

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO – TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2017

Michaela Svobodová

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko – technologická

Imunitní mechanismy tolerance matky a plodu a jejich vztah k předčasnému
porodu

Michaela Svobodová

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Michaela Svobodová**
Osobní číslo: **C13390**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Imunitní mechanismy tolerance matky a plodu a jejich vztah k předčasnému porodu**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Seznamte se s průběhem těhotenství. Stručně popište fyziologické ale i patologické formy těhotenství. Popište nejčastější komplikace.
2. Vypracujte přehled imunitních mechanismů důležitých pro správný průběh těhotenství. Věnujte se především tolerančním mechanismům udržujícím toleranci matky vůči plodu. Popište případné komplikace.
3. Seznamte se s pojmem předčasný porod. Charakterizujte jej. Rozepište různé druhy klasifikací a typů předčasného porodu. Z dostupné literatury nasbírejte informace o vztahu imunitního mechanismu matky vůči plodu a předčasnému porodu.
4. Rozepište rizika předčasného porodu z hlediska matky a z hlediska dítěte.
5. Stručně sepište diagnostické metody schopné minimalizovat riziko předčasného porodu.
6. Informace přehledně zpracujte, použijte obrázky, schémata a grafy a ze získaných literárních údajů vyvoďte závěry o rizicích předčasného porodu. Diskutujte možnosti prevence a případné následné terapie. Uveďte farmakoterapii předčasného porodu a následnou péči o předčasně narozené dítě.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.**

Katedra biologických a biochemických věd

Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Petra Domašinská**

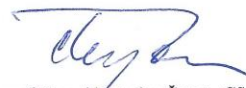
Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2015**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2016**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 15. února 2016

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární parametry a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 1. 7. 2017

Michaela Svobodová

Poděkování:

Ráda bych touto cestou poděkovala paní Mgr. Domašinské za odborné vedení bakalářské práce. Dále mé upřímné poděkování patří mé rodině za podporu, jak v osobním, tak ve studentském životě.

ANOTACE

Práce je věnována imunitním mechanismům tolerance matky a plodu a jejich vztahem k předčasnému porodu. Zabývá se vlivem imunitních mechanismů a jejich poruch, které mohou vést k předčasnému porodu. Předčasný porod nese rizika pro matku i plod. Proto je důležitá včasná diagnostika a účinná léčba.

KLÍČOVÁ SLOVA

Imunitní toleranční mechanismy, předčasný porod, rizika, diagnostika a farmakoterapie.

TITLE

Immune mechanisms tolerance of maternal and fetal and their relation to premature birth.

ANNOTATION

This bachelor work is focused on the immune mechanism of tolerance of mother and fetal and their relation to premature birth. It deals with effects immune mechanism and their disturbances, which can lead to the premature birth. With premature birth there come risks for both mother and fetal. This is why the early diagnostics and effective therapy is important.

KEYWORDS

Immune mechanism of tolerance, premature birth, risks, diagnostics and pharmacotherapy.

Obsah

Úvod.....	1
1. Úvod do imunitního systému	2
1. 1. Lymfoidní orgány.....	2
1. 2. Buňky imunitního systému.....	3
1. 3. Druhy imunitních mechanismů	6
1. 3. 1. Nespecifické imunitní mechanismy (vrozené nebo li přirozené)	6
1. 3. 2. Specifické imunitní mechanismy (získané)	9
2. Těhotenství.....	11
2. 1. Ženský reprodukční systém a jeho hormonální ovlivnění	11
2. 2. Průběh těhotenství	11
2. 2. 1. První trimestr – Začíná oplozením a trvá 12. týdnů	12
2. 2. 2. Druhý trimestr – od 12. týdne do 28. týdne	12
2. 2. 3. Třetí trimestr – od 28. týdne do porodu.....	13
2. 2. 4. Porod.....	13
2. 3. Patologické těhotenství	13
2. 3. 1. Patologické stavy před těhotenstvím	13
2. 3. 2. Patologické stavy vzniklé v průběhu těhotenství.....	14
3. Toleranční imunitní mechanismy	16
Imunologická tolerance	16
3. 1. Mechanismy imunologické tolerance.....	17
3. 1. 1. Klonální delece	17
3. 1. 3. Role supresorových a regulačních T buněk	18
3. 1. 4. Další imunoregulační molekuly.....	18
3. 1. 5. Funkce trofoblastu	19
3. 2. Komplikace	21
4. Předčasný porod a jeho rizika pro matku a plod	25
4. 1. Rizika vedoucí k předčasnému porodu	26
4. 1. 1. Mikrobiální zánět a infekce	26
4. 1. 2. Hemoragie a cévní onemocnění.....	27
4. 1. 3. Poruchy děložního hrdla	27
4. 1. 4. Narušení imunologické tolerance matka – plod	28
4. 1. 5. Pokles produkce progesteronu.....	28
4. 1. 6. Mnohočetná těhotenství.....	28
4. 1. 7. Stres	29

4. 2. Rizika předčasného porodu z hlediska dítěte a z hlediska matky	29
4. 2. 1. Rizika předčasného porodu pro plod	29
4. 3. Péče o předčasně narozené dítě	33
4. 4. Rizika předčasného porodu z pohledu matky	34
4. 4. 1. Poporodní krvácení	34
4. 4. 2. Embolie plodovou vodou, vzduchová embolie	34
4. 4. 3. Tokolytický plicní edém	35
4. 4. 4. Srdeční zástava	35
5. Diagnostické metody schopné minimalizovat riziko předčasného porodu.....	36
5. 1. Klinický obraz předčasného porodu.....	36
5. 2. Laboratorní diagnostika.....	37
5. 2. 1. Průkaz infekce	37
5. 2. 2. Fetální fibronektin	37
6. Farmakoterapie předčasného porodu	39
6. 1. Tokolytická léčba	39
6. 2. Antibiotika.....	40
6. 3. Kortikosteroidy.....	40
7. Diskuse.....	41
8. Závěr	43
Seznam použité literatury.....	44
Zdroje obrázky	46

Seznam zkratek

FHS – folikuly stimulující hormon

LH – luteinizační hormon

hCG – lidský choriogonadotropin

HCS – lidský choriosomatotropin

HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti

HPV – lidský papilloma virus

CMV – cytomegalovirus

OGGT – orální glukozový toleranční test

APC – antigen presenting cells – buňky prezentující antigen

IL – interleukin

INF – interferon

TGF – transformující růstový faktor

BCR – buněčný receptor na povrchu B lymfocytů

TCR – buněčný receptor na povrchu T lymfocytů

ULBP – protein vázající se na aktivační receptory NK buněk

FALS – transmembránový protein z rodiny TNF cytokinu

VIP – vazoaktivní intestinální peptid

TNF – tumor nekrotizující faktor

sTfR – solubilní transferový receptor

PAF – destičky aktivující faktor

PGDH – 15 - hydroxiprostaglandin dehydrogenáza

TxA₂ – tromboxan A₂

CRH – kortikoliberin

CTG – kardiokografie

Úvod

Těhotenství je fyziologický děj, který můžeme charakterizovat souhrou imunologických tolerančních systémů matky vůči plodu. Narušením rovnováhy matka-plod může docházet k vzniku rizikového těhotenství, které úzce souvisí s komplikacemi např. s předčasným porodem. Cílem této práce je vysvětlit imunitní mechanismy udržující těhotenství a podílející se na toleranci plodu, a upozornit na možné komplikace. Poruchou tolerančních mechanismů může být rozpoután předčasný porod. Průběh může být asymptomatický, u kterého hrozí pozdní diagnóza, nesoucí vyšší rizika. Naopak díky včasné diagnostice může být indikována léčba se snahou minimalizovat negativní dopad předčasného porodu.

Tato práce poskytne obrázek o imunitních mechanismech v těhotenství, předčasném porodu, možných komplikací a léčbě.

1. Úvod do imunitního systému

Imunitní systém zajišťuje homeostázu organismu, podílí se na obranyschopnosti. Rozpoznává patologické vlivy jako toxiny, patogenní mikroflóru a antigeny vyvolávající imunitní reakce. Udržuje toleranci vůči vlastním tkáním a pomocí imunitního dohledu zajišťuje odstranění odumřelých, opotřebovaných nebo mutovaných buněk. (1)

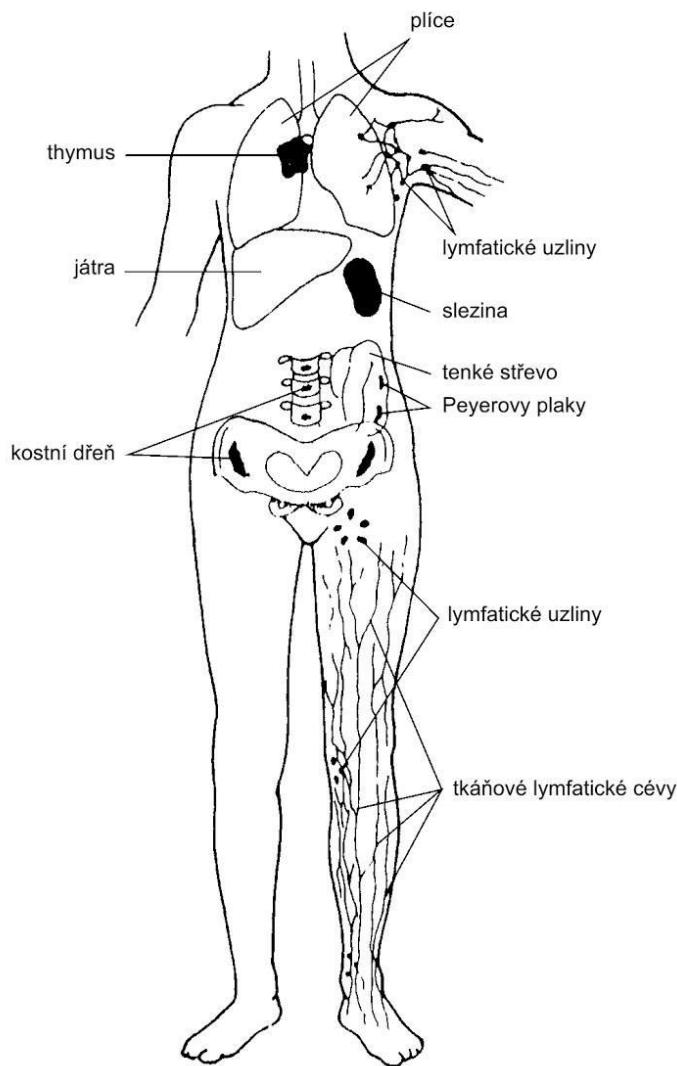
1. 1. Lymfoidní orgány

Rozdělujeme se do dvou skupin.

- Primární lymfoidní orgány jako kostní dřeň a thymus zajišťují vznik a vývoj T a B lymfocytů. Vyzrálé lymfocyty jsou vyplaveny do krve a usazují se v sekundárních lymfoidních orgánech.
- Sekundární lymfoidní orgány jsou opouzdržené (slezina a lymfatické uzliny) a neopouzdržené. Neopouzdržené jsou tvořeny především slizniční tkání, řadíme mezi ně MALT, GALT, BALT a Waldeyerův okruh.

- MALT slizniční lymfoidní tkáň zahrnuje lamina propria (vrstva slizničního vaziva tvořená kolagenem)
- GALT slizniční lymfoidní tkáň GIT tvořena Peyerovy plaky ve střevech
- BALT slizniční lymfoidní tkáň průdušek
- Waldeyerův okruh tvoří krčení a nosní mandle

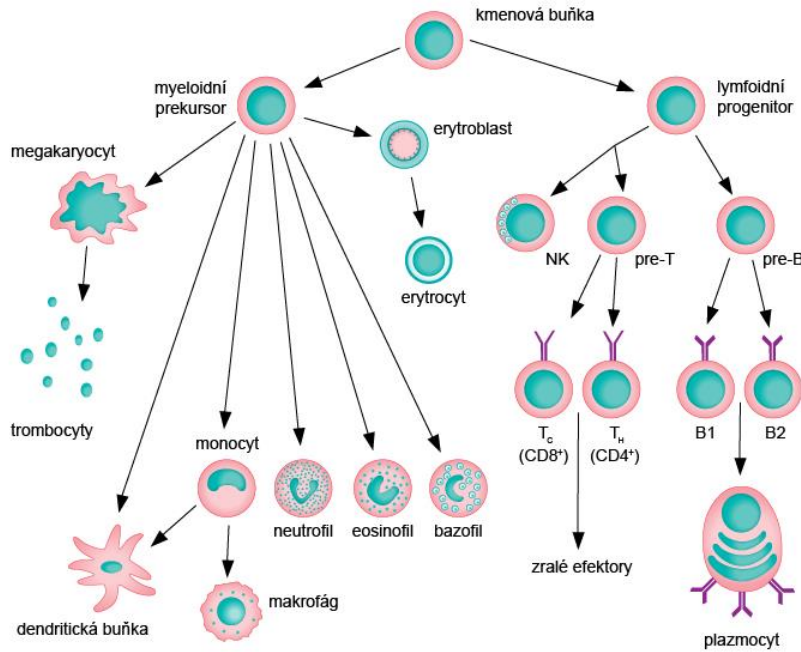
Sekundární lymfoidní orgány a tkáně jsou důležité pro vznik antigenně specifických imunitních reakcí. Zajišťují především lokální imunitu. (2)



Obrázek 1 Schéma rozmístění primárních a sekundárních lymfoidních orgánů v lidském těle. (2)

1. 2. Buňky imunitního systému

Počátek imunitních buněk je v kostní dřeni, kde dochází k diferenciaci z pluripotentních kmenových buněk. Rozdělujeme dvě cesty dělení myeloidní a lymfoidní, jak můžeme vidět na obrázku č. 2.



Obrázek 2 Vývoj krevních elementů z kmenové buňky (3)

Lymfoidní linií vznikají NK buňky, lymfocyty T a B.

B lymfocyty se vyvíjí do stadia plasmatických buněk, cestou vývoje se setkaly s antigenem v lymfoidních orgánech a jsou již schopné produkovat **protilátky**.

