |                                                                                                        |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AGA              | – masa ciała odpowiednia do wieku ciążowego ( <i>ang. appropriate for gestational age</i> )            |
| c.c.             | – cięcie cesarskie ( <i>ang. cesarean section</i> )                                                    |
| CI               | – przedział ufności ( <i>ang. confidence interval</i> )                                                |
| CPAP             | – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych ( <i>ang. continuous positive airway pressure</i> )   |
| d.ż.             | – doba życia                                                                                           |
| ELBW             | – ekstremalnie mała urodzeniowa masa ciała ( <i>ang. extremely low birth weight</i> )                  |
| FiO <sub>2</sub> | – stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej ( <i>ang. fraction of inspired oxygen</i> )                  |
| GDM G1           | – cukrzyca ciążowa leczona dietą ( <i>ang. gestational diabetes mellitus treated with diet</i> )       |
| GDM G2           | – cukrzyca ciążowa leczona insuliną ( <i>ang. gestational diabetes mellitus treated with insulin</i> ) |
| IUGR             | – ograniczenie wzrastania wewnątrzmacicznego ( <i>ang. intrauterine growth restriction</i> )           |
| IVH              | – krwawienie dokomorowe ( <i>ang. intraventricular haemorrhage</i> )                                   |
| LGA              | – masa ciała za duża w stosunku do wieku ciążowego ( <i>ang. large for gestational age</i> )           |
| LP               | – późny poród przedwczesny ( <i>ang. late preterm</i> )                                                |
| NS               | nieistotny statystycznie ( <i>ang. statistically non-significant</i> )                                 |
| NEC              | – martwicze zapalenie jelit ( <i>ang. necrotizing enterocolitis</i> )                                  |
| OITN             | – oddział intensywnej terapii noworodka                                                                |
| OR               | – iloraz szans ( <i>ang. odds ratio</i> )                                                              |
| PDA              | – przetrwały przewód tętniczy ( <i>ang. patent ductus arteriosus</i> )                                 |

|       |                                                                                                               |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PPHN  | – przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków ( <i>ang. persistent pulmonary hypertension of the newborn</i> )  |
| PROM  | – przedwczesne pęknięcie błon płodowych ( <i>ang. premature rupture of membranes</i> )                        |
| PPROM | – przedwczesne pęknięcie błon płodowych przed terminem ( <i>ang. preterm premature rupture of membranes</i> ) |
| PVL   | – leukomalacja okołokomorowa ( <i>ang. periventricular leukomalacia</i> )                                     |
| RSV   | – wirus syncytium nabłonka oddechowego ( <i>ang. respiratory syncytial virus</i> )                            |
| SGA   | – masa ciała za mała do wieku ciążowego ( <i>ang. small for gestational age</i> )                             |
| TTN   | – przejściowy przyspieszony oddech noworodka ( <i>ang. transient tachypnea of the newborn</i> )               |
| VLBW  | – bardzo mała urodzeniowa masa ciała ( <i>ang. very low birth weight</i> )                                    |
| ZUM   | – zakażenie układu moczowego ( <i>ang. urinary tract infection</i> )                                          |
| ZZO   | – zespół zaburzeń oddychania ( <i>ang. respiratory distress syndrome</i> )                                    |

## 1. Wprowadzenie

Wcześnieństwo jest istotną przyczyną umieralności i chorobowości w okresie noworodkowym. Co roku rodzi się przedwcześnie 15 milionów noworodków, z których około milion umiera z powodu licznych powikłań. Częstość występowania wcześniactwa na świecie wynosi od 5 do 18% [1,2,3,4].

Wcześnieakiem jest każdy noworodek urodzony przed ukończonym 37. tygodniem ciąży, liczonym od pierwszego dnia ostatniej miesiączki [5]. W przypadku, gdy pierwszy dzień ostatniej menstruacji nie jest znany, pomocne w określeniu czasu trwania ciąży jest badanie ultrasonograficzne [5]. W zależności od tygodnia ciąży, w którym doszło do porodu, noworodki urodzone przedwcześnie dzielimy na podgrupy [1,5] (Tab. 1).

Tab.1. Noworodki urodzone przedwcześnie - podział wg dojrzałości (według [1])

| Podział według dojrzałości:      |                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| < 28 t.c.                        | Urodzone ekstremalnie przedwcześnie |
| 28 t.c. – 31 t.c. + 6 dni        | Urodzone znacznie przedwcześnie     |
| 32 t.c. – 33 t.c. + 6 dni        | Urodzone umiarkowanie przedwcześnie |
| <b>34 t.c. – 36 t.c. + 6 dni</b> | <b>Późne wcześniaki</b>             |

Późne wcześniaki to noworodki urodzone z ciąży trwającej od 34. tygodni do 36. tygodni i 6 dni. Stanowią około 70% wszystkich noworodków urodzonych przedwcześnie [1,5]. Ze względu na niedojrzałość, narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń adaptacji po urodzeniu [5,6,7]. Oznacza to, że częściej chorują na choroby układu oddechowego, a także występują u nich: zakażenia, hiperbilirubinemia, problemy żywieniowe, krwawienia dokomorowe oraz martwicze zapalenie jelit [5,6,7]. Poza tym, z powodu występujących powikłań, wymagają one dokładnej obserwacji i diagnostyki oraz bardzo często - dłuższego pobytu w szpitalu [5,6,7].

### 1.1. Rys historyczny

Chorobami okresu noworodkowego zajmowano się już w czasach starożytnych. Panujący w Chinach, ponad 4,5 tysiąca lat temu, cesarz Huang Di zauważył, że noworodki urodzone przedwcześnie częściej mają problemy z oddychaniem niż dzieci urodzone o czasie. Podobnie, już w staroegipskim papirusie medycznym opisywano większą umieralność dzieci, które przyszły na świat przedwcześnie. Natomiast w Starym Testamencie i Talmudzie znalazły się informacje na temat ratowania życia noworodków, a więc dzisiejszej resuscytacji. Idąc dalej, wśród słynnych dzieł ojca medycyny Hipokratesa (*Corpus Hippocraticum*) zawarte zostały opisy wad wrodzonych u noworodków [9].

Część autorów przyjmuje, że narodziny współczesnej neonatologii miały miejsce we Francji, w dziewiętnastym wieku. Jednym z pierwszych lekarzy, którzy przyczynili się do rozwoju tej specjalizacji, był francuski położnik doktor Pierre Budin. Propagował on karmienie noworodków mlekiem matki, a w przypadku braku możliwości karmienia piersią, zalecał żywienie przez sondę założoną do żołądka dziecka. Doktor Budin był asystentem doktora Stéphane Tarniera, który był twórcą prototypu inkubatora dla wcześniaków. Inkubator został użyty po raz pierwszy w 1880 roku. Jego zastosowanie pozwoliło zmniejszyć umieralność wcześniaków, u których zaburzenia termoregulacji stanowiły bardzo istotny problem kliniczny [9].

Pierwsze próby ratowania noworodków polegały na potrząsaniu pacjentem, czy też na uciskaniu jego klatki piersiowej. Dopiero jednak dokładne poznanie anatomii i fizjologii układu oddechowego oraz rozwój technologiczny umożliwiły wynalezienie nieinwazyjnych metod wspomagania oddychania. Okazało się, że metoda polegająca na wytworzeniu dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) doprowadziła do znacznego obniżenia wystąpienia powikłań oraz śmiertelności u noworodków urodzonych przedwcześnie z zespołem zaburzeń oddychania.

Ważnym krokiem było także powstanie wyspecjalizowanych oddziałów przygotowanych do leczenia wcześniaków. Jednak miało to miejsce dopiero po zakończeniu drugiej wojny światowej, w Wielkiej Brytanii i USA. Pierwszy oddział noworodkowy w Polsce powstał w 1925 roku w Warszawie. W 1953 roku otwarto pierwszą Klinikę Neonatologii w Instytucie Matki i Dziecka. Następnie, w 1995 roku wprowadzono system trójstopniowej opieki perinatalnej, co znacznie obniżyło umieralność okołoporodową w Polsce [9]. Kolejnym kamieniem

milowym, który zwiększył przeżywalność wcześniaków, było zastosowanie surfaktantu w leczeniu ZZO, a następnie prenatalna podaż steroidów w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego [9].

## **1.2. Definicja późnego wcześniactwa**

Zgodnie z definicją obowiązującą od 2005 roku, późne wcześniaki są to noworodki urodzone z ciąży trwającej od 34 tygodni (34 0/7) do 36 tygodni i 6 dni (36 6/7) [10]. Dawniej, grupa ta była określana, jako noworodki urodzone blisko terminu porodu. Zmiana nazewnictwa podyktowana była koniecznością uświadomienia ludziom tego, że późne wcześniaki nie oznaczają dzieci prawie donoszonych. Wcześniejsze zakończenie ciąży jest natomiast związane z licznymi problemami po urodzeniu, z powodu ich niedojrzałości [10].

## **1.3. Epidemiologia późnego wcześniactwa**

Największą liczbę przedwczesnych urodzeń obserwuje się w krajach o niskim poziomie dochodu narodowego, w których specjalistyczna opieka medyczna jest niedostateczna lub dostęp do niej jest bardzo utrudniony np. w Indiach, Pakistanie oraz krajach afrykańskich [3]. Szacuje się, że umiera tam ponad 90% noworodków urodzonych przed ukończeniem 28. tygodnia ciąży [3,4].

Ciekawe jest jednak to, że odsetek wcześniactwa w krajach wysoko rozwiniętych, w których obserwuje się ciągły postęp opieki perinatalnej i neonatologicznej, nie obniża się w sposób znaczący, ale utrzymuje się na względnie stałym poziomie [3,10,11]. W Polsce zaś, częstość porodów przedwczesnych wśród wszystkich urodzeń żywych wynosi ponad 6% [3,12]. W grupie noworodków urodzonych przedwcześnie, późne wcześniaki stanowią najliczniejszą grupę [5,12]. W oparciu o dane z piśmiennictwa polskiego i światowego stanowią od 68 do 75% [5,10,12,13,14].

W dużym badaniu amerykańskim analizującym urodzenia z dziewiętnastu ośrodków w latach 2002-2008, porody późnych wcześniaków stanowiły 9,1% wszystkich urodzeń i 75% urodzeń przedwczesnych [15]. Dane dotyczące skali tego problemu w naszym kraju są stosunkowo ograniczone. Największe dotychczas opracowanie dotyczące tego zagadnienia w Polsce to wydana w 2017 roku monografia Profesor Iwony Sadowskiej-Krawczyńskiej pod tytułem

„Zagadnienia późnego wcześniactwa w Polsce”. Dane, które posłużyły do oceny przyczyn i skutków późnego wcześniactwa przedstawionych w tej publikacji, pochodziły z trzech dużych ośrodków perinatologicznych w Poznaniu, Łodzi i Bydgoszczy i obejmowały okres między 2012-2014 rokiem. Do tego badania zakwalifikowano 2244 noworodki, urodzone jako późne wcześniaki [12]. W innym jednoośrodkowym badaniu przeprowadzonym przez Baumert i wsp., w którym dokonano analizy 1271 noworodków urodzonych w 2008 roku w Katowicach, późne wcześniaki stanowiły 68% wszystkich noworodków urodzonych przedwcześnie [16]. Problem występowania późnego wcześniactwa jest wciąż aktualny zarówno w Polsce, jak i na świecie. Niestety, konsekwencje wcześniactwa mogą być bardzo poważne, ponieważ wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań wczesnych oraz wywiera wpływ na dalszy rozwój psychomotoryczny i emocjonalny dziecka [1,6,12,17]. Późne wcześniaki częściej wymagają interwencji terapeutycznych, co wpływa na wydłużenie ich pobytu w szpitalu i co się z tym wiąże, generuje wyższe koszty hospitalizacji [1,6,12].

#### **1.4. Czynniki predysponujące do porodu przedwczesnego**

Etiologia wcześniactwa jest bardzo złożona, ponieważ do urodzeń przedwczesnych predysponują liczne czynniki, takie jak: niski status socjoekonomiczny i wiek matki, choroby matki (cukrzyca, nadciśnienie, choroby autoimmunologiczne, wady wrodzone macicy), niewydolność cieśniowo-szyjkowa, problemy z łożyskiem, przedwczesne odejście płynu owodniowego, czy też zakażenia wewnątrzmaciczne [2,4,12]. Również zwiększająca się częstość ciąż wielopłodowych, związana m.in. z coraz powszechniejszym stosowaniem technik wspomaganego rozrodu, może przyczyniać się do skrócenia czasu trwania ciąży [11,12,18].

Na przykład w badaniu amerykańskim z 2015 roku wykazano, że odsetek noworodków urodzonych z ciąż wielopłodowych był istotnie wyższy wśród dzieci poczętych za pomocą technik *in vitro*. W tej grupie noworodków obserwowano również wyższy odsetek wcześniaków, w porównaniu do całej populacji noworodków (31,2% vs 9,7%) [19].

Istotny problem stanowi również zwiększający się odsetek porodów zakończonych drogą cięcia cesarskiego, który zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia, nie powinien przekraczać 15% [20,21,22]. Liczne badania światowe i polskie wykazują jednak, że coraz więcej ciąż jest rozwiązywana drogą cięcia cesarskiego. Częstość cięć cesarskich w Stanach Zjednoczonych wzrosła z 20,7% w roku 1996 do 31,1% w roku 2006 [23]. Inne dane pokazują,

że coraz częściej wykonywane są elektywne cięcia cesarskie, które wykonuje się, podając jako wskazanie stan po cięciu cesarskim lub lęk pacjentki przed porodem. Decyzję o wcześniejszym zakończeniu ciąży powinno się podejmować jedynie ze wskazań medycznych lub w przypadku zagrożenia dla życia matki [24,25]. W oparciu o dostępną dokumentację medyczną nie zawsze udaje się jednak ustalić dokładne wskazania do zakończenia ciąży drogą operacyjną. Szczególnie wysoki odsetek cięć cesarskich obserwuje się w grupie późnych wcześniaków [23,24,25,26]. Według światowych danych wynosi on od 50 do 75% [8,27]. W badaniu Tołłoczko J. i wsp., w którym analizowano grupę 725 późnych wcześniaków, wykazano, że 48,28% z nich przyszło na świat drogą cięcia cesarskiego [14]. W badaniu Sadowskiej-Krawczyńskiej I., w którym poddano ocenie grupę 2244 późnych wcześniaków, drogą cięcia cesarskiego urodziło się 58,4% dzieci [12].

Elektywne cięcie cesarskie wykonane przy braku czynności skurczowej macicy znacznie zwiększa ryzyko niewydolności oddechowej po urodzeniu spowodowanej np. tzw. przejściowym tachypnoe noworodka (TTN) czy zespołem zaburzeń oddychania (ZZO). Większe ryzyko powikłań dotyczy właśnie noworodków urodzonych przedwcześnie [23,25,26]. Może się to wiązać z koniecznością hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka i stosowania intensywnych procedur medycznych np. wentylacji mechanicznej. W takim przypadku, czas pobytu w szpitalu znacznie się wydłuża. W badaniu Reddy U.M. wykazano, że w 23% przypadków nie było wskazań medycznych do wcześniejszego zakończenia ciąży [7]. W polskim piśmiennictwie jest niestety niewiele badań dotyczących ilości wykonywanych cięć elektywnych.

### **1.5. Powikłania późnego wcześniactwa**

Dane z piśmiennictwa światowego wskazują, że późne wcześniactwo może wiązać się z licznymi powikłaniami [6,8,27]. Nawet niewielkie skrócenie czasu trwania ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia problemów klinicznych. Chorobowość wzrasta wraz ze zmniejszającym się tygodniem ciąży. U noworodków urodzonych w 34. tygodniu ciąży wynosi 51,2% i jest aż dwudziestokrotnie większe, w porównaniu do noworodka urodzonego o czasie [12,28]. Późne wcześniaki częściej chorują na choroby układu oddechowego, częściej też występują u nich zakażenia, hiperbilirubinemia, krwawienia dokomorowe, zaburzenia termoregulacji, problemy żywieniowe, a także wydłuża się czas ich hospitalizacji [6,8,27,28]. W badaniu

amerykańskim, w którym analizowano dużą populację noworodków urodzonych przedwcześnie (badaniem objęto 19334 późne wcześniaki z dziewiętnastu ośrodków w USA), stwierdzono, że aż 36,5% późnych wcześniaków wymagało leczenia w Oddziałach Intensywnej Terapii Noworodka, a w grupie noworodków urodzonych o czasie, intensywnej opieki medycznej wymagało już tylko 7,2% [15]. Również ryzyko zgonu noworodków urodzonych jako późne wcześniaki jest większe niż w grupie noworodków urodzonych o czasie [29,30,31,32]. W badaniu amerykańskim wykazano, że ryzyko jest trzykrotnie wyższe w grupie noworodków urodzonych między 34. a 36. tygodniem ciąży (36+6 dni), w porównaniu do noworodków donoszonych [10].

Do powikłań wczesnych, które występują u późnych wcześniaków, można zaliczyć zaburzenia oddychania, które stanowią najczęstszy zespół objawów w okresie noworodkowym. Przyczyny zaburzeń oddychania mogą być pochodzenia płucnego i pozapłucnego. Objawy kliniczne mogą różnić się w zależności od tego, co jest pierwotną przyczyną zaburzeń. Najczęściej jest to: stękanie wydechowe, przyspieszenie oddechów, wciąganie klatki piersiowej, poruszanie skrzydełkami nosa [37,38]. Najczęstsze przyczyny zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie obejmują:

- Zespół zaburzeń oddychania (ZZO) - to zespół objawów rozwijających się w wyniku niedojrzałości morfologicznej płuc i niedoboru surfaktantu w płucach. Jest to najcięższa postać niewydolności oddechowej u noworodków [38],
- Przejściowy przyspieszony oddech noworodka (TTN) - występuje w wyniku opóźnionego wchłaniania płynu płucnego po urodzeniu. W obrazie klinicznym dominuje przyspieszenie oddechów oraz poruszanie skrzydełkami nosa, a także stękanie wydechowe. Zaburzenia te zazwyczaj samoistnie ustępują w pierwszych dobach życia [38],
- Wrodzone zapalenie płuc [38],
- Bezdechy [38].

W dotychczasowych doniesieniach częstość ZZO w grupie późnych wcześniaków wynosiła od 24 do 29% [1,6,8,33]. W badaniu amerykańskim, w którym analizowano dużą populację noworodków urodzonych przedwcześnie (badaniem objęto 19334 późne wcześniaki z dziewiętnastu ośrodków w USA), wykazano zespół zaburzeń oddychania u 10,5% noworodków urodzonych w 34. tygodniu ciąży i u 0,3% noworodków urodzonych w 38. tygodniu ciąży, natomiast TTN u 6,4% wcześniaków urodzonych w 34. tygodniu ciąży i u 0,4% noworodków

donoszonych. Oznacza to, że ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych w 34. tygodniu ciąży jest czterdziestokrotnie wyższe niż u noworodków urodzonych o czasie [15]. W wielu analizach wykazano, że ZZO i TTN występuje szczególnie często w grupie noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego [33,34]. W badaniu szwajcarskim stwierdzono częstsze występowanie zaburzeń oddychania oraz wyższy odsetek stosowania wentylacji mechanicznej, a także większe ryzyko wystąpienia zespołu ucieczki powietrza [35]. Późne wcześniaki częściej wymagają wspomagania oddechu metodą inwazyjną lub nieinwazyjną, w porównaniu do noworodków donoszonych [36]. Konieczność zastosowania wsparcia oddechowego występowała u 20-33% późnych wcześniaków, natomiast wentylacji mechanicznej wymagało 3,3-6,3% noworodków w 34. tygodniu i od 0,8-2,3% noworodków urodzonych w 36. tygodniu ciąży [1,12,15,33].

W grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki częściej występują zaburzenia termoregulacji. Zdolność noworodków do utrzymania stałej temperatury ciała jest ograniczona i mniej efektywna niż u starszych dzieci. Wewnętrzna temperatura ciała mierzona w odbycie wynosi 36,5-37,5°C i na jej utrzymanie może wpływać stosunek masy ciała do powierzchni. Natomiast zewnętrzna ciepłota ciała (ciepłota skóry) mieści się w granicach 37,6-37,8°C i zależy od różnicy temperatur skóry i otoczenia oraz od temperatury i ruchu powietrza, ciepłoty otaczających powierzchni oraz wilgotności powietrza. Utrata ciepła przez noworodka zależy od różnicy pomiędzy wewnętrzną i zewnętrzną temperaturą ciała i następuje przede wszystkim na drodze parowania. Noworodek donoszony posiada zdolność uzyskania ciepła na drodze bezdrzeniowej, z brązowej tkanki tłuszczowej, która zaczyna się odkładać od 34. tygodnia ciąży. Niestabilność ciepłoty ciała u późnych wcześniaków wynika z mniejszej ilości tkanki tłuszczowej brunatnej oraz obniżonego poziomu hormonów, które biorą udział w jej metabolizmie, mniejszej ilości tkanki tłuszczowej żółtej, nieprawidłowego stosunku powierzchni ciała do masy oraz z obniżonego napięcia mięśniowego [37,38]. Przedłużająca się hipotermia może prowadzić do wzrostu przemian metabolicznych i zużycia tlenu, a to powoduje obniżenie prężności tlenu we krwi tętniczej poniżej 50 mmHg. Obserwuje się również zaburzenia pracy układu sercowo-naczyniowego (obniżony rzut serca, obniżona kurczliwość jam serca oraz częstość pracy serca), obniżony metabolizm leków, zaburzenia elektrolitowe i hormonalne. Ciężka hipotermia może być bezpośrednią przyczyną zagrożenia życia. Zaburzenia termoregulacji występują częściej wraz ze zmniejszającym się tygodniem ciąży, dlatego bardzo ważne jest, aby zapobiegać utracie ciepła, poprzez zapewnienie

optymalnej temperatury otoczenia na sali porodowej oraz w czasie wykonywania zabiegów pielęgnacyjnych [37,38].

Publikacje wskazują, że w populacji noworodków urodzonych przedwcześnie, istnieje większe ryzyko wystąpienia hiperbilirubinemii, w której poziom bilirubiny jest bardzo wysoki, w porównaniu do noworodków urodzonych o czasie. Niedojrzały przewód pokarmowy, obniżona aktywność enzymatyczna wątroby oraz częste problemy żywieniowe powodują zwiększone krążenie wątrobowo-jelitowe, zmniejszają także częstość oddawania stolca i są przyczyną odwodnienia, a to prowadzi do nasilenia żółtaczki. U noworodków urodzonych przedwcześnie, żółtaczka pojawia się później niż u noworodków donoszonych, a największy szczyt obserwuje się w 4.-6. dobie życia, a według niektórych badaczy nawet w 5.-7. dniu życia. Poza tym, zwiększone jest również ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych [39]. W dostępnych badaniach częstość hiperbilirubinemii wymagającej leczenia, w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki, wynosi od 25 do 35% [14,39]. Jest to jedna z głównych przyczyn ponownej hospitalizacji późnych wcześniaków, zwłaszcza tych karmionych wyłącznie piersią [40]. Ryzyko ponownego przyjęcia do szpitala w pierwszym miesiącu życia z powodu nasilonej żółtaczki jest nawet 2-3 razy większe w porównaniu do noworodków donoszonych [40]. Zwiększone jest również występowanie żółtaczki jąder podkorowych. W badaniu Bhutani V.K. i wsp. wykazano, że u noworodków urodzonych przedwcześnie, częściej niż u noworodków urodzonych o czasie, dochodziło do rozwoju powikłania, jakim jest kernicterus. Działo się tak, pomimo prowadzenia podobnego postępowania terapeutycznego oraz przy podobnych poziomach bilirubiny całkowitej [41].

