



Etiopatogeneza oraz przyczyny porodu przedwczesnego



**Prof. nadzw. dr hab. n. med.
Jarosław Kalinka**

Kierownik Kliniki Perinatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
Ordynator Oddziału Perinatologii i Bloku
Porodowego, Szpital im. M. Pirogowa
94-029 Łódź, ul. Wileńska 37



Dr n. med. Adam Bitner

Klinika Perinatologii,
I Katedra Ginekologii i Położnictwa,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
94-029 Łódź, ul. Wileńska 37
Zainteresowania zawodowe:
etiopatogeneza, diagnostyka oraz
postępowanie terapeutyczne
w porodzie przedwczesnym.
Zainteresowania pozazawodowe:
narciarstwo, szachy

Poród przedwczesny (*preterm delivery* – PTD) jest to poród między 22. a 37. tygodniem trwania ciąży [1, 2]. Częstość występowania porodu przedwczesnego na świecie waha się od 5% do 18% [3]. W Polsce problem ten dotyczy około 7% pacjentek [4]. Istnieją trzy zasadnicze grupy przyczyn, mogące prowadzić do przedwczesnego zakończenia ciąży. Po pierwsze u ciężarnej może pojawić się samoistna czynność skurczowa mięśnia macicy, prowadząca do urodzenia wcześniaka (samoistny poród przedwczesny, stanowiący około 50% przyczyn PTD). Po drugie, do PTD może dojść w następstwie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych przed terminem (*preterm premature rupture of membranes* PPRM). Taka sytuacja ma miejsce w około 20% przypadków. Trzecią możliwością jest przedwczesne zakończenie ciąży, ze wskazań medycznych. W tej sytuacji decyzję o porodzie przed 37. tygodniem trwania ciąży podejmuje lekarz z uwagi na wysokie ryzyko powikłań matczynych lub płodowych w przypadku dalszego kontynuowania ciąży. Jest to tak zwany jatrogeny poród przedwczesny i stanowi od około 20% PTDs.

Etiopatogeneza porodu przedwczesnego

Aktualnie panuje pogląd, że zarówno w porodzie po 37. tygodniu trwania ciąży, jak i w porodzie przedwczesnym mają miejsce te same zjawiska kliniczne, a mianowicie dochodzi do wystąpienia czynności skurczowej mięśnia macicy, skracania i rozwierania szyjki macicy oraz pęknięcia błon płodowych [5]. Procesy te reprezentują „wspólną drogę porodu” (*common pathway of labor*). Różnica między porodem w terminie a porodem przedwczesnym polega na tym, że w przypadku porodu po 37. tygodniu trwania ciąży mechanizm wspólnej drogi jest aktywowany fizjologicznie, natomiast w przypadku PTD jeden lub więcej elementów wspólnej drogi porodu jest aktywowany przez procesy chorobowe.

Do wyzwolenia czynności skurczowej mięśnia macicy dochodzi w wyniku zaburzenia równowagi między przekazywanymi sygnałami przeciwzapalnymi i prozapalnymi na korzyść sygnałów prozapalnych [6]. W procesie tym biorą udział m. in. cytokiny (IL-1, IL-6, IL-8) oraz białka związane ze skurczami (*contraction associated proteins* – CAPs) takie jak receptor oksytocynowy, koneksyna 43 oraz receptor prostaglandynowy. Progesteron ma zdolność utrzymywania mięśnia macicy w stanie niepobudzonym ze względu na hamowanie ekspresji tych genów. Zwiększona ekspresja rodziny mikroRNA-200 (miR-200) w terminie okołoporodowym może spowodować katabolizm progesteronu oraz zwiększenie ekspresji w/w genów, przyczyniając się do wyzwolenia czynności skurczowej mięśnia macicy.

Dojrzewanie szyjki macicy, przygotowujące ją do rozwierania, jest wynikiem zmian w białkach macierzy pozakomórkowej szyjki macicy związanych z utratą połączeń między kolagenem, wzrostem zawartości glikozaminoglikanów, a także zmianą bariery nabłonkowej [7]. Zmiany te, będące efektem działania między innymi metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (*matrix metalloproteinases* – MMPs) powodują zmiany konsystencji szyjki macicy oraz jej następowe rozwieranie.