Protilátky tvoří bílkoviny (imunoglobuliny), skládají se z těžkých a lehkých řetězců. Právě podle řetězců zařazujeme imunoglobuliny do pěti tříd.

- IgG – Je zastoupeno 80 % z celkových protilátek. Díky své stavbě monomeru může procházet placentou. Uplatňuje se při specifických humorálních reakcích organismu.
- IgM – Dokáže jako jediná protilátka tvořit imunitní odpověď na polysacharidové antigeny. Uplatňuje se při AB0 inkompatibilitě.
- IgA – Důležitá při neutralizaci bakteriálních toxinů a virů. Zabraňuje uchycení bakterie na sliznici
- IgD – nejsou zcela prozkoumané
- IgE – zodpovídají za alergické reakce

U T lymfocytů probíhá vývoj v thymu (brzlíku). Dělí se na.:

- prekurzory pomocných T buněk (Th) značených povrchovým receptorem CD4
 - po setkání se s APC jsou schopné (zralé) produkce cytokinů
- prekurzory cytotoxických T buněk (Tc) s receptorem CD8
 - zralé Tc prekurzory též CTL mají hlavní schopnost cytotoxicky zabít jiné buňky
- prekurzory supresorových T buněk (Ts)
 - produkují cytotoxiny, které se snaží zastavit činnost všech ostatních složek imunity
- prekurzory paměťových T buněk (Tm)
 - po napadení patogenem aktivují specifické cytotoxické buňky
- NK buňky (vývojově podobné T lymfocytům)
 - NK (natural killer) neboli přirození zabijáci způsobují cytolýzu nežádoucích buněk (4)

Právě T lymfocyty hrají důležitou roli na imunologickém rozhraní matky a plodu.

HLA – molekuly (lidské leukocytové antigeny)

Imunitní reakce se aktivují setkáním a rozpoznáním antigenu. Poškozené a cizí antigeny se snaží zničit, ale k vlastním antigenům chová toleranci. Lymfocyty, rozeznávají vlastní antigeny a produkty vlastních histokompatibilních genů. Díky HLA molekulám rozeznají lymfocyty vlastní tkáň od cizí. Tyto molekuly můžeme definovat i jako znaky určitého živočicha, díky kterým dokážeme rozeznat i konkrétního živočicha v jeho druhu. Každý jedinec má na povrchu svých buněk specifické složení antigenu. HLA molekuly umožňují přenos biologických vlastností z rodičovských organismů na dceřiné, dle genetických zákonů. Přenos biologických vlastností nemůže tedy probíhat náhodně. Tento fakt, že každý máme vlastní specifické HLA molekuly a ostatní HLA molekuly v našem těle jsou rozpoznány a usmrceny komplikuje transplantace. Proto se pro účel transplantace vybírá dárce s co nejvíce podobným histokompatibilním antigenovým souborem.

Hlavní histokompatibilní systém člověka HLA – systém (HLA-komplex) je kódován komplexem genů na 6. chromosomu. HLA – komplex obsahuje přes 200 genů, některé z nich jsou funkční (kódují HLA antigeny) a některé nefunkční (pseudogeny).

HLA-I je oblast HLA komplexu, která kóduje HLA-antigeny I třídy. Tyto antigeny se nacházejí na povrchu všech buněk kromě červených krvinek. Oblast HLA-II obsahuje geny kódující HLA-antigeny II. třídy. Vyskytují se na povrchu buněk imunitního systému. Geny oblasti HLA-III kódují některé části komplementového systému. (2)

V těhotenství existují různé mechanismy k zamezení styku HLA antigenů a spuštění negativní imunitní reakce, toto téma je rozvinuté v kapitole 3. funkce trofoblastu.

Myeloidní linií vznikají:

- monocyty – dále se dělí na makrofágy a dendritické buňky
 - důležité buňky prezentující antigen (APC)
- neutrofil, eozinofil a basofil
- megakaryocyty – předstupeň trombocytů

V imunitním systému se také vyskytují folikulární dendritické buňky, které nepocházejí z krvetvorných kmenových buněk, ale jsou velice důležité ke stimulaci B lymfocytů a endoteliálních buněk. (1)

1. 3. Druhy imunitních mechanismů

Imunitní odpověď vyvolávají antigeny na povrchu buněk. Jejich hlavní funkcí je rozpoznání cizorodého antigenu a zahájení obrany organismu pomocí specifické a nespecifické imunity. Právě tento krok rozpoznání a likvidace patogenu není jediný, který se vyskytuje. V některých případech je upřednostňována imunologická tolerance.

1. 3. 1. Nespecifické imunitní mechanismy (vrozené neboli přirozené)

Fungují na systému molekul a buněk, jako první reagují na patogeny cizorodého organismu. Nespecifické mechanismy se dále dělí na.:

- Buněčné – zahrnují NK buňky
- Humorální – obsahuje komplex sérových proteinů, reagují rychle na patogen, ale nemají schopnost imunologické paměti. (4)

1. 3. 1. 1. Mechanické a chemické bariéry

Člověk se během svého života setká s mnoho mikroorganismy, ale většina z nich se nedostane do našeho organismu právě díky fyziologickým bariérám. Chrání nás například:

- kůže
- baktericidní enzym v oční sliznici
- hlen a kyselé prostředí žaludku
- řasinky a hlen v plicích a další (1)

Žena je chráněna proti vaginálnímu zánětu také díky bariérám:

- neporušená sliznice
- malé a velké stydké pysky
- uzávěr ústí děložního hrdla
- fimbrie abdominálního ústí vejcovodu
- dále je zde přítomna fyziologická vaginální mikroflóra (potlačuje množení mikrobů)

Jedná se o prvotní obranné reflexy organismu. Pokud i přes tyto bariéry patogen pronikne do organismu, začne se rozvíjet zánět, který spouští souhru dalších imunitních reakcí. (6)

1. 3. 1. 2. Fagocytóza

Děj, při kterém dochází k rozpoznávání vlastních buněk od cizorodých. Tuto funkci vykonávají granulocyty a makrofágy. K fagocytóze dochází až po opsonizaci¹ cizorodého materiálu. Po propuknutí zánětu granulocyty prostupují cévní stěnou a postupují ve směru chemotaxe². Dále jsou nežádoucí částice pohlceny a odbourány.

Ve fagocytóze se uplatňují také dendritické buňky, jejich hlavním úkolem je rozštěpení pohlcené částice na peptidové fragmenty. Tento materiál (cizorodý antigen) vystavují dalším imunitním buňkám na svém povrchu. Dendritické buňky prostupují do lymfatických uzlin, kde T buňky cizorodé antigeny zaznamenávají, plní roli APC³, a vzniká imunitní odpověď.

Je důležité zmínit, že funkci APC neplní jen T lymfocyty. Tuto funkci mohou vykonávat makrofágy, monocyty, již zmíněné T lymfocyty a dendritické buňky. (4, 5)

¹ označení buňky

² chemicky značená cesta

³ antigen prezentující buňka

1. 3. 1. 3. Dendritické buňky

Dendritické buňky jsou zralé a nezralé. Nezralé buňky jsou nejvíce zastoupeny v kůži, ve sliznicích a v malém množství jsou přítomny ve všech orgánech kromě mozku, varlat a rohovky. Svými výběžky odebírají vzorky potravy či vdechnutých antigenů. Odběr antigenů a předání rozštěpených fragmentů je umožněn díky jejich prostupování mezi krví a lymfou.

Nezralé dendritické buňky pohlcují organismu vlastní buňky, a jejich rozštěpené fragmenty vystavují na povrch. T lymfocyty jsou schopné tyto molekuly rozpoznat a vyhodnotit jako autoantigeny. Dále se jejich činnost utlumí, nebo dochází k jejich přeměně na regulační T lymfocyty, které potlačují imunitní reakci. Nezralé dendritické buňky navozují toleranci vůči vlastním tkáním. Jsou často nalézány na rozhraní matky a plodu. (1, 2)

1. 3. 1. 4. Komplement

Komplement obsahuje přibližně 30 sérových proteinů, mezi nejvýznamnější z nich patří C1 – C9. Dále velmi důležitý protein je C3, který má značící funkci a váže se na patogen. Hlavní funkcí těchto sérových proteinů je spuštění kaskádovité reakce na základě podnětu, která zahrnuje opsonizaci, chemotaxi a osmotickou lyzi. Aktivace komplementu může být spuštěna přímým kontaktem s patogenem nebo klasickou cestou. Vznikem komplexu antigen-protilátka. Aktivace komplementu imunologickou reakcí buněk Th1 v těhotenství může vést k předčasnému porodu nebo potratu⁴ vysvětleno v kapitole 3. (1, 9)

1. 3. 1. 5. NK buňky

NK buňky jsou příkladem přirozené cytotoxicity⁵. V krvi je rozpoznáme podle typických znaků CD16 a CD56. Spontánně zabíjejí antigenně odlišné buňky. Označují se také jako přirození zabíječi. Cílem pro ně jsou nádorové, nebo virem napadené buňky. Zabíjí pomocí cytolytických látek (perforinů a granzymů). Cytotoxické látky se aktivují při kontaktu s cílovou buňkou. NK buňky rozeznávají HLA-antigeny, díky tomu vědí, kterou buňku napadnou a kterou ne. Implantace⁶ vajíčka v děloze je v některé literatuře spojována s podobností nádorového bujení. Může tedy docházet k poruše implantace právě vlivem NK-buněk. Jejich aktivita je zvyšována alfa interferony⁷.

⁴ úmrtí plodu

⁵ schopnost buněk ničit buňky

⁶ uhníždění vajíčka v děloze

⁷ skupina cytokinů uplatňující se v imunitním systému

Interferony jsou látky, které vznikají jako odpověď na napadení buňky virem. Rozlišujeme interferony alfa a beta. Interferony alfa mají vliv na replikaci napadené buňky, tím nedovolí její další dělení. Jak už je zmíněno, ovlivňují NK buňky. Interferony beta se uplatňují ve specifické imunitě. (2, 7, 8)

Aktivace nespecifických mechanismů imunity

Obranné reakce nespecifické imunity spočívají v rozpoznání struktur patogenů. Po přijetí této informace jsou aktivovány fagocyty a komplement, které mikroorganismus zlikvidují. (1)

1. 3. 2. Specifické imunitní mechanismy (získané)

Reagují na specifický podnět po setkání s antigenem. Také se dělí na:

- Buněčné – zprostředkovaná reakce hlavně T lymfocyty
- Humorální – regulují protilátky, uplatňují se hlavně B lymfocyty (1)

1. 3. 2. 1. Buněčná specifická imunita

Je zajišťována T lymfocyty. Jak již bylo zmíněno, diferencují se v kostní dřeni a dozrávají v thymu. Z thymu jsou T-lymfocyty uvolněny, pokud dokáží rozeznat vlastní antigeny a zneškodnit cizí antigeny. Dle lymfoidní linie vývoje buněk zmíněné výše již víme, že existují T lymfocyty T_c, T_h, T_m a T_s. Každý z nich má specifickou funkci. (4)

1. 3. 2. 2. Humorální specifická imunita

Je zajišťována B lymfocyty, které uvolňují protilátky. Při kontaktu receptoru lymfocytu s patogenem dochází k dělení B lymfocytu na jeho klony. Ty poté orientuje do dvou skupin plazmocyty a paměťové B buňky. Plazmocyty mají schopnost vytvářet protilátky, jejich životnost je několik hodin. Naopak paměťové B buňky mají dlouhou životnost, a dokážou specificky reagovat na opakované setkání s antigenem. Rychlost imunitní reakce je vyšší. (2)

Aktivace specifických mechanismu imunity

Imunitní specifická reakce probíhá na základě klonování B lymfocytů, dále se uplatňuje schopnost anticipace⁸. Napadne-li organismus patogen, lymfocyty pomocí svých antigenně specifických receptorů uchytí antigen určitého mikroorganismu. Nastává fáze klonování

⁸ schopnost předpovídat

lymfocytů dané specifity a následné eliminaci patogenu. Díky tomuto mechanismu si dokáží B lymfocyty pamatovat antigen mikroorganismu, a v opakovaném napadení reagují rychleji.

Spolupráce nescifických a specifických imunitních mechanismů

Propojením nescifických a specifických imunitních mechanismů dokáže organismus rozpoznat a bojovat proti patogenům (víry, plísně, mikroorganismy, nitrobuněční parazité). Každý organismus je jedinečný, a je jasné že imunitní reakce bude u každého z nás probíhat odlišně. Setkáme-li se s patogenem, může nastat jeho odstranění, nebo navození tolerance. (1)

V těhotenství hrají důležitou roli právě imunitní mechanismy. Jak probíhá vznik a vývoj nového jedince popisují v další kapitole.

2. Těhotenství

Těhotenství zahrnuje určitý proces v organismu ženy, při kterém dochází k vývoji plodu. Tento děj je primární pro přežití druhu. (7)

2. 1. Ženský reprodukční systém a jeho hormonální ovlivnění

Ženský reprodukční systém

Vývoj ženských pohlavních orgánů probíhá mezi 8. – 12. týdnem nitroděložního těhotenství, oproti mužům bez hormonální regulace. (10) Pohlavní žlázou ženy jsou vaječníky, jejich primární funkce je tvorba vajíček. Vajíčka neboli oocyty se vyvíjí z folikulů, které jsou přítomné v těle dívky již od narození. (1, 7, 11)

Na počátku oogeneze dochází k redukčnímu dělení primordiálních folikulů. Dále pokračuje v pubertě před první ovulací. Ze skupiny folikulů jeden dozrává a vytváří několik vrstev chránících vajíčko. Přibližně 14. den menstruačního cyklu zralý (Graafův) folikul praská a vajíčko je vypuzeno do dutiny břišní.

Vypuzené vajíčko je pomocí fimbrií vtaženo do vejcovodu a po oplození se uhnízdí v děloze. (10) Prasklý folikul po vypuzení vajíčka je naplněn krví a tukem. Funguje jako žláza a produkuje progesteron nezbytný k udržení těhotenství. (4) Pokud nedojde k oplození, je vajíčko vypuzeno a pochvou odchází z těla ven.