Późne wcześniaki częściej mają problemy związane z przewodem pokarmowym - z powodu niedojrzałości OUN i obniżonego napięcia mięśniowego u noworodków urodzonych przedwcześnie, występują zaburzenia koordynacji ssania, połykania i oddychania. W związku z tym, obserwuje się duże trudności w karmieniu piersią. Niedojrzałość motoryczna przewodu pokarmowego jest często przyczyną niedostatecznej tolerancji pokarmowej. Późne wcześniaki wymagają w takiej sytuacji żywienia pozajelitowego, które prowadzone jest średnio od 4 do 7 dni [42,43,44]. Im niższy tydzień ciąży, tym problemy żywieniowe są bardziej nasilone i występują z większą częstotliwością. W badaniu Sadowskiej-Krawczyński I., problemy żywieniowe stwierdzono u 25% późnych wcześniaków, z czego: u 40% noworodków urodzonych w 34. tygodniu, u 30% noworodków z 35. tygodnia i u 14% noworodków, które urodziły się w 36. tygodniu [12]. W publikacjach światowych problemy z karmieniem

opisywane są u 30-40% noworodków urodzonych jako późne wcześniaki [45,46]. Bardzo ważne jest jak najwcześniejsze wprowadzanie karmienia drogą doustną. Czasami konieczne jest karmienie przez sondę, do czasu osiągnięcia pełnej koordynacji ssania, połykania i oddychania. Następnie prowadzona jest nauka ssania przez smoczek lub bezpośrednie przystawianie do piersi. Szczególną rolę pełnią wówczas neurologopedzi, którzy pomagają wcześniakom nabywać te umiejętności. Ważne jest również udzielenie wsparcia i porady laktacyjnej matkom wcześniaków. To bardzo istotne, ponieważ problemy żywieniowe są główną przyczyną ponownej hospitalizacji późnych wcześniaków [37,38].

W grupie późnych wcześniaków częściej występują zakażenia. Ze względu na źródło infekcji u noworodków wyróżnia się zakażenie wewnątrzmaciczne, okołoporodowe oraz szpitalne. Do zakażenia wewnątrzmacicznego dochodzi najczęściej drogą wstępującą. Ryzyko zakażenia jest tym większe, im niższy jest wiek ciążowy. Częściej niż u noworodków donoszonych dochodzi do uogólnionej reakcji zapalnej i rozwoju sepsy. W licznych badaniach wykazano, że częstość występowania posocznicy o wczesnym początku u późnych wcześniaków wynosi 0,3-2,6%, zaś częstość posocznicy o późnym początku - 0,6-2,2% [12,47,48]. W badaniu Wang M.L. i wsp. stwierdzono, że częstość występowania sepsy w grupie późnych wcześniaków była trzykrotnie większa niż u noworodków urodzonych o czasie [6]. W dostępnych publikacjach obserwowano także, że w tej grupie dzieci, antybiotykoterapia jest stosowana częściej i jest prowadzona dłużej niż u noworodków urodzonych o czasie [49,50], a antybiotykoterapia u wcześniaków często stosowana jest zapobiegawczo, zwłaszcza z powodu planowanych procedur medycznych [12,49,50]. W badaniu Sadowskiej-Krawczyńskiej antybiotykoterapię prowadzono u 33% późnych wcześniaków [12].

Inne powikłania w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki, które występują częściej, to: martwicze zapalenie jelit (NEC), krwawienie dokomorowe (IVH), przetrwały przewód tętniczy (PDA) [51,52].

Wydłużenie czasu hospitalizacji – okres ten wydłuża się wraz ze zmniejszającym się tygodniem ciąży. W badaniu Sadowskiej-Krawczyńskiej I., pobyt w szpitalu powyżej siedmiu dni dotyczył aż 44,2% noworodków urodzonych w 34. tygodniu ciąży, 32,7% urodzonych w 35. tygodniu ciąży i 20,9% urodzonych w 36. tygodniu ciąży [12].

Późne wcześniactwo wiąże się również z występowaniem późnych powikłań. Wykazano częstsze występowanie mózgowego porażenia dziecięcego – ryzyko jest około trzy razy większe u dzieci urodzonych jako późne wcześniaki niż u noworodków urodzonych o czasie.

Obserwowano również zaburzenia zachowania i upośledzenie funkcji emocjonalnych, a także problemy w szkole [53,54,55,56]. W badaniu amerykańskim z 2010 roku wykazano, że późne wcześniaki w wieku 6 lat, częściej mają niższe IQ, w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie [57]. W badaniu norweskim Stene-Larsen K. i wsp. stwierdzono natomiast, że większe ryzyko wystąpienia problemów emocjonalnych oraz zaburzeń zachowania w wieku 36 miesięcy występuje u późnych wcześniaków płci żeńskiej [58].

Ponadto, w badaniach amerykańskich, stwierdzono większe ryzyko wystąpienia schorzeń układu oddechowego, zakażenia wirusem RSV, a w późniejszym okresie również zwiększone ryzyko zachorowania na astmę w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki [59,60,61].

#### **1.6. Uzasadnienie podjęcia badań**

Pomimo stosunkowo mało nasilonych cech niedojrzałości grupa noworodków urodzonych między 34 i 36 tygodniem ciąży jest obarczona podwyższonym ryzykiem powikłań. Częściej wymaga także interwencji terapeutycznych, co wpływa na wydłużenie ich pobytu w szpitalu, a to generuje wyższe koszty hospitalizacji. Dane z polskiego piśmiennictwa dotyczące późnego wcześniactwa są relatywnie ograniczone. Konieczne są dalsze badania dotyczące częstości występowania późnego wcześniactwa w Polsce, jego etiologii i związanych z nim powikłań, zwłaszcza w rejonie Polski północnej, gdzie do tej pory takiej analizy nie przeprowadzono.

## **2. Cel pracy**

Głównym celem badania była analiza częstości występowania późnego wcześniactwa w ośrodku neonatologicznym w Gdańsku w latach 2016-2018, ocena profilu wybranych powikłań w tej grupie pacjentów, a także analiza wpływu późnego wcześniactwa na częstość stosowanych interwencji terapeutycznych oraz na czas hospitalizacji.

Cele dodatkowe obejmowały:

- porównanie częstości i profilu chorób występujących u matek późnych wcześniaków i matek noworodków donoszonych
- analizę występowania późnego wcześniactwa w ciążach wielopłodowych.

### **3. Materiał**

W przeprowadzonych analizach uwzględniono dane późnych wcześniaków oraz noworodków donoszonych urodzonych w Szpitalu Specjalistycznym Świętego Wojciecha w Gdańsku w latach 2016-2018.

Jest to ośrodek trzeciego stopnia referencji w opiece perinatalnej. Odbywa się w nim rocznie blisko 3,5 tysiąca porodów. Oddział posiada 55 łóżek w systemie rooming in oraz 10 miejsc na Oddziale Wcześniaków. W skład struktury oddziału wchodzi także OITN liczący 28 miejsc, w tym 12 miejsc intensywnej terapii oraz 16 miejsc opieki pośredniej.

Do analizy włączono także noworodki pochodzące z ciąż wielopłodowych.

Do grupy kontrolnej kwalifikowano noworodki donoszone (>37 t.c.) wpisane do księgi porodów za pacjentem urodzonym jako późny wcześniak.

Z badania wyłączeni zostali pacjenci z zespołem wad wrodzonych.

#### 4. Metoda

Przeprowadzono badanie kliniczno-kontrolne z wykorzystaniem retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentów urodzonych w okresie 2016-2018, w ośrodku neonatologicznym III stopnia referencyjności w Gdańsku. Porównywano dane, które były dostępne do czasu wypisu pacjenta ze szpitala.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy OIL w Gdańsku nr KB – 19/18 z dnia 09.08.2018 r.

W oparciu o dokumentację elektroniczną zostały zebrane i poddane analizie następujące informacje:

- parametry stanu noworodków po urodzeniu
- częstość występowania wybranych powikłań późnego wcześniactwa: zaburzeń oddychania, zakażeń, zaburzeń termoregulacji, problemów z karmieniem, żółtaczki i hipoglikemii/hiperglikemii,
- zastosowane leczenie (rodzaj terapii oddechowej, żywienie pozajelitowe, antybiotykoterapia),
- czas hospitalizacji.

Ocenie poddane zostały także czynniki matczyne:

- wiek matki,
- choroby matki
- stosowane leki i używki,
- kolejność ciąży i porodu,
- sposób ukończenia ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego i wskazań do jego wykonania.

## 5. Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu programu Statistica, wersja 12.0 (StatSoft, Inc. 2015). Analizy cech jakościowych dokonano przy użyciu testu  $\chi^2$  metodą Pearsona. Zmienne ilościowe, niezależne spełniające założenia dla testów parametrycznych, analizowane były za pomocą testu t-Studenta. Zmienne ilościowe, niespełniające założeń testów parametrycznych, analizowano za pomocą testów nieparametrycznych (odpowiedników ANOVA): testu U Manna-Whitneya (porównanie dwóch prób) bądź Kruskala-Wallisa (porównania wielu prób). Ilorazy szans (OR) z 95% zakresami ufności, określano metodą regresji logistycznej. Regresja logistyczna została obliczona dla pojedynczych parametrów. OR nie był korygowany o inne zmienne, np. wiek czy choroby matek. We wszystkich testach, jako znamiennego poziom istotności statystycznej uznano  $p < 0,05$ .

## 6. Wyniki badań i omówienie

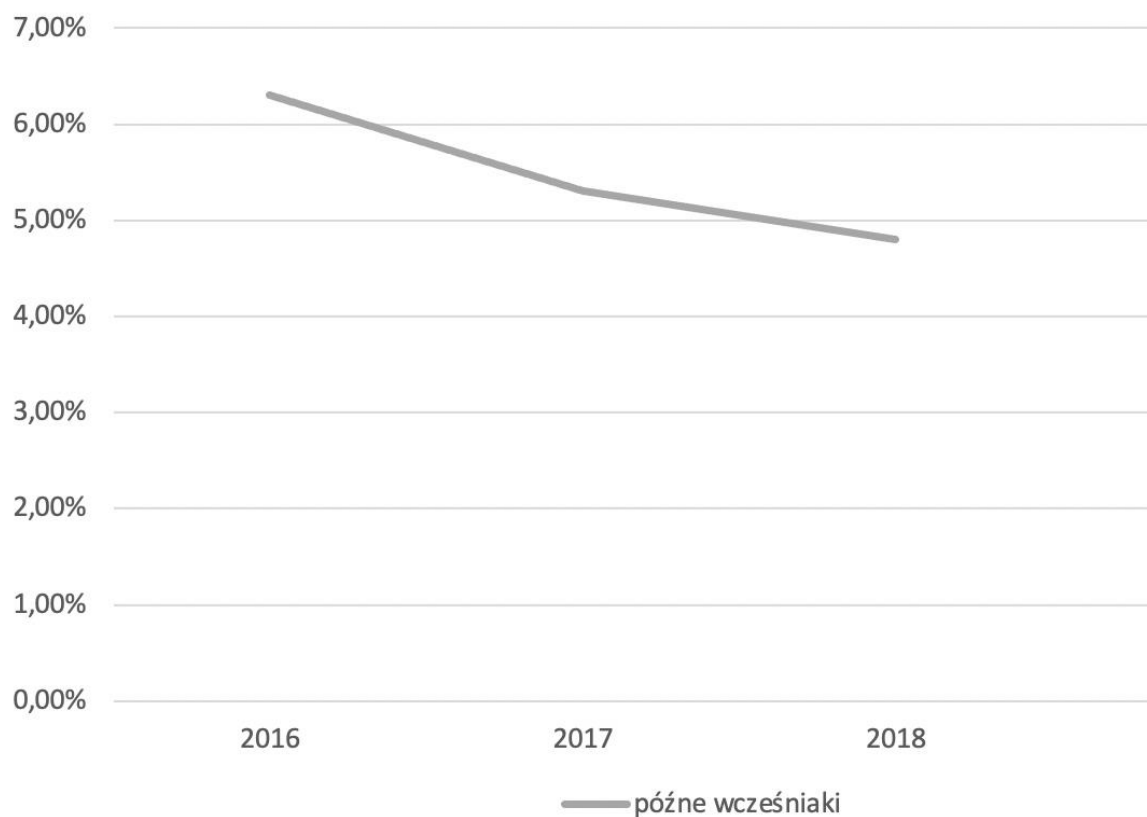
### 6.1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej

W latach 2016-2018 w Szpitalu Specjalistycznym w Gdańsku urodziło się 12101 noworodków, z czego 657 (5,4% wszystkich urodzeń) w wieku od 34. tygodnia ciąży do 36 tygodnia ciąży + 6 dni. W poniższej tabeli pokazano dane dotyczące urodzeń w poszczególnych latach, które objęte były analizą (Tab. 2).

Tab. 2. Dane dotyczące urodzeń w Szpitalu Specjalistycznym w Gdańsku

|                                                             | 2016 | 2017 | 2018 |
|-------------------------------------------------------------|------|------|------|
| Liczba urodzeń ogółem                                       | 3581 | 4309 | 4211 |
| Liczba urodzeń w 34-36 tygodniu                             | 226  | 227  | 204  |
| % urodzeń w 34-36 tyg. w stosunku do urodzeń                | 6,3  | 5,3  | 4,8  |
| % urodzeń w 34-36 tyg. w stosunku do urodzeń przedwczesnych | 68,1 | 67,9 | 65,6 |

Odsetek noworodków urodzonych jako późne wcześniaki, w badanym ośrodku uległ obniżeniu z 6,3% w 2016 roku do 4,8% w 2018 roku. Zaobserwowany trend przedstawiono na Rycinie 1.

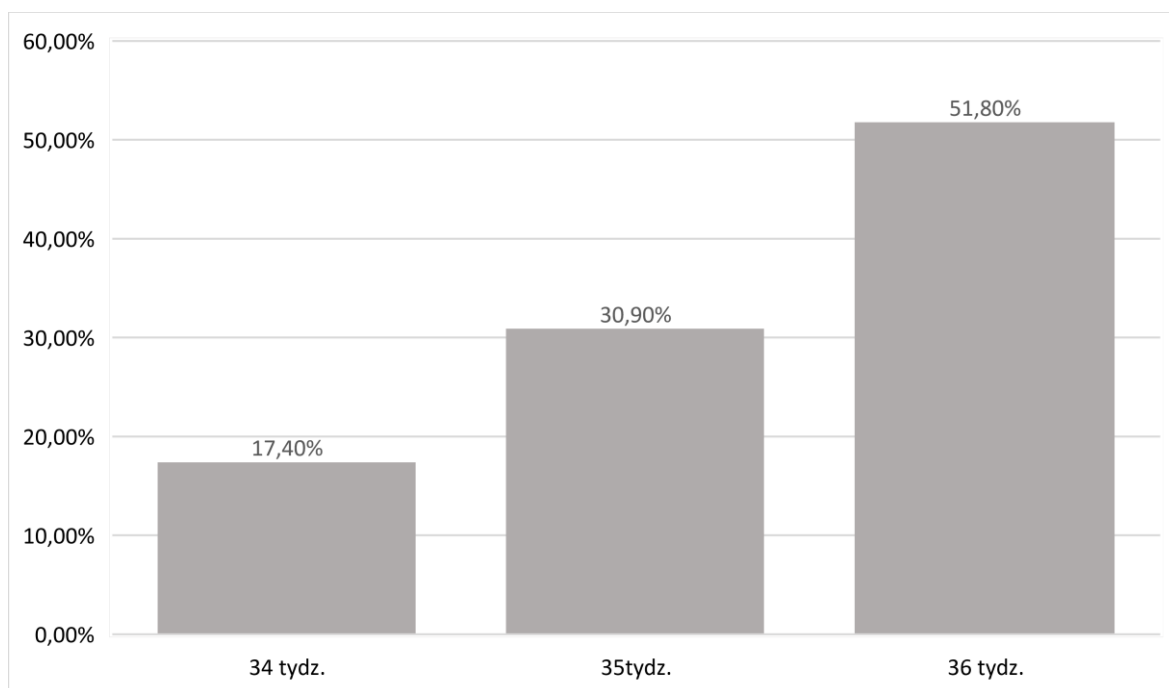


Ryc. 1. Trendy w odsetku urodzeń późnych wcześniaków w Szpitalu Specjalistycznym w Gdańsku.

Do badania włączono 657 noworodków urodzonych jako późne wcześniaki oraz 660 noworodków donoszonych. Z analizy wyłączono natomiast trzy noworodki urodzone z zespołem wad wrodzonych.

W analizowanej grupie późnych wcześniaków:

- w 34 tygodniu ciąży urodziło się 17,4% noworodków,
- w 35 tygodniu ciąży urodziło się 30,9% noworodków,
- w 36 tygodniu ciąży urodziło się 51,8% noworodków (Ryc. 2).



Ryc. 2. Podział grupy badanej według tygodnia urodzenia.

Grupa badana i kontrolna różniły się istotnie urodzeniową masą ciała. Średnia masa ciała w grupie badanej wynosiła 2518 (SD 1316), zaś w grupie kontrolnej stanowiła 3486 (SD 487). Wśród noworodków urodzonych jako późne wcześniaki, aż 20,4% miało za małą masę ciała w stosunku do urodzeniowego tygodnia ciąży, w porównaniu do noworodków donoszonych, wśród których 2,7% zakwalifikowano do grupy SGA. Należną do wieku masę ciała miało 78,7% późnych wcześniaków i 94,9% noworodków urodzonych o czasie. Ograniczenie wzrastania wewnątrzmacicznego IUGR obserwowano istotnie częściej w grupie badanej (19,9% vs 2,6%,  $p < 0,0001$ ) (Tab. 3).

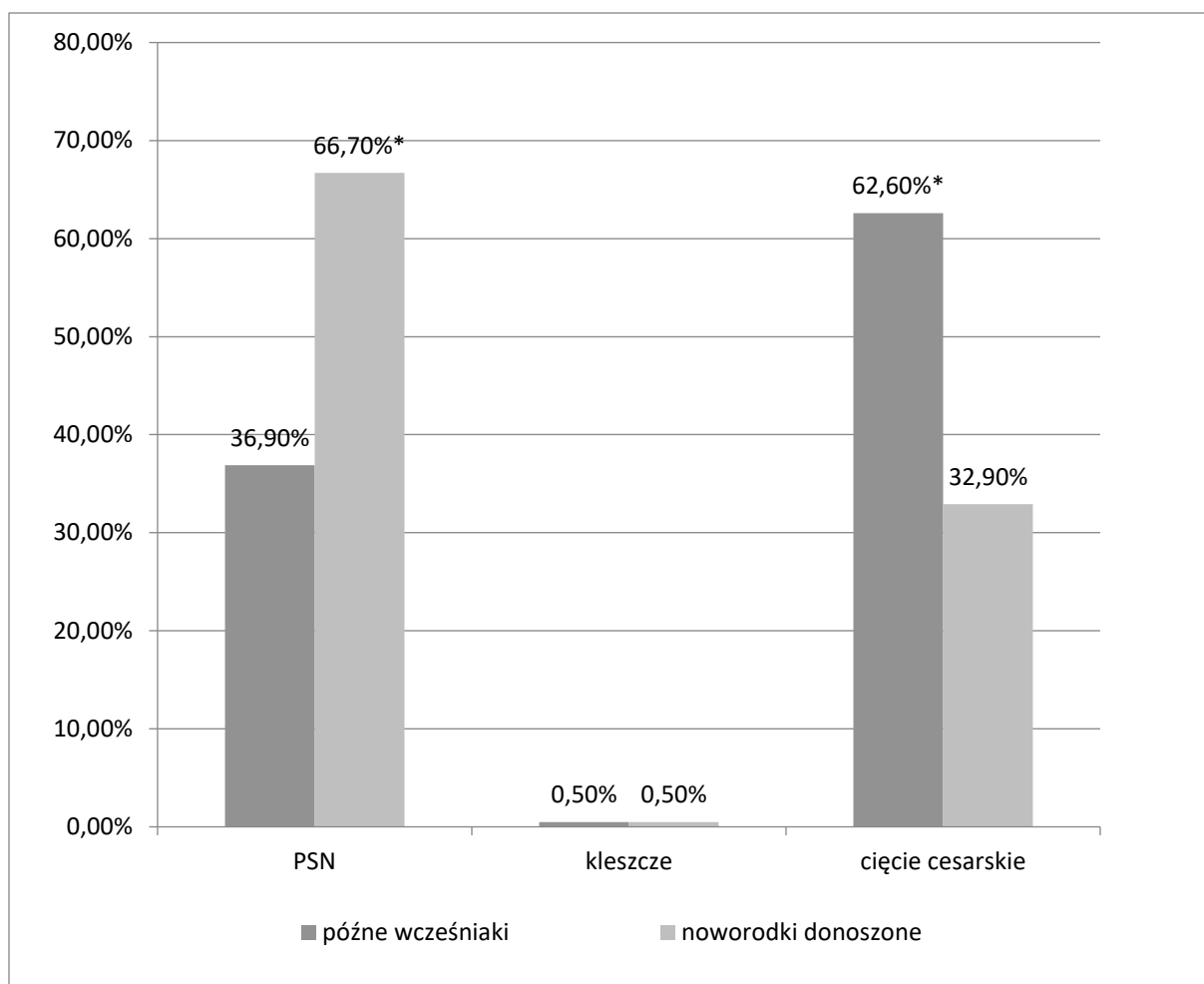
Tab. 3. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej.

|                                                | Późne wcześniaki<br>n=657 | Noworodki<br>donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)    | p        |
|------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------|----------|
| Średnia masa urodzeniowa (g)<br>(średnia (SD)) | 2518 (1316)               | 3486 (487)                      |                   | p<0,0001 |
| SGA<br>(n (%))                                 | 134 (20,4%)               | 18 (2,7%)                       | 9,14 (5,51-15,15) | p<0,0001 |
| AGA<br>(n (%))                                 | 517 (78,7%)               | 626 (94,9%)                     | 0,20 (0,14-0,30)  | p<0,0001 |
| LGA<br>(n (%))                                 | 6 (5,2%)                  | 16 (2,4%)                       | 0,37 (0,17-1,13)  | p=0,03   |
| IUGR<br>(n (%))                                | 131 (19,9%)               | 17 (2,6%)                       | 9,4 (5,6-15,8)    | p<0,0001 |

## 6.2. Porównanie późnych wcześniaków z noworodkami donoszonymi

### 6.2.1. Sposób ukończenia ciąży

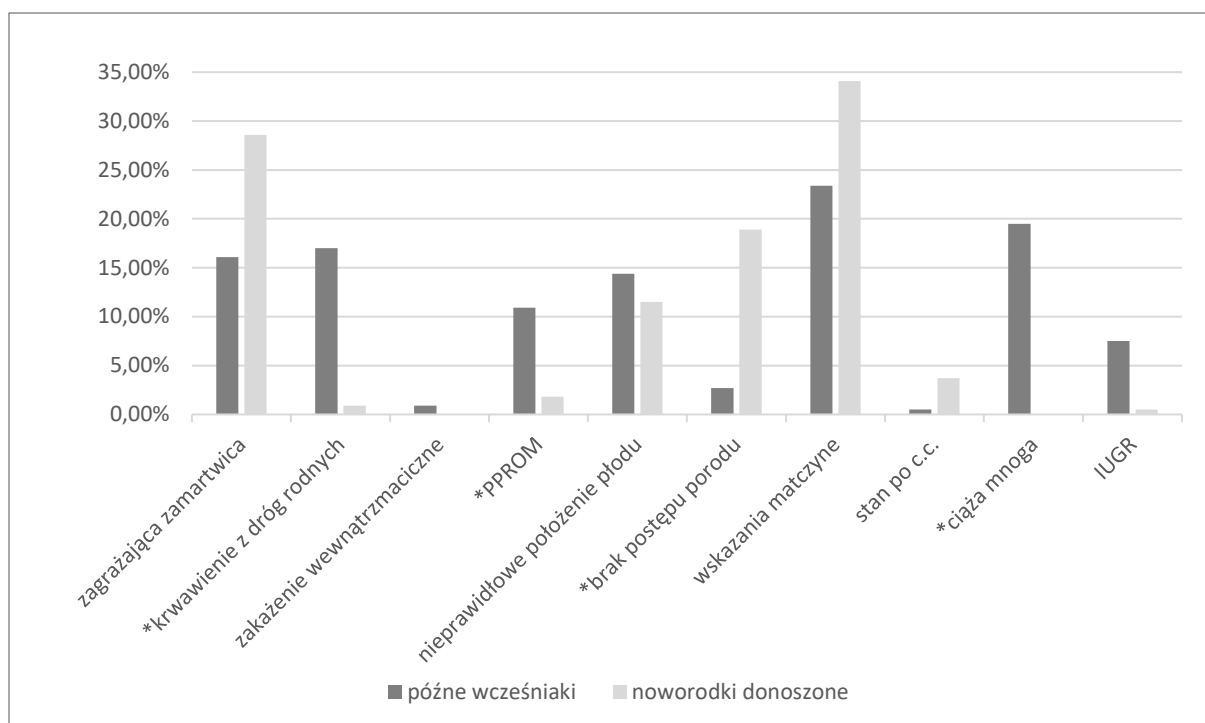
Stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek porodów drogą cięcia cesarskiego w grupie badanej (62,6% porodów przedwczesnych w 34-36 tygodniu ciąży, w porównaniu do 32,9% porodów ukończonych w terminie,  $p<0,00001$ ). Poród noworodków donoszonych odbywał się częściej drogami natury (66,7% w porównaniu do 36,9%,  $p<0,00001$ ) (Ryc. 3).



