
EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS FOR PREMATURE BIRTH

Anna Mihaylova

Medical College, Medical University of Plovdiv, Bulgaria, annamihaylova@abv.bg

Nikoleta Parahuleva

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria, n_nikoleta1986@abv.bg

Elina Petkova-Gueorguieva

Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Bulgaria, elinapetkova@abv.bg

Stanislav Gueorguiev

Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Bulgaria, stanley_tm@abv.bg

Abstract: Premature birth is a significant medical, social and economic problem worldwide. In the 21st Century in developed countries, this problem accounts for over two thirds of neonatal deaths. In Bulgaria, statistics show that 10-12% of all pregnancies end with premature birth. Despite the number of studies in this field and the efforts made by obstetricians and gynecologists, the tendency to increase the number of preterm births has continued in the last decade. Its consequences are multiple complications who lead to a high neonatal mortality in the national and global world. Preterm birth is characterized by complex and vague etiology. A specific cause of premature birth can not be defined, but a set of risk factors is considered, divided into three main groups of etiological factors: socio-economic, medical-biological, and behavioral. Associated with preterm birth socio-economic and behavioral risk factors include poverty, unemployment, low education, poor prenatal care, harmful habits such as smoking, alcohol, drugs and other harmful substances, unhealthy family environment, severe and prolonged stress, excessive physical exercise (lifting weights), trauma (hits or violence), new pregnancies less than 6 months after previous birth, unhealthy diet and low mother BMI, etc. Essential for the preterm birth is also the medico - biological etiological factors. One of these is uterine enlargement, as the main reason for this may be the presence of: multiple pregnancies that occurred naturally or after using assisted reproductive technologies or polyhydramnios (increased amount of amniotic fluid). Other risk factors include: placenta previa, incorrect position of the fetus, myoma, uterine cervix malformations (including cerebrovascular insufficiency), preeclampsia, uterine contractions, acute infections during pregnancy (vaginal - chlamydia, trichomonas, mycoplasma, toxoplasmosis, bacterial vaginosis, viral rubella, cytomegalovirus, herpes, influenza, adenovirus infection, chronic diseases (hypertension, cardiovascular diseases, diseases of the lungs, liver or kidney anemia and etc.), genetic factors, previous premature birth, etc. These risk indicators are subject to detailed analysis in the work of a number of authors. To limit preterm births, a number of studies have been conducted to identify and identify the risk factors that are relevant to it. Identifying and recognizing their effects and impact leading to premature birth will significantly reduce the severe health, economic and social consequences as well as reduce the risk of neonatal death. In order to reduce the frequency of preterm births, adequate and specialized prenatal care is essential. They must be individually tailored for each particular case of pregnancy and take into account the complex of risk predispositions.

Keywords: premature birth, risk factors, health complications.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОТО РАЖДАНЕ

Анна Михайлова

Медицински Колеж, Медицински Университет Пловдив, България, annamihaylova@abv.bg

Николета Парохулева

Катедра по Акушерство и Гинекология, Медицински факултет, Медицински Университет Пловдив, България, n_nikoleta1986@abv.bg

Елина Петкова-Георгиева

Катедра Фармацевтични Науки, Фармацевтичен Факултет, Медицински Университет Пловдив, България, elinapetkova@abv.bg

Станислав ГеоргиевКатедра Фармацевтични Науки, Фармацевтичен Факултет, Медицински Университет Пловдив,
България, stanley_tm@abv.bg

