

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: Gynekologie a porodnictví

Využití imunitních markerů v managementu předčasného porodu

The use of immune markers in the management of preterm Birth

Disertační práce



MUDr. Vladimír Korečko

Školitel: Doc. MUDr. Zdeněk Novotný, CSc.

Plzeň, 2021

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: Gynekologie a porodnictví

Využití imunitních markerů v managementu předčasného porodu

The use of immune markers in the management of preterm Birth

Disertační práce



MUDr. Vladimír Korečko

Školitel: Doc. MUDr. Zdeněk Novotný, CSc.

Plzeň, 2021

1 Prohlášení o autorství

Dovoluji si předložit k posouzení a obhajobě disertační práci zpracovanou na závěr mého doktorandského studia na Lékařské Fakultě Univerzity Karlovy v Plzni.

Prohlašuji, že jsem se při psaní této práce čerpal pouze z dat získaných z vlastních prací a z citované použité literatury. Práci jsem vypracoval samostatně pod vedením školitele. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni dne 11.6.2021

MUDr. Vladimír Korečko

2 Poděkování

Velice rád bych touto cestou poděkoval svému školiteli, Doc. MUDr. Zdeňku Novotnému, CSc., za jeho odbornou pomoc a lidský přístup nejen během psaní této disertační práce, ale i během celého mého doktorandského studia a každodenní klinické praxe. Děkuji mu i za skvělou možnost věnovat se studiu a problematice perinatologie a fetu-maternální medicíny na jeho pracovišti.

Dále chci poděkovat svým kolegům z perinatologického týmu, MUDr. Jaroslavě Karbanové, PhD. a MUDr. Michalovi Kozerovskému, kteří mi pomáhali se sběrem a analýzou dat, aktivně se podíleli na operačních výkonech a účastnili se péče o naše pacientky.

Chci poděkovat kolegyním MUDr. Šárce Hadravské a MUDr. Magdaléně Dubové ze Šiklova patologického ústavu za ochotu a nadšení věnovat se perinatologické patologii a za výtečnou spolupráci v rámci histologického vyšetřování placent v rámci studie i mimo ní.

V závěru bych rád poděkoval i kolegům Doc. MUDr. Zdeňkovi Rušavému, PhD, MUDr. Janu Kostunovi, PhD a MUDr. Pavlu Vlasákovi za pomoc a cenné rady při psaní této disertační práce.

MUDr. Vladimír Korečko

3 Seznam použitých zkratk

- ACOG** – American College of Obstetricians and Gynecologists
- ACTH** – adrenocorticotropic hormone (adreno-kortikotropní hormon)
- ADHD** - attention deficit/hyperactivity disorder
- AMC** - amniocenteza
- ATP** – adenosintrifosfát
- Bakt.** - bakterie
- BCL2** – B cell lymphoma/leukemia 2 protein (anti-apoptotický faktor)
- BCS** – Bishop cervix score
- BPD** – bronchopulmonální dysplazie
- BV** - bakteriální vaginóza
- cAMP** – cyclic adenosine monophosphate (cyklický adenosinmonofosfát)
- CAP** – contraction associated proteins (proteiny spojené s kontrakcemi)
- cGMP** - cyclic guanosine monophosphate (cyklický guanosinmonofosfát)
- CLD** – chronic lung disease (chronická nemoc plic)
- CI** – confidence interval
- CNN1** – calponin1
- COX** - cyklooxygenáza
- CREB** - cAMP response element-binding protein
- CRH** – corticotropine releasing hormone (kortikoliberin)
- CRH-BP** – CRH binding protein (CRH vážící protein)
- CRP** – C-reaktivní protein
- CS** – cervix skóre
- CSF-2** – colony stimulating factor-2
- Cx43** – connexin43 (konexin43)
- DDS** – dolní děložní segment
- DHEA-S** – dehydroepiandrosteron sulfát
- DMO** – dětská mozková obrna
- DNA** – deoxyribonukleová kyselina
- ECM** – extracelulární matrix
- EGF** – epidermal growth factor
- ER** – estrogenový receptor

ERK – extracellular signal-regulated kinase (extracelulární signálově-regulovaná kináza)

ET-1 – endotelin-1

E2 – estradiol

E3 – estriol

FFN – fetální fibronectin

FGR – fetal growth restriction (růstová restrikce plodu)

FIGO – Mezinárodní federace gynekologů a porodníků

FIRS – fetal inflammatory response syndrom (syndrom fetální systémové zánětlivé odpovědi)

GAG – glykosaminoglykany

G-CSF – granulocyty stimulující faktor (granulocyte colony-stimulating factor)

GTP – guanosintrifosát

HPA – hypothalamus-pituitary-adrenal axis (hypothalamo-hypofyzární-nadledvinková osa)

HIF – hypoxia inducible factor (faktor indukovaný hypoxií)

HLA – human leukocyte antigen (hlavní histokompatibilní antigen)

HSD - hydroxysteroid dehydrogenáza

CHA - chorioamnitida

ICAM - intracelulární adhezivní molekula

IGF – insulin like growth factor (inzulinu podobný růstový faktor)

IGFBP – insulin like growth factor binding protein (IGF vážící protein)

IL – interleukinů

IVH – intraventrikulární hemorrhagie

KO – krevní obraz

Leu - leukocyty

MCP1 – monocyte chemoattractant protein 1

MIAC – microbial invasion of amniotic cavity

MLCK – myosin light chain kinase

MMP – matrix metaloproteinázy

MRF – myocyt regulated factor (faktor regulující diferenciaci myocytu)

NK – natural killers (přirození zabíječi)

NNT – number needed to be treated

NO – oxid dusný

NOS – nitricoxid synthasa

PAMG-1 – placental alpha mikroglobulin-1 (placentární alfa mikroglobulin 1)

PAR - proteázou aktivované receptory

PCNA – proliferative cell nuclear antigen

PCR – polymerase chain reaction (polymerázová řetězová reakce)

PG – prostaglandin

PGDH – prostaglandin dehydrogenáza

phIGFBP-1 – fosforylated insulin-like growth factor binding protein 1

PIBF - progesteron induced blocking factor

PKC – proteinkináza C

PIGF – placental growth factor (placentární růstový faktor)

PR – progesteronový receptor (A, B)

PROM – premature rupture of membranes (předčasný odtok vody plodové)

PSF - polypyrimidine tract binding-protein splicing factor

RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RDS – respirační distress syndrom (syndrom dechové tísně)

RNA – ribonukleová kyselina

RR – relative risk (relativní riziko)

sFlt – solubilní fms-like tyrosine kinase receptor (solubilní fms-podobný tyrozinkinázový receptor)

SPaPMM – Sekce perinatologie a fetomaternální medicíny ČGFS

TAS – transabdominální sonda

TIMP – tkáňový inhibitor matrix metaloproteináz

TLR – tool like receptor

TNF α – tumor necrosis factor α

TVS – transvaginální sonda

UPV – umělá plicní ventilace

USG – ultrasonografie (ultrazvuk)

VIP – vasoaktivní intestinální peptid

VP – voda plodová

ZAM – zone of altered morphology (zóna alterované morfologie)

17-OHPC - 17-hydroxyprogesteron caproát (17-hydroxyprogesteron kaproát)

4 Obsah

1	Prohlášení o autorství.....	3
2	Poděkování.....	4
3	Seznam použitých zkratk 5	5
4	Obsah	8
5	Strukturovaný souhrn.....	11
6	Structured abstract	12
7	Současný stav problematiky předčasného porodu	13
7.1	Úvod a Epidemiologie	13
7.2	Rizikové faktory předčasného porodu	18
7.2.1	Socioekonomický status	18
7.2.2	Rasa	18
7.2.3	Věk a rodinný stav	19
7.2.4	Hmotnost a nutriční stav matky.....	20
7.2.5	Fyzická aktivita a práce	20
7.2.6	Environmentální faktory	21
7.2.7	Abusus návykových látek.....	21
7.2.8	Stres a psychiatrické nemoci	22
7.2.9	Předčasný porod v anamnéze	22
7.2.10	Vícečetné těhotenství.....	23
7.2.11	Krátký interval mezi graviditami.....	24
7.2.12	Parita.....	25
7.2.13	Asistovaná reprodukce	25
7.2.14	Abort.....	26
7.2.15	Krvácení v rané graviditě	26
7.2.16	Vrozené vývojové vady dělohy	26

7.2.17	Děložní myomy	26
7.2.18	Inkompetence hrdla děložního.....	27
7.2.19	Výkony na hrdle děložním	27
7.2.20	Genetické faktory	28
7.2.21	Infekce a kolonizace dolního genitálního traktu.....	29
7.2.22	Systémové infekce	30
7.3	Patofyziologie předčasného porodu.....	33
7.3.1	Spontánní děložní činnost	33
7.3.2	Zrání děložního hrdla.....	41
7.3.2	Porušení plodových obalů.....	44
7.4	Etiopatogeneze předčasného porodu	48
7.4.1	Intraamniální infekce/zánět	48
7.4.2	Stresově indukovaná předčasná porodní činnost.....	51
7.4.3	Deciduální hemorrhagie	52
7.4.4	Abnormální děložní distenze	53
7.4.4	Porucha materno-fetální tolerance.....	53
7.5	Symptomatologie a diagnostika předčasného porodu	55
7.5.1	Symptomy.....	55
7.5.2	Anamnéza	56
7.5.3	Porodnické vyšetření	56
7.5.4	Kardiotokografie.....	57
7.5.5	Ultrazvuk	58
7.5.6	Biomarkery předčasného porodu.....	59
7.6	Management a léčba	62
7.6.1	Antenatální aplikace kortikosteroidů	62
7.6.2	Neuroprotektce	66
7.6.3	Progesteron	67

7.6.4	Tokolytická léčba	68
7.6.5	Chirurgická léčba – Cerclage	73
8	Speciální část.....	75
8.1	Diagnostika nitroděložního zánětu u předčasného porodu.....	75
8.2	Amniocentéza v managementu předčasného porodu	76
8.3	Imunologické markery intraamniální infekce.....	77
9	Management pacientek s pPROM za pomoci vyšetření IL-6.....	80
9.1	Cíle disertační práce	80
9.2	Metodika a soubor pacientek.....	81
9.3	Výsledky.....	87
9.4	Diskuze	95
9.5	Závěr.....	98
10	Použitá literatura	99
11	Publikační a přednášková činnost autora.....	117
11.1	Publikace s IF	117
11.2	Recenzované publikace	117
11.3	Ostatní publikace	117
11.3	Přednášky na zahraničních kongresech	118
11.4	Přednášky na tuzemských kongresech	118

5 Strukturovaný souhrn

Cíl studie:

Porovnání diagnostické spolehlivosti, přesnosti a bezpečnosti amniocentézy a vyšetření Interleukinu-6 v plodové vodě při diagnostice nitroděložního zánětu u pacientek s předtermínovým předčasným odtokem plodové vody

Typ studie:

Prospektivní kohortová studie

Název a sídlo pracoviště:

Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

Soubor a metodika:

Prospektivně jsme vyšetřili pacientky s pPROM mezi 23. a 34. týdnem gravidity v letech 2014–2017. Všem byla provedena amniocentéza a stanovení hladiny IL-6 v plodové vodě, leukocytů a bakterií v plodové vodě i vyšetření mateřské krve na parametry zánětu. Výsledky byly porovnány s histologickým vyšetřením placenty po porodu na přítomnost chorioamniitidy. Na základě toho byla stanovena senzitivita, specificita, negativní a pozitivní prediktivní hodnota, falešná pozitivita i negativita a přesnost testu se zhodnocením statistické významnosti. Dále byla hodnocena proveditelnost a výskyt peroperačních komplikací, jakož i riziko sekundární infekce při pokračování gravidity sériovými amniocentézami v týdenních intervalech. Hodnotilo se i prodloužení gravidity v dnech při negativním výsledku.

Výsledky:

Bylo vyšetřeno 60 pacientek. U 23 z nich byla prokázána a u 37 z nich vyloučena histologická chorioamniitida. Nejlepší diagnostické predikce chorioamniitidy dosáhlo vyšetření IL-6 v plodové vodě se senzitivitou 84 %, specificitou 83 %, PPH 70 %, NPH 92 %, FP 17 % a FN 16 %, s přesností 83 % a p-value 0,0001. Vyšetření CRP, leukocytů ani tyčí v mateřském séru nedosáhlo statisticky významných hodnot. V případě neprokázání zánětu se podařilo graviditu prodloužit v průměru o 10 dní, medián 5 dnů (min. 0, max. 44 dní). Sériové opakování amniocentéz v týdenních intervalech potvrdilo přetrvávající negativitu nálezu v plodové vodě. Byla 95% úspěšnost provedení amniocentézy a 1% riziko komplikací výkonu.

Závěr:

Amniocentéza a vyšetření Interleukinu-6 v plodové vodě je bezpečná a spolehlivá diagnostická metoda predikce histologické chorioamniitidy u pacientek s předčasným předtermínovým odtokem vody plodové. Dosahuje mnohem lepších statistických výsledků ve srovnání s klasickým vyšetřením mateřské krve na zánětlivé parametry.

6 Structured abstract

Aim of the study:

To compare the diagnostic reliability, accuracy, and safety of amniocentesis and amniotic fluid Interleukin-6 testing in the diagnosis of intrauterine inflammation of patients with preterm premature rupture of membranes.

Type of study:

Prospective cohort study

Name and location of study site:

Department of Gynaecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Charles University in Pilsen

Set and methodology:

We prospectively examined patients with pPROM between the 23rd and 34th week of gestation in 2014 - 2017. All of them underwent amniocentesis and determination of IL-6 levels in amniotic fluid, leukocytes and bacteria in amniotic fluid as well as maternal blood examination for inflammation parameters. The results were compared to histological examination of the placenta after delivery for the presence of chorioamnionitis. Based on the values mentioned above the sensitivity, specificity, negative and positive predictive value, false positive and negative predictive value and accuracy of the test were determined together with an assessment of statistical significance. Furthermore, the feasibility and incidence of perioperative complications as well as the risk of secondary infection when pregnancy continued were evaluated by serial amniocenteses at weekly intervals. The prolongation of gestation in days in case of a negative outcome was also evaluated.

Results:

Sixty patients were examined, histological chorioamnionitis was determined in 23 cases and excluded in 37 cases. The best diagnostic prediction of chorioamnionitis was achieved by amniotic fluid IL-6 testing with a sensitivity of 84%, specificity of 83%, PPH of 70%, NPH92%, FP of 17% and FN of 16%, with an accuracy of 83% and the p-value of 0.0001. The examination of CRP, leukocytes and rods in maternal serum did not reach any statistical significance. In case of non-proven inflammation, the pregnancy was prolonged by 10 days on average, the median of 5 days (min 0, max 44 days). Serial repeat amniocentesis at weekly intervals confirmed the persistent negativity of the amniotic fluid findings. There was a 95% success rate of amniocentesis and a 1% risk of complications of the procedure.

Conclusion:

Amniocentesis and Interleukin-6 testing in amniotic fluid is a safe and reliable diagnostic method for predicting histological chorioamnionitis of patients with preterm amniotic fluid discharge. It achieves much better statistical results compared to conventional maternal blood testing for inflammatory parameters.

7 Současný stav problematiky předčasného porodu

7.1 Úvod a Epidemiologie

Předčasný porod (prematuration) je definován jako porod před 37. týdnem gravidity. Horní hranice je jasně definována a odpovídá gestačnímu týdnu 36 + 6 dnů. Dolní hranice přesně stanovená není. Dlouhodobě se za ni považovalo tzv. období viability plodu (schopnost přežití plodu mimo dělohu), které odpovídá 24. týdnu gravidity (24 t + 0 d). Od zavedení nové definice porodu v ČR v r. 2012, kdy se za rozhodující považuje porodní hmotnost plodu 500 g, a ne gestační stáří, se za dolní hranici prematurity považuje období tzv. přechodné viability (oblast šedé zóny) mezi 22. a 24. týdnem gravidity, kdy může dojít k porodu periviabilního plodu.

Prematurita postihuje 5–18 % gravidit a je vedoucí příčinou neonatálních úmrtí a druhou nejčastější příčinou úmrtí v dětském věku do 5. roku života[92]. Každý rok se ve světě předčasně narodí kolem 15 milionů novorozenců a na následky prematurity zemře asi milion dětí [9; 93]. Problematika předčasných porodů proto patří ke globálním a nejpálčivějším problémům současného porodnictví. Perinatální mortalita zde dosahuje až 75 %. Novorozenci narození předčasně mají i vysoké riziko časně a pozdní morbidit, dosahující až 50 %, silně vázané na stupeň nezralosti [107]. Podle stupně nezralosti dělíme prematuritu do několika skupin, s odlišným chováním a riziky u novorozenců. Novorozenci pod 28. týden gravidity jsou hodnoceni jako extrémně nezralí a vyskytují se přibližně v 5 % prematurit, mezi 28.–31. týdnem jsou hodnoceni jako těžká raná nezralost v 9,5 %, mezi 32. a 33. týdnem jako lehká raná nezralost v 12,1 % a mezi 34. až 36. týdnem jako pozdní nezralost s nejvyšším zastoupením 71,3 % [105]. Podle váhových kritérií pak nezralé novorozence dělíme na novorozence: s nízkou porodní hmotností – 1 500 až 2 499 g (Low Birth Weight – LBW), s velmi nízkou porodní hmotností – 1000 až 1499 g (Very Low Birth Weight – VLBW) a extrémně nízkou porodní hmotností – méně než 999 g (Extremely Low Birth Weight – ELBW). Se zlepšováním intenzivní neonatologické péče a zachraňováním i periviabilních plodů vznikla i nová kategorie: novorozenci s neuvěřitelně nízkou porodní hmotností – méně než 500 g (Incredible Low Birth Weight – ILBW).[9; 92; 93]

U nezralých novorozenců často dochází k multiorgánovým poruchám jednotlivých systémů, vedoucím k časným komplikacím ohrožujícím život novorozence (syndrom dechové tísně

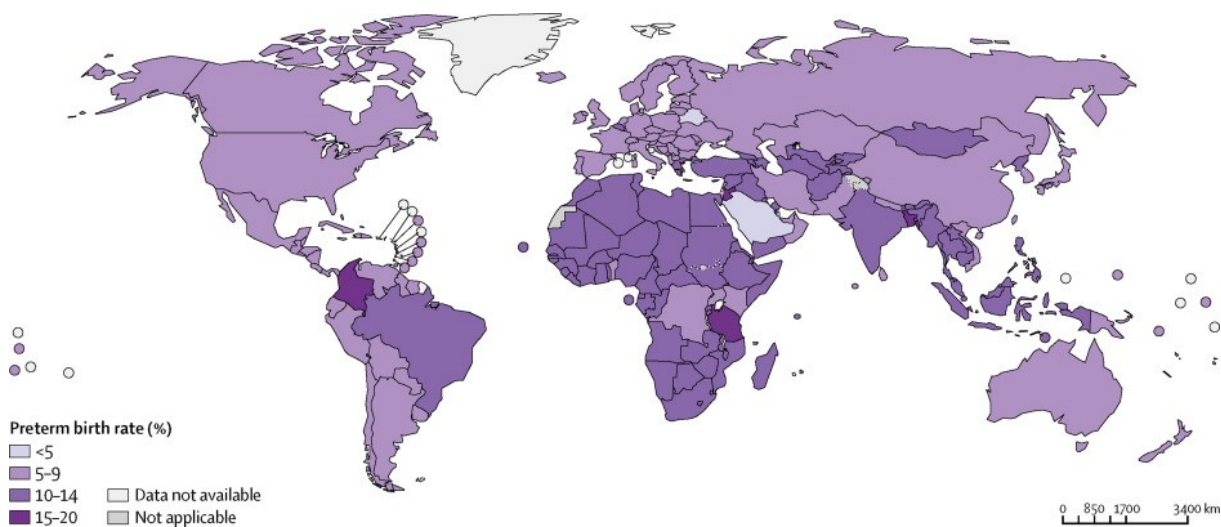
RDS, nekrotizující enterokolitida NEK, intrakraniální hemorragie a jiné kraniální patologie, sepse) a později k rozvoji různých neurologických poruch, jako jsou dětská mozková obrna (DMO), periventrikulární malacie, poruchy intelektu, zraková a sluchová postižení nebo chronických plicních nemocí s různými respiračními komplikacemi [123]. Předčasný porod je hlavní příčinou zvýšených výdajů na léčbu a následnou péči o nezralé dítě. Roční náklady na péči o tyto děti ve Spojených státech činí nejméně 26,2 miliardy USD ročně a neustále stoupají [63]. Předčasně narozené děti si sebou nesou rizika dlouhodobé morbiditity i do celého života. Byl prokázán vliv prenatálního programování a epigenetiky na rozvoj pozdějších onemocnění jako chronické plicní nemoci, metabolického syndromu a diabetu, kardiovaskulárních komplikací a hypertenze, jakož i zhoršení kostního metabolismu v rané dospělosti. Nejvyšší výskyt je u dětí porozených před 32. týdnem gravidity.[98]

Celosvětově lze v rozvinutém světě pozorovat sekulární trend ve vývoji incidence předčasných porodů. Nejvyšší incidenci prematurity má Afrika a Severní Amerika [9]. Globálně udávané incidence prematurity z r. 2014 udávají výskyt prematurity celosvětově v 10,6 %, s nejvyšší incidencí v Severní Africe (13,4 %), následně v Subsaharské Africe (12,0 %), Severní Americe (11,2 %), Asii (10,4 %), Oceánii (10,0 %), Latinské Americe a Karibiku (9,8 %) a nakonec v Evropě (8,7 %). Podíváme-li se pak na populační proporcionalitu jednotlivých kontinentů a jejich příspěvek k celkové incidenci předčasných porodů, vedoucím kontinentem je Asie, kde se narodí 52,9 % prematurit, následuje Subsaharská Afrika s 28,2 %, Latinská Amerika a Karibik 7,2 %, Severní Afrika 5,2 %, Evropa 4,7 %, Severní Amerika 3,3 % a Oceánie 0,4 %.[60]

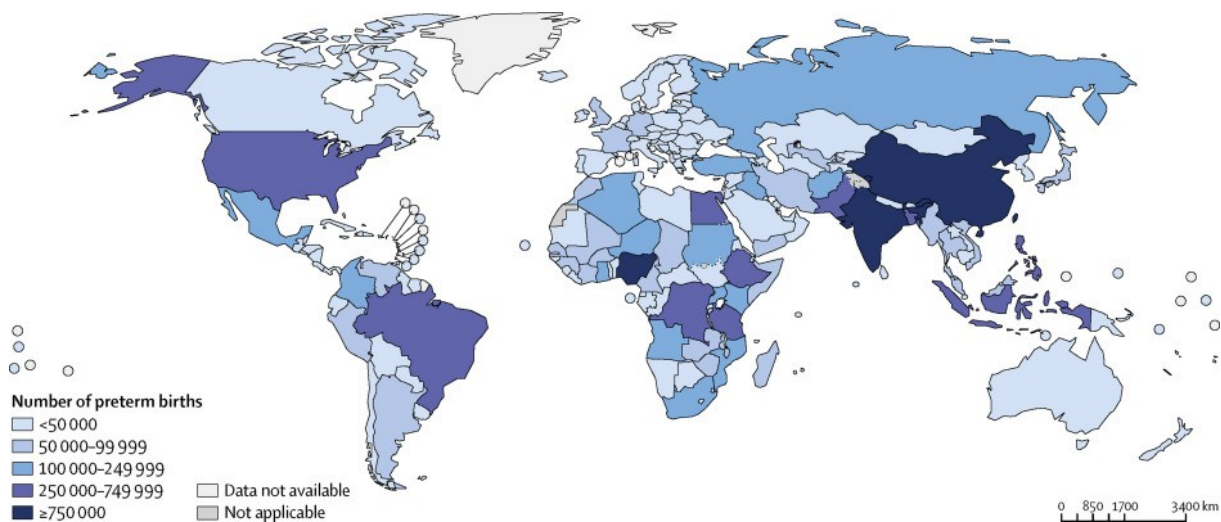
V zemích se smíšenou populací, jako jsou USA, lze pozorovat značné rasové rozdíly ve výskytu, s dominancí černé non-hispánské rasy (13,23 %), hispánské rasy (9,03 %) a v poslední řadě bílé non-hispánské rasy (8,88 %).[105]

Celosvětovou distribuci incidence předčasných porodů podle jednotlivých států ukazují obrázky 1 a 2.

Obrázek 1 - Celosvětová incidence prematurity v % dle WHO z roku 2014

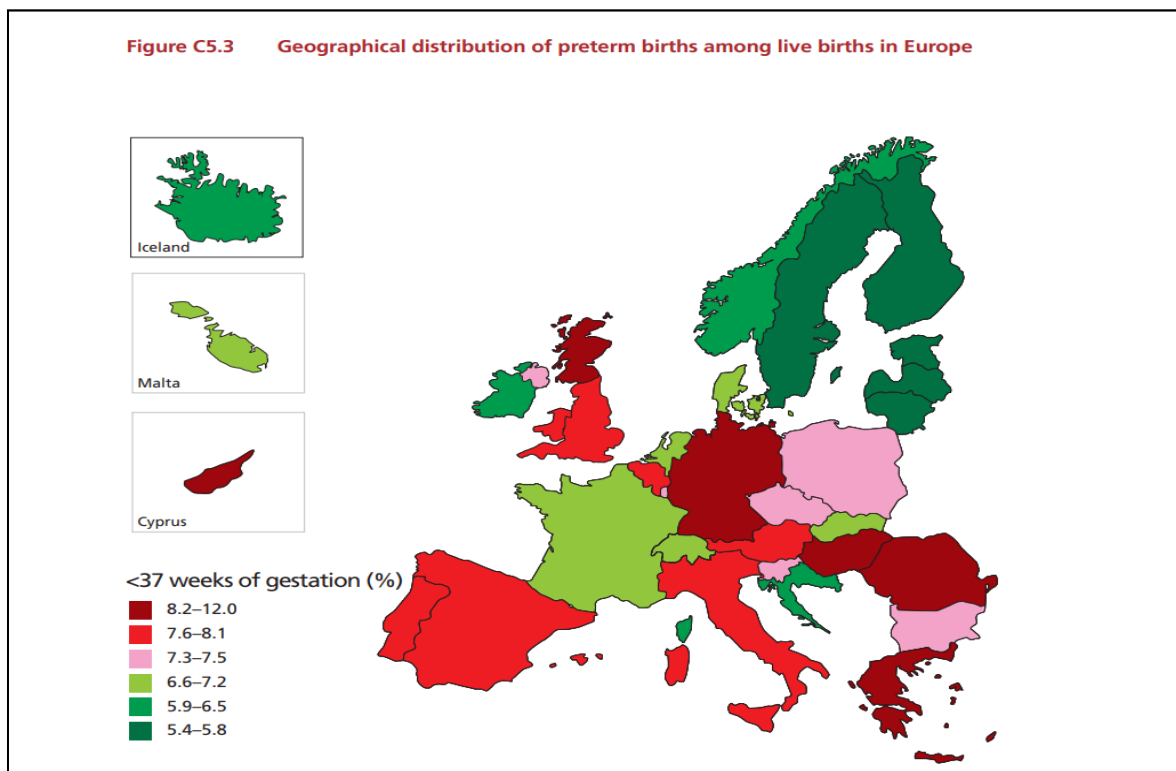


Obrázek 2 - Celosvětová incidence prematurity v absolutních číslech dle WHO z roku 2014



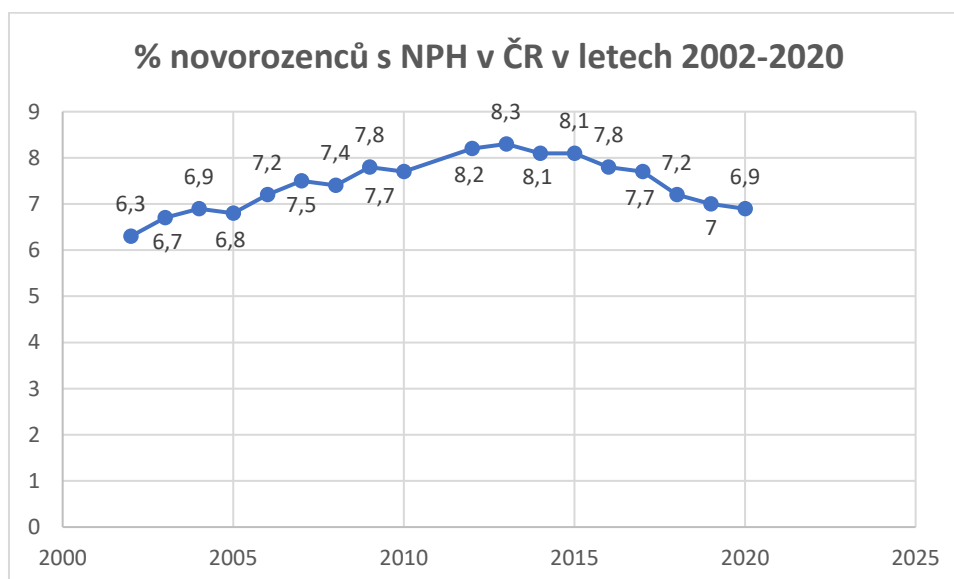
V Evropě lze pozorovat nerovnoměrnou distribuci výskytu předčasných porodů s průměrem 8,7 %, s významnými geografickými rozdíly s variací 6,3 % až 13,3 %.[60] Nejnižší výskyt tradičně vykazují skandinávské země, nejvyšší země v oblasti Středomořího moře a ve střední Evropě, viz obr. 3. (EUROPERISTAT 2015)

Obrázek 3 – distribuce předčasných porodů v Evropě (EUROPERISTAT 2015)



Česká republika v evropském měřítku patří k zemím s vyšším výskytem předčasných porodů, i když v posledních letech pozorujeme příznivý trend v poklesu incidence. Vývoj incidence porodů plodů s nízkou porodní hmotností v letech 2002 až 2020 zachycuje Graf č.1.

Graf 1 – Vývoj incidence novorozenců s NPH v letech 2002-2020 (Údaje SPaFMM ČGPS)



Předčasný porod podle mechanismu nástupu dělíme na spontánní (samovolný), připadající na 70–75 % případů, a indikovaný (iatrogenní) zaujímající 25–30 % případů. Spontánní předčasný porod se vyskytuje podle svého začátku ve dvou fenotypech. Předčasný porod se zachovalou plodovou vodou a pravidelnou kontrakční činností ve 45 % a předčasný porod začínající předčasným odtokem plodové vody (PPROM) cca ve 30 % [135]. Iatrogenní předčasný porod je indikován v případě, že by další pokračování gravidity mohlo ohrozit život matky nebo plodu. Nejčastější mateřskou příčinou je bezesporu těžká preeklampsie nebo eklampsie, HELLP syndrom, život ohrožující krvácení (u ruptury děložní, abrupce placenty nebo krvácení ze včestné placenty), chorioamnitida nebo závažné dekompenzující se kardiální, respirační nebo nefrologické onemocnění matky. K fetálním příčinám patří všechny stavy, které by vedly k deterioraci in utero a ohrožovaly plod na životě, jako je fetální distres, Rh-isoimunizace, těžká růstová restrikce plodu nebo závažné stavy řešitelné jen ex utero.

7.2 Rizikové faktory předčasného porodu

Hlavní rolí porodnictví v prevenci předčasného porodu je identifikace ovlivnitelných a neovlivnitelných rizikových faktorů v prekoncepční péči a v průběhu gravidity, optimálně již v jejím počátku. Jejich odhalení vede k včasné intervenci, která preventivně omezuje rozvoj komplikací v průběhu gravidity. Velice často se jednotlivé rizikové faktory kombinují a navzájem ovlivňují. Identifikace rizikových skupin ovšem neřeší problém globálně. Dvě třetiny předčasných porodů se vyskytují u žen bez identifikovaného rizikového faktoru.[144]

Rizikové faktory dělíme na socioekonomické, behaviorální, demografické, infekční a porodnické.

K socioekonomicko-demograficko-behaviorálním faktorům patří:

7.2.1 Socioekonomický status

Většina předčasných porodů se celosvětově vyskytuje v ekonomicky slabých zemích třetího světa. Zde hrají značnou roli systémové infekce, jako je malárie, HIV, tuberkulóza a střevní parazitární infekce[173]. Do značné míry se na nich podílí i významné nedostatky v celkové zdravotní péči i v péči o těhotnou ženu. Se stoupajícím socioekonomickým statutem frekvence předčasných porodů klesá. Je ovšem těžké posoudit, jaký přídatný vliv mají četné komplikující kofaktory. V sociálně slabých skupinách jsou ženy výrazně mladší, svobodné, s abusem alkoholu, nikotinu a jiných návykových látek. Tyto ženy také výrazně méně navštěvují prenatalní poradny [65]. Nicméně nízký socioekonomický status byl identifikován jako nezávislý rizikový faktor prematurity. V mezigeneračních studiích z USA bylo prokázáno, že frekvence prematurit se snížila, jestliže se zlepšil i socioekonomický status v sledovaných rodinách po dobu 3 generací [41]. Další rizikovou skupinou, která je početně na vzestupu, jsou ženy ohrožené domácím násilím před graviditou nebo v jejím průběhu [18].

7.2.2 Rasa

Distribuce rozdílných incidencí předčasného porodu mezi jednotlivými rasami je evidentní. Nejvíce je to patrné v zemích se smíšenou populací, jako jsou USA a Velká Británie. Zde se prematurita u černé rasy (afroamerické nebo afrokaribské) vyskytuje v 16–18 %, zatímco u bílé rasy je frekvence výrazně nižší: 5–9 % (14). Černé ženy rodí až 3–4× častěji v nižších gestačních týdnech (do 28. týdne gravidity) ve srovnání s jakoukoliv jinou rasou [36]. Také u nich častěji dochází k předčasnému odtoku plodové vody než u bílých žen, kde předčasný porod

začíná častěji kontrakční aktivitou se zachovalou plodovou vodou [5]. V metaanalýze 8 studií s 26 miliony porodů bylo nejnižší riziko prematurity u bílých párů, s progresivním nárůstem u černých: bílá matka / bílý otec OR 1,0; bílá matka / černý otec OR 1,17; černá matka / bílý otec 1,37 a černá matka / černý otec OR 1,78 [5]. Rozdíly mezi jinými rasami jsou méně výrazné. Východoasijská a hispánská rasa má v srovnání s černou rasou výrazně menší incidenci předčasných porodů. Oproti tomu ženy z jihoasijské části světa (např. Indie) mají vysokou incidenci dětí s nízkou porodní hmotností spojenou s růstovou restrikcí, ale ne se spontánním předčasným porodem.

Významnou roli zde hrají také genetické i environmentální faktory (sociální, nutriční, vzdělání, zaměstnání, ekonomický faktor). Krom toho má význam i genový polymorfismus v regulaci vrozené imunity, což má vliv na etnické rozdíly v jednotlivých mikrobiomech reprodukčního traktu a vliv různých vaginálních bakterií na incidenci předčasného porodu [45]. Jedním z pravděpodobných mechanismů může být zrychlená proinflamatorní odpověď na normální nebo alterovanou vaginální mikroflóru vedoucí buď k předčasné porodní činnosti, nebo předčasnému odtoku plodové vody [46]. Naopak snížená funkce imunitního systému může vytvořit prostředí pro pomnožení a ascenzi patogenní nebo potenciálně patogenní bakteriální infekce do děložní dutiny s jejími negativními důsledky [168; 169].

7.2.3 Věk a rodinný stav

Věk působí na riziko předčasného porodu ambivalentně. Obě extrémní věkové hranice ho signifikantně zvyšují. Zatímco u extrémně mladých rodiček je vyšší výskyt spontánního předčasného porodu, na čemž participuje i neadekvátní péče a nízký socioekonomický status, u rodiček vyššího věku začíná převažovat indikovaný předčasný porod v důsledku výskytu již preexistujících chronických nemocí a obezity, které vedou k rozvoji specifických těhotenských komplikací vyžadujících ukončení těhotenství.[43]

Švédská studie u extrémně mladých primipar prokázala riziko raného předčasného porodu (do 33. týdne gravidity) 4,8× vyšší ve věkové kategorii 13 až 15 let a 2× vyšší v skupině 16 až 17 let v srovnání s kontrolní skupinou žen ve věku 20 až 24 let [129]. Podobné výsledky prokázala i americká studie u multipar, kde riziko prematurity ve věkové kategorii 10 až 14 let bylo 4,2× vyšší, u 15 až 17letých 2,2× vyšší a u mladistvých dospělých ve věku 18 až 19let 1,7× vyšší.[4]

U žen ve věku 35 až 40 let je riziko předčasného porodu 2× větší než v kontrolní skupině 20 až 30let (16 % × 8 %).[158]

Svobodné matky jsou dlouhodobě udávány jako rizikový faktor prematurity, ale často je těžké separovat vliv tohoto faktoru od přidružených sociálních faktorů. Novější evropská studie poukázala na to, že vliv rodinného stavu na riziko předčasného porodu závisí na svatební praxi v populaci, definovanou jako proporce počtu porodů mimo manželský sňatek. Zvýšené riziko (OR 1,61) podle této studie je u svobodných matek jen v zemích, kde rodí mimo manželství méně než 20 % žen. Proto se zdá, že ve většině zemí a společností je tento faktor velice slabým prediktorem rizika předčasného porodu.[194]

7.2.4 Hmotnost a nutriční matky

Nízká hmotnost matky, nízký body mass index (BMI) a nedostatečná výživa jsou obecně spojované s předčasným porodem. Novější studie po vyloučení variabilních proměnných neprokázaly vztah mezi rizikem prematurity a nedostatečnou nutriční, tudíž ani nutriční intervence v průběhu gravidity nemají na incidenci prematurity protektivní efekt. Vztah mezi nízkou hmotností, BMI a prematuritou je podle některých studií sporný. Zjevný vliv byl prokázán jen u nízké hmotnosti a malého hmotnostního přírůstku v průběhu gravidity.[17] Ženy s nízkou hmotností často trpí nedostatečným příjmem železa, zinku i vitamínů, což může i samo o sobě vést k zvýšenému riziku prematurity. Ženy s nízkým BMI mají nižší cirkulující plazmatický objem, což může vést k hypoperfuzi dělohy, která je rovněž rizikovým faktorem spuštění předčasného porodu.[166]

Naopak obezita může zvyšovat riziko prematurity nepřímo. Obézní těhotné mají vyšší riziko vrozených vývojových vad plodu z deficitu kyseliny listové, jako je rozštěp neurální trubice, a děti s těmito vadami se rodí velice často předčasně. Dále obezita sama o sobě zvyšuje riziko závažných těhotenských komplikací typu preeklampsie a gestačního diabetu, což může vést k předčasnému ukončení těhotenství.