Ryc. 3. Sposób ukończenia ciąży.

Najczęstszymi wskazaniami do wykonania cięcia cesarskiego w grupie badanej były: przyczyny matczyne (23,4%), ciąża bliźniacza i nieprawidłowe położenie jednego z płodów (19,5%), krwawienie z dróg rodnych (17%) oraz zagrażająca zamartwica (16,1%) i PPRM. Wskazania matczyne do zakończenia ciąży cięciem cesarskim obejmowały przyczyny: kardiologiczne, okulistyczne, ortopedyczne, neurologiczne, pulmonologiczne, onkologiczne oraz psychiatryczne.

W przypadku porodów noworodków donoszonych, jako najczęściej notowane wskazania do zakończenia ciąży drogą operacyjną stanowiły: wskazania matczyne (34,1%) oraz zagrażająca zamartwica (28,6%). Dokładne dane przedstawia Rycina 4.



Ryc. 4. Wskazania do cięcia cesarskiego.

#### 6.2.2. Stan po urodzeniu oraz postępowanie na sali porodowej

Noworodki z ciąży ukończonej między 34. a 36. tygodniem ciąży (36+6 dni) istotnie statystycznie częściej rodziły się w gorszym stanie ogólnym. Odsetek późnych wcześniaków ocenionych w skali Apgar w pierwszej minucie życia na 5-7 punktów wynosił 12,8%, w porównaniu do 3,5% noworodków donoszonych. Odsetek noworodków urodzonych w stanie ogólnym ciężkim, które otrzymały w skali Apgar w pierwszej minucie życia poniżej 5 punktów, był nieznaczny w obu grupach (Tab. 4).

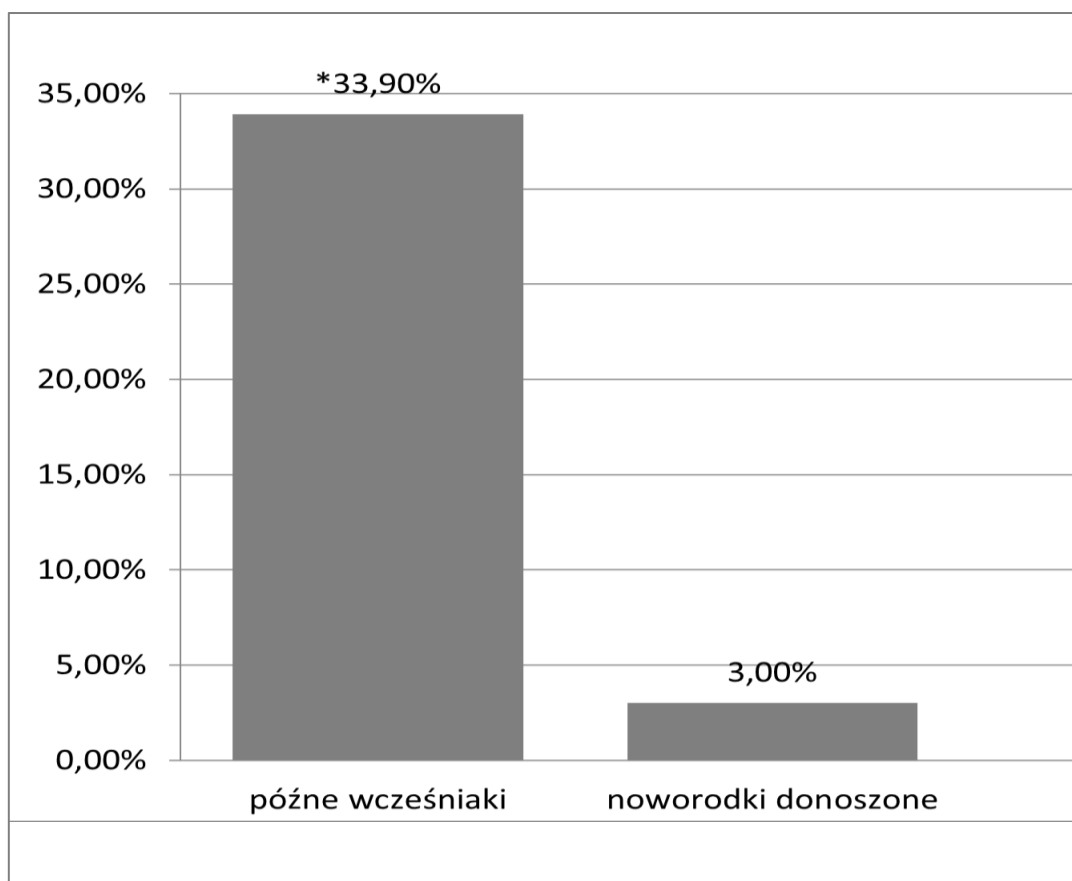
Noworodki urodzone jako późne wcześniaki czterokrotnie częściej wymagały podjęcia czynności resuscytacyjnych na sali porodowej (OR, 4,0; 95% CI, 2,5-6,4,  $p < 0,00001$ ). Istotnie częściej stosowano w tej grupie noworodków oddechy rozprężające (7,5% vs 1,5%,  $p < 0,00001$ ) i prowadzono wentylację dodatnim ciśnieniem z wykorzystaniem maski twarzowej (2,7% vs 0,6%,  $p = 0,006$ ). Intubacja na sali porodowej była konieczna u 0,3% noworodków urodzonych między 34. a 36. tygodniem ciąży (36+6 dni) (Tab. 4).

Tab. 4. Stan po urodzeniu oraz postępowanie na sali porodowej.

|                                | Późne wcześniaki<br>n=657 | Noworodki<br>donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)    | p         |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------|-----------|
| Apgar 1 min.<br>(n (%))        |                           |                                 |                   |           |
| 0-4                            | 1 (0,2%)                  | 0 (0,0%)                        | ns                | p=0,31    |
| 5-7                            | 84 (12,8%)                | 23 (3,5%)                       | 4,06 (2,53-6,53)  | p<0,0001  |
| 8-10                           | 572 (87,1%)               | 637 (96,5%)                     | 0,24 (0,15-0,39)  | p<0,0001  |
| Resuscytacja na sali porodowej | 83 (12,6%)                | 23 (3,5%)                       | 4,0 (2,5-6,4)     | p<0,00001 |
| Oddechy rozprężające           | 49 (7,5%)                 | 10 (1,5%)                       | 5,24 (2,63-10,43) | p<0,00001 |
| Oddechy wentylacyjne           | 18 (2,7%)                 | 4 (0,6%)                        | 4,62 (1,55-13,73) | p=0,006   |
| Intubacja                      | 2 (0,3%)                  | 0 (0,0%)                        | ns                | p=0,16    |
| Tlenoterapia                   | 17 (2,6%)                 | 9 (1,4%)                        | ns                | p=0,11    |

### 6.2.3. Powikłania oddechowe

Zaburzenia oddychania istotnie częściej występowały w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki (33,9% vs 3%, p<0,0001) (Ryc. 5).



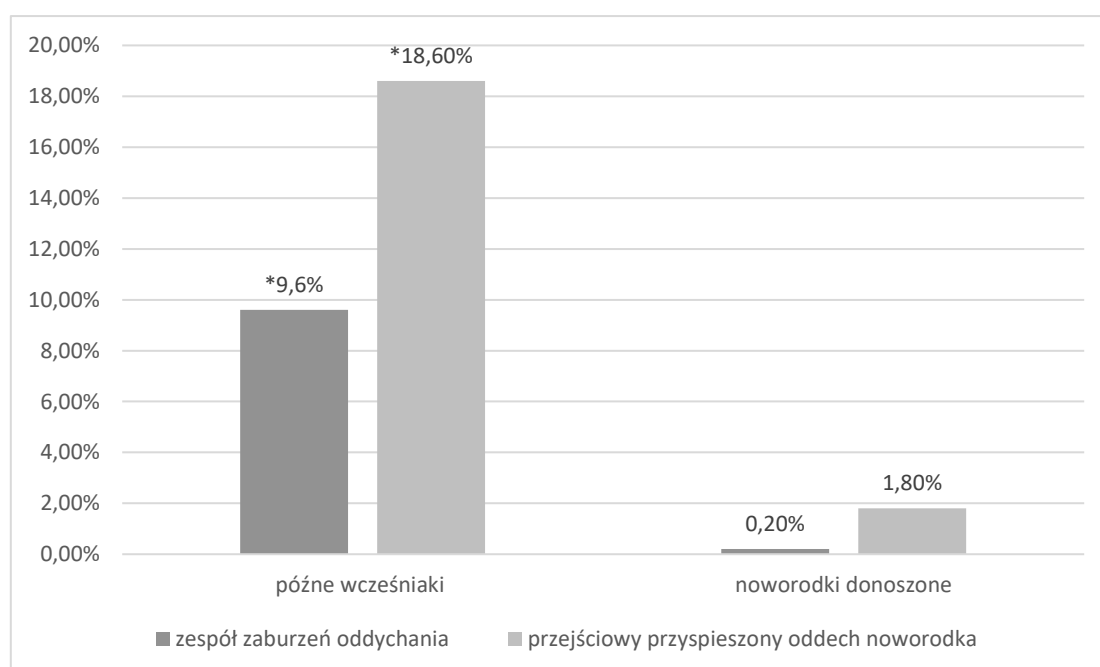
Ryc. 5. Częstość występowania zaburzeń oddychania w grupie badanej i kontrolnej.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania w grupie badanej było ponad szesnastokrotnie większe niż w grupie kontrolnej (OR, 16,4; 95% CI, 10,24-26,40,  $p < 0,0001$ ). Zespół zaburzeń oddychania rozpoznano u 9,6% późnych wcześniaków i u 0,2% noworodków donoszonych. Przejściowy przyspieszony oddech wystąpił u 18,6% noworodków urodzonych między 34. a 36. tygodniem ciąży (36+6 dni) i u 1,8% noworodków urodzonych o czasie, a wrodzone zapalenie płuc stwierdzono u 3,4% noworodków z grupy badanej i u 1,2% noworodków z grupy kontrolnej (Tab. 5).

Tab. 5. Częstość występowania zaburzeń oddychania.

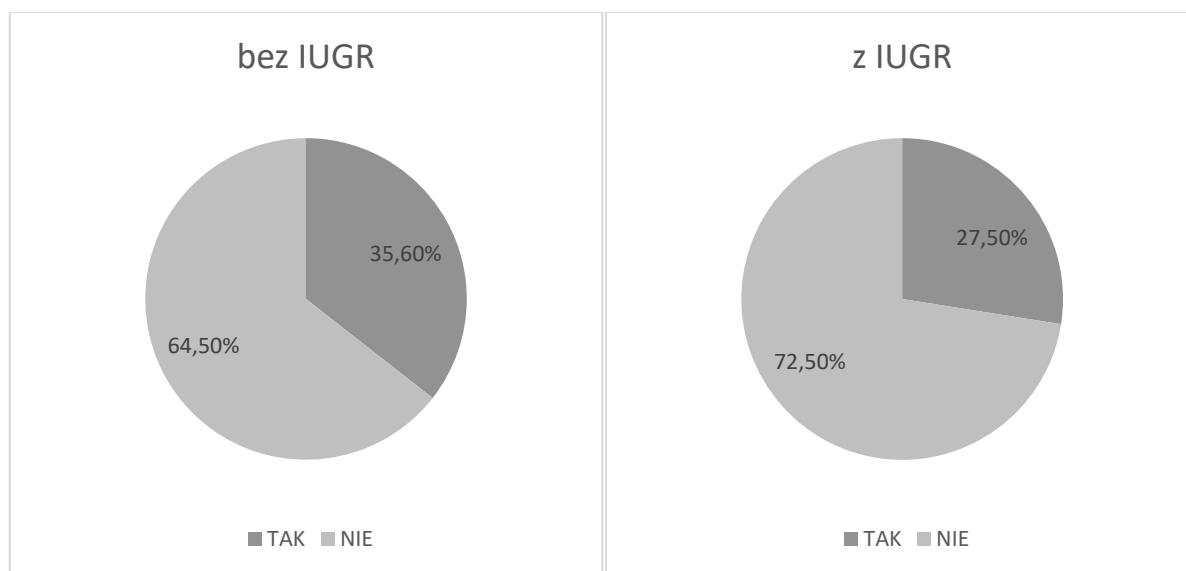
|                                  | Późne<br>wcześniaki<br>n=657 | Noworodki<br>donoszone n=660 | OR<br>(95% CI)      | p        |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|----------|
| Zaburzenia oddychania<br>(n (%)) | 223 (33,9%)                  | 20 (3,0%)                    | 16,4 (10,24-26,40)  | p<0,0001 |
| ZZO                              | 63 (9,6%)                    | 1 (0,2%)                     | 69,89 (9,66-505,52) | p<0,0001 |
| TTN                              | 122 (18,6%)                  | 12 (1,8%)                    | 12,31 (6,73-22,53), | p<0,0001 |
| Wrodzone zapalenie płuc          | 22 (3,4%)                    | 8 (1,2%)                     | 2,82 (1,25-6,39)    | p=0,01   |
| Nadciśnienie płucne              | 4 (0,6%)                     | 0 (0,0%)                     | 10,74 (0,58-199,92) | p=0,02   |
| Bezdech                          | 7 (1,1%)                     | 0 (0,0%)                     | 18,00 (1,03-315,83) | p=0,002  |
| Inne problemy płucne             | 6 (0,9%)                     | 0 (0,0%)                     | 15,57 (0,88-277,00) | p=0,004  |

Zaobserwowano znaczącą różnicę w występowaniu zespołu zaburzeń oddychania ( $p<0,0001$ ) oraz przejściowego przyspieszonego oddechu noworodka ( $p<0,0001$ ) w grupie badanej (Ryc. 6).



Ryc. 6. Występowanie zespołu zaburzeń oddychania i przejściowego przyspieszonego oddechu noworodka.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania w grupie późnych wcześniaków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego IUGR oraz w grupie późnych wcześniaków bez rozpoznanego IUGR było podobne (35,6% vs 27,5%, ns) (ryc. 7).



Ryc. 7. Zaburzenia oddychania w grupie późnych wcześniaków z IUGR i bez IUGR.

Noworodki urodzone jako późne wcześniaki istotnie częściej wymagały stosowania terapii oddechowej, w porównaniu do noworodków urodzonych o czasie (34,1% vs 2,7%,  $p < 0,0001$ ). Tlenoterapię bierną zastosowano u 19,9% późnych wcześniaków i u 2,7% noworodków donoszonych. Ponadto, 9,7% noworodków z grupy badanej wymagało nieinwazyjnego wsparcia oddechu IF w trybie nCPAP lub BiPhasic. Nieinwazyjne wspomaganie oddychania zastosowano u jednego noworodka z grupy kontrolnej. Inwazyjną wentylację mechaniczną prowadzono u 4,4% późnych wcześniaków. Żaden noworodek urodzony o czasie nie wymagał intubacji i stosowania respiratora. Surfactant otrzymało 4,9% noworodków z grupy badanej. Żaden noworodek z grupy kontrolnej nie wymagał podaży surfaktantu. Terapię oddechową stosowano dłużej w grupie późnych wcześniaków (0,8 (SD 1,5) vs 0,03 (SD 0,2),  $p < 0,001$ ) (Tab. 6).

Tab. 6. Terapie oddechowe.

|                                                            | Późne<br>wcześniaki<br>n=657 | Noworodki<br>donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)       | p        |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------|
| Terapia oddechowa<br>(n (%))                               | 224 (34,1%)                  | 18 (2,7%)                       | 18,50 (11,2-30,3)    | p<0,0001 |
| Tlenoterapia bierna                                        | 131 (19,9%)                  | 17 (2,6%)                       | 9,42 (5,61-15,82)    | p<0,0001 |
| nCPAP/BiPhasic                                             | 64 (9,7%)                    | 1 (0,15%)                       | 71,12 (9,84-514,29)  | p<0,0001 |
| Wentylacja konwencjonalna                                  | 29 (4,4%)                    | 0 (0,0%)                        | 62,00 (3,78-1016,96) | p=0.004  |
| Podaż surfaktantu                                          | 32 (4,9%)                    | 0 (0,0%)                        | 68,64 (4,19-1123,35) | P=0.003  |
| Średni czas stosowania terapii<br>oddechowej<br>(dni (SD)) | 0,8 (1,5)                    | 0,03 (0,2)                      |                      | p<0,001  |

#### 6.2.4. Powikłania krążeniowe

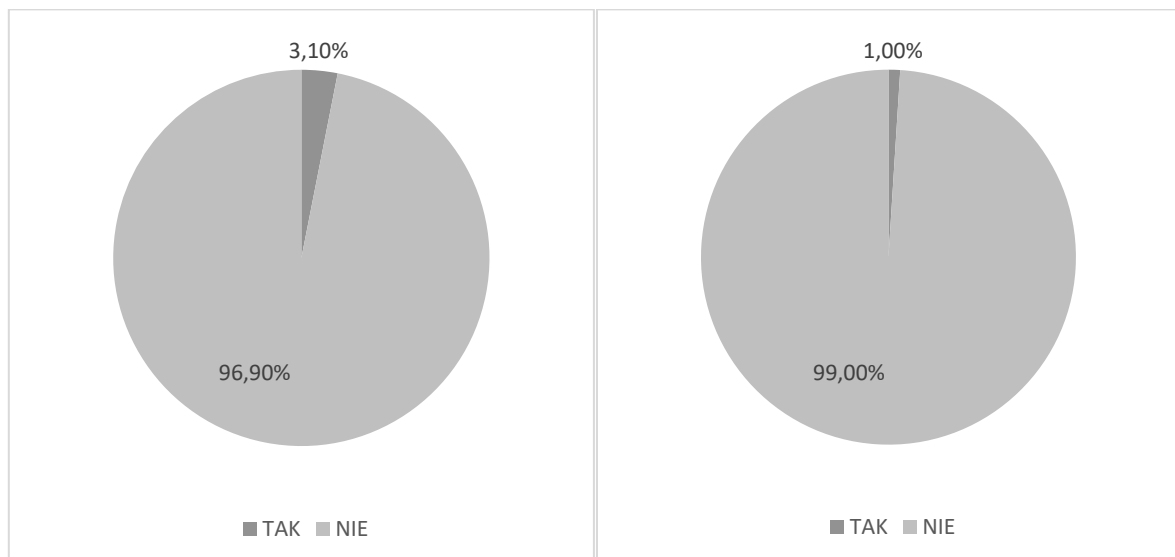
Zaburzenia układu krążenia występowały istotnie częściej w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki (5,5% vs 2,4%, p=0,006). Odsetek wrodzonych wad serca w grupie badanej wynosił 3,2%, natomiast w grupie kontrolnej – 1,5%. U siedmiu noworodków urodzonych przedwcześnie między 34. a 36. tygodniem ciąży (36+6 dni) obserwowano inne zaburzenia krążenia, między innymi hipotensję. Ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego w grupie badanej i kontrolnej było podobne w obu grupach (1,4% vs 0,9%, ns) (Tab. 7).

Nieprawidłowy zapis czynności serca u płodu i związane z tym zwiększone ryzyko zamartwicy stanowiło wskazanie do zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego u 66 późnych wcześniaków i 62 noworodków donoszonych.

Tab. 7. Występowanie zaburzeń dotyczących układu krążenia.

|                                                    | Późne<br>wcześniaki<br>n=657 | Noworodki<br>donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)      | p       |
|----------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------|
| Zaburzenia dotyczące układu<br>krążenia<br>(n (%)) | 36 (5,5%)                    | 16 (2,4%)                       | 2,33 (1,28-4,25)    | p=0,006 |
| Przetrwały przewód<br>tętniczy                     | 9 (1,4%)                     | 6 (0,9%)                        | ns                  | p=0,43  |
| Wrodzona wada serca                                | 21 (3,2%)                    | 10 (1,5%)                       | 2,15 (1,00-4,59)    | p=0,04  |
| Inne                                               | 7 (1,1%)                     | 0 (0,0%)                        | 15,23 (0,87-267,23) | p=0,002 |

Ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego w grupie późnych wcześniaków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego IUGR oraz w grupie późnych wcześniaków bez IUGR było podobne (3,1% vs 1%, ns) (Ryc. 8).



Ryc. 8. Przetrwały przewód tętniczy w grupie późnych wcześniaków z IUGR i bez IUGR.

### 6.2.5. Występowanie zakażeń i antybiotykoterapia

Częstość zakażeń w obu grupach była podobna. Zakażenie rozpoznano u 8,5% noworodków urodzonych jako późne wcześniaki oraz u 8,2% noworodków donoszonych (ns). Ryzyko wystąpienia zakażenia wrodzonego było porównywalne w obu grupach (ns). Natomiast ryzyko wystąpienia sepsy było trzydziestosześciokrotnie wyższe w grupie badanej (OR, 36,09; 95% CI, 2,17-601,47,  $p=0,01$ ). Sepsę rozpoznano u 17 noworodków urodzonych między 34. a 36. tygodniem ciąży (36+6 dni), ale w grupie kontrolnej jej nie stwierdzono. Zakażenie układu moczowego oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wykazano u dwóch noworodków urodzonych jako późne wcześniaki. W grupie badanej istotnie częściej stosowano antybiotykoterapię. Odsetek późnych wcześniaków, u których włączono leczenie antybiotykami wynosił 69,1%, natomiast w grupie noworodków urodzonych o czasie ten odsetek stanowił 10,3% ( $p<0,0001$ ). Tak wysoki odsetek noworodków, u których stosowano antybiotykoterapię wynikał z tego, że w badanym okresie u wcześniaków stosowano ją zapobiegawczo, zwłaszcza z powodu planowanych procedur medycznych. Antybiotykoterapię stosowano znacznie dłużej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (4,4 (SD 3,6) vs 0,7 (SD 2,1),  $p<0,001$ ) (Tab. 8).

