

Předčasný porod

Blanka Vavřínková

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol

Korespondenční adresa:

MUDr. Blanka Vavřínková, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol,

V Úvalu 85, 150 06 Praha 5

e-mail: blanka.vavrinkova@atlas.cz

Publikováno: 15. 6. 2009 Přijato: 10. 5. 2009 Akceptováno: 10. 6. 2009

Actual Gyn 2009, 1, 45-49

ISSN 1803-9588

Tento článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

© 2009, Aprofema s.r.o.

Abstract

Preterm birth affects 6-8% pregnancies. The risk of preterm birth could be predicted at the beginning of pregnancy (medical history, risk of infection, existing uterine and cervical anomalies, asymptomatic bacteriuria, STD, sonographic cervicometry in 22–24 weeks a bacterial vaginosis). The risk of premature birth increases with one, two or three previous preterm births to 15%, 30% and 45%. Nevertheless 85% of preterm births occur to gravida 1. The level of cervicovaginal foetal fibronectin and a measurement of cervical length between 22–24 gestation week allows risk assessment. The application of tocolytics must be assessed for its usefulness to the foetus. It is beneficial to postpone delivery for 48 hours and administer corticosteroids to stimulate lung maturity. Tocolytics have a number of undesirable serious side effects. Partus prematurus imminens is a common indication for hospitalization of pregnant women. Majority (almost 80%) of women between 24-36 weeks who end up in the delivery room with painful and regular contractions are in fact not experiencing premature labour. Modern diagnostic methods are used to distinguish real and premature labor – ultrasound cervicometry a estimation of cervicovaginal fibronectin.

Key words:

preterm birth, prevention of preterm birth, prematurity, ultrasound

Abstrakt

K předčasnému porodu dochází v 6-8% těhotenství. Riziko předčasného porodu můžeme částečně stanovit již na počátku gravidity (anamnéza, riziko infekce, přítomnost anomálií dělohy a děložního čípku, vyšetření na asymptomatickou bakteriurii, STD a bakteriální vaginózu). Provádíme ultrazvukovou cervikometrii ve 22. - 24. týdnu gravidity. Riziko předčasného porodu po jednom, dvou nebo třech po sobě následujících předčasných porodech se zvyšuje na 15%, 30% a 45%. Nicméně 85% předčasných porodů proběhne u žen, u nichž se jedná o první graviditu nebo se v anamnéze vyskytují pouze donošená těhotenství. Pro rozpoznání rizika předčasného porodu je přínosné stanovení hladiny cervikovaginálního fetálního fibronektinu mezi 22.-24. gestačním týdnem a měření délky hrdla děložního mezi 22.-24. gestačním týdnem. Rozhodnutí o podání tokolytik musí vycházet z potenciálního benefitu pro plod. Je užitečné oddálit porod o 48 hodin a aplikovat kúru kortikoidů k indukci plicní zralosti. Značná část látek užívaných k tokolyze má výrazné nežádoucí účinky. Velmi častým důvodem k hospitalizaci těhotných žen je hrozící předčasný porod. U většiny žen (téměř 80%), které přijdou na porodní sál s bolestivými a pravidelnými děložními kontrakcemi mezi 24.-36. týdnem, se ve skutečnosti o předčasný porod nejedná. K rozlišení skutečného předčasného porodu se ve světě užívají moderní vyšetřovací metody - vyšetření cervikometrie a stanovení cervikovaginálního fetálního fibronektinu.

Klíčová slova:

předčasný porod, prevence předčasného porodu, prematurita, ultrazvuk

Úvod

Hlavními příčinami neonatální úmrtnosti v globálním měřítku jsou předčasný porod, závažné infekce a asfyxie. V rozvinutých zemích je předčasný porod zodpovědný dokonce za polovinu všech úmrtí novorozenců. K předčasnému porodu dochází v 6-8 % těhotenství, z toho 30-40 % představují porody s intaktními plodovými obaly. Předčasné porody se podílejí 70 % na neonatální morbiditě, mortalitě a nákladech vynakládaných na péči o novorozence. Přes velké úsilí a náklady se incidence předčasných porodů v posledních 25 letech příliš nemění. Jednak chybí screeningový test k identifikaci žen s vysokým rizikem předčasného porodu a jednak nám chybí účinné možnosti k prevenci této komplikace.