7.2.5 Fyzická aktivita a práce

Observační studie na typy práce a fyzické aktivity ve vztahu k předčasnému porodu nevyšly jasně. Výzkum rizik vázaných na typ práce variuje v závislosti na rozličných faktorech. Když se zohlední všechny rizikové pracovní podmínky, platí, že dlouhotrvající práce, tj. nad 80 hodin týdně; práce ve stresovém prostředí a těžká práce s velkou zodpovědností souvisí se zvýšeným rizikem předčasného porodu. Vliv stupně fyzické aktivity na výskyt prematurity byl zkoumán v metaanalýze 29 studií s výsledkem, že těžká fyzická práce zvyšuje riziko 1,22násobně, dlouhodobé stání více než 8 hodin 2,72násobně a noční směny 1,24násobně.[121]

7.2.6 Environmentální faktory

Předčasné porody se více vyskytují ve velkých industriálních oblastech se silně znečištěným vzduchem, dokonce i po zohlednění dalších demografických variabilních proměnných [91]. Další látky, které se na nich podílejí, jsou nitráty užívané v zemědělství a kontaminující životní prostředí a také zvýšená hladina metabolitů dichlorodiphenyltrichloroetánu (DDT) v mateřském séru. U obou těchto skupin byl prokázán efekt na předčasný porod v závislosti na exponované dávce [11; 95]. Dále byl potvrzen i podíl stopových koncentrací arsenu v pitné vodě [3].

7.2.7 Abusus návykových látek

Alkohol patří již dávno k látkám s tokolytickým efektem. Užívání alkoholu v malých dávkách ve 3. trimestru gravidity bylo spojeno se snížením frekvence předčasných porodů. Zvýšený příjem alkoholu má však zcela opačný vliv. Protektivní efekt má u žen, které vypijí nejvýše 9 drinků za týden (RR 0,69 až 0,89), ale u těžkých alkoholiček s příjmem víc než 10 drinků za týden je vidět inverzní efekt s RR 3,56. Vzhledem k nepříznivému vlivu alkoholu na vývoj plodu, a hlavně na rozvoj neurobehaviorálních funkcí mozku nelze alkohol doporučit jako možnou prevenci předčasného porodu.[72]

Kouření bylo potvrzeno mnohými studiemi jako silný rizikový faktor spojovaný s předčasným porodem. V USA kouří asi 20 až 25 % těhotných, přičemž 12 až 15 % z nich kouří v průběhu celé gravidity [128]. Riziko je přímo úměrné počtu vykouřených cigaret, lze tedy pozorovat dávkově dependentní vztah. Ženy, které vykouří víc než 10 cigaret za den, mají 1,7× vyšší riziko předčasného porodu před 32. týdnem gravidity [82]. Novější studie ukázaly silný vztah mezi kouřením a předčasným porodem spuštěným předčasným odtokem plodové vody v důsledku spuštění systémové zánětlivé odpovědi [157]. Protikuřácké intervence nemají vliv na frekvenci předčasných porodů, snižují ale riziko porodu dítěte s nízkou porodní hmotností, který se u kuřáček vyskytuje častěji. Přesný mechanismus působení kouření je nejasný a je těžké ho hodnotit, jelikož cigaretový dým obsahuje přes 3 000 chemických látek, které se na tomto efektu mohou podílet. Nicméně obě hlavní látky, nikotin a oxid uhelnatý, jsou potentními vasokonstriktory, které mohou způsobit přímé poškození placenty, s důsledky v podobě sníženého krevního průtoku děložou a placentou. To může vést k růstové restrikci plodu a předčasnému porodu.

Drogy a stimulační látky. Závislost na opiátech je spojovaná s rizikem předčasného porodu, ale mechanismus není přesně objasněn. Významnou roli zde hrají i další komplikující kofaktory

jako sociální prostředí, kouření, abusus alkoholu a nízký stupeň prenatalní péče. Prokazatelný je hlavně vliv stimulačních drog. U uživatelů kokainu je absolutní riziko předčasného porodu 37 %, na čemž se zřejmě podílí zvýšená hladina cirkulujících katecholaminů a zvýšené riziko antepartálního krvácení v důsledku abrupce placenty.[12]

Pití kávy a vliv kofeinu se dlouhodobě pokládá za rizikový faktor předčasného porodu a předčasného odtoku plodové vody. Novější studie tento vliv neprokázaly jako přímý, ale poukazují na jeho nepřímou povahu prostřednictvím častějšího výskytu růstové restrikce plodu u pravidelných konzumentů kávy, což může vést k snaze o předčasné ukončení gravidity.[156]

7.2.8 Stres a psychiatrické nemoci

Stres a úzkostné stavy jsou dlouhodobě uznávaným faktorem ovlivňujícím frekvenci předčasných porodů způsobených zvýšenou hladinou corticotropin-releasing hormonu (CRH) v průběhu gravidity v období stresu a úzkosti. Jeho role je stále zkoumána, ale dosavadní výsledky jednotlivých studií jasnou vazbu přesně neprokázaly, výsledky byly často rozporuplné. Předběžné studie poukázaly na rozdílné hladiny CRH u žen rodících předčasně [153]. Úzkost, ne však deprese, byla identifikována jako rizikový faktor předčasného porodu, ale tato asociace byla mnohem slabší u těch žen, které neměly žádnou zdravotní komplikaci v průběhu těhotenství, které by se měly obávat [24]. Komplikujícím faktorem je také to, že u žen se zvýšeným stresem bývá častější silné kouření a zvýšená konzumace alkoholu. Pokud jde o další závažná psychiatrická onemocnění, je široká spojitost mezi těmito nemocemi a předčasným porodem. Velká švédská studie z roku 2002 prokázala 2,4násobné riziko předčasného porodu u pacientek se schizofrenií.[126]

Bohužel neexistují žádná oficiální data prokazující, že by zvýšená sociální podpora v průběhu gravidity u těchto pacientek snížila riziko předčasného porodu.[57]

Další skupinou, z pohledu porodnictví nejdůležitější, jsou rizikové faktory **reprodukční**:

7.2.9 Předčasný porod v anamnéze

Anamnéza předčasného porodu je nejsilnějším rizikovým faktorem, pokud jde o riziko jeho rekurence v následující graviditě, a předčasný porod se vyskytuje velice často ve stejném gestačním týdnu jako v předešlé graviditě. Dle metaanalýzy a systematického přehledu z roku 2017 je udáváno riziko opakování kolem 15–30 % a v případě anamnézy 2 předčasných porodů až 60 %.[137] Riziko rekurence se významně nelišilo ani mezi randomizovanými

kontrolovanými a kohortovými studiemi. Nejvyššího rizika dosahují ženy, které nemají mezi předchozím předčasným porodem a nynější graviditou žádnou termínovou graviditu a ženy s anamnézou rekurentních předčasných porodů. Termínová gravidita v anamnéze je protektivním faktorem. V případě prvního porodu v termínu je riziko předčasného porodu v následující graviditě 9 %, s relativním rizikem RR 0,23.[117] Riziko opakování je 22 %, tj. 2,2- až 2,5násobně vyšší v případě jednoho předčasného porodu v anamnéze, u žen s anamnézou 3 a více předčasných porodů je 4,9- až 7,1násobně vyšší.[34; 117]

Riziko předčasného porodu stoupá inverzně i s gestačním stářím porodu v předešlé graviditě. V případě prvního porodu mezi 23. a 27. týdnem gravidity je relativní riziko porodu do 28. týdne v příští graviditě asi 5násobné, při porodu mezi 28. a 34. týdnem asi 3násobné a mezi 25. a 36. týdnem stejné s RR 1,0 [117]. V případě, že mezi těmito graviditami je kratší interval než 6 měsíců, riziko předčasného porodu se ještě zdvojnásobuje [171].

Jestliže předchozímu předčasnému porodu předcházelo nebolestivé otevírání hrdla, je riziko rekurence předčasného porodu mnohem vyšší, tj. cca 55 %, než když předčasný porod začal předčasným odtokem plodové vody (riziko cca 27 %) nebo bolestivými kontrakcemi 32 % [28]. V jiné studii byl hodnocen vliv PPRM na riziko opakování předčasného porodu. To bylo stanoveno na 34 až 44 %, přičemž riziko opakování PPRM bylo 16 až 32 % [88].

V případě, že se v předchozí graviditě jednalo o předčasný porod dvojčat, je riziko předčasného porodu zvýšeno i v případě, že se v následující graviditě jedná o jednočetné těhotenství. U porodu mezi 34. a 36. týdnem je riziko 2,71násobně vyšší, mezi 30. a 33. týdnem pak 5,74× vyšší a nejvyšší riziko 6,54 dosahuje porod do 29. týdne gravidity.[116]

U pozitivní anamnézy indikovaného předčasného porodu je relativní riziko rekurence indikovaného předčasného porodu 9,1 a je zvýšené i riziko spontánního předčasného porodu s RR 2,7. Spontánní předčasný porod lehce zvyšuje i riziko indikovaného předčasného porodu s RR 1,61.[84]

7.2.10 Vícečetné těhotenství

Vícečetné gravidity tvoří 2 až 3 % všech těhotenství, ovšem tvoří až 17 % všech předčasných porodů, a dokonce 23 % porodů do 32. týdne gravidity [73]. Riziko předčasného porodu je kolem 50–60 % u dvojčat (40 % připadá na spontánní předčasný porod a 20 % na těhotenské komplikace typu preeklampsie) a přes 90 % u trojčat a více plodů. Průměrný gestační týden u porodu dvojčat je 36. týden a u trojčat 33. týden těhotenství. Významným rizikem je i výskyt

monochoriální komponenty i s jejími specifickými komplikacemi (např. syndrom fetu-fetální transfuze) vyžadujícími předčasné ukončení gravidity.[67; 77]

Na vysoké míře spontánní prematurity u vícečetných gravidit se krom nadměrné distenze stěny děložní podílí i endokrinní faktory; ty působí prostřednictvím zvýšených hladin steroidních hormonů jak ovariálního původu při superovulaci (při programované stimulaci ovarií v rámci programu IVF), tak placentárního původu signifikantně vyšší ve srovnání s jednočetnou graviditou. Vysoké hladiny placentárních steroidů se pak spolupodílí na iniciaci porodu. Superovulace způsobuje i zvýšení hladiny cirkulujícího relaxinu, který může participovat na rozvoji cervikální insuficience a následně spontánnímu nástupu předčasného porodu.[186]

V případě, že žena má již v anamnéze předčasný porod, následná dvoučetná gravidita zvyšuje riziko předčasného porodu z 20,9 % na 67,3 % ve srovnání s předchozím jednočetným těhotenstvím ukončeným porodem v termínu (OR 7,8).[164]

7.2.11 Krátký interval mezi graviditami

Několik studií prokázalo inverzní vztah mezi délkou intervalu mezi jednotlivými graviditami a rizikem předčasného porodu. Riziko předčasného porodu do 32. týdne těhotenství je 30–90 % v případě, že interval je kratší než 6 měsíců [171]. Riziko je zvýšeno i v případě, předchozí porod byl v termínu. V případě, že předchozí porod byl předčasný, riziko stoupá ještě 2- až 3násobně.[145; 187]

Vysvětlení tohoto jevu není úplně jednoznačné. Předpokládá se, že děloha potřebuje určitý čas, aby se dostala do normálního stavu, včetně eliminace inflamatorního uterinního stádia, které bylo spojeno s předchozí graviditou. Pravděpodobně za opakování předčasného porodu odpovídá přetrvávající latentní intrauterinní infekce, na které participuje i rezistence bakterií na antibiotika aplikovaná u předešlého porodu.[171]

Bylo prokázáno, že prodloužení intervalu minimálně na 12 měsíců může redukovat riziko předčasného porodu. Ve velké kohortové studii z roku 2015 bylo prodloužení intervalu nad 18 měsíců prokázáno jako protektivní faktor, přičemž každý měsíc oddálení snižuje riziko předčasného porodu o 1,1 %.[146]

Excesivní prodloužení intervalu nad 5 let ovšem rovněž mírně zvyšuje riziko prematurity s OR 1,2.[19]

7.2.12 Parita

Zvýšené riziko prematurity představuje nuliparita. Riziko se pak snižuje s počtem donošených gravidit, které představují protektivní faktor.

V případě že první gravidita skončila v termínu, je riziko předčasného porodu v následující graviditě kolem 9 % a riziko porodu do 28. týdne pouze 0,23 %. V případě, že první gravidita skončila předčasně, je riziko prematurity v další graviditě 22 % a riziko předčasného porodu do 28. týdne gravidity 5 % v případě, že byl první porod mezi 23. a 27. týdnem, 3 % u předešlého porodu mezi 28. a 34. týdnem a 1 % v případě pozdní prematurity mezi 35. a 36. týdnem.[117]

Riziko předčasného porodu ve třetí graviditě závisí také na výsledku předchozích 2 gravidit. V případě 2 porodů v termínu je riziko jen 5 %, v případě prvního předčasného a druhého termínového porodu 13 %, u prvního termínového a dalšího předčasného porodu pak 21 %. V případě, že oba porody byly předčasné, je riziko rekurence 42 % (33 % v případě obou porodů mezi 32. a 36. týdnem a 57 % v případě obou porodů do 32. týdne gravidity).[113]

Nizozemská retrospektivní studie z roku 2020 po zapracování komplikujících faktorů prokázala lehce příznivější výsledky ve srovnání s předešlými studiemi. Trend nejvyššího rizika u nulipar a stoupajícího u rizikových multipar nad 5. graviditou zůstal zachován. Výskyt prematurity u nulipar 6,93 %, následně pokles u primipar 4,07 %, sekundipar 4,15 %, terciar 4,87 % a u kvartipar riziko stoupající na 5,89 %.[79]

7.2.13 Asistovaná reprodukce

Vliv asistované reprodukce na zvýšení rizika předčasného porodu je pozorován již dlouhodobě. Za hlavní faktor podílející se na zvýšeném riziku prematurity bývá považována mnohonásobně vyšší četnost víceplodových gravidit než v případě vzniku těhotenství přirozenou cestou. Dále je prokázán vyšší podíl monochoriálních gravidit v rámci mikromanipulačních technik. Krom nepřímého je prokázán i přímý vliv jednotlivých metod na zvýšené riziko předčasného porodu, dokonce i v případě absence vícečetného těhotenství v rámci léčby neplodnosti. Zvýšené riziko může být v důsledku faktorů způsobujících sterilitu nebo infertilitu ženy nebo může být také výsledkem programované ovariální stimulace (užitím preparátu klomifencitrátu nebo gonadotropinů) v rámci jejich léčby. Při hyperstimulaci ovaria dochází k tzv. superovulaci, která má řadu endokrinních konsekvencí v následné graviditě. U superovulace dochází k vyšší tvorbě ovariálních steroidů, které samy o sobě mohou participovat na spuštění děložní činnosti, a dále dochází ke zvýšené tvorbě hormonu relaxinu v ovariu, který participuje na remodelaci cervixu a může vést k jeho předčasnému zrání.[186]

7.2.14 Abort

Anamnéza potratu (spontánního nebo v rámci umělého ukončení těhotenství) s následnou instrumentální evakuací dělohy dle systematického přehledu z roku 2016 málo, ale významně zvyšuje riziko předčasného porodu v následující graviditě. Ženy podstupující farmakologické ukončení gravidity mají riziko stejné jako ženy, které umělé ukončení těhotenství ještě nepodstoupily [154]. Relativní riziko předčasného porodu po jednom instrumentálním výkonu je 1,3 a po 2 výkonech stoupá až na 1,9.[55]

7.2.15 Krvácení v rané graviditě

Krvácení v rané graviditě je často deciduálního původu a je asociováno se zvýšeným rizikem jak spontánního předčasného porodu, tak indikovaného předčasného porodu. Deciduální krvácení způsobuje uvolnění tkáňového faktoru, které spouští lokální tvorbu fibrinu, který je spojován se zvýšenou expresí solubilního fms-like tyrozin-kinázy1 (sFlt1 – hlavní antiangiogenní faktor) a monocytárních chemokinů, odpovědných za pozdní těhotenské komplikace. Deciduálními buňkami derivovaný trombin může též ovlivnit expresi deciduálních progesteronových receptorů, což pak vede k aktivaci předčasného porodu s abrupcí placenty nebo s předčasným odtokem plodové vody. Udávané relativní riziko předtermínového předčasného odtoku plodové vody je pak 1,18 (CI 1,01–1,37), placentární abrupce 1,48 (CI 1,30–1,68) a těžké preeklampsie 1,25 (CI 1,09–1,43). Tyto komplikace jsou spojovány spíše s rizikem rané prematurity než prematurity pozdní. V případě perzistujícího krvácení nebo krvácení ve 2. trimestru je riziko prematurity ještě mnohem vyšší.[100]

7.2.16 Vrozené vývojové vady dělohy

V případě vrozené vývojové vady dělohy je riziko předčasného porodu silně vázáno na typ děložní vady. U dvouplášťových vad je vyšší než u jednoplášťových. Riziko předčasného porodu u uterus didelphis je RR 3,39, u uterus unicornis RR 3,14, uterus bicornis RR 2,16, uterus septus RR 2,11. Riziko rozvoje růstové restrikce plodu a následně iatrogenního předčasného porodu je také zvýšeno, uterus didelphis RR 4,94, uterus bicornis RR 2,8 a u uterus septus RR 2,54. Operační řešení vrozené vývojové vady v prekoncepčním období může redukovat riziko spontánního předčasného porodu.[183]

7.2.17 Děložní myomy

Děložní myomy lehce zvyšují riziko těhotenské ztráty (OR 1,9 95% CI 1,5–2,3) i předčasného porodu (OR 1,5 95% CI 1,3–2,7). Největší roli u spontánního předčasného porodu hrají tzv. velké myomy, s velikostí nad 5–6 cm v průměru, dále pak také mnohočetné myomy.

Patofyziologickým podkladem se zdá být menší distenzibilita myometria v oblasti myomu, která vede k aktivaci kontrakční aktivity, když dosáhne distenze určitého stupně. Dalším faktorem je snížení oxytocinázové aktivity v tkáni myomu, což vede k lokálnímu zvýšení hladiny oxytocinu a aktivaci kontrakcí.[74]

Vliv na předčasný odtok plodové vody nebyl prokázán. Výjimkou jsou jen myomy v přímém kontaktu s placentou. Submukózně lokalizované myomy jsou rizikovým faktorem rané těhotenské ztráty nebo pozdní těhotenské komplikace v závislosti na vztahu submukozního myomu k placentě a ploše, kterou překrývá. Riziko abrupce placenty u retroplacentárně lokalizovaných myomů bylo prokázáno u myomů s objemem větším než 200 ml, tj. s velikostí nad 7–8 cm v průměru, relativní riziko je 3,2 (OR 3,2 94% CI 2,6–4,0), absolutní riziko je stále velice nízké (2 až 10 na 1 000 porodů). [142]

Myomektomie v prekoncepčním období by měla být indikována v případě žen s anamnézou těhotenské ztráty nebo s předčasným porodem.

7.2.18 Inkompetence hrdla děložního

Inkompetence hrdla děložního je vrozená nebo získaná méněcennost (insuficience) hrdla děložního. Klinicky se manifestuje jako prostupnost hrdla děložního mimo graviditu nebo v druhém trimestru gravidity bez přítomnosti kontrakční aktivity děložní. Pravá inkompetence hrdla se vyskytuje poměrně vzácně.

7.2.19 Výkony na hrdle děložním

Resekční výkony na hrdle děložním z důvodu cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN) jsou asociovány se zvýšeným rizikem pozdního potratu nebo předčasného porodu. Metaanalýza retrospektivních studií z roku 2017 srovnávala riziko předčasného porodu u léčených pacientek s CIN s neléčenými. Riziko předčasného porodu před 37. týdnem bylo stanoveno $9,5 \times 5,4 \%$ (RR 1,75 95% CI 1,57–1,96), do 32. až 34. týdne $3,2 \times 1,4 \%$ (RR 2,25 95% CI 1,79–2,82) a do 28. až 30. týdne $0,7 \times 0,3 \%$ (RR 2,23 95% CI 1,55–3,22). Riziko PPRM pak $8,0 \times 3,4 \%$ (RR 2,36 95% CI 1,76–3,17).[81]

Výkon „studeným nožem“ je rizikovější než kličkový výkon (LEEP). Riziko předčasného porodu u radikálnější excize „studeným nožem“ je RR 2,7 (95% CI 2,14–3,40), u laserové konizace RR 2,11 (95% CI 1,26–3,54) a u LEEP RR 1,58 (95% CI 1,37–1,81). Absolutní riziko záviselo také na hloubce excizního konu. Při hloubce do 10–12 mm bylo absolutní riziko 7,1

%, u hloubky větší než 10–12 mm 9,8 %, u konu nad 15–17 mm 10,1 % a konů nad 20 mm 10,2 %.[81]

Studie srovnávající relativní riziko předčasného porodu s neléčenou kontrolou vykazovaly nižší relativní riziko než studie, které srovnávaly rizika se zdravou populací ($5,9 \times 5,6$ %, RR 1,24, 95% CI 1,14–1,34). Z toho vyplývá, že zvýšené riziko předčasného porodu bylo i ve vztahu k HPV infekci a CIN samotnému, a ne jen k jeho léčebným technikám.[81]

Možným patomechanismem prematurity je snížení tenzní síly ze ztráty cervikálního stromatu. Dále se na riziku prematurity podílí zvýšená vnímavost na ascenzi infekce ze ztráty cervikálních žlázek a ztráta cervikální plasticity ze zjizvení cervixu jako následek hojení po resekčním výkonu a rizikové chování pacientek s CIN (častější kouření, bakteriální vaginóza, nižší socioekonomický status, HPV infekce).

7.2.20 Genetické faktory

Předčasné porody jsou pozorované častěji v rodokmenech některých rodin, obzvláště u žen, které byly samy porozeny předčasně, nebo u žen, jejichž ženské příbuzné v první linii porodily před termínem porodu. Vliv mužské linie na dědičnost rizika předčasných porodů nebyl prokázán. Pro určitou roli dědičnosti svědčí i zvýšený výskyt a konkordance prematurity mezi monozygotními dvojčaty, na rozdíl od dizygotních, kde tuto konkordanci nelze pozorovat.[10; 78]

Byla prokázána řada genových polymorfismů odpovědná za regulaci délky gestace (genové lokusy EBF1, EEFSEC, AGTR2, WNT4, ADCY5 a RAP2C) a genové lokusy častěji se vyskytující u žen s předčasným porodem (EBF1, EEFSEC a AGTR2). Více než jen mateřský genotyp ovšem při dědičnosti rizika prematurity hraje roli i vliv epigenetických a genově-environmentálních faktorů, které modifikují, zda se genetický vliv projeví, nebo ne.[195]

Další skupinou rizikových faktorů, po kterých by se mělo aktivně pátrat u rizikových nebo symptomatických těhotných jsou **rizikové faktory infekční**.

Infekce patří k nejvýznamnějším faktorům ovlivňující riziko prematurity a také se přímo i nepřímo podílí na jejím vzniku. Řadíme sem infekce a kolonizace genitálního traktu, dále přestup infekce na dělohu z okolitých orgánů a také hematogenní šíření infekce ze vzdálených orgánů (systémové infekce).

7.2.21 Infekce a kolonizace dolního genitálního traktu

Četné studie prokázaly souvislost mezi předčasným porodem a kolonizací genitálního traktu různými patogeny. Mezi nejčastější rizikové faktory patří bakteriální vaginóza (OR 7,55 95% CI 1,8–31,7), abnormální vaginální mikrobiom, kolonizace pochvy streptokoky skupiny B, infekce *Chlamydia trachomatis* (diagnostikovaná v 24. t. g. OR 2,2 95% CI 1,03–4,78 a v 28. t. g. OR 0,95 95% CI 0,36–4,78), *Neisseria gonorrhoeae* (OR 5,31 95% CI 1,57–17,9), *Trichomonas vaginalis* (OR 1,3 95% CI 1,1–1,4), *Treponema pallidum* (OR 4,8 95% CI 4,2–10,5), *Ureaplasma species* (OR 1,0 95% CI 0,8–1,2) a neopouzdržený *Hemophilus influenzae*. Sice se většina těchto bakterií prokázala v kultivacích a korelátech histologické chorioamniotidy s předčasným porodem, jejich přímý kauzální vztah k předčasnému porodu je však kontroverzní a doposud nebyl potvrzen. Léčba těchto patogenů v graviditě u většiny pacientek nevede k snížení incidence prematurity. Jedinou výjimkou je infekce pochvy *Candida species*, kde nebyla nikdy spolehlivě prokázána souvislost s předčasným porodem.[75]

Bakteriální vaginóza (BV) neboli vaginální dysmikrobie se vyskytuje, když je normální laktobacilová vaginální flóra nahrazena anaerobními bakteriemi. Ženy, které mají v průběhu gravidity prokázanou bakteriální vaginózu, mají zvýšené riziko předčasného porodu, i když se přesně neví, zda bakteriální vaginóza sama o sobě je, nebo není kauzálním faktorem vyvolávajícím předčasný porod. Systematické přehledy randomizovaných studií potvrdily, že léčba bakteriální vaginózy v průběhu těhotenství je efektivním nástrojem v eradikaci BV (OR 0,22 CI 95% 0,17–0,27) a redukci incidence předčasného porodu u podskupiny žen s anamnézou předčasného porodu (OR 0,37 CI 95% 0,23–0,60), je však bez efektu u asymptomatických žen s negativní anamnézou.[108; 174] Další randomizovaná studie prokázala významnou redukci rizika předčasného porodu nebo pozdního potratu ve skupině žen léčených BV klindamycinem, ale bez viditelného pozitivního efektu na neonatální morbiditu (četnost přijetí novorozenců na neonatologickou jednotku intenzivní péče, výskyt novorozenců s nízkou a velmi nízkou porodní hmotností).[175]

Vaginální mikrobiom hraje důležitou ochrannou roli v průběhu gravidity. Těhotenství mění profil vaginálního mikrobiomu ve smyslu vytvoření vlídného prostředí pro pomnožení druhu *Lactobacillus* a méně příznivé ke *Gardnerella vaginalis* a ostatním druhům participujícím na rozvoji bakteriální vaginózy, s jedinou výjimkou: BV-asociovaná bakterie 1 (BVAB1), která zůstává stabilní v průběhu gravidity [159]. Některé vaginální mikrobiomy jsou ve zvýšené míře asociovány se zvýšeným rizikem předčasného porodu a jejich prevalence variuje mezi různými

populacemi [35]. Nosičství BVAB1 je pozitivně asociováno s předčasným porodem a jeho vyšší prevalence byla pozorována u předčasných porodů žen afrického původu. U těhotných žen evropského původu je naopak dominantní poševní bakterií *Lactobacillus crispatus* a zdá se, že tento komunitní typ poševní bakterie má protektivní efekt na riziko předčasného porodu.[35]

Infekce ***Chlamydia trachomatis*** je jednou z nejběžnějších pohlavně přenosných infekcí v rozvinutých zemích a postihuje převážně mladší ženy. Je odpovědná za skoro 3násobné zvýšení rizika předčasného porodu. Je jen malá kauzální souvislost této infekce s předčasným porodem. Novější studie neprokázaly benefit léčby této infekce na redukci rizika předčasného porodu.[104]

Infekce příbuznými bakteriemi typu ***Ureaplasma urealyticum*** a ***Mycoplasma hominis*** je dlouho studována ve vztahu k předčasnému porodu. Novější studie neprokázaly, že by zvyšovaly riziko spontánního předčasného porodu. Byla však prokázána pozitivita jejich kultivací v plodové vodě v případech s předčasným odtokem plodové vody, proto se o nich uvažuje jako o etiopatologickém faktoru předčasné aktivace senescence plodových obalů.[75]

7.2.22 Systémové infekce

Ze systémových infekcí se na zvýšeném riziku prematurity podílí v rozvojových krajinách malárie, bronchopneumonie a tyfová horečka, ve vyspělých zemích pak jako rizikový faktor dominuje asymptomatická bakteriurie, akutní pyelonefritida, apendicitida a záněty v oblasti paradontu.

Asymptomatická a symptomatická bakteriurie je výskyt bakterií v moči v množství víc než 10^5 u jinak asymptomatické pacientky, patří k nejčastějším infekcím v průběhu gravidity. Rizikovým faktorem je již pozitivní anamnéza uroinfekce v předchozím životě nebo nižší socioekonomický status. Nejčastějším etiologickým agens je *Escherichia coli* v 70–80 % případů, zbytek tvoří anaerobní bakterie a streptokoky skupiny B (GBS). Bakteriurie je významný rizikový faktor rozvoje akutní pyelonefritidy v průběhu gravidity a diskutuje se o dalších přidružených komplikacích v průběhu gravidity. Vliv na riziko předčasného porodu je nejasný a v mnohých studiích se výsledky různí.[165] První randomizovaná placebem kontrolovaná studie z 60. let prokázala, že léčba asymptomatické bakteriurie prokazatelně snižuje riziko rozvoje akutní pyelonefritidy a riziko předčasného porodu až o 20 % [71]. Následně bylo provedeno několik dalších studií v 70. letech, ze kterých největší byla prospektivní studie z Cardiffu (1970–1979) na 25 000 těhotných. Tato studie neprokázala, že by asymptomatická bakteriurie statisticky signifikantně zvyšovala celkový počet předčasných

porodů a ani samovolných předčasných porodů, a to i v případě, že data byla upravena na základě demografických a sociálních rizikových faktorů.[115] V metaanalýze z roku 2007 přesný mechanismus není znám, ale uvažuje se, že dochází k patologické kolonizaci pochvy stejným patogenem, který se nalézá v moči, a tudíž je asymptomatická bakteriurie marker abnormální vaginální flory, jež může participovat na předčasném porodu. Novější studie ovšem tento kauzální vztah zpochybňují a její role v předčasném porodu podle nich je nejistá. Metaanalýza 14 studií z roku 2007 prokázala, že léčba asymptomatické proteinurie podstatně snižuje frekvenci asymptomatické bakteriurie (RR 0,25, 95% CI 0,14–0,48), akutní pyelonefritidy (RR 0,23 95% CI 0,13–0,41), porodů novorozenců s nízkou porodní hmotností (RR 0,66 95% CI 0,49–0,89), ale riziko předčasného porodu nebylo stanoveno. Provádění rutinního screeningu v průběhu těhotenství má ekonomické opodstatnění jen v populacích, kde je výskyt asymptomatické bakteriurie nad 2 %. Měl by se provádět u všech žen na konci prvního trimestru a opakovaně v každém trimestru se zvýšeným rizikem asymptomatické bakteriurie (recidivující uroinfekce, diabetes mellitus, srpkovitá nemoc nebo chronické renální onemocnění).[170]

Záněty paradontu se dlouho řadí k rizikovým faktorům předčasného porodu. Předpokládaným mechanismem je buď hematogenní rozsev bakterií do uteroplacentární jednotky, kde způsobí lokální zánět, nebo prostřednictvím uvolněných zánětlivých mediátorů periodontálního původu, které aktivují systémovou zánětlivou reakci. Mezi orální bakterie asociované se zánětem paradontu a předčasným porodem nejčastěji patří *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* a *Fusobacterium nucleatum* [127]. Zatím 2 systematické přehledy z roků 2006 a 2007 poukázaly na asociaci nemocí paradontu s rizikem těhotenských komplikací včetně rizika předčasného porodu, ani jeden však neposkytl přesvědčivý důkaz, že by těhotenské komplikace včetně předčasného porodu byly výsledkem působení onemocnění paradontu [184; 189]. Léčba nemocí paradontu sice zlepšuje orální zdraví těhotných žen, ale nevede k redukci rizika předčasného porodu a porodu novorozenců s nízkou porodní hmotností, což potvrdila i metaanalýza studií z roku 2015 [167]. Důvod, proč léčba nemocí paradontu nevede k následnému snížení rizika předčasného porodu, je vysvětlována nedostatkem kauzality, sdílenými rizikovými faktory (enviromentálními, behaviorálními, sociálními, genetickými a také kouřením), poddimenzovanými studiemi, nedostatečně konzistentní definicí periodontální nemoci a různými a často nedostatečnými léčebnými modalitami v rámci jednotlivých

studií.[119]

7.3 Patofyziologie předčasného porodu

Spontánní předčasný porod je porod, který nezačíná jen před termínem porodu, ale je spuštěn předčasnou aktivací porodního děje daleko dřív, než bylo naprogramováno. Na rozdíl od termínového porodu jsou spouštěčem děje místo fyziologických procesů různé patologické inzulty. Patofyziologické cesty aktivace jak termínového, tak předčasného porodu jsou společné (společná cesta aktivace předčasného porodu). Dochází k aktivaci děložní činnosti, zracím procesům v oblasti hrdla děložního a k aktivaci plodových obalů, u předčasného porodu na bázi abnormálních patofyziologických dějů. Často dochází ke kombinaci více faktorů různé etiologie, které spouští výsledný proces, proto se dnes předčasný porod považuje spíše za syndrom mnoha příčin než jen za jednu nemoc.[148]

7.3.1 Spontánní děložní činnost

Děloha v průběhu gravidity prodělává několik různých stadií zabezpečujících optimální děložní funkci v jednotlivých fázích těhotenství. V průběhu celé gravidity je pro udržení těhotenství a správný vývoj plodu nutná její klidová a růstová funkce, naopak v závěru těhotenství dochází k změnám v její motilitě a dráždivosti, které vedou spolu se změnami na hrdle děložním k iniciaci porodního procesu. Z tohoto pohledu rozeznáváme na děloze 4 fenotypy: proliferativní, syntetický, kontraktilní a porodní.

