GRADA®

Michal Koucký, Tereza Lamberská, Jiří Vojtěch,
Zdeněk Laštůvka, Kateřina Macková

Předčasný porod





Femibion® obsahuje biologicky aktivní L-methylfolát,[1] který tělo dokáže využít přímo

Přípravek **Femibion®** Plánování & první týdny těhotenství poskytuje 800 µg folátů, **klinicky prověřenou kombinaci L-methylfolátu a kyseliny listové, pro dosažení doporučených hodnot folátů v červených krvinkách v průměru během 4 týdnů.**[2]



Doplněk stravy

1) L-5-methyltetrahydrofolát, bioaktivní forma folátu.
2) Výsledky klinické studie při užívání 800 µg směsi folátů denně: 400 µg kyseliny listové + odpovídající množství L-methylfolátu.
Upraveno z Obeid R a kol. Eur J Nutri. 2018; 57(5):1771–17.

MAT-CZ-FM-23-000017

GRADA®

Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Besins Healthcare Czechia s.r.o.
Dräger Safety & Dräger Medical, CZ & SK
Procter & Gamble Czech Republic

Michal Koucký, Tereza Lamberská, Jiří Vojtěch,
Zdeněk Laštůvka, Kateřina Macková

Předčasný porod

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude ***trestně stíháno****.*
Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou ***bez souhlasu nositele práv zakázány****.*

doc. MUDr. Michal Koucký, Ph.D., a kolektiv

Předčasný porod

Editor:
doc. MUDr. Michal Koucký, Ph.D.
(vedoucí lékař porodnice)
Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Kolektiv autorů:
doc. MUDr. Michal Koucký, Ph.D.
MUDr. Kateřina Macková, Ph.D.
MUDr. Tereza Lamberská, Ph.D.
MUDr. Zdeněk Laštůvka, Ph.D.
MUDr. Jiří Vojtěch

Recenzenti:
doc. MUDr. Lukáš Hruban, Ph.D., MBA
Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice Brno
Ústav zdravotnických věd Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

prof. MUDr. Jozef Záhumenský, PhD., MPH
II. gynekologicko-pôrodnícka klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského
a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Kapitola 9 podpořena MZ ČR – RVO – VFN00064165.

Obrázky dodali autoři.

Cover Photo © Depositphotos.com, 2026
Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2026

© Grada Publishing, a.s., 2026

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 10 633. publikaci
Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová
Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.
Jazyková korektura a redakce Mgr. Barbora Vodičková
Sazba a zlom Petr Bartoň
Počet stran 226
1. vydání, Praha 2026
Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.
Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-8538-2 (ePub)
ISBN 978-80-271-8537-5 (pdf)
ISBN 978-80-271-5697-9 (print)

Seznam autorů

doc. MUDr. Michal Koucký, Ph.D.
(vedoucí lékař porodnice)
Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Kateřina Macková, Ph.D.
(vedoucí lékařka oddělení)
Oddělení Perinatologie Kliniky gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Tereza Lamberská, Ph.D.
(vedoucí lékařka neonatologie)
Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Zdeněk Laštůvka, Ph.D.
(sekundární lékař oddělení)
Oddělení Perinatologie Kliniky gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Jiří Vojtěch
(vedoucí lékař centra)
Centrum fetální medicíny a ultrazvukové diagnostiky Kliniky gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Obsah

1 Spontánní předčasný porod – obecný přehled 1

2 Základní epidemiologická data 3
2.1 Definice předčasného porodu 3
2.2 Perinatální mortalita a morbidita 4
2.3 Incidence předčasného porodu 9
2.4 Rizikové faktory předčasného porodu 9

3 Patofyziologie spontánního předčasného porodu 15
3.1 Obecný pohled na patofyziologii spontánního předčasného porodu 15
3.2 Etiologické spouštěcí mechanismy předčasného porodu 21

4 Klinický obraz předčasného porodu 33

5 Diagnostika spontánního předčasného porodu 35

6 Hrozící spontánní předčasný porod – možnosti predikce 37

7 Možnosti diagnostiky intraamniálního zánětu 41

8 Management spontánního předčasného porodu 43
8.1 Tokolýza 43
8.2 Kortikoidy 45
8.3 Neuroprotekce 46
8.4 Antibiotika 47
8.5 Zásady managementu předčasného porodu se zachovalou plodovou vodou 50
8.6 Management předčasného porodu s předčasným odtokem plodové vody 52
8.7 Management předčasného porodu v šedé zóně 55

9 Prevence předčasného porodu 59
9.1 Prekoncepční opatření 59
9.2 Prenatální péče – obecné zásady 60

10 Přehled poznatků z výzkumu pozadí spontánního předčasného porodu získaných naším týmem 65
10.1 Změny vybraných složek mateřské imunity na pozadí spontánního předčasného porodu 65
10.2 Role komplementu v pozadí spontánního předčasného porodu 70
10.3 Vliv progesteronu na mikrobiální osídlení porodních cest 75

11 Důsledky předčasného porodu, vybrané kapitoly z neonatologie 79
11.1 Epidemiologie předčasných porodů 79
11.2 Klasifikace předčasně narozených novorozenců 80
11.3 Fetální růstová restrikce (fetal growth restriction – FGR) 80
11.4 Hypertrofie (large for gestational age – LGA) 80
11.5 Mortalita a dlouhodobé výsledky předčasně narozených dětí 81
11.6 Hranice viability a šedá zóna nezralosti 81
11.7 Dlouhodobý vývoj předčasně narozených dětí 82
11.8 Frekvence jednotlivých typů postižení 83
11.9 Rizikové faktory nepříznivého psychomotorického vývoje 83
11.10 Perinatologicko-neonatologické intervence s významným dopadem na dlouhodobé výsledky předčasně narozených novorozenců 84
11.11 Léčba antenatálními kortikoidy 84
11.12 Stabilizace a resuscitace nezralých novorozenců 85
11.13 Podpora časného kontaktu nezralých novorozenců s matkou 87
11.14 Onemocnění a komplikace typicky spojené s nezralostí 89
11.15 Intraventrikuální krvácení 92
11.16 Perzistující ductus arteriosus (PDA) 93
11.17 Patologie střeva u nezralých novorozenců 93
11.18 Retinopatie nedonošených (ROP) 94
11.19 Infekce u předčasně narozených novorozenců 94

12 Preeklampsie 97
12.1 Definice preeklampsie 97
12.2 Význam onemocnění v perinatologii 97
12.3 Epidemiologie 98
12.4 Historie a změny v přístupu k diagnostice a terapii 98
12.5 Klasifikace a rozdělení preeklampsie 98
12.6 Patofyziologie preeklampsie 100
12.7 Rizikové faktory a predikce preeklampsie 101
12.8 Diagnostika preeklampsie 102
12.9 Klinický obraz preeklampsie 104
12.10 Komplikace preeklampsie 105
12.11 Management preeklampsie 107
12.12 Porod u pacientky s preeklampsií 110
12.13 Puerperium u pacientky s preeklampsií 111
12.14 Dlouhodobé následky preeklampsie 113

13 Fetální růstová restrikce 117
13.1 Definice 117
13.2 Význam onemocnění v perinatologii 117
13.3 Epidemiologie 117
13.4 Historie a změny v přístupu k diagnostice a terapii 118
13.5 Klasifikace a rozdělení fetální růstové restrikce 118
13.6 Etiologie a patofyziologie fetální růstové restrikce 120
13.7 Rizikové faktory a predikce fetální růstové restrikce 121
13.8 Diagnostika fetální růstové restrikce 122

13.9 Management fetální růstové restrikce 124
13.10 Poporodní management a dlouhodobé následky fetální růstové restrikce 126

14 Trombotické mikroangiopatie 129
14.1 Obecné rysy patofyziologie trombotických mikroangiopatií 130
14.2 Trombotická trombocytopenická purpura 131
14.3 Preeklampsie/HELLP syndrom 133
14.4 CM-HUS (komplementem navozený/mediovaný hemolyticko-uremický syndrom) 135
14.5 Akutní těhotenská steatóza jater 136
14.6 Antifosfolipidový syndrom 138
14.7 Klinické projevy trombotické mikroangiopatie v graviditě a peripartálním období 141
14.8 Diagnostické testy trombotické mikroangiopatie v graviditě a peripartálním období, diferenciální diagnostika 142