Резюме: Преждевременното раждане е сигнификантен медицинско-социален и икономически проблем в световен мащаб. В 21 век в развитите страни този проблем е причина за над две трети от смъртните случаи в неонатологията. В България статистически данни доказват, че 10-12% от всички бременности завършват с преждеременно раждане. Въпреки редицата проучвания в тази насока и усилията, които се полагат от акушер-гинеколозите, през последното десетилетие тенденцията за нарастване броя на предтерминните раждания продължава. Последствията от него са множество усложнения водещи до висока неонатална смъртност в национален и световен план. Предтерминното раждане се характеризира с комплексна и неясна етиология. Не може да се дефинира конкретна причина за преждеременно раждане, но се разглежда съвкупност от повишаващи риска фактори, обособени в три основни групи етиологични фактори: социално-икономически, медико – биологични и поведенчески. Асоциираните с предтерминното раждане социално-икономически и поведенчески рискови фактори включват бедност, безработица, ниско образование, слаби пренатални грижи, вредни навици като тютюнопушене, приемане на алкохол, дрога и други вредни вещества, нездравословна семейна среда, силен и продължителен стрес, прекалено физическо натоварване на майката (вдигане на тежести), травма (удар или насилие), наличие на нова бременност при по-малко от 6 месеца след предходно раждане, нездравословен хранителен режим и нисък ИТМ на майката и др. От съществено значение за предтерминното раждане са и медико - биологичните етиологични фактори. Един от тях се явява преразтягането на матката, като основна причина за това може да бъде наличието на: многоплодна бременност, случила се по естествен начин или след използване на асистиран репродуктивни технологии или на полихидрамнион (повишено количество околоплодна течност). Други рискови фактори се явяват: плацентна превия, неправилно предлежание на плода, наличие на миоми, малформации на шийката на матката (включително истмико-цервикална недостатъчност), прееклампсия, маточни контракции, остри инфекции по време на бременността (вагинални – хламидии, трихомоназа, микоплазма, токсоплазма, бактериална вагиноза; вирусни- рубеола, цитомегаловирус, херпес, грип, аденовирусна инфекция, хронични заболявания (хипертония, сърдечно-съдови заболявания, заболявания на белите дробове, черния дроб или бъбреците анемия и др.), генетични фактори, предишно преждеременно раждане и др.

Тези рискови показатели са обект на подробен анализ в разработките на редица автори. За ограничаване случаите на предтерминно раждане се провеждат редица изследвания, в които се търсят и идентифицират рисковите фактори, корелиращи с него. Установяването и познаването на тяхното въздействие, водещо до преждеременно раждане ще намали значително тежките здравни, икономически и социални последствия, както и ще понижи риска от настъпване на неонатална смърт. За да се намали честотата на предтерминните раждания от изключително значение се явяват адекватните и специализирани пренатални грижи. Те трябва да са индивидуално съобразени и да се вземат под внимание комплекса от рискови предизпозиции за всеки конкретен случай на бременност.

Ключови думи : преждеременно раждане, рискови фактори, здравни усложнения.

ВЪВЕДЕНИЕ

Преждевременното раждане не е само медицински, но и тежък социално-икономически проблем. То е най-честата причина за неонатална смъртност в развитите страни [1,2,3,4], представлява 80% от всички смъртни случаи в света в неонатологията (над 1,1 милиона) [5,6] и повече от 30% от тези в Европа [7]. В Съединените щати към 2010 год. над 12% от всички раждания са недоносени, като се наблюдава увеличение с 30% от 1981год. до сега [8,9]. В Бразилия процентът е около 6,5% за 2006 год. и нараства, достигайки до 10,7% през 2011 г. [10].

Wlencowe Н. и колектив през 2010 год. класифицират 10-те държави в световен мащаб, в които има най-голям брой преждевременни раждания. Първо място заема Индия с 3 519 118 родени деца преди термина, което е 13,0% от живородените там. Китай се нарежда на второ място с около 1,2 милиона или 7,8% от недоносените деца в световен мащаб. Нигерия, Пакистан и Индонезия са съответно на III-то, IV-то и V-то място в подредбата с 5,2%, 5,0% и 4,5% от всички случаи на предтерминни раждания. В класацията са още Индонезия, САЩ, Бангладеш, Филипини, Демократична Република Конго, заемащи съответно от VI-та до IX-та позиция. На последно място е Бразилия с 279 256 недоносени, което представлява 9,2% от общо 3 022 823 живородени в страната. Авторите обобщават, че от общо 74.8 милиона раждания в класираните държави - 8,8 милиона (11,8%) са предтерминни [11,1].

В България статистически данни доказват, че 10-12% от всички бременности завършват с преждевременно раждане. Въпреки редицата проучвания в тази насока и усилията, които се полагат от акушер-гинеколозите, през последното десетилетие тенденцията за нарастване броя на предтерминните раждания продължава [12].

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ

За ограничаване случаите на предтерминно раждане се провеждат редица изследвания, в които се търсят и идентифицират рисковите фактори, корелиращи с него. Установяването и познаването на тяхното въздействие, водещо до преждевременно раждане ще намали значително тежките здравни, икономически и социални последици, както и ще понижи риска от настъпване на неонатална смърт.