Proliferativní fenotyp nastupuje v rané graviditě, kde dochází k velice rychlé proliferaci myocytů hlavně v oblasti longitudinálně uspořádaných svalových snopců, detekované za pomoci antigenu PNCA. Dále dochází ke zvýšené expresi antiapoptotických faktorů jako BCL2, což také přispívá ke zvýšení počtu buněk. Pod vlivem estrogenů dochází k proliferaci myometria zvýšením hladin růstových faktorů IGF1 a EGF a supresi jejich vazebných proteinů jako IGFBP-1, -2, -3, -5 a -6. Simulace proliferace je tudíž vyvolána spíše endokrinně, a ne mechanickými vlivy.[99]

V pozdějším stadiu gravidity dochází k poklesu antiapoptotických faktorů jako BCL2, což vede k přepnutí růstu myometria z proliferativního do hypertrofického módu, nazývaného také

syntetickým fenotypem. Dochází ke zvýšené syntéze buněčné matrix a růstu myocytů. K přepnutí fenotypu dochází aktivací vnitřní apoptotické kaskády se zvýšenou expresí enzymu kaspázy 3, 6, 7 a 9.[162] Období, kdy dochází k přepnutí z proliferativního do syntetického fenotypu, je druhově specifické. Je rozpoznatelné podle tvaru plodového vejce nebo gestačního vaku viditelného i na USG. V proliferativním stadiu gestační vaku (choriová dutina) roste sféricky a při přepnutí na syntetický mód se začíná protahovat v jednom směru a začíná mít spíše protáhlý elipsoidní vzhled. Tomuto jevu se říká uterinní konverze a je výsledkem působení lokálního ischemického inzultu v myometriu. K inzultu dochází maximálním mechanickým rozpětím děložní stěny v důsledku růstu plodového vejce, což vede k její ischemii a přepnutí fenotypu pod vlivem zvýšení hladiny kaspázy3 a faktoru HIF-1 α . I když se pod vlivem ischemie aktivuje apoptotická kaskáda, k apoptóze myocytů v myometriu nedochází. Kaspáza3 má tedy signální význam v přepnutí fenotypu a k indukci aktivace dalších transkripčních faktorů, které regulují diferenciaci a zrání myocytů (MRF).[33] Tyto faktory pak vedou k restrukturalizaci uspořádání aktinových filamentů v myocytu a aktivaci myozin kinázové aktivity lehkých řetězců (MLCK). Dochází k hypertrofii myocytů a k zvýšení množství intersticiální matrix. Tato hypertrofie vyžaduje přítomnost určitého stupně napětí děložní stěny a zvýšenou hladinu progesteronu. V děložní stěně narůstá množství intersticiální matrix, hlavně množství elastinu, kolagenu I a III. Dochází také k remodelaci buněčných membrán za pomoci transmembránových integrinů a vzniku fokálních adhezí i expresí kontraktálních proteinů a CAP (aktin, kaldesmon). V tomto fenotypu dochází k signifikantní specifické expresi IGFBF-6.[161]

V kontraktálním fenotypu dochází již k interakci mezi myocytem a přilehlou mezibuněčnou matrix, což připravuje svalovinu k vlastní porodní činnosti. Dochází k excesivní syntéze extracelulárních matrixových proteinů, které formují bazální membránu obklopující myocyty, do které jsou zakotveny. Dochází k signifikantní upregulaci exprese fibronektinu, lamininu β 2 a kolagenu IV. K jejich expresi opět dochází pod mechanickým vlivem stupňující se děložní distenze. K přepnutí na kontrakční fenotyp je ovšem nutný i funkční pokles progesteronu v myometriu, tudíž se na této změně podílí jak mechanické, tak endokrinní vlivy. Kromě změn v extracelulární matrix dochází i k signifikantním změnám izoform kontraktálních proteinů hladkosvalových buněk (výměna α -izoformy aktinu za γ -izoformu, výměna non-kontraktální isoformy tropomyozinu a myozinu za kontraktální izoformu). Dochází také ke zvýšené expresi h-kaldesmonu, kalcium vázícího proteinu, který interaguje s kontraktálními proteiny v myocytu

a inhibuje kontrakce v pozdní fázi těhotenství. V tomto fenotypu dochází k signifikantní specifické expresi IGFBF-2.[163]

Se slábnutím vlivu progesteronu v závěru těhotenství dochází k finálnímu přepnutí na porodní fenotyp a iniciaci porodu. V tomto stadiu je myometrium schopno vyprodukovat silné koordinované kontrakce vedoucí k vypuzování plodu z dělohy. Podílí se na tom prohlubující se distenze děložní stěny způsobená zastavením růstu dělohy při pokračujícím růstu plodu. To indukuje expresi souborů různých genů pro CAP (contraction associated proteins), kam řadíme expresi tvorby Na-kanálů, oxytocinových receptorů, receptorů pro prostaglandin F a transmembránových proteinů gap-junctions (mezerový, vodivý spoj) včetně konexínu-43, což vede ke zvýšení elektrické excitability děložních myocytů, jejich reaktivity na látky s uterotonickým efektem a synchronizaci kontrakční vlny přes děložní rohy. Tato finální změna opět vyžaduje jak mechanické, tak endokrinní vlivy (pokles vlivu progesteronu). Dochází ke změně interakce myocytů s okolní matrix cestou fokálních adhezí. Dramaticky klesá úroveň fosforylace kinázy (ERK) v oblasti fokálních adhezí a následně poklesu cílové molekuly paxillinu, což umožní myocytu zakotvení se do nově vznikající matrix při trvalém zkracování svalových vláken a retrakci dělohy.[101]

Děložní činnost dle elektromyografické aktivity dělíme na kontraktury neboli Brexton-Hicksove kontrakce, s nízkou amplitudou a dlouhým trváním a kontrakcemi s vysokou amplitudou a krátkým trváním typickými pro vlastní porodní činnost. V průběhu gravidity je úroveň aktivity velice nízká, mluvíme o fázi děložního klidu (quiescence). Myometrium je složeno z propletených dlouhých svazků hladkosvalových buněk uspořádaných do anatomicky špatně definovaných vrstev, které jsou obklopeny extracelulární hmotou složenou z kolagenních vláken, fibroblastů a buněčných derivátů kostní dřene.[44] Myocyty mezi sebou komunikují mezibuněčnými kanálky – gap junctions (mezerové spoje, nexus), které propojují vnitřky dvou buněk. Stěna kanálku je tvořená transmembránovými proteiny konexiny, které přemostují plazmatické membrány myocytu tak, že vytvářejí póry a zabezpečují nízkoodporovou cestu přestupu anorganických iontů a malých molekul mezi svalovými buňkami. V těhotenském myometria jsou obzvláště hojné 2 druhy konexinů (Cx-43 a Cx-26) s rozdílnou funkcí. Expresce Cx-43 je nízká po celou dobu gravidity, ale dramaticky stoupá krátce před začátkem porodu, zatímco expresce Cx-26 je vysoká po celou dobu gravidity a před porodem klesá.[130]

Počty gap junctions dramaticky stoupají před porodem a jejich tvorba je regulovaná hormonálně. Progesteron jejich tvorbu inhibuje a estrogeny a prostaglandiny jejich tvorbu stimulují. Uspořádání myofibril v hladkosvalové buňce na rozdíl od příčně pruhovaného svalu v buňce vytváří spíše prostorovou síť než těsně uspořádané svazky. Při kontrakci jednotlivá svalová filamenta aktin i myozin po sobě kloužou, bez zkracování vláken. Iniciálním impulzem je zvýšení intracelulárního kalcia a jeho navázání na kalmodulin. Kalcium-kalmodulinový komplex pak aktivuje MLCK (kináza lehkých řetězců myozinu), která fosforyluje myozin. Fosforylovaný myozin se váže na aktin a dochází ke kontrakci za štěpení ATP. Kontrakcím předchází akční membránový potenciál (12–25 mV). Myocyty mají negativní klidový potenciál kolem -50 mV (60–80 mV). Změny membránového potenciálu vyvolané přestupem iontu přes membránu jsou základem regulace kontrakční aktivity. Když je síla potenciálu redukována pod určitou cílovou hodnotu, dochází ke stimulaci akčního potenciálu, který vede k depolarizaci membrány. Ke spontánní depolarizaci dochází jen v určitých myocytech, které pak fungují jako tzv. pacemaker, na rozdíl od srdečního svalu ovšem v děloze nemají žádnou fixní, jasně definovanou lokalizaci. Pro děložní kontrakci je esenciální zvýšení intracelulární koncentrace kalcia v myocytu. V klidovém stadiu je koncentrace kalcia uvnitř myocytu kolem 10^{-7} M, mimo myocyt 10^{-3} M. V průběhu kontrakce intracelulární kalcium vzroste na 10^{-6} M. K vzestupu intracelulárního kalcia dochází prostřednictvím napětově závislých a s receptorově závislých kalciových kanálů.[58] Zatímco u napětově závislých kanálů dochází k otevření kanálů a influxu kalcia do buňky vlivem depolarizace buněčné membrány, u receptorových kanálů k němu dochází až po navázání ligandu na specifický receptor, kterým mohou být hormony nebo neurotransmitery. Kalcium může být uvolněno do cytoplazmy i z nitrobuněčných rezervoárů v endoplazmatickém retikulu, i když v myometriu je méně vyjádřeno než v kosterním svalstvu. Dochází při tom k otevření kanálů za pomoci inositol 1,4,5 trifosfátové cesty nebo ryanodinové cesty.[13] Ryanodinové kanály jsou aktivované samotným kalciumem, a tudíž vedou ke kalciumem indukovanému influxu kalcia. Role sarkoplasmatického retikula při hladkosvalové kontrakci není úplně jasná. Zdá se, že funguje jako rezervoár kalcia a účinkuje proto spíše jako limitující faktor kontrakce, než aby ji zesiloval.[80]

K relaxaci hladkosvalové buňky dochází při defosforylaci lehkých řetězců myozinu za pomoci enzymu fosfatázy a dále při repolarizaci buněčné membrány, kde dochází k efluxu kalcia z buňky přes sarkolemu nebo k zpětnému vychytávání do sarkoplasmatického retikula, což následně vede k inaktivaci kalcium-kalmodulin MLCK komplexu. Látky, které inhibují děložní

činnost, účinkují přes zvýšení intracelulární koncentrace cyklických nukleotidů cAMP a cGMP, které inhibují uvolnění kalcia z nitrobuněčných rezervoárů a redukují MLCK aktivitu.

Děložní činnost je řízená autonomním nervovým systémem, hormonálně, a zasahují do ní i mnohé metabolické změny. Děloha dostává rozsáhlou autonomní inervaci, což slouží k neuronální modulaci děložní činnosti. Buňky myometria vlastní všechny hlavní typy adrenergních receptorů (α_1 , α_2 , β_1 a β_2), přičemž α_1 receptory zprostředkovávají kontrakci a β_2 receptory relaxaci dělohy. V případě α_2 receptorů se zdá, že kontrakční aktivitu neovlivňují. β_1 a β_2 receptory pracují přes adenylátcyklázovou cestu prostřednictvím vmezeřených stimulačních G-proteinů (G_s). Aktivace adenylcyklázy vede ke zvýšení cAMP v myocyty a následně aktivuje cAMP-dependentní kinázu, což vede k poklesu fosforylace lehkých řetězců myozinu a relaxaci hladkosvalové buňky. α -adrenergní receptory naopak pracují přes adenylátcyklázu spojenou s inhibičním G-proteinem (G_i), který přímo redukuje adenylátcyklázovou aktivitu nebo blokuje stimulaci přes G_s . Cholinergní (parasimpatiková) stimulace děložní činnosti probíhá přes M_1 a M_3 muskarinové receptory, což vede ke zvyšování 1,4,5 inositoltrifosfátu a výraznějšímu zvýšení nitrobuněčného kalcia.[138]

K dalším neuromediátorům se stimulačním efektem na děložní činnost patří galanin, gastrin-releasing peptid a substance P. Neuromediátory s inhibičním efektem na myometrium jsou vasoaktivní intestinální peptid (VIP), neuropeptid Y (inhibuje neurálně aktivované kontrakce) a calcitonine gene-related peptid.

U lidí mají tyto nervové vlivy na porodní činnost podružný význam, k porodu může dojít i při absolutní absenci nervové aktivity.[188]

Hormonální modulace patří k hlavním faktorům ovlivňujícím děložní činnosti kardinální rolí estrogenů a progesteronu. V průběhu gravidity kontinuálně stoupá hladina placentárních **estrogenů**, predominantně 17 β -estradiolu (E2) a estriolu (E3). I když je prokázán efekt estrogenů na stimulaci tvorby prostaglandinů v těhotenské decidue, podporují tvorbu gap-junctions a zvyšují syntézu oxytocinových receptorů, jejich role při iniciaci porodu je stále nejistá. Estrogeny působí přes svůj specifický nukleární estrogenový receptor (ER) a spouští transkripci cílových genů. Existují dva odlišné estrogenové receptory ER α a ER β , které kódují jejich vlastní geny ESR1 a ESR2. Na úrovni dělohy je dominantní ER α . K expresi tohoto receptoru dochází při funkčním poklesu progesteronu, při nárůstu poměru PR-A/PR-B až v pokročilé graviditě, tudíž funkční aktivace estrogenů a funkční pokles progesteronu jsou úzce provázány. Po většinu těhotenství progesteron snižuje odpověď myometria na estrogeny

inhibicí exprese estrogenových receptorů. To vysvětluje, proč je myometrium refrakterní na vysoké hladiny cirkulujících estrogenů v průběhu celé gravidity.[15]

Hlavním hormonem udržujícím graviditu svým relaxačním efektem na hladkosvalové buňky myometria je **progesteron**. Má zcela zásadní vliv jak na zakládání gravidity, tak na její udržení. Na počátku gravidity připravuje sliznici děložní k implantaci embrya, dále hraje důležitou roli v imunologické ochraně plodu a potlačování syntézy uterotonických látek. Zásadní je jeho vliv na myometrium. Podporuje růst dělohy, syntézu matrixových látek a inhibuje CAP genovou expresi kódující kalciové kanály, receptory pro oxytocin i prostaglandiny a počty gap-junctions. Snižuje permeabilitu membrány myometria pro kalcium, zvyšuje syntézu adenosinmonofosfátu a inhibuje tvorbu prostaglandinů v decidue. Progesteron také účinkuje přes svoje specifické nukleární receptory.[89] Na rozdíl od jiných savců, u nichž krátce před porodem dojde k poklesu hladin progesteronu a relativní hyperestrismus způsobí spuštění porodní činnosti, u lidí, morčat a pásovců k poklesu cirkulujícího progesteronu před porodem nedochází. Dochází ovšem k tzv. funkčnímu poklesu progesteronové aktivity způsobené změnou na receptorové úrovni. Gen pro progesteronový receptor produkuje 2 strukturálně podobné izoformy receptoru PR-A a PR-B, které jsou funkčně diametrálně odlišné. PR-B je aktivátorem genů odpovídajících na progesteron, zatímco PR-A funguje jako represor funkce PR-B. Nástup porodní činnosti je pak vyvolán změnou poměru receptorů PRA/PRB, což vede k funkčnímu poklesu progesteronové aktivity a následnému uplatnění účinků estrogenů na myometrium. Změny v poměru receptorů byly popsány i v cervixu a decidue.[118] Progesteron má i antiinflamatorní efekt. Potlačuje tvorbu zánětlivých mediátorů, včetně cytokinů (IL-1 β a IL-8) a prostaglandinů. Protizánětlivě působí i na vlastní myometrium inhibicí tvorby MPC-1 chemokinů, které se tvoří v myometriu při natažení děložní stěny a za porodu. MPC-1 způsobuje influx monocytů do myometria s následnou diferenciací na makrofágy, s tvorbou řady cytokinů, matrixmetaloproteináz (MMP) a prostaglandinů, čímž zesilují inflamatorní stadium děložního fenotypu. Účinek progesteronu vazbou na PR je také regulován za pomoci koaktivátorů a korepresorů. Ke koaktivátorům patří molekuly CREB (cAMP response element-binding protein), aktivátory steroidních receptorů 2 a 3, acetylovaný histon H3. Koaktivátory v době porodu v myometriu klesají, naproti tomu hladiny korepresorů stoupají.[20] Ke korepresorům řadíme faktor PSF (polypyrimidine tract binding-protein splicing factor), který stoupá v myometriu krátce před začátkem porodu, výrazněji v oblasti fundu děložního než v oblasti dolního děložního segmentu [25]. Modulace progesteronových receptorů těmito kofaktory vysvětluje mechanismus funkčního poklesu hladiny progesteronu v době porodu u lidí.

Progesteron kromě své genomické cesty (prostřednictvím DNA) účinkuje i DNA-nezávislou (non-genomickou) cestou. Jeho metabolit 5 β -dihydroprogesteron je schopný se interkalovat do lipidové dvojvrstvy v buněčné membráně a tím narušit strukturu heptahelikálního oxytocinového receptoru, což pak vede k nemožnosti oxytocinu navázat se na receptor, a tudíž k jeho inhibici a downregulaci.[48] Progesteron působí i na fetální membrány, kde inhibuje jak TNF α -indukovanou apoptózu buněk, čímž minimalizuje poškození plodových obalů v případě infekce, tak i bazální apoptózu ve fetálních obalech [97]. Intracelulární progesteron je pak v době porodu metabolizován enzymem 20 α -hydroxysteroid dehydrogenázou (20 α -HSD), které exprese stoupá nepřímo přes aktivaci miR200 rodiny mikroRNA, což vede k přepnutí PR-A ze supresorové na aktivační expresi CAP genů [124].

Oxytocin, nanopeptid, je dalším hormonem signifikantně ovlivňujícím děložní činnost. Mateřský oxytocin je syntetizován hypotalamem (nukleus supraopticus a paraventricularis), pak neuronálním transportem ve formě prekurzorové molekuly transportován do zadního laloku hypofýzy, odkud je a následně vyplavován do cirkulace pulzatickým způsobem. Poměrně rychle je pak inaktivován v játrech a ledvinách, proto jeho biologický poločas v cirkulaci je jenom 3–4 minuty. V průběhu gravidity je primárně degradován placentární oxytocinázou, proto se jeho koncentrace v mateřské cirkulaci nemění v průběhu gravidity a před nástupem porodu. K signifikantnímu zvýšení dochází až v průběhu porodu, a hlavně v pozdní druhé době porodní. Bylo prokázáno, že plod také produkuje oxytocin směrem k mateřské straně. Jeho bazální tvorba z 1mU/min v průběhu porodu stoupá až na 3mU/min, což je podobné množství, které odpovídá exogennímu podání oxytocinu v rámci indukovaných porodů v termínu.[21] Oxytocin působí přes specifické oxytocinové receptory, které mají nejvyšší koncentraci v oblasti fundu děložního a nejnižší v oblasti DDS a cervixu. Počty receptorů začínají narůstat 50- až 100násobně již ve rané graviditě a k dalšímu 200- až 300násobnému zvýšení dochází až na počátku porodu. To je ovlivněno působením estrogenních hormonů, přičemž estrogeny stimulují a progesteron tlumí expresi oxytocinových receptorů. Se stoupajícím počtem receptorů stoupá i dráždivost myometria a vnímavost na oxytocin. Oxytocinový receptor pak působí přes G-proteiny asociované s guanosin trifosfát (GTP) vážícími proteiny, které stimulují aktivitu fosfolipázy-C, což vede ke zvýšené produkci inositoltrifosfátu a influxu kalcia do myocytu. Oxytocinové receptory byly nalezeny i v amniu i decidue, kde působí prostřednictvím produkce prostaglandinů.

Prostaglandiny (PG) patří k látkám se silným stimulačním vlivem na kontrakční aktivitu, pod jejich vlivem dochází k influxu kalcia do buněk, ale na rozdíl od oxytocinu nepracují

prostřednictvím inositol trifosfátové cesty. Jejich koncentrace v decidue v průběhu celého těhotenství je výrazně nižší než v endometriu mimo těhotenství. Je to dané jejich sníženou tvorbou PG v průběhu gravidity. Ke zvýšení dochází až na začátku porodu, kde PG hrají důležitou roli při vzniku pravidelných kontrakcí, i v průběhu celého porodu. Exogenně podané prostaglandiny vedou k navození děložní činnosti a jejich blokátory naopak tuto činnost tlumí. Veškeré tkáně dělohy obsahují receptory pro prostaglandiny a také je dokážou syntetizovat. Je známý jejich parakrinní efekt. Plodové obaly produkují hlavně PGE₂, decidua dominantně PGF_{2α}, ale v malém množství i PGE₂ a PGD₂, myometrium produkuje hlavně PGI₂ (prostacyklin). Účinek prostaglandinů se různí podle jejich typu. Prostaglandiny typu E, F_{2α} a tromboxan mají stimulační efekt na myometrium, kdežto PGD₂ a PGI₂ mají na myometrium inhibiční efekt.[42] Prostaglandiny vznikají v tkáních pod vlivem enzymu cyklooxygenázy 1 a 2 (COX). COX-1 je ubikvitárně rozšířená, COX-2 je indukibilní, vzniká například v místě zánětu. COX-2 exprese narůstá v myometriu v průběhu porodu, zatímco exprese COX-1 není porodem alterována. V průběhu termínového i předčasného porodu dochází k nárůstu PGE₂ v myometriu, což může být potlačeno inhibitory COX-2 aplikací selektivních inhibitorů COX-1 k potlačení tvorby nedochází. Prostaglandiny jsou v tkáních metabolizovány enzymem PGDH (prostaglandin dehydrogenáza). PGDH je hojně exprimována v lidském choriovém extravilózním trofoblastu, což umožňuje vytvářet choriu bariéru v přestupu prostaglandinu z fetoplacentární jednotky na přilehlou deciduu a myometrium. Choriový trofoblast je snížen u žen s předčasným porodem spojeným s chorioamniitidou, což vede k ztrátě této metabolické bariéry.[182] Progesteron snižuje produkci PG tím, že zvyšuje expresi PGDH, zatímco kortizol zvyšuje produkci PG zvýšením exprese COX-2 v amniu a choriu a supresi PGDH v choriovém trofoblastu. Před nástupem porodu dochází k výraznému snížení exprese PGDH v myometriu a spuštění kontrakční činnosti. Produkce PG je zvýšená v tkáních dělohy i pod vlivem inflamatorních cytokinů jako interleukin-1 (IL-1) a tumor necrosis faktoru α (TNFα).

Endotelin-1 (ET-1) je mohutný vazokonstriktor, který je odpovědný i za kontrakční aktivitu mimo cévní systém. Pozitivně ovlivňuje kontraktilitu i v myometriu. V průběhu gravidity jeho cirkulující hladiny stoupají, s dosaženým maximem v termínu porodu, po porodu zase klesají. Vnímavost myometria na ET-1 ovšem stoupá až za porodu, v důsledku zvýšení denzity endotelinových receptorů v myometriu. Po navázání na endotelinový receptor působí v myocyty dvojitým mechanismem. Aktivuje inositol 1,4,5 trifosfátovou cestu, která uvolní kalcium ze sarkoplazmatického retikula, a diacylglycerolovou cestu, kde uvolněné kalcium stimuluje proteinkinázu-C (PKC), která indukuje kontrakce myometria na konci gravidity.[23]

Oxid dusný (NO) je vazodilatační látka s krátkým biologickým poločasem vznikající z L-argininu pod vlivem enzymu NO syntázy (NOS). Účinkuje relaxačně v hladkých svalech, dále jako neurotransmitter a regulátor zánětlivé a imunitní odpovědi. NOS se vyskytuje v myometriu, placentě i plodových obalech, kde hraje roli při udržení gravidity navozením klidového stadia (quiescence) relaxací dělohy, krátce před porodem pak jeho aktivita klesá. Aplikace exogenního zdroje NO ve formě glycerol trinitrátu vede k rychlému tokolytickému účinku, což se využívá v terapii komplikací u operativních porodů.

Zánětlivé mediátory se též podílejí na regulaci kontrakční aktivity jak u termínového, tak předčasného porodu. V průběhu porodu dochází k expresi adhezivních molekul v myometriu, což vede k migraci a infiltraci myometria leukocytární řadou, hlavně neutrofilů a makrofágů. Ty jsou bohatým zdrojem prozánětlivých mediátorů (aktivátor plazminogenu, prostaglandiny, kolagenáza a elastáza), cytokinů a chemokinů (IL-1 β , IL-6, IL-8 a TNF α). Tyto mediátory participují jak na tkáňové remodelaci cervixu a jeho zrání, tak i na buněčné remodelaci v oblasti horního a dolního děložního segmentu, které vedou ke spuštění děložní aktivity.[193]

Metabolické změny v myometriu hrají důležitou roli v kontrole kontraktility myometria. Mezi nejvýznamnější patří pokles krevního průtoku myometriem, myometrální metabolismus fosforu, hypoxie a acidóza. Obecně lze říct, že hypoxie a acidóza myometria (nejčastěji v důsledku nadměrné děložní činnosti nebo u protražovaného porodu) vede k inhibici jeho kontrakční aktivity, dokonce i v přítomnosti oxytocinu. Naopak natažení děložní stěny (nejčastěji u stavů se zvýšeným nitroděložním objemem) kontrakční aktivitu zvyšuje. Protážení myometria vede k indukci depolarizace buněčné membrány myocytu, zvýšení frekvence akčních potenciálů a následně ke kontrakční aktivitě. Protážení má zásadní vliv na zvýšení exprese CX-43 a formaci gap-junctions v myometriu.

7.3.2 Zrání děložního hrdla

Hrdlo děložní (cervix) má pro udržení gravidity zcela zásadní roli. V průběhu celého těhotenství je tuhé, uzavřené a dlouhé, což je základní atribut pro udržení těhotenství. Na konci gravidity začne zrást, měknout, zkracovat se a umožní vypuzení plodu z děložní dutiny. Uzavírací schopnost hrdla v průběhu gravidity má i významnou imunologickou roli, brání

ascenzi bakterií z pochvy do děložní dutiny. Zásadní roli pro udržovací funkci hraje jeho specifická struktura a anatomie.

Hlavní složkou cervixu je cervikální stroma s převládající extracelulární pojivovou hmotou, která je tvořena vlákny kolagenu. 66 % vláken tvoří kolagen I, 33 % kolagen III a zbytek kolagen IV, lokalizován hlavně v oblasti bazální membrány. Vlákná kolagenu jsou uspořádána do hustých propojených svazků, které dávají cervixu jeho pevnost, rigiditu. V cervixu nacházíme i malé množství vláken elastinu, která dávají cervixu jeho pružnost a umožňují uzavření hrdla v poporodním období. Kolagenní vlákna jsou uspořádána paralelně na jeho povrchu a v blízkosti kanálu hrdla, zatímco vlákna v stromatu jsou uspořádána spíše cirkulárně.[76]

Kolagenní vlákna jsou vložena do základní pojivové substance (germinální matrix) tvořené komplexy proteoglykanů s velkou molekulární hmotností a různými typy glykosaminoglykanů (GAG), které vytvářejí dlouhé řetězce negativně nabitých disacharidů obsahujících jeden hexosamin (glukosamin nebo galaktosamin) a jednu uronovou kyselinu (glukuronovou nebo iduronovou). Nejpočetnějšími GAG v cervixu jsou chondroitin sulfát, dermatan sulfát a kyselina hyaluronová. Proteoglykany a GAG slouží k zakotvení a příčném přemostění kolagenních vláken, čímž dávají tkáni značnou mechanickou sílu a odolnost. Kyselina hyaluronová z GAG váže kolagen nejméně silně a hraje roli hlavně v destabilizaci kolagenních vláken. Dermatan sulfát obsahující kyselinu iduronovou naopak pevně váže kolagenní vlákna a zesiluje tkáňovou stabilitu. V průběhu zrání hrdla dochází ke změnám poměru jednotlivých GAG.[176]

Třetí složkou cervixu jsou jeho celulózní komponenty. Řadíme k nim fibroblasty, hladkosvalové buňky, epitelové buňky, buňky lokálního imunitního systému a angiogenní buňky. Hlavní pojivovou komponentou jsou fibroblasty, odpovědné jak za tvorbu fibrinových vláken, tak germinální matrix. Hladkosvalové buňky tvoří jen asi 10 % (2–40 %) veškeré buněčné hmoty cervixu. Jsou cirkulárně uspořádány v okolí cervikálního kanálu, mohutněji v kraniální části cervixu, než v dolní polovině. Jejich role pro udržení gravidity je sporná, spíše se uplatňují při uzavěru cév a remodelaci hrdla v poporodním období. V průběhu gravidity již na její počátku prudce stoupá počet žlázových buněk, které tvoří až 50 % hmoty cervixu. Jsou odpovědné za tvorbu cervikálního hlenu a zátky jako jedny z kardinálních komponent imunologické bariéry cervixu nutné k udržení gravidity.[56]

V průběhu gravidity se cervix stává výrazně metabolicky aktivním. V důsledku těhotenských změn dochází ke zvyšování obsahu vody až o 80 % ve srovnání se stavem mimo graviditu a následně o dalších 86 % v pozdní graviditě ve srovnání s prvním trimestrem. Voda interaguje s matrixovými proteiny a usnadňuje funkci elastinu. V průběhu gravidity dochází ke změnám v základní matrix, dochází k rozrušování příčných spojek tvořenými GAG mezi vlákny kolagenu, zvyšuje se obsah silně hydrofilní kyseliny hyaluronové, která postupně nahrazuje chondroitin sulfát a dermatan sulfát. Vzdálenosti mezi kolagenními vlákny se zvětšují, tkáň nasává vodu a koncentrace kolagenu v tkáni cervixu jeho degradací klesá. Tím dochází k měknutí čípku a zvyšování jeho poddajnosti. V závěru gravidity k zrání hrdla přispívá i zvýšené prokrvení v oblasti cervixu.[177]

K rozrušování a degradaci kolagenů v pozdní graviditě dochází vlivem lytických enzymů kolagenáz (produkovaných fibroblasty a leukocyty) a leukocytárních elastáz (produkovaných makrofágy, neutrofilny a eozinofily). K hlavním kolagenázám patří matrixmetaloproteinázy – MMP (MMP-1, MMP-8 a MMP-13). Tyto enzymy se tvoří ve formě neaktivních proenzymů a aktivují se pod vlivem plazminu a stromelysinu, které způsobí jejich proměnu na aktivní formu. Dochází k rozrušení příčných spojek mezi vlákny kolagenu a tím ke ztrátě síly vazby. Aktivované kolagenázy pak narušují trojitou helikální strukturu kolagenu hydrolýzou peptidových vazeb. Elastázy pak rozrušují telopeptidy nonhelikálních domén kolagenu. Elastáza umí degradovat nejen elastin a kolagen, ale umí degradovat i proteoglykany a má s kolagenázami synergický účinek. Původní kolagen se postupně degraduje a je nahrazován novým, výrazněji poddajnějším, s mnohem menším počtem příčných spojek než v původním. Bylo prokázáno, že za produkci a aktivaci těchto hydrolytických enzymů jsou odpovědné spíše neutrofilní leukocyty infiltrující cervix než jeho vlastní fibroblasty.[132]

Na řízení mechanismu zrání hrdla se podílí i intracelulární adhezivní molekula-1 (ICAM-1), která je odpovědná za infiltraci leukocytů do cervixu, spuštění tvorby cytokinů v leukocytech, aktivaci MMP a spuštění apoptotických procesů v cervixu. Další důležitou molekulou je inducibilní NOS (NO syntetáza), podporující stimulaci MMP, apoptózy a syntézy prostaglandinů, dále skupina interleukinů (IL-1, IL-6, IL-8) odpovědná za produkci prostaglandinů, změnu syntézy GAG a MMP a nakonec prostaglandiny, které hrají zásadní roli v alteraci syntézy proteoglykanů a GAG.[86]

Za kontrolu zrání děložního hrdla je odpovědná řada hormonů a tkáňových mediátorů jako zvýšení hladiny estrogenů, funkční pokles hladiny progesteronu, účinek prostaglandinů, NO, relaxinu a zánětlivých mediátorů.

Jednu z nejdůležitějších rolí v zrání hrdla bezesporu hrají prostaglandiny. Hlavními prostaglandiny produkovanými cervixem jsou PGE₂, PGI₂ a menší podíl tvoří PGF_{2α}. Jejich koncentrace stoupají v průběhu zrání hrdla. Jejich přímý efekt je přes indukci degradace kolagenu, dále přes modifikaci vázání kolagenu a zvýšení hydratace změnou zastoupení GAG/proteoglykanů. Estrogeny (hlavně estradiol) působí stimulačně v cervixu prostřednictvím indukce tvorby PG a přes influx proteázu produkujících leukocytů do tkáně cervixu. Progesteron inhibuje aktivitu kolagenáz v těle i hrdle děložním. Při udržování stability hrdla se projevuje jeho antiinflatorní efekt. Brání influxu neutrofilních leukocytů a jejich aktivaci v tkáni cervixu. Jeho efekt potvrzuje i použití látek s antiprogesternovým efektem při maturaci cervixu. Antiprogesteron stimuluje influx leukocytů do cervixu, stimuluje tvorbu PG a snižuje jejich katabolismus a vede k aktivaci kolagenolýzy.[139] Hormon relaxin také hraje důležitou roli v zrání hrdla u lidí. Vede ke zvýšení kolagenázové aktivity pravděpodobně prostřednictvím mitogenického efektu na fibroblasty, které jsou známé přítomností receptorů pro relaxin. Relaxin tak zasahuje do metabolismu pojivových tkání. Dalšími látkami pozitivně ovlivňujícími proces maturace hrdla jsou GSF (granulocyty stimulující faktor) a MCP-1, cytokiny stimulující a aktivující proliferaci imunitních buněk v cervixu [22]. Oxid dusný a jeho produkce a exprese NOS na konci gravidity hraje také pozitivní roli v přípravě hrdla děložního. Mechanismus působení je pravděpodobně prostřednictvím zvýšení produkce PGE₂ a PGF_{2α} a produkci MMP-1 fibroblasty cervixu [192].

Řada studií poukázala i na roli apoptózy cervikálních stromálních buněk, včetně apoptózy myocytů v průběhu zrání děložního hrdla. Dochází k degradaci a fragmentaci buněčné DNA, což vede k postupné programované smrti buněk a změnám ve struktuře cervixu.

7.3.2 Porušení plodových obalů

Porušení plodových blan (obalů) a předčasný odtok plodové vody (PROM) je pravidelnou součástí jak termínového, tak předtermínového porodu. Na rozdíl od termínového porodu, kde

k předčasnému odtoku plodové vody (TPROM) dochází jen v 10–20 %, u předtermínového odtoku (PPROM) k němu dochází ve 30–40 % a je spouštěn zcela odlišnou etiologií.

Plodové obaly pozůstávají ze 3 základních vrstev. První 2 (amnion a chorion) jsou fetálního původu, 3. vrstva (decidua) je maternálního původu a v průběhu těhotenství pevně adhezuje k fetálním obalům. Amnion (vnitřní plodový obal) je tvořen jednou vrstvou kubického epitelu (amniocyty) ležícího na bazální membráně, pod kterou se nachází kompaktní a fibroblastová vrstva pojivové tkáně. Na ni nasedá choriová vrstva (zevní plodový obal). Uspořádání vrstev v ní je ve srovnání s amniem zrcadlově obrácené. Hned pod pojivovou vrstvou amnia se nachází spongiozní vrstva, která přechází do choria, které je tvořeno pojivem a retikulárními buňkami (retikulární vrstva), které zasahují do pseudobazální membrány, která odděluje další vrstvu tvořenou více vrstvami buněk cytotrofoblastu. Na tuto vrstvu bezprostředně naléhá bazální decidua.

Plodové blány mají značnou schopnost generovat pevnost v tahu v průběhu gravidity. Za tuto schopnost odpovídá extracelulární matrix pojivových vrstev a hlavně kolagen typu I a III, které jsou hustěji a lépe organizované v kompaktní vrstvě amnia než v její fibroblastové vrstvě nebo retikulární vrstvě choria. Dalším kolagenem je kolagen typu VI, který stabilizuje síť kolagenu I a III jeho připojením k bazální membráně a k stromálnímu kolagenu typ IV a k laminínu. Důležitou strukturou v extracelulární matrix lokalizovanou mezi choriem a deciduou je fetální fibronektin, který zde slouží jako buněčné lepidlo a je odpovědný za adhezi buněk. V této extracelulární matrix se nachází četná populace fibroblastů, myofibroblastů a makrofágů.[103]

K ruptuře obalů dochází většinou v morfoloicky odlišné oblasti plodových obalů zvané zóna alterované morfologie (ZAM). Morfoloické známky ZAM bývají identifikované před začátkem porodu v oblasti blan naléhajících na cervix a dolní děložní segment. Pro tuto oblast je typické ztenčení cytotrofoblastové vrstvy (spojené s úbytkem buněk cytotrofoblastu) a vrstvy decidui, dále otokem komponent pojivových tkání se zvýšením celkového počtu buněk v retikulární vrstvě (částečně myofibroblasty).[102] Dochází k poklesu strukturální integrity jednotlivých buněk se snížením adhezivní mezibuněčného kontaktu. To vede k separaci amniochoria od decidui, přetrháním a dezorganizací kolagenních vláken v pojivu, což vede k poklesu její denzity a ztrátě odolnosti vůči tahu (hlavně u kolagenu I, III a V). Dochází i k vzestupu osteonektínu, proteinu regulujícímu metabolismus kolagenu, tím, že aktivuje a zvyšuje množství matrix metaloproteináz v pojivové tkáni. V průběhu gravidity se růst

plodových obalů opožděje za zvětšováním nitroděložního objemu, tudíž dochází postupně ke zvyšování tahu a napětí v obalech a k jejich ztenčování.[114]

Zásadní roli u předčasného odtoku plodové vody mají hydrolytické enzymy ze skupiny matrix metaloproteináz, které degradují kolagen v plodových obalech. Jejich přirozenými inhibitory jsou tkáňové inhibitory matrix metaloproteináz (TIMP), které vytváří s MMP komplexy v poměru 1 : 1. V mechanismu aktivace plodových obalů pak dochází k nárůstu MMP a poklesu TIMP, což vede ke spuštění degradačních procesů kolagenu v blanách. MMP-1 je zvýšeně exprimován před začátkem porodu, MMP-3 a MMP-9 v průběhu porodu a TIMP-1 v poporodním období.[134] V případě spontánního začátku porodu v termínu nebo před termínem se zachovalou plodovou vodou přirozeně stoupá intraamniální koncentrace MMP3, na rozdíl od porodu, kde došlo ke spontánnímu předčasnému odtoku plodové vody v termínu, kde intraamniálně stoupá MMP-9, která je tvořena buňkami amnia a trofoblastu. Zvýšená aktivita MMP-9 byla prokázána před nástupem porodu v plodových obalech v místě ZAM.[111]

Ke stimulaci aktivity MMP dochází prostřednictvím prostaglandinů, přičemž PGE₂ v plodových obalech stimuluje tvorbu MMP-9 a PGF_{2α} stimuluje MMP-2 a MMP-9 a inhibují produkci TIMP-1 v decidue [112; 178].

Dalším faktorem zvyšujícím tvorbu MMP je cytokin IL-1, který zvyšuje syntézu kolagenáz MMP-1, MMP-8 a MMP-13.[131]

V případě předtermínového předčasného odtoku plodové vody (pPROM) díky multifaktoriální etiologii je exprimace MMP ještě daleko větší. Intraamniálně stoupá aktivita MMP-1, MMP-8 a MMP-9 a v plodových obalech exprese MMP-2. V případě, že je pPROM asociován s intrauterinní infekcí, stoupá i aktivita MMP-7. V plodových obalech s pPROM je daleko víc exprimovaná MMP-2 a MMP-9 a snížená aktivita TIMP-2 ve srovnání s předčasným porodem bez pPROM.[39]

Spouštěcím mechanismem jsou bakteriální lipopolysacharidy (LPS) a pro-inflamatorní cytokiny přítomné v plodové vodě, které atrahují makrofágy a neutrofilů, které pak produkují MMP-7 a MMP-8. Podobně i TNF_α, jehož množství je v plodové vodě zvýšeno v případě intraamniální infekce, stimuluje produkci MMP-1 v choriu.[172]

Svou roli v aktivaci membrán hrají i apoptotické procesy. Jejich markery jsou DNA fragmentace, zvýšení bax a p53 transkripce a snížení bcl-2transkripce, které byly zjištěny ve

fetálních blanách při pPROM, ale nevyskytují se v případě termínového ani předčasného porodu. MMP-2 produkce je stimulovaná expresí p53, což vysvětluje mechanismus, kterým by mohla apoptóza stimulovat rupturu plodových obalů.[40]

Důležitým faktorem, který se uplatňuje v aktivaci plodových obalů u stavů s abrupcí placenty i samostatně, je aktivita trombinu. Trombin působí prostřednictvím aktivace deciduálních proteáz.