15 Dvojčetné a vícečetné těhotenství 145
15.1 Definice 145
15.2 Význam v perinatologii 145
15.3 Epidemiologie a trendy 145
15.4 Rizikové faktory pro vznik vícečetného těhotenství 146
15.5 Historie a změny v přístupu 147
15.6 Klasifikace vícečetného těhotenství 148
15.7 Patofyziologie a specifika vícečetné gravidity 151
15.8 Diagnostika a sledování vícečetného těhotenství 152
15.9 Komplikace vícečetného těhotenství 153
15.10 Management vícečetného těhotenství 157
15.11 Časování a způsob porodu u vícečetného těhotenství 160
15.12 Poporodní komplikace a dlouhodobé následky vícečetného těhotenství 162

Literatura 165

Seznam zkratek 207

Souhrn 211

Summary 211

Rejstřík 212

Předmluva

Téměř celý svůj profesní život se věnuji oboru materno-fetální medicína. Specialisté v této oblasti medicíny se musí neustále vzdělávat nejen v oborech porodnictví, gynekologie a neonatologie, ale musí být neustále „v kontaktu" s novými poznatky v ostatních oblastech medicíny. Velkou pomocí a inspirací byla pro mě stáž na pracovišti The Perinatology Research Branch (NICHD/NIH), Detroit Medical Center And Wayne State University, Michigan, USA, kde byl mým mentorem prof. Roberto Romero, M.D., D.MED.SCI., jeden z předních světových odborníků v oblasti materno-fetální medicíny. Během stáže jsem měl možnost, kromě klinických, získat i vědecké zkušenosti s vedením studií v této oblasti. Denní praxe vyžaduje neustálou mezioborovou spolupráci, nejen mezi porodníky a neonatology, ale i odborníky z jiných klinických oborů. S neonatology jsme v každodenním kontaktu. Přestože jsou pro danou klinickou diagnózu k dispozici rámcové doporučené postupy, diskutujeme u každé pacientky individuální postup další péče. Většina autorit se nyní shoduje, že obor reprodukční imunologie pravděpodobně nejlépe odpovídá na otázky spojené s pozadím spontánního předčasného porodu, mj. také preeklampsie a fetální růstové restrikce. Primární prevence předčasného porodu zatím není možná, nicméně za posledních několik let pomohly poznatky z výzkumu vytvořit různá opatření směřující k sekundární prevenci předčasného porodu. Pokrok v medicíně také umožnil měnit management péče o ženy s předčasným porodem na hranici viability a s previabilním odtokem plodové vody. Některé postupy v předporodní péči o těhotné a poporodní péči o děti umožňují zlepšit šance na přežití a nižší nemocnost extrémně nezralých dětí. Naše monografie se snaží představit ty nejvýznamnější klinické situace, které mohou vést k předčasnému narození dítěte. Předčasný porod představuje celosvětově závažný medicínský a socioekonomický problém. Je definován jako porod před 37. týdnem těhotenství. Dolní hranice je předmětem diskusí, ve většině vyspělých států je tato stanovena na 24. týden těhotenství. V ekonomicky rozvinutých zemích se týká přibližně 8 % žen. Hovoříme-li o předčasném porodu, je nutné problematiku rozdělit na dva základní okruhy. Spontánní předčasný porod zahrnuje většinu případů, týká se přibližně 75 % žen. Tzv. indikovaný předčasný porod představuje ukončení těhotenství ze strany matky (nejčastěji preeklampsie), plodu (nejčastěji fetální růstová restrikce, vícečetná těhotenství) či obou – přibližně 25 % žen. [1]. V první části monografie se obsáhle věnujeme etiopatogenezi, klinickému obrazu, managementu a prevenci spontánního předčasného porodu. Důležitou kapitolu představuje i problematika neonatologických aspektů péče. Uvádíme také naše vlastní výzkumná zjištění, u nichž věříme, že pomohla posunout znalosti v této oblasti, do jisté míry i co do klinického využití. V dalších částech představíme problematiku preeklampsie, trombotických mikroangiopatií, fetální růstové restrikce a vícečetných těhotenství. Kolektiv autorů z Kliniky gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy vám předkládá aktuální poznatky z jednotlivých oblastí, nicméně jsme si vědomi toho, že se problematika neustále vyvíjí.

doc. MUDr. Michal Kouckỳ, Ph.D.

1 Spontánní předčasný porod – obecný přehled

Michal Koucký

Základní rysy patofyziologie spontánního předčasného porodu

Řadu let jsme měli jen omezené představy o tom, co by mohlo být spouštěcím mechanismem předčasného porodu. Postupně byly definovány základní rizikové faktory a posléze navrženy i možné příčiny. Základním (pato)fyziologickým mechanismem spontánního předčasného i termínového porodu je zánět – rozdíl mezi nimi spočívá „pouze" v časování, u předčasného porodu předpokládáme patologickou aktivaci procesu již v samém úvodu těhotenství [2]. V případě předčasného porodu s sebou zánětlivý proces nese dlouhodobé změny na úrovni myometria, děložního hrdla a plodových obalů. Soudobými možnostmi jsme schopni detekovat tyto procesy především hodnocením délky děložního hrdla pomocí ultrazvuku. Děložní hrdlo měříme ultrazvukovou vaginální sondou (metoda se nazývá ultrazvuková cervikometrie), přičemž jeho zkrácení pod 25 mm mezi 20.–30. týdnem těhotenství může/nemusí být předobrazem spontánního předčasného porodu [3]. Za nejvýznamnější příčinu zánětlivého procesu je již od počátku získávání znalostí považována infekce, a to nejen ve vlastních porodních cestách [4]. S vývojem mikrobiologie a zlepšením detekčních technik k průkazu mikroorganismů však vyvstala zásadní otázka. Jak je možné, že některé mikroorganismy osídlují porodní cesty až desítky procent těhotných (např. streptokoky skupiny B, *Ureaplasma urealyticum*), a přitom se ve vyspělých zemí výskyt předčasného porodu pohybuje přibližně „jen" kolem 8–10 %? V roce 2014 byla publikována první významná práce, která popisuje dutinu děložní jako nesterilní orgán [5]. Pozornost ve výzkumu se poté dále obrátila ke studiu imunologických mechanismů stojících v pozadí spontánní prematurity. Přibyla řada informací o tom, že neadekvátní interakce vrozených i získaných složek imunitního systému matky a vyvíjejícího se plodu může být důležitým faktorem spouštějícím předčasný porod [6, 7]. Některé vědecké autority dále spekulují, že výsledek těhotenství může být závislý i na modulaci těchto pochodů mikrobiotou lidského těla [8]. Nicméně do současnosti zatím nejsou k dispozici žádné práce, které by uvedené vztahy dokládaly. Přítomnost samotných mikroorganismů v porodních cestách matky s sebou tedy nutně nemusí nést předčasný porod, na druhou stranu řada z nich může nepříznivě ovlivnit poporodní adaptaci novorozence. Mezi takové mikroorganismy patří především již zmiňované streptokoky skupiny B a atypické mikroorganismy jako např. *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis* apod. Pohybujeme se v éře velmi rychlého přibývání informací, součástí této knihy je shrnutí co nejaktuálnějších poznatků v oblasti patofyziologie předčasného porodu. Budeme-li znát detailněji nejen imunologické

mechanismy vedoucí k předčasnému porodu, je možné předpokládat jejich modulaci různými opatřeními [9]. Řada prací se stále více zabývá studiem role získané a vrozené imunity, především T regulačních lymfocytů a komplementu, v patogenezi předčasného porodu. T regulační lymfocyty představují subpopulaci, která je v našem organismu zodpovědná za toleranci selfantigenů a paternálních antigenů. Předpokládáme, že snížení jejich počtu i abnormální funkce jsou zapojeny do patogeneze předčasného porodu i preeklampsie [10, 11]. O úloze komplementu v patogenezi spontánního předčasného porodu zatím příliš mnoho prací není.