Ostatni element „wspólnej drogi” jest związany z aktywacją błon płodowych, mogącą prowadzić do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych przed terminem. Jest on związany m. in. ze wzrostem ekspresji cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1) oraz proteaz (MMP-8, MMP-9), prowadzących do rozpadu elementów macierzy pozakomórkowej takich jak fibronektyna, co w efekcie przyczynia się do oddzielenia doczesnej od kosmówki, a następnie do pęknięcia błon płodowych [8].

Przyczyny samoistnego porodu przedwczesnego oraz porodu przedwczesnego w następstwie przedwczesnego odplywania wód płodowych przed terminem

Do samoistnego porodu przedwczesnego oraz porodu przedwczesnego w następstwie pPROM dochodzi w następstwie niefizjologicznej aktywacji wspólnej drogi porodu. Poniżej wymieniono, a następnie szczegółowo omówiono, sugerowane przyczyny mogące doprowadzić do porodu przedwczesnego:

- infekcję wewnątrzmaciczną
- niedokrwienie maciczno-łożyskowe,
- nadmierne rozciągnięcie macicy,
- nieprawidłową reakcję na „allogeniczny przeszczep”,
- reakcję alergiczną,
- krótką szyjkę macicy,
- zaburzenia endokrynologiczne [9].

Spośród wymienionych powyżej czynników związek przyczynowy z porodem przedwczesnym wykazano tylko dla infekcji wewnątrzmacicznej. Sugerowany udział innych przyczyn bazuje na wykazanym związku ze wzrostem ryzyka PTB w badaniach histopatologicznych, epidemiologicznych lub eksperymentalnych. Nie można wykluczyć istnienia innych, dotychczas nieopisanych mechanizmów.

Infekcje

Uważa się, że infekcje wewnątrzmaciczne są główną przyczyną porodu przedwczesnego. Badania mikrobiologiczne wskazują, że mogą one być odpowiedzialne za 25-40% PTB. Istnieje szereg pośrednich dowodów sugerujących wpływ infekcji na skrócenie czasu trwania ciąży. Wśród tych dowodów wymienia się:

- fakt, że infekcja wewnątrzmaciczna lub systemowe podawanie produktów bakteryjnych ciężarnym zwierzętom prowadzi do PTB;
- zwiększenie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego w przypadku zachorowania na choroby niedotyczące

macicy na przykład: malarię, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie płuc, choroby przyzębia;

- związek subklinicznych infekcji wewnątrzmacicznych z występowaniem porodu przedwczesnego;
- zmniejszenie ryzyka PTB po leczeniu bezobjawowego bakteriomoczu.

U kobiet rodzących przedwcześnie organizmami najczęściej stwierdzanymi w płynie owodniowym są: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* oraz *Fusobacterium* [10]. Mikroorganizmy mogą wnikać do jamy owodni na drodze infekcji wstępującej z pochwy i z szyjki macicy, poprzez łożysko z krwi matki, poprzez jajowody z jamy otrzewnej, a także podczas zabiegów medycznych, np. amniopunkcji. Wniknięcie mikroorganizmów do jamy owodni powoduje aktywację receptorów z rodziny TLR (*Toll-like receptors*), między innymi receptora TLR-4, odpowiedzialnego za rozpoznawanie lipopolisacharydu obecnego w błonie komórkowej bakterii Gram-ujemnych. Połączenie receptora TLR z ligandem powoduje aktywację czynnika jądrowego kappa beta (*Nuclear factor* κ B-NF- κ B), a to z kolei prowadzi do uwolnienia przez makrofagi obecne w tkankach maczynych, płodowych i łożyskowych szeregu mediatorów reakcji zapalnych, w tym wielu cytokin m.in. IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-16, IL-18 i TNF- α . Cytokiny te mają zdolność stymulacji produkcji prostaglandyn przez owodnię, kosmówkę i doczesną, co w efekcie prowadzi do wyzwolenia czynności skurczowej macicy i wystąpienia porodu przedwczesnego.