Hormonální vliv

Hormonální vliv na menstruaci a následné těhotenství je nezbytný pro správný vývoj plodu. Dozrávání folikulů je ovlivňováno GnRh⁹ jeho účinky dále působí na FSH¹⁰ a LH¹¹. Dále lidský choriový gonadotropin (hCG) stimuluje žluté tělísko, které produkuje estrogény a progesteron. (4, 7, 10)

2. 2. Průběh těhotenství

Těhotenství hluboce zasahuje do mateřského organismu. Připravuje tělo na vývoj plodu a porod. Gravidita se rozděluje na období zvané trimestry:

⁹ stimulující gonadotropin

¹⁰ folikuly stimulující hormon

¹¹ luteinizační hormon

2. 2. 1. První trimestr – Začíná oplozením a trvá 12. týdnů

(12)

Oplození

Počátkem těhotenství se rozumí splynutí vajíčka se spermií, ke kterému dochází ve vejcovodu. Oplozením vajíčka vzniká zygota, která se dále dělí. Postupně se tvoří, útvar o šestnácti buňkách tzv. morula. Dalším krokem je transport vajíčka do dělohy. Děložní sliznice je prokrvená a připravená na uchycení vajíčka. (3) Zanoření vajíčka do sliznice probíhá šestý den po oplození. Po této fázi dochází k uhníždění a rozdělení vajíčka na tři vrstvy buněk, které jsou budoucí tkání pro vývoj plodu. (10)

Období po oplození – do 12. týdne těhotenství

Vajíčko je zahnížděné v děložní sliznici a pomocí choriových klků je vyživováno. Z vnější buněčné vrstvy se začíná vyvíjet placenta. Přibližně v 3. týdnu vznikají krevní buňky a buňky pro budoucí srdce. Další týden srdce již pracuje a plod má vyvinutý amniotický vak.

Do osmého týdne těhotenství se formuje především páteř, tvář, plíce, končetiny a vyvíjí se velké klouby. V desátém týdnu má plod plně vyvinutou pupeční šňůru. Hlava je větší v porovnání s celým tělem a na končetinách jsou již oddělené prsty a palec. Oběhový systém přečerpává krev, začíná se tvořit reprodukční systém. V tomto období měří plod přibližně 5 cm. Mezi 11. a 12. týdnem se u plodu vyvíjí oční víčka, začíná vývoj svalů a vnějších pohlavních orgánů. Objem tekutiny v amniotickém vaku narůstá. Ve 12. týdnu jsou vytvořeny téměř všechny vnitřní orgány. Do 12. týdne je období největší citlivosti, z imunologického hlediska může nastat komplikace např. neúspěšná implantace. (12, 13, 19)

2. 2. 2. Druhý trimestr – od 12. týdne do 28. týdne

Ve druhém trimestru pokračuje vývoj končetin a klouby se mohou hýbat. Zmenšují se bříska prstů a začínají se vyvíjet nehtová lůžka. Po 14. týdnu je plně vytvořená placenta a plod váží přibližně 135 gramů. Ledviny začínají produkovat zředěnou moč přibližně v 16. týdnu. Matka vnímá pohyby plodu, rychle se vyvíjejí svaly a na hlavě začínají růst vlasy. Od 24. týdne jsou svaly zcela utvořené, placenta nepřetržitě roste. Plod ještě není schopen existovat nezávisle na matce. Ve 28. týdnu je plod schopen života, ale má jen 5% šanci na přežití. Plod je pokryt mázkem a měří přibližně 37 cm. (12, 13)

2. 2. 3. Třetí trimestr – od 28 týdne do porodu

V období třetího trimestru se formuje hlavička do konečné podoby. Tělo pokrývá větší množství mázku (vernixu), který chrání plod před plodovou vodou. Velikost plodu ve 32. týdnu je přibližně 43 cm. Tělo je ještě hubené, zatím se nevytvořil podkožní tuk. Od 36. týdne se plod obrací hlavou dolů. Plíce jsou plně vyvinuty, šance na přežití předčasně narozeného dítěte se zvyšuje až na 90 %. V posledním týdnu mizí jemné ochlupení a zvyšuje se množství vernixu. Plod měří přibližně 50 cm. (12, 13)

2. 2. 4. Porod

Porod přichází kolem 40. týdne, vyvolaný distenzí neboli rozpětím dělohy. Tento děj je hormonálně ovlivněný. Klesá produkce progesteronu, a naopak stoupá produkce estrogenu, zároveň se zvyšuje citlivost oxytocin, který vyvolává děložní stahy. Děložní kontrakce jsou neovlivnitelné vůlí, přicházejí ve zkracujících se intervalech nabývajících na intenzitě. Pomocí kontrakcí se otevírají porodní cesty plod je posouván z dělohy přes děložní hrdlo (cervix) do pochvy a dále mimo matčino tělo. Oddělením pupečnicku se novorozenec stává samostatným jedincem. (4)

Pokud nastane porod před 37. týdnem těhotenství nazýváme ho předčasným. U klasického porodu v termínu, ale zvláště u předčasného porodu se objevují rizika pro matku i plod více v kapitole 4. (14)

2. 3. Patologické těhotenství

Patologické těhotenství bývá označováno jako rizikové, nebezpečí je vystaven plod i matka. Některé patologické stavy jsou způsobeny samotnou těhotnou. Proto je důležité včas začít prenatální péči. Prenatální vyšetření identifikuje míru rizika.

Patologické stavy můžeme rozlišit na stavy před těhotenstvím a stavy, které vznikají v průběhu těhotenství. U čtvrtiny až jedné třetiny těhotných dochází k výskytu patologických faktorů. Ale pouze u 20-30 % těchto těhotných dojde k patologickému průběhu těhotenství. (14, 15)

2. 3. 1. Patologické stavy před těhotenstvím

Zahrnují stavy vniklé před těhotenstvím, s kterými žena do těhotenství vstupuje. Např.:

- hypertenze, *diabetes mellitus*, genetická onemocnění, srdeční onemocnění, neurologická onemocnění, poruchy produkce některých hormonů, vývojové vady dělohy a další. (14)

Diabetes mellitus v těhotenství je spojen z 90 % s před těhotenským výskytem diabetu. Těhotná je podrobována OGTT¹² testu a je více sledována. Ve většině případu je nasazena dieta a léčba. Právě diabetes v těhotenství zvyšuje riziko vzniku předčasného porodu a dalších komplikací těhotenství. (14, 15)

Před těhotenská hypertenze¹³ je označována jako rizikový faktor pro vznik těhotenstvím indukované hypertenze. Následně tedy souvisí se vznikem preeklampsie. Dále je spojována s možným výskytem intrauterinní růstové retardace plodu. (14)

2. 3. 2. Patologické stavy vzniklé v průběhu těhotenství

K projevům dochází během těhotenství. Zahrnuje stavy: - krvácení v časně i pozdní graviditě, předčasný odtok plodové vody, předčasný porod, Rh izoimunizace, těhotenská toxikóza, vícečetná gravidita, vrozené vývojové vady, infekční onemocnění matky HIV, HPV, CMP, hepatitida a další. Tyto patologické faktory mají velký vliv na průběh těhotenství. Patologické stavy můžou ovlivňovat doposud fyziologické těhotenství. (14)

Těhotenstvím indukovaná hypertenze (PIH) a preeklampsie

Před těhotenská hypertenze souvisí s hypertenzí v těhotenství. Pokud se odhalí další příznaky jako proteinurie¹⁴ nebo generalizovaný otok, označujeme tento stav jako preeklampsii. Včasné odhalené preeklampsie umožňuje zařadit rodičku do skupiny s intenzivním monitorováním a následným podáváním kyseliny acetylsalicylové. Neléčená preeklampsie je závažný stav vedoucí k patologicky probíhajícímu těhotenství. (14, 16)

Krvácení v časně a pozdní graviditě

Krvácení v rané fázi těhotenství může být způsobeno samovolným potratem, nebo mimoděložním těhotenstvím. Spontánní potrat je ve většině případů způsoben abnormálním vývojem plodu. Krvácení po 20. týdnu těhotenství často způsobuje předčasné odloučení placenty nebo vznik placenty praevia. Placenta praevia je včestné lůžko uložené v dolní části dělohy. Léčba spočívá v udržení těhotenství alespoň do 34. týdne těhotenství. (14, 15) Krvácení

¹² orální glukozový toleranční test

¹³ zvýšený krevní tlak

¹⁴ zvýšená přítomnost bílkovin v moči

může být způsobeno mikrobiálním zánětem, tento stav se označuje jako rizikový a narušuje fyziologický průběh těhotenství. (14)

Mikrobiální infekce

Osídlení pochvy patogenní mikroflórou, může souviset s případnými komplikacemi. Včasná diagnostika a léčba riziko snižuje. Ale ve většině případů probíhá bakteriální vaginóza bezpříznakově a je jedním ze spouštěčů předčasného porodu. (17) Problematika bakteriální infekce bude více popsána v kapitole předčasný porod.

Správný průběh těhotenství je označován jako rovnováha maternofetálního rozhraní. Jak funguje tolerance matka – plod je vysvětleno v následující kapitole.

3. Toleranční imunitní mechanismy

Imunologická tolerance

Základní funkce našeho organismu zahrnují tři dráhy, nervovou, hormonální a imunitní. Správnou kooperací těchto drah docílíme homeostázy organismu. Imunitní systém je dynamický děj, který má schopnost paměti, obrany a také tolerance. Schopnost obrany organismu a následná eliminace patogenu, nemusí být v každé situaci prospěšná. Můžeme si přestavit, jak bude přirozeně reagovat naše tělo proti transplantátu. Geneticky odlišnou tkáň bude chtít co nejrychleji odhojit. V organismu našťestí fungují mechanismy, které zabraňují odhojovat antigenně odlišný plod.

Správné fungování imunologické tolerance umožňuje vývoj semialogenního¹⁵ plodu, i přes matčin imunitní systém, který je schopen dále vykonávat obranu proti cizím antigenům. Důležitou ochrannou funkci vykonává také trofoblast a plodové obaly, které do jisté míry zamezují styku matky a plodu.

Imunologickou toleranci může definovat právě vývoj plodu od geneticky odlišného otce (semialogenní transplantát) v těle matky. Na procesu tolerance se uplatňují více různým imunitních a anatomických vlivů.

Souhrou specifické (ovlivňuje přirozenou imunitu) a nespecifické imunity (prezentují antigeny buňkám specifické imunity) vzniká imunitní reakce. V systému imunologické tolerance se budou uplatňovat nejvíce buňky specifické imunity (T lymfocyty). Nejvíce nás bude zajímat podskupina Th lymfocytů. (19)

Th lymfocyty

Jinak nazývané jako pomocné lymfocyty jsou klíčové v produkci cytokinů. Díky této vlastnosti je můžeme rozřadit do subpopulací **Th1**, **Th2**, **Th3**, **T_{reg}** a další.

Th1 buňky regulují, ale hlavně se podílí na zánětlivých reakcích. Označují se jako prozánětlivé buňky. Jsou schopné ničit intracelulární bakterie, ale i buňky některých nádorů. Tyto reakce probíhají na základě cytotoxicity díky cytokinům IL-2, IL-17, INF- γ , INF- α a lymfotoxinu. (2)

Je prokázáno, že ženy s opakovanými potraty, retardací plodu a předčasnými porody mají vyšší koncentraci Th1. (20)

¹⁵ obsahující otcovy antigeny

Th2 buňky pomocné v aktivaci B lymfocytů, a jejich následné produkci protilátek. Produkují interleukiny IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 a IL-13. Interleukin IL-4 a IL-10 jsou v těhotenství zvýšené. Dále snižují vývoj Th1 buněk a podporují vývoj Th2 buněk. Tento děj je jeden z nejdůležitějších v imunoregulaci.

Th3 buňky se uplatňují v procesu regenerace tkáně a spolupráce s B lymfocyty. Dále jsou schopné produkovat TGF- β ¹⁶. (2)

3. 1. Mechanismy imunologické tolerance

Imunologické děje zajišťující toleranci mezi matkou a plodem. Jejich selháním nastávají patologické stavy v těhotenství.

3. 1. 1. Klonální delece

Klonální delece zajišťuje zničení buněčných klonů, které by reagovali s vlastními antigeny (HLA). Tento proces zajišťuje eliminaci autoreaktivních buněčných klonů. Je důležité zdůraznit, že vdechnuté nebo požitá antigeny (exogenní) se mohou dostat do thymu a tím ovlivnit vývoj specifických reaktivních klonů T lymfocytů. Můžeme tedy předpokládat, že protilátky plodu se mohou také dostat do thymu a ovlivňovat vývoj T lymfocytů.

Proto je nutné, aby se uplatňovaly i jiné imunitní mechanismy, které budou přispívat k imunologické toleranci.

3. 1. 2. Buněčná anergie

Buněčná anergie napomáhá k toleranci vlastních složek organismu. Pod tímto pojmem si můžeme představit buňku, které má částečně tlumené funkce. Přesněji lymfocyt, který neumí reagovat na specifický antigen, ale komunikuje s růstovými faktory. Tento stav vzniká při kontaktu buňky a antigenu, který je prezentovaný na buňce se specifickým receptorem (BCR, TCR). Chybí mu tedy kostimulační¹⁷ signál. Anergní T lymfocyt nebude reagovat s antigenem, který vyvolal jeho anergii.

Můžeme tedy předpokládat, že anergní buňky budou vznikat na fetomaternálním rozhraní, kde antigeny plodu budou vychytávat buňky, které nemají kostimulační signál. (19, 20, 21)

¹⁶ transformující růstový faktor- β

¹⁷ signál zprostředkovaný APC buňkami

Studie ukázala zvýšenou koncentraci dendritických buněk na fetomaternálním rozhraní. Dendritické buňky prezentují antigen a tím zprostředkovávají imunitní odpověď. Naopak nezralé dendritické buňky mají tuto funkci sniženu. Právě tyto buňky jsou nacházeny na hranici tkáně matky a plodu. Jsou klíčovými buňkami v regulaci prozánětlivých imunitních reakcí. (19, 36)

3. 1. 3. Role supresorových a regulačních T buněk

Imunitní tolerance plodu je zajišťována také aktivní imunizací pomocí supresorových a regulačních T buněk. Uplatňují se díky své schopnosti tlumit imunologickou reakci jiných imunitních buněk. Supresorové T buňky utlumují reaktivitu jiných buněk a umožňují toleranci geneticky rozdílného transplantátu. Tato tolerance je uplatňována i ve vztahu matky a plodu.