Základní rysy managementu spontánního předčasného porodu

Souběžně s poznatky teoretickými došlo k posledních letech k velmi rychlému rozvoji i v oblasti managementu předčasného porodu. Česká republika patří k zemím se špičkovou péčí o předčasně rozené děti. Dovolím si říci, že to není jen zásluha našich neonatologů, ale také skvělé organizace péče, která je soustředěna do perinatologických center intenzivní a intermediární péče. Do těchto zařízení probíhá „transport *in utero*" (matka je převezena ještě s dítětem v děloze) z menších nemocnic, které nemají možnost zajištění péče o předčasně narozené děti v nízkých váhových kategoriích. Péče tak může být centralizována do porodnických zařízení s neonatologickým zázemím, kde jsou k dispozici adekvátní personální a přístrojové možnosti. Péče o těhotné/rodičky a případně předčasně rozené děti zde probíhá v souladu s nejnovějšími poznatky. Hlavním cílem porodnického managementu je prodloužení těhotenství a snížení rizika mortality a morbidity novorozenců [12]. Dosažená délka těhotenství je nejvýznamnějším prognostickým ukazatelem krátko- i dlouhodobé morbidity dětí. K tomuto účelu slouží aplikace tokolytik (látky blokující děložní činnost), glukokortikoidů k indukci plicní zralosti plodu, a v případě předčasného předtermínového odtoku plodové vody ještě navíc podání antibiotik. V případě zachovalé plodové vody se podávají antibiotika jen v rámci intrapartální profylaxe infekcí streptokokem skupiny B, v případě podezření na intraamniální zánětlivý proces a při průkazu závažných sexuálně přenosných mikroorganismů, jako jsou např. *Neisseria gonorrhoe* a *Chlamydia trachomatis* [13]. Pracoviště Kliniky gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy navíc koncentruje podskupinu těhotných a rodiček, kterým hrozí předčasný porod na hranici viability (životaschopnosti). Hovoříme o mezní oblasti, tzv. šedé zóně (gray/grey zone), která je ohraničena 22. ukončeným týdnem až 24 + 6 týdnem těhotenství. Šedou zónou se rozumí hraniční oblast, pro níž je zjevné, že pod touto mezí je péče z etického i medicínského pohledu neodůvodnitelná, a naopak nad ní bychom měli učinit veškeré kroky k záchraně života dítěte [14]. Dlouholeté zkušenosti s managementem předčasného porodu nás vedly ke snaze pokusit se zlepšit výsledky tam, kde donedávna ještě nebyly uspokojivé. Dalším dílčím cílem této knihy je tedy představit aktuální poznatky a naše zkušenosti v oblasti porodnického managementu předčasného porodu v šedé zóně.

2 Základní epidemiologická data

Jiří Vojtěch

2.1 Definice předčasného porodu

Předčasný porod chápeme jako porod novorozence před dosažením 37. ukončeného týdne gravidity (tedy méně než 37 + 0) [15].
Podle délky trvání těhotenství dělíme dále předčasný porod do několika základních skupin:

- pozdní předčasný (late preterm): 34 + 0 až 36 + 6,
- mírný až pozdní předčasný (moderately to late preterm): 32 + 0 až 33 + 6,
- velmi předčasný (very preterm): 28 + 0 až 31 + 6,
- extrémně předčasný (extremely preterm): méně než 28 + 0,
- a zvláštní podskupinu představuje předčasný porod v „šedé zóně" (grey zone) od 22 + 0 do 24 + 6 [16].

Pokud máme jako dělicí kritérium porodní hmotnost novorozenců, pak používáme následující klasifikaci:

- novorozenci s nízkou porodní hmotností (low birth weight, dále také LBW): < 2500 g,
- s velmi nízkou porodní hmotností (very low birth weight, dále také VLBW): < 1500 g,
- s extrémně nízkou porodní hmotnosti (extremely low birth weight, dále také ELBW): < 1000 g [17].

Hranice životaschopnosti plodu (viability) je regionálně specifická stanovená hranice, jejíž dosažení je indikátorem pro zahájení intenzivní neonatální péče. V České republice (ČR) a v řadě vyspělých zemí je aktuálně hranice viability 24 + 0 týden těhotenství. Vybraná pracoviště ve světě, včetně našeho, však zajišťují péči i v tzv. „šedé zóně", tj. pod oficinálně stanovenou hranicí viability [16]. Právě proto je mj. důležité definovat rozdíl mezi porodem dítěte a potratem plodu. Zákon č. 372/2011 Sb. určuje aktuálně v ČR hranici mezi předčasným porodem a potratem následujícím způsobem:

1. Porodem se rozumí ukončení těhotenství narozením živého nebo mrtvého dítěte.
2. Za narození živého dítěte se považuje úplné vypuzení nebo vynětí plodu z těla matčina, bez ohledu na délku trvání těhotenství, jestliže plod po narození dýchá nebo projevuje alespoň jednu ze známek života, to je srdeční činnost, pulzaci pupečníku nebo nesporný pohyb kosterního svalstva bez ohledu na to, zda byl pupečník přerušen nebo placenta připojena.
3. Mrtvě narozeným dítětem se rozumí plod narozený bez známek života, jehož hmotnost je 500 g a více, nelze-li porodní hmotnost určit, narozený po 22. dokončeném

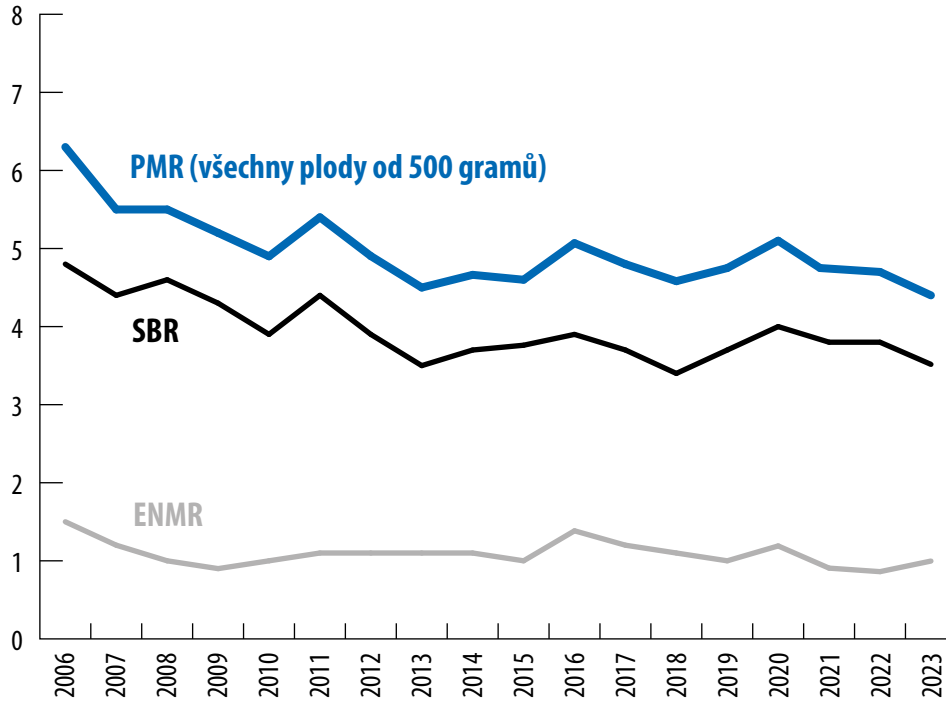
týdnu těhotenství, a nelze-li délku těhotenství určit, nejméně 25 cm dlouhý, a to od temene hlavy k patě.

4. Potratem se rozumí:
   a) spontánní potrat, to je ukončení těhotenství, kdy je embryo nebo plod neprojevující známky života samovolně vypuzen nebo vyjmut z dělohy a jeho hmotnost je nižší než 500 g, a pokud ji nelze zjistit, je-li těhotenství kratší než 22 týdnů (méně než 22 + 0),
   b) umělé přerušení těhotenství provedené podle zákona upravujícího umělé přerušení těhotenství (zákon č. 66/1986 Sb., o umělém přerušení těhotenství, vyhláška MZ ČSR č. 75/1986 Sb., kterou se provádí zákon ČNR č. 66/1986 Sb., o umělém přerušení těhotenství),
   c) ukončení mimoděložního těhotenství,
   d) případ, kdy z dělohy ženy bylo vyňato plodové vejce bez plodu anebo těhotenská sliznice a jsou histologicky prokázány zbytky po potratu.
5. Umělé přerušení těhotenství provedené po 22. týdnu se nepovažuje za potrat, ale za předčasně vyvolaný porod.
6. Při ukončení těhotenství s více plody se posuzuje každý plod zvlášť za použití kritérií uvedených výše.

Uvedené je citací zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, a zákona č. 147/2016 Sb., kterým se mění zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), ve znění pozdějších předpisů.