В няколко държави от Централна и Източна Европа, в периода 2007-2009 г., Chander P Arora и сътрудници правят обстойно проучване, свързано с предтерминното раждане [13]. Изследвани са социално-икономически фактори като тютюнопушене, употреба на наркотици и болести по 46 показатели; проблеми и интервенции през съответната бременност по 27 показатели. Извършени са специализирани тестове и измервания, като вземане на проби от хорионните вѐси, използван е прогестерон - анализирани са 21 показателя. От общо 37 661 раждания, 90% са били в срок и 10% са недоносени. Средният процент на преждевременно раждане е 10.27%. Средната възраст на майки, с нормална продължителност на бременността е 28.54 ± 5.39 години, а тази на жени с предтерминно раждане е 29.30 ± 5.93 години. Chander P Arora и сътрудници установяват, че niskият индекс на телесна маса като предиктор за предтерминно раждане е установен в Чехия ($P < 0.0001$), Словакия ($P < 0.040$) и Украйна ($P < 0.001$). Анализът показва, че тютюнопушенето (продължителност на тютюнопушенето и настоящо пушене) има основно влияние върху честотата на недоносеност в 4 центъра – Чехия, Унгария (Budapest и Pecs) и Украйна ($p < 0.0001$ съответно за всеки център), като изключение от тази зависимост правят Румъния ($p = 0.230$) и Словакия ($p = 0.140$ за продължителността на тютюнопушенето и $p = 0.100$ за настоящи пушачи). Това е и предикторът, който показва най-голямо влияние върху предтерминното раждане от изследваните негативни фактори в проучването. Давността на диабета и наличието на диабет (вкл. гестационен) не се явяват предиктори в нито един център, с изключение на този в Pecs (Унгария) ($p = 0.000$ за давност на диабета). Хипертонията, като рисков фактор, е със сигнификантно въздействие върху преждевременното раждане само при данните от Словакия и Украйна ($p = 0.001$ съответно за всеки център). Установява се в 4 центъра, че наличието на прееклампсията (Унгария, Украйна и Словакия) съществено влияе върху продължителността на бременността. Употребата на хормонални медикаменти, например прогестерон е предиктор за предтерминно раждане в Чехия, Унгария (Budapest) и в Украйна. Анемията и приемът на медикаменти, съдържащи желязо, са установени като рискови фактори за предтерминно раждане в три от наблюдаваните центрове. Данните от изследването показват още, че в Украйна са отчетени най-много статистически значими предиктори за предтерминно раждане – 7 от 10-те изследвани. Изключение правят наличието на диабет, давността на диабета и ИТМ [14].

СЪЩНОСТ И ЕТИОЛОГИЯ НА ПРЕДТЕРМИННОТО РАЖДАНЕ

Предтерминно (недоносено, преждевременно) е раждане на жизнеспособен плод, с тегло под 2500g, преди настъпване на 37 г.с. от бременността [15,16,17,6,18]. Според телесната маса се определят следните степени на недоносеност: 1 степен: с маса от 2500g. до 2001g.; 2 степен: с маса от 2000g. до 1501g.; 3 степен: с маса от 1500g. до 1001g.; 4 степен: с маса от 1000g. до 501g.

При новородено с маса под 1500g, вероятността да екзитура скоро след раждането е 200 пъти по-голяма, отколкото при доносен плод [18].

Класификацията на недоносеност – според гестационната възраст и степента на зрялост на новороденото включва 4 степени: 1 степен: с по-малка възраст от 37г.с. – недоносеност; 2 степен: с по-малка възраст от 34г.с. – умерена недоносеност; 3 степен: с по-малка възраст от 32 г.с. – екстремална недоносеност; 4 степен: с по-малка възраст от 28 г.с. – критична недоносеност.

Характерни анатоомофизиологични особености на недоносения плод са: тегло от 500g до 2500g, дължина от 35-45см, вид на старец, намален мускулен тонус, неправилно и повърхностно дишане, тих плач (поради недоразвити, неразгънати бели дробове) суха, ливидна кожа, с намален тургор, прозрачност на кръвоносните съдове, отворена окципитална фонтанела, недоразвити нокти, незавършен *descensus testicularum* и др. [19].