Předčasný porod je definován jako porod před 37. ukončeným týdnem a dále lze prematuritu dělit dle dosaženého gestačního týdne na:

1. Extrémní (< 28. týden) – cca 0,25 % těhotenství
2. Těžkou (28.–30. týden) – cca 0,25 % těhotenství
3. Střední (31.–33. týden) – cca 0,6 % těhotenství
4. Lehkou (34.–36. týden) – cca 3 % těhotenství

Celková prevalence spontánního porodu před 34. týdnem je kolem 1 %.

Stanovení rizika v průběhu těhotenství

Riziko předčasného porodu můžeme částečně stanovit již na počátku gravidity. Obecně to zahrnuje anamnézu, riziko infekce, přítomnost anomálií dělohy a děložního čípku. Vyžádáme si dokumentaci týkající se předchozího předčasného porodu, eventuálně pitevni protokol novorozence. Pátráme po možných rizikových socioekonomických faktorech, např. drogové závislosti, domácím násilí apod. Ověřujeme integritu čípku a rozsah poranění v zrcadlech a palpačně. Provádíme vyšetření na asymptomatickou bakteriurii, STD a bakteriální vaginózu. Provádíme ultrazvukovou cervikometrii ve 22.–24. týdnu gravidity (1, 2).

Nicméně 85 % předčasných porodů proběhne u žen, u nichž se jedná o první graviditu nebo se v anamnéze vyskytují pouze donošená těhotenství. Pro rozpoznání rizika předčasného porodu u této skupiny žen je přínosné:

1. stanovení hladiny cervikovaginálního fetálního fibronektinu mezi 22.–24. gestačním týdnem
2. měření délky hrdla děložního mezi 22.–24. gestačním týdnem

Fetální fibronektin je glykoprotein extracelulární matrix, produkováný amniocyty a buňkami cytotrofoblastu. Vys-

Tab. 1. Novorozenecká mortalita a morbidita v závislosti na gestačním stáří

Gestační stáří (týdny)	Přežití (%)	RDS (%)	Intraventrikulární hemoragie (%)	Sepse (%)	Nekrotizující enterokolitis (%)	Bez následků (%)
24	40	70	25	25	8	5
25	70	90	30	29	17	50
26	75	93	30	30	11	60
27	80	84	16	36	10	70
28	90	65	4	25	25	80
29	92	53	3	25	14	85
30	93	55	2	11	15	90
31	94	37	2	14	8	93
32	95	28	1	3	6	95
33	96	34	0	5	2	96
34	97	14	0	4	3	97

K předčasnému porodu dochází nástupem děložní činnosti, předčasným odtokem plodové vody nebo iatrogeně z důvodu závažné patologie u matky nebo plodu. Management předčasného porodu zahrnuje:

1. stanovení rizika hrozícího předčasného porodu
2. diagnózu předčasného porodu
3. zjištění etiologie předčasného porodu
4. zjištění stavu plodu (fetal well-being)
5. zajištění profylaktické terapie plodu
6. zahájení tokolýzy

kytuje se mezi vrstvou choria a deciduy, kde působí jako spojovací substance mezi plodovým vejcem a dělohou. Fetální fibronektin je možno detekovat v cervikovaginálním sekretu u všech těhotných ve fyziologicky vysokých hladinách před 22. týdnem. Po 22. týdnu se hladiny snižují pod 50 ng/ml. Stanovení hladiny fibronektinu mezi 22.–24. týdnem je užitečné pro predikci těhotenství, která jsou ohrožena předčasným porodem. Test je pozitivní u cca 4 % žen, z nichž asi 25 % porodí před 34. týdnem.

Délka děložního hrdla je fyziologicky mezi 22.–24. týdnem kolem 36 mm. Riziko spontánního předčasného porodu je nepřímo úměrné délce hrdla děložního a stou-

pá exponenciálně při zkrácení hrdla na 15 mm a méně. Hrdlo o délce 15 mm a méně se vyskytuje cca u 1 % žen, z nichž asi 30 % porodí před 34. týdnem. U vícečetných gravidit platí vztah délky hrdla děložního a předčasného porodu stejně, za hranici exponenciálního vzrůstu rizika předčasného porodu je považována již délka 25 mm (2). Předčasný porod může být vyvolán mnoha faktory: infekcí (bakteriální vaginóza, STD, urologická infekce, chorioamniitida), distenzi dělohy (vícečetné těhotenství, polyhydramnion), deformity dělohy (VVV, myom), poruchy uzávěrové funkce hrdla děložního (inkompetence hrdla, konizace, LOOP), abrupce placenty, uteroplacentární insuficience (hypertenze, DM, abúzus drog, kouření, alkoholismus). Rovněž bývá popisováno spojení se stresovou životní situací (domácí násilí, úmrtí v úzkém rodinném kruhu, sociální nejistota), která vyvolává předčasný porod přímo nebo nepřímo rizikovým chováním (3).