2.2 Perinatální mortalita a morbidita

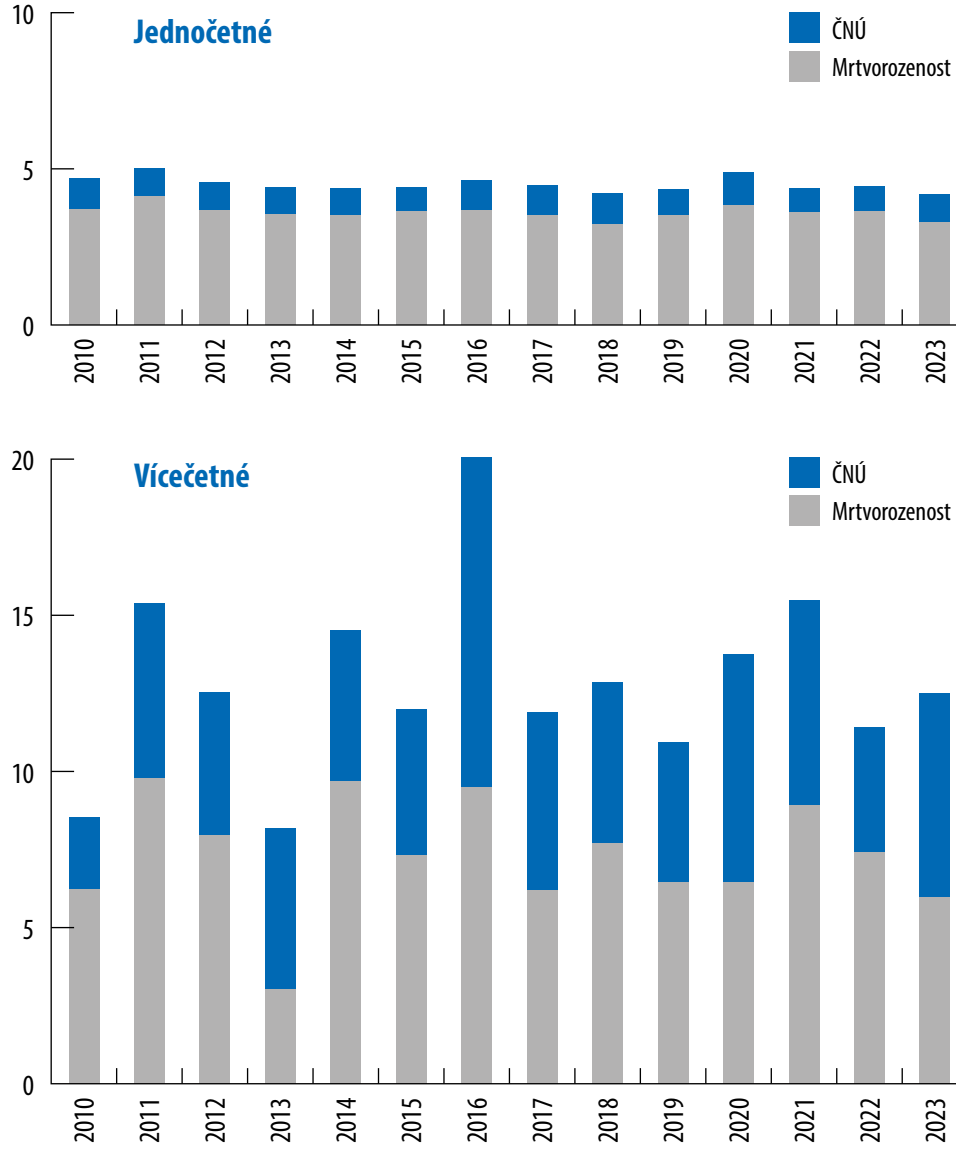
Jak je již uvedeno, předčasný porod je spojen s určitým rizikem dlouhodobých zdravotních komplikací u dětí, ale také emočním stresem rodin, které o ně pečují. Péče o předčasně rozené děti je často velmi nákladná, stejně tak je mnohdy složité začlenit takové děti do společnosti. Předčasný porod představuje nejčastější příčinu dětské úmrtnosti (mortality) [18]. Mezi nejvýznamnější zdravotní komplikace postihující předčasně rozené děti patří, z dlouhodobého pohledu, neurologické či neuropsychiatrické problémy (dětská mozková obrna, mentální retardace, poruchy chování a učení) a chronické plicní, oční a sluchové komplikace [19]. Aby bylo možné péči porovnávat jak na národní, tak i mezinárodní úrovni, je potřeba definovat některé důležité pojmy. Perinatální úmrtnost (mortalita, PÚ) představuje součet počtu mrtvě rozených dětí a dětí zemřelých v prvním týdnu života (časná novorozenecká úmrtnost – ČNÚ) přepočtený na 1000 všech narozených dětí. Novorozenecká úmrtnost (mortalita, NÚ) je počet dětí zemřelých do konce novorozeneckého období, tj. do 28. dne po porodu. Česká republika dosahuje dlouhodobě velmi nízkých hodnot perinatální úmrtnosti, viz **obrázek 1.** Pro orientaci mezi pojmy v grafu je důležité zmínit, že do zákonné úpravy z roku 2012 platila poněkud odlišná definice porodu. Mezi mrtvě rozené děti se řadily až plody s váhou nad 1000 gramů, pod touto hranicí se jednalo o potrat.



Obr. 1 Vývoj perinatální úmrtnosti: PÚ (perinatal mortality – PMR), mrtvorozenosti (SBR – stillbirth) a časné novorozenecké úmrtnosti – ČNÚ (early newborn mortality rate – ENMR) v České republice od roku 1991 (zdroj: Velebil P. Sekce perinatologie a feto-maternální medicíny ČGPS ČLS JEP).

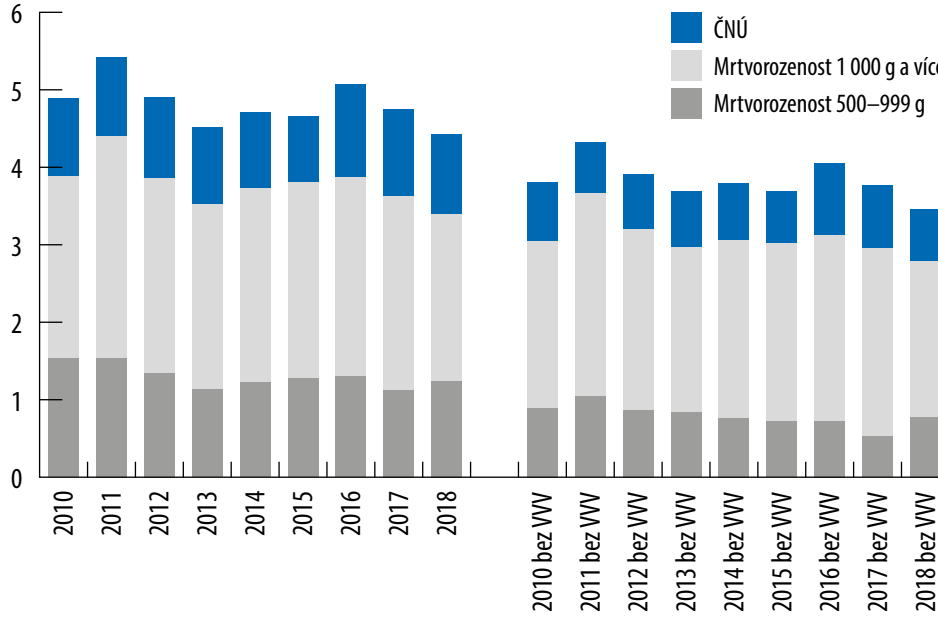
Jedním z hlavních důvodů těchto skvělých výsledků je tzv. centralizace péče o těhotné a novorozence. Daří se to mj. zavedením tzv. „transportu *in utero*". Pokud to zdravotní stav ženy umožňuje, je těhotná žena/rodička transportována na vyšší pracoviště, které je schopno zajistit péči jak po personální, tak přístrojové a materiální stránce. Nejčastěji se jedná právě o těhotné/rodičky s hrozícím předčasným porodem. Nejvyšší odborná úroveň péče probíhá v tzv. Perinatologických centrech intenzivní péče (PCIP). Zde jsou koncentrovány těhotné ženy a rodičky s různými komplikacemi do přibližně 32. týdne těhotenství. Stejně je zajištěna odborně i materiálně péče o předčasně rozené děti ze strany neonatologů. Perinatologická centra propojují poskytování zdravotní péče v oborech gynekologie a porodnictví a neonatologie s cílem zajistit kontinuitu péče o těhotnou ženu, plod a novorozence. Tato mezioborová péče vyžaduje těsnou spolupráci, v níž jsou jednotlivé obory vzájemně nezastupitelné. V ČR je v současnosti dvanáct perinatologických center a pokrývají potřeby celé České republiky, nacházejí se ve všech krajích. V anglosaském písemnictví se tato centra nazývají terciární. Tzv. perinatologická centra intermediární péče zajišťují v současnosti péči o těhotné, rodičky a novorozence mezi 32.–36. týdnem těhotenství, v anglosaském písemnictví nazývaná sekundární. Tzv. primární pracoviště představují porodnicko-gynekologická zařízení, která zajišťují péči o těhotné po 36. ukončeném týdnu. Jak již bylo uvedeno, perinatální mortalita představuje součet dvou položek, tj. počtu dětí mrtvě rozených a počtu dětí časně zemřelých do 7 dní od porodu – časná neonatální úmrtnost.