Bylo zjištěno, že existuje populace T_{reg} buněk, které podobně ovlivňují reaktivitu jiných imunitních buněk. Dále jsou popsány indukované T_{reg} , které existují až po setkání s antigenem a poté tlumí specifické imunitní reakce. T_{reg} buňky exprimují CD4 molekuly, exprimují CD25 znak a také obsahují transkripční faktor FoxP3.

V imunitní toleranci se uplatňují dále buňky T lymfocytů jejich subpopulace CD8, populace NK buněk a regulační B lymfocyty. (19)

3. 1. 4. Další imunoregulační molekuly

Popisuje se řada cytokinů a imunoregulačních molekul, které se podílejí na imunologické toleranci.

Molekula TGF- β produkovaná Th3 buňky potlačuje reakce Th1 buněk. Tento růstový faktor je produkován některými buňkami včetně buněk plodu. TGF- β jsou měřitelné v plodové vodě. (19, 20)

Interleukin 10 je cytokin produkováný T buňkami, potlačuje cytotoxicitu Th1 buněk a aktivitu NK buněk. Dále stimuluje produkci hCG s následnou zvýšenou produkcí progesteronu. IL-10 ve spolupráci s IL-4, které jsou v těhotenství zvýšené, posouvají rovnováhu ve prospěch Th2 imunitní odpovědi na úkor Th1 imunitní odpovědi. (20)

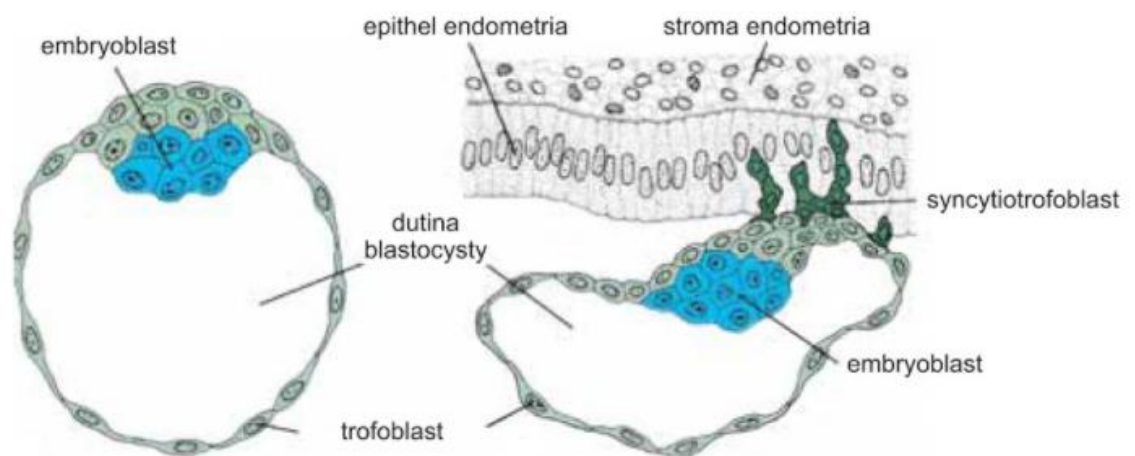
Produkce cytokinu Th2 buněk vede k fyziologickému průběhu těhotenství. Zatímco produkce zánětlivých cytokinů Th1 buněk a aktivace komplementu vede k předčasnému porodu nebo potratu.

Molekuly (MHC) hlavního histokompatibilního systému převážně HLA-G jsou důležité pro toleranci plodu. Koncentrace HLA-G v plazmě souvisí se zvýšenou koncentrací IL-10 a supresorových buněk, které podporují přežívání plodu. Díky interakci HLA-G se svými receptory je trofoblast chráněn pře cytolýzou. (22)

Je tedy zřejmé, že ve fyziologicky probíhajícím těhotenství se budou uplatňovat molekuly HLA-G, TGF- β společně s IL-10. Další velmi důležitou funkci zastává trofoblast, který je na rozhraní matky a plodu.

3. 1. 5. Funkce trofoblastu

Placenta je tvořena mateřskou a fetální tkání. Trofoblast tvoří vrstva syncytiotrofoblastu, která vzniká spojením buněk cytotrofoblastu. Vnější vrstva vilózního stromu¹⁸ vzniká spojením několika jednojaderných cytotrofoblastu do podoby mnohojaderného syncytiotrofoblastu. Právě tato vrstva zajišťuje bariéru omezující transport látek přes placentu. Vnitřní část placenty je tedy tvořená choriovými klky, které přichází do styku s matčinou krví. Přesněji kyslík a živiny prostupují z mateřské krve přes trofoblastovou vrstvu choriových klků, a díky pupeční žíle vstupují do krevního oběhu plodu. (23)



Obrázek 3 Schematické znázornění lidské blastocysty (vlevo) zachycené v děložní dutině přibližně čtyři a půl dne po oplození. Můžeme vidět erytroblast, trofoblast a dutinu blastocysty. (vpravo) Schematické znázornění blastocysty 6.den vývoje: Buňky trofoblastu na embryonálním pólu blastocysty proliferují, tvoří syncytium, které proniká do endometria. (13)

¹⁸ část choriových klků

Reprodukční imunologie objevila proces, kdy je potlačován zánět, aby nedocházelo k odmítnutí plodu, který je zprostředkován právě trofoblastem. Některé faktory trofoblastu regulují mateřské imunitní buňky na sliznici dělohy i mimo dělohu.

Během těhotenství jsou trofoblasty a membrány chránící plod v přímém kontaktu s imunitními buňkami děložní sliznice. Na maternofetálním rozhraní jsou přítomné makrofágy a NK buňky. K udržení tolerance přispívají imunitní mechanismy matky, ale i plodu.

Cévní remodelace¹⁹

Trofoblast podporuje cévní remodelaci ve prospěch pozitivní feromaternální imunitní reakce. Trofoblast vylučuje mikročástice zvané exosomy, které dokáží stimulovat proliferaci T_{reg} . Exosomy mají důležitou funkci, prezentují proteiny (ULBP²⁰), které se vážou na aktivační receptor NK buněk. Touto vazbou zajišťují potlačení cytolyzy NK buněk matky. Exosomy také prezentují cytotoxin FASL, který přispívá k apoptóze periferně aktivovaných mateřských lymfocytů. Extravilózní trofoblast napadá děložní spinální tepny a nahrazuje endotelium²¹, napomáhá cévní remodelaci, která je důležitá pro dostatečný přívod krve do plodu. Po navázání receptoru na NK buňky dochází k inhibici cytolytických účinků a následné stimulace růstových faktorů. Tento proces usnadňuje remodelaci spinální tepny a invazi trofoblastů. (24)

HLA antigeny, jak již bylo zmíněno rozeznávají vlastní tkáň od cizí. Je tedy třeba zamezit styku HLA antigenů matky s HLA antigeny plodu.

Omezení styku s HLA antigeny

Syncytiotrofoblast je v přímém kontaktu s krví matky, ale na svém povrchu nemá HLA antigeny. HLA antigeny mají vliv na spuštění cytotoxických T lymfocytů. Naopak buňky extravilózního trofoblastu mají na povrchu ochranné molekuly HLA E a G, které se vážou na inhibiční molekuly NK buněk. Tím brání cytotoxické aktivitě ve sliznici dělohy. Skutečnost, že nejsou HLA antigeny přítomné na přímém rozhraní matky a plodu je velice podstatná v udržení imunitní tolerance. (20)

Produkce vazoaktivního intestinálního peptidu

V trofoblastech také dochází k expresi **VIP**, tento neuropeptid se podílí na uvolňování hladkého svalstva a vazodilataci dělohy. Podobně jako progesteron podporuje

¹⁹ opětovné tvarování

²⁰ protein vážící se na aktivační receptory NK buněk

²¹ výstelka krevních a lymfatických cév

imunitní dráhu Th2 pomocí stimulace IL10. Dále ovlivňuje dendritické buňky, které aktivují T_{reg} a zároveň podporuje inhibici CD4 odpovědi. VIP zvyšuje TGF-β, který přispívá k potlačení Th1 reakce. (24)

Hormonální vliv na toleranci plodu

Zmiňovaný trofoblast má také vliv na produkci hCG, zamezuje zaniknutí žlutého tělíska a potupným stadiem těhotenství ho přeměňuje na žluté tělísko gravidních *corpus luteum graviditatis*. Tělísko udržuje vysokou hladinu progesteronu cirkulujícího v oběhu matky. Vyšší hladina progesteronu je důležitá pro udržení těhotenství. Progesteron je uvolňován při ovulaci, připravuje sliznici dělohy k uhníždění vajíčka. U progesteronu se uplatňuje imunomodulační účinek, tlumí aktivitu makrofágů a přispívá k Th2 imunitní odpovědi. Th2 lymfocyty produkují cytokiny, které potlačují cytotoxický účinek Th1 lymfocytů. Tyto cytotoxiny potlačují aktivitu NK buněk a stimulují produkci hCG v trofoblastu. Tím udržují zvýšenou sekreci progesteronu. (20)

Je prokázáno, že zvýšené hladiny estrogenu mají imunosupresivní²² účinky. (19)

3. 2. Komplikace

Mechanismy přispívající ke správnému fungování imunitní tolerance mezi matkou a plodem mohou selhávat. Nejčastějšími komplikacemi jsou opakované potraty nebo poruchy plodnosti. Z imunologického hlediska je špatně rozlišitelné, jestli se jedná o primární sterilitu nebo potrat na základě kontaktu mateřských tkání a trofoblastu. U opakovaných potratů a předčasných porodu se musí brát v potaz imunologické příčiny.

Neúspěšná implantace

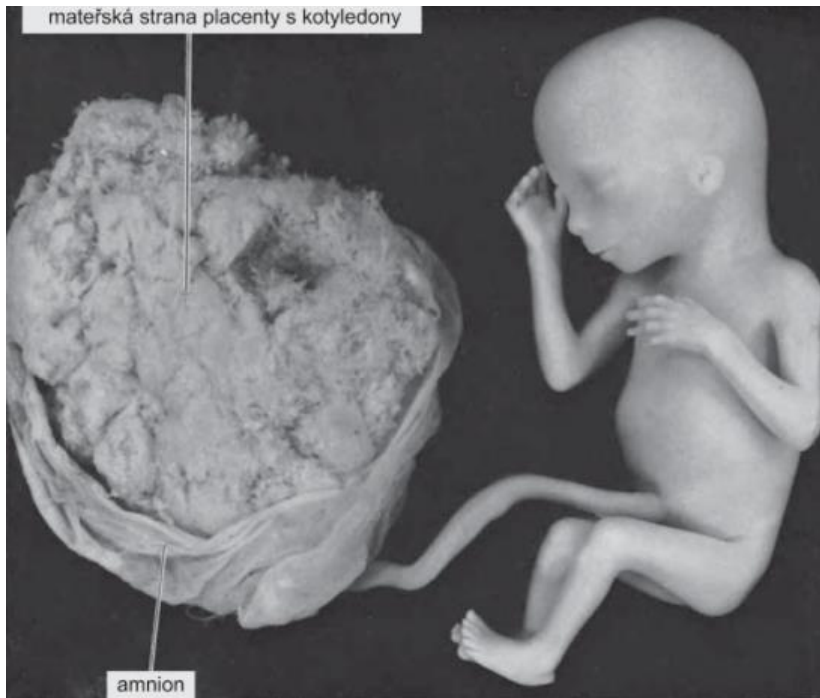
Nejčastější příčinou neúspěšné implantace, která je imunologicky podmíněná, je selhání zprostředkované imunitní reakce v místě implantace. Příčinou může být nekompatibilita mezi HLA-G alelou mateřskými NK buňkami, zvýšená hladina prozánětlivých faktorů v děloze, zvýšené reakce proti trofoblastu, autoimunitní reakce ženy na vlastní děložní slizniční tkáň nebo nízká hladina progesteronu a estradiolu.

Poruchy vývoje a funkce placenty

²² mezení či blokace imunitní odpovědi

Placenta plní několik funkcí, transportuje cukry, aminokyseliny, fetální erytrocyty a dále produkuje hCG, estrogeny, gestageny, ale uplatňuje se i funkce imunologická.

Placenta je krytá amniem, pod kterým jsou cévní pleteně, dále obsahuje na mateřské části kotyledony s cévním větvením vedoucí do intervilózního ²³prostoru. Kotyledony jsou zobrazené na obrázku č. 4.



Obrázek 4 Vyobrazení placenty, amnionu a fětu stáří 18 týdnů (13)

Proces utváření placenty a invaze trofoblastu můžou být srovnávány s nádorovou invazí s rozdílem, že těhotenství je hormonálně a imunologicky regulováno. Nedochozí-li k hormonální a imunitní regulaci, placenta může patologicky reagovat vrůstáním do dělohy. Těhotenství a porod jsou negativně ovlivněné.