Analizując udział czynników infekcyjnych w wywoływaniu porodu przedwczesnego, należy wspomnieć o bakteryjnej waginozie (BV - *bacterial vaginosis*). BV jest stanem, w którym dochodzi do zmian w mikroflorze pochwy. Pateczki kwasu mlekowego (*Lactobacillus acidophilus*), będące podstawowym gatunkiem fizjologicznej flory bakteryjnej pochwy w przypadku BV są wypierane przez mieszaną bakteryjną florę beztlenową. Uważa się, że za BV odpowiadają głównie bakterie: *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* i *Prevotella* [11]. BV może przebiegać bezobjawowo, czasami występują mleczno-szare, homogenne upławy o rybiym zapachu, brak jest natomiast objawów zapalenia – zaczerwienienia, dolegliwości bólowych, świądu czy dyspareunii. Obecnie standardem w diagnostyce BV jest mikroskopowa ocena morfotypów bakteryjnych w preparacie barwionym metodą Grama pod 1000-krotnym powiększeniem. Wśród ciężarnych BV wykrywa się u 9-41% badanych, zwykle u około 20% populacji [12]. Daskalakis i wsp. wykazali ponaddwukrotny wzrost ryzyka porodu przedwczesnego u ciężarnych z BV [RR -2,19; CI:1,21-3,98] [13].

Niedokrwienie maciczno-łożyskowe

Zaburzenia naczyniowe dotyczące łożyska mogą być przyczyną przedwczesnego zakończenia ciąży. Nieprawidłowości mogą polegać na zaburzeniu procesu fizjologicznego przekształcania tętnic spiralnych w naczynia niskooporowe, zmianach miażdżycowych i zakrzepowych tętnic spiralnych oraz na kombinacji w/w zaburzeń [20]. Matczyne zaburzenia naczyniowe mogą prowadzić do wystąpienia przedwczesnej czynności skurczowej macicy w wyniku niedokrwienia maciczno-łożys-

kowego. W badaniach mających na celu wywołanie u zwierząt eksperymentalnego stanu przedzręczawkowego na skutek przewlekłego niedotlenienia wywołanego ograniczeniem przepływu krwi przez aortę wykazano, że powstałe w efekcie niedotlenienie macicy zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego [14]. Arias i wsp. zaobserwowali zmiany naczyniowe w naczyniach doczesnej u 34% kobiet z samoistną przedwczesną czynnością skurczową mięśnia macicy i z zachowanymi błonami płodowymi [OR=3,8; 95% CI:1,3-11,1] oraz u 35% kobiet z pPROM [OR=4,0; 95% CI:1,5-10,8] [15]. Podobne zmiany autorzy stwierdzili tylko u 12% kobiet rodzących o czasie. Mimo w/w pośrednich dowodów dokładny mechanizm wywołania przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy przez niedokrwienie maciczno-łożyskowe nie jest znany. Postuluje się udział lokalnego układu renina-angiotensyna obecnego w błonach płodowych [16]. Wykazano, że niedokrwienie macicy zwiększa lokalną produkcję reniny, prowadząc do większej produkcji angiotensyny II. Angiotensyna II może powodować czynność skurczową mięśnia macicy bezpośrednio lub przez zwiększenie wyrzutu prostaglandyn. Dodatkowo, w przypadku ciężkiego niedokrwienia macicy, prowadzącego do martwicy doczesnej i krwotoku może dochodzić do aktywacji „wspólnej drogi porodu” przez trombinę. Elovitz i wsp. w badaniach przeprowadzonych na ciężarnych szczurach wykazali, że domaciczne podanie pełnej krwi stymulowało czynność skurczową macicy, w sposób zależny od dawki [17]. Co ciekawe, podawanie heparynizowanej krwi (heparyna blokuje powstawanie trombin) nie wywoływało takiego efektu.

Nadmierne rozciągnięcie macicy

W licznych badaniach wykazano, że kobiety z ciążą wielopłodową oraz wielowodziem cechują się zwiększonym ryzykiem porodu. Ponad 50% bliźniąt rodzi się przed 37. tygodniem ciąży. Średni czas trwania ciąży bliźniaczej, trójacznej i czworacznej wynosi odpowiednio 35, 32 i 29 tygodni. Mimo wzrostu płodu i łożyska w trakcie trwania fizjologicznej ciąży ciśnienie wewnątrzmaciczne pozostaje względnie stałe. Jest to wywołane postępującą relaksacją miometrium pod wpływem progesteronu i endogennych czynników relaksujących wydzielanych przez miometrium m.in.: takich jak tlenek azotu. Nadmierne rozciągnięcie macicy może jednak prowadzić do przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy, uwolnienia prostaglandyn oraz zwiększenia liczby receptorów oksytocyny, prowadząc w efekcie do porodu przedwczesnego [18].