7.4 Etiopatogeneze předčasného porodu

Předčasný porod patří mezi multifaktoriální děje, s řadou různých, často se kombinujících etiologických faktorů, které ve výsledku vedou ke spuštění stejných patofyziologických procesů – společná cesta aktivace předčasného porodu (spuštění kontrakční činnosti, zrání hrdla a aktivace plodových obalů). Předčasný porod je proto označován spíše za syndrom než za jednoduchou nemoc. To vysvětluje, proč pořád nejsme schopni předčasný porod úspěšně léčit, dokážeme ho jen dočasně oddálit. Vysvětlením je, že léčíme vždy uniformně jen projev předčasného porodu (kontrakční činnost) a nesnažíme se kauzálně zasáhnout etiologickou příčinu, která proces iniciovala. Autorství rozdělení základních etiopatologických procesů v aktivaci předčasného porodu je přisuzováno profesorovi Romerovi, který rozdělil příčiny do několika skupin. K nejdůležitějším příčinám patří intrauterinní infekce, vaskulární poruchy, deciduální senescence, nadměrná distenze dělohy, cervikální poruchy, imunitní poruchy (porucha tolerance matka – plod), stres a další. Z těchto příčin jen u intraamniální infekce byl prokázán přímý kauzální vztah ke spontánnímu předčasnému porodu. Ostatní příčiny jsou ve většině případů hodnoceny pouze na základě prokázané asociace různými klinickými, epidemiologickými nebo experimentálními studii. Jejich přímý kauzální efekt zatím prokázán nebyl. V případě předčasného porodu dochází k přepnutí myometria z klidového stádia do kontrakčního, způsobeného posunem v rovnováze signálních molekul z antiinflatorního do pro-inflatorního modu. Tato změna je indukovaná pomocí chemokinů jako IL-8, cytokinů (IL-1 a IL-6) a CAP (receptory pro oxytocin a prostaglandiny, konexin-43). Zde je zásadní role progesteronu v supresi exprese těchto genů ve fázi děložního klidu. Před začátkem porodu dochází k aktivaci genů skupiny miR-200, které vedou k derepresi, odblokování kontraktálních genů a zvýšení katabolismu progesteronu.[148]

7.4.1 Intraamniální infekce/záněť

Infekce plodového vejce je prokazatelně nejčastější příčinou předčasného porodu. Vyskytuje se v 9–38 % předčasných porodů se zachovalou vodou a v 12–34 % případů pacientek s pPROM. V případě, že se k diagnostice infekce použijí nekultivační metody molekulární genetiky, je záchyt vyšší (11–56 % × 18–56 %). Obecně každý druhý až třetí nezralý novorozenec se narodí matce s intraamniální infekcí, ve většině případů subklinickou (asymptomatickou, bez klinických příznaků na maternální straně). Klinická (symptomatická) chorioamniitida se vyskytuje jen u 12 % předčasných porodů se zachovalou plodovou vodou a

prokázanou chorioamniitidou. To, jestli se klinické symptomy (horečka, tachykardie matky, bolestivost v oblasti dělohy, výtok z rodidel, leukocytóza) projeví nebo ne, závisí jak na virulenci bakterií invadujících do amniální dutiny, tak na reakce mateřského imunitního systému na zánětlivý inzult. V čím nižším gestačním týdnu se předčasný porod spustí, tím je riziko intrauterinní infekce vyšší. Mikrobiální invaze amniální tekutiny při zachovalé plodové vodě byla prokázána ve 20–60 % předčasných porodů do 28. týdne gravidity a jen v 10–25 % mezi 28. a 32. týdnem.[191]

Většina bakterií izolovaných z amniální tekutiny je podobná kolonizaci bakterií dolního genitálního traktu, tudíž za hlavní cestu invaze se považuje ascenze bakterií z dolního genitálního traktu. Další možnou cestou je hematogenní rozsev a transplacentární pasáž bakterií. Tato cesta byla popsána v souvislosti s bakteriemi způsobujícími záněty paradontu, které byly následně kultivované i z plodové vody. Třetí cestou je retrográdní šíření infekce do dělohy přes vejcovody, u zánětlivých procesů v pánvi nebo břišní dutině (např. akutní apendicitida).[149]

K nejčastějším bakteriálním kmenům schopným invaze do amniální dutiny patří bakterie rodu *Mycoplasma* a *Ureaplasma*. Doplněním běžného konvenčního kultivačního vyšetření plodové vody o nové molekulárně genetické amplifikační metody užívané v mikrobiologii jako PCR (polymerase chain reaction) se povedlo významně zvýšit detekci bakteriální agens v plodové vodě přibližně o 2/3 a zároveň je díky nim možné stanovit kvantitativně i jednotlivé bakteriální nálože. Mezi bakterie v plodové vodě, které se nedaří kultivovat běžnými mikrobiologickými metodami, patří *Fusobacterium nucleatum*, *Leptotrichia* (*Sneathia*), *Bergeyella*, *peptostreptococcus*, *Bacteroides* a klostrídie. Ve 30 % případů se jedná o polymikrobiální infekce (mezi 11 nejčastějších bakterií patří: *Ureaplasma parvum*, *Streptococcus agalactiae*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus anginosus*, *Sneathia sanguinigena*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella bivia*, *Lactobacillus jensenii*, *bacteroides fragilis*, *Porphyromonas endodontalis* a *Mycoplasma hominis*).[179]

Krom bakteriálního zánětu v plodové vodě ještě častěji nacházíme i tzv. sterilní zánět, kde žádnou z dostupných metod nelze prokázat bakteriální agens, který by zánět vyvolal. Plodová voda je zde negativní na přítomnost bakteriální DNA (16SrRNA genu) a silně pozitivní na zánětlivé mediátory na bázi cytokinů a kolagenáz (IL-6, IL-8 a MMP-8). Pozitivita zánětlivých mediátorů je schopna následně spustit spontánní předčasný porod nebo pPROM. Sterilní zánět

také negativně ovlivňuje vývoj plodu a zvyšuje riziko dlouhodobých komplikací u dítěte včetně DMO a dalších neurobehaviorálních problémů.

Bakteriemi indukovaný předčasný porod je zprostředkován aktivací zánětlivého procesu, který vede k bakteriální degradaci plodových obalů a přímému uterotonickému efektu na myometriu. Bakterie odpovědné za spuštění kontrakční aktivity produkují řadu endotoxinů a enzym fosfolipázu-A2, která vede k aktivaci syntézy prostaglandinů. Některé organismy (např. *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides* a *Enterobacter*) samy produkují proteázy, kolagenázy a elastázy, které přímo degradují plodové obaly a vedou k pPROM.[110] Bakterie a jejich produkty jsou rozpoznány specifickými receptory buněk vrozené imunity (pattern recognition receptors), ke kterým patří skupina TLR (toll-like receptors). Jsou lokalizované na membránách invadujících leukocytů (hlavně neutrofilů a makrofágů) v decidue, amniu, choriu, cervixu i placentě. Vazba s nimi následně indukuje tvorbu transkripčního faktoru NF-kappaB, který pak spustí tvorbu zánětlivých chemokinů (IL-8, IL-1, CCL-2, G-CSF, CSF-2), cytokinů (IL-1 β , TNF- α), které stimulují syntézu prostaglandinů a proteáz (MMP), což následně vede k aktivaci mateřské a fetální zánětlivé odpovědi a k spuštění společné cesty aktivace předčasného porodu.[2] Klíčovou roli zde iniciálně sehrávají IL-1 β a TNF- α , které umocňují produkci prostaglandinů indukcí exprese COX-2 v amniu a decidue, zatímco je jimi tlumená aktivita enzymů odbourávajících prostaglandiny (PGDH) v choriu. Tyto 2 cytokiny i přímo aktivují různé MMP v amnio-choriu, decidue a cervixu, což vede k degradaci extracelulární matrix plodových obalů a cervixu.[59] U pacientek s histologicky prokázanou chorioamniitidou, byly zjištěny snížené koncentrace progesteronových receptorů v decidue, což by vysvětlovalo minimální účinnost exogenně aplikovaného progesteronu v rámci léčby předčasného porodu s intramniálním zánětem. Experimentálně bylo stejného efektu in vitro docíleno aplikací IL-1 β k deciduálním buňkám.[51]

U 30 % případů s intraamniální infekcí je identifikovaná bakterie i ve fetální cirkulaci, což vede k fetální systémové zánětlivé odpovědi (FIRS), která postihuje mnoho orgánových systémů a vede pak u novorozence k dlouhodobým závažným komplikacím, jako jsou dětská mozková obrna (DMO), bronchopulmonální dysplasie (BPD), chronická plicní nemoc (CLD) a jiné.[47] Výsledné riziko těchto komplikací je vázáno na samotnou nezralost plodu, ale také na přítomnost nebo absenci intraamniálního zánětu, který mohl předčasný porod spustit. Kombinace těchto dvou faktorů se silně potencují. V budoucnu se plánuje užití nanotechnologií a kmenových buněk v léčbě takto ohrožených novorozenců. Již nyní bylo v animálním modelu

potvrzeno, že potlačení kongenitální systémové zánětlivé odpovědi aplikací nanočástic s antiinflamatorní látkou po aplikaci v neonatálním období může zvrátit rozvoj fenotypu s DMO.[70]

7.4.2 Stresově indukovaná předčasná porodní činnost

K fetálnímu stresu nejčastěji dochází v důsledku uteroplacentární cévní insuficience, která se v těžších případech projeví jako placentární nemoc s rozvojem komplikací v mateřském kompartmentu (preeklampsie) nebo fetálním kompartmentu (fetální růstová restrikce – FGR). Tyto komplikace pak vedou ke spuštění spontánního předčasného porodu nebo končí indikovaným (iatrogenním) předčasným porodem.

K významnému mateřskému stresu v psychosociální oblasti dochází u pacientek s těžkou depresí, anxiozním syndromem, panickou poruchou nebo posttraumatickou poruchou. Všechny tyto stavy mohou vést k aktivaci mateřské hypotalamo-hypofyzární-nadledvinové osy (HPA) a v důsledku chronického vyplavování stresových hormonů mohou vést také ke spontánnímu předčasnému porodu. Mateřská stresová reakce zvyšuje toto riziko méně (obecně méně než 2násobně) než fetální. Prospektivní kohortová studie se ženami s těžkým depresivním syndromem v rané graviditě prokázala téměř dvojnásobný nárůst rizika prematurity ve srovnání se ženami, které tuto symptomatologii neměly. Riziko stoupá se závažností symptomů.[90]

Vztah mezi stresem (fetálním a méně často maternálním) a hormonálními změnami vedoucími ke spuštění předčasného porodu byl již prokázán. Stres vyvolává předčasnou aktivaci fetální HPA osy spouštějící kaskádu hormonálních změn vedoucích ke spontánnímu nástupu porodní činnosti. Stresem indukované změny vedou ke zvýšení placentární produkce corticotropin releasing hormonu (CRH), který vede k přeprogramování tzv. „placentárních hodin“ na dřívější porod. K předčasnému porodu dojde, když je tento proces akcelerovaný, což je rozpoznatelné na zvýšení hladiny cirkulujícího mateřského CRH. CRH uvolněné v hypotalamu matky vede ke stimulaci tvorby adrenokortikotropního hormonu (ACTH) v adenohipofýze, který podporuje sekreci kortizolu v kůře nadledvin, což negativní zpětnou vazbou vede k inhibici produkce CRH a ACTH. V průběhu gravidity trofoblast, amnion, chorion i decidua produkují vlastní CRH (tzv. placentární CRH), jehož produkce hraje důležitou roli placentárních hodin regulujících délku trvání gravidity. U plodu začíná dozrávat HPA osa přibližně od 25. týdne gravidity, což fyziologicky způsobí vzestup sekrece fetálního kortizolu, který následně zvyšuje placentární tvorbu CRH. Na rozdíl od mateřské HPA osy, placentární

produkce CRH je stimulovaná kortizolem pozitivní zpětnou vazbou. Placentární CRH sekrece pak stimuluje fetální adenohipofýzu a nadledvinky k uvolnění kortizolu, ale také stimuluje amniochorion a deciduu k tvorbě prostaglandinů, které dále stimulují tvorbu placentárního CRH cestou druhé pozitivní zpětné vazby.[66]

Přímý pozitivní i negativní zpětnovazební efekt vede k postupnému zvyšování hladiny CRH v průběhu těhotenství jak v mateřské, tak ve fetální krvi a plodové vodě s maximem kolem termínu porodu, což vede ke zvýšení hladiny glukokortikoidů a prostaglandinů, které pak aktivují společnou cestu spuštění porodu. Efekt CRH je v době porodu zesílený výraznou redukcí CRH-BP (CRH-binding protein) v mateřské plazmě, což vede ke zvýšení volného CRH v cirkulaci jako hlavního spouštěče porodu tím, že CRH je schopný přímo stimulovat děložní kontraktilitu.[136]

Stresem aktivovaná fetální HPA osa stimuluje zvýšenou syntézu dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEA-S) v nadledvinách, který je pak konvertován na 16-hydroxy-DHEA-S ve fetálních játrech. Placentární CRH též přímo zesiluje fetální adrenální produkci DHEA. Placenta konvertuje DHEA a DHEA-S na estrogeny (hlavně estriol – E3), který v přítomnosti estrogenového receptoru α a redukovaného progesteronového receptoru vede ke zvýšení tvorby gap junctions, oxytocinových a prostaglandinových receptorů a enzymů koordinujících svalovou kontrakci (např. MLCK).

7.4.3 Deciduální hemorrhagie

Deciduální hemorrhagie (placentární abrupce) má původ v poškození deciduálních krevních cév, které se klinicky projevuje vaginálním krvácením nebo formací retroplacentárního hematomu. Krvácení je asociováno s vysokým rizikem předčasného porodu nebo pPROM.

Rozvoj pPROM na pozadí abrupce placenty je ve vztahu k vysoké expresi tkáňového faktoru deciduálními buňkami, který je hlavní buněčný mediátor hemostázy. Při intrauterinním krvácení z placentární abrupce se deciduální tkáňový faktor kombinuje s aktivovaným koagulačním faktorem VIIa a tím aktivuje faktor Xa, který následně vytvoří komplex se svým kofaktorem Va, čímž generuje tvorbu trombinu. Hormonální faktory jako progesteron hrají také důležitou modulační roli.[30] Aktivace trombinu (měřenou zvýšením sérové hladiny komplexů trombin-antitrombinu) byla také pozorována u žen s předčasným porodem a asymptomatických žen, které následně porodily předčasně [185].

Kromě primární hemostatické funkce se trombin váže s proteázou aktivovanými receptory (PAR) 1 a 3, což vede přímo ke zvýšení frekvence, intenzity a tonu kontrakcí myometria. Tento efekt je potlačován krví obsahující inhibitory trombinu. Vazba s PAR také vede k upregulaci exprese MMP, iniciuje funkční pokles progesteronu v decidue (inhibicí exprese progesteronových receptorů) a indukci tvorby IL-8 deciduálními buňkami, což přispívá k četné infiltraci neutrofilů u pozorované u pPROM asociované s abrupcí bez známek infekce. Interaktivní efekt trombinem aktivované MMP s neutrofily indukovanou proteázou umocní degradaci extracelulární matrix plodových obalů vedoucí k pPROM.[94]

7.4.4 Abnormální děložní distenze

Zvýšení nitroděložního objemu vícečetnou graviditou, polyhydramniem a jinými faktory vede k excesivní distenzi děložní stěny a tím aktivaci spontánního předčasného porodu. Zvýšené protažení myometria vede k formaci gap junctions, upregulaci oxytocinových receptorů a produkci inflamatorních cytokinů, prostaglandinů a MLCK, které jsou kritickým faktorem předcházejícím děložním kontrakcím a dilataci cervixu. Distenze dělohy také zvyšuje expresi genů, které hrají důležitou roli v kolagenolýze a zánětu.[120]

7.4.4 Porucha materno-fetální tolerance

Imunologická příčina je důležitou příčinou části předčasných porodů (10–50 %). Plod i placenta exprimují obě, mateřské i otcovské antigeny. V těle matky fungují jako semialogenní štěp a mohou způsobit rejekční reakci host-versus-graft. Imunitní tolerance plodu je důležitým atributem udržení normálního těhotenství. Narušení této tolerance může vést ke spuštění patologických rejekčních procesů. Jedním z takových je i chronická amnionitída v rámci běžné placentární léze u pozdního spontánního předčasného porodu, charakterizovaná mateřskou senzitivací k fetálním HLA a doprovázenou depozity komplementu v endotelu umbilikální vény.

K normálním faktorům přispívajícím k imunotoleranci plodu a placenty patří vytvoření uteroplacentární mucinové bariéry na povrchu trofoblastu, která je ale neúplná a z pohledu imunologie insuficientní. Fetální trofoblast neexprimuje klasické HLA znaky I. a II. třídy (alely A, B, C, DQ a DR), které se normálně nachází na všech jaderných buňkách v těle a slouží k aktivaci cytotoxické a protinádorové imunitní odpovědi. Naproti tomu exprimuje alternativní HLA znaky alely E, F a G. Alela G má nejvyšší zastoupení na povrchu syncytiotrofoblastu a

hraje významnou roli v imunoprotekci placenty. Tyto alely nevyvolávají cytotoxickou reakci lymfocytů, protilátkovou odpověď a ani aktivaci makrofágů a NK buněk (natural killers). HLA-G trofoblastu interagují s receptory na NK buňkách v decidue, což způsobí snížení jejich fagocytární funkce a aktivace tvorby embryoprotektivních cytokinů. Tím dojde k přepnutí funkce NK buňky z aktivní na klidovou, což je základní podmínkou pro zdárnou implantaci blastocysty a vytvoření imunotolerance plodu. HLA-G alely i receptory na NK buňkách existují v několika formách. Bylo prokázáno, že kombinace určitých forem receptorů a HLA-G jsou méně efektivní při regulaci aktivity NK buněk, což vede k přetrvávání zvýšené aktivity NK buněk a rozvoji těhotenských komplikací ve smyslu rejekce alogenního štěpu. Takovými případy mohou být párová sterilita, habituální potrácení, spontánní předčasný porod, preeklampsie a růstová restrikce plodu. Embryoprotektivní cytokiny tlumí také činnost uterinních makrofágů, na jejichž inhibici se přímo podílí i progesteron. Ten působí přes indukci tvorby PIBF (progesteron induced blocking factor), který tlumí fagocytární aktivitu makrofágů. Tlumivý efekt na makrofágy mají i estrogeny. Na lokálním útlumu imunity se podílí i další humorální mechanismy, jako jsou růstové faktory (např. TGF- β 2) a cytokiny (CSF-1, GM-CSF, IL-3 a IL-10).[120]

V průběhu gravidity dochází k několika posunům v programaci imunitního systému. V počátku gravidity a v prvním trimestru převažuje jeho inflamatorní stav a T_H-1 aktivita, což je důležité pro invazi trofoblastu a remodelaci spirálních artérií na velkokapacitní pomaluprůtokové cévy zabezpečující ideální výměnu látek mezi matkou a plodem. Ve druhém trimestru pak dojde k přepnutí na antiinflamatorní stav, tzv. T_H-2 aktivitu umožňující správný vývoj a růst plodu. Ve třetím trimestru dochází opětovně k přepnutí na inflamatorní stav T_H-1 aktivitu, což je základním atributem iniciace spontánní porodní činnosti.

K narušení imunotolerance plodu a placenty pak může docházet buď geneticky podmíněnou inkompatibilitou mezi genotypem receptorů NK buněk matky a alelou HLA-G plodu, nebo zvýšenou aktivitou proinflamatorních faktorů v decidue, což může být důsledkem ascenze infekce do genitálního traktu matky nebo celkového onemocnění matky v době oplození. K dalším faktorům patří autoimunitní reakce matky na vlastní endometrium nebo nízké hladiny embryoprotektivních hormonů, estrogenů a progesteronu.[87]

7.5 Symptomatologie a diagnostika předčasného porodu

Symptomy předčasného porodu jsou velice nespecifické a často diskrétní. Diagnostika založená jen na symptomech a změně vaginálního nálezu často selhává a dochází k „overtreatmentu“ pacientek. Udává se, že jen 50 % pacientek hospitalizovaných a léčených pro klinické známky předčasného porodu opravdu porodí předčasně, 50 % žen i bez tokolytické léčby rodí až v termínu porodu.

7.5.1 Symptomy

K obecným **příznakům** hrozícího předčasného porodu řadíme pravidelnou děložní činnost, pocitování bolestivých kontrakcí, nebolestivého tvrdnutí dělohy, bolesti v podbřišku, křížové bolesti (sakralgie), pocit tlaku v oblasti pochvy a pánve, špinění nebo krvácení z rodidel, odchod hlenové zátky, vaginální fluor, pocit odtoku plodové vody nebo přenesené příznaky z močového traktu, jako jsou častější močení nebo dysurie. Všechny tyto příznaky by měly vést k neprodlenému vyšetření těhotné ženy a ke stanovení rizika spontánního potratu nebo předčasného porodu. Obzvláště důsledně by měly být vyšetřeny ženy se zatíženou porodnickou anamnézou nebo anamnestickými rizikovými faktory předčasného porodu nebo infertility.

K základním vyšetřovacím metodám patří klasicky odběr anamnézy se zaměřením na riziko předčasného porodu, subjektivní stesky pacientky, zevní porodnické vyšetření, vyšetření v poševních zrcadlech, vaginální vyšetření se stanovením Bishopova cervikálního skóre, kardiokografický záznam plodu a děložní činnosti, ultrazvukové vyšetření těhotenství včetně provedení cervikometrie. K doplňkovým metodám pak řadíme různé laboratorní diagnostické metody zaměřující se na diagnostiku nitroděložního zánětu (krevní obraz s diferenciatním rozpočtem, CRP, prokalcitonín) jako nejčastější příčiny předčasného porodu, včetně mikrobiologického vyšetření porodních cest a moče. K novějším metodám řadíme odběr plodové vody k vyloučení intraamniální infekce a stanovení biomarkerů v cervikovaginálním sekretu k lepší predikci předčasného porodu.

7.5.2 Anamnéza

V **anamnéze** se zaměřujeme na relevantní data, která by mohla mít vztah k předčasnému porodu. V rodinné anamnéze se ptáme na přítomnost předčasného porodu u matky pacientky, příbuzných v 1. linii nebo opakování předčasných porodů v několika liniích po sobě v dané rodině. V osobní anamnéze pátráme po chronických nemocech pacientky, které by mohly zvyšovat riziko rozvoje závažných těhotenských komplikací s nutností předčasně ukončit graviditu v důsledku ohrožení života matky nebo plodu (chronická arteriální hypertenze, diabetes mellitus, nefropatie, thyreopatie, systémové autoimunitní nemoci, vrozené a získané trombofilní stavy a jiné). Největší důraz klademe na gynekologicko-porodnickou anamnézu s identifikací reprodukčních rizik předčasného porodu (vrozené a získané nemoci dělohy, výkony na hrdle děložním, léčba neplodnosti, opakované gynekologické záněty, přítomnost jizev na děloze, anamnéza opakovaných těhotenských ztrát, krvácení v I. a II. trimestru, cervikální insuficience, pozitivní anamnéza pozdního potratu nebo předčasného porodu).

Nemalou pozornost věnujeme **subjektivním potížím** pacientky a symptomům předčasného porodu. Ptáme se na začátek porodních bolestí nebo tvrdnutí břicha, jejich propagaci, frekvenci, trvání, bolestivost. Dále se ptáme, jestli dochází ke zkracování intervalů nebo jestli se mění charakter bolestí v čase, též se ptáme na přenesené bolesti (sakralgie nebo pocit tlaku v pochvě a pánvi). Zjišťujeme přítomnost krvácení nebo výtoku z rodidel, jejich charakter i intenzitu, dále přítomnost symptomů z močového traktu (urgence, polakisurie, dysurie).

7.5.3 Porodnické vyšetření

U **zevního porodnického vyšetření** se krom určení velikosti dělohy a uložení plodu v děloze soustředíme hlavně na vyšetření klidového děložního tonu, přítomnost kontrakcí nebo děložních tonizací.

Vyšetření poševními zrcadly je nedílnou součástí diagnostického algoritmu. Umožňuje posoudit vzhled poševní sliznice a cervixu, přítomnost známek zánětu, vaginálního fluoru nebo sekrece z hrdla děložního, včetně krvácení. Pátráme po známkách odtoku plodové vody i po asymptomatickém prolapsu vaku blan do pochvy. V rámci tohoto vyšetření provádíme i stěr na mikrobiologickou diagnostiku včetně diagnostiky GBS (připojujeme kombinovaný vagino-rektální stěr), diagnostiky pohlavně přenosných infekcí (STD) i vyšetření cerviko-vaginálního sekretu k stanovení biomarkerů předčasného porodu. Kultivační nebo molekulárně-genetické (PCR) vyšetření na pohlavně přenosné infekce (včetně chlamýdií, ureaplasem, mycoplasem) je diskutabilní. Jejich léčba nevede k prodloužení gravidity a je poměrně finančně nákladná.

Vaginální palpační vyšetření včetně stanovení Bishopova cervikálního skóre (BCS) patří k základním porodnickým vyšetřením. Jeho přínos v managementu předčasného porodu je ale diskutabilní pro jeho značnou subjektivitu a nutnost značné zkušenosti vyšetřujícího. Mělo by být od něj upuštěno u pacientek s pPROM pro zvýšené riziko zavlečení infekce do dělohy. Hodnotí se 5 kvalit cervixu: jeho délka (nezkrácený, částečně zkrácený, spotřebovaný), prostupnost (uzavřený, prostupný pro prst, prostupný pro víc než 2 prsty), konzistence (tuhý, polotuhý, měkký), pozice v pánvi (sokrální, mediosokrální, mediální) a vyvinutost poševních kleneb (prázdná, plná nevyvinutá, plná vyvinutá). Každá z kvalit se ohodnotí body 0 až 2, tudíž BCS dosahuje hodnot 0 až 10. Čím vyšší počet bodů v nižším gestačním stáří, tím vyšší je riziko předčasného porodu. Za alarmující hodnoty se považuje víc než jeden bod ve 24. týdnu gravidity, 2 body ve 26. týdnu, 3 body ve 28. týdnu, 4 body v 31. týdnu a 5 bodů ve 33. týdnu těhotenství. Výhodou BCS je jeho nezastupitelné místo v hodnocení konzistence a dilatace hrdla děložního. Nevýhodou je, že jeho provedení může vést také k podráždění dělohy a DDS a předčasné stimulaci děložní aktivity. Proto je nutné vyšetřovat co nejšetrněji a minimálně; jen iniciálně při příjmu rodičky a pak v případě, že se změní klinický stav nebo nedochází k ústupu potíží.

7.5.4 Kardiotokografie

Kardiotokografický monitor slouží ke zhodnocení stavu plodu in utero a děložní aktivity v průběhu těhotenství. Jeho výpovědní hodnota stran stavu plodu je u předčasného porodu značně problematická, vzhledem k tomu, že tato metoda byla validizována a doložena studii jen u donošeného těhotenství. Použití v nižších gestačních týdnech se neopírá o robustní data a je nutné zohlednit rozdílnou fyziologii kardiotokografie v nízkém gestačním stáří (absence akcelerací do 28. týdne gravidity, nižší variabilita oscilací, nižší amplituda akcelerací, efekt léků podávaných na snížení variability – kortikoidy). Přínosem je hlavně hodnocení tokografie, které dokladuje pravidelnost děložní činnosti v čase. Amplituda kontrakcí nedosahuje výše u termínové gravidity, je nutno pozitivně hodnotit i slabé tonizace děložní, které mohou mít otevírací efekt na hrdlo děložní. Četnost kontrakcí u počínajícího předčasného porodu (partus praematurus incipiens) je stanovena na víc než 4 kontrakce ve 30minutovém intervalu.

7.5.5 Ultrazvuk

Ultrazvukové vyšetření patří k základním vyšetřovacím metodám diagnostiky hrozícího předčasného porodu. Abdominální sondou se hodnotí počet plodů, jejich uložení a vitální projevy, dále množství plodové vody a uložení placenty. Stanoví se váhový odhad plodu a v případě růstové diskrepance s gestačním stářím se provede i systematické dopplerovské vyšetření fetu-maternálních cév k posouzení funkce fetu-placentární jednotky.

Nejdůležitější součástí ultrazvukového vyšetření v predikci předčasného porodu je **transvaginální cervikometrie**, která je mnohem přesnější než trasabdominální. Ve srovnání s vaginálním palpačním vyšetřením je nezastupitelná v objektivizaci měření délky hrdla a k hodnocení tvaru vnitřní branky. V případě hrozícího předčasného porodu se jako první změna na hrdle děložním začíná otevírat vnitřní branka jeho kanálu. U sufficientního hrdla má vnitřní branka tvar písmena T. Při její dilataci (funneling) získává tvar nálevky ve tvaru Y, V nebo U. Vznikem dilatace vnitřní branky dochází ke zkracování funkční délky hrdla (délka uzavřené části). Měření funkční délky hrdla má pak silný diagnostický i prognostický význam a je jednou z nejobektivnějších metod hodnocení změn na hrdle děložním u hrozícího předčasného porodu. Aby byla zachována jeho objektivní a ideální prediktivní hodnota, musí se vyšetření provádět za standardizovaných podmínek. Tím se sníží interobservační variabilita na 5–10 % a dosáhne se nejspolehlivějších výsledků.[8] Cervikometrie se musí provádět při vyprázdněném močovém měchýři vaginální USG sondou (naplněný močový měchýř uměle prodlužuje délku hrdla) v sagitální rovině tak, aby byla zobrazena zevní a vnitřní branka hrdla a celý průběh cervikálního kanálu. Sonda by se neměla cervixu dotýkat. Jakýkoliv tlak sondou přímo na cervix může zkreslit výsledky měření. Vyšetření by mělo trvat alespoň 2–3 minuty, aby bylo vyloučeno přechodné zkracování v průběhu subklinických tonizací děložních, které se vyskytuje přibližně v 1 % případů. U rizikových pacientek nebo při nálezů krátkého hrdla doplňujeme vyšetření i o stresové manévry (Valsavův manévr nebo zevní tlak rukou na fundus děložní nebo za sponu), při kterých zkrácení hrdla v průběhu stresových manévrů zvyšuje riziko předčasného porodu. Při měření cervikometrie ve II. trimestru se do měření nezapočítává kaudální část DDS (166). Normální délka děložního hrdla mezi 20. a 24. týdnem gravidity je 43 ± 8 mm u nulipar a 38 ± 10 mm u multipar.[160] V průběhu gravidity se pak délka hrdla fyziologicky zkracuje. Ve 24. týdnu gravidity je délka hrdla 35 ± 8 mm a ve 28. týdnu 34 ± 9 mm [61]. Obecně se za nerizikovou délku hrdla považuje délka nad 30 mm, nálezy kratší než

25 mm (2. až 3. percentil) se pak hodnotí jako tzv. krátké hrdlo (short cervix) a zvyšují riziko předčasného porodu. Senzitivita vyšetření krátkého hrdla u předčasného porodu v jednotlivých studiích značně variuje mezi 6 až 76 %. Tyto rozdíly jsou dány rozdílnou velikostí studovaných populací a metodologickými rozdíly mezi jednotlivými studiemi.[31] Kromě diagnostického měření hrdla u symptomatických nebo rizikových pacientek se diskutuje i o skrínigovém vyšetření u nízkorizikové populace ve II. trimestru. Skrínigové měření délky hrdla je ovšem v současné době je velmi kontroverzní. Část velkých světových odborných společností (např. ACOG, RCOG) ho doporučuje provádět rutinně jen u rizikových pacientek již s pozitivní anamnézou předčasného porodu nebo výskytu závažné vývojové vady děložní (např. Uterus unicornis), další část (např. FIGO) ho doporučuje provádět i u nerizikových pacientek, čímž se odhalí 1 % krátkých cervixů u asymptomatických žen ve 2. trimestru u jinak nerizikových pacientek. U rizikových pacientek je doporučováno provádět sériová vyšetření mezi 14. a 24. týdnem gravidity ve 2týdenních intervalech, u nerizikových pacientek jednorázově v rámci sono-morfologického screeningu mezi 20. a 24. týdnem gravidity. Při 10% skrínigové pozitivitě je záchyt cervikální insuficience (při hrdle kratším než 25 mm) 80 % u porodů před 28. týdnem gravidity, 60 % mezi 28. až 30. týdnem a 50 % mezi 31. a 33. týdnem gravidity a 40 % ve 34. týdnu gravidity. Při hrdle kratším než 15 mm (0,5. percentil) je skrínigová pozitivita u 1 % těhotných se záchytem jen 20 % předčasných porodů do 34. týdne gravidity.[14] Prediktivní hodnota krátkého hrdla také značně variuje v jednotlivých studiích. U neměřitelného hrdla mezi 14. až 28. týdnem gravidity až 25 % žen porodilo po 32 týdnu gravidity [181]. U krátkého hrdla pod 25 mm ve 24. týdnu těhotenství 82 % žen porodilo po 35. týdnu gravidity a při délce hrdla pod 15 mm jich porodilo po 35. týdnu až 50 % [61]. U symptomatických pacientek 90 % žen vyšetřovaných pro příznaky předčasného porodu na porodním sále nakonec porodí v termínu i bez podání tokolytické terapie. Naše schopnost rozeznat skutečný pravý předčasný porod od falešného jen na základě změn na cervixu je značně omezená. Proto se doporučuje kombinovat vyšetření hrdla se stanovením biomarkerů předčasného porodu v cervikovaginálním sekretu.

7.5.6 Biomarkery předčasného porodu

Biomarkery předčasného porodu v cervikovaginálním sekretu mají za cíl zlepšit predikci předčasného porodu a zamezit zbytečným hospitalizacím a ovetreatmentu u pacientek

s krátkým hrdlem nebo symptomy předčasného porodu, které nakonec porodí v termínu. V praxi se používá již několik bed-side testů. Všechny se vyznačují výbornou negativní prediktivní hodnotou, liší se však svojí pozitivní prediktivní hodnotou a samozřejmě cenou. Nejdéle zkoumanou látkou je **Fetální fibronektin (FFN)**. Je to velký glykoprotein nacházející se na choriodeciduálním a deciduodeciduálním spojení, kde funguje jako buněčné lepidlo a udržuje chorion a deciduu v těsném spojení. Je produkován buňkami extravilózního cytotrofoblastu v placentě a choriu. V případě hrozícího předčasného porodu dochází k remodelaci hrdla, DDS a k separaci choria od decidui, čímž se FFN uvolňuje a dostává do cervikovaginálního sekretu pod vlivem kontrakční činnosti. Fyziologicky se FFN vyskytuje v cervikovaginálním sekretu do 22. týdne gravidity, pak z něj mizí a znovu se objevuje až po 35. týdnu gravidity. Jeho vymizení přibližně odpovídá splynutí decidua capsularis a decidua parietalis. Objevení se FFN v sekretu zvyšuje predikci předčasného porodu do 7–14 dní. Přítomnost FFN v cervikovaginálním sekretu (> 50 ng/ml) mezi 22. a 35. týdnem gravidity je spojovaná se zvýšeným rizikem předčasného porodu u asymptomatických pacientek. Odběr materiálu je jednoduchý, nevyžaduje ani zavedení vaginálních zrcadel. Ke zlepšení predikce předčasného porodu vede kombinace měření délky hrdla s hodnotami FFN a kvantifikaci jeho koncentrace v cervikovaginálním sekretu.

Fosforylovaný, inzulínu podobný růstový faktor vážící protein-1 (phIGFBP-1) je dalším testem, na jehož detekci pracuje imunochromatografický bedside test Actim-PARTUS. PhIGFBP-1 je látka produkována buňkami decidui a v případě hrozícího předčasného porodu se z choriodeciduálního prostoru podobně jako FFN dostává do cervikovaginálního sekretu, kde je pak detekovatelná ve vyšší koncentraci. Jeho nefosforylovaná forma se ve vysoké koncentraci nachází v plodové vodě, což slouží k diagnostice pPROM v rámci diagnostického bedside testu Actim-PROM.

Placentární alfa mikroglobulin-1 (PAMG-1) je nejnovější slibný marker předčasného porodu. Jeho detekce je součástí imunochromatografického bedside testu Parto-SURE. PAMG-1 se vyskytuje ve vysoké koncentraci v amniální tekutině a za normálních okolností se vyskytuje v cervikovaginální tekutině jen ve velice nízké koncentraci. V případě zvýšeného rizika se tyto molekuly dostávají do cervikovaginálního sekretu a je možné je užít k predikci předčasného porodu. Romero a Lee postulovali 2 mechanismy, jejichž prostřednictvím se PAMG-1 dostává do cervikovaginální tekutiny. Buď dochází k transudaci PAMG-1 přes póry v chorioamniálních blanách v průběhu diskretních děložních kontrakcí nebo prosakováním membrán v důsledku

degradace extracelulární matrix plodových obalů v rámci spuštění inflamatorních procesů v průběhu porodu nebo při jejich zánětu.