Další komplikací, která se může vyskytovat je velmi rychlý a neovlivnitelný růst trofoblastu, které má za důsledek onkologické onemocnění (choriokarcinom). Neadekvátní invaze trofoblastu může dále způsobovat preeklampsii a abrupci²⁴ placenty. (19)

Preeklampsie

Onemocnění charakterizované cévní nedostatečností. V České republice se vyskytuje u 1-2 % těhotenství. (19) V první fázi dochází k nedostatečnému vrůstání do děložní sliznice

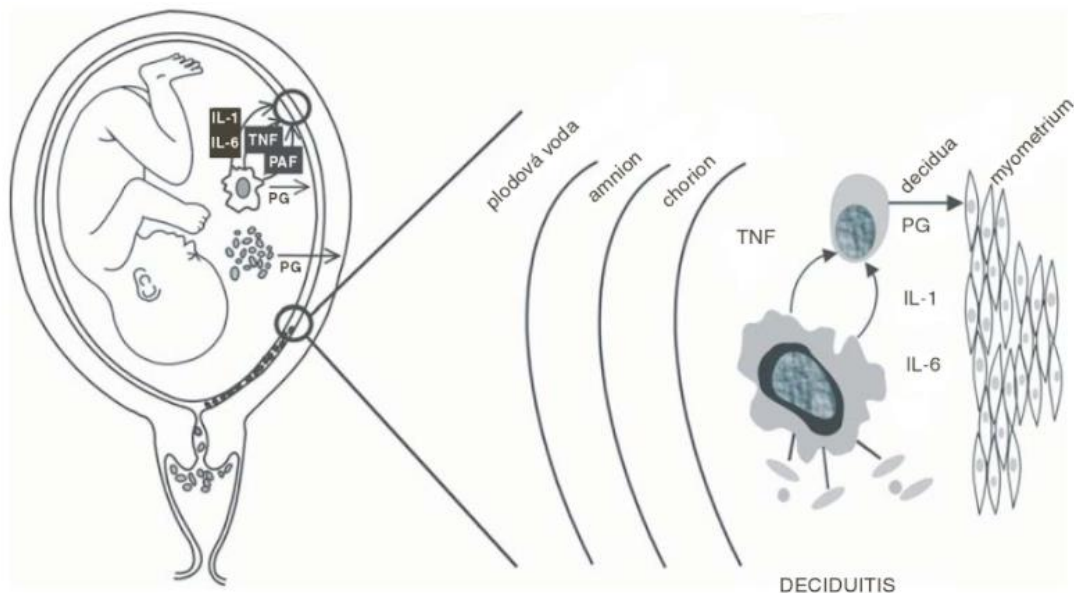
²³ meziklčkový

²⁴ předčasné odloučení placenty

způsobené nedostatečnou funkcí neutrofilů a jejich interakcí s T lymfocyty. Tento proces způsobuje sníženou perfúzi mezi matkou a plodem a narušuje vývoj placenty. Ve druhé fázi nedokrvená placenta (ischemická placenta) poškozují plod toxickými látkami a matku regulačními faktory. Uteroplacentární ischemie vede k poškození vaskulárního epitelu a k aktivaci hemokoagulačního systému. Následkem může být orgánová vaskulopatie²⁵ a systémová endotelová dysfunkce. (14) Z imunologického hlediska za preeklampsii zodpovídá porucha tolerance mezi matkou a plodem. Těsným tkáňovým kontaktem dochází k rozpoznání genů na trofoblastu pomocí NK buněk trofoblastu, které ovlivňují přestavbu spinálních arterií pomocí $\text{INF-}\gamma$. Hodnoty právě $\text{INF-}\gamma$ jsou zvýšené u gravidit s preeklampsii. Dále můžeme u této gravidity sledovat přítomnost interleukinů IL-6, IL-15, IL-18 a IL-23 v prvním trimestru těhotenství. Preeklampsie je velice závažné onemocnění, které je nutné sledovat odborníky. (19, 35)

Infekce dělohy a chorioamniotida

Infekce je vyvolána mikroorganismy, které pronikají z pochvy a cervixu do dutiny děložní. Způsobují zánět děložní sliznice a chorioamniotidu. Chorioamniotida může pokračovat v infekci plodové vody až do stádia fetální sepse.



Obrázek 5 Schéma průniku mikroorganismů do plodového vejce (14)

Na přítomnost bakterií reagují makrofágy produkcí IL-1, IL-2 a TNF. Právě tyto molekuly způsobují zánětlivé reakce a přispívají k předčasné děložní činnosti a porodu. IL-1

²⁵ onemocnění cév

byl prokázán v placentě právě u žen s chorioamniotidou. IL-1 a TNF mají podobné vlastnosti a působí na sebe navzájem jako synergisté. Zvyšují produkci prostaglandinů²⁶. Za přítomnosti bakteriálních produktů vzniká IL-1, IL-6 a TNF. IL-6 dále spouští tvorbu CRP (C reaktivní protein). Do reakce vstupují NK buňky, T lymfocyty a B lymfocyty, které produkují protilátky.

Je dokázané, že IL-6 se ve zvýšené koncentraci prokazuje u žen s intraamniální²⁷ infekcí nebo u žen s předčasným porodem. Specificky můžeme prokázat mikrobiální zánět díky přítomnosti IL-6. Na předčasném porodu vyvolaném zánětlivou odpovědí se podílí cytokiny tlumivé a aktivující. K aktivujícím se řadí sTfR, kolony stimulující faktor a IL-8. Mezi tlumivé patří IL-1, TGF- β , IL-10 a PAF.

Stimulace prostaglandinů může být pomocí IL-1, TNF ale i díky bakteriální fosfolipáze A2 a C. V tkáni je běžně přítomná cyklooxygenáza COX-1, ale při zánětu je produkována COX-2, která rovněž přispívá k tvorbě prostaglandinu. Prostaglandiny jsou snižovány enzymem PGDH²⁸ tvořením v trofoblastu, který může být při zánětu vyčerpán. Dále ovlivňuje hladinu prostaglandinu kortizol, který snižuje PGDH a zvyšuje COX-2. Prostaglandiny mají vliv na aktivaci děložní činnosti, ale také ovlivňují zkracování a dilataci děložního čípku. (14, 20) Zmíněné komplikace jako je zvýšená produkce prostaglandinů, chorioamniotida, preeklampsie úzce souvisí s předčasným porodem. Problematiku předčasného porodu objasním v další kapitole.

²⁶ látky podobné hormonům ovlivňující děložní činnost

²⁷ uvnitř amnia

²⁸ 15 - hydroxiprostaglandin dehydrogenáza

4. Předčasný porod a jeho rizika pro matku a plod

Předčasný porod můžeme definovat jako porod, který nastal před 37. týdnem těhotenství, přesněji dříve než, uplynulo 259 dní od posledního menstruačního cyklu. Hranici životaschopnosti plodu stanovila Česká neonatologická společnost nad 24. týden těhotenství. Tato hranice není celosvětově definovaná. Plod narozený po 24. týdnu těhotenství, je na hranici životaschopnosti. Velice záleží na dosaženém vývoji plodu. Rozvoj neonatologie²⁹ může hranici 24. týdnu dále snižovat, dle úrovně péče, která může být poskytnuta. Pokud se neví gestační stáří plodu, můžeme předčasné porody definovat hmotností plodu a to rozmezím 500 – 2500 gramů. Pokud plod s hmotností nižší než 500 g, po porodu vykazuje známky životaschopnosti alespoň 24 hodin, ukončené těhotenství může být definováno jako předčasný porod. (26)

Výskyt předčasných porodů v České republice se pohybuje v rozmezí 7-8 %. (17) V rozvojových zemích je výskyt přibližně 10 %. Předčasný porod je příčinou až 85 % novorozeneckých úmrtí.

Předčasně narozené novorozence členíme do kategorií dle váhy a s ní úzce související úrovní vývoje. Dělíme je do čtyř skupin.

- novorozenec neuvěřitelně nízké porodní hmotnosti (499 g a méně)
- novorozenec extrémně nízké porodní hmotnosti (999-500 g)
- novorozenec velmi nízké porodní hmotnosti (1499-1000 g)
- novorozenec nízké porodní hmotnosti (2499-1500 g)

(26)

Předčasný porod musí být posouzený z hlediska několika faktorů. Důležitý je gestační věk plodu, poloha plodu, zda se jedná o mnohočetné těhotenství, zda je přítomný zánět, zdravotní stav plodu, popřípadě jaká byla podávaná léčba a další. Na základě těchto údajů porodník rozhodne, zda je možné vést porod vaginální cestou nebo jestli přistoupí k možnosti císařského řezu. Každý porod je individuální. (14)

Na předčasném porodu se podílí několik příčin. Můžeme na něj tedy pohlížet jako na syndrom. Jedná se vlastně o stav, který je způsoben více faktory. Stejně jako u klasického

²⁹ obor specializující se na péči o novorozence

porodu se u předčasného porodu dostavuje v termínu kontraktilita dělohy, zrání děložního hrdla a prasknutí plodových obalů. K předčasnému spuštění této kaskády reakcí přispívají tyto rizika.

4. 1. Rizika vedoucí k předčasnému porodu

Předčasný porod je ovlivněn řadou příčin například: - mikrobiální zánět, hemoragie a cévní onemocnění, poruchy děložního hrdla, narušení imunologické tolerance matka – plod, pokles produkce progesteronu, mnohočetná těhotenství, alergie, nadměrné rozpětí dělohy, stres a další. (17, 27)

4. 1. 1. Mikrobiální zánět a infekce

Infekce je jednou z nejčastějších příčin předčasného porodu, avšak výzkum ukazuje, že infekce není jediný spouštěč předčasného porodu.

Vaginální mikroflóra je v těhotenství regulována několika vlivy, hormonální, vliv pH, hladinou glykogenů a prokrvením poševních stěn. Tyto vlivy ochraňují ženu před patogeny. Často dochází k ovlivnění mikroflóry sexuálním kontaktem nebo antibiotiky. Mikrobiální infekce způsobují, jak mikroorganismy sexuálně přenosných nemocí (*Neiseria gonorrhoe* - kapavka, *Treponema pallidum* – syfilis), tak mikroorganismy patologicky vyskytující se ve vagíně. Bylo zjištěno, že v těhotenství se nejvíce vyskytují mykoplazmata, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* a beta hemolytické streptokoky. *Ureaplasma urealyticum* může způsobovat závažnou zánětlivou odpověď plodu. (14, 27, 28)

Polovina žen trpící bakteriální vaginózou nemá žádné příznaky. Mikroorganismy se mohou dostat do plodového vejce a spustit imunitní reakci. Ve většině včasně odhalených případů se bakteriální vaginóza vyléčí bez infekce plodových obalů. Nejvíce jsou ohrožené ženy s dilatací³⁰ děložního hrdla nad 2 cm, u nich lze očekávat přítomnost mikrobiálních agens v plodové vodě. Bezpříznakové infekce (např. chorioamniotida) mohou být odhaleny až předčasným odtokem plodové vody s následkem předčasného porodu. Vysvětleno z hlediska imunologie v kapitole 2.4.3.4. (14)

Z klinického hlediska můžeme prokázat mikrobiální infekci pomocí odběru plodové vody a následné analýzy. Prokázáním zánětlivých markeru IL-6 a MMP-8 můžeme mluvit o infekci. Bohužel ale nevíme, jestli se jedná o zánět, který by mohl vést k předčasnému porodu nebo současné probíhající zánět jiné příčiny. Technikou kultivací se nedají zachytit všechny

³⁰ roztažení

mikroorganismy. Využívají se i jiné metody průkazu jako PCR³¹ založené na průkazu antigenů daného mikroorganismu.

Nitroděložní infekce může být přítomná v plodové vodě, přestože jí neprokáže žádná technika. Je prokázáno, že mikroorganismy osidlují choriodeciduální prostor i bez kontaminace plodové vody. Četnost infekce choriodeciduálního prostoru je vyšší než infekce v plodové vodě. V obou případech se zvyšuje riziko fetální zánětlivé odpovědi. Pro stanovení fetální zánětlivé odpovědi se užívá určení koncentrace IL-6, zvýšená koncentrace neutrofilních granulocytů a hodnota C reaktivního proteinu. (28)

4. 1. 2. Hemoragie a cévní onemocnění

Hemoragie a cévní onemocnění jsou často způsobované vaginálním krvácením. Dochází tak ke spuštění srážlivých kaskád, které jsou negativně ovlivňovány a mohou vést k trombofilii³². Při trombofilních stavech se zvyšuje koagulační aktivita. Zvyšuje se generace trombinu. Tento stav může vést k cévnímu placentárnímu mikrotrombu, k ischemii³³ plodu, oxidativnímu stresu ale i naopak k deciduální³⁴ hemoragii a následnému předčasnému odloučení placenty. U žen s předčasným porodem bylo zpětně pozorováno patologické formování děložní spinální tepny (pozorované léze na choriových klkách s nedostatečnou perfúzí), tento rys obvykle bývá spojen s preklampsií. Nadměrná generace trombinu má vliv na stimulaci děložní kontraktility. Matky s prokázaným zvýšením trombinu jsou vystaveny větším riziku předčasného porodu. (27, 28)

4. 1. 3. Poruchy děložního hrdla

Nedostatečná schopnost uzávěru děložního hrdla neboli inkompetence děložního hrdla je jednou z příčin vedoucích k předčasnému porodu. Inkompetence může být i bezpříznaková, ta je velice závažná, jelikož může být diagnostikovaná pozdě. Je zjištěno, že počet T-regulujících lymfocytů a délka děložního čípku je dobrým ukazatelem vzniku rizika předčasného porodu. Mezi rizikové pacientky patří ženy s délkou děložního krčku do 25 mm nebo dilatací cervikálního kanálu větší nežli 1 cm. Oba tyto faktory jsou velice rizikové a v mnoha případech vedou nevratně k potratu nebo předčasnému porodu.

³¹ polymerázová řetězová reakce

³² porucha srážlivosti

³³ nedokrvenost

³⁴ vztahující se k děložní sliznici

Inkompetence děložního hrdla může být vrozená, spojená s předchozím zákrokem na hrdle, nebo bývá spojována s bakteriální infekcí. Léčbu představuje včasná cerclage, neboli steh na děložním hrdle nebo progesteronová léčba s vaginální aplikací. (17, 28)

4. 1. 4. Narušení imunologické tolerance matka – plod

Porucha tolerance může vést k patologickým stavům. Na základě podobnosti je spojována s preeklampsií a HELLP syndromem³⁵. U poruchy tolerance je pozorována citlivost matky na HLA protilátky plodu. Často se vyskytuje s chorioamniotidou. Dostavuje se nadměrná produkce COX-2, IL-6, IL-1, TNF a další. Mateřská tolerance je narušená, dochází ke zvýšení T-lymfocytů ve fetálním oběhu. Tato neadekvátní imunitní odpověď matky může vést k selhání udržení těhotenství k následnému potratu nebo předčasnému porodu dle stupně poškození plodu.