Nieprawidłowa reakcja na „allogeniczny przeszczep”

Jednostka płodowo-łożyskowa jest uważana za najbardziej udany „przeszczep” w naturze. Część immunologów uważa, że nieprawidłowości w rozpoznawaniu i przystosowaniu do obcego antygenowo płodu mogą być odpowiedzialne za nawracające straty ciąż, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania i stan przedzręczawkowy. Uważa się, że zapalenie kosmków łożyska o nieznannej etiologii (*placental villitis of unknown etiology* – VUE) może być wyrazem procesów immunologicznych prowadzących do odrzucenia łożyska [19]. Wydaje się, że obecność zmian o charakterze VUC u części kobiet, które urodziły w wyniku przedwczesnej czynności

skurczowej mięśnia macicy, dostarcza pośrednich dowodów na udział procesów immunologicznych w patomechanizmie porodu przedwczesnego.

Reakcje alergiczne

Na podstawie obecności eozynofili w płynie owodniowym u części kobiet z przedwczesną czynnością skurczową mięśnia macicy i z alergią w wywiadzie zaproponowano możliwy udział reakcji alergicznych w patomechanizmie zespołu porodu przedwczesnego. Obserwację tę wydaje się potwierdzać fakt, że niektóre produkty degranulacji komórek tucznych (np. histamina i prostaglandyny) mają zdolność wywołania czynności skurczowej mięśnia macicy [20]. W pojedynczych publikacjach przedstawiono dowody tych zależności. Bytautiene i wsp. wykazali, że podawanie białka jaj uczulonym świnkom morskim może przyczynić się do przedwczesnego zakończenia ciąży, czego nie obserwuje się u świnek morskich leczonych antagonistami receptora H1 lub lekami stabilizującymi komórki tuczne [21].

Krótką szyjką macicy

Za prawidłową długość szyjki macicy uważa się długość powyżej 25 mm w 24. tygodniu trwania ciąży (wartość ta stanowi 10. percentyl w tym tygodniu ciąży) [22]. Fizjologicznie w trakcie trwania ciąży długość szyjki macicy zmniejsza się. Ocena jej długości w przewidywaniu PTB po 30. tygodniu trwania ciąży wydaje się nieuzasadniona. Stwierdzenie długości szyjki macicy poniżej 25 mm w 24. tygodniu trwania ciąży jest związane ze zwiększonym ryzykiem PTB zarówno w ciążach niskiego, jak i wysokiego ryzyka. Oczywisty jest fakt, że skrócenie szyjki macicy poprzedza wystąpienie każdego porodu przedwczesnego. Do skrócenia szyjki macicy może dochodzić w wyniku działania wielu różnych mechanizmów.

Przyczyny występowania krótkiej szyjki macicy:

- ograniczenie działania progesteronu,
- wrodzona krótka szyjka,
- chirurgiczne operacje szyjki macicy,
- infekcja wewnątrzmaciczna,
- niewydolność szyjki macicy,
- poród przedwczesny w wywiadzie,
- wiek matki poniżej 20 lat i powyżej 35 lat,
- mała masa ciała BMI < 19,8 kg/m²,
- rasa (Afroamerykanie).

Jeszcze kilka lat temu krótka szyjka macicy była utożsamiana z niewydolnością cieśniowo-szyjkowo (NCS). Aktualnie wiadomo, że krótka szyjka macicy jest pojęciem znacznie szerszym niż NCS. Niewydolność cieśniowo-szyjkowa może być rozpoznana wyłącznie na podstawie wywiadu. Jest ona definiowana jako powtarzające się ukończenie ciąży w II lub na początku III trymestru ciąży, w wyniku bezbolesnego rozwierania się szyjki macicy, pęknięcia lub pojawienia się w kanale szyjki macicy błon płodowych. Może dotyczyć od 0,1 do 1,8% ciąż. Wśród głównych przyczyn występowania niewydolności szyjkowo-cieśniowej wymienia się: zaburzenia wrodzone (*hipoplazja szyjki macicy, ekspozycja in utero na*

dietylostilbestrol – DES), uraz szyjki (konizacja, powtarzane zabiegi rozszerzania szyjki macicy) oraz zaburzenia czynnościowe, np. w ciąży wielopłodowej. NCS stanowi jedną z przyczyn krótkiej szyjki macicy.