Tab. 8. Występowanie zakażeń i antybiotykoterapia.

|                                                 | Późne<br>wcześniaki<br>n=657 | Noworodki<br>donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)      | p          |
|-------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------|------------|
| Zakażenia<br>(n (%))                            | 56 (8,5%)                    | 54 (8,2%)                       | ns                  | $p=0,82$   |
| Zakażenia wrodzone                              | 39 (5,9%)                    | 54 (8,2%)                       | ns                  | $p=0,11$   |
| Sepsa                                           | 17 (2,6%)                    | 0 (0,0%)                        | 36,09 (2,17-601,47) | $p=0,01$   |
| ZUM                                             | 1 (0,15%)                    | 0 (0,0%)                        | ns                  | $p=0,31$   |
| Zapalenie opon mózgowo-<br>rdzeniowych          | 1 (0,15%)                    | 0 (0,0%)                        | ns                  | $p=0,31$   |
| Antybiotykoterapia                              | *454 (69,1%)                 | 68 (10,3%)                      | 19,47 (14,42-26,30) | $p<0,0001$ |
| Średni czas<br>antybiotykoterapii<br>(dni (SD)) | 4,4 (3,6)                    | 0,7 (2,1)                       |                     | $p<0,001$  |

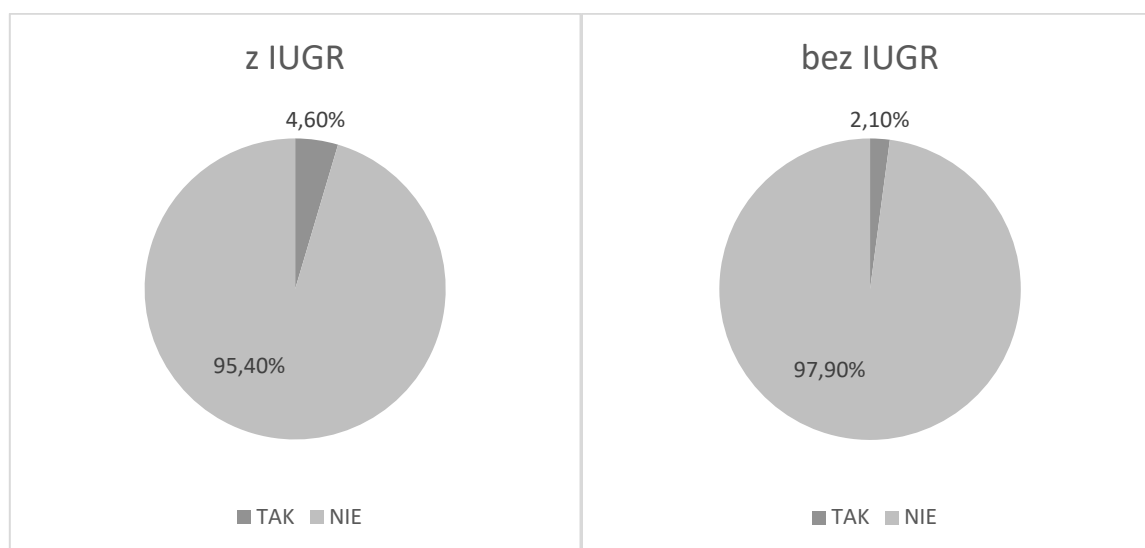
### 6.2.6. Powikłania dotyczące ośrodkowego układu nerwowego

W grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki istotnie częściej obserwowano również schorzenia neurologiczne, w porównaniu do grupy noworodków donoszonych (2,6% vs 0,15%,  $p<0,0006$ ). Ryzyko wystąpienia powikłań neurologicznych było siedemnastokrotnie większe w grupie późnych wcześniaków (OR, 17,5; 95% CI, 2,3-131,9,  $p=0,0006$ ). Krwawienie dokomorowe obserwowano u sześciu noworodków urodzonych przedwcześnie między 34. a 36. tygodniem ciąży (36+6 dni), z czego u jednego noworodka było to krwawienie pierwszego stopnia, u dwójki dzieci wykazano krwawienie drugiego stopnia, a u trzech pacjentów potwierdzono krwawienie trzeciego lub czwartego stopnia. Nie stwierdzono ani jednego przypadku krwawienia dokomorowego w grupie noworodków urodzonych o czasie. Wykazano zatem, że jest istotna statystycznie różnica w występowaniu IVH w grupie badanej i kontrolnej, chociaż częstość tych powikłań w ocenianym okresie była nieznaczna ( $p=0,01$ ). Leukomalację okołokomorową rozpoznano natomiast u trzech noworodków z grupy badanej, a w grupie kontrolnej nie stwierdzono ani jednego przypadku PVL (ns) (Tab. 9).

Tab. 9. Częstość występowania powikłań dotyczących OUN.

|                                     | Późne<br>wcześniaki<br>n=657 | Noworodki<br>donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)      | p          |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------|------------|
| Powikłania neurologiczne<br>(n (%)) | 17 (2,6%)                    | 1 (0,15%)                       | 17,50 (2,32-131,92) | $p=0,0006$ |
| IVH                                 | 6 (0,9%)                     | 0 (0,0%)                        | 13,1(0,74-234,44)   | $p=0,01$   |
| IVH I stopnia                       | 3 (50,0%)                    | 0 (0,0%)                        | ns                  | $p=0,08$   |
| IVH II stopnia                      | 1 (16,7%)                    | 0 (0,0%)                        | ns                  | $p=0,32$   |
| IVH III/IV stopnia                  | 2 (33,3%)                    | 0 (0,0%)                        | ns                  | $p=0,16$   |
| PVL                                 | 3 (0,5%)                     | 0 (0,0%)                        | ns                  | $p=0,08$   |
| Inne                                | 8 (1,2%)                     | 1 (0,15%)                       | 8,12 (1,01-65,13)   | $p=0,048$  |

Ryzyko wystąpienia problemów neurologicznych w grupie późnych wcześniaków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego IUGR oraz w grupie późnych wcześniaków bez IUGR było podobne (4,6% vs 2,1%) (ns) (Ryc. 9).



Ryc. 9. Powikłania neurologiczne w grupie późnych wcześniaków z IUGR i bez IUGR.

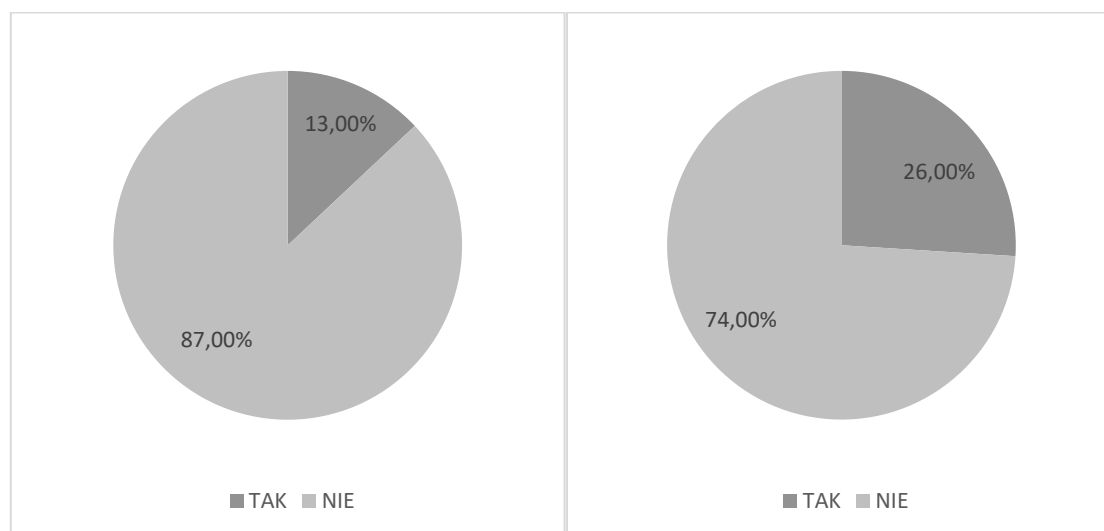
#### 6.2.7. Powikłania metaboliczne

W grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki istotnie statystycznie częściej występowała żółtaczka wymagająca fototerapii, w porównaniu do grupy noworodków urodzonych o czasie (23,4% vs 3,9%,  $p < 0,0001$ ). Wśród późnych wcześniaków obserwowano również ośmiokrotnie większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii (OR, 8,12; 95% CI, 1,0-65,1,  $p = 0,048$ ). Stwierdzono ją u trzech noworodków z grupy badanej, natomiast nie stwierdzono ani jednego przypadku wśród noworodków z grupy kontrolnej (Tab. 10).

Tab. 10. Częstość występowania powikłań metabolicznych.

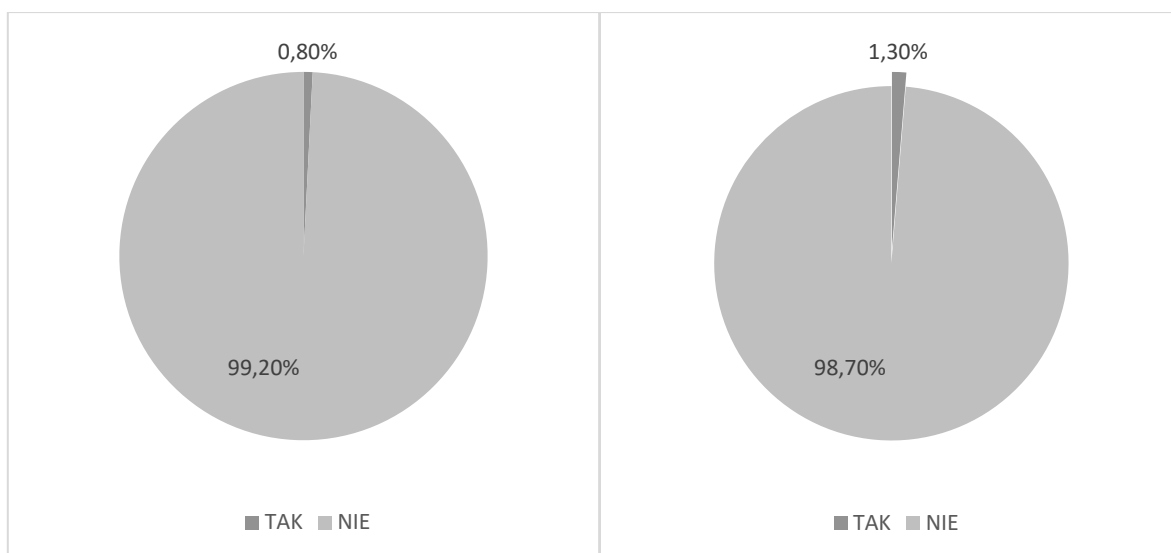
|                                     | Późne wcześniaki<br>n=657 | Noworodki<br>donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)    | p        |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------|----------|
| Powikłania metaboliczne<br>(n (%))  | 164 (24,9%)               | 27 (4,1%)                       | 5,5 (3,6-8,5)     | p<0,0001 |
| Żółtaczka wymagająca<br>fototerapii | 154 (23,4%)               | 26 (3,9%)                       | 7,47 (4,85-11,5)  | p<0,0001 |
| Hipoglikemia                        | 8 (1,2%)                  | 1 (0,15%)                       | 8,12 (1,01-65,13) | p=0,048  |
| Hiperglikemia                       | 3 (0,5%)                  | 0 (0,0%)                        | ns                | p=0,08   |

Ryzyko wystąpienia żółtaczki wymagającej leczenia w grupie późnych wcześniaków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego IUGR było nieco większe niż w grupie późnych wcześniaków bez IUGR (OR 0,4; 95% CI, 0,25-0,73) (Ryc. 10).



Ryc. 10. Żółtaczka wymagająca fototerapii w grupie późnych wcześniaków z IUGR i bez IUGR.

Ryzyko wystąpienia hipoglikemii w grupie późnych wcześniaków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego IUGR było podobne jak w grupie późnych wcześniaków bez IUGR (ns) (Ryc. 11).



Ryc. 11. Hipoglikemia w grupie późnych wcześniaków z IUGR i bez IUGR.

#### 6.2.8. Problemy z przewodem pokarmowym i żywienie pozajelitowe

Problemy z przewodem pokarmowym obserwowano istotnie częściej w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie między 34. a 36. tygodniem ciąży (36+6 dni), w porównaniu do noworodków donoszonych (67,6% vs 1,2,  $p < 0,0001$ ). Martwicze zapalenie jelit rozpoznano u 11 noworodków z grupy badanej (1,7%), nie stwierdzono natomiast wystąpienia NEC w grupie kontrolnej ( $p = 0,03$ ). Aż u 66,4% późnych wcześniaków wystąpiły problemy z karmieniem, spowodowane niedostateczną tolerancją pokarmową, dlatego wymagały one żywienia pozajelitowego. U noworodków z grupy badanej, żywienie pozajelitowe było prowadzone aż 150 razy częściej, w porównaniu do noworodków donoszonych (OR, 150,8; 95% CI, 76,6-296,9,  $p < 0,0001$ ). Również czas stosowania żywienia pozajelitowego był dłuższy w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki ( $p < 0,001$ ) (Tab. 11).

Tab. 11. Częstość występowania problemów z przewodem pokarmowym.

|                                                                  | Późne wcześniaki<br>n=657 | Noworodki donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)        | p        |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------|----------|
| Problemy żywieniowe<br>(n (%))                                   | 444 (67,6%)               | 8 (1,2%)                     | 169,9 (83,0-317,7)    | p<0,0001 |
| NEC                                                              | 11 (1,7%)                 | 0 (0,0%)                     | 23,50 (1,38-399,60)   | p=0,03   |
| Pacjenci wymagający żywienia<br>pozajelitowego z innych przyczyn | 433 (66,4%)               | 8 (1,2%)                     | 157,54 (77,02-322,25) | p<0,0001 |
| Żywienie pozajelitowe                                            | 444 (67,6%)               | 9 (1,4%)                     | 150,8 (76,6-296,9)    | p<0,0001 |
| Całkowite żywienie<br>pozajelitowe                               | 146 (22,2%)               | 3 (0,5%)                     | 62,52 (19,83-197,42)  | p<0,0001 |
| Częściowe żywienie<br>pozajelitowe                               | 298 (45,4%)               | 6 (0,9%)                     | 76,64 (33,79-173,85)  | p<0,0001 |
| Średni czas stosowania<br>żywienia pozajelitowego<br>(dni (SD))  | 3,3 (3,7)                 | 0,1 (0,5))                   |                       | p<0,001  |

Późne wcześniaki istotnie statystycznie częściej wymagały dokarmiania sondą, w porównaniu do noworodków urodzonych o czasie (11,6% vs 0,15%, p<0,0001). Ponadto, 30,6% noworodków z grupy badanej było dokarmianych przez smoczek, a wśród noworodków z grupy kontrolnej tylko 5,5% (p<0,0001). W grupie badanej obserwowano znacznie większe trudności w karmieniu piersią (p<0,0001) (Tab. 12).

Tab. 12. Sposób karmienia.

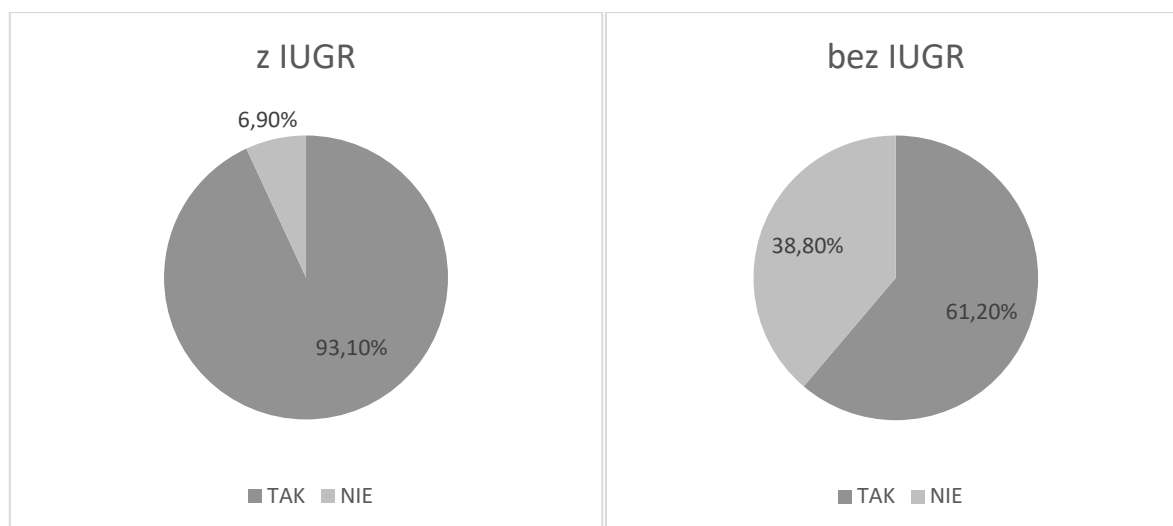
|                            | <b>Późne<br/>wcześniaki<br/>n=657</b> | <b>Noworodki<br/>donoszone<br/>n=660</b> | <b>OR<br/>(95% CI)</b> | <b>p</b> |
|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|----------|
| Sonda + smoczek<br>(n (%)) | 76 (11,6%)                            | 1 (0,15%)                                | 86,2 (11,95-621,86)    | p<0,0001 |
| Smoczek<br>(n (%))         | 201 (30,6%)                           | 36 (5,5%)                                | 7,6 (5,25-11,11)       | p<0,0001 |
| Smoczek + pierś<br>(n (%)) | 379 (57,7%)                           | 274 (41,5%)                              | 1,92 (1,54-2,39)       | p<0,0001 |
| Pierś<br>(n (%))           | 1 (0,15%)                             | 349 (52,9%)                              | 0,001 (0,0002-0,01)    | p<0,0001 |

Noworodki urodzone jako późne wcześniaki rzadziej były karmione wyłącznie pokarmem matki i często wymagały dokarmiania pokarmem sztucznym (p<0,0001) (Tab. 13).

Tab. 13. Rodzaj pokarmu.

|                                              | <b>Późne wcześniaki<br/>n=657</b> | <b>Noworodki<br/>donoszone<br/>n=660</b> | <b>OR<br/>(95% CI)</b> | <b>p</b> |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|------------------------|----------|
| Pokarm matki<br>(n (%))                      | 314 (47,8%)                       | 434 (65,8%)                              | 0,48 (0,38-0,59)       | p<0,0001 |
| Pokarm matki + pokarm<br>sztuczny<br>(n (%)) | 297 (45,2%)                       | 203 (30,8%)                              | 1,86 (1,48-2,33)       | p<0,0001 |
| Pokarm sztuczny<br>(n (%))                   | 46 (7,0%)                         | 23 (3,5%)                                | 2,09 (1,25-3,48)       | p=0,005  |

Ryzyko wystąpienia problemów żywieniowych w grupie późnych wcześniaków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego IUGR było istotnie częstsze niż w grupie późnych wcześniaków bez IUGR (OR, 0,11; 95% CI, 0,006-0,24,  $p<0,05$ ) (Ryc. 12).



Ryc. 12. Problemy żywieniowe w grupie późnych wcześniaków z IUGR i bez IUGR.

Częstość wystąpienia NEC w grupie późnych wcześniaków z IUGR i bez IUGR była podobna w badanym okresie, chociaż liczba noworodków z rozpoznaniem tego schorzenia była niewielka (3,1% vs 1,3%, ns). Ryzyko wystąpienia problemów z karmieniem wynikających z niedostatecznej tolerancji pokarmu i wymagających zastosowania żywienia pozajelitowego było ponad pięciokrotnie większe w grupie późnych wcześniaków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego (OR, 5,75; 95% CI, 3,16-10,47,  $p<0,0001$ ) (Tab. 14).

Tab. 14. Problemy żywieniowe w grupie późnych wcześniaków z IUGR i bez IUGR.

| Późne wcześniaki<br>n=657                                                   | z IUGR<br>n=131 | bez IUGR<br>n=526 | OR<br>(95% CI)    | p        |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------|
| NEC<br>(n (%))                                                              | 4 (3,1%)        | 7 (1,3%)          | ns                | p=0,17   |
| Pacjenci wymagający żywienia<br>pozajelitowego z innych przyczyn<br>(n (%)) | 118 (90,0%)     | 322 (61,2%)       | 5,75 (3,16-10,47) | p<0,0001 |

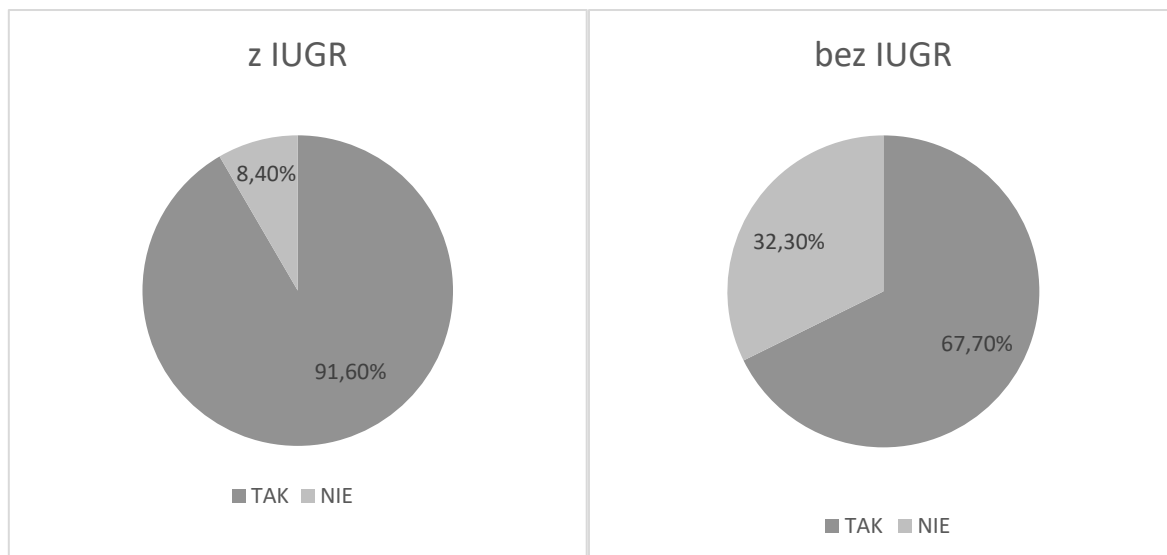
### 6.2.9. Zaburzenia termoregulacji

W grupie badanej, 72,5% noworodków wymagało opieki w inkubatorze, w porównaniu do 2,6% dzieci w grupie kontrolnej ( $p<0,0001$ ). Czas pobytu w inkubatorze był dłuższy w grupie późnych wcześniaków ( $p<0,001$ ) (Tab. 15).

Tab. 15. Prowadzenie opieki w inkubatorze otwartym lub zamkniętym.

|                                                            | Późne<br>wcześniaki<br>n=657 | Noworodki<br>donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)       | p          |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------|------------|
| Opieka w inkubatorze otwartym<br>lub zamkniętym<br>(n (%)) | 476 (72,5%)                  | 17 (2,6%)                       | 99,50 (59,66-165,83) | $p<0,0001$ |
| Średni czas pobytu w inkubatorze<br>(dni (SD))             | 2,7 (1,0)                    | 0,04 (0,0)                      |                      | $p<0,001$  |

Ryzyko wystąpienia zaburzeń termoregulacji i związana z tym konieczność umieszczenia w inkubatorze w grupie późnych wcześniaków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego IUGR było pięciokrotnie większe niż w grupie późnych wcześniaków bez IUGR (OR, 5,2; 95% CI, 2,74-9,92,  $p<0,05$ ) (Ryc. 13).



Ryc. 13. Opieka w inkubatorze otwartym lub zamkniętym w grupie późnych wcześniaków z IUGR i bez IUGR.

#### 6.2.10. Konieczność hospitalizacji w OITN oraz czas pobytu w szpitalu

Hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka wymagało 20,9% noworodków urodzonych przedwcześnie między 34. a 36. tygodniem ciąży (36+6 dni). W przypadku noworodków urodzonych o czasie, jedynie niewielki odsetek był leczony intensywnie ( $p < 0,0001$ ).

Pobyt w szpitalu noworodków urodzonych jako późne wcześniaki był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej (9,6 (5,7) vs 4,5 (1,7),  $p < 0,001$ ). Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 16.

Tab. 16. Hospitalizacja w OITN oraz czas hospitalizacji.

|                                          | Późne wcześniaki<br>n=657 | Noworodki<br>donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)     | p            |
|------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------|
| Hospitalizacja w OITN<br>(n (%))         | 137<br>(20,9%)            | 5<br>(0,8%)                     | 34,51(14,03-84,87) | $p < 0,0001$ |
| Średni czas hospitalizacji<br>(dni (SD)) | 9,6 (5,7)                 | 4,5 (1,7)                       |                    | $p < 0,001$  |

Należy zaznaczyć, że w badanym okresie, zarówno w grupie badanej, jak i w kontrolnej, nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu noworodków.

### 6.3. Analiza danych dotyczących matek

Matki noworodków w grupie badanej i kontrolnej były w podobnym wieku 30,8 (SD 5,3) oraz 30 (SD 4,8) (ns). W grupie badanej zaobserwowano wyższy odsetek noworodków urodzonych z ciąży czwartej i kolejnej (10,7% w grupie badanej, w porównaniu do 4,2% w grupie kontrolnej,  $p<0,0001$ ) (Tab. 17).