Предтерминното раждане се характеризира с комплексна и неясна етиология [20,21,22,3,23,24,25,26]. Не може да се дефинира конкретна причина за преждевременно раждане, но се разглежда съвкупност от фактори, повишаващи риска, обособени в три основни групи етиологични фактори: социално-икономически, медико-биологични и поведенчески.

Асоциираните с предтерминното раждане социално-икономически и поведенчески рискови фактори включват бедност (нищета), безработица, ниско образование, слаби пренатални грижи, вредни навици (вкл. тютюнопушене, приемане на алкохол, дрога и други вредни вещества) [27,28,29,30,31,32], нездравословна семейна среда, силен и продължителен стрес [33,34,35,36,37,38,11], прекалено физическо натоварване на майката (вдигане на тежести), травма (удар или насилие) [39,40,41], наличие на нова бременност при по-малко от 6 месеца след предходно раждане, нездравословен хранителен режим и нисък ИТМ на майката [42,43,44,45,46,47,31,48] и др. По отношение възрастта на майката като рискова предиспозиция за предтерминно раждане, съществуват дискусии в научните среди. Според Martius J. R и колектив и Goldenberg R. и сътрудници, възрастта преди 18г. и след 35г. е най-висок риск за преждевременно раждане, а според Иванов Ст. и Astolfi P. и колектив, това е възрастта преди 15г. и след 40г. [2,49,50,18].

Findley J. и сътрудници анализират в свое проучване рисковите фактори за преждевременното раждане. Изследвани са предикторите тютюнопушене, дължина на шийката на матката (нормална или скъсена) и индекс на телесна маса - ИТМ (нисък или висок). Авторите установяват, че най-малък процент за предтерминно раждане - 0,5% се наблюдава при жените, които не са пушачи, имат нормална дължина на шийката на матката и са с висок ИТМ. Ако жената е пушач, процентът на преждевременно раждане е 1,6%. При непушач, къса шийка и висок ИТМ, процентът на предтерминно раждане достига 7,0% и ако ИТМ е нисък - 7,8%. Най-висок риск за предтерминно раждане се наблюдава при жени, употребяващи цигари, ако имат къс цервикс и нисък ИТМ – 17,1%. Това е с над 34 пъти по-висок процент от групата жени с измерен най-малък процент преждевременни раждания (0,5%). Анализът на данните показва, че тютюнопушенето е тясно свързано с предтерминното раждане. Смята се, че може да го предизвика чрез увеличаване на концентрацията на възпалителни медиатори в околоплодната течност, като активиращ тромбоцитите фактор [51].

Ако дължината на цервикса е по-малка от 30мм, рискът за преждевременно раждане нараства 12 пъти (OR=12, CI 4,86-29,42, p=0,001). При дължина на цервикса в граници между 30-34мм, рискът се увеличава с 3,6 пъти (OR=3,6, CI 1,48-8,84, p=0,005). Жени, които са интензивни пушачи и употребяват повече от 10 цигари на ден, показват OR=2,3 пъти по-висок риск (CI 1,08-4,78, p=0,030) в сравнение с тези, които пушат под 10 цигари дневно. При ИТМ <30 се удвоява рискът за предтерминно раждане (OR=2,3, CI 1,07-4,77, p = 0,034) [51].

От съществено значение за предтерминното раждане са и медико-биологичните етиологични фактори. Един от тях се явява прерастягането на матката, като основна причина за това може да бъде наличието на: многоплодна бременност, случила се по естествен начин или след използване на асистиран репродуктивни технологии [52,53,54,55,56] или на полихидрамнион (повишено количество околоплодна течност) [51,57]. Други рискови фактори се явяват: плацента превия [58,59], неправилно предлежание на плода, наличие на миоми, малформации на шийката на матката (включително истмико-цервикална недостатъчност) [51,60], прееклампсия [61], маточни контракции, остри инфекции по време на бременността (вагинални – хламидии, трихомоназа, микоплазма, токсоплазмоза, бактериална вагиноза; хронични заболявания (хипертония, сърдечно-съдови заболявания, заболявания на белите дробове, черния дроб или бъбреците анемия и др.) [62,63,64], генетични фактори [65, 66], предишно преждевременно раждане [67] и др.