Zaburzenia hormonalne

Progesteron jest kluczowym hormonem niezbędnym do utrzymania ciąży [23]. Wywiera wpływ na wszystkie elementy „wspólnej drogi” porodu. W szczególności hamuje czynność skurczową mięśnia macicy, hamuje dojrzewanie szyjki macicy, obniża produkcję cytokin przez kosmówkę i owodnię. Podanie antagonistów receptora progesteronowego (np. ZK98299 – onapristonu) ciężarnym małpom powoduje terminację ciąży u 60% badanych zwierząt, natomiast u pozostałych ciąża nie rozwija się prawidłowo [24].

Postulowany jest również udział kortykoliberyny (CRH – *corticotropin-releasing hormone*) w regulacji czasu trwania ciąży. Kortykoliberyna o budowie identycznej z CRH podwzgórzowym jest produkowana w trofoblaście, błonach płodowych i doczesnej. Jej wydzielanie w trakcie ciąży systematycznie wzrasta, począwszy od 16. tygodnia ciąży, aż do osiągnięcia szczytu w okresie okołoporodowym. Wydaje się, że produkowane przez łożysko CRH pełni kluczową rolę w regulacji czasu trwania ciąży i początku porodu. Wykazano, że podniesione we wczesnej ciąży (około 16-20. tygodnia) stężenie pochodzącego z łożyska CRH jest związane ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego.

Przyczyny jatrogenego porodu przedwczesnego

Główne płodowe i matczyne wskazania do wcześniejszego ukończenia ciąży przedstawiono poniżej.

Płodowe wskazania do zakończenia ciąży przed 37. tygodniem trwania [25]:

- poważne wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR),
- cechy zagrożenia niedotlenieniem płodu,
- postępująca niedokrwistość płodu w przebiegu alloimmunizacji płodu lub infekcji mimo zastosowania transfuzji doplodowych lub gdy ich wykonanie natrafia na trudności,
- niepoddający się leczeniu nieimmunologiczny obrzęk płodu (NIH),
- brak możliwości leczenia wewnątrzmacicznego wady prowadzącej do destrukcji narządów (np. wady zaporowe układu moczowego).

Matczyne wskazania do zakończenia ciąży przed 37. tygodniem trwania [25]:

- niepoddająca się leczeniu choroba nadciśnieniowa,
- choroby metaboliczne, głównie cukrzyca,
- choroby nerek, głównie niewydolność nerek z wysokimi poziomami mocznika i kreatyniny oraz zespół nerczycowy z dużą utratą białka,

- choroby serca,
- choroby naczyń,
- zaburzenia koagulologiczne o typie nadkrzepliwości,
- stan po przeszczepie narządu,
- ciężkie choroby infekcyjne, zwłaszcza posocznica,
- nowotwory złośliwe.

Piśmiennictwo

[1] Załącznik nr 1 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. (poz. 1697) w sprawie rodzajów i zakresu dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania.

[2] Iams J.D., Romero R., Creasy R.K. [2009] *Preterm Labor and Birth*. [W:] *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, red. Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., Saunders Elsevier, Philadelphia.

[3] Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., Adler A., Vera Garcia C., Rohde S., Say L., Lawn J. E. [2012] *National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications*. *Lancet* 379: 2162-72.

[4] Główny Urząd Statystyczny, *Rocznik Demograficzny*, Warszawa, 2013 r.

[5] Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. [2014] *Preterm labor: one syndrome, many causes*. *Science* 345(6198): 760-5.

[6] Renthal N.E., Williams K.C., Mendelson C.R. [2013] *MicroRNAs – mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour*. *Nat. Rev. Endocrinol.* 9(7): 391-401.

[7] Mahendroo M. [2012] *Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model*. *Reproduction*, Apr. 143(4): 429-38.

[8] Menon R., Fortunato S.J. [2007] *Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes*. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 21(3): 467-78.