Tab. 17. Wiek matek oraz kolejność ciąż i porodów.

|                    | Późne wcześniaki<br>n=657 | Noworodki donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)   | p        |
|--------------------|---------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Wiek matki<br>(SD) | 30,8 (5,3)                | 30,5 (4,8)                   | ns               | p= 0,72  |
| Kolejność ciąż     |                           |                              |                  |          |
| 1                  | 312 (47,5%)               | 318 (48,2%)                  | ns               | p=0,80   |
| 2                  | 194 (29,5%)               | 232 (35,2%)                  | 0,77 (0,61-0,97) | p=0,03   |
| 3                  | 81 (12,3%)                | 81 (12,3%)                   | ns               | p=0,96   |
| 4 i więcej         | 70 (10,7%)                | 28 (4,2%)                    | 2,69 (1,71-4,23) | p<0,0001 |
| Kolejność porodu   |                           |                              |                  |          |
| 1                  | 356 (54,2%)               | 344 (52,1%)                  | ns               | p=0,45   |
| 2                  | 212 (32,3%)               | 248 (37,6%)                  | 0,79 (0,63-0,99) | p=0,04   |
| 3                  | 53 (8,0%)                 | 57 (8,6%)                    | ns               | p=0,71   |
| 4 i więcej         | 36 (5,5%)                 | 11 (1,7%)                    | 3,42 (1,73-6,78) | P=0,0004 |

W grupie badanej zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek matek obciążonych chorobami: u 51,7% matek późnych wcześniaków, w porównaniu do 23,6% matek noworodków donoszonych ( $p<0,0001$ ). Częściej występowało nadciśnienie indukowane ciążą, wymagające stosowania leków hipotensyjnych (u 12,8% matek późnych wcześniaków, w porównaniu do 3,5% matek noworodków urodzonych o czasie,  $p<0,0001$ ) i cukrzyca (u 10,7% matek noworodków urodzonych między 34. a 36. tygodniem ciąży (36+6 dni), w porównaniu do 5,2% matek noworodków donoszonych,  $p=0,0003$ ). Leczenie insuliną stosowane było istotnie statystycznie częściej u matek noworodków urodzonych jako późne wcześniaki (5,2%

w porównaniu do 2,6% u matek noworodków donoszonych,  $p=0,02$ ). Stwierdzono również istotnie statystycznie wyższy odsetek matek z rozpoznaną cholestazą w grupie badanej (u 11,1% matek późnych wcześniaków w porównaniu do 6,1% matek noworodków urodzonych o czasie,  $p=0,001$ ). Nie wykazano różnic w grupie badanej i kontrolnej w częstotliwości występowania zakażeń u matek (ns). Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 18.

Tab. 18. Choroby współistniejące matek.

|                                    | Późne wcześniaki<br>n=657 | Noworodki<br>donoszone<br>n=660 | OR<br>(95% CI)      | p          |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------|------------|
| Choroby współistniejące<br>(n (%)) | 340 (51,7%)               | 156 (23,6%)                     | 3,47 (2,74-4,39)    | $p<0,0001$ |
| Nadciśnienie indukowane ciążą      | 84 (12,8%)                | 23 (3,5%)                       | 4,06 (2,53-6,53)    | $p<0,0001$ |
| Cukrzyca matki                     | 70 (10,7%)                | 34 (5,2%)                       | 2,20 (1,44-3,36)    | $p=0,0003$ |
| Cukrzyca ciążowa GDM G1/G2         | 65 (9,8%)                 | 34 (5,2%)                       | 2,02 (1,32-3,11)    | $p=0,001$  |
| Cukrzyca rozpoznana przed ciążą    | 5 (0,7%)                  | 0 (0,0%)                        | 1,13 (0,61-201,79)  | $p=0,02$   |
| Infekcje dróg rodnych              | 25 (3,8%)                 | 19 (2,9%)                       | ns                  | $p=0,35$   |
| ZUM                                | 24 (3,7%)                 | 17 (2,6%)                       | ns                  | $p=0,26$   |
| Choroby tarczycy                   | 40 (6,1%)                 | 29 (4,4%)                       | ns                  | $p=0,17$   |
| Choroby autoimmunologiczne         | 7 (1,1%)                  | 0 (0,0%)                        | 15,23 (0,87-267,23) | $p=0,002$  |
| Cholestaza                         | 73 (11,1%)                | 40 (6,1%)                       | 1,94 (1,30-2,90)    | $p=0,001$  |

Matki noworodków urodzonych jako późne wcześniaki częściej wymagały w czasie ciąży leczenia farmakologicznego z powodu występowania chorób współistniejących wymienionych powyżej ( $p<0,0001$ ) (Tab.19).

Tab. 19. Farmakoterapia stosowana u matek.

|                                   | <b>Późne<br/>wcześniaki<br/>n=657</b> | <b>Noworodki<br/>donoszone<br/>n=660</b> | <b>OR<br/>(95% CI)</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|----------|
| Leki stosowane w ciąży<br>(n (%)) | 190 (28,9%)                           | 107 (16,2%)                              | 2,1 (1,60-2,70)        | p<0,0001 |
| Leki obniżające ciśnienie         | 86 (13,1%)                            | 23 (3,5%)                                | 4,17 (2,60-6,70)       | p<0,0001 |
| Antybiotyki                       | 44 (6,7%)                             | 37 (5,6%)                                | ns                     | p=0,41   |
| Insulina                          | 34 (5,2%)                             | 17 (2,6%)                                | 2,06 (1,14-3,73)       | p=0,02   |
| Euthyrox                          | 37 (5,6%)                             | 29 (4,4%)                                | ns                     | p=0,30   |

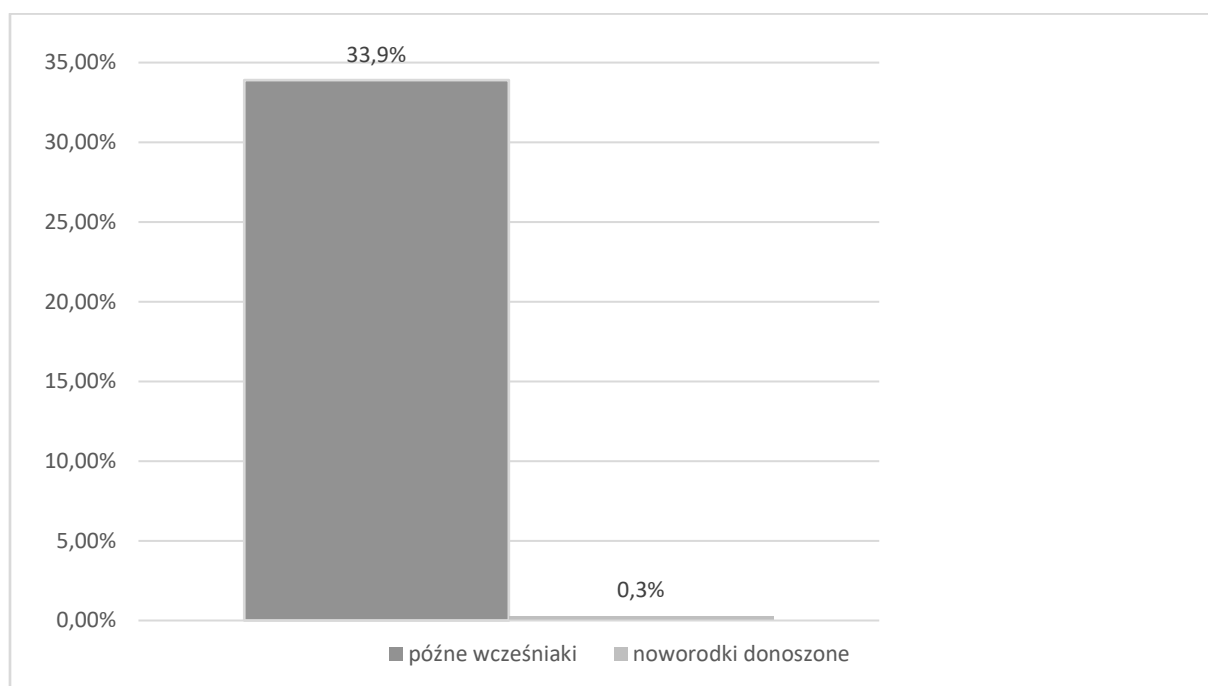
Sterydoterapię prenatalną zastosowano u 28,2% matek późnych wcześniaków i u 0,15% matek noworodków urodzonych o czasie (p<0,0001). Szczegółowe dane zamieszczono w Tabeli 20.

Tab. 20. Prenatalna sterydoterapia.

|                           | <b>Późne<br/>wcześniaki<br/>n=657</b> | <b>Noworodki<br/>donoszone<br/>n=660</b> | <b>OR<br/>(95% CI)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|----------|
| Sterydoterapia prenatalna | 185 (28,2%)                           | 1 (0,15%)                                | 258,0 (36,06-1850,0)   | p<0,0001 |
| 34 tydzień (n=114)        | 81 (43,8%)                            |                                          | 10,36 (6,56-16,38)     | p<0,0001 |
| 35 tydzień (n=203)        | 75 (40,5%)                            |                                          | 1,83 (1,28-2,62)       | p=0,0009 |
| 36 tydzień (n=340)        | 29 (15,7%)                            |                                          | 0,10 (0,06-0,15)       | p<0,0001 |

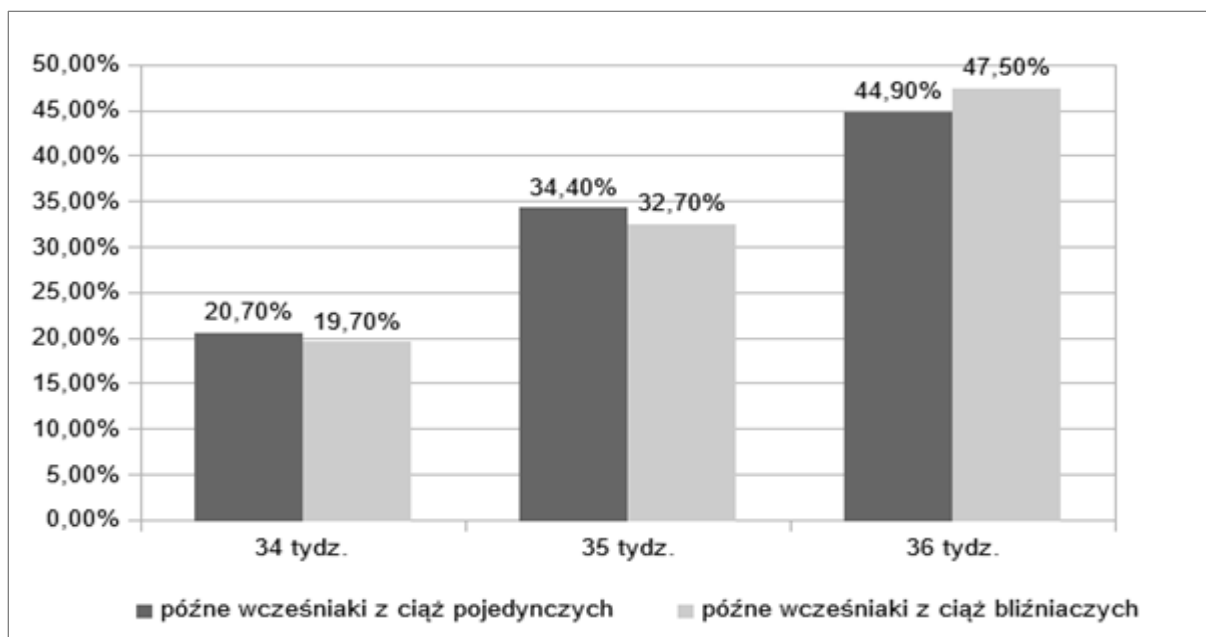
#### 6.4. Analiza przebiegu klinicznego w grupie późnych wcześniaków pochodzących z ciąży pojedynczych i wielopłodowych

W poszczególnych latach objętych badaniem, urodziły się 224 noworodki będące późnymi wcześniakami, które pochodziły z ciąży wielopłodowych (bliźniaczych). W tym samym czasie, stwierdzono niewielki odsetek noworodków donoszonych, urodzonych z ciąży wielopłodowych (33,9% vs 0,3%,  $p < 0,05$ ). Szczegółowe dane przedstawia Rycina 14.



Ryc.14. Odsetek noworodków urodzonych z ciąży wielopłodowych w grupie późnych wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie.

Największy odsetek noworodków LP z ciąży wielopłodowych to były dzieci urodzone w 36. tygodniu ciąży. Najmniej późnych wcześniaków z ciąży wielopłodowych urodziło się w 34. tygodniu ciąży. Szczegółowe dane przedstawiono na Rycinie 15.



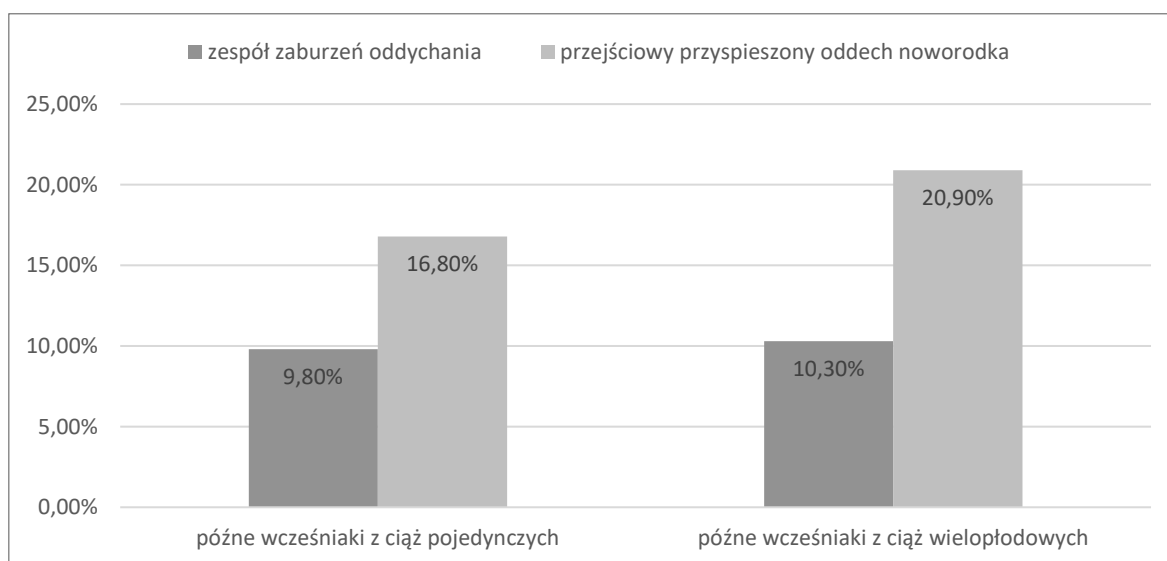
Ryc. 15. Odsetek noworodków urodzonych z ciąż pojedynczych i bliźniaczych w grupie późnych wcześniaków.

Podczas przeprowadzania badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania zaburzeń oddychania w grupie późnych wcześniaków urodzonych z ciąż pojedynczych i wielopłodowych (33,8% vs 34,8%, ns). Zespół zaburzeń oddychania rozpoznano u 9,8% późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i u 10,3% noworodków urodzonych jako późne wcześniaki z ciąż bliźniaczych. Przejściowy przyspieszony oddech wystąpił u 16,8% noworodków urodzonych między 34. a 36. tygodniem (36+6 dni) ciąży pojedynczej i u 20,9% późnych wcześniaków z ciąż wielopłodowych. Jedynie wrodzone zapalenie płuc obserwowano istotnie częściej w grupie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych (5% vs 0,9%,  $p=0,008$ ) (Tab. 21).

Tab. 21. Porównanie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych:  
występowanie zaburzeń oddychania.

|                         | Późne<br>wcześniaki z ciąż<br>pojedynczych<br>n=358 | Późne wcześniaki<br>z ciąż<br>wielopłodowych<br>n=224 | OR<br>(95% CI)   | p       |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------|---------|
| Zaburzenia oddychania   | 121 (33,8%)                                         | 78 (34,8%)                                            | ns               | p=0,8   |
| ZZO                     | 35 (9,8%)                                           | 23 (10,3%)                                            | ns               | p=0,85  |
| TTN                     | 60 (16,8%)                                          | 47 (20,9%)                                            | ns               | p=0,2   |
| Wrodzone zapalenie płuc | 18 (5,0%)                                           | 2 (0,9%)                                              | 0,17 (0,04-0,74) | p=0,008 |
| Nadciśnienie płucne     | 4 (1,1%)                                            | 0 (0,0%)                                              | ns               | p=0,11  |
| Bezdechy                | 4 (1,1%)                                            | 2 (0,9%)                                              | ns               | p=0,79  |
| Inne problemy płucne    | 1 (0,3%)                                            | 4 (1,8%)                                              | ns               | p=0,06  |

Nie zaobserwowano znaczących różnic w występowaniu zespołu zaburzeń oddychania oraz przejściowego przyspieszonego oddechu noworodka w grupie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych (ns) (Ryc. 16).



Ryc. 16. Występowanie zespołu zaburzeń oddychania i przejściowego przyspieszonego oddechu noworodka w grupie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych.

Należy podkreślić, że nie było istotnych statystycznie różnic w częstości stosowania terapii oddechowej w obu grupach późnych wcześniaków (34,4% vs 33,9%, ns). Tlenoterapię bierną zastosowano u 20,1% późnych wcześniaków urodzonych z ciąż pojedynczych i u 18,8% pochodzących z ciąż bliźniaczych. Poza tym, 8,9% noworodków z grupy badanej, urodzonych z

cięż pojedynczych, wymagało nieinwazyjnego wsparcia oddechu w trybie nCPAP lub BiPhasic. Nieinwazyjne wspomaganie oddychania zastosowano u 12,1% późnych wcześniaków z cięż wielopłodowych. Inwazyjną wentylację mechaniczną prowadzono u 5,3% późnych wcześniaków z cięż pojedynczych i u 3,1% urodzonych z cięż mnogich. Surfactant otrzymało 5,3% noworodków z cięż pojedynczych i 4,9% bliźniaków. Czas prowadzenia terapii oddechowej w obu grupach późnych wcześniaków był podobny (ns) (Tab. 22).

Tab. 22. Porównanie późnych wcześniaków z cięż pojedynczych i wielopłodowych: terapia oddechowa.

|                                                         | Późne wcześniaki z cięż pojedynczych<br>N=358 | Późne wcześniaki z cięż wielopłodowych<br>N=224 | OR<br>(95% CI) | p      |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|--------|
| Terapia oddechowa                                       | 123 (34,4%)                                   | 76 (33,9%)                                      | ns             | p=0,92 |
| Tlenoterapia bierna                                     | 72 (20,1%)                                    | 42 (18,8%)                                      | ns             | p=0,69 |
| nCPAP/BiPhasic                                          | 32 (8,9%)                                     | 27 (12,1%)                                      | ns             | p=0,23 |
| Wentylacja konwencjonalna                               | 19 (5,3%)                                     | 7 (3,1%)                                        | ns             | p=0,22 |
| Podaż surfaktantu                                       | 19 (5,3%)                                     | 11 (4,9%)                                       | ns             | p=0,83 |
| Średni czas stosowania terapii oddechowej<br>(dni (SD)) | 0,9 (1,7)                                     | 0,6 (0,12)                                      | ns             | p=0,43 |

Zaburzenia układu krążenia występowały z podobną częstością w grupie późnych wcześniaków z cięż pojedynczych i mnogich (5,6% vs 4,9%, ns). Ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego było podobne w obu grupach (1,1% vs 1,8%, ns) (Tab. 23).

Tab. 23. Porównanie późnych wcześniaków z cięż pojedynczych i wielopłodowych: występowanie zaburzeń dotyczących układu krążenia.

|                                      | Późne wcześniaki z cięż pojedynczych<br>n=358 | Późne wcześniaki z cięż wielopłodowych<br>n=224 | OR<br>(95% CI) | p      |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|--------|
| Zaburzenia dotyczące układu krążenia | 20 (5,6%)                                     | 11 (4,9%)                                       | ns             | p=0,72 |
| Przetrwały przewód tętniczy          | 4 (1,1%)                                      | 4 (1,8%)                                        | ns             | p=0,27 |
| Wrodzona wada serca                  | 11 (3,1%)                                     | 7 (3,1%)                                        | ns             | p=0,27 |
| Inne                                 | 5 (1,4%)                                      | 1 (0,5%)                                        | ns             | p=0,27 |

Zakażenia występowały istotnie częściej w grupie późnych wcześniaków urodzonych z ciąż pojedynczych, w porównaniu do grupy noworodków z ciąż wielopłodowych (12% vs 3,6%,  $p=0,0005$ ). Zakażenie wrodzone rozpoznano u 8,9% noworodków urodzonych jako późne wcześniaki z ciąż pojedynczych i u 1,3% u dzieci urodzonych jako późne wcześniaki z ciąż bliźniaczych ( $p=0,0001$ ). W obu grupach nie obserwowano różnicy statystycznej w występowaniu sepsy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz zakażeń układu moczowego (ns).

Odsetek późnych wcześniaków, u których włączono leczenie antybiotykami, był podobny w obu grupach (72,9% vs 70,5%, ns). Tak wysoki odsetek noworodków, u których stosowano antybiotykoterapię wynikał z tego, że w badanym okresie u wcześniaków stosowano ją zapobiegawczo, zwłaszcza z powodu planowanych procedur medycznych. Czas prowadzenia antybiotykoterapii był podobny w obu grupach (ns) (Tab. 24).

Tab. 24. Porównanie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych: występowanie zakażeń i antybiotykoterapia.

|                                                 | Późne<br>wcześniaki z<br>ciąż<br>pojedynczych<br>n=358 | Późne<br>wcześniaki z<br>ciąż<br>wielopłodowych<br>n=224 | OR<br>(95% CI)   | p          |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|------------|
| Zakażenia                                       | 43 (12%)                                               | 8 (3,6%)                                                 | 0,27 (0,13-0,59) | $P=0,0005$ |
| Zakażenia wrodzone                              | 32 (8,9%)                                              | 3 (1,3%)                                                 | 0,14 (0,04-0,46) | $p=0,0001$ |
| Sepsa                                           | 12 (3,4%)                                              | 4 (1,8%)                                                 | ns               | $p=0,31$   |
| ZUM                                             | 0 (0,0%)                                               | 1 (0,5%)                                                 | ns               | $p=0,38$   |
| Zapalenie opon<br>mózgowo-rdzeniowych           | 0 (0,0%)                                               | 1 (0,5%)                                                 | ns               | $p=0,38$   |
| Antybiotykoterapia                              | 261 (72,9%)                                            | 158 (70,5%)                                              | ns               | $p=0,54$   |
| Średni czas<br>antybiotykoterapii<br>(dni (SD)) | 4,9 (3,8)                                              | 4,1 (3,3)                                                | ns               | $p=0,002$  |

Ryzyko wystąpienia powikłań neurologicznych było podobne w obu grupach (2,8% vs 1,8%, ns). Nie wykazano, że jest istotna statystycznie różnica w występowaniu IVH i PVL w grupie późnych wcześniaków urodzonych z ciąż pojedynczych i wielopłodowych, chociaż częstość tych powikłań w ocenianym okresie była nieznaczna (ns) (tab. 25).

Tab. 25. Porównanie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych:  
powikłania neurologiczne.

|                          | Późne wcześniaki z ciąż pojedynczych<br>n=358 | Późne wcześniaki z ciąż wielopłodowych<br>n=224 | OR<br>(95% CI) | p      |
|--------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|--------|
| Powikłania neurologiczne | 10 (2,8%)                                     | 4 (1,8%)                                        | ns             | p=0,44 |
| IVH                      | 5 (1,4%)                                      | 1 (0,5%)                                        | ns             | p=0,41 |
| PVL                      | 2 (0,6%)                                      | 1 (0,5%)                                        | ns             | p=0,85 |
| Inne                     | 3 (0,8%)                                      | 2 (0,9%)                                        | ns             | p=0,94 |

W grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki pochodzących z ciąż pojedynczych, istotnie statystycznie częściej występowała żółtaczka wymagająca fototerapii w porównaniu do grupy noworodków z ciąż bliźniaczych (26,3% vs 13,8%, p=0,0006). Ryzyko wystąpienia hipoglikemii i hiperglikemii było podobne w obu grupach (ns) (Tab. 26).