Vyšší riziko předčasného porodu hrozí ženám s řadou autoimunitních chorob jako: ulcerózní kolitida, lupus erythematodes, imunopatologie štítné žlázy aj. (14, 17, 27)

4. 1. 5. Pokles produkce progesteronu

Progesteron, jak už bylo zmíněno, inhibuje děložní kontrakce, ovlivňuje remodelaci děložního krčku a aktivaci plodových obalů. Přepokládá se, že progesteron má vliv na předčasný porod. V průběhu těhotenství podporuje klidovou činnost snižováním hladiny proteinů, které mají vliv na kontraktilitu. Dále snižuje zánětlivé cytokiny (IL-1, IL-8) a TNF. Podstatně se podílí na cervikálním zrání, při deficitu progesteronu se uplatňuje progesteronová léčba obdobně jako u poruchy děložního hrdla. (17, 27)

4. 1. 6. Mnohočetná těhotenství

Díky moderním metodám asistované reprodukce se zvyšuje počet mnohočetných gravidit. Až 50 % těhotných rodí do 37. týdne těhotenství. Vyšší riziko úmrtnosti plodů je u trojčat a jednovaječných dvojčat. Větší objem dělohy a její rozpětí vyvolává stimulaci oxytocinu. Dále tlak stimuluje nervové receptory v porodní brance a souběžně stimuluje vyplavování oxytocinu. Nadměrným rozpětím dochází k porušení plodových obalů a předčasnému odtoku plodové vody a následnému porodu. (14)

³⁵ vážná komplikace těhotenství s vysokou úmrtností

4. 1. 7. Stres

Stres může být způsobený nadměrnou fyzickou nebo psychickou zátěží. Není přesně dokázáno, jak stres ovlivňuje předčasný porod. Ale předpokladem je působení CRH³⁶ matky nebo i plodu, s následným zvýšeným vyplavováním prostaglandinů. (17)

Komplex těchto komplikací má velký vliv na předčasný porod. S každým porodem přichází určitá rizika. V další kapitole se seznámíme s riziky matky a plodu, které mohou vzniknout následkem předčasného porodu.

4. 2. Rizika předčasného porodu z hlediska dítěte a z hlediska matky

Předčasný porod představuje rizika jak pro matku, tak i pro plod. Nejdříve si objasníme rizika plodu.

4. 2. 1. Rizika předčasného porodu pro plod

Nedonošení novorozenci spadají do rizikové skupiny. Právě předčasný porod je nejčastější příčinou úmrtí do jednoho roku života dítěte. Předtermínový novorozenci mají větší výskyt vrozených vad a nízkou porodní hmotnost. V nedávné studii bylo potvrzeno, že nezáleží ani tak na porodní váze nýbrž na stupni zralosti jedince. Pod tímto pojmem si můžeme představit úroveň vývinu a schopnosti organismu fungovat mimo dělohu.

Nezralost novorozence bývá spojována s onemocněním matky před těhotenstvím (např. *diabetes mellitus*), ale i s onemocněním spojeným přímo s těhotenstvím (předčasné odloučení placenty). Některé výzkumy spojují nezralost novorozence s užíváním omamných látek, alkoholem a kouřením.

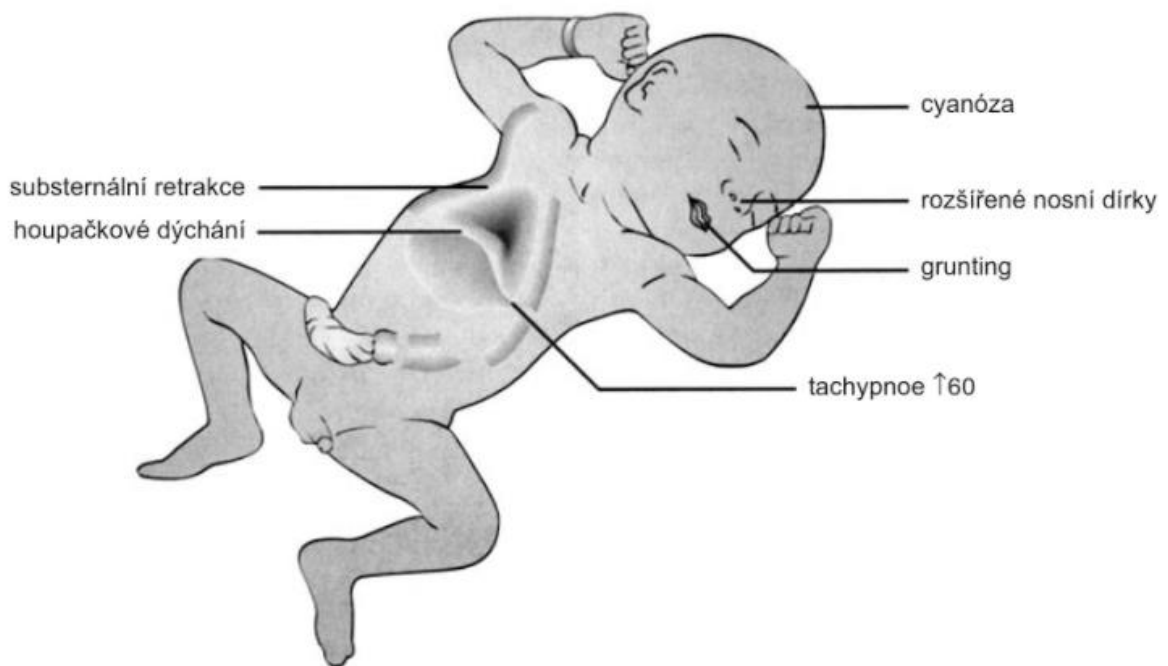
4. 2. 1. 1. Hyperbilirubinémie

Předčasně narozené děti mají nezralá játra a vzniká u nich žloutenka. Projevuje se zežloutnutím sliznic zaznamenáváme tedy zežloutnutí kůže a očního bělma. Játra fungují nedostatečně a nejsou schopná v plné míře odbourávat barvivo bilirubin. Čím vyšší koncentrace bilirubinu v séru, tím hrozí vyšší riziko poškození. Bilirubin může procházet do mozku a způsobovat vážné neurologické změny. Léčbou se předchází vzniku jadrového ikteru (žloutenky) a vzniku vážných neurologických poruch. K léčbě se používá fototerapie. (15)

³⁶ kortikoliberin

4. 2. 1. 2. Syndrom dechové tísně

Tento syndrom vzniká na základě nevyzrálosti plic a je velmi častou příčinou úmrtí novorozence – jedná se až o 30 %. Dříve označován jako nemoc hyalinních blan. V pneumocytech³⁷ je tvořeno málo surfaktantu³⁸, který snižuje napětí v povrchu alveol. Nedostatečnou tvorbou surfaktantu se snižuje pružnost plic, to poté vede k obtížnému dýchání a k zmenšení dechového objemu. Novorozenec dýchá velice rychle až 60 dechů za minutu i více, má rozšířené nosní dírký, nádech je doprovázen naříkáním (grunting), cyanózou³⁹, abnormálním zatahováním hrudníku a sternu viz obrázek č.6. S delším trváním tohoto stavu se objevuje otok, letargie (neaktivita) a apnoe (přesušení dýchání).



Obrázek 6 Známky respirační tísně předčasně narozeného dítěte (15)

Léčba spočívá v podávání kortikosteroidů matce, které podporují tvorbu surfaktantu. Podávání po dobu dvou dnů před porodem snižuje riziko vzniku syndromu respirační tísně. (15)

4. 2. 1. 3. Otevřená Botallova tepenná dučej

U dětí narozených v termínu dochází k uzavření dučej do několika hodiny od porodu. U předčasně narozených dětí může přetrvávat delší dobu otevřená tepenná dučej. Tento stav je

³⁷ plicní buňky

³⁸ látky snižující povrchové napětí v plicích

³⁹ namodráání kůže z nedostatečného prokrvení

závažnější s nižší zralostí plodu. Botallova dučej odklání krevní tok z plicní žíly do sestupné aorty, vzniká tak vysoký cévní odpor. Šířka dučej indikuje závažnost onemocnění od šelestu a tachykardie⁴⁰ až k srdečnímu selhání. K léčbě se využívá ibuprofen a indometacin. Pokud léčba není účinná, přistupuje se k chirurgickému zákroku. (17)

4. 2. 1. 4. Nitrokomorové krvácení a periventrikulární leukomalacie

Nitrokomorové krvácení je častou příčinou novorozenecké úmrtnosti, nebo dlouhodobého poškození mozku. Je často spojováno se stupněm zralosti novorozence, čím nižší zralost, tím vyšší riziko nitrokomorového krvácení. Nedonošené děti mají tenkou vrstvu buněk na povrchu mozkových komor, která kryje germinální matrix. Germinální matrix je bohatě osídlená nově se tvořícími cévami a je snadno zranitelná. Poškození a následné spuštění nitrokomorového krvácení můžeme rozdělit do čtyř stupňů. III. a IV. stupeň je závažným poškozením mozkové tkáně s trvalými následky.

Periventrikulární leukomalacie je závažný stav, méně častý, kdy dochází k poškození bílé mozkové hmoty. Toto onemocnění se vyskytuje hlavně u extrémně předčasně narozených dětí. U všech dětí s tímto onemocněním se očekává rozvinutí psychomotorické retardace. Výskyt periventrikulární leukomalacie je prekurzorem dětské mozkové obrny. (14, 17)

4. 2. 1. 5. Infekce

Předčasní novorozenci mají malou obrannou schopnost, vzhledem k tomu jsou snadným cílem infekce. Mezi nejzávažnější infekce patří novorozenecká seps, která má vysokou morbiditu⁴¹ a mortalitu⁴² u novorozenců. Rozlišujeme dva druhy infekce - časné a pozdní. Časné infekce jsou spojovány s urogenitální infekcí, chorioamniotidy nebo předčasným odtokem plodové vody. Dále se novorozenec může infikovat během porodu průchodem porodních cest, které mohou být osídleny patogenní mikroflórou. (*Streptococcus agalactiae* a *Escherichia coli*). Další možnou infekcí spojenou s chorioamniotidou je akutní funisitida neboli akutní infekce pupečníku.

Pozdní infekce je vyvolána nozokomialními mikroorganismy nejčastěji *Stafylococcus aureus*, *Escherichia coli*, klebsiely, seracie, ale i pseudomonády a acinetobaktery. Vstup

⁴⁰ zrychlení srdečního rytmu

⁴¹ postižení

⁴² úmrtnost

infekce je často zapříčiněn cévními katetry. Je-li to možné, převládá snaha odstraňovat cévní vstupy a tím snížit riziko infekce.

Další novorozenecké infekce, související s předčasným porodem, jsou způsobovány zejména kmenem *Ureaplasma urealyticum*. Radíme mezi ně chorioamniotidu a FIRS⁴³ (fetální zánětlivá odpověď). Léčba spočívá v podávání antibiotik intravenózně, udržování termoregulace a monitorování životních funkcí. (15, 17)

4. 2. 1. 6. Nekrotizující enterokolitida

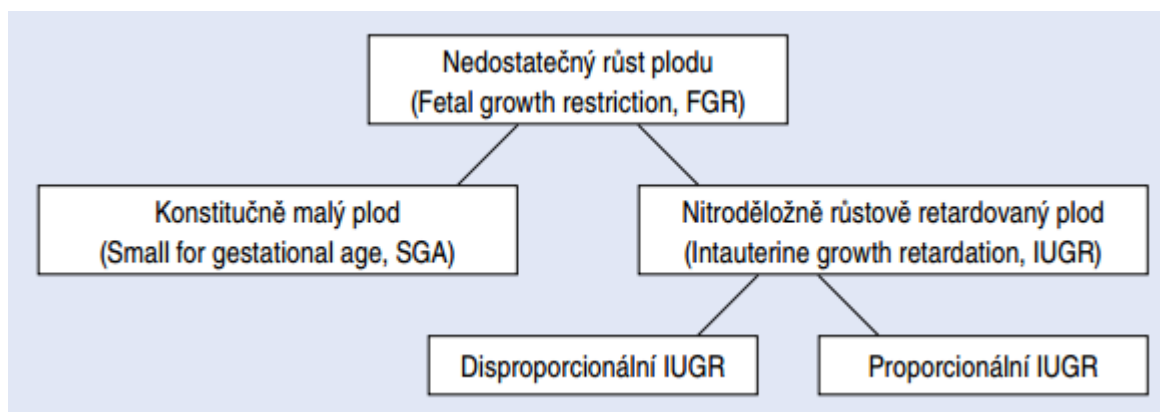
Nemoc je způsobena zánětem střeva, který pokračuje v jeho nekrózu. Enterokolitida postihuje nedonošené děti většinou během prvního týdne života. Mezi klinické příznaky patří přítomnost krve ve stolici, průjem, zvracení, vzedmuté břicho a napjatá kůže. Některá stadia se musí léčit operativně, tento výkon nese pro novorozence určitá rizika. Může se projevit syndrom krátkého střeva s dlouhodobou podvýživou. (15)

4. 2. 1. 7. Intrauterinní růstová retardace (IUGF)

Bývá způsobena intrauterinní růstovou restrikcí a chronickým stresem plodu. Postižení je vyšší u gestačně mladších novorozenců. Každý jedinec má individuální vývoj, ale tato porucha může vést k zpomalení vývoje a menšímu růstu, nebo naopak k předčasnému zrání plodu. Nedostatečný růst způsobuje vznik konstitučně malého plodu, nebo nitroděložní růstovou retardaci plodu, ať už symetrickou nebo nesymetrickou. Novorozenec s nižší porodní váhou vzhledem ke gestačnímu stáří se označuje jako hypotrofický⁴⁴. Je prokázáno, že u těchto dětí jsou pozorovány následné poruchy koordinace a zhoršená prostorová orientace. Studie uvádějí, že k tomuto onemocnění přispívají rizikové faktory, které se mohou vyskytovat u ženy již před těhotenstvím. Před těhotenstvím vzniklá rizika jako výskyt intrauterinní růstové retardace u předchozího těhotenství, chronický výskyt hypertenze a preeklampsie, malý vzrůst matky, chronické renální onemocnění, dědičná trombofilie a další. (14, 29)

⁴³ fetální zánětlivá odpověď

⁴⁴ novorozenec s nízkou porodní váhou vzhledem ke gestačnímu stáří



Obrázek 7 Klasifikace nedostatečného růstu plodu (29)

Rizika hrozící předčasně narozenému jedinci velice souvisí s gestačním stářím a úrovní vývoje organismu. Můžeme tedy předpokládat, že nejvíce jsou ohroženi předčasně narození novorozenci s nízkým či extrémně nízkým gestačním stářím a nízkou porodní hmotností. Zmíněná rizika a některá další (nezralé ledviny, nezralá kožní systém, žloutenka a další) související s nedostatečným vývinem mohou, ale nemusí vést k následným zdravotním potížím.