Poškození čípku

Cervikální trauma je častou příčinou předčasných porodů a těhotenských ztrát ve II. trimestru. Nejčastější etiologií jsou opakované aborty, chirurgické ošetření čípku a porodní poranění. Nekomplikované přerušování těhotenství před 10. týdnem gravidity nezvyšuje významně riziko předčasného porodu. Riziko je zvýšeno, pokud je při potratu hrdlo dilatováno více než 10 mm. Šetrná dilatace hrdla pomocí laminárií nebo použití prostředků k uzrávání čípku (misoprostol) jsou pro čípek signifikantně méně traumatizující než porod v termínu. K těhotenstvím u pacientek s anamnézou opakovaných interrupcí nebo potratů ve II. trimestru přistupujeme jako k vysoce rizikovým.

Po chirurgickém ošetření čípku pro dysplazii se zvyšuje incidence předčasného porodu a inkompetence hrdla o 200-300%. Riziko je adekvátní rozsahu výkonu.

Porodní poranění je často podceňovanou příčinou předčasných porodů. Ženy poranění čípku při porodu často v anamnéze opomenou uvést, mnohdy si je ani neuvědomují. Porodník musí po poranění čípku aktivně pátrat při vyšetření v zrcadlech. Jizva na čípku táhnoucí se do poloviny viditelné části čípku významně zvyšuje riziko předčasného porodu. Důležité je získat detailní popis chirurgického ošetření čípku. Zpráva by měla zahrnovat indikaci, lokalizaci, hloubku a množství odebrané tkáně. Pacientka by měla být poučena o možných komplikacích v těhotenství. U těhotných žen vyšetřujeme při první návštěvě v poradně čípek v zrcadlech. U rizikových pacientek je na místě ultrasonografická cervikometrie ve II. trimestru.

Pokud chirurgický výkon není spojen s anamnézou potratu ve II. trimestru, není v současnosti doporučováno provádění preventivní cerclage. Cerclage u jednočetných těhotenství se zkráceným hrdlem, bez anamnézy předčasného porodu, snižuje riziko spontánního porodu před 34. týdnem jen asi o 15 %. Pokud dojde k rozvoji insuficience hrdla a je indikována cerclage, provádíme ji mezi 13. a 17. týdnem gravidity a to až po potvrzení diagnózy sonograficky. Naopak u dvojčetných těhotenství bylo randomizovanými studiemi prokázáno zvýšení rizika předčasného porodu při provedené cerclage.

Jako možné preventivní opatření při zkrácení děložního čípku je vaginální podávání progesteronu mezi 24.-34.

gestačním týdnem. U žen s hrdlem kratším 15 mm je možno snížit riziko spontánního předčasného porodu před 34. týdnem až o 45 %.

Infekce

U mladých žen léčených pro gonokokovou, chlamydiovou nebo trichomonádovou infekci je 25% riziko reinfekce v průběhu následujících 12 měsíců. Tyto mikroorganismy zvyšují riziko předčasného porodu, stejně jako bakteriální vaginóza. Bakteriální vaginóza představuje nerovnovážený stav bakteriální flóry, způsobený především sníženým podílem Laktobacilů a přerůstáním smíšené anaerobní flóry, zahrnující Gardnerellu vaginalis, Mycoplasma hominis a Mobiluncus species. Bakteriální vaginóza je přítomna u cca 20% gravidních žen, z nichž většina je asymptomatická. Riziko předčasného porodu je při bakteriální vaginóze zdvojnásobené a je-li infekce přítomna před 16. týdnem, pak riziko stoupá až pětkrát. Antibiotická léčba může vyléčit bakteriální vaginózu, nesnižuje však riziko předčasného porodu. Udává se, že až 25 % žen úspěšně léčených pro bakteriální vaginózu má reinfekci do 12 týdnů po léčbě.