Установява се, че увеличеното количество амниотична течност оказва влияние върху продължителността на бременността. В свое изследване Manu A. и колеги, наблюдават зависимостта между преждевременното раждане и наличие то на полихидрамнион. Резултатите са следните: от 275 жени 52 (18,9%) са родили преди термина. От тях 37 спадат към леки случаи на полихидрамнион, което е 18,5% от общо 199 жени в тази категория. От общо 55 жени с умерен полихидрамнион 12 (21,8%) са преждевременно родили. И от общо 21 (14,3%) с тежък – 3 са с по-кратка бременност [68]. Нормално матката е стерилна, но всеки възпалителен процес прави стените ѝ непълноценни и води до невъзможност да се задържи плода до термина, затова бременността продължава до тогава докато маточните стени могат да се разтягат, като след това организмът се опитва да се избави от плода.

При въздействието на определени ендогенни фактори, се иницира патологична маточна активност преди термина и се отключва преждевременна родилна дейност. Тези показатели са: висок или нисък

окситоцин, простагландини, стимулатори на α -рецепторите на клетките на миометриума, повишена нервно-мускулна чувствителност и др. [69].

Съществуват и медицински показатели, при които се извършва принудително предтерминно родоразрешение. Такива са редица случаи когато е застрашен живота на майката и/или този на плода. Като напр.: тежки хронични заболявания на майката, прееклампсия, отлепянето на плацентата и др.

Последствията от предтерминното раждане включват редица медико-биологични и социално-икономични негативи. В проучванията на Petrou S. и сътрудници, се анализират комплекса от негативни аспекти от предтерминното раждане, съответно през първите 5 и последващо през 10-те години от живота на недоносени [70,71,72]. Авторите обобщават, че церебралната парализа е с по-висока честота при деца, родени преждевременно, отколкото при такива, родили се на термина. При първата група се наблюдават по-често и трайни усложнения от развили се респираторни заболявания и сензорни дефицити. Повишената заболяемост, свързана с предтерминното раждане засяга индивида и в по-късна възраст. Това води до съществени различно степенни физически нарушения, емоционално-психологични негативни последствия и значителни социално-икономически разходи, както за семейството, така и за обществото като цяло.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За да се намали честотата на предтерминните раждания от изключително значение се явяват адекватните и специализирани пренатални грижи. Те трябва да са индивидуално съобразени и да се вземат под внимание комплекса от рискови предизпозиции за всеки конкретен случай на бременност [73,74].

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, et al. (2012) National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analyses and implications. *Lancet* 379(9832): 2162–72.
- [2] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008). "Epidemiology and causes of preterm birth". *The Lancet* 371 (9606): 75–84.
- [3] Heaman M., Blanchard J., Gupton A., Moffatt M., Currie R., Paediatric and Perinatal Epidemiology, 19, Risk factors for spontaneous preterm birth among Aboriginal and non-Aboriginal women in Manitoba, 2005, 181–193
- [4] Heron M. Deaths: leading causes for 2008. *Natl Vital Stat Rep.* 2012; 60(6):1---94. <http://humrep.oxfordjournals.org/content/14/11/2891.full>
- [5] Born too soon: The global action report on preterm birth. In C. P. Howson, M. V. Kinney, J. E. Lawn, (Eds.), *Written report World Health Organization: Geneva.*
- [6] Steer P "The epidemiology of preterm labour". *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 112 (Suppl 1), 2005: 1–3.
- [7] EURO-PERISTAT Project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOAT. *European Perinatal Health Report. 2010 Accessed: April 1, 2015.*
- [8] Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ (2011) NCHS. Births: Preliminary data for 2010. *Natl*
- [9] Martin J, Hamilton B, Ventura S, Osterman M, Wilson E, Mathews T. Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep.* 2012; 61(1):1---72.
- [10] Brazilian Ministry of Health (2011) SINASC – National Information System on Live Births, 2013 Nov
- [11] AiQun Huang, Xi Jin, XiaoHong Liu, SuHong Gao, *Reproductive Health* 2015, 12:1, „A matched case-control study of preterm birth in one hospital in Beijing, China”, Publication date 5 January 2015
- [12] Сандева М., Е. Учицова „Честота и медико-социални аспекти на предтерминното раждане” , *Списание „Акушерство и гинекология”*, бр. 2,2016,27-33.
- [13] Ananth CV, Vintzileos AM (2006) Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 195(6): 1557–63.
- [14] Chander P Arora, Marian Kacerovsky, Balazs Zinner, Tibor Ertl, Iuliana Ceausu, Igor Rusnak, Serhiy Shurpyak, Meenu Sandhu, Calvin J Hobel, Daniel A Dumesic, Sandor G Vari. RECOOP for Common Mechanisms of Diseases. „Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European Centers”, *Croat Med J.* 2015;56:119-27
- [15] Preterm Labor and Birth: Condition Information". <http://www.nichd.nih.gov>. 03/11/2014. Retrieved 7 March 2015.
- [16] American College of Obstetricians and Gynecologists, *Women’s Health Care Physicians*, Copyright September 2015 by the American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015, pp: 1-3