Obrázek 2 ukazuje, že je mrtvorozenost u jednočetných těhotenství za řadu posledních let přibližně stejná a nedaří se příliš snížit její výskyt. Mrtvorozenost u vícečetných gravidit představuje odlišnou kapitolu, jak je i z grafu patrné, vyskytuje se zde významně častěji, aniž jsme schopni určit obecnou příčinu.



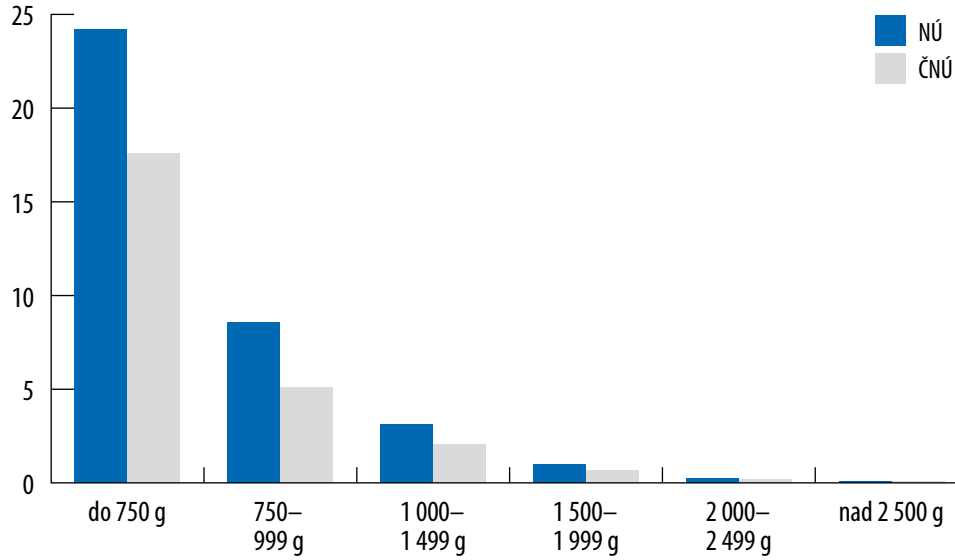
Obr. 2 Perinatální mortalita u jednočetných a vícečetných gravidit ČR 2004–2023 u všech plodů nad 500 gramů. Vertikální osa představuje promile výskytu případů, horizontální osa jednotlivé roky sledování (zdroj: Velebil P. Sekce perinatologie a feto-maternální medicíny ČGPS ČLS JEP).

Nejčastější příčinu časné novorozenecké úmrtnosti představuje vlastní nezralost dětí. Organizační opatření a celkové zlepšování kvality péče přispěly k tomu, že se především tato složka perinatální mortality podílela na jejím postupném snižování. Nicméně v posledních letech je již přibližně na stejné úrovni – viz **obrázek 3**. Z grafu je také patrná nižší incidence obou složek perinatální mortality, pokud jsou „očištěny" od plodů s vrozenými vývojovými vadami (VVV).



Obr. 3 Struktura perinatální úmrtnosti v ČR v letech 2010–2018. Vertikální osa představuje promile výskytu případů, horizontální osa jednotlivé roky sledování (Zdroj: Velebil P. Sekce perinatologie a feto-maternální medicíny ČGPS ČLS JEP).

Podle dosavadních dat je zřejmé, že vyhlídky novorozenců na přežití se výrazně zvýší po dosažení porodní hmotnosti alespoň 750 g. Následující **obrázek 4** uvedené potvrzuje a zároveň také poukazuje na fenomén podílu „odložených" úmrtí po 1. týdnu života, kdy je patrný rozdíl mezi časnou (ČNÚ) a celkovou neonatální úmrtností (NÚ) ve váhové kategorii pod 750 gramů. Dále je z údajů také zjevné, že do váhy 1 500 g je podíl úmrtí mezi prvním týdnem a 28. dnem života novorozenců v ČR zhruba třetinový. U vyšších váhových kategorií je již rozdíl mezi časnou a celkovou novorozeneckou úmrtností nižší.



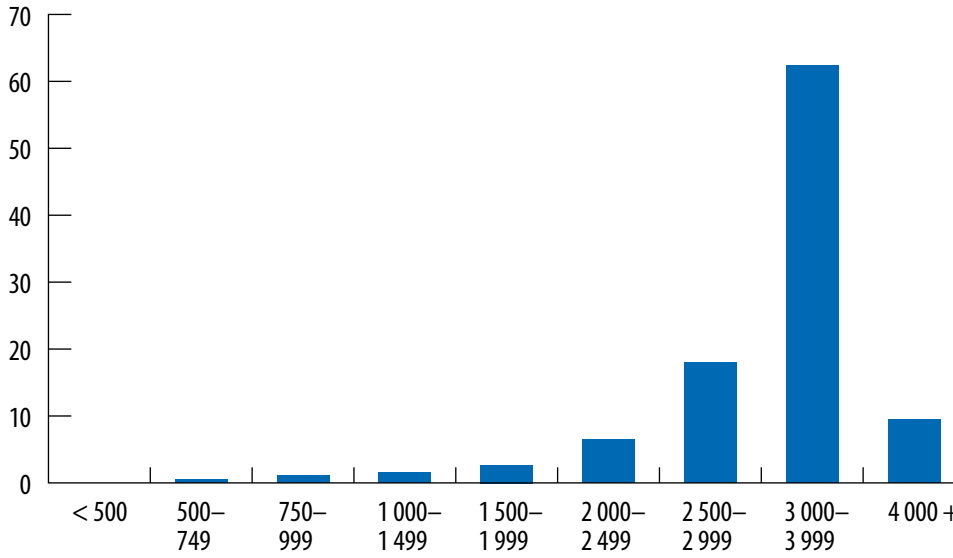
Obr. 4 Specifická časná (ČNÚ) a celková (NÚ) novorozenecká úmrtnost v procentech v jednotlivých váhových kategoriích v České republice podle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky, r. 2013. Vertikální osa grafu představuje procenta výskytu úmrtí, horizontální osa jednotlivé váhové kategorie novorozenců v gramech. Tabulka ukazuje, v kolika procentech dojde k časnému neonatálnímu úmrtí (ČNÚ, tj. do 7. dne po porodu) a neonatálnímu úmrtí (NÚ, tj. do 28. dne po porodu) v jednotlivých váhových kategoriích (zdroj: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, ÚZIS ČR).

Obrázek 5 ukazuje, jak ovlivňuje porodní váha perinatální mortalitu a zároveň jak souvisí perinatální mortalita s centralizací péče v perinatologických a intermediárních centrech ve srovnání s péčí o takto nezralé novorezence v centrech primární péče (ostatní). Je zcela zjevné, že se výsledky mezi specializovanými perinatologickými centry a ostatními pracovišti významně liší v kategorii velmi nízké porodní hmotnosti novorozenců, tj. pod 1500 gramů.

ČR	Specifická perinatální mortalita							
Hmotnostní kategorie	PCIP				Ostatní			
	2020	2021	2022	2023	2020	2021	2022	2023
gramy	1/1000				1/1000			
500–749	497,70	420,51	446,60	437,19	913,79	823,53	891,30	857,14
750–999	186,60	135,27	149,57	155,28	583,33	545,45	379,31	695,65
1 000–1 499	63,08	57,35	57,92	58,33	255,81	310,92	252,63	234,57
1 500–1 999	26,65	29,41	31,32	26,18	76,38	73,74	50,20	58,67
2 000–2 499	9,88	15,31	6,83	6,47	11,24	11,80	10,99	10,07

Obr. 5 Specifická perinatální mortalita, tj. úmrtnost podle porodní hmotnosti, za roky 2020 až 2023. Číselné údaje uvedené v tabulce ukazují, jaká jsou promile úmrtí v jednotlivých váhových kategoriích (zdroj: Velebil P. Sekce perinatologie a feto-maternální medicíny ČGPS ČLS JEP).

Obrázek 6 ukazuje, jak se na celkovém počtu císařských řezů u jednočetných těhotenství podílejí předčasné porody. Z grafu je patrný nízký podíl císařských řezů u předčasných porodů na celkovém počtu těchto operačních porodů. Císařský řez, jak bude uvedeno dále, patří mezi opatření tzv. proaktivního přístupu v této oblasti.