Výhodou všech zmiňovaných testů je jejich vysoká negativní prediktivní hodnota. Při negativním výsledku testu neporodí do 7 dní a 14 dní 97 % a 93 % žen u Parto-SURE testu, 92 % a 92 % u Actim-PARTUS testu a 89 % a 89 % u FFN. Jednotlivé testy se liší svou pozitivní prediktivní hodnotou. Nejvyšší je u Parto-SURE testu, kde dosahuje hodnot 78 % a 87 % pro 7- a 14denní interval, pak následuje Actim-PARTUS s 39 % a 46 % a nakonec s podobným výsledkem FFN s hodnotami 32 % a 39 %.[155]

7.6 Management a léčba

V managementu předčasného porodu je několik základních pilířů. Primárním cílem je prodloužit graviditu a oddálit porod minimálně alespoň po dobu provádění maturace plic plodu. Druhým cílem v případě, že se očekává porod dítěte do 34. týdne gravidity, je aplikovat přípravu plodu in utero (maturace plic plodu a neuroprotektivní léčba do 32. týdne), s cílem zlepšení prognózy pro plod a novorozence s minimalizací poporodních komplikací vázaných na nezralost. V případě infekčních komplikací je nutné působit na zánětlivou složku antibiotickou terapií, kterou provádíme i preventivně v případě počínajícího předčasného porodu s neznámým GBS statusem pacientky. U pacientek s pPROM je nutná pečlivá kontrola a diagnostika nitroděložního zánětu jako jedné z nejčastějších příčin pPROM, zapojením standardních laboratorních metod jakož i novějších trendů v invazivní diagnostice nitroděložního zánětu provedením aminocentézy. V případě, že je už předčasný porod nezvratný (*partus praematurus in cursu*), je třeba zvolit nejšetrnější vedení porodu za intenzivního monitorování stavu plodu in utero s cílem předat co nejméně alterovaného nezralého novorozence neonatologům.

7.6.1 Antenatální aplikace kortikosteroidů

Antenatální aplikace kortikosteroidů ženám s hrozícím předčasným porodem dramaticky snížila incidenci a závažnost syndromu dechové tísně – RDS (10,5 vs. 14,5 %, RR 0,71, 95% CI 0,65–0,78), potřebu mechanické ventilace/CPAP (RR 0,75 95% CI 0,66–0,84), perinatální úmrtí (13,3 vs. 15,6 %, RR 0,85 95% CI 0,77–0,93) a mortality novorozenců (9,3 vs. 11,9 %, RR 0,78 95% CI 0,70–0,87). Tato preventivní léčba zlepšuje i oběhovou stabilitu nezralých novorozenců, z čehož rezultuje také nižší výskyt intraventrikulární hemorrhagie (1,9 vs. 3,3 %, RR 0,58 95% CI 0,45–0,75) a nekrotizující enterokolitidy (RR 0,50 95% CI 0,32–0,78) ve srovnání s novorozenci, kteří nebyli tyto léčbě před porodem exponováni.[109]

Kortikosteroidy urychlují vývoj pneumocytů 1. a 2. řádu, což vede k biochemickým (produkce surfaktantu) a strukturálním změnám v plicní tkáni, které vedou ke zlepšení jak výměny dýchacích plynů, tak biomechaniky plic. Dále indukují tvorbu plicních β -receptorů, které hrají důležitou roli v uvolňování surfaktantu a resorpci alveolární tekutiny v době stimulace.

Indukují i tvorbu antioxidantních enzymů v plicích plodu jakož i upregulaci genů pro mediátory adsorpce sodíku a tekutiny v plicním epitelu i v postnatálním období.[49]

Aby se docílil požadovaný efekt glukokortikoidů u plodu, musí se použít fluorované glukokortikoidy, které se minimálně metabolizují v placentární tkáni a u plodu dosahují terapeutických koncentrací. Většina syntetických kortikoidů jako hydrokortison, prednison, methylprednison, prednisolon jsou metabolizovány placentárním enzymem 11- β -HSD-2, a tudíž nejsou vhodné k terapii plodu pro svou neschopnost dosáhnout u plodu terapeutických koncentrací. Z fluorovaných glukokortikoidů se v porodnictví k tomuto účelu užívají betametazon a dexametazon. Obě tyto látky jsou efektivní v akceleraci plicní zralosti u plodu dle výsledků randomizovaných studií. Někteří odborníci v případě dostupnosti obou látek preferují použití betametazonu vzhledem k tomu, že v randomizovaných studiích s placebem betametazon ukázal i jasnou redukci rizika intraventrikulární hemorrhagie (RR 0,48, 95% CI 0,34–0,68), kde dexametazon vykázal také benefit, ale s mnohem širším CI (RR 0,78, 95% CI 0,54–1,13). V žádné studii zatím ale nebyly tyto 2 látky porovnávány mezi sebou, vždy šlo o porovnání s placebem. V metaanalýze nebyl prokázán rozdíl na IVH u jednotlivých látek.[109]

Betametazon se aplikuje intramuskulární injekcí á 12 mg ve 2 dávkách po 24 hodinách. Jeden mililitr užívané suspenze obsahuje 3 mg betametazon natrium fosfátu a 3 mg betametazon acetátu. Fosfátová forma je rozpustná, rychle se vstřebávající, naproti tomu acetátová forma je rozpustná méně, zabezpečuje trvalejší efekt. Biologický poločas dávky je 35 až 54 hodin. Nástup a trvání účinku je závislé na prokrvení místa aplikace injekce. Koncentrace betametazonu v pupečnickové krvi dosahuje 20 % mateřské koncentrace 1 hodinu po intramuskulární aplikaci.[6]

Dexametazon ve formě sodné fosfátové soli se aplikuje intramuskulárně: 6 mg, 4 dávky po 12 hodinách. Nástup účinku je rychlejší, ale trvání účinku kratší než u betametazonu, proto je interval aplikace kratší a počet dávek vyšší.

Studie optimální dávky zatím nebyly provedeny. Při výše uvedeném dávkování dochází k obsazení 75–80 % dostupných kortikosteroidních receptorů, což je dostatečné pro téměř maximální indukci receptory zprostředkované odpovědi v cílových fetálních tkáních [6]. Nejsou přesvědčivé důkazy o tom, že by standardní dávkování vedlo k signifikantně nižšímu účinku u obézních pacientek s BMI nad 25. V jedné randomizované studii srovnávající hladiny betametazonu v pupečnickové krvi u plodu u obézních a neobézních pacientek nebyl shledán

rozdíl v hladinách cirkulujících kortikoidů. Nebyl ovšem zkoumán efekt klinického outcome plodů, proto jsou potřebné další prospektivní studie.[52]

Nástup a trvání efektu po aplikaci kortikoidů je časově omezený. Nejvyššího efektu je dosaženo mezi druhým a sedmým dnem od aplikace první dávky. Pokud dojde k porodu do 24 hodin od 1. dávky, aplikace je neúplná a insuficientní. Pozitivní benefit u novorozenců lze již ale pozorovat za 6 hodin od 1. aplikace.[62] Když k porodu nedojde ani po 7 dnech, účinek začíná také klesat a klesá i tvorba surfaktantu. Proto je nejdůležitější aplikovat kortikoidy jen v případě, že hrozí porod do 1 týdne, což je někdy velice problematické odhadnout. Metaanalýza z roku 2013 prokázala, že 53 % žen s hrozícím předčasným porodem porodí až po více než 7 dnech a 40 % dokonce až v termínu porodu.[54]

Časově omezené je i doporučení k provádění maturace plic kortikoidy. Nedoporučuje se je aplikovat do 22. týdne gravidity, protože je zde jen několik primitivních alveolů, na které by mohly kortikoidy působit, a tudíž by jejich pozitivní efekt vůbec nebyl dosažen. Jejich aplikace mezi 22 + 0 a 22 + 6 je kontroverzní. Vzhledem k vysoké mortalitě a morbiditě novorozenců v období šedé zóny je většina odborných společností nedoporučuje. Je možno je aplikovat jen na vyslovené přání rodičovského páru se žádostí o intenzivní resuscitaci periviabilního novorozence. Většina odborných světových společností doporučuje jejich aplikaci od období 23+0 do 33+6, kde po jejich aplikaci jednoznačně převažují benefity nad riziky. Aplikace kortikoidů po období 34+0 je zase kontroverzní. Riziko vzniku závažného RDS s postupujícími gestačními týdny již klesá, naopak stoupají rizika negativního vlivu kortikoidů na vyžívání mozku a pozdější neurobehaviorální problémy u dětí, které tuto léčbu v průběhu gravidity dostaly. Většina neonatologů dokáže již bez problémů zvládnout rozvoj lehkých forem RDS včetně tranzitorního tachypnoe. Diskutabilní zůstává aplikace kortikoidů po týdnu těhotenství 34+6. Benefitovat z aplikace by mohly děti porozené plánovaným císařským řezem nebo děti pacientek s diabetem, kde dochází k přibližně o týden pomalejšímu vyžívání plicní tkáně ve srovnání s nediabetičkami (pomalejší tvorba surfaktantu). Dle doporučení Perinatální sekce České gynekologicko-porodnické společnosti je v České republice maturace plic prováděná rutinně mezi 24. a 34. týdnem gravidity. U Periviabilních plodů v šedé zóně se postupuje silně individuálně. Je povolena i aplikace II. kúry v případě, že od I. kúry kortikoidů uplynuly více než 2 týdny a hrozí porod do 7 dní do 32. týdne gravidity.

Aplikace kortikoidů, krom benefitů, s sebou nese i řadu jak maternálních, tak fetálních nežádoucích účinků, proto by jejich aplikace měla být cílená v době, kdy jednoznačně

převažuje pozitivní efekt nad negativy, neměly by se dávat zbytečně. Aplikace jedné kúry nezvyšuje riziko chorioamniitidy ani endometritidy.[109] Riziko plicního edému bylo popsáno jen v kombinaci s i. v. tokolytiky (β 2-mimetika), tekutinovým overloadem nebo vícečetnou graviditou. Vzhledem k nízkému minirelokortikotropnímu efektu betametazonu a dexametazonu jejich použití u pacientek s hypertenzí není kontraindikováno. Kortikoidy tranzitorně zvyšují i glykémie. Hyperglykemický efekt nastupuje přibližně 12 hodin po aplikaci první dávky a přetrvává asi 5 dnů. V případě nutnosti provést oGTT v daném období je lepší ho provést ještě před aplikací kortikoidů nebo vyčkat minimálně 5 dní po aplikaci, aby výsledek nebyl tímto ovlivněn. V případě pacientek léčených na diabetes může dojít ke vzniku těžkých hyperglykemií, proto je nutné častější monitorování glykemií a efektivní navýšení dávky inzulinu na přechodnou dobu.[50] Po aplikaci kortikoidů dochází přechodně i k progresi leukocytózy přibližně o 30 % a poklesu lymfocytů do 24 hodin od první aplikace a toto zvýšení může přetrvávat až 3 dny. Potom se dostává na výchozí hodnotu, což může ztěžovat diagnostiku intraamniální infekce.[180] Po aplikaci betametazonu byl pozorován lehký nárůst děložní aktivity, zejména u vícečetných gravidit. Mechanismus není znám[32].

Podání kortikoidů krátkodobě ovlivňuje i fyziologii plodu. Má vliv na srdeční frekvenci a řadu biofyzikálních parametrů plodu (2. a 3. den aplikace), což musí být zohledněno při monitorování stavu plodu. Přechodně dochází ke snížení variability oscilací na kardiokografickém záznamu, snížení dechové a pohybové aktivity plodu, které se vrátí do normálu po 3 až 7 dnech od aplikace (nutnost zohlednění u provádění biofyzikálního profilu). Tranzitorně dochází i k dopplerovským změnám v průtoku arteria umbilicalis, kde dochází ke zlepšení end-diastolického toku, tzv. „honey-moon efekt“, u 63–71 % plodů. Efekt nastupuje za 8 hodin a přetrvává přibližně 3 dny (rozmezí 1–10 dní). U plodů s ranou růstovou restrikcí může dojít k zamaskování dekompenzace, což pak vede ke zvýšenému výskytu metabolické acidózy nebo nitroděložního úmrtí.[143]

Opakovaně byl popsán i dlouhodobý vliv na neurobehaviorální vývoj dítěte. Krátkodobá jednorázová aplikace kúry kortikoidů před 34. týdnem gravidity nevede k nežádoucím účinkům na růst plodu, funkci plic, psychosexuální, motorickou a kognitivní funkci, neurologický vývoj a vliv na zrak vyvíjejícího se jedince. I když je k dispozici zatím jen omezené množství dat ohledně dlouhodobého vlivu kortikoidů na vývoj mozku, fetální programování a jeho následky dávají znepokojující výsledky i u jiných orgánových systémů. Excesivní podávání kortikoidů před porodem přispívá v pozdějším životě k rozvoji určitých kardiovaskulárních, renálních a

metabolických onemocnění u dospělých, jako jsou arteriální hypertenze, inzulinová rezistence, ateroskleróza a stresový metabolismus.

V populačních retrospektivních kohortových studiích bylo prokázáno, že antenatální expozice kortikosteroidy byla asociována s vyšší kumulativní incidencí a rizikem mentálních a behaviorálních poruch v dětství, na rozdíl od dětí které kortikoidům nebyly exponovány (RR 1,33, 95% CI 1,26–1,41). K nejčastějším poruchám patří ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder), poruchy chování, emoční poruchy, poruchy socializace a neurologické tiky. Zvýšené riziko bylo u dětí porozených nakonec v termínu (45 %), na rozdíl od předčasně narozených dětí (8,9 vs. 6,3 %, aRR 1,47 95% CI 1,36–1,69).[140]

Abnormální vývoj mozku byl prokázán i na animálních modelech. Nejzranitelnějším se zdá období po 34. týdnu gravidity, kdy dochází k akceleraci růstu mozku a migraci glií, nejvíc viditelné v oblasti limbického systému. Disrupce v této době vývoje mozku pak následně vede k dlouhodobým neurobehaviorálním poruchám.

7.6.2 Neuroprotektce

Dětská mozková obrna (DMO) je hlavní příčinou neurologického postižení u dětí. Jejími nejdůležitějšími rizikovými faktory jsou nízká porodní hmotnost a prematurita. Bylo zjištěno, že expozice plodu in utero magnesium sulfátem u předčasného porodu před 32. týdnem gravidity vede ke snížení incidence a závažnosti DMO.

Předpokládá se, že magnezium sulfát stabilizuje průtok krve mozkem plodu stabilizací krevního tlaku a normalizací průtoku krve, dále stabilizací membrán neuronů a blokáci excitačních neurotransmiterů (např. glutamát), ochranou proti oxidativnímu poškození prostřednictvím antioxidačního efektu a nakonec ochranou proti inflamatornímu poškození svým protizánětlivým efektem. Antenatální aplikace $MgSO_4$ nemá vliv na intraventrikulární hemorrhagii ani periventrikulární leukomalácií, mírně snižuje jen riziko intracerebelárního krvácení u nezralých dětí.

Pozitivní efekt na redukci rizika DMO potvrdila i Cochranova metaanalýza z roku 2009, kde byl výskyt DMO redukován z 5 % na 3,4 % (RR 0,68 95% CI 0,54–0,87 a NNT 63 95% CI 43–

87), dále prokázala významný pokles velké motorické dysfunkce (RR 0,61 95% CI 0,44–0,85) a jen mírný pokles mortality (RR 0,85 95% CI 0,74–0,98).[27]

Aplikace MgSO₄ nemá vliv na výskyt slepoty, hluchoty, vývojového opoždění, nízkého Apgar skóre v 5. minutě života (pod 7), intraventrikulární hemorragie, periventrikulární leukomalácie, novorozeneckých křečí nebo pokračování umělé plicní ventilace (UPV).[26]

Indikací k aplikaci neuroprotektce jsou všechny stavy, kde se očekává porod plodu do 24 hodin od počátku intravenózní aplikace a jedná se o gravidity do 32. týdne těhotenství. Kontraindikací aplikace jsou pacientky s myasthenia gravis, srdečním selháním nebo převodovou srdeční poruchou pro antiinotropní efekt. Opatrnosti je nutné dbát u pacientek s poruchami renálních funkcí, kde dochází rychleji k hypermagnesémii a toxickým projevům předávkování.

Dávkování je intravenózní, iniciační nasycovací dávka 4 g v průběhu 30 min a dále udržovací 1 g/hod. Optimální trvání je 6–12 hodin před porodem s maximální délkou aplikace 24 hodin.

7.6.3 Progesteron

Progesteron je hlavní hormon udržení těhotenství a v léčbě předčasného porodu hraje zásadní roli jak v preventivní aplikaci, tak při využití jeho terapeutického efektu na redukcii aktivity myometria. Suplementace progesteronu i vysoce rizikových pacientek výrazně redukuje riziko předčasného porodu. U pacientek s anamnézou předčasného porodu redukuje rekurenci riziko o 20 % a u pacientek s negativní osobní anamnézou s nálezem krátkého hrdla ve II. trimestru také o 20 %. Celková redukce předčasných porodů je tudíž kolem 40 %.

Efekt exogenního podání progesteronu na endokrinní substituci žlutého tělíska v I. trimestru gravidity se využívá jen v počátku gravidity. Mezi 7. a 9. týdnem již funkci hlavního producenta progesteronu přebírá vyvíjející se placenta. V průběhu celé gravidity pak progesteron udržuje myometrium v klidové fázi. Pro udržení gravidity je důležitý i jeho výrazný imunomodulační účinek na uterus. Brání také apoptotickým procesům v plodových obalech v zánětlivém prostředí, čímž přispívá k ochraně před předčasným odtokem plodové vody.

Pozitivní efekt aplikace progesteronových preparátů na snížení rizika předčasného porodu byl nalezen v metaanalýze z letošního roku u preventivní aplikace u pacientek s anamnézou předčasného porodu nebo léčebně u pacientek s krátkým hrdlem (pod 25 mm) v nynější

graviditě. U vaginální aplikace progesteronu byl RR 0,78 (95% CI 0,68–0,90) a u intramuskulární aplikace 17-hydroxyprogesteron kaproátu (17-OHPC) byl RR 0,83 (95% CI 0,68–1,01). Pozitivní vliv na neonatální morbiditu a mortalitu byl také pozorován, ale v mnohem menší míře při posuzování individuálních outcomů. Výraznější vliv byl prokázán jen při kompozitním posuzování neonatálních komplikací u vaginálně aplikovaného progesteronu RR 0,82 (95% CI 0,65–1,04) a u 17-OHPC RR 0,81 (95% CI 0,60–1,09).[1]

Příznivý preventivní efekt progesteronu na redukci předčasného porodu nebyl prokázán u neselektované skupiny žen s vícečetným těhotenstvím (vaginální progesteron RR 1,01 95% CI 0,84–1,20 a u 17-OHPC RR 1,04 95% CI 0,92–1,18) (186). U dvojčat s krátkým hrdlem metaanalýza z roku 2017 prokázala příznivý efekt u vaginálního progesteronu (pokles ze 43 % na 31 %, RR 0,69 95% CI 0,51–0,93). Došlo i k redukci relativního rizika neonatálního úmrtí, RDS a porodní hmotnosti pod 1 500 g o 30–50 %.[147]

17-OHPC je syntetický progesteron s velice nízkým až žádným androgenním účinkem. Aplikován je intramuskulární injekcí a dávky se pohybují od 25 mg á 5 dní až 1 000 mg týdně (průměrně 250 mg týdně) od 16. týdne do 36. týdne gravidity. Kontraindikací jsou hormon senzitivní nádory, jaterní poruchy nebo neléčená arteriální hypertenze. Na trhu v České republice není dostupný.

Přírodní nebo mikronizovaný progesteron je podáván vaginálně. Výhodou jeho aplikace je vysoká biologická dostupnost v děloze (vaginální aplikace obchází „first pass effect“). Nevýhodou je potřeba denní aplikace a vaginální iritace u části žen. Efektivní dávky jsou od 90 do 400 mg na noc (nejčastěji 100–200 mg/den) od 18. do 36. týdne gravidity. Orální podávání mikronizovaného progesteronu v dávce 400 mg denně v metaanalýze vedlo k redukci rizika předčasného porodu do 34. týdne o 40 % (RR 0,60 95% CI 0,41–0,90), limitující jsou ale velikosti jednotlivých studií. Mezi nežádoucí účinky u systémového podání patří ospalost a únava.[1]

7.6.4 Tokolytická léčba

Tokolytická léčba využívá efektu potlačení děložní aktivity s cílem oddálit porod minimálně na dobu potřebnou k provedení maturace plic plodu a vytvoření podmínek pro zlepšení stavu plodu a posléze nezralého novorozence nebo k zabezpečení transportu plodu in utero do

perinatologického centra. Podání látek s negativním účinkem na myometriu dokáže sice redukovat frekvenci a sílu kontrakcí, léčit předčasný porod a prodloužit graviditu až do 37. týdne těhotenství se však nedaří. Je to dané tím, že tokolytickou léčbou zasahujeme jen finální cestu aktivace předčasného porodu (kontrakční činnost), ale nezasahujeme do etiopatogeneze spouštěcího mechanismu kontrakční činnosti. Dále je problematická diferenciální diagnostika pravého předčasného porodu od falešné děložní činnosti. Je známo, že až 50 % žen diagnostikovaných s předčasným porodem neporodí i bez léčby. Další komplikující situací je, že i přes intenzivní tokolytickou léčbu nedochází k významné redukci závažného outcome u novorozence. Schopnost oddálit předčasný porod je časově limitovaná. Dle metaanalýzy z roku 2009 jsou tokolytika ve srovnání s placebem efektivnější v oddálení předčasného porodu na 48 hodin (75–93 % vs. 53 %) a do 7 dní (61–78 % vs. 39 %).[53]

Indikací k aplikaci tokolytické terapie je partus praematurus incipiens, kde nacházíme progresi vaginálního nálezu (délka hrdla pod 25 mm) a přítomnou děložní činnost zaznamenanou na kardiokografickém záznamu (více než 4 kontrakce ve 30minutovém intervalu). V případě pokročilého vaginálního nálezu – partus praematurus in cursu (dilatace porodní branky nad 3–4 cm) – se již pravděpodobně porod nepodaří efektivně oddálit. Období, ve kterém tokolytickou léčbu aplikujeme, je stejné s obdobím provádění maturace plic plodu (23.–34. týden gravidity).

Kontraindikací jsou všechny stavy, kde by pokračování gravidity mohlo závažně ohrozit stav plodu nebo matky nebo tam, kde by riziko spojené s aplikací tokolytické látky převýšilo rizika spojená s předčasným porodem. K základním kontraindikacím patří letální vrozená vývojová vada u plodu, mrtvý plod, nitroděložní tíseň plodu (vyjma podání tokolýzy k intrauterinní resuscitaci plodu v přípravě na ukončení těhotenství), těžká preeklampsie, eklampsie a syndrom HELLP, mateřské krvácení s hemodynamickou instabilitou, těžká intrauterinní infekce nebo lékově specifická kontraindikace tokolýzy.

K nejpoužívanějším látkám s tokolytickým efektem patří inhibitory cyklooxygenázy, inhibitory kalciových kanálů, β_2 -sympatomimetika a antagonisty oxytocinových receptorů.

Inhibitory cyklooxygenázy (COX inh.) blokují syntézu prostaglandinů a tím potlačují prostaglandinovou cestu aktivace myometria. Nejpoužívanějším preparátem je INDOMETACIN, který patří k nespecifickým COX inhibitorům, působícím na COX-1 i COX-2 izoformu. COX-1 je kontinuálně tvořena v tkáních těhotné, COX-2 je inducibilní v myometriu a decidue jen v období porodu. Efektivita v oddálení porodu nad 48 hodin v porovnání s placebem je významná (RR 0,20 95% CI 0,03–1,28), ve srovnání s

betamimetiky také potentnější (RR 0,27 95% CI 0,08–0,96) a stejně efektivní jako kalciové blokátory (RR 1,08 95% CI 0,58–2,01).[141]

Inhibitory COX mají četné mateřské a fetální nežádoucí účinky. U matky až ve 4 % vyvolávají nauzeu, gastro-ezofageální reflux, gastritidu, pyrózu a emézu. U plodu můžou vyvolat předčasnou vasokonstrikci Botallovy dučeje s následným rozvojem plicní hypertenze s rozvojem pravostranného srdečního selhávání projevujícího se dilatací pravého srdce a trikuspidální regurgitací. Svým zesilujícím efektem na vasopresinovou aktivitu vedou k poklesu renální perfuze u plodu s poklesem diurézy a rozvojem oligohydramnia. Po jejich prolongované aplikaci byla častěji u novorozenců pozorovaná i bronchopulmonální dysplazie, nekrotizující enterokolitida, periventrikulární leukomalacie nebo intraventrikulární hemorrhagie. Veškeré nežádoucí účinky jsou vázané na gestační stáří a dávkově dependentní. Rozvíjí se při prolongované aplikaci ve vyšším gestačním stáří, proto se nedoporučuje jejich aplikace po 32. týdnu gravidity a po dobu delší než 48 hodin.

Kontraindikací COX inhibitorů zahrnuje dysfunkce trombocytů nebo krvácivá diatéza, hepatální dysfunkce, vředová choroba gastroduodena, renální dysfunkce a asthma bronchiale.

Indometacin se aplikuje ve formě orálních tablet nebo rektálních čípků. Úvodní dávka je 50–100 mg, následně 25 mg á 6 hod. nebo 50 mg á 12 hod., maximální aplikace je 48 hod.

Kalciové blokátory přímo blokují vstup vápníkových iontů přes membránu do myocytu, inhibují uvolnění kalcia ze zásobáren sarkoplazmatického retikula a zvyšují eflux kalcia ven z buněk myometria. Pokles intracelulární koncentrace kalciových iontů pak inhibují fosforylaci kalcium-dependentní MLCK, což vede k relaxaci myometria. Nejčastěji užívaným blokátorem je Nifedipín. Metaanalýza z roku 2014 prokázala jeho efektivitu v oddálení porodu o 48 hodin ve srovnání s placebem (RR 0,30 95% CI 0,21–0,43), ale neprokázala vyšší efektivitu ve srovnání s β 2-sympatomimetiky (RR 0,86 95% CI 0,67–1,10). Ve srovnání s betamimetiky vykazují méně závažných neonatálních komplikací (RDS, IVH, NEC, hyperbilirubinémie).[38]

Kalciové blokátory vzhledem ke svému neselektivnímu systémovému účinku mají řadu vedlejších účinků. Mají periferní vasodilatační efekt, který způsobuje snížení celkové cévní rezistence doprovázené reflexním kompenzačním vzestupem srdečního výdeje (vzestup srdeční frekvence a systolického objemu), což je základní prevence poklesu tlaku. U pacientek s myokardiální dysfunkcí může dojít k výraznému poklesu krevního tlaku, což může snížit pokles uteroplacentární perfuse a vystavit plod distressu. Ve srovnání s betamimetiky jsou

kalciové blokátory méně často zatíženy vedlejšími kardiovaskulárními účinky. K dalším vedlejším účinkům patří nauzea, bolest hlavy, závratě, zarudnutí v obličeji a palpitace. U plodu nebyly prokázány vedlejší nežádoucí účinky při standardním dávkování.

Jsou kontraindikovány u pacientek se známou hypersenzitivitou na léčivo, hypotenzí nebo preload dependentní kardiální dysfunkcí a opatrnosti je také potřeba dbát u kardiální insuficience se sníženou ejekční frakcí. Kombinace s magnezium sulfátem vede k synergickému účinku na pokles muskulární kontraktility, což může vést k respiračnímu útlumu.

Iniciální nasycovací dávka je 20–30 mg per os, s následnou dávkou 10–20 mg á 3 až 8 hodin po dobu 48 hodin s maximální dávkou 180 mg/den. Biologický poločas nifedipinu je kolem 2 až 3 hodin, s trváním účinku po iniciální dávce do 6 hodin a maximem účinku za 30 až 60 min od aplikace. Je téměř úplně metabolizován v játrech a vylučován ledvinami.

β -2sympatomimetika byla dlouhodobě nejpoužívanější skupinou tokolytik. Poslední dobou se od nich ustupuje pro jejich vedlejší účinky a dlouhodobý vliv na zdraví žen. Nejpoužívanějšími látkami jsou terbutalin, salbutamol, ritodrin a hexoprenalin. Působí prostřednictvím β 2-adrenergního receptoru, kde vedou k relaxaci myometria zvýšením intracelulární adenylcyklázy, která vede k tvorbě cAMP, který aktivuje protein kinázu způsobující fosforylaci intracelulárních kontrakčních proteinů. To vede k poklesu intracelulárního volného kalcia a interferenci s MLCK a inhibici interakce aktinu s myosinem. Při dlouhodobé stimulaci receptorů dochází k downregulaci, internalizaci receptorů a poklesu jejich účinku, tzv. tachyfyaxie.

V metaanalýze z roku 2014 byl prokázán jejich efekt na redukci předčasného porodu po dobu 48 hodin v srovnání s placebem (RR 0,68 94% CI 0,53–0,88), dále pokles RDS (RR 0,87 95% CI 0,71–1,08) ale bez vlivu na neonatální mortalitu (RR 0,90 95% CI 0,27–3,0).[125]

Vedlejší účinek terapie je dán systémovým neselektivním působením na β 1 adrenergní receptory, které zvyšují srdeční frekvenci a systolický objem, a β 2 receptory, které způsobují periferní vazodilataci, diastolickou hypotenzi a bronchodilataci. Kombinace obou účinků vede k tachykardii, palpitacím a poklesu krevního tlaku. K dalším méně závažným vedlejším účinkům patří tremor, a to ve 39 %, palpitace (v 18 %) a dušnost (v 15 % případů). Edém plic patří k nejobávanějším komplikacím, vyskytuje se ale zřídka, cca v 0,3 % případů, častěji v kombinaci s pozitivní tekutinovou bilancí při excessi infuze krystaloidů, zkrácení

diastolického plnicího času při tachykardii a zvýšeného plazmatického cirkulačního objemu vlivem těhotenství. Také k tomu může přispívat zvýšení cévní permeability ve vztahu k infekci, zánětu nebo preeklampsii. Důležitý je i metabolický efekt β 2mimetik. Mohou vést k hypokalémii, hyperglykémii a lipolýze. Vzácnou komplikací bývá ischemie myokardu. Při jejich prolongované aplikaci u pacientek byl popsán vyšší výskyt ischemické choroby srdeční v pozdějším věku a vyšší výskyt náhlé srdeční smrti, proto se je doporučuje aplikovat jen krátkodobě a v průběhu aplikace zhodnotit, jestli nedochází k ischemii myokardu. U plodu a posléze novorozence jejich použití nezpůsobuje ani acidózu ani distress. Prostupují ovšem placentou a mohou působit krátkodobé metabolické změny. Obezřetnost je třeba při neonatální hypoglykémii, která je způsobená fetální hyperinsulinémií pro prolongované hyperglykémii u matky v průběhu aplikace betamimetik. Aby se předešlo kumulaci nežádoucích účinků, je nutný monitoring pacientky v průběhu aplikace. Před aplikací by mělo být pořízené 12svodové EKG k vyloučení kontraindikace aplikace léku. Dále se musí pečlivě hodnotit příjem a výdej tekutin, symptomy a stesky u těhotné, hlavně pocit nedostatku vzduchu, bolest na hrudi, palpitace, těžká tachykardie (nad 120/min), hypotenze a vyšetření hladiny kálie a glykémie u rizikových pacientek ve 4- až 6hodinových intervalech.

Kontraindikací použití β 2sympatomimetik jsou všechna kardiální onemocnění senzitivní na tachykardii pro jejich pozitivní chronotropní efekt. Dále je kontraindikací neúplně kompenzovaná nebo dekompenzovaná hyperthyreóza a pregestační diabetes mellitus 1. a 2. typu. Krátkodobá aplikace u dobře kompenzovaného diabetu mellitu je možná, ale při úzké kontrole glykemií a monitoringu hypokalémie a hypokalcémie.

V české republice se používá hexoprenalin (Gynipral) v dávce 25–50 mg na 500 ml infusního roztoku k chronické tokolýze, 5–10 μ g/min k akutní tokolýze a 0,3 μ g/min k parciální tokolýze.

Antagonisty oxytocinových receptorů (ATOSIBAN) jsou nejmladší a nejkontroverznější skupinou léků s tokolytickým účinkem, se selektivním antagonistickým účinkem na oxytocin/vasopresinové receptory. Mechanismus je založen na kompetici atosibanu s oxytocinem o jejich receptor v myometriu a decidue, což vede k zabránění vstupu kalcia do myocytu. Také inhibuje oxytocinem indukovanou produkci prostaglandinu $F_{2\alpha}$, ale ne prostaglandinu E_2 . Proto, že je atosiban závislý na vazbě s oxytocinovým receptorem, se zdá, že je jeho tokolytický účinek potentnější až v pozdějších fázích těhotenství než u ranějších. Atosiban je používán v Evropě, v USA zatím jeho použití nebylo povoleno.

V metaanalýze randomizovaných studií z roku 2014 použití atosibanu ve srovnání s placebem nevedlo k redukci předčasného porodu do 48 hodin (RR 1,05 95% CI 0,15–7,43; 2 studie, 152 žen), redukci rizika porodu do 28. týdne (RR 3,11 95% CI 1,02–9,51; 1 studie, 501 žen), ani redukci porodu do 37. týdne těhotenství (RR 1,17 95% CI 0,99–1,37; 2 studie, 664 žen).[37]

Při nedostatku důkazů o efektivitě v placebo-kontrolovaných studiích je těžké interpretovat výsledky aktivně kontrolovaných studií. Další potíže jsou spojeny s faktem, že stejné studie zkoumající β 2mimetika terbutalin a salbutamol také nepotvrdily jejich efektivitu. V tomto světle byl atosiban ve srovnání s betamimetiky stejně efektivní (RR 0,89 95% CI 0,66–1,22), ale má výrazně menší profil mateřských komplikací (RR 0,05 95% CI 0,02–0,11).[37]

Nežádoucí účinky u atosibanu jsou poměrně nízké. Může se vyskytnout hypersenzitivita nebo reakce v místě aplikace injekce. Vliv na kardiovaskulární aparát nebyl pozorován. Celkový výskyt vedlejších účinků je signifikantně nižší ve srovnání s kterýmkoliv jiným tokolytickým agens. Atosiban může soupeřit také s receptorem pro antidiuretický hormon, klinický následek tohoto působení ovšem nebyl pozorován.

Dávkování atosibanu by nemělo překročit 330 mg v průběhu jedné kúry. Iniciální dávka je 6,75 mg (0,9 ml) jako bolus i. v. v průběhu 1 minuty, pak saturační infuze s dávkou 18 mg/h po dobu 3 hodin (24 ml/h) a pak udržovací infuze s dávkou 6 mg/h rychlostí 8 ml/h.

7.6.5 Chirurgická léčba – Cerclage

Operační léčba cervikální insuficience prodělala dlouhou evoluci, aby si našla definitivní místo v managementu předčasného porodu u pacientek s inkompetencí hrdla děložního. Chirurgické zašití hrdla děložního nevstřebatelným materiálem se provádí u rizikových pacientek v průběhu 2. trimestru mezi 12. a 24. týdnem těhotenství ve 3 indikacích. Cerclage indikovaná na základě zatížené porodnické anamnézy, ultrazvukem indikovaná cerclage a nakonec emergentní (Slavage) cerclage při pokročilém vaginálním nálezu.

Cerclage indikovaná na základě pozitivní porodnické anamnézy (více než 2 těhotenské ztráty ve 2. trimestru) se provádí plánovaně mezi 12. až 14. týdnem gravidity z vaginálního nebo abdominálního přístupu. Ekvivalentem abdominálního přístupu v současné době mohou být

miniinvazivní laparoskopické přístupy. Abdominální naložení stehu by mělo být indikováno u pacientek, kde už došlo k selhání cerclage z vaginálního přístupu v předešlé graviditě.

Ultrazvukem indikovaná cerclage se provádí u pacientek se zatíženou porodnickou anamnézou (1 těhotenská ztráta ve 2. trimestru nebo jeden předčasný porod v anamnéze) a zkrácením děložního hrdla pod 25 mm při sériovém provádění USG cervikometrie v 2týdenních intervalech v průběhu 2. trimestru. Provádí se mezi 14. a 24. týdnem gravidity většinou z vaginálního přístupu a je dnes nejčastěji indikovaným operačním řešením. V metaanalýze byla prokázána efektivita oddálení porodu ve všech kategoriích do 24., 28., 32. a 35. týdne těhotenství. Oddálení do 35. týdne má RR 0,70 95% CI 0,55–0,89.[7]

Zachraňující (emergentní, Salvage) cerclage se provádí při pokročilém vaginálním nálezu, dilatace porodnické branky nad 2 cm a event. viditelného prolapsu vaku blan do pochvy v průběhu 2. trimestru. Výkon je zatížen vysokým rizikem peroperačních (ruptura vaku blan, nemožnost adekvátně naložit steh ve správné pozici) a pooperačních komplikací (zánětlivé a infekční komplikace, spontánní potrat). Při dilataci hrdla nad 2 cm je riziko probíhající intraamniální infekce 20–50 %.[150]

Kontraindikací naložení cerclage je infekce v porodních cestách, známky intrauterinní infekce, krvácení z rodidel, dráždivá děloha nebo děložní činnost, PROM, závažná vývojová vada plodu nebo mrtvý plod.