Dnešní neonatální péče snižující počet neonatálních morbidit a mortalit, je tedy ukazatelem zlepšující se péče o předčasné novorozence. (15)

4. 3. Péče o předčasně narozené dítě

Tělesná stavba předčasně narozeného dítěte je odlišná od novorozence narozeného v termínu. Mají menší množství tuku, tedy i nižší izolaci těla. Dále mají větší plochu kůže na hlavě, která přispívá ke ztrátám tepla. Je proto důležité zajistit udržení tělesné teploty. Předčasně narozené děti vyžadují speciální péči, ochranu před infekcemi, udržení tělesné teploty, správnou výživu, podporu dýchání a šetření energie. Dítě je umístěné do inkubátoru, který simuluje nitroděložní prostředí. Zajišťuje termoregulaci, vlhkost prostředí a dostatečný přísun kyslíku. (15)

Výživa dítěte je individuální, podle gestačního stáří. První tři hodiny po porodu dostává předčasný novorozenec roztok glukózy jako prevenci před hypoglykemií a dehydratací. Další výživou je v ideálním případě lidské mléko, nebo lze použít umělá dětská výživa. Krmení se provádí perorálně nebo žaludeční sondou. Tekutiny jsou vpravovány nitrožilně.

Kůže předčasně narozeného dítěte je tenká a náchylná na poranění. Předčasný novorozenec je polohován, aby se předešlo poranění kůže útlakem. Specializovaný personál volí polohu, při které předchází aspiraci vylučovaného sekretu.

Neméně důležitý je kontakt dítěte s rodičem. Používá se metoda klokaní péče, kdy se přikládá novorozenec pouze v pleně na nahý hrudník matky nebo otce. Prohříváním kůže se dítě uklidňuje a navazuje se vazba mezi rodičem. (14, 15)

4. 4. Rizika předčasného porodu z pohledu matky

Porod představuje pro matku mnohá zdravotní rizika. U předčasného porodu se u plodů s očekávanou nízkou porodní váhou, a u mnohočetného těhotenství s odhadem porodní hmotnosti plodu nižší než 1500 g, volí porod císařským řezem. Často je plod v poloze koncem pánevním směrem dolů, proto je četnost císařských řezů u předčasného porodu vyšší. Dále se k císařskému řezu přistupuje v případě prokázané chorioamniotidy, při rozvinutí intrapartální⁴⁵ hypoxie a při zvýšení horečky matky. Po císařském řezu mohou nastat komplikace traumatické, hemoragické, infekční, embolické, respirační, urologické a gastroenterologické.

I vaginální vedení porodu představuje určitá rizika. Při spontánním předčasném porodu se dostavuje vysoký tlak na porodnickou branku. Hlavička tlačící na nepoddajnou porodní branku zvyšuje tlak. Tento tlak se musí regulovat vzhledem k nezralosti hlavičky, postupem času by mohlo docházet k hypoxii plodu (následkem hypoxie může plod i zemřít). Vaginální porod může být doprovázen následnými komplikacemi mezi ně patří:

4. 4. 1. Poporodní krvácení

Mezi časté komplikace patří poporodní krvácení, které může mít různé důvody. Poporodní krvácení může nastat jak po císařském řezu, tak i po vaginálním porodu. Až 75 % poporodního krvácení je způsobováno atonií⁴⁶ děložního svalstva. Léčba spočívá v podávání prostaglandinů. Doporučuje se provést děložní revizi, aby se mohlo vyloučit krvácení z důvodu poranění. Další možnou příčinou krvácení je abnormální fixace placenty do děložní sliznice. V 50 % souvisí s placenta praevia. Častější výskyt je u pacientek s předchozí infekcí dělohy nebo v případě opakovaných kyretáží⁴⁷. (14, 25, 26)

4. 4. 2. Embolie plodovou vodou, vzduchová embolie

Při porodu může dojít k proniknutí plodové vody a jejích součástí v podobě mikro částic do krevního oběhu matky. Žena vykazuje příznaky podobné anafylaktickému šoku. Tento stav

⁴⁵ během porodu

⁴⁶ povolením

⁴⁷ výškrab děložní sliznice

je život ohrožující. Pokud žena přežije, hrozí jí následné neurologické a psychické poruchy. Rozlišujeme tři kategorie: drobná embolie, rozsáhlá embolie plicnice a kmenová embolie. Poslední stadium vede k zastavení krevního běhu matky.

Vzduchová embolie je způsobena proniknutím vzduchových bublin do malého nebo velkého krevního oběhu. Vyšší riziko představuje císařský porod, ale může se vyskytovat i při vaginálním porodu. Příznaky se projevují při dávce 20 ml vzduchu, při překročení hranice 100 ml nastává smrt. (14, 29)

4. 4. 3. Tokolytický plicní edém

Je přechodný stav levostranné kardiální nedostatečnosti způsobený zásahem lékařů. Jedná se o komplikaci spojenou s podáváním tokolytik⁴⁸. Tokolytika se podávají u hrozícího předčasného porodu. Přispívají k tlumení děložní činnosti. Počátek projevů je 2.-3. den léčby, žena je dušná a neklidná. Stav pokračuje v hyperventilaci, zrychlenou srdeční činností, vykašlávání sputa a viditelnou cyanózu. Terapie zahrnuje podávání α_2 -sympatomimetika. (14, 15)

4. 4. 4. Srdeční zástava

Srdeční zástava může nastat v těhotenství, při porodu i po porodu. Při porodu je spojována s rizikovými stavy jako, embolie, prostoupení subarachnoidální anestezie nad hrudník, porodnické krvácení a aspirace. Po porodu je často srdeční zástava způsobována tromboembolickým onemocněním. Tento závažný zdravotní stav vyžaduje neodkladnou resuscitaci. (14)

Další rizika matky spojená s předčasným porodem souvisí s rizikovými faktory vzniklých v těhotenství a před těhotenstvím. Některé z nich se navzájem ovlivňují. Např. preeklampsie patří mezi závažná onemocnění, které může v těhotenství gradovat v eklampsii. Dále HELLP syndrom je spojován právě s preklampsií. HELLP syndrom se projevuje obvykle v 34. týdnu a je příznakem časného ukončení těhotenství. Při komplikacích jako je krvácení a tvorba hematomu je řešením hysterektomie (odebrání dělohy). (15, 26)

⁴⁸ farmaka ovlivňující děložní činnost

5. Diagnostické metody schopné minimalizovat riziko předčasného porodu

Diagnostika předčasného porodu je složitá. Některé předčasné porody probíhají bez varovných klinických příznaků. Příznaky předčasného porodu pozorujeme bohužel až v rozvinutém stádiu patologických stavů. Pro správnou diagnózu je třeba zhodnotit všechny možné informace o těhotné a dosavadním průběhu těhotenství. (30) Diagnostika předčasného porodu postupuje následovně. V první řadě dochází k sestavení anamnestických dat a zhodnocení gynekologických vyšetření zahrnujících vyšetření dělohy pomocí zrcadel a ultrazvukové vyšetření. Mezi následné diagnostiky řadíme kontrolu děložní činnosti, průkaz zkráceného děložního krčku a průkaz předčasného odtoku plodové vody. Dále se využívají laboratorní metody průkazu rizikových markerů. (14)

5. 1. Klinický obraz předčasného porodu

Diagnostika předčasného porodu je obtížná, každá těhotná vnímá intenzitu děložní činnosti individuálně. Žena může cítit bolesti podobné menstruačním. Při podezření na předčasný porod se zachovanou plodovou vodou, nevyžaduje až 80 % těhotných hospitalizaci. Při špatném posouzení rizik by mohla být pacientka zbytečně hospitalizována. Pokud ale dojde k odtoku plodové vody, z důvodu vážné komplikace jako preeklampsie, abrupce⁴⁹ placenty, intrauterinní růstová retardace a další, jedná se předčasný porod a těhotenství musí být ukončeno kvůli ohrožení života matky i plodu.

Pacientka absolvuje monitorovací vyšetření CTG a gynekologické vyšetření. Pomocí vaginálního ultrazvuku může doktor zhodnotit délku děložního krčku a jeho případnou dilataci. Cervikometrie neboli ultrazvukové vyšetření délky děložního hrdla napomáhá odhalit bezpříznakový předčasný porod. Zkrácení děložního krčku pod 15 mm do 32. týdne těhotenství představuje téměř 50 % riziko předčasného porodu. Ultrazvuk břicha poskytuje informace o poloze plodu, umístění placenty a množství plodové vody. Dále se vyšetřuje odtok plodové vody pomocí testů imunochromatografickou metodou nebo testem změny poševního pH. Součástí vyšetření je laboratorní diagnostika. Mikrobiální kultivace z pochvy a moče, krevní obraz a biochemické vyšetření pomáhají odhalit zánětlivou reakci. (28, 31)

⁴⁹ odloučení placenty

5. 2. Laboratorní diagnostika

Laboratorní diagnostika v předčasném porodu zahrnuje hlavně odhalení zánětlivých markerů. Využíváme diagnostiku v oboru hematologie, biochemie, mikrobiologie ale také imunologie.

5. 2. 1. Průkaz infekce

Infekce je jedním z nejčastějších příčin předčasného porodu. Včasné odhalení zánětlivých markerů snižuje rizika. Mezi nejlevnější a nejdostupnější metody patří krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů. Zvýšené hodnoty bílých krvinek mohou značit zánět, ale jejich koncentrace je i ovlivnitelná nadměrnou fyzickou zátěží a léčbou kortikoidy. Hodnotíme tedy i jiné metody jako je biochemický průkaz CRP⁵⁰. Zvýšená koncentrace tohoto proteinu úzce souvisí s rozvojem infekce. Bohužel i tato metoda je pouze průkazem stavu matky, nemusí odhalit případnou infekci plodu. (32)

Další možnou metodou je průkaz cytokinů. Které jsou produkovány při zánětlivé reakci děložní sliznicí a plodových obalů. Je prokázáno, že výskyt IL-6, IL-8 a TNF v cervikálním i poševním sekretu vede k předčasnému porodu. Bylo prokázáno, že u těhotných, které rodily před 35. týdnem těhotenství, byly hodnoty IL-6 ze stěru vyšší než u žen rodících v termínu. IL-6 se může stanovovat z plodové vody odebrané aminocentézou, zde ale hrozí riziko infekce. Dále můžeme z plodové vody stanovovat MMP8, u této proteinázy můžeme využít i neinvazivního testu. Ferritin patří mezi proteiny vyskytující se při infekci. Prokázalo se, že zvýšené hodnoty IL-6 a ferritinu indikují následný předčasný porod. (14, 32)

5. 2. 2. Fetální fibronektin

Fetální fibronektin je glykoprotein nacházející se v placentě, plodové vodě a v plodových obalech. Fyziologicky se fibronektin nachází do 20. týdne těhotenství v cervikálním sekretu. Pokud ho nalezneme v rozmezí 20.-38. týdne těhotenství, došlo pravděpodobně k mechanickému poškození plodových obalů v souvislosti se zánětem, začínají předčasné kontrakce nebo nastává předčasný odtok plodové vody.

⁵⁰ C reaktivní protein

Fibronektin se fyziologicky vyskytuje tři týdny před předčasným odtokem plodové vody a v termínu porodu. Diagnostikou fetálního fibronektinu se daří odhalovat asymptomatické hrozící předčasné porody. (33)

Propojením výsledku diagnostických metod je možné minimalizovat rizika předčasného porodu včasným odhalením. Mezi hlavními ukazatele předčasného porodu patří zkrácení děložního krčku a průkaz fetálního fibronektinu. Pokud je předčasný porod spojován s chorioamniotidou a infekcí plodové vody, očekáváme průkaz patogenních mikroorganismů v cerviko-poševním sekretu. Dále i průkaz infekčních markerů.

6. Farmakoterapie předčasného porodu

Cílem včasné farmakoterapie je zastavit předčasný porod, podpořit zralost plicní tkáně plodu a zaléčit případný zánět.

6. 1. Tokolytická léčba

Tokolytická léčba dokáže oddálit předčasný porod alespoň o 48 hodin. Tento čas se využívá pro podpoření plicní zralosti kortikosteroidy⁵¹. Obecně tokolytika působí na uvolnění děložního svalstva a tím zmírnění nebo vymizení děložní kontraktility. Užívaná tokolytika jsou znázorněná v tabulce č. 1.

Tabulka 1 Nejčastěji používané látky s tokolytickými účinky na děložní sval (34)

β-sympatomimetika (fenoterol, hexoprenalin, isoxsuprin)
Magnezium sulfát
Inhibitory cyklooxygenázy a prostaglandinové syntézy (indomethacin)
Blokátory kalciového kanálu (nifedipin, verapamil)
Nitroglycerin
Antagonisté oxytocinu-atosiban (Tractocile®)
Gestageny

β-sympatomimetika

Látky složením podobné katecholaminů⁵², které ovlivňují koncentraci vápníku a tím snížení kontraktility svalu. Můžou se podávat společně s gestageny jako prevence hrozícího předčasného porodu. Účinkem je tedy uvolnění děložních svalů, ale také ovlivňují srdce, plíce a svalovinu cév. Hrozí zde riziko vzniku srdečních onemocnění a plicního edému popsaného v kapitole 4.3.3.