Tab. 26. Porównanie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych:  
powikłania metaboliczne.

|                                  | Późne wcześniaki z ciąż pojedynczych<br>n=358 | Późne wcześniaki z ciąż wielopłodowych<br>n=224 | OR<br>(95% CI)   | p         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|-----------|
| Powikłania metaboliczne          | 102 (28,5%)                                   | 32 (14,3%)                                      | 0,42 (0,27—0,65) | p=0,00007 |
| Żółtaczka wymagająca fototerapii | 94 (26,3%)                                    | 31 (13,8%)                                      | 0,45 (0,29-0,70) | p=0,0006  |
| Hipoglikemia                     | 6 (1,7%)                                      | 1 (0,5%)                                        | ns               | p=0,19    |
| Hiperglikemia                    | 2 (0,6%)                                      | 1 (0,5%)                                        | ns               | p=0,85    |

Powikłania ze strony przewodu pokarmowego występowały z podobną częstością w obu grupach (71,8% vs 70,9%, ns). Martwicze zapalenie jelit rozpoznano u 1,7% późnych wcześniaków urodzonych z ciąż pojedynczych i u 2,2% pochodzących z ciąż wielopłodowych (ns). Problemy z karmieniem spowodowane niedostateczną tolerancją pokarmu, wymagające żywienia pozajelitowego obserwowano z podobną częstością w obu badanych grupach (ns). Czas stosowania żywienia pozajelitowego był zbliżony w grupie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych oraz wielopłodowych (ns) (Tab. 27).

Tab. 27. Porównanie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych: problemy dotyczące przewodu pokarmowego.

|                                                                       | Późne wcześniaki z ciąż pojedynczych<br>n=358 | Późne wcześniaki z ciąż wielopłodowych<br>n=224 | OR<br>(95% CI) | p      |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|--------|
| Problemy żywieniowe                                                   | 257 (71,8%)                                   | 162 (70,9%)                                     | ns             | P=0,83 |
| NEC                                                                   | 6 (1,7%)                                      | 5 (2,2%)                                        | ns             | p=0,63 |
| Pacjenci wymagający żywienia pozajelitowego z innych przyczyn         | 251 (70,1%)                                   | 157 (70,1%)                                     | ns             | p=0,99 |
| Żywienie pozajelitowe                                                 | 257 (71,8%)                                   | 162 (70,9%)                                     | ns             | p=0,83 |
| Całkowite żywienie pozajelitowe                                       | 93 (25,9%)                                    | 50 (20,9%)                                      | ns             | p=0,32 |
| Częściowe żywienie pozajelitowe                                       | 164 (45,8%)                                   | 112 (50,0%)                                     | ns             | p=0,33 |
| Średni czas stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego (dni (SD)) | 1,3 (0,0)                                     | 0,9 (0,0)                                       | ns             | p=0,13 |
| Średni czas stosowania częściowego żywienia pozajelitowego (dni (SD)) | 2,4 (2,0)                                     | 2,6 (3,0)                                       | ns             | p=0,42 |

Nie wykazano istotnych różnic w sposobie karmienia późnych wcześniaków w obu grupach: 13,4% noworodków urodzonych z ciąż pojedynczych i 10,7% z ciąż bliźniaczych wymagało dokarmiania sondą (ns), 28,5% późnych wcześniaków pochodzących z ciąż pojedynczych i 35,7% z ciąż wielopłodowych było karmionych przez smoczek (ns). W obu grupach obserwowano natomiast znaczne trudności w karmieniu piersią (Tab. 28).

Tab. 28. Porównanie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych: sposób karmienia.

|                 | Późne wcześniaki z ciąż pojedynczych<br>n=358 | Późne wcześniaki z ciąż wielopłodowych<br>n=224 | OR<br>(95% CI) | p      |
|-----------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|--------|
| Sonda + smoczek | 48 (13,4%)                                    | 24 (10,7%)                                      | ns             | p=0,34 |
| Smoczek         | 102 (28,5%)                                   | 80 (35,7%)                                      | ns             | p=0,07 |
| Smoczek + pierś | 208 (58,1%)                                   | 119 (53,1%)                                     | ns             | p=0,24 |
| Pierś           | 0 (0,0%)                                      | 1 (0,5%)                                        | ns             | p=0,21 |

Noworodki urodzone jako późne wcześniaki urodzone z ciąż wielopłodowych rzadziej były karmione wyłącznie pokarmem matki, często wymagały dokarmiania pokarmem sztucznym ( $p<0,0001$ ) (Tab. 29).

Tab. 29. Porównanie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych: rodzaj pokarmu.

|                                | Późne wcześniaki z ciąż pojedynczych<br>n=358 | Późne wcześniaki z ciąż wielopłodowych<br>n=224 | OR<br>(95% CI)   | p        |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|----------|
| Pokarm matki                   | 198 (55,3%)                                   | 67 (29,9%)                                      | 0,34 (0,24-0,49) | p<0,0001 |
| Pokarm matki + pokarm sztuczny | 134 (37,4%)                                   | 145 (64,7%)                                     | 3,10 (2,17-4,34) | p<0,0001 |
| Pokarm sztuczny                | 26 (7,3%)                                     | 12 (5,4%)                                       | ns               | p=0,37   |

Odsetek późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych wymagający opieki w inkubatorze był zbliżony (76,5% vs 75,5%, ns). Również czas pobytu w inkubatorze był podobny w obu grupach (ns) (Tab. 30).

Tab. 30. Porównanie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych: opieka w inkubatorze otwartym lub zamkniętym.

|                                                    | Późne wcześniaki z<br>ciąż pojedynczych<br>n=358 | Późne wcześniaki z<br>ciąż wielopłodowych<br>n=224 | OR<br>(95% CI) | p      |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------|--------|
| Opieka w inkubatorze<br>otwartym<br>lub zamkniętym | 274 (76,5%)                                      | 169 (75,5%)                                        | ns             | p=0,76 |
| Średni czas pobytu w<br>inkubatorze<br>(dni (SD))  | 3,1 (4,0)                                        | 2,5 (3,1)                                          | ns             | p=0,43 |

Podobny odsetek noworodków urodzonych jako późne wcześniaki z ciąż pojedynczych i wielopłodowych wymagał hospitalizacji w OITN (20,4% vs 22,8%, ns). Nie było istotnych statystycznie różnic dotyczących czasu hospitalizacji (ns) (Tab. 31).

Tab. 31. Porównanie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych: hospitalizacja w OITN oraz czas hospitalizacji.

|                                          | Późne wcześniaki z<br>ciąż pojedynczych<br>n=358 | Późne wcześniaki z<br>ciąż<br>wielopłodowych<br>n=224 | OR<br>(95% CI) | p     |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------|-------|
| Hospitalizacja w OITN                    | 73 (20,4%)                                       | 51 (22,8%)                                            | ns             | p=0,5 |
| Średni czas hospitalizacji<br>(dni (SD)) | 10,0 (8,0)                                       | 9,9 (8,0)                                             | ns             | p=0,6 |

## 7. Omówienie wyników i dyskusja

Odsetek noworodków urodzonych jako późne wcześniaki w badanym trzyletnim okresie czasu wynosił 5,4% wszystkich urodzeń żywych oraz 67,2% urodzeń przedwczesnych. Jednocześnie, w kolejnych latach obserwowano niewielką tendencję malejącą częstości urodzeń noworodków urodzonych między 34. i 36. tygodniem ciąży (zmiana o nieco ponad 1% w ciągu 3 lat). W badaniu amerykańskim analizującym dane z dziewiętnastu ośrodków leczniczych w okresie 2002-2008, odsetek urodzeń przedwczesnych między 34. a 36. tygodniem ciąży, był nieco wyższy i wynosił 9,1% wszystkich urodzeń oraz 75% urodzeń przedwczesnych [15]. Podobne wyniki przedstawili w swoim badaniu Reddy U.M. i wsp. Opisali oni, że częstość urodzeń przedwczesnych w Stanach Zjednoczonych wzrosła o 20% w okresie obejmującym lata 1990-2005, a późne wcześniaki stanowiły 71% wszystkich dzieci urodzonych przedwcześnie [7]. Z kolei Loftin R.W. i wsp. wykazali, że stale zwiększająca się częstość wcześniactwa w latach 1981-2003 była wynikiem zwiększającego się odsetka noworodków urodzonych między 34. i 36. tygodniem ciąży. Stanowiły one 74% wszystkich wcześniaków [18]. W badaniu hiszpańskim natomiast, odsetek porodów przedwczesnych w szesnastoletnim okresie obejmującym lata 1992-2008 wzrósł z 3,9% do 9,8%, a późne wcześniaki stanowiły 79% wszystkich urodzeń przedwczesnych [62]. Zbliżoną częstość występowania późnego wcześniactwa wykazali także polscy badacze. I tak, na przykład, Sadowska-Krawczenko I. przeprowadziła analizę danych z lat 1995-2015 i oceniła, że w Polsce, w badanym okresie czasu, odsetek późnych wcześniaków wynosił 4,8% wszystkich urodzeń. Odsetek noworodków urodzonych między 34. a 36. tygodniem ciąży, w porównaniu do wszystkich dzieci urodzonych przedwcześnie stanowił 69,4%. W badaniu nie uwzględniono jednak noworodków z ciąż wielopłodowych [12]. W obserwacjach Baumert M. i wsp. późne wcześniaki stanowiły 68% wszystkich dzieci urodzonych przedwcześnie [16].

Etiologia wcześniactwa to problem bardzo złożony, wieloczynnikowy i trudno w jednoznaczny sposób wykazać, co jest jego główną przyczyną [2,4]. Ryzyko urodzeń przedwczesnych zwiększały liczne czynniki, takie jak: niski status socjoekonomiczny, wiek matki (zarówno bardzo młode matki, jak i matki dojrzałe) oraz jej choroby, a także problemy łożyskowe, zakażenia wewnątrzmaciczne, PPROM, zwiększająca się częstość występowania ciąż wielopłodowych oraz coraz bardziej rozpowszechnione stosowanie technik wspomaganego

rozrodu. W przedstawionej analizie w grupie późnych wcześniaków obserwowano istotnie wyższy odsetek matek obciążonych chorobami, głównie cukrzycą, nadciśnieniem i cholestazą. W przeprowadzonym badaniu wykazano wyższy odsetek porodów drogą cięcia cesarskiego w grupie badanej w porównaniu do noworodków donoszonych. Najczęstszym wskazaniem do wykonania cięcia cesarskiego w grupie badanej były choroby współistniejące matek, ciąża wielopłodowa i związane z tym nieprawidłowe położenie jednego z płodów, krwawienie z dróg rodnych oraz zagrażająca zamartwica płodu i PPRM. Wskazania matczyne do zakończenia ciąży drogą operacyjną obejmowały problemy kardiologiczne, endokrynologiczne, okulistyczne, ortopedyczne, neurologiczne, pulmonologiczne, onkologiczne oraz psychiatryczne u matek i były zgodne ze wskazaniami zawartymi w rekomendacjach [25].

Przeprowadzone analizy wykazały 62,6% cięć cesarskich w grupie badanej, podczas gdy w piśmiennictwie polskim i światowym odsetek cięć cesarskich w grupie późnych wcześniaków zawierał się najczęściej w granicach 50-60% [20,21,22]. Zbliżona do wyników uzyskanych w przedstawionej pracy częstość porodów drogą cięcia cesarskiego w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki występowała w badaniu przeprowadzonym przez Jakiel G. i wsp. W ocenianym czasie, odsetek porodów drogą cięcia cesarskiego w grupie późnych wcześniaków stanowił tam 67,4% [13]. Nieco mniejszy odsetek cięć wykonanych przedwcześnie wykazała Tołłoczko J. i wsp. W analizowanym dwuletnim okresie, 48,28% późnych wcześniaków i 28,1% noworodków donoszonych urodziło się drogą cięcia cesarskiego [14]. W analizie przeprowadzonej przez Sadowską-Krawczyńską I., odsetek cięć cesarskich w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki stanowił 58,4% [12]. W badaniu Baumert M. i wsp. 77,2% późnych wcześniaków urodziło się drogą cięcia cesarskiego [16].

Według najnowszych zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia, odsetek porodów zakończonych drogą operacyjną nie powinien być wyższy niż 15%. Liczne badania światowe i polskie wykazały jednak, że coraz więcej ciąż w szpitalach rozwiązuje się drogą cięcia cesarskiego [20,21,22]. Niektórzy autorzy potwierdzili w swoich badaniach, że coraz częściej wykonywane były elektywne cięcia cesarskie, w których jako wskazanie do rozwiązania ciąży drogą operacyjną podawano stan po przebytym cięciu cesarskim lub lęk pacjentki przed porodem fizjologicznym [63,64,65]. Według rekomendacji elektywnego cięcia cesarskiego nie powinno się wykonywać przed ukończeniem 39. tygodnia ciąży [25]. Wcześniejsze rozwiązanie ciąży jest dopuszczalne tylko w sytuacji zagrożenia życia płodu lub matki.

W przeprowadzonym badaniu ograniczenie wzrastania wewnątrzmacicznego (IUGR) obserwowano istotnie częściej w grupie badanej. Wśród noworodków urodzonych jako późne wcześniaki, aż jedna piąta była hipotroficzna, w porównaniu do noworodków donoszonych, wśród których tylko nieliczne zakwalifikowano do grupy SGA. Etiologia IUGR jest wieloczynnikowa. Jednym z mechanizmów wpływających na jego wystąpienie mają czynniki matczyne, głównie choroby matki, takie jak cukrzyca czy choroby układu krążenia [38]. W przedstawionej analizie wysoki odsetek matek obciążonych chorobami mógl prawdopodobnie mieć istotny wpływ na częstość wystąpienia IUGR w grupie badanej.

W grupie późnych wcześniaków istotnie częściej występowały różnorakie problemy kliniczne. Ze względu na powikłania, wydłużeniu uległ czas pobytu tych dzieci w szpitalu. W przeprowadzonej analizie, prawie czterokrotnie więcej noworodków urodzonych między 34. i 36. tygodniem ciąży wymagało zastosowania wsparcia podczas adaptacji lub podjęcia czynności resuscytacyjnych na sali porodowej, w porównaniu do grupy kontrolnej (12,6% vs 3,5%). Obserwowana częstość interwencji była niższa niż we wcześniejszych doniesieniach. Wyższy odsetek późnych wcześniaków wymagających resuscytacji przedstawiono w analizie Boyle A. i wsp. (17,5% vs 12,5%)[69]. Podobnie w badaniu amerykańskim przeprowadzonym w latach 2002-2008 na podstawie danych zebranych z dziewiętnastu ośrodków, częstość stosowanych zabiegów resuscytacyjnych na sali porodowej także była wyższa niż w przedstawionej analizie i wynosiła 28% [15]. W przeprowadzonej analizie w grupie późnych wcześniaków istotnie częściej stosowano oddechy rozprężające. Kontynuacji wentylacji dodatnim ciśnieniem na sali porodowej wymagało ponad czterokrotnie więcej późnych wcześniaków niż noworodków donoszonych, natomiast podobna liczba noworodków z obu grup otrzymywała tlen podczas stabilizacji. W badaniu Sadowskiej-Krawczyński I., odsetek noworodków urodzonych jako późne wcześniaki i wymagających przeprowadzenia czynności resuscytacyjnych z wykorzystaniem oddechów rozprężających na sali porodowej był zbliżony i wynosił 7,2% [12]. W badaniu Hibbard J.U. i wsp. wykazano, że konieczność stosowania tlenoterapii biernej, wentylacji przy użyciu worka samorozprężalnego, intubacji oraz uciskania klatki piersiowej wzrastała znacząco wraz ze zmniejszającym się tygodniem ciąży [15].

W przedstawionym materiale, odsetek noworodków które otrzymały w skali Apgar w pierwszej minucie życia mniej niż pięć punktów był niewielki. Tylko w nielicznych przypadkach, w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki konieczna była intubacja na sali porodowej.

W przeprowadzonej analizie zaburzenia oddychania obserwowano istotnie częściej w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki. Ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania w grupie badanej było ponad szesnastokrotnie większe niż w grupie kontrolnej. Zespół zaburzeń oddychania występował prawie siedemdziesięciokrotnie częściej u późnych wcześniaków. W grupie noworodków urodzonych między 34. a 36. tygodniem ciąży, przejściowy przyspieszony oddech i wrodzone zapalenie płuc obserwowano znacząco częściej, w porównaniu do noworodków urodzonych o czasie. Uzyskane wyniki nie odbiegały od doniesień z piśmiennictwa. We wcześniejszych doniesieniach odsetek pacjentów z zaburzeniami oddychania w grupie późnych wcześniaków wynosił od 24 do 29%. Najczęściej były to przejściowe zaburzenia oddychania wynikające z zaburzeń wchłaniania płynu płucnego [1,6,8,33]. W badaniu Wang M.L. i wsp. opisano zaburzenia oddychania u 28,9% późnych wcześniaków i wykazano, że ryzyko wystąpienia powikłań płucnych w tej grupie było dziewięciokrotnie większe niż u noworodków donoszonych [6]. Niższy odsetek zaburzeń oddychania przedstawiono w pracy Escobar G.J. i wsp., w której wynosił on 10,7% [40]. W piśmiennictwie polskim nie znaleziono aż tak dużych rozbieżności. W analizie Tołłoczko J. i wsp. rozpoznano problemy oddechowe u 24,55% późnych wcześniaków [14]. W badaniu Sadowskiej-Krawczyński I., powikłania oddechowe wystąpiły u 26% noworodków urodzonych jako późne wcześniaki, a zespół zaburzeń oddychania obserwowano u 11,3% noworodków [12]. W licznych doniesieniach raportowano, że im niższy jest wiek ciążowy, tym ryzyko wystąpienia problemów oddechowych jest większe. W badaniu przeprowadzonym przez Hibbard J.U. i wsp. zespół zaburzeń oddychania stwierdzono u 10,5% noworodków urodzonych w 34. tygodniu ciąży i u 0,3% noworodków urodzonych w 38. tygodniu ciąży, natomiast przejściowe zaburzenia adaptacyjne u 6,4% wcześniaków urodzonych w 34. tygodniu ciąży i u 0,4% noworodków donoszonych [15].

W zebranych materiałach, noworodki urodzone jako późne wcześniaki znacznie częściej wymagały stosowania terapii oddechowej w trakcie hospitalizacji, w porównaniu do noworodków urodzonych o czasie. Tlenoterapię bierną zastosowano dziewięciokrotnie częściej u późnych wcześniaków. Znamienne więcej noworodków z grupy badanej wymagało nieinwazyjnego wsparcia oddechu w trybie nCPAP lub BiPAP. Konieczność wentylacji mechanicznej oraz podania surfaktantu w trakcie pobytu na oddziale występowała tylko w grupie późnych wcześniaków. Terapię oddechową stosowano dłużej w grupie późnych wcześniaków. Podobne wyniki uzyskali inni badacze. Według danych z piśmiennictwa wsparcia

oddechowego wymaga od 20 do 33% późnych wcześniaków, natomiast wentylacji mechanicznej zostaje poddanych od 3,3 do 6,3% noworodków w 34. tygodniu i od 0,8 do 2,3% noworodków urodzonych w 36. tygodniu ciąży [1,12,15,33,71,72.73,74,75,76,77].

Wcześniejsze doniesienia wskazywały, że zespół zaburzeń oddychania i przejściowy przyspieszony oddech występuje szczególnie często w grupie noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego [33,34]. W badaniu Roth-Kleiner M. i wsp. stwierdzono częstsze występowanie zaburzeń oddychania oraz wyższy odsetek stosowania wentylacji mechanicznej, a także większe ryzyko wystąpienia zespołu ucieczki powietrza [35]. W pracy Morrison J. i wsp. opisano, że wystąpienie zespołu zaburzeń oddychania u noworodków, urodzonych drogą cięcia cesarskiego, zależało od tygodnia ciąży i było tym większe, im niższy tydzień ciąży [78].

W przeprowadzonej analizie, zaburzenia układu krążenia występowały istotnie częściej w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki. Obserwowano zwiększony odsetek wrodzonych wad serca w grupie badanej. Były to przede wszystkim ubytki przegrody międzykomorowej w części mięśniowej oraz okołobłoniastej, a także ubytki przegrody międzyprzedsionkowej, niedomykalność zastawki tętnicy płucnej oraz niedomykalność zastawki mitralnej. Inne zaburzenia krążenia, między innymi hipotensję, obserwowano tylko w grupie badanej. Częstość występowania przetrwałego przewodu tętniczego w grupie badanej i kontrolnej była niewielka w ocenianym okresie i podobna w obu grupach. Nie było konieczności leczenia farmakologicznego ani ligacji chirurgicznej PDA.

Nieprawidłowy zapis czynności serca u płodu był związany ze zwiększonym ryzykiem zamartwicy i stanowił wskazanie do zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego u podobnego odsetka noworodków z grupy badanej i kontrolnej. Według danych z piśmiennictwa częstość występowania przetrwałego przewodu tętniczego jest tym większa, im niższy wiek ciążowy i stanowi od 10% do 60% [37]. W badaniu przeprowadzonym przez Robertson P.A. i wsp. rozpoznano przetrwały przewód tętniczy u 1,7% noworodków urodzonych w 34. tygodniu ciąży, u 1,3% dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży i u 0,4% wcześniaków z 36. tygodnia ciąży [18]. Wyższy odsetek późnych wcześniaków urodzonych w 34. tygodniu ciąży, u których stwierdzono PDA, wykazano w analizie wykonanej przez Konte J.M. i wsp. Autorzy nie rozpoznali PDA u noworodków urodzonych w 35. i 36. tygodniu ciąży [18].

W przeprowadzonym badaniu częstość występowania wrodzonych zakażeń była podobna w grupie późnych wcześniaków i noworodków donoszonych (5,9% vs 8,2%). W analizie

dokonanej przez Tomashek K.M. i wsp. infekcje wrodzone występowały pięciokrotnie częściej w grupie późnych wcześniaków [82]. Tołłoczko J. i wsp. także wykazała, że odsetek zakażeń wewnątrzmacicznych był znacząco większy w grupie noworodków urodzonych między 34. i 36. tygodniem ciąży (12,69%) [14]. W porównaniu do uzyskanych wyników zdecydowanie niższy odsetek późnych wcześniaków z rozpoznaną infekcją wrodzoną opisała Sadowska-Krawczenko I. (2,6%) [12]. W przeprowadzonej analizie ryzyko wystąpienia sepsy było trzydziestosześciokrotnie wyższe w grupie późnych wcześniaków. Również we wcześniejszych doniesieniach wykazano, że częstość występowania sepsy w grupie późnych wcześniaków była od dwóch do pięciu razy większa niż u noworodków urodzonych o czasie [6,36]. W badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Cohen-Wolkowicz M. i wsp. w latach 1996-2007 w Stanach Zjednoczonych, wykazano że częstość wczesnej sepsy wynosiła 4,42 na 1000 noworodków urodzonych między 34. a 36. tygodniem ciąży, leczonych na oddziałach intensywnej opieki. Natomiast częstość późnej sepsy to 6,3 na 1000 noworodków urodzonych jako późne wcześniaki [47]. W pracy Bulut C. i wsp. wykazano, że ryzyko sepsy było dwukrotnie wyższe w grupie późnych wcześniaków [32]. W badaniu Wang M.L. i wsp. opisano trzykrotnie większą częstość wystąpienia sepsy wśród noworodków urodzonych między 34. i 36. tygodniem ciąży [6].

W analizowanym materiale zakażenie układu moczowego oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stwierdzono u dwóch noworodków urodzonych jako późne wcześniaki. Częstość ta była zatem niewielka w analizowanym okresie. Podobne wyniki wykazali autorzy innych prac. Ryzyko wystąpienia bakteryjnej infekcji ośrodkowego układu nerwowego i zakażenia układu moczowego w grupie późnych wcześniaków była niska, jednak ryzyko było istotnie większe w porównaniu z noworodkami donoszonymi [71,82,83].