Provedení cerclage u vícečetné gravidity má horší výsledky než konzervativní postup s preventivní aplikací progesteronu, proto se provádět nedoporučuje. Nedoporučuje se ani provádět cerclage u pacientek bez pozitivní porodnické anamnézy s insuficiencí hrdla děložního ve II. trimestru. Tato skupina pacientek dosahuje stejných výsledků při aplikaci progesteronu jako u operativního řešení.

Steh po cerclage se odstraňuje plánovaně po ukončení 36. týdne gravidity nebo v případě odtoku plodové vody, krvácení z rodidel nebo pravidelné děložní činnosti.

8 Speciální část

8.1 Diagnostika nitroděložního zánětu u předčasného porodu

Nejčastější příčinou předčasného porodu je intrauterinní infekce, chorioamniitída (CHA). Vyskytuje se ve 20 až 40 % případů a její incidence klesá s postupujícím gestačním stářím. Častěji je prokázána u předčasných porodů se zachovalou vodou než u pPROM.[133] Intrauterinní infekce je také, krom nezralosti, jedním z nejsilnějších komplikujících a prognostických faktorů dalšího postnatálního vývoje dítěte. Výskyt infekce u nezralého novorozence vede k rozvoji raných a pozdních komplikací a je kromě prematurity jedním z nejsilnějších faktorů ovlivňujících neurobehaviorální vývoj dítěte a riziko rozvoje dětské mozkové obrny. Výskyt chorioamniitídy a fetální zánětlivé odpovědi (FIRS) je pak silným prediktorem rizika poškození mozku u plodu a novorozence. Recentní studie poukazují na to, že případě negativní CHA a pozitivní FIRS je riziko poškození mozku 20,8 %, u pozitivní CHA a negativní FIRS až 41,2 % a v případě pozitivní CHA i FIRS až 76,2 %.[96]

Diagnostika přítomnosti intrauterinní infekce patří k základním atributům diagnostiky a managementu předčasného porodu. V případě klinické chorioamniitídy s plně vyjádřenou symptomatologií diagnostika nedělá žádné potíže. Rozhodující a nejsložitější je diagnostika u subklinických forem, kterých je většina. Infekce zde dlouho probíhá inaparentně, bez klinických příznaků a jedinou možností detekce je laboratorní vyšetření. Její detekce, včasné zahájení léčby a neprodłużování gravidity u závažnějších stavů může vést ke zlepšení prognózy a snížení rizika raných a pozdních komplikací vedoucích k dlouhodobě špatnému outcome dítěte.

V diagnostice se tradičně uplatňují konvenční laboratorní metody se zaměřením na diagnostiku zánětlivé reakce v těle ženy. Z mateřské krve je nejčastějším prováděným vyšetřením vyšetření krevního obrazu (KO), kde zvýšení počtu leukocytů za normálních okolností vede k suspekci na zánět v těle. Diagnózu zde sťažuje fyziologická leukocytóza těhotné, vznikající pod vlivem vysokých hladin placentárních glukokortikoidů a za pozitivní výpovědní hodnoty můžeme považovat až leukocytózu nad $15 \cdot 10^9/\text{ml}$. Dalším komplikujícím faktorem je fyziologický nárůst hladiny leukocytů po aplikaci kortikoidů k maturaci plic plodu v rámci managementu předčasného porodu. Proto má samotné vyšetření hladiny leukocytů

velice malý diagnostický význam. Doporučuje se jej vždy hodnotit v kombinaci s diferenciálním rozpočtem leukocytů. Výskyt nezralých forem (tyče) s posunem doleva zvyšuje prediktivní hodnotu tohoto vyšetření. Z konvenčních krevních testů ve vztahu k subklinické chorioamnitidě má nejmenší detekční hodnotu. Lepší výsledky s vyšší senzitivitou má vyšetření proteinů akutní fáze zánětu v krvi, kde byla prokázána diagnostická hodnota u C-reaktivního proteinu (CRP) a hodnot Interleukinu-6 v krvi. Vyšetření prokalcitonínu se neukázalo jako perspektivní v diagnostice subklinické chorionamniitidy. Bývá pozitivní až u těžších zánětů s přechodem do sepse.[29]

Vzhledem k tomu, že většina testů z mateřské krve bývá pozitivní až u těžké chorioamniitidy nebo pozdních stádií subklinické chorioamniitidy, kdy už infekce přestupuje děložní stěnou do mateřského kompartmentu, hledaly se nové cesty, jak detekovat infekci lokalizovanou teprve izolovaně v plodovém vejci. Takovou metodou je invazivní vyšetření plodové vody transabdominální amniocentézou.

8.2 Amniocentéza v managementu předčasného porodu

Odběr plodové vody (aminocentéza) je relativně starou diagnostickou metodou. Tato metoda byla v managementu předčasného porodu dlouho považovaná za kontroverzní. Obavy z její invazivity, rizika poranění plodu, možné iritace uteru a rizika provokace děložní činnosti jí dlouho odsouvaly mimo standardní vyšetřovací spektrum u hrozícího předčasného porodu. Ve světle nových studií, kde byla prokázána bezpečnost této metody, se amniocentéza vrací do standardního repertoáru diagnostiky intrauterinní infekce, kde má ve srovnání s ostatními metodami nezastupitelné místo. Riziko komplikací se vyskytuje jen v 1 % výkonů prováděných ve druhé polovině těhotenství. Odběr plodové vody má mnohem vyšší prediktivní a diagnostickou hodnotu než většina krevních testů.[85]

Standardně byla intrauterinní infekce v plodové vodě diagnostikovaná na základě přímého průkazu bakterií v plodové vodě (vyšetřeno mikroskopicky, kultivačně nebo molekulárními technikami detekce mikroorganismů – PCR) nebo průkazem infekce v plodové vodě na základě elevace leukocytů nebo změn koncentrace glukózy v plodové vodě. Nově se k diagnostice intraamniálního zánětu začínají používat imunologické markery v plodové vodě charakteru

různých proinflamatorních chemokinů, cytokinů a kolagenáz. Tyto nové markery vykazují mnohem větší senzitivitu testu při detekci chorioamniitidy než původní markery detekce.

U pacientek s pPROM je senzitivita u IL-6 (cut-off 7,9 ng/ml) je 80,9 %, nález u leukocytů 57,1 %, glukózy 57,1 % a nálezu bakterií 23,8 %. Specificita byla nejvyšší u nálezu bakterií v plodové vodě, tj. 98,5 %, pak pro nález leukocytů 77,9 %, IL-6 75 % a glukózu 73 %.[152]

U pacientek s předčasným porodem a zachovalou plodovou vodou je senzitivita u IL-6 (cut-off 11,3 ng/ml) 100 %, nález u leukocytů 63,6 %, glukózy 81,8 % a nález bakterií 63,6 %. Specificita byla nejvyšší u nálezu bakterií v plodové vodě, tj. 94,5 %, pak pro nález leukocytů 94,5 %, IL-6 82,6 % a glukózu 81,6 %.[151]

Interleukin-6 v plodové vodě je lepším prediktorem MIAC, delšího časového odstupu porodu od provedení amniocentézy a neonatálních komplikací než ostatní metody.

8.3 Imunologické markery intraamniální infekce

V případě invaze bakterií do děložní dutiny dochází k stimulaci decidui a plodových obalů k produkci řady cytokinů a chemokinů, které sekundárně indukují tvorbu prostaglandinů a spouští děložní činnost. Mezi proinflamatorní cytokiny v plodové vodě, které se používají k predikci mikrobiální invaze do amniální dutiny a diagnostice zánětlivé reakce v plodové vodě, řadíme interleukiny IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α a enzymy kolagenáz MMP-8. IL-1 β a TNF- α patří k silným induktorům děložní činnosti v místě zánětu. V poslední době se v diagnostice intraamniálního zánětu zkouší i vyšetření Toll-Like receptorů v plodové vodě (TLRs). Krom proinflamatorních cytokinů se v diagnostice uplatňuje i řada antiinflamatorních cytokinů jako IL-10, IL-4 a IL-3. Jejich koncentrace je snížena u intraamniální infekce u termínové gravidity. Pokles IL-10 byl pozorován i u pacientek s pPROM a intraamniální infekcí s vysokou senzitivitou a specificitou pro funisitidu.[16]

Interleukin-6 (IL-6) je zatím nejvíce vyšetřovaný cytokin v souvislosti s diagnostikou nitroděložního zánětu. IL-6 je cytokin s velice bohatým spektrem biologických účinků. Je produkován řadou buněk endotelu, fibroblastů, epitelových buněk, stromálních buněk endometria, s dominantní produkcí makrofágy a monocyty, zatímco produkce v T lymfocytech je poměrně nízká. V klidovém stadiu ho buňky neprodukují. K produkci dochází až po stimulaci buněk především viry a lipopolysacharidy bakterií, dále koaktivací dalšími cytokiny (IL-1, IL-

2, TNF, CSF a INF- γ), prostaglandiny a T buněčnými mitogeny. Receptory pro IL-6 se nachází na T a B lymfocytech, kde zprostředkovávají růst a diferenciaci T a B lymfocytů a různých jiných krvetvorných buněk z nezralých na zralé formy. IL-6 zvyšuje tělesnou teplotu (pyrogenní efekt) a produkci ACTH. Ovlivňuje také produkci proteinů akutní fáze zánětu jaterními buňkami a růst endometria v děloze.

Interleukin-6 v plodové vodě je velice slibný marker mikrobiální invaze amniální tekutiny, intraamniálního zánětu i histologické chorioamniitidy. Je lepším prediktorem nitroděložního zánětu, doby latence od provedení aminocentézy do porodu a rizika neonatálních komplikací než starší markery v plodové vodě.

Při hodnotě IL-6 nad 1 000 pg/ml (Cut-off) v plodové vodě byla ve studiích detekční schopnost mikrobiální invaze do amniotické dutiny se senzitivitou 50 %, specificitou 95 %, pozitivní prediktivní hodnotou 82 %, negativní prediktivní hodnotou 81 % a likelihood ratio 8,4. Při současné detekci MIAC a histologické chorioamniitidy byla 60 %, specificita 94 %, pozitivní prediktivní hodnota 75 %, negativní prediktivní hodnota 88 % a likelihood ratio 9,4. [69]

Interleukin-8 (IL-8) je cytokin, který je řazen mezi chemokiny. Jejich základní funkcí je zánětlivá chemotaktická aktivita pro neutrofilní granulocyty. Je produkován různými buňkami v místě zánětu nebo poškození tkáně.

IL-8 byl ve studiích také prokázán jako spolehlivý marker raných stádií intraamniálního zánětu. Ve srovnání s dalšími markery nitroděložního zánětu jako TNF- α a IL-17, byl IL-8 spolehlivějším prediktorem ve všech stádiích histologické chorioamniitidy.[64]

Cut-off hodnoty pro predikující stupeň histologické chorioamniitidy byly u IL-8 stanoveny následovně. Hodnoty nad 9,9 ng/ml pro stadium I, nad 73,3 ng/ml pro stadium II a nad 55,9 ng/ml pro stadium III a výše. Senzitivita pro jednotlivá stadia byla 57 %, 77,4 % a 91,2 %. Specificita pro jednotlivá stadia byla 88,9 %, 85,3 % a 91,4 %.[190]

Matrix metaloproteinázy (MMP) jsou hlavní proteázy extracelulární matrix plodových obalů, odpovědné za jejich proteinovou degradaci. MMP hrají klíčovou roli v ruptuře plodových obalů u termínového i předčasného porodu. U pacientek s pPROM nacházíme v plodové vodě vysoké hladiny MMP-1, MMP-8 a MMP-9. U pacientek s předčasným porodem se zachovalou vodou jsou v plodové vodě zvýšené MMP-3, MMP-7 a MMP-8. Hladiny MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-8 a MMP-9 byly nalezeny ve zvýšené koncentraci

v plodové vodě u pacientek s intraamniálním zánětem, bez ohledu na to, jestli došlo k ruptuře plodových blan nebo nástupu spontánní porodní činnosti. Detekce MMP-8 v cervikovaginálním sekretu nebo v plodové vodě se v podobě bed-side testů využívá k diagnostice nitroděložní infekce již i v praxi.[106]

Toll-Like receptory (TLRs) je skupina rozpoznávacích receptorů na povrchu makrofágů, dendritických buněk a neutrofilů, které jsou schopné rozpoznávat určitou strukturu na povrchu bakterií. Po jejich navázání na tyto receptory dojde k intracelulární aktivaci kaskády procesů vrozené imunity a tvorbě prozánětlivých cytokinů aktivujících získanou imunitu.

U pacientek s pPROM a přítomnou mikrobiální invazí do amniové dutiny byly prokázány zvýšené hladiny solubilních receptorů pro TLR-1, TLR-2, TLR-4 a TLR-6. TLR-4 rozpoznává lipopolysacharidový obal gram negativních bakterií a manánové struktury povrchu kvasinek. TLR-1/2 a TLR-6/2 rozpoznává diacyl a triacyl lipopeptidy bakterií a mykoplazem.[68]

9 Management pacientek s pPROM za pomoci vyšetření IL-6

9.1 Cíle disertační práce

Hlavním cílem disertační práce bylo zhodnotit přínos a přesnost predikce nitroděložního zánětu za pomoci Interleukinu-6 v plodové vodě odebrané amniocentézou u pacientek s pPROM do 34. týdne těhotenství. Primárním cílem bylo popsat senzitivitu, specificitu tohoto vyšetření, korelaci výsledků s histopatologickým nálezem při vyšetření placenty po porodu, jakož i reliabilitu této metody mezi konvenčními metodami diagnostiky nitroděložního zánětu v managementu předčasného porodu.

Sekundárním cílem bylo porovnat validitu vyšetření IL-6 v plodové vodě ve vztahu k histologické chorioamniitidě ve srovnání s diagnostickou hodnotou starších metod vyšetření plodové vody na přítomnost zánětu (přítomnost leukocytů nebo bakterií v plodové vodě).

Terciárním cílem bylo posoudit proveditelnost a rizikovost výkonu amniocentézy u pacientek s pPROM, jakož i nutnost provádění sériových kontrolních odběrů v 1 až 2týdenních intervalech v případě pokračování gravidity k verifikaci rozvoje sekundární infekce amniální dutiny při konzervativním managementu a pokračování gravidity.

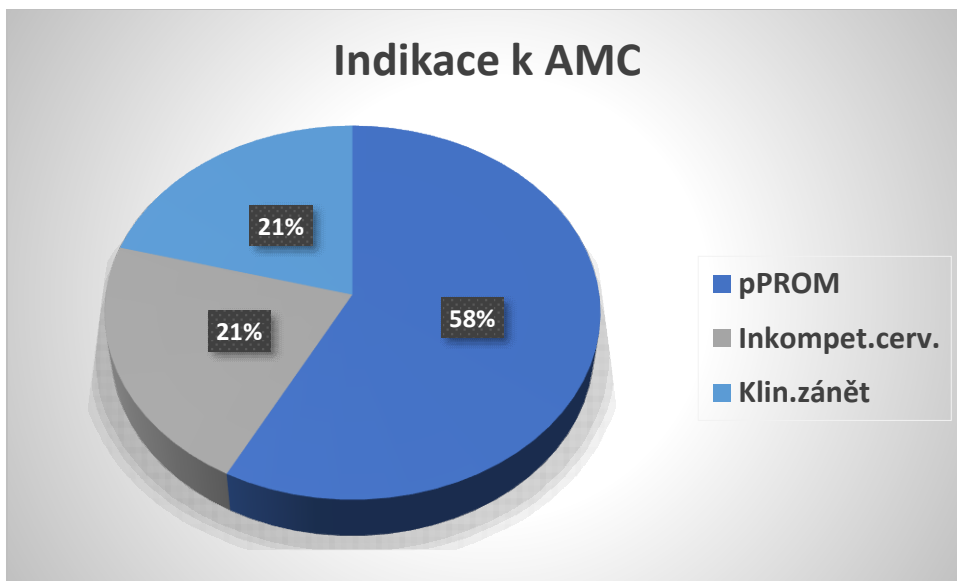
9.2 Metodika a soubor pacientek

Jednalo se o prospektivní kohortovou studii prováděnou na Gynekologicko-porodnické klinice FN Plzeň v letech 2014 až 2017 po zavedení invazivního přístupu (amniocentéza) v managementu předčasného porodu nebo hrozícího pozdního potratu mezi 16. a 34. týdnem gravidity. Všechny pacientky byly poučeny o přínosu a rizicích vyšetření a podepsaly informovaný souhlas s výkonem.

V tomto období bylo na klinice provedeno 149 amniocentéz k diagnostice nitroděložního zánětu. 86 AMC (58 %) bylo provedeno u pacientek s pPROM, 32 AMC (21 %) u pacientek s inkompetencí hrdla děložního před plánovanou Cerclage ve II. trimestru a 31 AMC (21 %) u pacientek se suspekci na chorioamniitidu, s klinickými nebo laboratorními známkami zánětu.

Indikace k provedení amniocentézy ve II. a III. trimestru ukazuje graf č. 2.

Graf 2 – Indikace provedení AMC



Amniocentéza byla prováděná zkušeným perinatologem pod kontrolou ultrazvukem za aseptických podmínek SPINOCAN (BBraun) jehlou s mandrémem o průměru 0,7 mm (22G) a délce 120 mm. Plodová voda o objemu 2–10 ml byla použita k diagnostice intraamniálního zánětu. Ve 100 ul vody plodové byla kvantitativně analyzovaná hladina IL-6 imunochromatografickým bedside testem (Milenia POCScan reader od firmy Biovendor) přímo na porodním sále. Výsledek byl dostupný do 20 minut a hodnota IL-6 kvantifikovaná

v jednotkách pg/ml. Zbytek vzorku plodové vody byl odeslán k mikrobiologickému vyšetření, kde byly provedeny: konvenční aerobní a anaerobní kultivace vzorku, mikroskopické hodnocení vzorku (přítomnost bakterií a leukocytů) a PCR diagnostika STD Multiplexovou metodou (PCR detekce *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae* a *Trichomonas vaginalis*). Perioperačně byla preventivně aplikována intravenózní tokolyza Gynipralem.

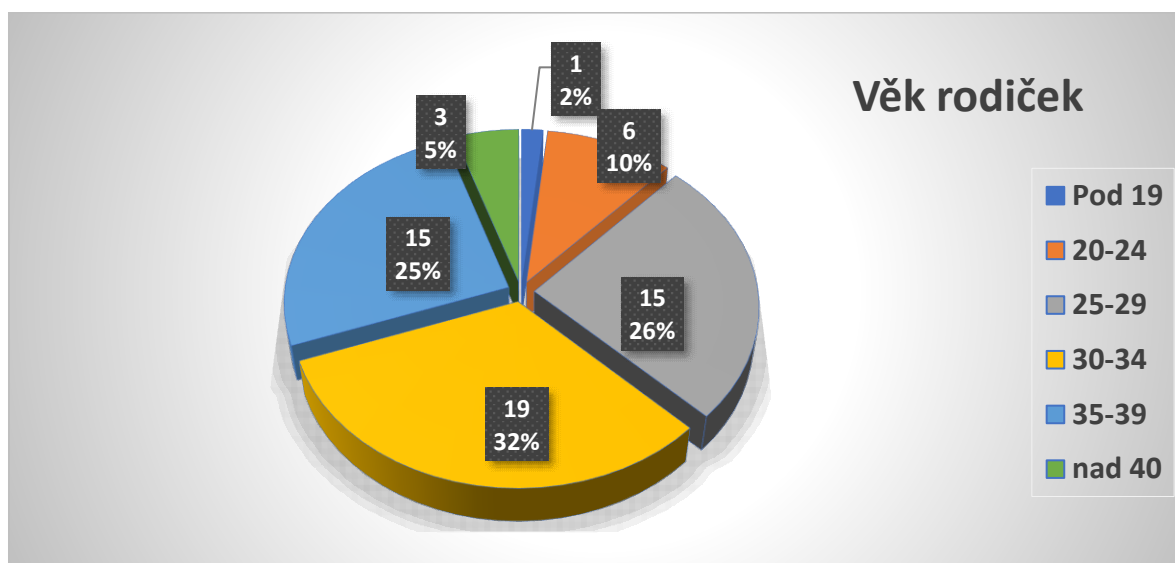
Do vlastní studie bylo primárně zařazeno 86 pacientek s pPROM mezi 24. a 33. týdnem gravidity, ze kterých jsme pak vyloučili všechny vícečetné gravidity a všechny pacientky, u kterých byly nekompletní výsledky (např. chybějící histologie placenty nebo postnatální vyšetření novorozence v důsledku porodu na jiném pracovišti). Finálně byla provedena analýza výsledků u 60 pacientek splňujících všechna kritéria pro zařazení do studie s kompletními výsledky. Struktura souboru pacientek je uvedena v tabulce č. 1

Tabulka 1 – Struktura souboru vyšetřených pacientek

	Průměr	Medián	Mód	Min.	Max.
Věk	31,4	32	32, 33	18	43
BMI	27,9	28	32,30,28,23,21	18	38
Parita	0,9	1	0	0	6
Gestace	29	29	31	23	34

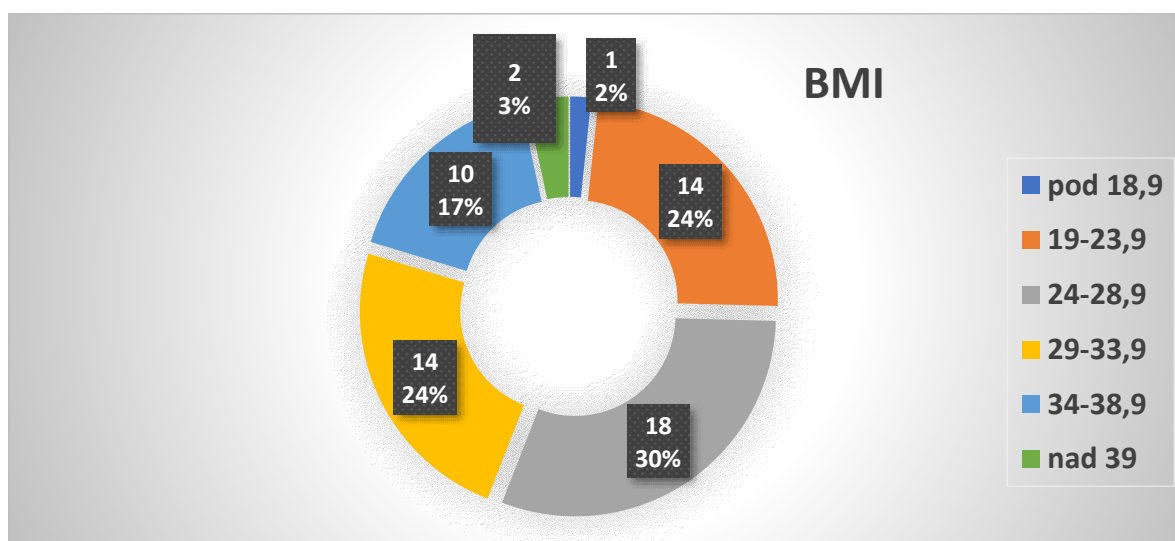
Věkovou distribuci znázorňuje graf 3. Nejpočetnější skupinou rodiček byla věková skupina 30–34 let (19 žen) tvořící 32 % souboru, dále věk 20–25 let (15 žen) tvořící 26 % rodiček, což by odpovídalo celonárodnímu průměru věkové distribuce rodiček. Mírně vyšší výskyt jsme zaznamenali ve věkové kategorii 35–39 let (15 žen), která tvořila až 25 % souboru. Z pohledu porodnictví ideální nízkoriziková skupina ve věku 20–24 let byla minoritou (6 žen) a tvořila jen 10 % souboru. Okrajové populační skupiny: ženy ve věku do 19 let (1 žena, 2 % souboru), a rodičky nad 40 let (3 ženy, 5 % žen) tvořily nejmenší podíl v souboru. Věkové rozdíly jsme nenašli ani v distribuci pacientek mezi IL-6 pozitivní skupinou a IL-6 negativní skupinou.

Graf 3 – Věková distribuce pacientek v souboru



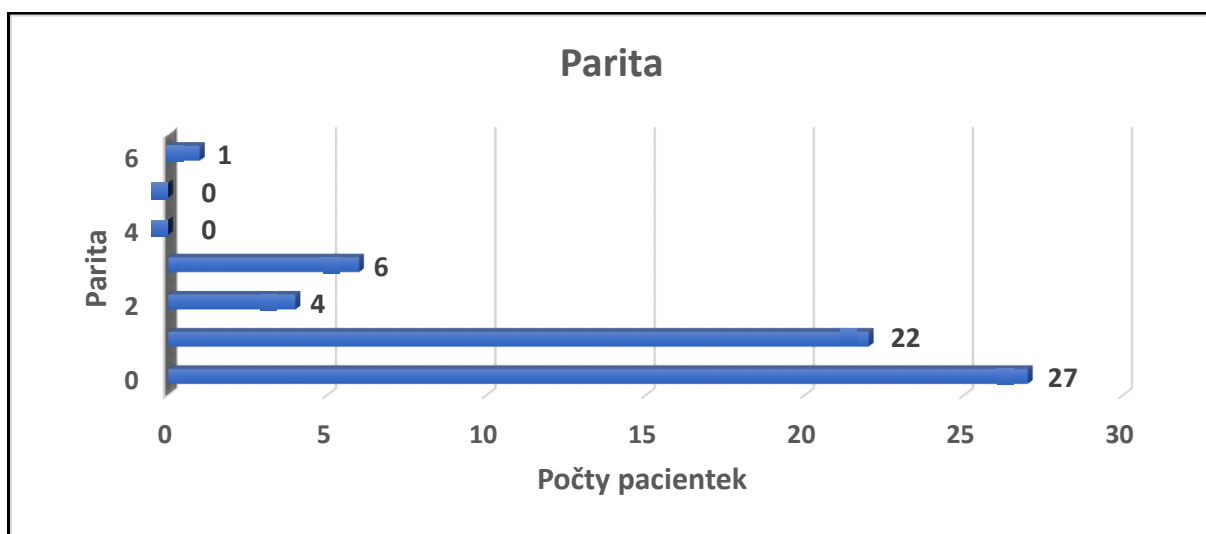
Konstituční rozložení pacientek na základě BMI ukazuje graf č. 4. Optimální váhu dle BMI (9–23,9) mělo 14 žen (24 % souboru). Rizikovou, z pohledu předčasného porodu suboptimální hmotnost s BMI pod 18,9 měla jen 1 žena (2 % souboru). Nadváhou (BMI 24–28,9) trpělo 30 % žen (18 pacientek). 44 % žen v souboru (26 žen) trpělo obezitou. Obezitu I. stupně (BMI 29–33,9) mělo 24 % souboru (14 žen), obezitu II. stupně (BMI 34–38,9) pak 17 % souboru (10 žen) a obezitu III. stupně (BMI nad 39, monstrózní obezita) jen 3 % žen (1 žena). V souboru jsme nezaznamenali signifikantní rozdíly v BMI mezi pacientkami IL-6 pozitivními a IL-6 negativními.

Graf 4 – Distribuce pacientek dle BMI



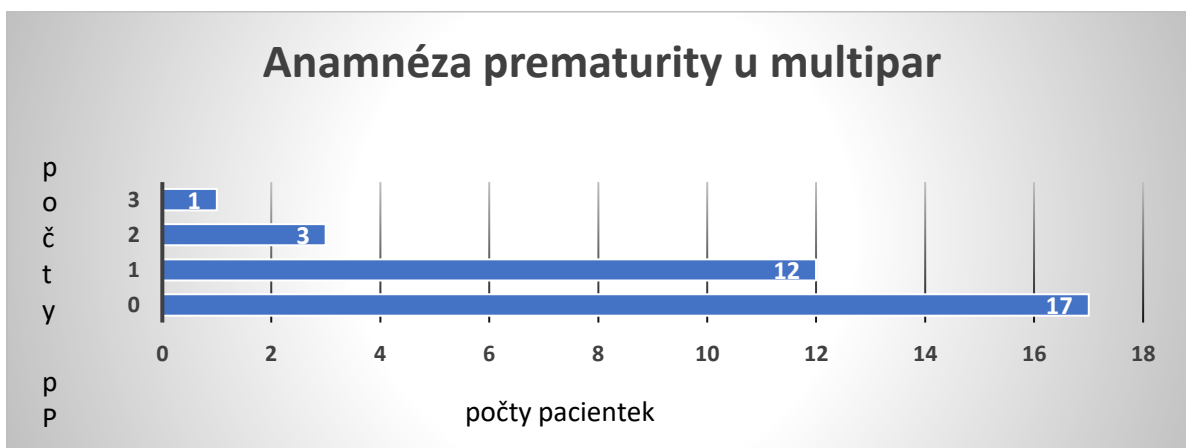
Paritu pacientek ukazuje graf č. 5. Největší skupinu pacientek v době hospitalizace pro pPROM tvořily nulipary (27 žen, 45 % souboru). Primipary tvořily 37 % souboru (22 žen), sekundipary 7 % souboru (4 ženy), terciary 10 % souboru (6 žen) a v souboru se vyskytla jen 1 sextipara (1 % souboru). Signifikantní rozdíl v paritě mezi IL-6 pozitivní skupinou a IL-6 negativní skupinou také pozorován nebyl.

Graf 5 – Distribuce pacientek dle parity



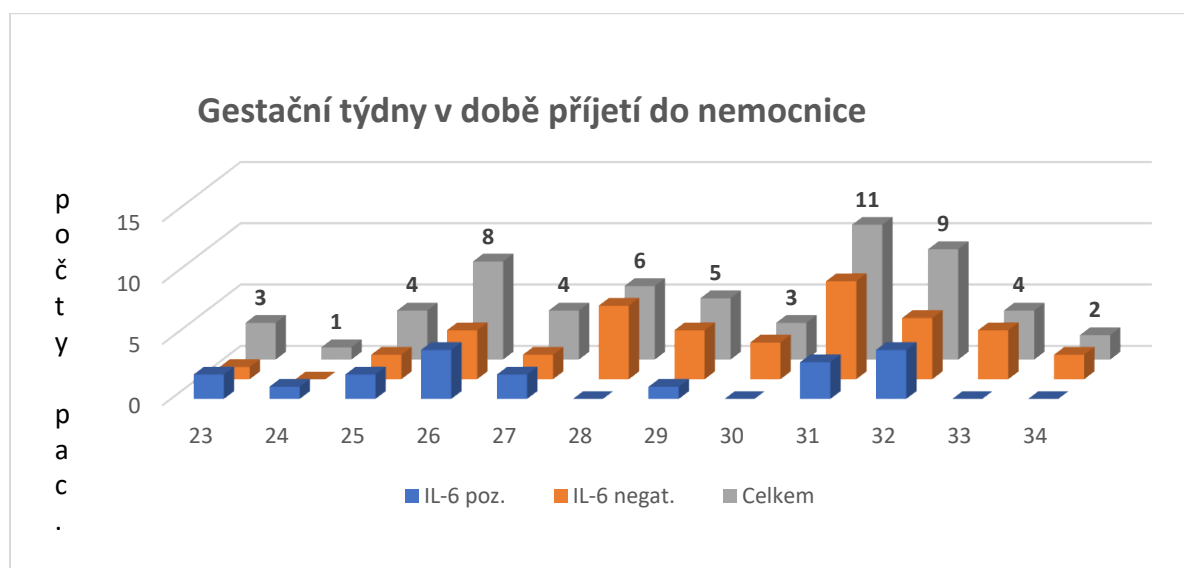
U multipar (33 rodiček) jsme hodnotili, zda již mají pozitivní anamnézu předčasného porodu (PP). Rozvrstvení souboru znázorňuje graf č. 6. Až polovina pacientek (51 % souboru, 17 žen) měla negativní porodnickou anamnézu stran předčasného porodu. 12 žen (36 % multipar) již v anamnéze měly jeden předčasný porod, 3 ženy (9 % multipar) již 2 předčasné porody a 1 žena (3 % multipar) měla v anamnéze dokonce 3 předčasné porody.

Graf 6 – Počty pacientek s anamnézou předčasného porodu



Gestační stáří pacientek v době hospitalizace znázorňuje graf č. 7. Jak je vidět, křivka počtů vyšetřených pacientek je dvouvrcholová. Nejvíce vyšetřených pacientek bylo kolem 26. týdne gravidity a pak kolem 31. a 32. týdne gravidity. Byla pozorovaná statisticky významná diference gestačního stáří u pPPROM mezi IL-6 pozitivními a IL-6 negativními pacientkami. Z grafu lze vyčíst, že v nejnižších gestačních stáří převažovaly pacientky s pozitivitou IL-6 v plodové vodě a naopak v pozdějších gestačních stáří pacientky s negativním IL-6.

Graf 7 – Distribuce pacientek dle gestačních týdnů v době odtoku vody plodové



Za pozitivní výsledek plodové vody byla považována hodnota IL-6 v plodové vodě nad 1 000 pg/ml nebo pozitivita bakterií nebo leukocytů v plodové vodě. V takovém případě byla gravidita ukončena po domluvě s neonatologem po dokončení plicní maturace plodu kortikoidy. V případě negativního výsledku a nepřítomnosti klinických ani laboratorních známek zánětu bylo postupováno konzervativně, za denní kontroly klinických a laboratorních známek infekce, stavu plodu kardiokardiografií a preventivní aplikace intravenózních antibiotik po dobu týdne. V případě přetrvávání těhotenství se po 1–2 týdnech provedla kontrolní amniocentéza ke zhodnocení rizika sekundární infekce amniální dutiny. V případě, že ke spontánnímu porodu nedošlo ani po 34. týdnu gravidity, byla gravidita ukončena buď indukcí porodu, nebo císařským řezem – dle vaginálního nálezu a polohy plodu.

Po porodu byly všechny placenty vyšetřeny kultivačně a histopatologicky. Histopatologické vyšetření placenty se zaměřením na histologickou chorioamniitidu prováděly 2 patoložky specializující se na perinatologickou problematiku. Histopatologem byla hodnocena přítomnost zánětu v choriálním disku, decidue, plodových obalech a pupečníku.

Nezralí novorozenci byli hospitalizováni na neonatologické jednotce intenzivní a resuscitační péče neonatologického oddělení FN Plzeň, kde zkušený neonatolog zhodnotil stav novorozence se zaměřením na přítomnost klinických a laboratorních známek včasné adnatní infekce (rozvoj první 3 dny po porodu).

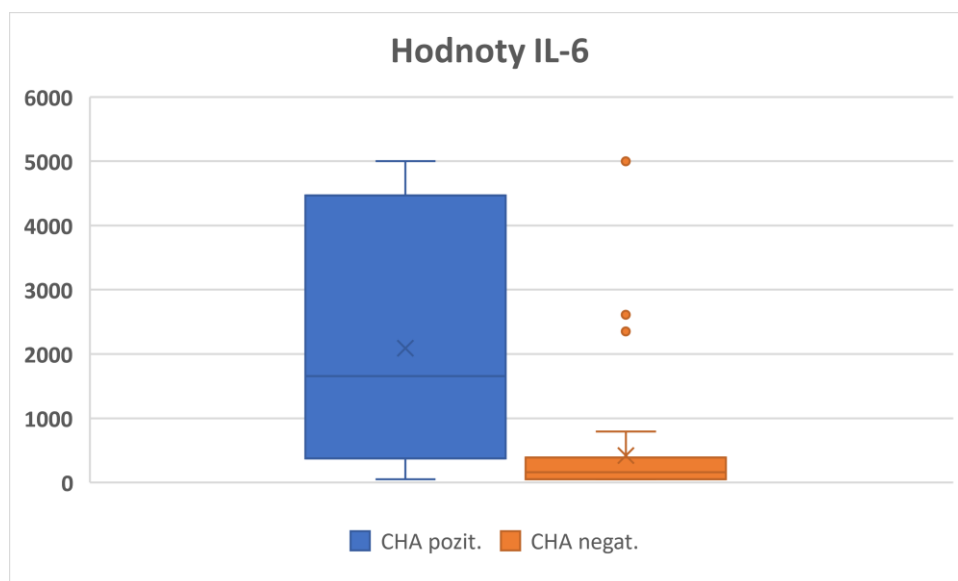
Všechny výsledky v závěru byly zpracovány statistikem pomocí Pearsonova korelačního koeficientu a chi-kvadrátového testu.

9.3 Výsledky

V našem souboru 60 pacientek byla histologická chorioamniitida prokázána u 23 pacientek (38 %) a u 37 pacientek (62 %) zánět prokázán nebyl.

Při vyšetření IL-6 s cut-off hodnotou 1 000 pg/ml bylo IL-6 pozitivních 19 pacientek (32 %), negativních 41 pacientek (68 %). Potvrzená histologická chorioamniitida byla u 16 IL-6 pozitivních pacientek, u 3 IL-6 pozitivních pacientek potvrzená nebyla. V souboru IL-6 negativních pacientek byla histologická chorioamniitida prokázána v 7 případech a ve 34 případech byla chorioamniitida vyloučena. Rozložení jednotlivých hodnot IL-6 u pacientek s chorioamniitidou a bez ní znázorňuje graf č. 8.