-
- [17] Ng P., Ireland D., Keelan J., *Frontiers In Immunology*, „Drugs to block cytokine signaling for the prevention and treatment of inflammation-induced preterm birth”, 2015 Apr
- [18] Иванов Ст. III част. АКУШЕРСТВО: Учебник за студенти по медицина, София, 2014. 426 с, Патология на бременността. Предтерминно раждане: р 195-198
- [19] Аксенов А., Биянова И., Гачегов М., Гордеева О., Иванникова А., Мерзлова Н., Почивалов А., Соколова М., Узунова А., *Коллективная Научная Монография, Неонатология и педиатрия*, 108стр.
- [20] Baud O, Foix-L’Helias L, Kaminski M, et al: Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999 341:1190-1196
- [21] Culpepper L, Jack B. Psychosocial issues in pregnancy. *Primary Care* 1993; 20:599–619.
- [22] Goldenberg R, Gotlieb S. Social and psychological factors and pregnancy outcome. In: *Complications of Pregnancy: Medical, Surgical, Gynecologic, Psychosocial, and Perinatal*. Editors: Cherry S, Merkatz I. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991; pp. 80–96.
- [23] Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization* 1987; 65:663–737.
- [24] Lumley J. The epidemiology of preterm birth. *Bailliere’s Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1993; 7:477–498.
- [25] Sayres W., *American Family Physician*, „Preterm labor.”, 2010 Feb 15; Vol. 81 (4), pp. 477-84.
- [26] Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol*. 2010;34(6):408–15.
- [27] Agapitos E, Papadopoulou C, Kavantzias N, et al. The contribution of pathological examination of the placenta in the investigation of the causes of foetal mortality. *Archives d’anatomie et de cytologie pathologiques* 1996;44:5–11.
- [28] Dale M., Bakketeig L., Magnus P., *Annals Of Epidemiology*, „Alcohol consumption among first-time mothers and the risk of preterm birth: a cohort study”, 2015 Sep 30. Date of Electronic Publication: 2015 Sep
- [29] McDonald AD, Armstrong BG & Sloan M (1992): Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity. *Am. J. Public Health* 82, 87–90.
- [30] Parazzini F., Chatenoud L., Surace M., Tozzi L., Salerio B., Bettoni G., Benzi G., *European Journal Of Clinical Nutrition*, „**Moderate alcohol drinking and risk of preterm birth**”, 2003 Oct; Vol. 57 (10), pp. 1345-9.
- [31] Patra J., Bakker R., Irving H., Jaddoe V., Malini S., Rehm J., *An International Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, „Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses”, 2011, Nov; Vol. 118 (12), pp. 1411-21.
- [32] Wills R., *The Medical Journal Of Australia*, „Effect of smoking among Indigenous and non-Indigenous mothers on preterm birth and full-term low birthweight.”, 2008 Nov 3; Vol. 189 (9), pp. 490-4.
- [33] Alder J, Fink N, Bitzer J, Hosli I, Holzgreve W (2007) Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 20(3):189–209
- [34] Glynn LM, Schetter CD, Hobel CJ, Sandman CA (2008) Pattern of perceived stress and anxiety in pregnancy predicts preterm birth. *Health Psychol* 27(1):43–51
- [35] Goedhart G, Snijders AC, Hesselink AE, van Poppel MN, Bonsel GJ, Vrijkotte TG (2010) Maternal depressive symptoms in relation to perinatal mortality and morbidity: results from a large multiethnic cohort study. *Psychosom Med* 72(8):769–776
- [36] McDonald S., Kingston D., Bayrampour H., Dolan S., Tough S., *Archives Of Women's Mental Health*, „Cumulative psychosocial stress, coping resources, and preterm birth.”, 2014 Dec; Vol. 17 (6), pp. 559-68.
- [37] Ruiz RJ, Fullerton J, Dudley DJ (2003) The interrelationship of maternal stress, endocrine factors and inflammation on gestational length. *Obstet Gynecol Surv* 58(6):415–428
- [38] Seravalli L., Patterson F., Nelson D., *Journal Of Midwifery & Women's Health*, „Role of perceived stress in the occurrence of preterm labor and preterm birth among urban women”, 2014 Jul-Aug; Vol. 59 (4), pp. 374-9.
- [39] Liu S., Basso O., Kramer M., *American Journal Of Epidemiology*, „Association Between Unintentional Injury During Pregnancy and Excess Risk of Preterm Birth and Its Neonatal Sequelae”, 2015 Nov 1; Vol. 182 (9), pp. 750-8.
- [40] Rao D., Kumar S., Mohanraj R., Frey S., Manhart LE., L Kaysen D., *Social Psychiatry And Psychiatric Epidemiology [Soc Psychiatry Psychiatr*, „The impact of domestic violence and depressive symptoms on preterm birth in South India”, 2016 Jan 8.