Obr. 6 Podíl jednotlivých hmotnostních kategorií na celkovém počtu císařských řezů (SC) v České republice u jednočetných těhotenství v roce 2018. Vertikální osa ukazuje procenta výskytu, horizontální osa ukazuje váhové kategorie novorozenců v gramech (zdroj: Velebil P. Sekce perinatologie a feto-maternální medicíny ČGPS ČLS JEP).

2.3 Incidence předčasného porodu

Za poslední dvě dekády zůstává incidence předčasného porodu prakticky beze změn, a to navzdory lepšímu pochopení rizikových faktorů i patofyziologie předčasného porodu [20]. Celková neonatální mortalita postupně klesá, nicméně incidence předčasného porodu je přibližně stejná. Například v roce 2013 byla v Německu 8,7 %, v Brazílii 10,7 % a v USA 12 % [21, 22]. Převážná většina (85 %) předčasných porodů se vyskytuje v méně vyspělých či rozvojových zemích Afriky a Asie, kde jsou zdravotní systémy i péče často nefunkční [23]. V České republice se incidence předčasného porodu za poslední dekádu pohybuje přibližně kolem 8 %, s mírným trendem k poklesu.

2.4 Rizikové faktory předčasného porodu

Již řadu let jsou známy rizikové faktory předčasného porodu. Tyto by neměly být zaměňovány za jeho patofyziologické spouštěcí mechanismy. Na druhou stranu s některými příčinami se rizikové faktory jistě mohou překrývat, jak uvedu dále. Rizikové faktory lze v této souvislosti chápat jako soubor jevů a vlivů, které zvyšují pravděpodobnost předčasného porodu. V následující kapitole uvádím výčet rizikových faktorů, které lze rozdělit na tři skupiny. První skupinu zahrnují základní mateřské epidemiologické charakteristiky, jako

jsou genetická predispozice, rasa, vzdělání, socioekonomický status, abúzus, výživové zvyklosti a infekce v porodních cestách. Druhou skupinu představují anamnestické reprodukční údaje, tj. především anamnéza předchozího předčasného porodu, vrozené vady dělohy, zákroky na děložním hrdle. Třetí skupinu tvoří skupina rizikových faktorů, které se nově objevují v aktuálním těhotenství.

Genetická predispozice

O sklonu k předčasnému porodu na základě genetické predispozice již bylo publikováno velké množství prací. První práce se zabývaly především nespecifickými souvislostmi. Například Winkvist uvádí, že ženy, jejichž sestry porodily předčasně, mají 1,8krát větší riziko předčasného porodu [24]. Většina z dalších odborných studií se zabývala mutacemi a polymorfismy genů, které kódují oblasti zodpovědné za funkci imunitního systému organismu. Menon ve své práci jako první uvedl, že jsou polymorfismy genů pro prozánětlivé cytokiny TNF-alfa a interleukin-6 spojeny s rizikem spontánního předčasného porodu [25]. V další práci Romero zjistil, že ženy s mutací genu pro TNF-alfa (alela 2) a současně se vyskytující bakteriální vaginózou mají 10× vyšší riziko předčasného porodu než ženy s bakteriální vaginózou bez výše uvedené mutace. Jako první upozornil na to, že sama genetická predispozice nemusí být významná, ale že může v patogenezi předčasného porodu hrát důležitou roli interakce genů a prostředí [26]. Nedávná celoexomová sekvenční genetická studie identifikovala vzácné mutace genů kódující proteiny zapojené do negativní regulace (tlumení) vrozené imunitní odpovědi (např. *CARD6, CARD8, NLRP10, NLRP12, NOD2, TLR10*) a antimikrobiálních peptidů (proteinů DEFB1, MBL2). Tato zjištění podporují myšlenku, že předčasný porod má zánětlivou etiologii, na které se mohou podílet jak mikrobi, tak i „nebezpečné signály", tj. alarminy neboli DAMPs, uvolněné během buněčného stresu nebo nekrózy. DAMPs neboli damage (danger)-associated molecular patterns jsou molekuly, které zahajují a současně podporují zánětlivou odpověď neinfekčního původu [27].

Demografické a psychosociální rizikové faktory

Data ze Spojených států a Velké Británie ukazují, že k předčasnému porodu dochází téměř dvakrát častěji u černé afroamerické a afro-karibské rasy než u asiatů, hispánců a kavkazské bílé rasy [28]. Smith a Thompson uvádějí, že riziko předčasného porodu klesá s vyšším vzděláním a naopak, nižší socioekonomický status a vzdělání, absence partnera a věk pod 20 let a nad 35 let riziko předčasného porodu zvyšují [29, 30]. Další nespecifický rizikový faktor spojovaný s vyšší pravděpodobností předčasného porodu představuje stres. Stres během těhotenství přestavuje značně nespecifickou skupinu různých osobních či socioekonomických problémů, jako jsou ztráta člena rodiny, rozvod, ztráta zaměstnání apod. Ruiz a Kiecolt-Glaser se zabývali významem uvedených faktorů a zjistili v této skupině mírně vyšší výskyt předčasného porodu [31, 32].

Vliv výživy a návykových látek

Není překvapením, že mateřská váha může souviset s předčasným porodem. Hendler ve své práci uvádí, že nízký body mass index (BMI) pod 19 je spojen s rizikem prematurity, a naopak vyšší BMI než 30 by mohl být ochranným faktorem [33]. Recentní metaanalýza Torloni však uvádí jiné údaje, a sice že riziko předčasného porodu stoupá především u morbidně

obézních žen s BMI nad 35 [34]. Jak je zřejmé, není možné chápat samotnou váhu těhotné jako samostatný rizikový faktor a pozornost se dále více zaměřila na skladbu stravy žen plánujících těhotenství a již těhotných žen. Například Grieger uvádí, že vyvážená strava bohatá na ovoce, zeleninu, vysoký obsah kvalitních bílkovin a celozrnné potraviny s sebou nese nižší riziko předčasného porodu proti vysokoenergetické stravě obsahující převahu tuků a cukrů [35]. Rozsáhlá Norská mateřská a dětská kohortová studie (Norwegian Mother and Child Cohort Study) poukazuje na zjevný ochranný vliv nenasycených mastných kyselin přijímaných buď ve stravě bohaté na ryby, nebo suplementací výživovým doplňkem v podobě tablet oproti ženám, které ve stravě uvedené nemají zajištěné [36]. Myhre ze stejné výzkumné skupiny uvádí, že konzumace probiotik v podobě potravinových doplňků či potravin jako takových se také podílí na snížení rizika předčasného porodu a dětských alergických onemocnění [37, 38]. O nespecifickém vlivu kouření na výskyt předčasného porodu byla publikována řada prací a všechny se shodují na zjevně vyšším riziku jeho výskytu [39, 40]. Zatím nebyla zaznamenán žádná souvislost mezi nadužíváním alkoholu či abúzem drog [41]. O úloze potravinových doplňků ze skupiny vitaminů bylo již také publikováno větší množství prací. Poslední rozsáhlá metaanalýza poukazuje na možnou ochrannou úlohu folátů v sekundární prevenci předčasného porodu [42]. Další metaanalýza Qin et al. prokázala, že ženy s nedostatečnými hladinami vitaminu D (< 20 ng/mL) mají významně větší pravděpodobnost předčasného porodu [43]. Další podobná práce uvedené potvrzuje a poukazuje na úspěšnost suplementace vitaminem D ve snížení rizika prematurity [44].

Úloha infekce

Infekce je v současnosti považována nejen za nespecifický rizikový faktor, ale zároveň za nejdiskutovanější příčinou předčasného porodu. Souvislost mezi prokázanou genitální a extragenitální infekcí a předčasným porodem je známa již řadu let [45]. Velké množství prací toto téma dále rozvíjelo a studovalo a nemalý počet z nich pocházel z týmu prof. Romera. Z extragenitálních infekcí byla prokázána souvislost s předčasným porodem zejména u pyelonefritidy, asymptomatické bakteriurie, periodontitidy a apendicitidy [46–50]. Nejvíce diskutovaným mechanismem, který by vysvětloval vztah extragenitálních infekcí k předčasnému porodu, je hematogenní způsob šíření mikroorganismů do porodních cest. Ale přesné vysvětlení, jakým způsobem mohou bakterie mimo genitální trakt spustit předčasný porod, dosud není známo. Logicky se nabízí vysvětlení, že nejpravděpodobněji může spustit předčasný porod infekce přímo v porodních cestách. Řadu let je vnímáno i prosté narušení normální poševní mikroflory jako jeden z významných rizikových faktorů předčasného porodu. Za fyziologických podmínek dominují v pochvě acidofilní laktobacily z rodu *Lactobacillus species*. Tento řád (*Lactobacillacae*) je rozdělen na řadu druhů a z posledních dat jasně vyplývá, že je nutné vnímat tyto mikroby jako značně nehomogenní skupinu [51]. Přítomnost některých druhů laktobacilů (*Lactobacillus crispatus*) v pochvě v průběhu těhotenství je spojena s nízkým rizikem předčasného porodu a přítomnost některých (*Lactobacillus iners*) naopak s vysokým [52]. Podrobněji se budu věnovat této oblasti v dalším textu v kapitole o úloze mikrobiomu v etiopatogenezi předčasného porodu. V současnosti je v literatuře používán pojem poševní ekosystém. Poševní ekosystém tvoří několik faktorů, jako jsou systémové a lokální koncentrace hormonů, především estrogenů, slizniční imunitní systém, endogenní poševní flóra a kyselé poševní prostředí. Stabilita kyselého poševního prostředí je zajišťována štěpením glykogenu na kyselinu mléčnou laktobacily [53]. Důležitou složkou vaginálního ekosystému je i adekvátní funkce imunitního