Graf 8 – Hodnoty IL-6 u pacientek s chorioamniitidou a bez chorioamniitidy

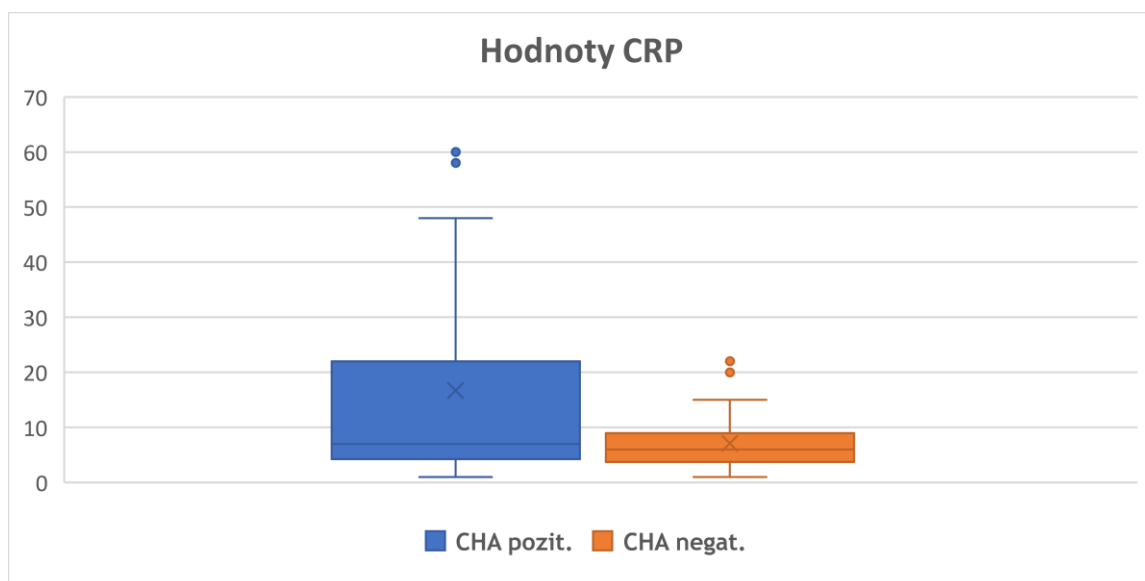


Při zastropování pozitivních hodnot IL-6 na hodnotě 5 000 pg/ml z grafu jasně vyplývá, že pacientky s negativní histologickou chorioamniitidou se výrazně hodnotami IL-6 liší od pacientek s pozitivní histologickou chorioamniitidou. Při statistickém vyhodnocení IL-6 v plodové vodě dosáhl Pearsonův korelační koeficient hodnoty 0,63, což je již statisticky významný výsledek pro diagnostický test.

Chi-square dosáhl hodnoty 24,756 a p-value $<0,05$ ($p < 0,0001$) což znamená statisticky významný výsledek pro hodnocení testu. Test dosáhl vysokých hodnot senzitivity i specificity. Senzitivita testu byla 84,2 %, specificita 82,9 %, pozitivní prediktivní hodnota 69,6 %, negativní prediktivní hodnota 91,9 %, falešná pozitivita v 17,1 % a falešná negativita u 15,8 %. Přesnost testu byla stanovena na 83,3 %.

U vyšetření CRP v mateřské krvi s cut-off hodnotou 20 mmol/l bylo pozitivních jen 8 pacientek (13 %), negativních 52 pacientek (87 %). Ve skupině CRP pozitivních pacientek byla následně histologicky prokázána chorioamniitída u 5 pacientek a u 3 potvrzena nebyla. U CRP negativních pacientek byla naopak histologická chorioamniitída prokázána u 18 pacientek, ve 34 případech byla chorioamniitída histologicky vyloučena. Rozmístění jednotlivých hodnot CRP u pacientek s chorioamniitídou a bez ní znázorňuje graf č. 9.

Graf 9 - Hodnoty CRP u pacientek s chorioamniitídou a bez chorioamniitidy



Z grafu je patrné, že hodnoty CRP u pacientek s histologickou chorioamniitídou jsou sice vyšší, ale ve spodní části grafu se hodnoty zcela překrývají s histologicky neprokázanou chorioamniitídou. To ukazuje na diagnostickou hodnotu testu jen při vyšších hodnotách CRP.

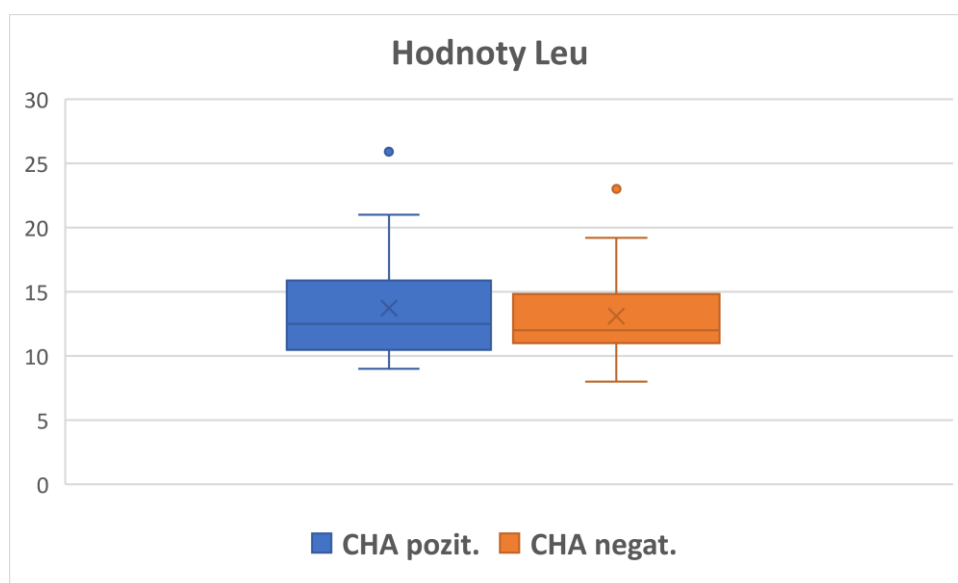
Při statistickém vyhodnocení CRP v krvi matky s cut-off nad 20 mmol/l dosáhl Pearsonův korelační koeficient hodnoty 0,31, což je již statisticky slabý výsledek pro diagnostický test. Chi-square dosáhl hodnoty 2,2806 a p-value 0,13 (požadované $p < 0,05$) což znamená bez

průkazu statistické významnosti na hladině $p < 0,05$. Test dosáhl výrazně nižších hodnot senzitivity i specificity ve srovnání s IL-6. Senzitivita testu byla 62,5 %, specificita 34,6 %, pozitivní prediktivní hodnota 21,7 %, negativní prediktivní hodnota 91,9 %, falešná pozitivita ve 34,6 % a falešná negativita u 37,5 %. Přesnost testu byla vypočtena na 61,7 %.

Při statistickém vyhodnocení CRP v krvi matky s cut-off nad 15 mmol/l dosáhl Pearsonův korelační koeficient hodnoty 0,29, což je již také statisticky slabý výsledek pro diagnostický test. Chi-square dosáhl hodnoty 3,64 a p -value 0,056 (požadované $p < 0,05$) což znamená, že se už blíží statistické významnosti, ale nadále nedosahuje hodnot $p < 0,05$. Úpravou cut-offu se zvýšila specificita testu na dvojnásobek. Senzitivita testu byla 63,6 %, specificita 67,3 %, pozitivní prediktivní hodnota 30,4 %, negativní prediktivní hodnota 89,2 %, falešná pozitivita ve 32,7 % a falešná negativita u 36,4 %. Přesnost testu byla stanovena na 66,7 %.

U vyšetření hladiny leukocytů v krvi matky jako markeru zánětu při cut-off hodnotě 15×10^9 mělo pozitivní výsledek 14 pacientek (23 %), negativní výsledek 46 pacientek (77 %). Ve skupině pacientek se zvýšenými Leu byla histologicky prokázána chorioamniitída u 7 pacientek (jen 50 %), u 7 pacientek byla chorioamniitída vyloučena. U pacientek s normálními hodnotami Leu bylo nalezeno 16 histologicky potvrzených chorioamniitid a u 30 pacientek byla chorioamniitída vyloučena. Rozmístění jednotlivých hodnot Leu u pacientek s chorioamniitidou a bez ní znázorňuje graf č. 10.

Graf 10 - Hodnoty Leu u pacientek s chorioamniitidou a bez chorioamniitidy



Z grafu již zcela vyplývá, že hodnoty Leu se u histologicky pozitivních i negativních pacientek zcela překrývají. Použití hodnot leukocytů jako diagnostického testu nitroděložního zánětu u subklinické chorioamniitidy nelze.

Při statistickém vyhodnocení Leukocytů v krvi matky s cut-off nad 15×10^9 dosáhl Pearsonův korelační koeficient hodnoty 0,10, což je již statisticky velmi slabý výsledek pro diagnostický test (blíží se výsledku bez statistické významnosti. Chi-square dosáhl hodnoty 1,0514 a p-value 0,30 (požadované $p < 0,05$) což znamená bez průkazu statistické významnosti na hladině $p < 0,05$. Test dosáhl výrazně nižších hodnot senzitivity i specifity v srovnání s IL-6 i CRP. Senzitivita testu byla 50 %, specifita 65,2 %, pozitivní prediktivní hodnota 30,4 %, negativní prediktivní hodnota 81,1 %, falešná pozitivita ve 32,8 % a falešná negativita u 50 %. Přesnost testu byla stanovena na 61,7 %.

Posouzení diferenciálního rozpočtu leukocytů s posunem doleva (objev mladých forem Leu – tyče) v diagnostice chorioamniitidy s cut-off nad 0,04 odhalilo 10 pozitivních pacientek (20 %), 50 pacientek mělo diferenciální rozpočet normální (80 %). U pozitivních případů byla chorioamniitida potvrzena u 5 pacientek (50 % případů), u 5 pacientek potvrzena nebyla. U negativního testu na tyče byla chorioamniitida nalezena v 18 případech a ve 32 případech byla histologem chorioamniitida vyloučena.

Při statistickém vyhodnocení přítomnosti tyčí (nezralých forem Leu) v krvi matky s cut-off nad 0,04 mmol/l dosáhl Pearsonův korelační koeficient hodnoty 0,21, což je statisticky slabý výsledek pro diagnostický test. Chi-square dosáhl hodnoty 0,691 a p-value 0,40 (požadované $p < 0,05$) což znamená výsledek bez průkazu statistické významnosti na hladině $p < 0,05$. Test dosáhl výrazně nižších hodnot senzitivity i specifity ve srovnání s IL-6. Senzitivita testu byla 50 %, specifita 64 %, pozitivní prediktivní hodnota 21,7 %, negativní prediktivní hodnota 86,5 %, falešná pozitivita ve 36,0 % a falešná negativita u 50 %. Přesnost testu byla stanovena na 61,7 %. Souhrnné výsledky v % jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Tabulka 2 – Porovnání statistických ukazatelů u jednotlivých laboratorních vyšetření

	Sensit.	Specif.	PPH	NPH	FP	FN	Přesnost	p-value
IL-6	84,2	82,9	69,6	91,9	17,1	15,8	83,3	0,0001
CRP₂₀	62,5	34,6	21,7	91,9	34,6	37,5	61,7	<i>0,13</i>
CRP₁₅	63,6	67,3	30,4	89,2	32,7	36,4	66,7	<i>0,056</i>
Leu	50,0	62,2	30,4	81,1	32,8	50,0	61,7	<i>0,305</i>
Dif. Leu	50,0	64,0	21,7	86,5	36,0	50,0	61,7	0,40

Statisticky jsme vyhodnotili i analýzu všech vzorků plodové vody a nálezy rozdělili do 4 základních klinických skupin. První skupina byly vzorky tzv. čisté (bez průkazu bakteriálního agens a bez elevace cytokinů v plodové vodě), druhá skupina tvořila vzorky s MIAC (přítomnost bakterií, bez elevace zánětlivých cytokinů), třetí skupina byla skupina tzv. sterilního zánětu (elevace zánětlivých cytokinů bez průkazu bakterií v amniální tekutině) a čtvrtou skupinu tvořily vzorky s bakteriálním zánětem (pozitivní bakterie i zánětlivé cytokiny v amniální tekutině). Výsledky vyšetření plodové vody ukazuje tabulka č. 3. Výskyt chorioamniitidy byl 100 % v případě, že plodová voda byla pozitivní i na bakteriální agens i na IL-6. V případě sterilního zánětu (IL-6 pozit, bakterie negat) byla nalezena chorioamniitida v 75 % vzorků. V případě negativy IL-6 výskyt chorioamniitidy prudce klesá. V případě pozitivních bakterií (MIAC) byla chorioamniitida ve 20 % a v případě negativního bakteriálního nálezu v 17 % případů.

Tabulka 3 – Výsledky vyšetření plodové vody

	Bakt.+/IL-6+	Bakt.-/IL-6+	Bakt.+/IL-6-	Bakt.-/IL-6-
Celk. počty	7	12	5	36
%/celek	11,7 %	20 %	8,3 %	60 %
CHA počet	7	9	1	6
% CHA/skupina	100 %	75 %	20 %	17 %

Posuzovány byly samostatně i výskyt a prognostická hodnota nálezu bakterií a leukocytů v plodové vodě a jejich predikční význam stran histologické chorioamniitidy.

Hodnocení výskytu leukocytů v plodové vodě bylo provedeno mikroskopicky v ústavu klinické mikrobiologie. Pozitivních vzorků bylo 24 (40 %), negativních 36 (60 %). U pacientek s pozitivitou leukocytů v plodové vodě byla chorioamniitida prokázána ve 12 případech (50 %),

u 12 byla vyloučena (50 %). V případě negativního nálezu leukocytů v plodové vodě byla chorioamniitida prokázána v 11 případech, ve 25 případech byla chorioamniitida vyloučena.

Při statistickém vyhodnocení leukocytů v plodové vodě a jejich predikce histologické chorioamniitidy Chi-square dosáhl hodnoty 2,3032 a p-value 0,1291 (požadované $p < 0,05$), což znamená bez průkazu statistické významnosti na hladině $p < 0,05$. Test dosáhl výrazně nižších hodnot senzitivity i specificity ve srovnání s IL-6. Senzitivita testu byla 50 %, specificita 69,4 %, pozitivní prediktivní hodnota 36,4 %, negativní prediktivní hodnota 67,6 %, falešná pozitivita ve 30,6 % a falešná negativita u 50 %. Přesnost testu byla stanovena na 62%.

Výhodné je kombinovat přítomnost jednotlivých markerů dohromady. V případě kombinace zvýšeného IL-6 a nálezu leukocytů v plodové vodě byla chorioamniitida prokázána ve všech případech s tímto nálezem (6 pacientek ze souboru). V případě, že jsou pozitivní jen leukocyty v plodové vodě s normálními hodnotami IL-6 (16 pacientek ze souboru), nález chorioamniitidy byl prokázán jen u 25 % z nich (4 pacientky).

Hodnocení výskytu bakterií v plodové vodě bylo provedeno také mikroskopicky a kultivačně v ústavu klinické mikrobiologie. Pozitivních vzorků bylo 13 (22 %), negativních 47 (78 %). U pacientek s pozitivitou bakterií v plodové vodě byla chorioamniitida prokázána v 8 případech (62 %), u 5 byla vyloučena (38 %). V případě negativního nálezu bakterií v plodové vodě byla chorioamniitida prokázána v 15 případech, ve 32 případech byla chorioamniitida vyloučena.

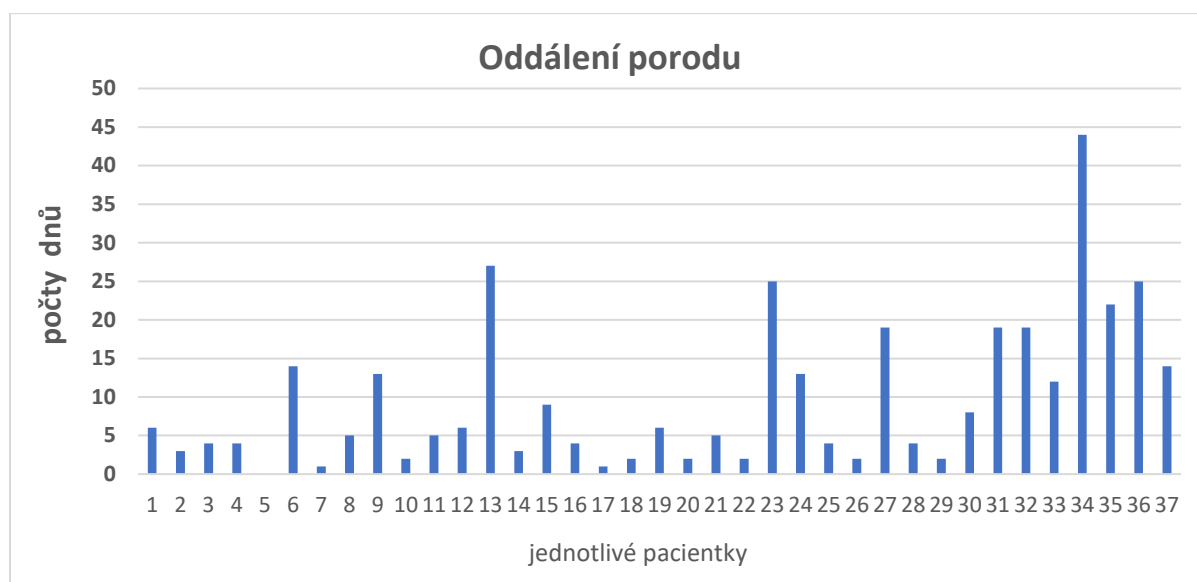
Při statistickém vyhodnocení bakterií v plodové vodě a jejich predikce histologické chorioamniitidy Chi-square dosáhl hodnoty 3,78 a p-value 0,051 (požadované $p < 0,05$), což znamená bez průkazu statistické významnosti na hladině $p < 0,05$. Test dosáhl výrazně nižších hodnot senzitivity i specificity ve srovnání s IL-6, ale lepších výsledků než leukocyty v plodové vodě. Senzitivita testu byla 61,5 %, specificita 68,1 %, pozitivní prediktivní hodnota 34,8 %, negativní prediktivní hodnota 86,5 %, falešná pozitivita v 31,9 % a falešná negativita u 38,5 %. Přesnost testu byla vypočtena na 66,7 %. Souhrnné statistické výsledky vyšetření plodové vody v % jsou uvedeny v tabulce č. 4.

Tabulka 4 – Statistické ukazatele vyšetření parametrů vody plodové

	Sensit.	Specif.	PPH	NPH	FP	FN	Přesnost	p-value
IL-6	84,2	82,9	69,6	91,9	17,1	15,8	83,3	0,0001
Leu/VP	50,0	69,4	36,4	67,6	30,6	50,0	61,6	<i>0,129</i>
Bakt./VP	61,5	68,1	34,1	86,5	31,9	38,5	66,7	<i>0,051</i>

Prodloužení gravidity v případě expektačního postupu po vyloučení intraamniálního zánětu bylo v průměru o 10 dní, medián 5 dnů, s minimem 0 a maximem 44 dní. Počty pacientek zachycuje graf č. 11.

Graf 11 – Počty dní oddáleného porodu u IL-6 negativních pacientek



Dále byl hodnocený i výskyt peroperačních komplikací a bezpečnost výkonu. V období 2014 až 2020 jsme provedli 100 amniocentéz u pacientek s pPROM a v průběhu tohoto období jsme zaznamenali jen 1 peroperační komplikaci – nechtěná punkce a poranění pupečníku, s protražovaným krvácením a nutností ihned ukončit těhotenství císařským řezem. Ke komplikaci došlo na počátku studovaného období v roce 2014, v dalších letech daná komplikace již nebyla pozorována. Výkon se nepovedlo provést pro těžký anhydramnion a nepříznivé podmínky u 5 pacientek (selhání výkonu 5 %). Výkon byl pacientkami dobře tolerován, nebyla zaznamenána žádná zvýšená děložní aktivita nebo dráždivá děloha po výkonu. Za celé sledované období došlo k odmítnutí výkonu 2 pacientkami pro obavy z výkonu.

V poslední části jsme hodnotili přínos provádění kontrolních amniocentéz (reAMC) ve snaze odhalit sekundární infekci amniálního vaku v latentní době od počátku předčasného odtoku plodové vody. Ve sledovaném období bylo u 5 pacientek provedeno 9 kontrolních amniocentéz v intervalu 1–2 týdnů od primární aminocentézy (u 3 pacientek 1× reAMC, u 1 pacientky 2×

reAMC a u 1 pacientky 4× reAMC). Ani u jednoho vzorku s negativním IL-6 v primární AMC nedošlo sekundárně ke zvýšení IL-6 do pozitivních hodnot při opakovaných odběrech. Při kontrolních vyšetřeních nedošlo ani k sekundárnímu zhoršení v ostatních sledovaných parametrech (přítomnost bakterií v plodové vodě, výskyt leukocytů v plodové vodě). Při vyšetření placent po porodu byl nález chorioamniitidy 1× u jinak opakovaně negativní vody ve všech parametrech. Vyšetření novorozence po porodu ovšem infekci novorozence nepotvrdilo.

9.4 Diskuze

Tato disertační práce popisuje naše víc než 4leté zkušenosti s prováděním amniocentézy a vyšetření imunologických a konvenčních markerů intraamniálního zánětu u předtermínového předčasného odtoku plodové vody v managementu gravidit s předčasným porodem v nízkých gestačních týdnech. Cílem práce bylo zhodnotit přínos, rizika i výhody této kontroverzní invazivní diagnostické metody v diagnostice nitroděložního zánětu, porovnat ji s konvenčními neinvazivními metodami detekce infekce v těle matky a stanovit přesnost, senzitivitu a specificitu jednotlivých metod ve vztahu k histologicky stanovené diagnóze chorioamniitidy u postnatálního vyšetření placenty a plodových obalů.

Provedení amniocentézy patří k rutinním diagnostickým a terapeutickým výkonům v perinatologii. Na rozdíl od výkonu prováděného ve II. trimestru z genetické indikace (většinou při euhydramniu) je provedení amniocentézy u pacientek s předčasným předtermínovým odtokem ve II. a III. trimestru mnohem náročnější výkon, je zatížen vyšším rizikem komplikací a neúspěchu provedení. Výkon je prováděn pod ultrasonografickou kontrolou. Vyžaduje značnou erudici a zkušenost operátora s prováděním aminocentéz, jednoznačně není vhodný pro začínajícího lékaře ve výcviku. Bezpečnost a úspěšnost výkonu stoupá s narůstajícím množstvím tzv. reziduální plodové vody v děložní dutině. Obzvláště náročný je při nálezu anhydramnia, kde reziduální kapsa je jen několik centimetrů až milimetrů velká a operátor se do ní musí jehlou trefit bez toho, aby poranil plod nebo pupeční šňůru. Pro vyšetření IL-6 a PCR plodové vody stačí objem vzorku plodové vody do 0,5 ml. Někdy je potřebná i opakovaná punkce, což zvyšuje riziko komplikací. Nedoporučuje se provádět víc než 2 punkce.

Úspěšnost výkonu u pacientek s pPROM se ve světových studiích udává poměrně vysoká. Musilová et al. (2017) udává úspěšnost kolem 96 % a riziko komplikací 0,7 %, což prokazuje bezpečnost výkonu.[122] V našem souboru 100 punkcí jsme dosáhli srovnatelných výsledků. Úspěšnost punkce byla 95 %. Vyskytla se 1 závažná komplikace (punkce pupečníku s následným krvácením) s nutností ukončit těhotenství neprodleně akutním císařským řezem. Riziko komplikací tedy v 1 %. Můžeme tím říct, že výkon je i přes svoji invazivitu velice bezpečný. Kontraindikací provedení aminocentézy není ani preventivní aplikace nízkomolekulárního heparinu nebo preparátů s obsahem kyseliny acetylsalicylové v preventivní dávce u rizikových pacientek.

Ve studiích byla hodnocena i ochota pacientek podrobit se invazivnímu výkonu v rámci managementu předčasného porodu. Studie z roku 2008 provedená Lacertem prokázala 70% ochotu pacientek podrobit se výkonu. Nejčastějším důvodem odmítnutí byla anxieta, obavy z poranění plodu, obavy ze spuštění předčasného porodu.[83] V našem souboru došlo k odmítnutí výkonu jen u 2 pacientek. Dosáhli jsme mnohem větší compliance (98 %) než ve francouzské studii. Lepší výsledek si vysvětlujeme lepší edukací a motivací pacientek, jakož i prezentací pozitivních průběžných výsledků z pravidelně prováděného auditu. Nezastupitelnou úlohu zde hraje bezesporu role a přístup porodní asistentky. Pokud je ošetřující porodní asistentka sama nakloněná nové metodě, rozumí jí a uvědomuje si její přínos, dokáže často pozitivně motivovat těhotnou a přesvědčit ji i v případech, kdy se pacientka zpočátku staví k výkonu negativně.

V našem souboru i při opakovaných sériových punkcích amniální dutiny v minimálně týdenních intervalech s cílem zhodnotit riziko sekundární infekce amniálního vaku s časovým odstupem od ruptury plodových obalů ani v jednom případě nedošlo k vzestupu zánětlivých markerů v plodové vodě. Toto pozorování je v souladu s nálezy jiných světových studií. Z toho lze vyvodit závěr, že v případě negativního nálezu zánětlivých parametrů z primární aminocentézy a v případě nepřítomnosti elevace zánětlivých parametrů v mateřské krvi již není nutné amniocentézu víckrát opakovat. Přínos sekundární amniocentézy nepřevyšuje případná rizika.

Pokud jde o výsledky vyšetření IL-6 v plodové vodě, toto vyšetření dosáhlo nejlepší senzitivity a specificitu ze všech běžných zkoumaných vyšetřovacích metod diagnostiky zánětu v těle (vyšetření leukocytózy, posun doleva v diferenciálním rozpočtu leukocytů, elevace CRP v mateřské krvi) ve vztahu k histologické chorioamniitidě. Jako jediné vyšetření v našem souboru dosáhlo statistické významnosti diagnostického testu ($p < 0,05$). Senzitivita a specificita dosáhla u IL-6 více než 80 %, pozitivní prediktivní hodnota 70 %, negativní prediktivní hodnota 92 %, falešná pozitivita a negativita byla nejnižší – ze všech sledovaných metod 17 a 16 %. Přesnost testu jednoznačně nejvyšší: 83 %. Výsledky jsou srovnatelné se světovými studiemi Romero 1993 a Kacerovský 2012. Ve srovnání s Kacerovským při stejné Cut-off hodnotě IL-6 1 000 pg/ml jsme dosáhli lepší senzitivity. Romero dosáhl vyšší specificity (98 %), ale při Cut-off hodnotě 790 pg/ml. [69; 152]

Vyšetření leukocytózy v mateřské krvi stran predikce chorioamniitidy dopadlo asi nejhůř, bez statistické významnosti, s nízkou senzitivitou a specificitou a vysokou falešnou negativitou,

až 50%. Predikce vyšla stejně neprůkazně i pro nález tyčí (posun doleva) v diferenciálním rozpočtu leukocytů, což je v souladu s údaji ze světových studií.[69; 151]

Vyšetření CRP se také neukázalo jako dobrý prediktor histologické chorioamniitidy. Lepší statistické výsledky jsme dosáhli při použití Cut-off hodnoty 15 mmol/l než při hodnotě 20 mmol/l. Tím se zvýšila přesnost metody o 5 %. Dobrých výsledků dosahuje kombinace CRP a vyšetření leukocytů jen v případě známek klinické chorioamniitidy. V případě subklinického průběhu ani jejich kombinace nedosahuje statistické významnosti při diagnostice intraamniálního zánětu. Mírně lepším prediktorem se zdá být CRP, ale je nutno použít sériových vyšetření a sledování dynamiky nárůstu.

V naší studii jsme porovnávali i predikci chorioamniitidy na základě vyšetření různých parametrů plodové vody (IL-6, přítomnost leukocytů, přítomnost bakterií). Statistické výsledky shrnuje tabulka č. 4. Jediný marker infekce v plodové vodě, který dosáhl validity na statisticky významné hladině, byl IL-6, s vysokou senzitivitou, specificitou a negativní prediktivní hodnotou. Vyšetření bakterií ani leukocytů v plodové vodě nedosáhlo hodnot statistické významnosti. Výhodné je kombinovat přítomnost jednotlivých markerů dohromady. V případě kombinace zvýšeného IL-6 a nálezů leukocytů v plodové vodě byla chorioamniitida prokázána ve všech případech s tímto nálezem (100 % pacientek). V případě, že jsou pozitivní jen leukocyty v plodové vodě s normálními hodnotami IL-6, nález chorioamniitidy byl prokázán jen u 25 % z nich. V případě kombinace pozitivního IL-6 stoupá s nálezem bakterií v plodové vodě riziko histologické chorioamniitidy ze 70 na 100 %.

V průběhu studie se nám díky zavedení expektačního postupu na základě vyšetření zánětlivých cytokinů v plodové vodě a vyloučení nitroděložního zánětu povedlo výrazně prodloužit graviditu (průměr 10 dnů, maximum 44 dnů) a zlepšit prognózu pro plod a posléze nezralého novorozence. Tímto postupem došlo k výraznému prodloužení gravidity ve srovnání s managementem pPROM dle doporučeného postupu Perinatologické Sekce ČGPS před rokem 2013, kdy se gravidita ukončovala u pacientek s pPROM do 34. týdne těhotenství 24 hodin po dokončení maturace plic plodu v případě nepřítomnosti klinických nebo laboratorních známek infekce (aktivní přístup). V dnešní době se celosvětově prosazuje expektační postup s cílem co nejvíce prodloužit graviditu a zlepšit prognózu pro vyvíjející se nezralý plod. Samozřejmě je nutností monitorovat stav plodu in utero stran fetálního distresu i rozvoje intraamniální infekce, která může mít pro plod zcela fatální následky.

9.5 Závěr

Nitroděložní zánět je jednou z nejčastějších příčin spuštění předčasného porodu. Přítomnost zánětu v amniální tekutině a následná infekce plodu negativně ovlivňuje stav plodu a rané i pozdní komplikace nezralého novorozence mohou vést k fatálním následkům nebo porušenému neurobehaviorálnímu vývoji s rizikem rozvoje poruch kognitivních funkcí, sensorických poruch a dětské mozkové obrny. Diagnostika nitroděložního zánětu hraje zásadní roli v managementu gravidity se známkami předčasného porodu. Možnosti farmakologické léčby zánětu antibiotiky a jejich prostupnost do dělohy je značně limitována a často neefektivní. Konvenční diagnostika zánětu z parametrů mateřské krve v případě subklinické chorioamniitidy často selhává. Invazivní diagnostika a přímé vyšetření plodové vody na přítomnost imunologických markerů zánětu a průkaz bakteriálního agens je bezpečnou a spolehlivou metodou v diagnostice nitroděložního zánětu. Průkaz elevace zánětlivých cytokinů dosahuje nejvyšší senzitivity, specificity i predikce histologické chorioamniitidy u vyšetřených pacientek ve srovnání s vyšetřením mateřských parametrů zánětu. Průkaz elevace interleukinů-6 v plodové vodě dosahuje také vyšší senzitivity i specificity s histologickou chorioamniitidou než diagnostika přítomnosti leukocytů nebo bakterií v plodové vodě. Amniocentéza je výkon minimálně bolestivý, pacientkami dobře tolerovaný a vzhledem k minimálnímu riziku komplikací v rukou zkušeného operátora je to velice bezpečná diagnostická metoda. Lze ji proto doporučit k rutinnímu použití v managementu předčasného porodu obzvláště u pacientek s předčasným předtermínovým odtokem plodové vody.

10 Použitá literatura

1. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet*, Mar 27 2021, 397(10280), 1183-1194.
2. AGRAWAL, V. AND E. HIRSCH Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med*, Feb 2012, 17(1), 12-19.
3. AHMAD, S. A., M. H. SAYED, S. BARUA, M. H. KHAN, et al. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect*, Jun 2001, 109(6), 629-631.
4. AKINBAMI, L. J., K. C. SCHOENDORF AND J. L. KIELY Risk of preterm birth in multiparous teenagers. *Arch Pediatr Adolesc Med*, Nov 2000, 154(11), 1101-1107.
5. ANANTH, C. V. AND A. M. VINTZILEOS Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, Dec 2006, 19(12), 773-782.
6. BALLARD, P. L., P. GRANBERG AND R. A. BALLARD Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, Dec 1975, 56(6), 1548-1554.
7. BERGHELLA, V., T. J. RAFAEL, J. M. SZYCHOWSKI, O. A. RUST, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, Mar 2011, 117(3), 663-671.
8. BERGHELLA, V., J. E. TOLOSA, K. KUHLMAN, S. WEINER, et al. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, Oct 1997, 177(4), 723-730.
9. BLENCOWE, H., S. COUSENS, M. Z. OESTERGAARD, D. CHOU, et al. 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*, Jun 9 2012, 379(9832), 2162-2172.
10. BOIVIN, A., Z. C. LUO, F. AUDIBERT, B. MÂSSE, et al. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm. *Obstet Gynecol*, May 2015, 125(5), 1177-1184.
11. BUKOWSKI, J., G. SOMERS AND J. BRYANTON Agricultural contamination of groundwater as a possible risk factor for growth restriction or prematurity. *J Occup Environ Med*, Apr 2001, 43(4), 377-383.
12. CALHOUN, B. C. AND P. T. WATSON The cost of maternal cocaine abuse: I. Perinatal cost. *Obstet Gynecol*, Nov 1991, 78(5 Pt 1), 731-734.

13. CARSTEN, M. E. AND J. D. MILLER Ca²⁺ release by inositol trisphosphate from Ca²⁺-transporting microsomes derived from uterine sarcoplasmic reticulum. *Biochem Biophys Res Commun*, Aug 15 1985, 130(3), 1027-1031.
14. CELIK, E., M. TO, K. GAJEWSKA, G. C. SMITH, et al. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, May 2008, 31(5), 549-554.
15. CERMIK, D., M. KARACA AND H. S. TAYLOR HOXA10 expression is repressed by progesterone in the myometrium: differential tissue-specific regulation of HOX gene expression in the reproductive tract. *J Clin Endocrinol Metab*, Jul 2001, 86(7), 3387-3392.
16. COBO, T., M. KACEROVSKY, M. PALACIO, H. HORNYCHOVA, et al. A prediction model of histological chorioamnionitis and funisitis in preterm prelabor rupture of membranes: analyses of multiple proteins in the amniotic fluid. *J Matern Fetal Neonatal Med*, Oct 2012, 25(10), 1995-2001.
17. COHEN, G. R., L. B. CURET, R. J. LEVINE, M. G. EWELL, et al. Ethnicity, nutrition, and birth outcomes in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*, Sep 2001, 185(3), 660-667.
18. COKKINIDES, V. E., A. L. COKER, M. SANDERSON, C. ADDY, et al. Physical violence during pregnancy: maternal complications and birth outcomes. *Obstet Gynecol*, May 1999, 93(5 Pt 1), 661-666.
19. CONDE-AGUDELO, A., A. ROSAS-BERMÚDEZ AND A. C. KAFURY-GOETA Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *Jama*, Apr 19 2006, 295(15), 1809-1823.
20. CONDON, J. C., P. JEYASURIA, J. M. FAUST, J. W. WILSON, et al. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Aug 5 2003, 100(16), 9518-9523.
21. DAWOOD, M. Y., C. F. WANG, R. GUPTA AND F. FUCHS Fetal contribution to oxytocin in human labor. *Obstet Gynecol*, Aug 1978, 52(2), 205-209.
22. DENISON, F. C., S. C. RILEY, C. L. ELLIOTT, R. W. KELLY, et al. The effect of mifepristone administration on leukocyte populations, matrix metalloproteinases and inflammatory mediators in the first trimester cervix. *Mol Hum Reprod*, Jun 2000, 6(6), 541-548.

23. DI LIBERTO, G., E. DALLOT, I. EUDE-LE PARCO, D. CABROL, et al. A critical role for PKC zeta in endothelin-1-induced uterine contractions at the end of pregnancy. *Am J Physiol Cell Physiol*, Sep 2003, 285(3), C599-607.
24. DOLE, N., D. A. SAVITZ, I. HERTZ-PICCIOTTO, A. M. SIEGA-RIZ, et al. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol*, Jan 1 2003, 157(1), 14-24.
25. DONG, X., O. SHYLNVA, J. R. CHALLIS AND S. J. LYE Identification and characterization of the protein-associated splicing factor as a negative co-regulator of the progesterone receptor. *J Biol Chem*, Apr 8 2005, 280(14), 13329-13340.
26. DOYLE, L. W., C. A. CROWTHER, P. MIDDLETON AND S. MARRET Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol*, Jun 2009, 113(6), 1327-1333.
27. DOYLE, L. W., C. A. CROWTHER, P. MIDDLETON, S. MARRET, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*, Jan 21 2009, (1), Cd004661.
28. DRASSINOWER, D., S. G. OBIČAN, Z. SIDDIQ, D. HELLER, et al. Does the clinical presentation of a prior preterm birth predict risk in a subsequent pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*, Nov 2015, 213(5), 686.e681-687.
29. DULAY, A. T., I. A. BUHIMSCHI, G. ZHAO, M. O. BAHTIYAR, et al. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine*, Dec 2015, 76(2), 236-243.
30. ELOVITZ, M. A., J. BARON AND M. PHILLIPPE The role of thrombin in preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol*, Nov 2001, 185(5), 1059-1063.
31. ESPLIN, M. S., M. A. ELOVITZ, J. D. IAMS, C. B. PARKER, et al. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. *Jama*, Mar 14 2017, 317(10), 1047-1056.
32. FALLENSTEIN, F., H. BUSCH, C. BEHRENS AND L. SPÄTLING The effect of betamethasone administration on uterine motility in pregnancy. A prospective study using four-channel tocography. *J Perinat Med*, 2006, 34(2), 130-131.
33. FERNANDO, P., J. F. KELLY, K. BALAZSI, R. S. SLACK, et al. Caspase 3 activity is required for skeletal muscle differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Aug 20 2002, 99(17), 11025-11030.