U žen s asymptomatickou bakteriurií je zvýšené riziko předčasného porodu a pyelonefritidy. Antibiotická léčba redukuje riziko pyelonefritidy, ale nesnižuje riziko spontánního předčasného porodu (1).

Anamnéza předčasného porodu

Riziko předčasného porodu po jednom, dvou nebo třech po sobě následujících předčasných porodech se zvyšuje na 15 %, 30 % a 45 %. Těhotenství u ženy s anamnézou předčasného porodu nebo potratu ve II. trimestru je označováno jako rizikové (1,4). V současnosti jsou aplikovány různé postupy ke snížení rizika opakovaného předčasného porodu, mnohá z nich však nemají reálné opodstatnění a ve skutečnosti riziko předčasného porodu nesnižují.

Klidový režim v nemocnici či doma je široce doporučován ke snížení rizika předčasného porodu. Žádný vědecký doložitelný důkaz pro toto tvrzení však neexistuje. V randomizovaných studiích u dvoučetných těhotenství byl naopak klidový režim v posteli prokázán jako faktor zvyšující riziko předčasného porodu. Dlouhodobá neaktivita má navíc za následek vzestup rizika žilní trombózy, svalové atrofie a stresu.

Betamimetika podávaná profylakticky. Nebyl prokázán vliv preventivního podávání betamimetik na riziko předčasného porodu a vzhledem k jejich nežádoucím vedlejším účinkům není možno jejich profylaktické podávání doporučit.

Změny životního stylu, např. snížení fyzické práce, častější kontroly u gynekologa, psychologická podpora, suplementace železa, folátů, kalcia, zinku, magnézia, vitamínů nebo rybího tuku rovněž riziko předčasného porodu nesnižují.

Cerclage hrdla děložního snižuje podle některých autorů riziko porodu před 34. týdnem u této skupiny žen o 25 %. Měli bychom k ní však přistoupit až při zkrácení hrdla pod 25 mm.

Progesteron podávaný mezi 20.-34. týdnem snižuje riziko porodu před 34. týdnem o 25 %. Přírodní progesteron je možno podávat ve vaginální formě na noc nebo intramuskulárně ve formě syntetického 17-alfa-hydro-

xyprogesteron kaproátu (250 mg). Je preferován přírodní progesteron, protože nemá nežádoucí účinky jako ospalost, únavu a bolesti hlavy. Navíc existují určité obavy, že intramuskulární forma může zvýšit riziko fetálního úmrtí (2,5).

Potrat ve II. trimestru v anamnéze

Při odeírání anamnézy je třeba zjistit příčinu abortu a odlišit inkompetenci hrdla od jiných příčin abortu (např. abrupte placenty, infekce, intrauterinní úmrtí, odtok plodové vody). Prostudujeme výsledek histologického vyšetření. Při opakovaných abortech nebo pokud došlo k abortu plodu se strukturálním nebo genetickým postižením vyšetřujeme karyotyp rodičů. Provádíme vyšetření k vyloučení infekce, vyšetření na lupus erytematoses, trombofilní mutace, TORCH. Cerclage provádíme pouze při známkách inkompetence hrdla děložního.

Tokolýza

Možnosti použít tokolýzu jako prevenci předčasného porodu jsou velmi omezené. Tokolytickou terapii nasazujeme, pokud dochází k pravidelné děložní činnosti. Je užitečné oddálit porod o 48 hodin a aplikovat kúru kortikoidů k indukci plicní zralosti. Rozhodnutí o podání tokolytik musí vycházet z potenciálního benefitu pro plod. Před 23. týdnem gravidity je vysoké riziko nenatální mortality a závažné morbidity. Terapie by měla být konzultována s neonatologií i oběma rodiči. Po dosažení 34. gestačního týdne je riziko mortality a morbidity novorozence poměrně nízké a tokolýza se po 34. gestačním týdnu nedoporučuje. Mezi 24. a 33. gestačním týdnem může novorozenec z tokolytické léčby profitovat.