- [41] Sanchez S., Alva A., Diez Chang G., Qiu C., Yanez D., Gelaye B., Williams M., *Maternal And Child Health Journal*, „Risk of spontaneous preterm birth in relation to maternal exposure to intimate partner violence during pregnancy in Peru”, 2013 Apr; Vol. 17 (3), pp. 485-92.
- [42] Bobiński R., Mikulska M., Mojska H., Ulman-Wodarz I., Sodowska P., *Ginekologia Polska*, „Assessment of the diet components of pregnant women as predictors of risk of preterm birth and born baby with low birth weight.”, 2015 Apr; Vol. 86 (4), pp. 292-9.
- [43] Carmichael SL, Abrams B. A critical review of the relationship between gestational weight gain and preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 89:865–873.
- [44] Cnattingius S., Villamor E., Johansson S., Edstedt Bonamy A., Persson M., Wikström A., Granath F., *Maternal obesity and risk of preterm deliver*, *JAMA*, 2013 Jun 12; Vol. 309 (22), pp. 2362-70.
- [45] Grieger J., Grzeskowiak L., Clifton V., *The Journal Of Nutrition*, „Preconception dietary patterns in human pregnancies are associated with preterm delivery”, 2014 Jul; Vol. 144 (7), pp. 1075-80.
- [46] Okubo H., Miyake Y., Tanaka K., Sasaki S., Hirota Y., *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, „Maternal total caffeine intake, mainly from Japanese and Chinese tea, during pregnancy was associated with risk of preterm birth: the Osaka Maternal and Child Health Study”, 2015 Apr; Vol. 35 (4), pp. 309-16.
- [47] Parker M., Ouyang F., Pearson C., Gillman M., Belfort M., Hong X., Wang G., Heffner L., Zuckerman B., Wang X., *BMC Pregnancy And Childbirth*, „Prepregnancy body mass index and risk of preterm birth: association heterogeneity by preterm subgroups”, 2014 Apr 30; Vol. 14, pp. 153.
- [48] Shaw G., Wise P., Mayo J., Carmichael S., Ley C., Lyell D., Shachar B., Melsop K., Phibbs C., Stevenson D., Parsonnet J., Gould J., *Paediatric And Perinatal Epidemiology*, „Maternal prepregnancy body mass index and risk of spontaneous preterm birth”, 2014 Jul; Vol. 28 (4), pp. 302-11.
- [49] Martius JA, Steck T, Oehler MK, Wulf KH (1998). "Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (<32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria". *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 80 (2): 183–189.
- [50] Pastolfi A. and Zonta L.A. „Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender” *Hum. Reprod.* (1999) 14 (11):2891-2894.
- [51] Findley J., Seybold D., Broce M., Yadav D., Calhoun B. *West Virginia Medical Journal*, “Transvaginal Cervical Length and Tobacco Use in Appalachian Women: Association with Increased Risk for Spontaneous Preterm Birth”, May/June 2015, 22- 29
- [52] What are the risk factors for preterm labor and birth?" 03/11/2014. Retrieved 7 March 2015.
- [53] A.T.Papageorghiou, K.Avgidou, V.Bakoulas, N.J.Sebire and K.H.Nicolaides. „Risks of miscarriage and early preterm birth in trichorionic triplet pregnancies with embryo reduction versus expectant management: new data and systematic review”, *Human Reproduction* Vol.21, No.7 pp. 1912–1917, Advance Access publication April 13, 2006.
- [54] Bladh M., Josefsson A., Carstensen J., Finnström O., Sydsjö G., *Twin Research And Human Genetics: The Official Journal Of The International Society For Twin Studies*, “Intergenerational Cohort Study of Preterm and Small-for-Gestational-Age Birth in Twins and Singletons”, 2015 Oct; Vol. 18 (5), pp. 581-90.
- [55] Dar S., Librach C., Gunby J., Bissonnette F., Cowan L., *Human Reproduction*, Oxford, England , „Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis.”, 2013 Apr; Vol. 28 (4), pp. 924-8.
- [56] Gardner, M. O., Goldenberg, R. L., Cliver, S. P., Tucker, J. M., Nelson, K. G., & Copper, R. L. (1995). The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*, 85,553–557.
- [57] Passini R., Cecatti J., Lajos G., Tedesco R., Nomura M., Dias T., Haddad S., Rehder P., Pacagnella R., Costa M., Sousa M., “Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP): Prevalence and Factors Associated with Spontaneous Preterm Birth” October 9, 2014, 1-12
- [58] Faye-Petersen O., *J Clin Pathol*, 2008, The placenta in preterm birth, 1261-1276
- [59] Iaye-Petersen O., *J Clin Pathol*, 2008, The placenta n preterm birth 1261-1275
- [60] Os M., Ven J., Kleinrouweler C., Pajkrt E., Miranda E., Wassenaer A., Porath M, Bossuyt P., Bloemenkamp K., Willekes C., Woiski M., Oudijk M., Bilardo K., Sikkema M., Duvekot J. Veersema D. Laudy J. Kuiper P. Groot C. Mol B. Haak M., *BMC Pregnancy Childbirth*, Preventing preterm birth with progesterone: costs and effects of screening low risk women with a singleton pregnancy for short cervical length, the Triple P study, 2011, pp. 77
- [61] Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1271–83.
- [62] Luke B. *Nutrition and prematurity. Prenatal and Neonatal Medicine* 1998; 3:32–34.