Magnezium sulfát

Ovlivňuje vzruchy svalových buněk a snižuje kontrakci svalu. Může vyvolávat vedlejší účinky jako nevolnost, svalová obrana a další. Hořčík prostupuje do placenty, ale nemá vliv na

⁵¹ steroidní hormony

⁵² hormony nadledvin

neurologický systém plodu, pokud je dávka úměrná. Naopak vyšší dávky byly popsány jako pozitivní u extrémní nezralosti plodu a u preeklampsie matky.

Inhibitory cyklooxygenáz a prostaglandinové syntézy

Sníží účinky cyklooxygenáz a tím zabraňují tvorbu prostaglandinů (aktivují děložní činnost). U ženy může léčba způsobovat zdravotní komplikace bolesti svalů, křeče, nevolnost, hypertenzi plodu, nekrotickou enterokolitidu, hyperbilirubinémii a další.

Blokády kalciového kanálu a nitroglycerin se v běžné praxi nepoužívají

Antagonisté oxytocinu

Hlavní výhodou je minimální výskyt nežádoucích účinků u matky. Využívá se u rizikových rodiček s komplikacemi typu poruchy srdečního rytmu a poruchy štítné žlázy. Nevýhodou je vysoká cena. (14, 34)

6. 2. Antibiotika

Infekce je nejčastější příčina předčasného porodu, je tedy vhodné volit léčbu antibiotiky. Pokud kultivací prokáže patogenní osídlení genitálního traktu ženy, zahajuje se léčba. Nejčastější cílovou skupinou patologických mikroorganismu jsou streptokoky skupiny B, ureoplazmata a chlamydie. K léčbě se používá penicilin, ampicilin, erytromycin a další

6. 3. Kortikosteroidy

Jak už bylo zmíněno u tokolytické léčby, kortikosteroidy hrají hlavní roli v urychlení dozrání plicní tkáně plodu. Dále stimulují produkci surfaktantu. Léčba kortikosteroidy značně snižuje riziko výskytu syndromu dechové tísně plodu. Kontraindikací pro podání kortikosteroidů, ale i tokolytik je přítomnost intraamniální infekce. (34)

7. Diskuse

Hlavní úkol imunity je rozpoznání patogenu a jeho zničení, ale právě tato funkce nemusí být vždy prospěšná. V těhotenství se plod může tvářit jako transplantát, který může matky díky své imunitě označit jako patogen. Právě této situaci zamezuje imunologická tolerance.

V tolerančních mechanismech se nejvíce uplatňuje specifická imunita pomocí Th lymfocytů. Jedním z dějů přispívajících k toleranci je zajištění eliminace autoreaktivních T buněk, které by útočily proti vlastní tkáni. Dále díky buněčné anergii existují buňky, které mají omezené funkce a neumí specificky reagovat a neméně důležitou skutečností je existence T_{reg}, které přispívají k tlumení imunitní odpovědi. Dalším předpokladem fungující tolerance na maternofetálním rozhraní je rovnováha imunoregulačních molekul. Je dokázáno, že převaha cytotoxinů Th1 lymfocytů vede k zánětlivé imunitní odpovědi. Pro správný průběh těhotenství se je třeba tlumit Th1 imunitní odpověď.

Selháním imunologické tolerance vznikají rizika jako neúspěšná implantace, poruchy vývoje placenty, preeklampsie, infekce dělohy a chorioamniotida. Právě infekce a s ní spojení chorioamniotida je jednou z nejčastějších příčin předčasného porodu.

Předčasný porod je souhra několika faktorů. Včasnou diagnostikou a prenatální péčí můžeme odhalit tato rizika a zároveň minimalizovat rizika předčasného porodu pro plod i matku.

Důležitou roli v diagnostice hraje anamnéza těhotné, která napomáhá odhalit případné rizikové faktory, které ovlivňují předčasný porod. Některé faktory jsou ovlivnitelné jako například výživa matky během těhotenství, užívání návykových látek, nadměrná fyzická zátěž, stres a další. Faktory, které žena nemůže ovlivnit, jsou *diabetes mellitus*, hypertenze, předchozí předčasný porod a další. Neovlivnitelné faktory jsou řazeny mezi rizikové a je důležité, aby byla žena během těhotenství více sledována. (14, 26)

Předčasně narozené dítě má díky dnešní vysoké zdravotnické úrovni velkou šanci na přežití. Hranice životaschopnosti plodu byla českou neonatologickou společností definována od 24. týdne těhotenství. I přes veškerou neonatologickou péči je předčasný porod jednou z nejčastějších příčin novorozeneckého úmrtí. Je známo, že čím má plod vyšší gestační vývoj tím jsou jeho šance na přežití vyšší. (17)

Pokud žena pociťuje předčasnou děložní kontraktilitu nebo odtok plodové vody. Je důležité provést včasnou diagnostiku zahrnující gynekologické vyšetření, ultrazvukové vyšetření a monitorování děložní kontraktility a srdeční akce plodu. Dále je důležité provést laboratorní diagnostiku a z výsledků vyvodit závěr. Když těhotná prodělala předčasný odtok plodové vody a pociťuje kontrakce, volí většinou porodník ukončení těhotenství. Pokud žena pociťuje děložní kontrakce, ale plodová voda je zatím v neměnném stavu a plod nevykazuje patologické příznaky, může se uvažovat o tokolytické léčbě a následném oddálení předčasného porodu. Oddálením porodu se získá čas pro podání kortikosteroidů pro rychlejší vývoj plic dítěte a tím se zmírní jeho zdravotní následky. Výhody tokolytické léčby mohou mít nežádoucí účinky na matku i na plod. Odborníci musí tedy najít nejlepší východisko vedení a diagnostiky předčasného porodu, aby se co nejvíce zamezilo vzniku zdravotních následků pro plod i matku. (14, 26)

8. Závěr

V bakalářské práci jsem se zaměřila na imunitní mechanismy udržující těhotenství a předčasný porod spojený s poruchou tolerance imunitních mechanismů. Touto prací bych chtěla nastínit problematiku předčasného porodu z imunologického hlediska, problematiku předčasného porodu a jeho farmatoterapii.

Těhotenství z hlediska imunologických reakcí je spojováno se správnou funkcí Th lymfocytů. Nevyvážená imunitní aktivita na maternofetálním rozhraní vede k imunitní odpovědi buněk proti plodu. Pro udržení těhotenství je žádoucí, aby se uplatňovala Th2 imunitní odpověď, která zároveň potlačuje Th1 zánětlivou imunitní odpověď. Dále je podstatné, aby se udržela rovnováha mezi cytokiny, která se narušuje zánětem. Právě zánět způsobuje vyplavení cytokinů a látek, které přispívají v produkci prostaglandinů. Rozvinutí zánětlivé odpovědi s vyplavením IL-6, IL-1, TNF, COX-2, C reaktivního proteinu a dalších vzniká možnost včasné diagnostiky. Ukazatelem asymptomaticky probíhajícího předčasného porodu je krátká délka děložního hrdla, která lze vyřešit pomocí cerclage. Pokud se včasně odhalí patologický jev v těhotenství, který by mohl vyvolat předčasný porod, je neodkladně zahájena léčba, která může minimalizovat zdravotní následky. Léčba tokolytiky je přínosná pro plod, napomáhá plicní vyzrállosti, ale je spojena s riziky vzniku plicního edému matky.

Seznam použité literatury

1. Václav HOŘEJŠÍ a Jiřina BARTŮŇKOVÁ. *Základy imunologie*. 4. vyd. Praha: Triton, 2009. ISBN 978-80-7387-280-9.
2. FERENČÍK, Miroslav. *Imunitní systém: informace pro každého*. Grada Publishing as, 2005.
3. BERNACIKOVÁ, Martina, Kateřina KAPOUNKOVÁ, Jan NOVOTNÝ, Jindřich VOMELA a Naděžda VOMELOVÁ. *Fyziologie člověka pro studenty bakalářských oborů Tělesné výchovy*. Brno: Fakulta sportovních studií, Masarykova univerzita, 2014. ISBN 978-80-210-7697-6.
4. ROKYTA, Richard. *Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi*. Praha: Grada Publishing, 2015. ISBN 978-80-247-4867-2.
5. FUČÍKOVÁ, Terezie, Jiřina BARTŮŇKOVÁ, Jíří LITZMAN a Petr PANZNER. *Základy klinické imunologie*. Praha: RDI PRESS a Agentura KRIGL Praha, 1994. ISBN 80-90067-4-3.
6. ROB, Lukáš; MARTAN, Alois; CITTERBART, Alois; et al. *Gynekologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2008. 295 s. ISBN 978-80-7262-501-7.
7. TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
8. FUČÍKOVÁ, Terezie. *Klinická imunologie v praxi*. Praha: Galén, 1995. ISBN 80-85824-24-8.
9. JÍLEK, Petr. *Základy imunologie*. 2., přeprac. vyd. Praha: Anyway, 2008. ISBN 978-80-254-2422-3.
10. LANGMEIER, Miloš. *Základy lékařské fyziologie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2526-0.
11. PAŘÍZEK, Antonín. *Kniha o těhotenství @ porodu*. Praha: Galén, c2005. ISBN 80-726-2321-4.
12. HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH a Karel MARŠÁL. *Porodnictví*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4529-9.
13. SADLER, T. W. *Langmanova lékařská embryologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2640-3.
14. HÁJEK, Zdeněk. *Rizikové a patologické těhotenství*. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0418-8.
15. LEIFER, Gloria. *Úvod do porodnického a pediatrického ošetřovatelství*. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 8024706687.
16. LEAHOMSCHI, S.; CALDA, P. Preeklampsie v těhotenství-predikce, prevence a další management. *Ceska gynekologie*, 2014, 79.5: 356-362.
17. KOUCKÝ, Michal a Jan SMÍŠEK. *Spontánní předčasný porod*. Praha: Maxdorf, c2014. Jessenius. ISBN 978-80-7345-416-6.
18. LUBUŠKÝ, M., et al. Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen v těhotenství a po porodu Rh (D) pozitivního dítěte. *Čes Gynek*, 2006, 71.3: 173-179.

19. MADAR, Jindřich a Zdenka ULČOVÁ-GALLOVÁ. *Imunologie a imunopatologie lidské reprodukce: vybrané kapitoly*. Praha: Mladá fronta, 2016. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3901-7.
20. KAYSEROVÁ, Hana. Imunita, těhotenství a plod. *Via pract.* 2006, 3,(3), 129-132.
21. LUKEŠOVÁ, Šárka. Imunologie, autoimunitní onemocnění. *Medicina pro praxi.* 2016, **13**(4), 171-174.
22. KANELLOPOULOS-LANGEVIN, Colette, et al. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the fetomaternal interface. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2003, 1.1: 121.
23. CECKOVA-NOVOTNA, Martina; PAVEK, Petr; STAUD, Frantisek. P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reproductive Toxicology*, 2006, 22.3: 400-410.
24. WARNING, Julia C.; MCCracken, Sharon A.; MORRIS, Jonathan M. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*, 2011, 141.6: 715-724.
25. ROZTOČIL, Aleš. *Porodnictví. První*. Brno: IDV PZ, 2001. ISBN 8070133392.
26. ROZTOČIL, Aleš. *Moderní porodnictví*. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-1941-2.
27. ROMERO, Roberto; DEY, Sudhansu K.; FISHER, Susan J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 2014, 345.6198: 760-765.
28. KOUCKÝ, Michal, et al. Low levels of circulating T-regulatory lymphocytes and short cervical length are associated with preterm labor. *Journal of reproductive immunology*, 2014, 106: 110-117.
29. DOSTALOVÁ, Zuzana a Romana GERYCHOVÁ. Rizika těhotenství a porodu. *Interní medicína*. 2008, **10**(9), 418-421.
30. MAREČKOVÁ, Kamila. Diagnostika předčasného porodu. 2014.
31. KOTEROVÁ, Kateřina. Předčasný porod. *Moderní babičtví*. 2008, **15**(1), 1-5.
32. KOUCKÝ, M., Z. HÁJEK a A. PAŘÍZEK, 2006. Diagnostika a management infekce u předčasného porodu. *Česká gynekologie*. roč. 71, č. 1, s. 6-13. ISSN 1210-7832.
33. BOBÁKOVÁ, Z, P. Šuška, P ŠUŠKA, K HOLOMÁŇ a M ŠIMKO. Predikcia predčasného pôrodu pomocou hodnotenia cerviko-vaginálneho fetálneho fibronektínu. *Praktická gynekologie*. 2002, **6**(1), 20-22.
34. HÁJEK, Zdeněk. Farmakoterapie předčasného porodu-tokolytika, kortikosteroidy. *Klin Farmakol Farmacie*, 2008, 22.4: 142-144.
35. NADKARNI, Suchita, et al. Neutrophils induce proangiogenic T cells with a regulatory phenotype in pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, 113.52: E8415-E8424.
36. DAUVEN, Dominique, et al. Immune Modulatory effects of human chorionic gonadotropin on Dendritic cells supporting Fetal survival in Murine Pregnancy. *Frontiers in Endocrinology*, 2016, 7.

Zdroje obrázky

1. FERENČÍK, Miroslav. *Imunitní systém: informace pro každého*. Grada Publishing as, 2005.
2. BERNACIKOVÁ, Martina, Kateřina KAPOUNKOVÁ, Jan NOVOTNÝ, Jindřich VOMELA a Naděžda VOMELOVÁ. *Fyziologie člověka pro studenty bakalářských oborů Tělesné výchovy*. Brno: Fakulta sportovních studií, Masarykova univerzita, 2014. ISBN 978-80-210-7697-6.
3. SADLER, T. W. *Langmanova lékařská embryologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2640-3.
4. SADLER, T. W. *Langmanova lékařská embryologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2640-3.
5. HÁJEK, Zdeněk. *Rizikové a patologické těhotenství*. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0418-8.
6. LEIFER, Gloria. *Úvod do porodnického a pediatrického ošetrovatelství*. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 8024706687.
7. DOSTALOVÁ, Zuzana a Romana GERYCHOVÁ. Rizika těhotenství a porodu. *Interní medicína*. 2008, **10**(9), 418-421.

Zdroj tabulka:

1. HÁJEK, Zdeněk. Farmakoterapie předčasného porodu–tokolytika, kortikosteroidy. *Klin Farmakol Farmacie*, 2008, 22.4: 142-144.