Indikací k nasazení tokolytické léčby je více než 6 kontrakcí za hodinu spojených se změnami na čípku. Jedná se o zkrácení čípku pod 25 mm při sonografické cervikometrii, více než 80 % zkrácení při palpačním vyšetření nebo dilatace více než 1 cm. Pokud jsou přítomny kontrakce bez změn na čípku je na místě observace. Tokolýza není indikována při příznacích intrauterinní infekce. Nejčastěji používanými preparáty jsou magnesiumsulfát, beta-sympatomimetika, blokátory kalciových kanálů a donátory oxidu dusnatého. Z hlediska nežádoucích účinků je nejbezpečnější podávání magnesiumsulfátu, který má nicméně rovněž výrazně slabší tokolytické účinky. Kombinace beta-sympatomimetik s kortikoidy může způsobit vazodilataci, tachykardii, stenokardie, příp. edém plic.

Beta-sympatomimetika – stimulují beta 2 receptory, což vede k redukci hladiny Ca⁺ a snížení aktivity myozin-aktin kontraktilní jednotky. Výsledkem je relaxace hladkého svalstva dělohy. K nežádoucím vedlejším účinkům patří tachykardie, palpitace, hypotenze, nauzea. K závažnějším vedlejším účinkům pak arytmie, ischemie myokardu, kardiomyopatie, edém plic. V průběhu léčby je nutno monitorovat pulz, TK, dechovou frekvenci těhotné ženy. **Magnesium sulfát** snižuje frekvenci depolarizace hladkého svalové buňky, váže se na Ca⁺ ionty a blokuje jejich postup kalciovým kanálem. Kromě toho blokuje ATP-ázu, což vede k nedostatku energie pro svalovou kontrakční činnost. Vedlejší účinky magnesium sulfátu jsou: nauzea, zvracení, zácpa, dysfagie a neuromuskulární blokády. Absolutní kontraindikací k podávání magnesia jsou myastenien gravis a srdeční arytmie, relativní kontraindikací pak renální poruchy a ischemie myokardu.

Inhibitory cyklooxygenázy a prostaglandinové syntézy zabraňují syntéze prostaglandinů z prekurzorů, neúčinnější je indometacin. Absolutní kontraindikací k jejich podání jsou peptický vřed, trombocytopenie, hepatální a renální dysfunkce a asthma bronchiale. Nejčastější nežádoucí účinky jsou nauzea, zvracení, kožní reakce, aftózní stomatitida, nespavost, bolesti svalů až křeče. Inhibitory prostaglandinové syntézy procházejí placentou a mohou způsobit oligohydramnion snížením diurézy plodu, předčasný uzávěr ductus arteriosus, ve 29 % způsobují nekrotizující enterokolitis.

Blokátory Ca kanálu blokují kanály kalciových iontů ve svalových buňkách, nejznámějším používaným zástupcem je nifedipin. Mezi vedlejšími účinky se uvádí vazodilatace, hypotenze, závratě, tachykardie, retence tekutin, porucha převodního systému v srdci. Kontraindikací k podání jsou hypotenze, srdeční insuficience, porucha uteroplacentárního průtoku. V České republice se blokátory kalciového kanálu k tokolýze nepoužívají.

Donátory oxidu dusnatého (nitroglycerin) – způsobuje relaxaci hladkého svalstva cév i dělohy, snižuje napětí svalové buňky, vytěsňuje intracelulární Ca⁺ ze svalové buňky. Způsobují hypotenzi. Rutinně se k tokolýze nepoužívá.

Antagonisté oxytocinu patří v současnosti mezi neúčinnější tokolytika s minimálními vedlejšími účinky na matku. Jedná se o analoga oxytocinu, váže receptory pro oxytocin na membránách myocytů, inhibuje uvolňování Ca⁺ ze sarkoplazmatického retikula a redukuje kontraktilitu svalové buňky. Je možno je použít u matek s kardiopatií, poruchami srdečního rytmu, diabetiček, pacientek s poruchou štítné žlázy apod. Vzácně se vyskytují nežádoucí účinky - hypotenze, nespavost, alergie, pruritus.

V posledních letech dochází k renesanci *gestagenů* – modifikují účinky estrogenů na cílové tkáni, endometriu a svalovou buňku. Dochází k vazbě na intracelulárně umístěné specifické receptory. Snižují počet estrogenových receptorů a tím snižují děložní aktivitu. Nelze je použít jako tokolytikum v akutní fázi předčasného porodu, spíše preventivně v substituční terapii (4).