-
- [63] Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ. Maternal hematologic changes during pregnancy and the effect of iron status on preterm delivery in a West Los Angeles population. *A*
- [64] Yi S., Han Y., Ohrr H., *European Journal Of Clinical Nutrition*, “Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-agebirth in Korean women”, 2013 Apr; Vol. 67 (4), pp. 337-42.
- [65] Anum E., Springel E., Shriver M., Strauss J., *Pediatric Research*, “Genetic contributions to disparities in preterm birth.”, 2009 Jan; Vol. 65 (1), pp. 1-9.
- [66] DeFranco E, Teramo K, Muglia L. Genetic influences on preterm birth. *Semin Reprod Med* 2007;25:40–51.
- [67] Polyzos NP, Polyzos IP, Mauri D, Tzioras S, Tsappi M, et al. (2009) Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a meta-analysis of randomised trials. *Am J Obstet Gynecol* 200(3): 225–32.
- [68] Many A; Department of Obstetrics and Gynecology, Magee-Womens Research Institute, Magee-Womens Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, USA, Hill LM, Lazebnik N, Martin JG, The association between polyhydramnios and preterm delivery, 1995 Sep; Vol. 86 (3), pp. 389-91)
- [69] Мумджиев Хр., Чолакова М., Добрева А., Стоянова Н., Вангелов Ч., Отделение за новородени деца – Стара Загора, 2006-2008г. *Наука Пулмология* 4/2008, „Приложение на сурфактант при недоносени деца с респираторен дистрес” 165-169
- [70] Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M. The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics*. 2003;112:1290-7.
- [71] Petrou S, Sach T, Davidson L (2001) The long-term costs of preterm birth and low birth weight: results of a systematic review. *Child Care Health Dev* 27(2):97–115
- [72] Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG*. 2005;112:10-5.
- [73] Iams JD, Romero R, Culhane JF, et al. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008;371:164–75
- [74] Krueger PM, Scholl TO. Adequacy of prenatal care and pregnancy outcome. *Journal of the American Osteopathic Association* 2000; 100:485–492.