systému [54]. Řadu let je studován vztah mezi osídlením (prostá přítomnost) nebo přímo infekcí (zjevné klinické projevy) různých mikroorganismů k předčasnému porodu. Kolonizace porodních cest bakterií *Escherichia coli* je prokazatelně spojena s rizikem předčasného porodu [55]. Podobně výskyt streptokoka skupiny B (*Streptococcus agalactiae*) v porodních cestách je spojen nejen s rizikem adnátní infekce novorozenců, ale také s významně vyšším rizikem předčasného porodu [56]. Dosud však není prokázáno, že by systémové podání antibiotik v průběhu těhotenství – s cílem omezit/vymýtit přítomnost různých mikroorganismů v porodních cestách – snížilo riziko předčasného porodu [57]. V současnosti je systémové podání antibiotik prokazatelně prospěšné až během porodu (v případě kolonizace streptokoky skupiny B v porodních cestách) s cílem snížit riziko adnátní sepse novorozence [58]. Další situací, kdy systémové podání antibiotik přináší prospěch, je předčasný předtermínový odtok plodové vody (PPROM – preterm prelabor rupture of membranes) [59]. Výskyt typických sexuálně přenosných infekcí, jako jsou *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoe* a *Treponema pallidum,* zvyšuje riziko předčasného porodu dvojnásobně, ale ani zde příslušná léčba riziko předčasného porodu nesnižuje [60]. Bakteriální vaginóza je charakterizována relativním poklesem počtu přirozených aerobních lactobacillů, vzestupem počtu anaerobních (tzv. vláknitých) lactobacillů, *Gardnerel* a *Mykoplasmat* a převážně anaerobních bakterií, jako jsou kmeny *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* a *Mobiluncus*. Bakteriální vaginóza není považována za infekci, ale „pouze" za narušení poševního ekoystému. Je charakterizována tzv. Nugentovými kritérii, kdy jsou mj. v nativním stěru z pochvy přítomné tzv. clue cells (buňky poševní sliznice pokryté bakteriemi zrnitého vzhledu) [61]. Bakteriální vaginóza je v současnosti chápána jako jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů předčasného porodu, souvislosti jsou dlouhodobě známy. Bohužel ani zde není k dispozici žádný důkaz o tom, že by cílená léčebná úprava narušeného poševního ekosystému snížila pravděpodobnost předčasného porodu [62, 63].

Reprodukční anamnéza

Ženy, které mají v anamnéze předčasný porod, mají přibližně dvojnásobně vyšší riziko předčasného porodu v následné graviditě. Vyšší riziko lze očekávat, porodila-li žena předchozí dítě před 32. týdnem [64, 65]. Ve skupině žen s vrozenými vadami dělohy je také patrný vyšší výskyt předčasného porodu [66]. Vyšší pravděpodobnost předčasného porodu nalézáme také ve skupině žen s anamnézou interrupce a chirurgickými zákroky na děložním hrdle. Jako možná souvislost se nabízí poranění uzávěrového aparátu děložního hrdla u konizací a poškození endometria v případě intrauterinních výkonů [67, 68].

Rizikové faktory v aktuálním těhotenství

Krvácení z rodidel (z dělohy) v prvním a druhém trimestru (není-li znám jeho přesný původ) je spojeno s následným předčasným porodem, obzvláště je-li krvácení rekurentního či intermitentního přetrvávajícího charakteru [69]. Další faktor, který se významně podepisuje na riziku prematurity, představuje asistovaná reprodukce. Asistovanou reprodukcí (AR) se rozumí soubor postupů, které jsou zakončeny „*in vitro* fertilizací" a následně transferem embrya do dělohy (včetně kryoembryotransferu – přenos „rozmražených" embryí uchovaných z předchozího cyklu „*in vitro* fertilizace"). Různé analýzy jednoznačně prokázaly, že AR zvyšuje riziko předčasného porodu až trojnásobně [70, 71]. Podobně indukce ovulace, která nepatří mezi techniky AR a může ji zajistit i praktický gynekolog, zvyšuje

riziko předčasného porodu stejnou měrou [72]. S AR a indukcí ovulace úzce souvisí výskyt vícečetných těhotenství, jejichž incidence se přímo úměrně dlouhodobě zvyšovala. Se změnou metodiky a přenosy jen jednoho embrya se v posledních letech výskyt vícečetných těhotenství po AR postupně snižuje [73]. Nicméně nadále platí, že s sebou vícečetné těhotenství nese šestinásobně vyšší riziko předčasného porodu ve srovnání s jednočetným těhotenstvím [74].

3 Patofyziologie spontánního předčasného porodu

Michal Koucký

V této kapitole nejprve uvedu obecný pohled na patofyziologii spontánního předčasného porodu. V dalším textu se pokusím nastínit stávající představy o jeho možných spouštěcích příčinách, především jaké jsou v současné době poznatky o roli mateřské imunity a mikrobiomu.

3.1 Obecný pohled na patofyziologii spontánního předčasného porodu

V předcházející kapitole jsem uvedl skupinu nespecifických rizikových faktorů, jejichž přítomnost je spojena s vyšším rizikem předčasného porodu. V dalším textu této třetí kapitoly budeme, pro zjednodušení, o spontánním předčasném porodu pojednávat jako o „předčasném porodu". Studiem patofyziologie předčasného porodu se zabývá již několik generací odborníků, náhled na tuto problematiku se neustále vyvíjí. V odborné literatuře se většina autorů shoduje na tom, že jsou mechanismy vedoucí k předčasnému i termínovému porodu stejné. Oba typy porodů totiž provázejí identické pochody na úrovni myometria, plodových obalů i děložního hrdla, hovoříme o tzv. „společné dráze" předčasného a termínového porodu [75, 76]. Hlavní rozdíl však představuje odlišná aktivace, jak z etiologického, tak časového pohledu. Zatím máme jen velmi omezenou představu o tom, jak vypadá fyziologická aktivace procesů vedoucích k termínovému porodu. Předpokládáme, že se jedná o komplexní proces, ve kterém plod a matka spolu „kooperují", a významnou roli přitom hrají placenta a plodové obaly. Z experimentů na zvířatech vyplývá, že termínový porod spouští aktivace fetální hypotalamo-hypofyzární-adrenální osy, v jejímž důsledku pokračuje stimulace syntézy steroidů, které podporují produkci prostaglandinů [77–81]. V etiopatogenezi předčasného porodu se řadu let diskutuje více možných příčin a nejčastěji se hovoří o předčasném porodu jako syndromu. Jako jeden z prvních formuloval tuto tezi prof. Romero. Po mnoho let, až do současnosti, se většina literárních prací a autorů z řad porodníků a specialistů z oboru materno-fetální medicíny shoduje na tom, že se na mechanismech vedoucích k předčasnému porodu mohou podílet: infekce, uteroplacentární ischemie a deciduální hemoragie, porucha imunologické tolerance plodu matkou („fetus as an allograft"), alergie, nadměrné rozpětí dělohy, inkompetence děložního hrdla, abnormální působení progesteronu a mateřský a fetální stres [4, 82–84]. O aktuálním pohledu na způsob aktivace, tj. etiopatogenezi předčasného porodu, bude pojednáno v dalším textu. Jak je již uvedeno výše, termínový a předčasný porod se sice liší způsobem a časem aktivace, nicméně poté již probíhá tzv. společná dráha (angl. common pathway), v rámci které probíhají