Kortikoidy

Profylaktické podávání kortikoidů při hrozícím předčasném porodu mezi 24. a 34. gestačním týdnem se stalo standardní součástí léčby. U pacientek s DM monitorujeme hladinu cukru v krvi. Při eventuálních známkách jakéhokoliv distresu plodu je třeba profylaktické podání kortikoidů pečlivě uvážit. U pacientek s pravidelnými kontrakcemi a pokročilým vaginálním nálezem nemá profylaktické podávání kortikoidů význam. V současnosti se při terapii hrozícího předčasného porodu opakovaně podávání kortikoidů nedoporučuje. Jinou variantou zvýšení plicního surfaktantu je podání aminofylinu nebo ambroxolu.

Hrozící předčasný porod

Partus praematurus imminens je jednou z nejčastějších diagnóz, se kterými se setkáváme v našich prenatalních rizikových poradnách i na odděleních pro riziková těhotenství.

Ženy se symptomatikou hrozícího předčasného porodu jsou často hospitalizovány na pracovištích s neonatologickou intenzivní jednotkou, je aplikována tokolytická

léčba k prevenci předčasného porodu a kortikosteroidy pro urychlené zrání plic plodu. U většiny žen (téměř 80%), které přijdou na porodní sál s bolestivými a pravidelnými děložními kontrakcemi mezi 24.–36. týdnem, se ve skutečnosti nejedná o předčasný porod a tyto ženy v horizontu týdne neporodí.

V randomizovaných studiích se ukázalo, že tokolytika jsou schopna prolongace gravidity o cca 7 dní, ale nesníží signifikantně incidenci předčasných porodů. Navíc cílem tokolytické léčby je prodloužit graviditu o několik dní, aby bylo možné dokončit terapii kortikosteroidy, ale ne provádět prevenci předčasného porodu jako takovou. V současnosti lze považovat za prokázané, že riziko předčasného porodu do 7 dnů od vyhledání lékařské péče pro kontrakce, je nepřímo úměrné délce hrdla děložního.

Hranice, kdy lze pomocí cervikometrie odlišit skutečný předčasný porod od „falešného“, je u jednočetných gravidit 15 mm, u vícečetných 25 mm. Hospitalizace a aplikace tokolytik by proto měla být určena jen pro ženy, které jsou skutečně ohroženy předčasným porodem. Ultrasonografické vyšetření hrdla děložního při příjmu by mělo být rozhodující. Je-li délka hrdla větší než 15, resp. 25 mm, je riziko předčasného porodu v následujících dnech nižší než 1 %.

Jinou metodou stanovení rizika předčasného porodu ve světě hojně užívanou je stanovení cervikovaginálního fetálního fibronektinu. Ze skupiny žen s pozitivním fibronektivním testem skončí předčasným porodem asi 25 %. U negativního testu se vyskytuje předčasný porod asi v 1 procentu. V České republice však nejsou v současné době dostupné jednoduché testery k vyšetření fetálního fibronektinu (2).

Závěr

Předčasný porod nezralého novorozence představuje závažný perinatologický problém. Incidenci předčasných porodů se nedaří příliš snižovat i přes výrazný rozvoj diagnostických i terapeutických postupů. Příčin předčasného porodu je celá řada a velká část z nich je odvratitelná.

Důležité je včasné zjištění všech rizikových faktorů a intenzivní péče o rizikové těhotenství. V současnosti je ve světě užíváno široké spektrum tokolytik, značná část z nich má však závažné nežádoucí účinky. Pozornost se obrací k antagonistům oxytocinu, jež patří v současnosti mezi nejúčinnější tokolytika s minimálními vedlejšími účinky na matku. Na druhou stranu se setkáváme s poměrně velkou skupinou žen, které jsou hospitalizovány s dg. partus praematurus imminens před 37. týdnem gravidity, ale o předčasný porod se nejedná. K rozlišení skutečného předčasného porodu nám mohou dopomoci moderní vyšetřovací metody - rutinní vyšetření cervikometrie a stanovení cervikovaginálního fetálního fibronektinu.

Literatura

1. Bakketieg LS, Hoffman HJ. Epidemiology of preterm birth: Results of a longitudinal study. Preterm labor. England Butterworths. London 1981
2. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaidis KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:549-54.
3. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: the value of nonstandard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *NICHD MFM. Am J Public Health* 1998;88(2):233-8
4. Higby K, Xenakis EM, Pauerstein CJ. Do tocolytics agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(4):1256-9
5. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. *National Institute of Child Health and Human Development. Am J Obstet Gynecol* 1998;178(5):1035-40