W grupie późnych wcześniaków istotnie częściej stosowano antybiotykoterapię. Tak wysoki odsetek późnych wcześniaków, które otrzymywały antybiotyki, mógł poza wyższą częstością zakażeń wynikać również z obowiązującego w badanym okresie lokalnego protokołu postępowania, zgodnie z którym u wcześniaków stosowano te leki zapobiegawczo, z powodu zagrażającej infekcji wewnątrzmacicznej czy też w przypadku planowanych procedur medycznych. Obecnie protokół dotyczący włączenia i prowadzenia antybiotykoterapii na oddziale uległ znaczącej zmianie i jest on w pełni zgodny z najnowszymi standardami medycznymi. Wykazano, że antybiotykoterapię stosowano znacznie dłużej w grupie badanej, w porównaniu do grupy kontrolnej. Pozostaje to w zgodności z wcześniejszymi doniesieniami,

w których także wykazano, że u późnych wcześniaków antybiotykoterapia była stosowana częściej i prowadzona dłużej niż u noworodków urodzonych o czasie [49,50,84,85]. Badacze wysuwali wniosek, że jest to spowodowane profilaktycznym stosowaniem antybiotyków u wcześniaków, zwłaszcza z powodu podejrzenia infekcji wewnątrzmacicznej [49,50,84,85]. Należy jednak pamiętać, że przedłużona antybiotykoterapia o szerokim zakresie działania, stosowana empirycznie u noworodków urodzonych przedwcześnie, może prowadzić do rozwoju oporności na leki oraz zwiększać ryzyko infekcji grzybiczej. Antybiotykoterapia włączona w pierwszych dniach życia dziecka zaburza kolonizację przewodu pokarmowego, co może mieć duże znaczenie, zwłaszcza u wcześniaków, u których obserwowano zwiększone ryzyko rozwoju późnej sepsy, martwiczego zapalenia jelit czy zgonu [82,83,84,85]. Niektóre badania wykazywały znacząco niższą liczbę późnych wcześniaków leczonych antybiotykami w porównaniu do wyników uzyskanych w przedstawionej analizie. W pracy Sadowskiej-Krawczyńskiej I. odsetek noworodków urodzonych między 34. i 36. tygodniem ciąży (36+6 dni), u których stosowano antybiotykoterapię, był o ponad połowę niższy.

W zebranych materiałach w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki, istotnie częściej obserwowano problemy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, w porównaniu do grupy noworodków donoszonych. Ryzyko wystąpienia powikłań neurologicznych było siedemnastokrotnie większe w grupie późnych wcześniaków. Wykazano, że krwawienie dokomorowe występowało znamienne częściej w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki, chociaż częstość tych powikłań w ocenianym okresie była niewielka (0,9% vs 0%). Połowa opisanych przypadków obejmowała wylewy pierwszego stopnia w skali Papille'a, jednak obserwowano też krwawienia dokomorowe trzeciego i czwartego stopnia. Główną przyczyną wystąpienia krwawień dokomorowych jest niedojrzałość naczyń macierzy i zaburzenia krążenia mózgowego, na które wpływają czynniki naczyniowe i pozanaczyniowe [37,38]. U wszystkich noworodków z grupy badanej, u których opisano krwawienie dokomorowe, wystąpiły zaburzenia oddychania (ZZO, TTN, nadciśnienie płucne) wymagające zastosowania terapii oddechowej (tlenoterapii biernej, nieinwazyjnego wsparcia oddechowego lub wentylacji konwencjonalnej). U dwójki dzieci konieczne było dotchawicze podanie surfaktantu. 75% pacjentów miało rozpoznane zakażenie wewnątrzmaciczne, a u połowy z nich wystąpiła hipoglikemia wymagająca podaży glukozy. W piśmiennictwie te wyniki były podobne. U późnych wcześniaków ryzyko wystąpienia krwawienia dokomorowego było znacząco wyższe niż u noworodków urodzonych o czasie, jednak odmiennie do

przedstawionych wyników, autorzy większości badań obserwowali głównie krwawienia pierwszego i drugiego stopnia. Podobną do uzyskanych wyników w przeprowadzonym badaniu częstość występowania krwawienia śródczaszkowego u późnych wcześniaków przedstawili badacze amerykańscy Bastek J.A. i wsp. (1,4%) [17]. Z kolei, McIntire D. i wsp. wykazali, że częstość występowania krwawienia dokomorowego pierwszego i drugiego stopnia wynosiła 0,5% u wcześniaków urodzonych w 34. tygodniu ciąży, 0,2% wśród noworodków urodzonych w 35. tygodniu ciąży i 0,06% u wcześniaków z 36. tygodnia ciąży [36]. Wyższy odsetek późnych wcześniaków, u których rozpoznano krwawienie śródczaszkowe opisali Baumert M. i wsp. Wykazali oni znamiennej statystycznie różnicę w częstości występowania wylewów dokomorowych w grupie późnych wcześniaków i noworodków donoszonych (25% vs 8%) [16].

W przeprowadzonym badaniu, w grupie późnych wcześniaków istotnie częściej występowała żółtaczka wymagająca fototerapii, w porównaniu do grupy noworodków urodzonych o czasie (23,4% vs 3,9%). Podobne wyniki uzyskała w swojej analizie Sadowska-Krawczyńska I. [12]. Ponad dwukrotnie większy odsetek noworodków urodzonych jako późne wcześniaki, wymagających fototerapii wykazali Wang M.L. i wsp. [6]. Równie wysoka częstość hiperbilirubinemii obserwowana była przez badaczy amerykańskich Bastek J.A. i wsp. [17]. Nieco niższy odsetek nasilonej żółtaczki wymagającej leczenia w grupie późnych wcześniaków przedstawili w swojej pracy badawczej Baumert M. i wsp. (14,1%) [16]. Odsetek noworodków urodzonych jako późne wcześniaki wymagających fototerapii z powodu nasilonej żółtaczki w badaniu Boyle A. i wsp. stanowił 16,2% [22].

Ponadto, noworodki urodzone przedwcześnie były bardziej narażone na wystąpienie hipoglikemii. W przeprowadzonej analizie wykazano, że różnica w odsetku jej występowania, w grupie badanej i kontrolnej, była istotna statystycznie, chociaż częstość tych powikłań w ocenianym okresie była niewielka. Mogło być to związane z częstym, w badanym okresie, stosowaniem żywienia pozajelitowego w grupie późnych wcześniaków w ośrodku neonatologicznym w Gdańsku, w celu zapobiegania hipoglikemii. W przypadku pozostałych noworodków w grupie badanej, karmionych wyłącznie enteralnie, prowadzono stałe monitorowanie poziomu glikemii w pierwszych dobach życia. Podobne obserwacje można znaleźć we wcześniejszych publikacjach, w których opisywano większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii w grupie późnych wcześniaków. Sadowska-Krawczyńska I. wykazała wystąpienie niskiego poziomu glikemii u 4,7% noworodków urodzonych między 34. a 36. tygodniem ciąży

[12]. Wyższy odsetek późnych wcześniaków, u których wystąpiła hipoglikemia, przedstawili Wang M.L. i wsp. [6]. Znamiennej statystycznie różnicę w występowaniu hipoglikemii w grupie późnych wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie stwierdzili badacze amerykańscy Bastek J.A. i wsp. (34,8% vs 6%) [17]. Natomiast Kalyoncu O. i wsp. wykazali, że w grupie późnych wcześniaków ryzyko wystąpienia hipoglikemii było jedenastokrotnie większe, w porównaniu do noworodków donoszonych [87].

W przeprowadzonej analizie, u noworodków urodzonych jako późne wcześniaki obserwowano częstsze występowanie problemów dotyczących przewodu pokarmowego niż u noworodków donoszonych. Wykazano, że różnica w występowaniu martwiczego zapalenia jelit w grupie badanej i kontrolnej była istotna statystycznie, chociaż częstość tych powikłań w ocenianym okresie była niewielka. Ryzyko rozwoju NEC u późnych wcześniaków było ponad dwudziestokrotnie wyższe niż u noworodków urodzonych o czasie. Podobne wyniki przedstawili inni badacze. Afifi J. i wsp. dokonali analizy jednośrodkowej wszystkich noworodków urodzonych przedwcześnie w latach 2006-2010, u których rozpoznano NEC (w stopniu drugim i powyżej w skali Bell). Wykazali oni, że w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie ryzyko wystąpienia martwiczego zapalenia jelit było znacznie większe. Dodatkowo porównali oni grupę noworodków urodzonych między 33 i 36 tygodniem ciąży oraz grupę wcześniaków urodzonych we wcześniejszym tygodniu ciąży i stwierdzili, że NEC w grupie późnych wcześniaków miał łżejszy przebieg. Noworodki te rzadziej wymagały wsparcia oddechowego oraz konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi, rzadziej obserwowano powikłania, w tym ciężką sepsę. Noworodki z tej grupy zazwyczaj nie wymagały interwencji chirurgicznej, co wiązało się także ze znacznie mniejszą śmiertelnością [88]. Natomiast Grephart S.M. i wsp. przedstawili w swojej pracy wyniki, które potwierdziły, że późne wcześniaki są bardziej narażone na rozwój NEC w przypadku występowania następujących czynników ryzyka: IUGR, sepsa, hipoglikemia, wentylacja mechaniczna, PDA, karmienie mieszanką [89]. Podobną zależność wykazał w badaniu Tawil K. i wsp. [90].

W badanym okresie obserwowano wysoki odsetek późnych wcześniaków, u których wystąpiły problemy z karmieniem spowodowane zaburzoną tolerancją pokarmu, w związku z czym wymagały one żywienia pozajelitowego. U noworodków z grupy badanej, żywienie pozajelitowe było prowadzone znamiennej częściej, w porównaniu do noworodków donoszonych (66,4% vs 1,2%). Żywienie pozajelitowe w grupie późnych wcześniaków było często stosowane już od pierwszej doby życia, niejako zapobiegawczo, aby zmniejszyć ryzyko

wystąpienia hipoglikemii. Było to postępowanie zgodne z obowiązującym wówczas protokołem, aby w ciągu pierwszych godzin po urodzeniu rozpocząć żywienie pozajelitowe u noworodków urodzonych przedwcześnie i kontynuować je do momentu wystarczającego pokrycia zapotrzebowania na białko drogą enteralną. Obecnie protokół dotyczący włączenia i prowadzenia żywienia pozajelitowego w przypadku późnych wcześniaków uległ znaczącej zmianie i jest on w pełni zgodny z najnowszymi standardami.

Czas stosowania żywienia pozajelitowego był istotnie dłuższy w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki niż w grupie kontrolnej. W dostępnym piśmiennictwie opisywany odsetek późnych wcześniaków u których stosowano żywienie pozajelitowe był bardzo zróżnicowany. W porównaniu do uzyskanych wyników dwukrotnie mniejszy odsetek noworodków urodzonych przedwcześnie między 35. i 36. 6/7 tygodniem ciąży mających problemy żywieniowe przedstawił w swoim badaniu Wang M.L. i wsp. [6]. W badaniu Boyle A. i wsp. wykazano, że tylko 2,2% późnych wcześniaków wymagało żywienia pozajelitowego [22]. W analizie Sadowskiej-Krawczyńskiej I. problemy z karmieniem wystąpiły u 25% noworodków urodzonych jako późne wcześniaki i były obserwowane tym częściej, im niższy był wiek ciążowy urodzonych dzieci [12]. W pracy Kalyoncu O. i wsp. oceniono, że problemy żywieniowe dotyczyły czternastokrotnie częściej grupy noworodków urodzonych jako późne wcześniaki [87].

W okresie obejmującym badanie obserwowano, że późne wcześniaki, istotnie statystycznie częściej wymagały dokarmiania sondą, w porównaniu do noworodków urodzonych o czasie (11,6% vs 0,15%). Prawie jedna trzecia noworodków z grupy badanej była dokarmiana przez smoczek. W grupie badanej występowały również znacznie większe trudności w karmieniu piersią. Te problemy mogły być spowodowane oddzieleniem tych dzieci od matek od razu po porodzie i przyjmowaniem ich do oddziału celem leczenia, ale niekiedy też tylko samej obserwacji i monitorowania. Ta zaburzona już od pierwszych chwil życia więź między matką i dzieckiem, a także ogromny stres matki spowodowany lękiem o los dziecka, mogły przyczynić się do późniejszych problemów z laktacją. Noworodki urodzone jako późne wcześniaki rzadziej były karmione wyłącznie pokarmem matki (47,8%), często wymagały dokarmiania pokarmem sztucznym (45,2%), a w niektórych przypadkach wyłącznie mieszanką dla wcześniaków (7%). W porównaniu do wyników uzyskanych w przeprowadzonej analizie w badaniu Boyle A. i wsp. wykazano, że wsparcia żywieniowego wymagał znacznie mniejszy odsetek późnych

wcześnieaków: jedynie 0,1% noworodków było karmionych przez sondę, a wyłącznie pokarm matki otrzymywało 40% noworodków grupy badanej [22].

W przeprowadzonym badaniu obserwowano większą tendencję do hipotermii w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki. Rozpoznawano ją u tych noworodków, u których zewnętrzna temperatura ciała była niższa niż 36,6 stopni C i potrzebowały one zapewnienia optymalnej temperatury ciała poprzez umieszczenie w inkubatorze zamkniętym lub na stanowisku otwartym. Okazało się, że prawie trzy czwarte noworodków urodzonych jako późne wcześniaki wymagało opieki w inkubatorze otwartym lub zamkniętym. Czas pobytu w inkubatorze był znamienne dłuższy w grupie późnych wcześniaków. Było to prawdopodobnie związane z obowiązującymi wówczas na oddziale zasadami postępowania, aby noworodki urodzone jako późne wcześniaki poddać ścisłej obserwacji i monitorować po urodzeniu na oddziale neonatologicznym. W badaniu Wang M.L. i wsp. odsetek noworodków urodzonych między 34. i 36. tygodniem (36+6 dni) wykazujących niestabilność temperatury ciała i wymagających opieki w inkubatorze celem zapewnienia optymalnej temperatury ciała był znacznie mniejszy [6]. W piśmiennictwie polskim wyniki są bardziej zróżnicowane. W analizie Baumert M i wsp. opisano zaburzenia termoregulacji u 33% późnych wcześniaków i 6,9% noworodków donoszonych [16]. W badaniu Sadowskiej-Krawczyńskiej I. pobytu w inkubatorze wymagało 58,1% późnych wcześniaków i 23,3% noworodków urodzonych o czasie [12].

Późne wcześniactwo wiązało się z występowaniem licznych powikłań. W tej grupie dzieci, dużo częściej występowały: zaburzenia oddychania, hiperbilirubinemia, sepsa, niestabilność ciepłoty ciała oraz problemy żywieniowe. Ze względu na powyższe problemy obserwowane w okresie adaptacyjnym późnych wcześniaków, wymagały one częściej hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii. Czas pobytu w szpitalu również ulegał wydłużeniu i był tym dłuższy, im niższy był wiek ciążowy. W przeprowadzonej analizie jedna piąta noworodków urodzonych przedwcześnie między 34. a 36. tygodniem ciąży (36+6 dni) wymagała hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka. Niewielki odsetek noworodków urodzonych o czasie wymagał intensywnego leczenia. Pobyt w szpitalu noworodków urodzonych jako późne wcześniaki był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki nie odbiegały znacząco od doniesień z literatury. W dużym amerykańskim badaniu kohortowym wykazano, że 88% noworodków urodzonych w 34. tygodniu ciąży, 54% dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży i 25% noworodków urodzonych w

36. tygodniu ciąży, wymagało przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej, a ich pobyt na oddziale był wydłużony w porównaniu do pacjentów donoszonych [71]. W badaniu Sadowskiej-Krawczyński I. 1,3% późnych wcześniaków było leczonych w oddziale intensywnej terapii ze względu na problemy kliniczne, które wystąpiły w okresie adaptacyjnym. W tym samym czasie hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki i intensywnego leczenia, wymagało 2,2% noworodków donoszonych [1].

W badanym okresie zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu noworodków. We wcześniejszych publikacjach opisywano jednak większą umieralność w grupie późnych wcześniaków w porównaniu do noworodków urodzonych o czasie. W badaniu amerykańskim przeprowadzonym w 2002 roku wykazano, że ryzyko zgonu w grupie późnych wcześniaków było trzykrotnie wyższe w porównaniu do noworodków donoszonych [48]. W badaniu Bulut C. i wsp. wykazano, że ryzyko zgonu u późnych wcześniaków było od 3 do 5 razy większe niż u noworodków donoszonych. Wskaźnik umieralności wynosił 1,4% u noworodków urodzonych w 34. tygodniu ciąży, 0,9% u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży oraz 0,6% u noworodków urodzonych w 36. tygodniu ciąży. Wskaźnik ten stanowił 0,3% w grupie noworodków urodzonych o czasie [32]. W podobnym badaniu amerykańskim te wskaźniki stanowiły odpowiednio 1,1 u noworodków urodzonych w 34. tygodniu ciąży, 1,5 u noworodków w 35. tygodniu ciąży i 0,5 u późnych wcześniaków urodzonych w 36. tygodniu ciąży. W grupie noworodków donoszonych ten wskaźnik wynosił 0,2 na 1000 żywych urodzeń [69]. Przyczyną zgonu późnych wcześniaków opisywaną w piśmiennictwie była najczęściej niewydolność oddechowa, zapalenie płuc, sepsa i okołoporodowe niedotlenienie.

W latach objętych badaniem późne wcześniaki pochodzące z ciąż wielopłodowych stanowiły znaczący odsetek noworodków w grupie badanej, dlatego włączono tą grupę późnych wcześniaków do analizy. W badanym okresie były to noworodki urodzone z ciąż bliźniaczych. W tym samym czasie, stwierdzono niewielki odsetek noworodków donoszonych, urodzonych z ciąż wielopłodowych (33,9% vs 0,3%). Zwiększająca się częstość ciąż wielopłodowych przyczynia się do skrócenia czasu trwania ciąży [11,12,18]. W badaniu Vogel J.P. i wsp. obserwowano wyższy odsetek wcześniaków pochodzących z ciąż wielopłodowych, w porównaniu do całej populacji noworodków (31,2% vs 9,7%) [19].

W przeprowadzonej analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zaburzeń oddychania w grupie późnych wcześniaków urodzonych z ciąż

pojedynczych i wielopłodowych. Zespół zaburzeń oddychania oraz przejściowy przyspieszony oddech występował z podobną częstością u późnych wcześniaków w obu grupach. Jedynie wrodzone zapalenie płuc obserwowano istotnie częściej w grupie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych. Nie było jednak znaczących statystycznie różnic w częstości stosowania terapii oddechowej w obu grupach późnych wcześniaków. Czas prowadzenia terapii oddechowej w obu grupach późnych wcześniaków był zbliżony. Podobne wyniki przedstawione są w pracach innych autorów. W badaniu przeprowadzonym przez Ribicic R. i wsp. opisano, że nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania powikłań oddechowych w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki z ciąż pojedynczych, jak i noworodków z ciąż wielopłodowych [79]. Podobnie, w badaniu koreańskim ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania oraz konieczność zastosowania wsparcia oddechowego było zbliżone w grupie późnych wcześniaków i noworodków donoszonych [115].

Zaburzenia układu krążenia występowały z podobną częstością w grupie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i mnogich. Ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego było podobne w obu grupach.

Zakażenia występowały istotnie częściej w grupie późnych wcześniaków urodzonych z ciąż pojedynczych, w porównaniu do grupy noworodków z ciąż wielopłodowych (12% vs 3,6%). Znamienne częściej rozpoznane było zakażenie wrodzone (8,9% vs 1,3%). Odmienne wyniki opisali badacze chorwaccy, którzy nie wykazali różnic w częstości występowania zakażeń między podobnymi grupami [79]. W przeprowadzonych analizach nie obserwowano natomiast różnicy w występowaniu sepsy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz zakażeń układu moczowego w obu grupach. Odsetek późnych wcześniaków, u których włączono leczenie antybiotykami, był podobny w obu grupach. Czas prowadzenia antybiotykoterapii również był zbliżony w obu grupach.

Nie obserwowano także istotnej statystycznie różnicy w występowaniu IVH i PVL w grupie późnych wcześniaków urodzonych z ciąż pojedynczych i wielopłodowych. Podobne wyniki raportowali inni badacze [79,80,81,86].

W grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki, pochodzących z ciąż pojedynczych, znacząco częściej występowała żółtaczka wymagająca fototerapii, w porównaniu do grupy noworodków z ciąż bliźniaczych (26,3% vs 13,8%). Podobne wyniki wykazali również badacze chorwaccy [79]. Także Zdanowicz J.A. i wsp. opisali większą częstość występowania

hiperbilirubinemii w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki pochodzących z ciąż pojedynczych [116]. Nie jest do końca znana przyczyna występowania tego zjawiska.

Nie obserwowano również istotnej statystycznie różnicy w występowaniu hipoglikemii w grupie późnych wcześniaków urodzonych z ciąż pojedynczych i wielopłodowych.

Powikłania dotyczące przewodu pokarmowego występowały z podobną częstością w grupie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych. Częstość występowania martwiczego zapalenia jelit w obu grupach późnych wcześniaków była podobna. Problemy z karmieniem spowodowane niedostateczną tolerancją pokarmową, wymagające żywienia pozajelitowego obserwowano z podobną częstością w obu badanych grupach. Czas stosowania żywienia pozajelitowego był zbliżony w grupie późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych oraz wielopłodowych. Nie było istotnych różnic w sposobie karmienia późnych wcześniaków w obu grupach. Podobne trudności w karmieniu piersią występowały wśród noworodków z obu grup. Noworodki urodzone jako późne wcześniaki urodzone z ciąż wielopłodowych rzadziej były karmione wyłącznie pokarmem matki, często wymagały dokarmiania pokarmem sztucznym. Wyniki te nie odbiegały znacząco od piśmiennictwa (115,116).

W materiale własnym, podobny odsetek noworodków urodzonych jako późne wcześniaki z ciąż pojedynczych i wielopłodowych wymagał hospitalizacji w OITN. Nie było istotnych statystycznie różnic dotyczących czasu hospitalizacji. Również czas pobytu w inkubatorze był podobny w obu grupach. Podobne spostrzeżenia wykazali badacze chorwaccy Ribicic R. i wsp. W analizowanym materiale, ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania, przetrwałego przewodu tętniczego, problemów neurologicznych, żółtaczki wymagającej leczenia oraz hipoglikemii w grupie późnych wcześniaków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego IUGR oraz w grupie późnych wcześniaków bez rozpoznanego IUGR było podobne. Natomiast ryzyko wystąpienia problemów z karmieniem, wynikających z niedostatecznej tolerancji pokarmu i wymagających zastosowania żywienia pozajelitowego, było ponad pięciokrotnie większe w grupie późnych wcześniaków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego. Była to grupa wymagająca szczególnej opieki, wsparcia i kontroli żywieniowej. Noworodki hipotroficzne są bardziej narażone na wystąpienie niedotlenienia okołoporodowego, co powoduje wystąpienie zjawiska centralizacji krążenia, które prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi i niedokrwienia jelit [37,38]. W dużej mierze to mogła być przyczyna częstszych problemów z przewodem pokarmowym w grupie późnych wcześniaków z IUGR. Częstość wystąpienia martwiczego

zapalenia jelit w grupie późnych wcześniaków z IUGR i bez IUGR była podobna w badanym okresie, chociaż liczba noworodków z rozpoznaniem tego powikłania była stosunkowo niewielka. Ryzyko wystąpienia zaburzeń termoregulacji i związana z tym konieczność umieszczenia w inkubatorze w grupie późnych wcześniaków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego IUGR było pięciokrotnie większe niż w grupie późnych wcześniaków bez IUGR. Podobne wyniki uzyskali Rocha C.O. i wsp., dokonując porównania częstości występowania powikłań w grupie późnych wcześniaków z IUGR i bez IUGR. Wykazali zwiększone ryzyko występowania hipoglikemii oraz krwawienia dokomorowego w grupie noworodków z IUGR. Wcześniaki w tej grupie częściej wymagały także pobytu na oddziale intensywnej opieki, a ich pobyt w szpitalu ulegał wydłużeniu. Nie stwierdzili natomiast większych różnic w częstości występowania sepsy, zaburzeń oddychania czy martwiczego zapalenia jelit [91]. Podobnie Kreko E. i wsp. opisali zwiększoną zachorowalność w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki z IUGR. Wykazali również, że wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego, często zakończonego cięciem cesarskim [92]. Także Bertino E. i wsp. przedstawili większą częstość występowania IUGR w grupie późnych wcześniaków w porównaniu do noworodków donoszonych, co wiązało się nie tylko z licznymi powikłaniami w okresie okołoporodowym, ale także wpływało na rozwój psychomotoryczny, powodowało upośledzenie wzrostu oraz zwiększało ponad dwudziestokrotnie ryzyko śmierci w pierwszym roku życia [93,94]. Inni badacze potwierdzają, że późne wcześniaki z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego są bardziej narażone na występowanie powikłań, a ryzyko zgonu jest znacząco większe [95].