[9] Romero R., Espinoza J., Kusanovic J.P., Gotsch F., Hassan S., Erez O., Chaiworapongsa T., Mazor M. [2006] *The preterm parturition syndrome*. *BJOG.* 113 Suppl 3: 17-42.

[10] Romero R., Sirtori M., Oyarzun E., Avila C., Mazor M., Callahan R., Sabo V., Athanassiadis A. P., Hobbins J. C. [1989] *Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161(3): 817-24.

[11] Donati L., Di Vico A., Nucci M., Quagliozi L., Spagnuolo T., Labianca A., Bracaglia M., Ianniello F., Caruso A., Paradisi G. [2010] *Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy*. *Arch. Gynecol. Obstet.* 281(4): 589-600.

[12] Pawlaczek M., Stomko Z. [2005] *Bakteryjna waginoza*. W: *Profilaktyka w położnictwie, ginekologii i neonatologii* [red. Stomko Z., Drews K., Niemiec T.]. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Poznań

[13] Daskalakis G., Papapanagiotou A., Mesogitis S., Papantoniou N., Mavromatis K., Antsaklis A. [2006] *Bacterial vaginosis and group B streptococcal colonization and preterm delivery in a low-risk population*. *Fetal. Diagn. Ther.* 21(2): 172-6.

[14] Combs C.A., Katz M.A., Kitzmiller J.L., Brescia R.J. [1993] *Experimental preeclampsia produced by chronic constriction of the lower aorta: validation with longitudinal blood pressure measurements in conscious rhesus monkeys*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169(1): 215-23.

[15] Arias F., Rodriguez L., Rayne S.C., Kraus F.T. [1993] *Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168(2): 585-91.

[16] Poisner A.M. [1998] *The human placental renin-angiotensin system*. *Front. Neuroendocrinol.* 19(3): 232-52.

[17] Elowitz M.A., Saunders T., Ascher-Landsberg J., Phillippe M. [2000] *Effects of thrombin on myometrial contractions in vitro and in vivo*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183(4):799-804.

[18] Kloeck F.K., Jung H. [1973] *In vitro release of prostaglandins from the human myometrium under the influence of stretching*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115(8): 1066-9.

[19] Myerson D., Parkin R.K., Benirschke K., Tschetter C.N., Hyde S.R. [2006] *The pathogenesis of villitis of unknown etiology: analysis with a new conjoint immunohistochemistry - in situ hybridization procedure to identify specific maternal and fetal cells*. *Pediatr. Dev. Pathol.* 9(4): 257-65.

[20] Rudolph M.I., Bardisa L., Cruz M.A., Reinicke K. [1992] *Mast cells mediators evoke contractility and potentiate each other in mouse uterine horns*. *Gen. Pharmacol.* 23(5): 833-6.

[21] Bytautiene E., Romero R., Vedernikov Y.P., El-Zeky F., Saade G.R., Garfield R.E. [2004] *Induction of premature labor and delivery by allergic reaction and prevention by histamine H1 receptor antagonist*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191(4): 1356-61.

[22] Iams J.D., Goldenberg R.L., Meis P.J., Mercer B.M., Moawad A., Das A., Thom E., McNellis D., Copper R.L., Johnson F., Roberts J.M. [1996] *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery*. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N. Engl. J. Med.* 334(9): 567-72.

[23] Mesiano S. [2001] *Roles of estrogen and progesterone in human parturition*. *Front. Horm. Res.* 27:86-104.

[24] Puri C.P., Patil R.K., Elger W. A., Pongubala J.M. [1990] *Effects of progesterone antagonist ZK 98.299 on early pregnancy and foetal outcome in bonnet monkeys*. *Contraception* 41(2): 197-205.

[25] Preis K., Świątkowska-Freund M. [2006] *Poród przedwczesny ze wskazań medycznych – jatrogeny poród przedwczesny*. [W:] *Poród przedwczesny* [red. Bręborowicz G.H., Paszkowski T.]. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań .

W artykule wykorzystano fragmenty rozdziału *Poród przedwczesny* autorstwa Jarosław Kalinka, Adam Bitner umieszczonego w monografii *Położnictwo* pod redakcją naukową Grzegorza H. Bręborowicza, po uzyskaniu zgody Wydawnictwa Lekarskiego PZWL [zgoda z dnia 27.10.2014 – redaktor Stella Nowośnicka-Pawlitko].