34. FERRERO, D. M. AND J. LARSON Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births 2016, 11(9), e0162506.
35. FETTWEIS, J. M., M. G. SERRANO, J. P. BROOKS, D. J. EDWARDS, et al. The vaginal microbiome and preterm birth Jun 2019, 25(6), 1012-1021.
36. FISCELLA, K. Race, perinatal outcome, and amniotic infection. *Obstet Gynecol Surv*, Jan 1996, 51(1), 60-66.
37. FLENADY, V., H. E. REINEBRANT, H. G. LILEY, E. G. TAMBIMUTTU, et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, Jun 6 2014, (6), Cd004452.
38. FLENADY, V., A. M. WOJCIESZEK, D. N. PAPATSONIS, O. M. STOCK, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev*, Jun 5 2014, 2014(6), Cd002255.
39. FORTUNATO, S. J. AND R. MENON Distinct molecular events suggest different pathways for preterm labor and premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, Jun 2001, 184(7), 1399-1405; discussion 1405-1396.
40. FORTUNATO, S. J., R. MENON, C. BRYANT AND S. J. LOMBARDI Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, Jun 2000, 182(6), 1468-1476.
41. FOSTER, H. W., L. WU, M. B. BRACKEN, K. SEMENYA, et al. Intergenerational effects of high socioeconomic status on low birthweight and preterm birth in African Americans. *J Natl Med Assoc*, May 2000, 92(5), 213-221.
42. FUCHS, A. R. Plasma, membrane receptors regulating myometrial contractility and their hormonal modulation. *Semin Perinatol*, Feb 1995, 19(1), 15-30.
43. FUCHS, F., B. MONET, T. DUCRUET, N. CHAILLET, et al. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*, 2018, 13(1), e0191002.
44. GARFIELD, R., C. YALLAMPALLI, T. CHARD AND J. GRUDZINSKAS Structure and function of uterine muscle. *The uterus*, 1994, 54-93.
45. GENC, M. R. AND A. ONDERDONK Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation. *Bjog*, Jan 2011, 118(2), 154-163.

46. GENC, M. R., S. S. WITKIN, M. L. DELANEY, L. R. PARASKEVAS, et al. A disproportionate increase in IL-1 β over IL-1 α in the cervicovaginal secretions of pregnant women with altered vaginal microflora correlates with preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, May 2004, 190(5), 1191-1197.
47. GOMEZ, R., R. ROMERO, F. GHEZZI, B. H. YOON, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, Jul 1998, 179(1), 194-202.
48. GRAZZINI, E., G. GUILLON, B. MOUILLAC AND H. H. ZINGG Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature*, Apr 2 1998, 392(6675), 509-512.
49. GRIER, D. G. AND H. L. HALLIDAY Effects of glucocorticoids on fetal and neonatal lung development. *Treat Respir Med*, 2004, 3(5), 295-306.
50. GURBUZ, A., A. KARATEKE, G. OZTURK AND C. KABACA Is 1-hour glucose screening test reliable after a short-term administration of antenatal betamethasone? *Am J Perinatol*, Oct 2004, 21(7), 415-420.
51. GUZELOGLU-KAYISLI, O., U. A. KAYISLI, N. SEMERCI, M. BASAR, et al. Mechanisms of chorioamnionitis-associated preterm birth: interleukin-1 β inhibits progesterone receptor expression in decidual cells. *J Pathol*, Dec 2015, 237(4), 423-434.
52. GYAMFI, C., L. MELE, R. J. WAPNER, C. Y. SPONG, et al. The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, Sep 2010, 203(3), 219.e211-215.
53. HAAS, D. M., T. F. IMPERIALE, P. R. KIRKPATRICK, R. W. KLEIN, et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol*, Mar 2009, 113(3), 585-594.
54. HACKNEY, D. N., C. OLSON-CHEN AND L. L. THORNBURG What do we know about the natural outcomes of preterm labour? A systematic review and meta-analysis of women without tocolysis in preterm labour. *Paediatr Perinat Epidemiol*, Sep 2013, 27(5), 452-460.
55. HENRIET, L. AND M. KAMINSKI Impact of induced abortions on subsequent pregnancy outcome: the 1995 French national perinatal survey. *Bjog*, Oct 2001, 108(10), 1036-1042.
56. HILLIER, K. AND S. M. KARIM The human isolated cervix: a study of its spontaneous motility and responsiveness to drugs. *Br J Pharmacol*, Nov 1970, 40(3), 576p-577p.
57. HODNETT, E. D. AND S. FREDERICKS Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (3), Cd000198.

58. HURWITZ, L. Pharmacology of calcium channels and smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1986, 26, 225-258.
59. CHALLIS, J. R., S. J. LYE, W. GIBB, W. WHITTLE, et al. Understanding preterm labor. *Ann N Y Acad Sci*, Sep 2001, 943, 225-234.
60. CHAWANPAIBOON, S., J. P. VOGEL, A. B. MOLLER, P. LUMBIGANON, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*, Jan 2019, 7(1), e37-e46.
61. IAMS, J. D., R. L. GOLDENBERG, P. J. MEIS, B. M. MERCER, et al. 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*, Feb 29 1996, 334(9), 567-572.
62. IKEGAMI, M., D. POLK AND A. JOBE Minimum interval from fetal betamethasone treatment to postnatal lung responses in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol*, May 1996, 174(5), 1408-1413.
63. INSTITUTE OF MEDICINE COMMITTEE ON UNDERSTANDING PREMATURE, B. AND O. ASSURING HEALTHY. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In R.E. BEHRMAN AND A.S. BUTLER eds. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2007, National Academy of Sciences., 2007.
64. ITO, M., A. NAKASHIMA, T. HIDAKA, M. OKABE, et al. A role for IL-17 in induction of an inflammation at the fetomaternal interface in preterm labour. *J Reprod Immunol*, Jan 2010, 84(1), 75-85.
65. JOHNSON, D., Y. JIN AND C. TRUMAN Influence of aboriginal and socioeconomic status on birth outcome and maternal morbidity. *J Obstet Gynaecol Can*, Aug 2002, 24(8), 633-640.
66. JONES, S. A. AND J. R. CHALLIS Effects of corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin on prostaglandin output by human placenta and fetal membranes. *Gynecol Obstet Invest*, 1990, 29(3), 165-168.
67. JOSEPH, K. S., S. MARCOUX, A. OHLSSON, M. S. KRAMER, et al. Preterm birth, stillbirth and infant mortality among triplet births in Canada, 1985-96. *Paediatr Perinat Epidemiol*, Apr 2002, 16(2), 141-148.

68. KACEROVSKY, M., C. ANDRYS, M. DRAHOSOVA, I. MUSILOVA, et al. Soluble Toll-like receptor 1 family members in the amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of the membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, Sep 2012, 25(9), 1699-1704.
69. KACEROVSKY, M., I. MUSILOVA, H. HORNYCHOVA, R. KUTOVA, et al. Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, Oct 2014, 211(4), 385.e381-389.
70. KANNAN, S., H. DAI, R. S. NAVATH, B. BALAKRISHNAN, et al. Dendrimer-based postnatal therapy for neuroinflammation and cerebral palsy in a rabbit model. *Sci Transl Med*, Apr 18 2012, 4(130), 130ra146.
71. KASS, E. H. Bacteriuria and Pyelonephritis of Pregnancy. A.M.A. *Archives of Internal Medicine*, 1960, 105(2), 194-198.
72. KESMODEL, U., S. F. OLSEN AND N. J. SECHER Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology*, Sep 2000, 11(5), 512-518.
73. KIELY, J. L. What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? *Clin Obstet Gynecol*, Mar 1998, 41(1), 3-11.
74. KLATSKY, P. C., N. D. TRAN, A. B. CAUGHEY AND V. Y. FUJIMOTO Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol*, Apr 2008, 198(4), 357-366.
75. KLEIN, L. L. AND R. S. GIBBS Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, Jun 2004, 190(6), 1493-1502.
76. KLEISSL, H. P., M. VAN DER REST, F. NAFTOLIN, F. H. GLORIEUX, et al. Collagen changes in the human uterine cervix at parturition. *Am J Obstet Gynecol*, Apr 1 1978, 130(7), 748-753.
77. KOGAN, M. D., G. R. ALEXANDER, M. KOTELCHUCK, M. F. MACDORMAN, et al. Trends in twin birth outcomes and prenatal care utilization in the United States, 1981-1997. *Jama*, Jul 19 2000, 284(3), 335-341.
78. KOIRE, A., D. M. CHU AND K. AAGAARD Family history is a predictor of current preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*, Jan 2021, 3(1), 100277.
79. KOULLALI, B., M. D. VAN ZIJL, B. M. KAZEMIER, M. A. OUDIJK, et al. The association between parity and spontaneous preterm birth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*, Apr 21 2020, 20(1), 233.

80. KUPITTAYANANT, S., M. J. LUCKAS AND S. WRAY Effect of inhibiting the sarcoplasmic reticulum on spontaneous and oxytocin-induced contractions of human myometrium. *Bjog*, Mar 2002, 109(3), 289-296.
81. KYRGIU, M., A. ATHANASIOU, I. E. J. KALLIALA, M. PARASKEVAIDI, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*, Nov 2 2017, 11(11), Cd012847.
82. KYRKLUND-BLOMBERG, N. B. AND S. CNATTINGIUS Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol*, Oct 1998, 179(4), 1051-1055.
83. LACERTE, M., E. BUJOLD, F. AUDIBERT AND M. H. MAYRAND Amniocentesis for PPROM management: a feasibility study. *J Obstet Gynaecol Can*, Aug 2008, 30(8), 659-664.
84. LAUGHON, S. K., P. S. ALBERT, K. LEISHEAR AND P. MENDOLA The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. *Am J Obstet Gynecol*, Feb 2014, 210(2), 131.e131-138.
85. LE BOUAR, G., L. LASSEL AND P. POULAIN [Markers of infection and inflammation in the amniotic fluid: therapeutic contribution of amniocentesis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, Nov 2002, 31(7 Suppl), 5s52-56.
86. LEDGER, W. L., M. WEBSTER, L. P. HARRISON, A. B. ANDERSON, et al. Increase in cervical extensibility during labor induced after isolation of the cervix from the uterus in pregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol*, Feb 1 1985, 151(3), 397-402.
87. LEE, J., R. ROMERO, Y. XU, J. S. KIM, et al. A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies, and C4d. *PLoS One*, Feb 4 2011, 6(2), e16806.
88. LEE, T., M. W. CARPENTER, W. W. HEBER AND H. M. SILVER Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol*, Jan 2003, 188(1), 209-213.
89. LEONHARDT, S. A., V. BOONYARATANAKORNKIT AND D. P. EDWARDS Progesterone receptor transcription and non-transcription signaling mechanisms. *Steroids*, Nov 2003, 68(10-13), 761-770.
90. LI, D., L. LIU AND R. ODOULI Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod*, Jan 2009, 24(1), 146-153.

91. LIN, M. C., H. F. CHIU, H. S. YU, S. S. TSAI, et al. Increased risk of preterm delivery in areas with air pollution from a petroleum refinery plant in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*, Dec 21 2001, 64(8), 637-644.
92. LIU, L., H. L. JOHNSON, S. COUSENS, J. PERIN, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*, Jun 9 2012, 379(9832), 2151-2161.
93. LIU, L., S. OZA, D. HOGAN, Y. CHU, 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*, Dec 17 2016, 388(10063), 3027-3035.
94. LOCKWOOD, C. J., P. TOTI, F. ARCURI, M. PAIDAS, et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *Am J Pathol*, Nov 2005, 167(5), 1443-1449.
95. LONGNECKER, M. P., M. A. KLEBANOFF, H. ZHOU AND J. W. BROCK Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet*, Jul 14 2001, 358(9276), 110-114.
96. LU, H. Y., Q. ZHANG, Q. X. WANG AND J. Y. LU Contribution of Histologic Chorioamnionitis and Fetal Inflammatory Response Syndrome to Increased Risk of Brain Injury in Infants With Preterm Premature Rupture of Membranes. *Pediatr Neurol*, Aug 2016, 61, 94-98.e91.
97. LUO, G., V. M. ABRAHAMS, S. TADESSE, E. F. FUNAI, et al. Progesterone inhibits basal and TNF-alpha-induced apoptosis in fetal membranes: a novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. *Reprod Sci*, Jun 2010, 17(6), 532-539.
98. LUU, T. M., S. L. KATZ, P. LEESON, B. THÉBAUD, et al. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *Cmaj*, Jul 12 2016, 188(10), 736-746.
99. LYE, S. J., J. MITCHELL, N. NASHMAN, A. OLDENHOF, et al. Role of mechanical signals in the onset of term and preterm labor. *Front Horm Res*, 2001, 27, 165-178.
100. LYKKE, J. A., K. L. DIDERIKSEN, Ø. LIDEGAARD AND J. LANGHOFF-ROOS First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol*, May 2010, 115(5), 935-944.
101. MACPHEE, D. J. AND S. J. LYE Focal adhesion signaling in the rat myometrium is abruptly terminated with the onset of labor. *Endocrinology*, Jan 2000, 141(1), 274-283.

102. MALAK, T. M. AND S. C. BELL Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *Br J Obstet Gynaecol*, May 1994, 101(5), 375-386.
103. MALAK, T. M., C. D. OCKLEFORD, S. C. BELL, R. DALGLEISH, et al. Confocal immunofluorescence localization of collagen types I, III, IV, V and VI and their ultrastructural organization in term human fetal membranes. *Placenta*, Jul-Aug 1993, 14(4), 385-406.
104. MARTIN, D. H., D. A. ESCHENBACH, M. F. COTCH, R. P. NUGENT, et al. Double-Blind Placebo-Controlled Treatment Trial of Chlamydia trachomatis Endocervical Infections in Pregnant Women. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1997, 5(1), 10-17.
105. MARTIN, J. A., B. E. HAMILTON, M. J. OSTERMAN, A. K. DRISCOLL, et al. Births: Final Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep*, Jan 2017, 66(1), 1.
106. MAYMON, E., R. ROMERO, P. PACORA, R. GOMEZ, et al. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol*, Jul 2000, 183(1), 94-99.
107. MCCORMICK, M. C. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*, Jan 10 1985, 312(2), 82-90.
108. MCDONALD, H., P. BROCKLEHURST, J. PARSONS AND R. VIGNESWARAN Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (2), Cd000262.
109. MCGOLDRICK, E., F. STEWART, R. PARKER AND S. R. DALZIEL Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, Dec 25 2020, 12(12), Cd004454.
110. MCGREGOR, J. A., D. LAWELLIN, A. FRANCO-BUFF, J. K. TODD, et al. Protease production by microorganisms associated with reproductive tract infection. *Am J Obstet Gynecol*, Jan 1986, 154(1), 109-114.
111. MCLAREN, J., D. J. TAYLOR AND S. C. BELL Increased concentration of pro-matrix metalloproteinase 9 in term fetal membranes overlying the cervix before labor: implications for membrane remodeling and rupture. *Am J Obstet Gynecol*, Feb 2000, 182(2), 409-416.
112. MCLAREN, J., D. J. TAYLOR AND S. C. BELL Prostaglandin E(2)-dependent production of latent matrix metalloproteinase-9 in cultures of human fetal membranes. *Mol Hum Reprod*, Nov 2000, 6(11), 1033-1040.
113. MCMANEMY, J., E. COOKE, E. AMON AND T. LEET Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, Jun 2007, 196(6), 576.e571-576; discussion 576.e576-577.

114. MCPARLAND, P. C., S. C. BELL, J. H. PRINGLE AND D. J. TAYLOR Regional and cellular localization of osteonectin/SPARC expression in connective tissue and cytotrophoblastic layers of human fetal membranes at term. *Mol Hum Reprod*, May 2001, 7(5), 463-474.
115. MEIS, P. J., R. MICHIELUTTE, T. J. PETERS, H. B. WELLS, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol*, Aug 1995, 173(2), 590-596.
116. MENZIES, R., A. L. K. LI, N. MELAMED, P. S. SHAH, et al. Risk of singleton preterm birth after prior twin preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, Aug 2020, 223(2), 204.e201-204.e208.
117. MERCER, B. M., R. L. GOLDENBERG, A. H. MOAWAD, P. J. MEIS, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*, Nov 1999, 181(5 Pt 1), 1216-1221.
118. MESIANO, S. Myometrial progesterone responsiveness and the control of human parturition. *J Soc Gynecol Investig*, May 2004, 11(4), 193-202.
119. MICHALOWICZ, B. S., A. GUSTAFSSON, V. THUMBIGERE-MATH AND K. BUHLIN The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol*, Apr 2013, 40 Suppl 14, S195-208.
120. MOLD, J. E., J. MICHAËLSSON, T. D. BURT, M. O. MUENCH, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science*, Dec 5 2008, 322(5907), 1562-1565.
121. MOZURKEWICH, E. L., B. LUKE, M. AVNI AND F. M. WOLF Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, Apr 2000, 95(4), 623-635.
122. MUSILOVA, I., T. BESTVINA, J. STRANIK, M. STEPAN, et al. Transabdominal Amniocentesis Is a Feasible and Safe Procedure in Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Fetal Diagn Ther*, 2017, 42(4), 257-261.
123. MWANIKI, M. K., M. ATIENO, J. E. LAWN AND C. R. NEWTON Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*, Feb 4 2012, 379(9814), 445-452.

124. NADEEM, L., O. SHYNLOVA, E. MATYSIAK-ZABLOCKI, S. MESIANO, et al. Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nat Commun*, May 25 2016, 7, 11565.
125. NEILSON, J. P., H. M. WEST AND T. DOWSWELL Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, Feb 5 2014, (2), Cd004352.
126. NILSSON, E., P. LICHTENSTEIN, S. CNATTINGIUS, R. M. MURRAY, et al. Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring. *Schizophr Res*, Dec 1 2002, 58(2-3), 221-229.
127. OFFENBACHER, S., H. L. JARED, P. G. O'REILLY, S. R. WELLS, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol*, Jul 1998, 3(1), 233-250.
128. OH, S., J. M. REINGLE GONZALEZ, C. P. SALAS-WRIGHT, M. G. VAUGHN, et al. Prevalence and correlates of alcohol and tobacco use among pregnant women in the United States: Evidence from the NSDUH 2005-2014. *Prev Med*, Apr 2017, 97, 93-99.
129. OLAUSSON, P. O., S. CNATTINGIUS AND B. HAGLUND Does the increased risk of preterm delivery in teenagers persist in pregnancies after the teenage period? *Bjog*, Jul 2001, 108(7), 721-725.
130. ORSINO, A., C. V. TAYLOR AND S. J. LYE Connexin-26 and connexin-43 are differentially expressed and regulated in the rat myometrium throughout late pregnancy and with the onset of labor. *Endocrinology*, May 1996, 137(5), 1545-1553.
131. OSMAN, I., A. YOUNG, M. A. LEDINGHAM, A. J. THOMSON, et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod*, Jan 2003, 9(1), 41-45.
132. OSMERS, R., W. RATH, B. C. ADELMANN-GRILL, C. FITTKOW, et al. Origin of cervical collagenase during parturition. *Am J Obstet Gynecol*, May 1992, 166(5), 1455-1460.
133. PARK, C. W., B. H. YOON, J. S. PARK AND J. K. JUN A fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more severe in preterm labor than in preterm PROM in the context of funisitis: unexpected observation in human gestations. *PLoS One*, 2013, 8(5), e62521.
134. PARK, K. H., T. CHAIWORAPONGSA, Y. M. KIM, J. ESPINOZA, et al. Matrix metalloproteinase 3 in parturition, premature rupture of the membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *J Perinat Med*, 2003, 31(1), 12-22.

135. PARRY, S. AND J. F. STRAUSS, 3RD Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*, Mar 5 1998, 338(10), 663-670.
136. PERKINS, A. V., F. EBEN, C. D. WOLFE, H. M. SCHULTE, et al. Plasma measurements of corticotrophin-releasing hormone-binding protein in normal and abnormal human pregnancy. *J Endocrinol*, Jul 1993, 138(1), 149-157.
137. PHILLIPS, C., Z. VELJI, C. HANLY AND A. METCALFE Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, Jul 5 2017, 7(6), e015402.
138. PRICE, S. A. AND A. L. BERNAL Uterine quiescence: the role of cyclic AMP. *Exp Physiol*, Mar 2001, 86(2), 265-272.
139. RÅDESTAD, A., J. THYBERG AND N. J. CHRISTENSEN Cervical ripening with mifepristone (RU 486) in first trimester abortion. An electron microscope study. *Hum Reprod*, Jul 1993, 8(7), 1136-1142.
140. RÄIKKÖNEN, K., M. GISSLER AND E. KAJANTIE Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *Jama*, May 19 2020, 323(19), 1924-1933.
141. REINEBRANT, H. E., C. PILEGGI-CASTRO, C. L. ROMERO, R. A. DOS SANTOS, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, Jun 5 2015, 2015(6), Cd001992.
142. RICE, J. P., H. H. KAY AND B. S. MAHONY The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, May 1989, 160(5 Pt 1), 1212-1216.
143. ROBERTSON, M. C., F. MURILA, S. TONG, L. S. BAKER, et al. Predicting perinatal outcome through changes in umbilical artery Doppler studies after antenatal corticosteroids in the growth-restricted fetus. *Obstet Gynecol*, Mar 2009, 113(3), 636-640.
144. ROBINSON, J. N. AND E. R. NORWITZ Preterm birth: Risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis. UpToDate. Available on-line at: [https://www.uptodate.com.myaccess.library.utoronto.ca/contents/preterm-birth-risk-factors-interventions-for-risk-reduction-and-maternal-prognosis](https://www.uptodate.com/myaccess/library.utoronto.ca/contents/preterm-birth-risk-factors-interventions-for-risk-reduction-and-maternal-prognosis), 2018.
145. RODRIGUES, T. AND H. BARROS Short interpregnancy interval and risk of spontaneous preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Feb 2008, 136(2), 184-188.

146. RODRIGUEZ, M. I., R. CHANG AND H. THIEL DE BOCANEGRA The impact of postpartum contraception on reducing preterm birth: findings from California. *Am J Obstet Gynecol*, Nov 2015, 213(5), 703.e701-706.
147. ROMERO, R., A. CONDE-AGUDELO, W. EL-REFAIE, L. RODE, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*, Mar 2017, 49(3), 303-314.
148. ROMERO, R., S. K. DEY AND S. J. FISHER Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, Aug 15 2014, 345(6198), 760-765.
149. ROMERO, R., R. GÓMEZ, T. CHAIWORAPONGSA, G. CONOSCENTI, et al. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*, Jul 2001, 15 Suppl 2, 41-56.
150. ROMERO, R., R. GONZALEZ, W. SEPULVEDA, F. BRANDT, et al. Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*, Oct 1992, 167(4 Pt 1), 1086-1091.
151. ROMERO, R., B. H. YOON, M. MAZOR, R. GOMEZ, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*, Oct 1993, 169(4), 805-816.
152. ROMERO, R., B. H. YOON, M. MAZOR, R. GOMEZ, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, Oct 1993, 169(4), 839-851.
153. RUIZ, R. J., J. FULLERTON, C. E. BROWN AND D. J. DUDLEY Predicting risk of preterm birth: the roles of stress, clinical risk factors, and corticotropin-releasing hormone. *Biol Res Nurs*, Jul 2002, 4(1), 54-64.
154. SACCONI, G., L. PERRIERA AND V. BERGHELLA Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, May 2016, 214(5), 572-591.
155. SALAZAR, L., C. DE GUIRIOR, D. DÍAZ, P. ALCALDE, et al. Alternativas terapéuticas para la tocólisis en el manejo de la amenaza de parto pretérmino. *Prog Obstet Ginecol*, 2016, 59(2), 112-118.

156. SANTOS, I. S., C. G. VICTORA, S. HUTTLY AND J. B. CARVALHAL Caffeine intake and low birth weight: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*, Apr 1 1998, 147(7), 620-627.
157. SAVITZ, D. A., N. DOLE, J. W. TERRY, JR., H. ZHOU, et al. Smoking and pregnancy outcome among African-American and white women in central North Carolina. *Epidemiology*, Nov 2001, 12(6), 636-642.
158. SEOUD, M. A., A. H. NASSAR, I. M. USTA, Z. MELHEM, et al. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol*, Jan 2002, 19(1), 1-8.
159. SERRANO, M. G., H. I. PARIKH, J. P. BROOKS, D. J. EDWARDS, et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy Jun 2019, 25(6), 1001-1011.
160. SHIOZAKI, A., S. YONEDA, M. NAKABAYASHI, Y. TAKEDA, et al. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. *J Obstet Gynaecol Res*, Jan 2014, 40(1), 53-61.
161. SHYNLOVA, O., J. A. MITCHELL, A. TSAMPALIEROS, B. L. LANGILLE, et al. Progesterone and gravidity differentially regulate expression of extracellular matrix components in the pregnant rat myometrium. *Biol Reprod*, Apr 2004, 70(4), 986-992.
162. SHYNLOVA, O., A. OLDENHOF, A. DOROGIN, Q. XU, et al. Myometrial apoptosis: activation of the caspase cascade in the pregnant rat myometrium at midgestation. *Biol Reprod*, May 2006, 74(5), 839-849.
163. SHYNLOVA, O., P. TSUI, A. DOROGIN, M. CHOW, et al. Expression and localization of alpha-smooth muscle and gamma-actins in the pregnant rat myometrium. *Biol Reprod*, Oct 2005, 73(4), 773-780.
164. SCHAAF, J. M., M. H. HOF, B. W. MOL, A. ABU-HANNA, et al. Recurrence risk of preterm birth in subsequent twin pregnancy after preterm singleton delivery. *Bjog*, Dec 2012, 119(13), 1624-1629.
165. SCHNARR, J. AND F. SMAILL Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*, Oct 2008, 38 Suppl 2, 50-57.
166. SCHOLL, T. O. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr*, May 2005, 81(5), 1218s-1222s.

167. SCHWENDICKE, F., N. KARIMBUX, V. ALLAREDDY AND C. GLUUD Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: a meta- and trial sequential analysis. *PLoS One*, 2015, 10(6), e0129060.
168. SIMHAN, H. N., S. N. CARITIS, M. A. KROHN, B. MARTINEZ DE TEJADA, et al. Decreased cervical proinflammatory cytokines permit subsequent upper genital tract infection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, Aug 2003, 189(2), 560-567.
169. SIMHAN, H. N. AND M. A. KROHN First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, Apr 2009, 200(4), 377.e371-374.
170. SMAILL, F. AND J. C. VAZQUEZ Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, Apr 18 2007, (2), Cd000490.
171. SMITH, G. C., J. P. PELL AND R. DOBBIE Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *Bmj*, Aug 9 2003, 327(7410), 313.
172. SO, T., A. ITO, T. SATO, Y. MORI, et al. Tumor necrosis factor-alpha stimulates the biosynthesis of matrix metalloproteinases and plasminogen activator in cultured human chorionic cells. *Biol Reprod*, May 1992, 46(5), 772-778.
173. STEER, P. The epidemiology of preterm labor--a global perspective. *J Perinat Med*, 2005, 33(4), 273-276.
174. SUBTIL, D., G. BRABANT, E. TILLOY, P. DEVOS, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, Nov 17 2018, 392(10160), 2171-2179.
175. UGWUMADU, A., I. MANYONDA, F. REID AND P. HAY Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet*, Mar 22 2003, 361(9362), 983-988.
176. ULDBJERG, N., A. MALMSTRÖM, G. EKMAN, J. SHEEHAN, et al. Isolation and characterization of dermatan sulphate proteoglycan from human uterine cervix. *Biochem J*, Feb 1 1983, 209(2), 497-503.
177. ULDBJERG, N., U. ULMSTEN AND G. EKMAN The ripening of the human uterine cervix in terms of connective tissue biochemistry. *Clin Obstet Gynecol*, Mar 1983, 26(1), 14-26.
178. ULUG, U., S. GOLDMAN, I. BEN-SHLOMO AND E. SHALEV Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 and their inhibitor, TIMP-1, in human term decidua and fetal

membranes: the effect of prostaglandin F(2alpha) and indomethacin. *Mol Hum Reprod*, Dec 2001, 7(12), 1187-1193.

179. URUSHIYAMA, D., W. SUDA, E. OHNISHI, R. ARAKI, et al. Microbiome profile of the amniotic fluid as a predictive biomarker of perinatal outcome. *Sci Rep*, Sep 22 2017, 7(1), 12171.

180. VAISBUCH, E., R. LEVY AND Z. HAGAY The effect of betamethasone administration to pregnant women on maternal serum indicators of infection. *J Perinat Med*, 2002, 30(4), 287-291.

181. VAISBUCH, E., R. ROMERO, S. MAZAKI-TOVI, O. EREZ, et al. The risk of impending preterm delivery in asymptomatic patients with a nonmeasurable cervical length in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol*, Nov 2010, 203(5), 446.e441-449.

182. VAN MEIR, C. A., S. G. MATTHEWS, M. J. KEIRSE, M. M. RAMIREZ, et al. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase: implications in preterm labor with and without ascending infection. *J Clin Endocrinol Metab*, Mar 1997, 82(3), 969-976.

183. VENETIS, C. A., S. P. PAPADOPOULOS, R. CAMPO, S. GORDTS, et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online*, Dec 2014, 29(6), 665-683.

184. VERGNES, J. N. AND M. SIXOU Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, Feb 2007, 196(2), 135.e131-137.

185. VIDAEFF, A. C., M. MONGA, S. M. RAMIN, G. SAADE, et al. Is thrombin activation predictive of subsequent preterm delivery? *Am J Obstet Gynecol*, Apr 2013, 208(4), 306.e301-307.

186. WEISS, G., L. T. GOLDSMITH, R. SACHDEV, S. VON HAGEN, et al. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol*, Nov 1993, 82(5), 821-828.

187. WONG, L. F., J. WILKES, K. KORGENSKI, M. W. VARNER, et al. Risk factors associated with preterm birth after a prior term delivery. *Bjog*, Oct 2016, 123(11), 1772-1778.

188. WRAY, S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol*, Jan 1993, 264(1 Pt 1), C1-18.

189. XIONG, X., P. BUEKENS, W. D. FRASER, J. BECK, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Bjog*, Feb 2006, 113(2), 135-143.

190. YONEDA, S., A. SHIOZAKI, M. ITO, N. YONEDA, et al. Accurate Prediction of the Stage of Histological Chorioamnionitis before Delivery by Amniotic Fluid IL-8 Level. *Am J Reprod Immunol*, Jun 2015, 73(6), 568-576.
191. YOON, B. H., R. ROMERO, J. B. MOON, S. S. SHIM, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*, Nov 2001, 185(5), 1130-1136.
192. YOSHIDA, M., N. SAGAWA, H. ITOH, S. YURA, et al. Nitric oxide increases matrix metalloproteinase-1 production in human uterine cervical fibroblast cells. *Mol Hum Reprod*, Oct 2001, 7(10), 979-985.
193. YOUNG, A., A. J. THOMSON, M. LEDINGHAM, F. JORDAN, et al. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod*, Feb 2002, 66(2), 445-449.
194. ZEITLIN, J. A., M. J. SAUREL-CUBIZOLLES AND P. Y. ANCEL Marital status, cohabitation, and risk of preterm birth in Europe: where births outside marriage are common and uncommon. *Paediatr Perinat Epidemiol*, Apr 2002, 16(2), 124-130.
195. ZHANG, G., B. FEENSTRA, J. BACELIS, X. LIU, et al. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med*, Sep 21 2017, 377(12), 1156-1167.

11 Publikační a přednášková činnost autora

11.1 Publikace s IF

1. Hruban, L., Spilka, J., Chudáček, V., Janků, P., Huptych, M., Burša, M., Hudec, A., Kacerovský, M., Koucký, M., Procházka, M., **Korečko, V.**, Seget'a, J., Šimetka, O., Měchurová, A., Lhotská, L.: Agreement on intrapartum cardiotocogram recordings between expert obstetricians. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2015, 21(4), p. 694-702. **IF 1.681.**
2. Mocková, A., Dortová, E., Dort, J.,; Náhlovský, J.; **Korečko, V.**; Ulčová-Gallová, Z.: Extremely hypotrophic newborn of mother with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. In: *Lupus*, 2014, 23(3). p. 313-318. **IF 2.251.**
3. Rušavý, Zdeněk; Pítrová, Barbora; **Korečko, Vladimír**; Kališ, Vladimír: Changes in capillary diameters in pregnancy-induced hypertension. *Hypertension in Pregnancy*, 2015, 34(3). p. 307-313. **IF 1.787.**

11.2 Recenzované publikace

4. **Korečko, V.**, Landsmanová, J., Mocková, A., Kutová, T. Výsledky perinatální péče o těhotné s diabetem v západních Čechách. *Česká gynekologie*, 2014, 79,(1). s. 43-47.
5. Chaloupka, P., **Korečko, V.**, Turek, J. Merglová, V.: Stav orálního zdraví u žen s fyziologickým a rizikovým těhotenstvím. *Česká gynekologie*, 2014, roč. 79, č. 1. s. 29-33.
6. Rušavý, Z., Hudec, A., Karbanová, J., **Korečko, V.**, Janů, R., Kališ, V.: Gitelmanův syndrom v těhotenství - těžká hypokalémie s příznivou perinatální prognózou. In: *Česká gynekologie*, 2012, roč. 77, č. 5. s. 421-423.

11.3 Ostatní publikace

7. **Korečko, Vladimír**: Infekce porodnické rány. In: *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2018, roč. 25, č. 1. s. 53-58.
8. **Korečko, Vladimír**: Lékařské vedení porodu. In: *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2017, roč. 24, č. 4. s. 274-284.
9. **Korečko, Vladimír**: Modifikovaná Robsonova klasifikace císařských řezů. In: *Acta Medicinæ*, 2016, roč. 5, č. 4. s. 13-14.
10. Kozarovský, Michal; **Korečko, Vladimír**: Placenta accreta. In: *Acta Medicinæ*, 2016, roč. 5, č. 4. s. 15-16.
11. Procházka, Martin; Pilka, Radovan; Bubeníková, Štěpánka; Curtisová, Václava; Doseděl, Martin; Frančáková, Jana; Hudec, Adam; Janků, Petr; Janoušková, Kateřina; Kantor, Lumír; Klát, Jaroslav; **Korečko, Vladimír**; Ľubušký, Marek; Malý, Josef; Pastorková, Radmila; Pětroš, Michal; Studničková, Martina; Šimetka, Ondřej; Šuláková, Soňa; Vavřínková, Blanka; Velebil, Petr; Vlček, Radovan: *Porodnictví pro studenty všeobecného lékařství a porodní asistence*. 1 vyd. Olomouc: AED - Olomouc s.r.o, 2016. 243 s. (*Kniha – učebnice pro VŠ*)

11.3 Přednášky na zahraničních kongresech

- 26th EBCOG Paris, France 2019

Korečko V. |The frequency of operative deliveries according to the time of the day at University Hospital of Pilsen in year 2016

- 25th ECPM Maastricht, Holandsko 2016

Korečko V, Mockova A, Kozarovský M., Dort J.: Predictive value of amniotic Interleukin-6 for intraamniotic inflammation in women with PPROM and for early-onset sepsis in their neonates.

11.4 Přednášky na tuzemských kongresech

- Celostátní konference gynekologů zabývajících se ultrazvukovou diagnostikou 2019

Korečko V.: Placentární mesenchymální dysplázie

- Celostátní konference gynekologů zabývajících se ultrazvukovou diagnostikou 2018

Korečko V.: Využití USG v akutních stavech na porodním sále

- Celostátní kongres Perinatologie a fetomaternální medicíny 2019

Korečko V.: Analýza císařských řezů pomocí Robsonovi klasifikace ve vybraných perinatologických centrech

- Celostátní kongres Perinatologie a fetomaternální medicíny 2018

Korečko V.: Přínos Robsonovi klasifikace na redukci frekvenci císařských řezů v perinatologickém centru FN Plzeň.

- Celostátní kongres urgentní medicíny

Korečko V.: První pomoc u porodu plodu v poloze koncem pánevním.

- Jihlavské perinatologické dny

Korečko V.: Čeho se bojíme u vaginálních extrakčních operací?

- Moravská perinatologická konference

Korečko V.: Císařský řez Up to date

- Pracovní setkání gynekologů 2016

Korečko V.: Screening preeklampsie.

- Pracovní setkání gynekologů 2018
Korečko V.: Management porodu plodu v poloze KP na GPK
- Pracovní setkání gynekologů 2019
Korečko V.: Perinatologické výsledky plzeňského kraje
- Regionální kongres porodních asistentek 2019
Korečko V.: Management vícečetné gravidity
- Regionální kongres porodních asistentek 2018
Korečko V.: Management porodu plodu v poloze koncem pánevním
- Regionální kongres porodních asistentek 2017
Korečko V.: Novinky v perinatologii