## 8. Wnioski

1. W analizowanym okresie odsetek późnego wcześniactwa był zbliżony do danych raportowanych wcześniej w piśmiennictwie.
2. Późne wcześniactwo wiązało się z podwyższoną częstością wybranych powikłań, takich jak zaburzenia oddychania i krwawienia dokomorowe. W grupie późnych wcześniaków obserwowano także częstsze występowanie problemów metabolicznych i żywieniowych, zaburzeń termoregulacji oraz zakażeń.
3. Późne wcześniaki istotnie częściej wymagały interwencji terapeutycznych, co znacznie wydłużało ich pobyt w szpitalu.
4. Choroby matek stanowiły istotny czynnik predysponujący do przedwczesnych urodzeń i mogły wpływać na zwiększoną częstość powikłań u późnych wcześniaków.
5. Częstość występowania większości analizowanych powikłań związanych z późnym wcześniactwem była podobna u noworodków z ciąż pojedynczych i wielopłodowych.

## **9. Streszczenie w języku polskim**

### **Wprowadzenie**

Późne wcześniaki stanowią około 70% wszystkich noworodków urodzonych przedwcześnie. Pomimo stosunkowo mało nasilonych cech niedojrzałości, jest to grupa pacjentów obarczonych podwyższonym ryzykiem powikłań oraz przedłużonej hospitalizacji. Dane z polskiego piśmiennictwa dotyczące późnego wcześniactwa są relatywnie ograniczone.

### **Cel**

Głównym celem badania była analiza częstości występowania późnego wcześniactwa w ośrodku neonatologicznym w Gdańsku w latach 2016-2018, ocena profilu wybranych powikłań w tej grupie pacjentów, a także analiza wpływu późnego wcześniactwa na częstość stosowanych interwencji terapeutycznych oraz na czas hospitalizacji. Cele dodatkowe obejmowały: porównanie częstości i profilu chorób występujących u matek późnych wcześniaków i matek noworodków donoszonych oraz analizę występowania późnego wcześniactwa w ciążach mnogich.

### **Metoda**

Badanie kliniczno-kontrolne analizujące dane późnych wcześniaków oraz noworodków donoszonych urodzonych w Szpitalu Specjalistycznym w Gdańsku w latach 2016-2018. Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej pacjentów urodzonych w badanym okresie. Ocenie poddano czynniki matczyne (m.in. wiek i choroby matki, stosowane leki i używki, rodność oraz sposób ukończenia ciąży), a także stan noworodków po urodzeniu, częstość występowania wybranych powikłań (np. zaburzeń oddychania, zakażeń, problemów z karmieniem, żółtaczką, hipoglikemii), a także zastosowane leczenie i czas hospitalizacji. Obliczenia statystyczne (m.in. z wykorzystaniem testów t-Studenta, U Manna-Whitneya, Kruskala-Wallisa oraz regresji logistycznej) wykonano przy użyciu programu Statistica 12.0.

### **Wyniki**

Liczebność grupy badanej wynosiła 657 noworodków stanowiąc 5,4% wszystkich urodzeń. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 660 noworodków donoszonych. Średnia masa ciała

w grupie badanej wynosiła 2518g (odchylenie standardowe - SD 1316) i była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej 3486g (SD 487) ( $p < 0,0001$ ). Średnia dla tygodnia ukończenia ciąży w grupie badanej stanowiła 35,6 (SD 0,8), natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 39,8 (SD 1,32) ( $p < 0,0001$ ). W grupie badanej zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek matek obciążonych chorobami (51,7% vs 23,6%,  $p < 0,0001$ ), głównie cukrzycą, nadciśnieniem indukowanym ciążą i cholestazą. Przeprowadzone analizy wykazały wyższy odsetek porodów drogą cięcia cesarskiego w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (62,6% vs 32,9%,  $p < 0,00001$ ). Późne wcześniaki istotnie częściej wymagały podjęcia czynności resuscytacyjnych na sali porodowej (OR=4,0; 95% CI [2,5-6,53],  $p < 0,00001$ ). Ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania w grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki było ponad szesnastokrotnie większe niż w grupie kontrolnej (OR=16,4; 95% CI [10,24-26,40],  $p < 0,0001$ ). Noworodki urodzone między 34. i 36. tygodniem ciąży częściej wymagały stosowania terapii oddechowych (OR=18,5; 95% CI [11,2-30,3],  $p < 0,0001$ ). Ryzyko wystąpienia sepsy było istotnie wyższe w grupie noworodków urodzonych między 34. i 36. tygodniem ciąży (OR =36,09; 95% CI [2,17-601,47],  $p = 0,01$ ). W grupie badanej znacznie częściej stosowano antybiotykoterapię (69,1% vs 10,3%,  $p < 0,0001$ ). Ryzyko wystąpienia powikłań neurologicznych było istotnie większe w grupie badanej (OR=17,5; 95% CI [2,3-131,9],  $p = 0,0006$ ). W grupie noworodków urodzonych jako późne wcześniaki, istotnie częściej występowała także żółtaczka wymagająca fototerapii (23,4% vs 3,9%,  $p < 0,0001$ ). Wśród późnych wcześniaków obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii (OR=8,12; 95% CI [1,0-65,1],  $p = 0,048$ ). Problemy żywieniowe obserwowano również istotnie częściej w grupie noworodków urodzonych między 34 i 36 tygodniem ciąży (OR=169,9; 95% CI [83,0-317,7],  $p < 0,0001$ ). Średni czas stosowania żywienia pozajelitowego był istotnie dłuższy w grupie badanej (2,3 dni (SD 2) vs 0,03 dni (SD 0),  $p < 0,001$ ). Późne wcześniaki częściej wymagały dokarmiania przez sondę (11,6% vs 0,15%,  $p < 0,0001$ ) lub przez smoczek (30,6% vs 5,5%,  $p < 0,0001$ ), bardzo rzadko były karmione wyłącznie piersią (0,15% vs 52,9%,  $p < 0,0001$ ). Pobyt w szpitalu noworodków urodzonych między 34 i 36 tygodniem życia był istotnie dłuższy w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej (średnio 9,6 dni (SD 5,7) vs 4,5 dni (SD 1,7),  $p < 0,001$ ). Częściej wymagały one hospitalizacji w OITN (OR=34,51; 95% CI [14,03-84,87],  $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania większości powikłań u późnych wcześniaków z ciąż pojedynczych i mnogich.

## **Wnioski**

W analizowanym okresie odsetek późnego wcześniactwa był zbliżony do danych raportowanych wcześniej w piśmiennictwie. Wiązało się ono z częstszym występowaniem powikłań. Późne wcześniaki istotnie częściej wymagały interwencji terapeutycznych, co znacznie wydłużało ich pobyt w szpitalu. Uzyskane wyniki potwierdzają szczególne znaczenie czujnego nadzoru i odpowiednich interwencji terapeutycznych w tej grupie pacjentów.

## **10. Streszczenie w języku angielskim**

### **Introduction**

Late preterm infants constitute 70% of all preterm infants. Despite the relatively low intensity of immaturity, it is a group of patients at increased risk of complications and prolonged hospitalization. Data from the Polish literature on late prematurity are relatively limited.

### **Aim of the study**

Aim of the study was to assess the incidence and consequences of late prematurity in the neonatal care in Gdańsk in 2016-2018. I also assessed the impact of late prematurity on the length of hospitalization and breastfeeding. I compared the incidence of clinical problems of late prematurity in newborns with single and multiple pregnancies.

### **Method**

A case-control study analyzing the data of late premature babies and full-term newborns born in the hospital in Gdańsk in 2016-2018. A retrospective analysis of the medical records of patients born in the analyzed period was carried out. Maternal factors were assessed (mother's age, mother's diseases, medicines taken by the mother, born via vaginal delivery or via C-section), as well as the condition of newborns after birth (APGAR scores, resuscitative interventions in delivery room, birth weight), the incidence of lung diseases, sepsis, hyperbilirubinemia, feeding problems, hypoglycaemia, intracranial haemorrhage and necrotizing enterocolitis, length of hospitalization and applied treatment. Statistical calculations were made using Statistica 12.0.

### **Results**

In 2016-2018 in the neonatal unit in Gdańsk late premature babies constituted 5,4% of all births and 67,2% of premature births.

Higher frequency of deliveries by caesarean section was observed in the study groups (62,6% of preterm deliveries in the 34-36th weeks of pregnancy).

Late premature infants were three Times more likely to require resuscitation in the delivery room.

The risk of respiratory disorders in the group of late preterm was over sixteen Times higher than in the control group. Respiratory distress syndrom was diagnosed in 9,6% of late premature babies, transient tachypnea of the newborn occurred in 18,6% of newborns in the study group. Late premature infants required respiratory therapy more often compared to full term neonates: oxygen therapy was used in 19,9% of late preterm, 9,7% of the newborns in the study group required non-invasive respiratory support Infant Flow, mechanical ventilation was performed in 4,4% of late preterm.

The frequency of congenital infections in the group of late premature infants and full term babies was similar. The risk of septicemia was thirty six times higher in the group of late preterm. In the study group antibiotics were used much more often. The percentage of late premature infants treated with antibiotics was 69,1% and it resulted from the fact that in the analyzed period all premature infants were treated prophylactically.

The risk of developing neurological complications was significantly higher in the group of late preterm.

Jaundice requiring phototherapy was also significantly more common in the study group (23,4% of newborn in the group).

Among late premature babies an eightfold higher risk of hypoglycaemia was observed.

Also feeding problems were observed more often in the study group. Necrotizing enterocolitis was diagnosed in eleven late premature infants. As many as 66,4% of newborns in the study group had feeding problems due to insufficient food tolerance and requiring parenteral nutrition. Parenteral nutrition was used longer in the study group. Late preterm more often required feeding through a probe (11,6%) or a nipple (30,6%). In the study group, significantly greater difficulties in breastfeeding were observed. Late premature infants were less often fed only with mother's milk, they often required feeding with infant milk.

In the group of late preterm as much as 72,5% newborn required care in an incubator. The length of stay in the incubator was significantly longer compared to full term newborns.

The length of hospital stay was significantly longer in the study group.

There was no difference in the incidence of respiratory disorders and the use of respiratory therapy, the incidence of neurological complications and hypoglycaemia in late premature infants with single and multiple pregnancies.

There was no difference in the way of feeding the late preterm in boths groups. Late premature infants born with multiple pregnancies less often were breastfed, they often required supplementation.

A similar percentage of late preterm in both groups required hospitalization in the intensive care unit. There was also no difference in the length of hospitalization.

The congenital infections occured more frequently in the group of late premature infants with single pregnancies.

There were no differences in the occurrence of sepsis and urinary tract infections.

The percentage of late preterm who received antibiotic therapy was similar in both groups.

Also the risk of jaundice requiring phototherapy was significantly higher in the group of late premature babies with single pregnancies.

## **Conclusions**

In the analyzed period, the percentage of late prematurity was similar to the data previously reported in the literature. It was associated with more frequent complications. Late premature babies significantly more often required therapeutic interventions, which significantly extended their stay in the hospital. The results confirm the particular importance of supervision and appropriate therapeutic interventions in this group of patients.

## 11. Bibliografia

1. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C et al. „Late-preterm” infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120: 1390-1401.
2. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists 2005. Guidelines of Perinatal Care. 5 th Ed. American academy of Pediatrics.
3. WHO Preterm birth. 2018; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
4. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2019; 24: 3-10.
5. Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol* 2006; 33: 751-763.
6. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP et al. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114: 372-376.
7. Reddy UM, Ko CH-W, Raju N et al., Delivery Indications at Late-Preterm Gestations and Infant Mortality Rates in the United States, *Pediatrics*, 2009; 124(1): 234-240.
8. Ma X, Huang C, Lou S et al. The clinical outcomes of late preterm infants: a multi-center survey of Zhejiang, China. *J Perinat Med* 2009; 37.
9. Morga J. Narodziny polskiej neonatologii. Wspomnienia lekarzy. Warszawa 2018 s.3-18.
10. Raju TN. The "Late Preterm" Birth - Ten Years Later. *Pediatrics* 2017; 139.
11. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet*, June 2012. 9;379(9832): 2162-72.
12. Sadowska-Krawczenko I. Zagadnienia późnego wcześniactwa, Bydgoszcz 2017.
13. Jakiel G, Wilinska M, Binkowska M et al. Late preterm infants – impact of perinatal factors on neonatal results. A clinical study. *Ann Agric Environ Med*. 2015; 22: 536-541.
14. Tołłoczko J, Kornacka MK, Sonczyk A i wsp., Late preterm neonates - a significant neonatal problem? *Ginekol Pol*. 2010; 81: 693-698.
15. Hibbard JU, Wilkins I, Liping S et al. Respiratory Morbidity in Late Preterm Births. *JAMA*. 2010; 304(4): 419-425.
16. Baumert M, Łukomska A, Krzych ŁJ et al., Zaburzenia w okresie adaptacyjnym noworodków urodzonych „blisko terminu porodu”, *Ginekol Pol*. 2011; 82: 119-125.
17. Bastek JA, Sammel MD, Parě E, et al., Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:367.

18. Loftin RW, Habli M, Snyder CC et al. Late preterm birth. *Rev Obstet Gynecol* 2010; 3: 10-19.
- Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2015. *Surveill Summ* 2018; 67:1-28.
20. Vogel JP, Betran AP, Vindevoghel N et al. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e260-270.
21. Ye J, Betran AP, Guerrero Vela M et al. Searching for the optimal rate of medically necessary cesarean delivery. *Birth* 2014; 41: 237-244.
22. Boyle A, Reddy UM. Epidemiology of cesarean delivery; the scope of the problem. *Semin Perinatol* 2012; 36: 308-314.
23. Tita AT, Landon MB, Spong CY et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009; 360: 111-120.
24. Gyamfi-Bannerman C, Fuchs KM, Young OM, et al. Nonspontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:456.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 559: Cesarean delivery on maternal request. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 904-907.
26. Oshiro BT, Henry E, Wilson J et al. Decreasing elective deliveries before 39 weeks of gestation in an integrated health care system. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 804-811.
27. De Araujo BF, Zatti H, Madi JM et al. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *J. Pediatr.* vol.88 no.3 Porto Alegre May/June 2012.
28. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* 2008; 121: e223-232.
29. Liu L, Hogan D, Chu Y et al. Global, regional and national causes of under-5-mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35.
30. De Luca R, Boulvain M, Irion O, Berner M, Pfister RE. Incidence of Early Neonatal Mortality and Morbidity After Late-Preterm and Term Cesarean Delivery, *Pediatrics* 2009; 123: e1064-e1071.
31. Engle WA. Morbidity and mortality in late preterm and early term new borns: a continuum. *Clin Perinatol* 2011; 38: 493-516.
32. Bulut C, Gursoy T, Ovali F. Short-Term Outcomes and Mortality of Late Preterm Infants. *Balkan Med J* 2016; 33: 198-203.

33. Ventolini G, Neiger R, Mathews L et al. Incidence of respiratory disorders in neonates born between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. *Am j Perinatol* 2008; 25: 79-83.
34. Kornacka MK, Kufel K. Cięcie cesarskie a stan noworodka. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 612-617.
35. Roth-Kleiner M, Wagner B, Bachmann D, Pfenninger J. Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med. Wkly.* 2003; 133: 283-288.
36. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 35-41.
37. Kirpalani H., Moore AM, Perlman M. Podręcznik neonatologii.
38. Szczapa J. Podręcznik neonatologii. Wyd. Warszawa 2015.
39. Wallenstein MB, Bhutani VK. Jaundice and Kernicterus in the Moderately Preterm Infant. *Clin Perinatol* 2013; 40: 679-688.
40. Escobar GJ, Greene JD, Hulac P et al. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child* 2005; 90: 125-131.
41. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* 2006; 30: 89-97.
42. Adamkin DH. Feeding Problems in the Late Preterm Infant. *Clin Perinatol* 2006; 33: 831-837.
43. Cleaveland K. Feeding challenges in the late preterm infant. *Neonatal Netw* 2010; 29: 37-41.
44. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P et al. Is nutritional support needed in late preterm infants? *BMC Pediatr* 2015; 15:194.
45. Yilmaz G, Caylan N, Karacan CD et al. Effect of cup feeding and bottle feeding on breastfeeding in late preterm infants: a randomized controlled study. *J Hum Lact* 2014; 30: 174-179.
46. Lau Ch, Bhat K, Potak D, Schanler RJ. Oral Feedings Assessment Predicts Length of Hospital Stay in Late Preterm Infants. *J Pediatr Mother Care* 2015; 1: 102.
47. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants, *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1052-1056.
48. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; 390: 1770-1780.
49. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011; 159: 720-

725.

50. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 159: 392-397.

51. Consortium on Safe L, Hibbard JU, Wilkins I et al. Respiratory morbidity in late preterm births, *JAMA* 2010; 304: 419-425.

52. Mally PV, Bailey S, Hendricks-Munoz KD. Clinical issues in the management of late preterm infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2010; 40(9): 218-33.

53. Moster D, Lie RT, Markestad t. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359: 262-273.

54. Jain L. School Outcome in Late Preterm Infants: A Cause for Concern. *J Pediatr* 2008; 153: 5-6.

55. Gurka MJ, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late-preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 525-532.

56. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR et al. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008; 153: 25-31.

57. Lindstrom K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics* 2011; 127: 858-865.

58. Stene-Larsen K, Lang AM, Landolt MA et al. Emotional and behavioral problems in late preterm and early term births: outcomes at child age 36 months. *BMC Pediatrics* 2016; 16:196.

59. Kotecha SJ, Dunstan FD, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 77-81.

60. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr. Et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr* 2000; 137: 865-870.

61. Simoes EA, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP Study. *Respir Res* 2008; 9: 78.

62. Guasch XD, Torrent FR, Martinez-Nadal S et al. [Late preterm infants: A population at underestimated risk]. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 291-298.

63. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M et al. Timing of Indicated Late-Preterm and Early-Term Birth. *Obstet Gynecol.* 2011 August; 118: 323-333.

64. Barros FC, De Lyra Rabello Neto D, Villar J et al. Caesarean sections and the prevalence of

preterm and early-term births in Brazil: secondary analyses of national birth registration. *BMJ Open* 2018;8: e021538.

65. Ashton DM. Elective delivery at less than 39 weeks. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010; 22: 506-510.

66. Ecker J. Elective cesarean delivery on maternal request. *JAMA* 2013; 309: 1930-1936.

67. Clark SL, Miller DD, Belfort MA et al. Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 156 e151-154.

68. Oshiro BT, Kowalewski L, Sappenfield W et al. A multistate quality improvement program to decrease elective deliveries before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 1025-1031.

69. Boyle EM, Johnson S, Manktelow B et al. Neonatal outcomes and delivery of care for infants born late preterm or moderately preterm: a prospective population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F479-F485.

70. Blencowe H, Cousens S, Chou D et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013; 10 Suppl 1: S2.

71. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 374 e371-379.

72. Consortium on Safe L, Hibbard JU, Wilkins I et al. Respiratory morbidity in late preterm births, *JAMA* 2010; 304: 419-425.

73. Horgan MJ. Management of the late preterm infant: not quite ready for prime time. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 439-451.

74. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118: 1207-1214.

75. Gyamfi Bannerman C. Late preterm birth: can be reduced. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011.

76. Thygesen SK, Olsen M, Ostergaard JR, Sorensen HT. Respiratory distress syndrome in moderately late and late preterm infants and risk of cerebral palsy: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2016; 6: e011643.

77. Pike KC, Lucas JS. Respiratory consequences of late preterm birth. *Paediatr Respir Rev* 2015; 16: 182-188.

78. Morrison J, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at

- term: influence of timing of elective cesarean section. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 101-79.
79. Ribicic R, Kranjcec I, Borosak J et al. Perinatal outcome of singleton versus twin mature faster than singletons? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29: 1520-1524.
80. Collins A, Shennan A. A clinical opinion on how to manage the risk of preterm birth in twins based on literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29: 1125-1130.
81. Kosińska-Kaczyńska K, Szymusik I, Kaczyński B et al. Iatrogenic and spontaneous late preterm twins – which are at higher risk of neonatal complications? *Ginekol Pol* 2013; 84: 430-435.
82. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002. *J Pediatr* 2007; 151: 450-456, 456 e451.
83. El Manouni el Hassani S, Berkhout DJ, Niemarkt HJ et al. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology* 2019; 116: 42-51.
84. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 21-47.
85. Karnati S, Kollikonda S, Abu-Shaweesh J. Late preterm infants – Changing trends and continuing challenges. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2020; 1: 36-44.
86. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: review. *Semin Perinatol* 2006; 30: 81-88.
87. Kalyoncu O, Aygun C, Centinoglu E, Kucukoduk S. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 607-612.
88. Afifi J, Rashid N, Seshia MM, Baier RJ. Necrotizing enterocolitis in moderate and late preterm infants: similar risk factors but better outcomes. *Paediatrics Child Health*, Volume 18, Issue suppl\_A, june 2013, Page 48A.
89. Grephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis Risk. *Adv Neonatal Care* 2012 Apr; 12(2):77-89.
90. Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2013; 6(2):125-130.
91. Rocha CO, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal Outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int* Volume 2010, Article ID 231842, 5 pages.
92. Kreko E, Kola E, Sadikaj F et al. Neonatal Morbidity in late preterm infants associated with

intrauterine growth restriction. J Med. Sci 2019 Oct;  
<https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.832>.

93. Bertino E, Occhi, Di Nicola P. The late preterm IUGR and/or SGA. Italian Journal of Pediatrics 2014 40(Suppl 2):A3.
94. Bertino E, Spada E, Occhi L et al. Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010, 51(3):353-61.
95. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ et al. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. Pediatrics 2009, 123960:e1072-1077.
96. Raju TN. Developmental physiology of late and moderate prematurity. Semin Fetal Neonatal Med 2012; 17: 126-131.
97. Isayama T, Lewis-Mikhael AM, O'Reilly D et al. Health Services Use by Late Preterm and Term Infants From Infancy to Adulthood: A Meta-analysis. Pediatrics 2017; 140: e20170266.
98. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. Pediatrics 2010; 126: 115-128.
99. Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF et al. Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort. Paediatr Perinat Epidemiol 2008; 22: 350-359.
100. Trilla CC, Medina MC, Ginovart G et al. Maternal risk factors and obstetric complications in late preterm prematurity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 179: 105-109.
101. Fuchs K, Gyamfi C. The influence of obstetric practices on late prematurity. Clin Perinatol 2008; 35: 343-360.
102. Dani C, Mosca F, Vento G et al. Effects of surfactant treatment in late preterm infants with respiratory distress syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med 2018; 31: 1259-1266.
103. Lubow JM, How HY, Habli M et al. Indications for delivery and short-term neonatal outcomes in late preterm as compared with term births. Am J Obstet Gynecol 2009; 200: e30-33.
104. Kuzniewicz MW, Parker SJ, Schnake-Mahl A, Escobar GJ. Hospital readmissions and emergency department visits in moderate preterm, late preterm, and early term infants. Clin Perinatol 2013; 40: 753-775.
105. Ray KN, Lorch SA. Hospitalization of early preterm, late preterm, and term infants during the first year of life by gestational age. Hosp Pediatr 2013; 3: 194-203.
106. Zanardo V, Weiner G, Micaglio M et al. Delivery room resuscitation of near-term infants:

role of the laryngeal mask airway. *Resuscitation* 2010; 81: 327-330.

107. Araujo BF, Zatti H, Madi JM et al. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2012; 88: 259-266.

108. Young PC, Glasgow TS, Li X et al. Mortality of late-preterm (near-term) newborns in Utah. *Pediatrics* 2007; 119: e659-665.

109. Petrou S. Health economic aspects of late preterm and early term birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; 24: 18-26.

110. Woythaler M. Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; 24: 54-59.

111. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2019; 24: 3-10.

112. Stewart DL, Barfield WD. Updates on an At-Risk Population: Late-Preterm and Early-Term Infants. *Pediatrics* 2019; 144: e20192760.

113. Richter LL, Ting J, Muraca GM et al. Temporal trends in neonatal mortality and morbidity following spontaneous and clinician-initiated preterm birth in Washington State , USA: a population-based study, *BMJ* 2019; 9: e023004.

114. Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 459-462.

115. Yoo E-H, Kim MJ, Seong WJ. Comparison of perinatal outcomes in late preterm birth between singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol Sci* 2017;60(5): 421-426.

116. Zdanowicz JA, Sommer E, Raio L et al. Do late preterm twins face an increased neonatal morbidity compared with singletons? *Swiss Med. Wkly* 2018;148: w14581.