biochemické, anatomické, endokrinologické, imunologické a klinické změny na straně matky a plodu. Společná dráha předčasného a termínového porodu s sebou nese procesy, které jsou charakterizované následujícími změnami v cílových tkáních: změnou vzorce kontraktility děložního myometria, remodelací děložního hrdla a aktivací (senescencí – stárnutím – pozn. autora) deciduy a plodových obalů. Tyto pochody buď probíhají synchronně, či asynchronně. Pro spontánní termínový porod je charakteristický synchronní průběh, pro spontánní předčasný porod naopak spíše asynchronní, což může vést k rozdílnému klinickému obrazu. Příkladem může být předčasný předtermínový odtok plodové vody (PPROM – preterm prelabor rupture of membranes) charakterizovaný převažující izolovanou aktivací deciduy a plodových obalů [82]. V souhrnu lze říci, že zatím neznáme přesnou etiologii či aktivační signál k počátku předčasného či termínového porodu. Víme však, že po spuštění procesu probíhají velmi rozsáhlé a často dlouhodobé a skryté změny postihující myometrium, děložní hrdlo, deciduu a plodové obaly. Prostaglandiny jsou zodpovědné za zprostředkování všech uvedených změn v cílových tkáních. Ať už se jedná o termínový, či předčasný porod, jsou k dispozici důkazy o tom, že jsou ve všech částech společné dráhy zapojeny systémy realizující zánětlivou odpověď organismu [85–87]. Zánět je definován jako odpověď vaskularizovaných orgánů na zevní podnět. Od dob Galéna a Celsa (zánět charakterizovali zvýšenou teplotou, bolestí, zarudnutím a otokem a narušením funkce) přibyl s vývojem medicíny poznatek, že jsou všechny změny důsledkem působení cytokinů, chemokinů a ostatních prozánětlivých látek lokálně ovlivňujících cévy a tkáně. Dalším aspektem hodnocení zánětu je jeho histologické vyjádření. Histologický zánět je definován infiltrací tkáně neutrofily, makrofágy a lymfocyty [88]. Všechny výše uváděné subklinické i histologické změny jsou v průběhu předčasného i termínového porodu pozorovány, podrobněji v následujícím textu. Zánět lze rozdělit jednak na lokální (ohraničeně v určité části těla) a systémový (zánětová odpověď probíhá celotělově, neohraničeně). Dále je z jiného pohledu dělen na obranný a autoagresivní, podle toho, jaký je výsledný efekt na cílové tkáně, případně celý organismus. Mezi systémy, které mají klíčovou úlohu v zánětlivém procesu, patří endotel, krevní destičky, leukocyty, plazmatický koagulační systém a komplement. Řada mediátorů produkovaných těmito systémy má schopnost poškozovat i vlastní tkáně, proto je základní podmínkou zánětu jako obranného fenoménu lokalizace a regulace zánětlivých procesů. Dysregulace a delokalizace je typická pro autoagresivní zánět [89]. Podle dostupných dat lze soudit, že patogenetickým podkladem předčasného porodu je dysregulovaný zánět [90]. Infekce stále představuje nejdiskutovanější příčinu předčasného porodu. Při infekci vstupují do tkání makrofágy, neutrofily a lymfocyty. Molekuly, uvolňované v reakci na přítomnost mikrobů, mohou dále stimulovat neutrofily/makrofágy k tvorbě reaktivních forem kyslíku (hydroxylový radikál OH, superoxidový aniontový radikál $O^{2}-$). Reaktivní formy kyslíku produkované takto v obrovském množství mají nejen cytototoxický potenciál proti bakteriálním buňkám, ale mohou působit i autoagresivně. Způsobují peroxidaci mebránových fosfolipidů, poškozují mebránové i řadu plazmatických proteinů i nukleové kyseliny. Produkty poškozených tkání patří mezi skupinu látek nazývaných jako DAMPs (Damage Associated Molecular Pattern molecules) neboli alarminy [91, 92]. DAMPs však nevznikají jen v důsledku působení mikroorganismů a naopak, bakterie mohou aktivovat zánětlivý proces přímo jako tzv. PAMPs. PAMP (z angl. pathogen-associated molecular patterns) jsou molekulární struktury („vzory“) představující vysoce konzervované struktury přítomné na povrchu rozsáhlých skupin mikroorganismů. Mezi PAMPs patří z nukleových kyselin např. RNA, pilin, flagellin, lipopolysacharidy a mannan [93]. Mezi zástupce DAMPs patří zástupci stresem indukovaných proteinů (HSPs – heat

shock proteins) a high mobility group box-1 (HMGB-1). Pro jejich rozpoznání exprimuje řada buněk (dendritické buňky, makrofágy, monocyty, neutrofily a epiteliální buňky) v organismu tzv. patern-recognition receptors (PRR). Navázání DAMPs/PAMPs na PRR představuje jeden ze základních nástrojů vrozené imunity, a tedy první obranné linie organismu do doby, než se vyvine specifická adaptivní imunita [94]. Na základě jejich umístění v buňce rozlišujeme PRR navázané na membránu a cytoplazmatické PRR. PRR vázané na membránu zahrnují skupiny Toll-like receptorů (TLR) a C-lektinové receptory (CLR). Cytoplazmatické PRR zahrnují NOD-like receptory (NLR) a RIG-I-like receptory (RLR). Nejvýznamnější a nejlépe prostudovanou podskupinu PRR představují Toll-like receptory (TLR). Navázáním ligandu na PRR/TLR receptory dochází k aktivaci nukleárního faktoru kappa B, jeho stimulaci provází stimulace transkripce genů pro cytokiny, matrixmetalloproteinázy a růstové faktory. Některé z cytokinů mají prozánětlivé účinky, např. interleukin–1β, interleukin-6, interleukin-8, TNF–α, některé protizánětlivé, např. interleukin 10, u některých se jejich úloha mění dynamicky v průběhu zánětu, např. TGF – trasforming growth factor. Prozánětlivé cytokiny (především interleukin-1β, interleukin-6, interleukin-8 a TNF-α) mají zásadní význam v etiopatogenezi předčasného porodu [95]. Stimulují syntézu matrixmetalloproteináz (MMP) ve sliznici děložní a v plodových obalech. Prozánětlivé cytokiny se také podílejí na stimulaci syntézy prostaglandinů [96]. PRR jsou exprimovány nejen imunokompetentními buňkami, především makrofágy a dendritickými buňkami, ale i deciduou a amniocyty. Kromě výše uvedených PRR jsou známy i neméně důležité solubilní formy proteinů, které někteří autoři označují solubilní PRR. Mezi významné zástupce této skupiny patří mannosa-bindig lectin (MBL), jak bude pojednáno dále [97]. Choriodeciduální prostor, vymezený na jedné straně děložní sliznicí a na druhé straně strukturami odvozenými do trofoblastu (amnion, chorion), představuje pravděpodobně nejvýznamnější „spouštěcí zónu" předčasného porodu [98]. Výše uvedená kaskáda, tj. navázání DAMPs/PAMPs na PRR, představuje podle dosavadních znalostí molekulární podklad etiopatogeneze předčasného porodu. O roli alarminů (DAMPs) i PRR v patogenezi spontánní prematurity pojednává řada prací [99–102]. Molekulární mechanismy spuštění zánětlivého procesu porodu však zatím nejsou podrobněji popsány. Zůstává zde řada nezodpovězených otázek a jednou z těch zásadních je, jakou roli sehrává, často přirozené, osídlení porodních cest (ale i jiných kompartmentů lidského těla) mikroorganismy (mikrobiom) a jakou konkrétní úlohu má v tom procesu imunitní systém. Lze očekávat, že klíčové odpovědi se budou skrývat v popisu konkrétních interakcí mezi oběma těmito faktory. Podrobněji bude o úloze mikrobiomu a imunity pojednáno v dalším textu.

Zapojení zánětu na úrovni myometria

Děložní kontraktilita se v průběhu těhotenství přirozeně mění. Celé těhotenství probíhá určitá míra děložní činnosti, kterou někteří autoři nazývají „kontrakturami" – epizody děložní činnosti, které trvají řádově minuty a nenesou s sebou významné změny intrauterinního tlaku [103, 104]. Tyto jsou postupně nahrazovány kontrakcemi, tj. takovou děložní činností, která postupně vede k zvýšení intrauterinního tlaku, a nakonec během porodu i k vypuzování plodu. Pro pochopení patofyziologický procesů je nejprve nutné připomenout základní rysy fyziologie děložní činnosti. Její podstatou je kontrakce, která vzniká v důsledku interakce proteinů myocytů (svalových buněk) – aktinu a myosinu. Synchronizace myocytů v rámci celé dělohy je zajištěna pomocí mezibuněčných spojení – gap a tight junctions. Homeostáza vápenatých iontů (Ca^{2+}) je naprosto klíčová pro správnou

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázku z knihy Předčasný porod**.**
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.