

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Petra Kučerová

Univerzita Pardubice
Chemicko-technologická fakulta
Katedra biologických a biochemických věd

Mikrobiální osídlení poševní sliznice těhotných žen
Bakalářská práce

Vypracovala: Petra Kučerová
Vedoucí práce: RNDr. Markéta Vyržalová, Ph.D.

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Petra Kučerová**
Osobní číslo: **C18250**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Mikrobiální osídlení poševní sliznice těhotných žen**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Prostudování odborné literatury a vypracování rešerše zaměřené na mikroorganismy přirozeně se vyskytující na poševní sliznici těhotných žen.
2. Změny vaginální mikroflóry vlivem patogenních mikroorganismů.
3. Působení jiných faktorů na mikroorganismy poševní sliznice těhotných žen.
4. Vliv mikrobiálního osídlení poševní sliznice na průběh a délku těhotenství.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Markéta Vydržalová, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**

Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně, pouze s použitím pramenů a literatury, které jsou v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně ocitovány.

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.

V Pardubicích dne 8. 7. 2021

Petra Kučerová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala své vedoucí bakalářské práce RNDr. Markétě Vydržalové Ph.D. za odborné vedení a cenné rady, trpělivost a za čas strávený při tvorbě této práce.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá fyziologickou a patologickou mikroflórou těhotných žen a jejím působením na plod během těhotenství a porodu. Úvodní část je zaměřena na fyziologii pohlavního systému ženy. Další kapitoly jsou věnovány patologickému poševnímu ekosystému a působení vybraných patogenů na plod a délku těhotenství. Závěr práce shrnuje možnosti diagnostiky, typy vyšetření prováděných během těhotenství, způsobu prevence a předcházení těmto patogenům.

KLÍČOVÁ SLOVA

Poševní ekosystém, těhotenství, infekce

TITLE

Genital microorganisms in pregnancy

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with the physiological and pathological microflora of pregnant women and its effect on the fetus during pregnancy and childbirth. The introductory part is focused on the physiology of the female reproductive system. The next chapters are devoted to the pathological vaginal ecosystem and the effect of selected pathogens on the fetus and the length of pregnancy. The conclusion summarizes the possibilities of diagnosis, types of examinations performed during pregnancy, methods of prevention and prevention of these pathogens.

KEYWORDS

Vaginal ecosystem, pregnancy, infections

OBSAH

1	ÚVOD	12
2	POHLAVNÍ SYSTÉM ŽENY	13
	2.1. Fyziologický poševní ekosystém	13
	2.1.1. Vývoj poševní mikroflóry	14
	2.1.2. Mikrobiální osídlení pochvy	15
	2.2. Imunita pochvy	16
	2.3. Faktory ovlivňující poševní mikroflóru	17
	2.3.1. Genetické predispozice	17
	2.3.2. Rasa	18
	2.3.3. Pohlavní hormony	18
	2.3.4. Sexuální aktivita	18
	2.3.5. Antibiotika, probiotika	18
	2.3.6. Další faktory	19
3	TĚHOTENSTVÍ	20
	3.1. Poševní mikroflóra v těhotenství	20
4	PORUCHY POŠEVNÍ MIKROFLÓRY V TĚHOTENSTVÍ	22
	4.1. Mikroorganismy způsobující nerovnováhu s mírnými příznaky	22
	4.2. Mikroorganismy řazené mezi pohlavně přenosné patogeny	24
	4.3. Mikroorganismy mající schopnost prostupovat placentou	26
5	DIAGNOSTIKA	32
	5.1. Přímý průkaz	32
	5.2. Nepřímý průkaz	34
	5.3. Metody molekulární biologie	36
6	ZÁVĚR	38
7	ZDROJE	39

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr 1 Stavba dělohy	13
Obr 2 Vznik kyseliny mléčné.....	14
Obr 3 Složení poševní mikrobioty	16

SEZNAM TABULEK

Tab 1 Lactobacillus acidophilus komplex (Špaček et. al., 2013)	15
Tab 2 Intrauterinní infekce (Sedláček et. al., 2007).....	27
Tab 3 Klasifikace MOP (Špaček et. al., 2013).....	34
Tab 4 Sérologické testy (Mendelson et. al., 2006).....	35
Tab 5 Molekulárně-biologické metody využívané k detekci virů	37

SEZNAM ZKRATEK

Ab – protilátka

Ag – antigen

BV – bakteriální vaginóza

CFU/ml – Jednotky tvořící kolonie/ml (Colony forming units)

CRH – hormon uvolňující kortikotropin

CRS – syndrom vrozených zarděnek

CST – komunitní typy vaginálního společenstva

DNA – deoxyribonukleová kyselina

HBV – virus hepatitidy B

HCV – virus hepatitidy C

HHV-3 – lidský herpetický virus 3

HHV-5 – lidský herpetický virus 5

HIV – virus lidské imunodeficiency

HPV – lidský papilomavirus

HSV – herpes simplex virus

IgA – imunoglobulin A

IgG – imunoglobulin G

IgM – imunoglobulin M

IH – inhibice hemaglutinace

LDH – Laktátdehydrogenáza

MBL – manózu vazající lektin

MOP – mikrobiální obraz poševní

PCR – polymerázová řetězová reakce

RNA – ribonukleová kyselina

RT-PCR – polymerázová řetězová reakce v reálném čase

Spp – Poddruh (Subspecies)

VZ – varicella zoster

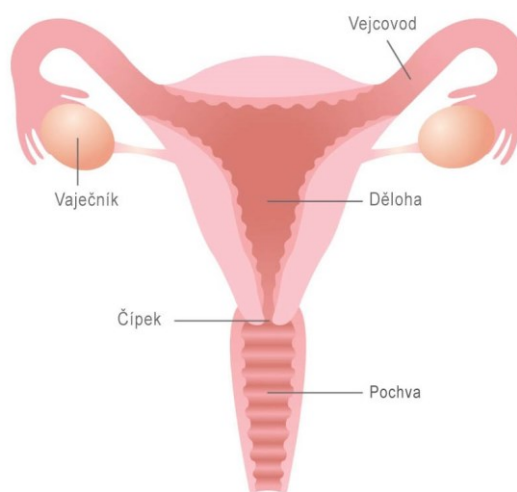
1 ÚVOD

Vaginální infekce patří k nejvýznamnějším rizikovým faktorům, které mohou v těhotenství přispět k rozvoji mnoha patologií. Mezi nejzávažnější a zároveň nejčastější patří rozvoj syndromu předčasného porodu a předčasný odtok plodové vody. S těmito situacemi poté souvisí rozvoj patologických stavů matky i novorozence. Výskyt infekcí v perinatálním období tak výrazně ovlivňuje mortalitu a morbiditu matek i novorozenců. Normální mikrobiální osídlení pochvy těhotné ženy hraje důležitou roli v ochraně matky, a tedy i plodu.

2 POHLAVNÍ SYSTÉM ŽENY

Ženský pohlavní systém je tvořen zevním a vnitřním genitálem. Zevní genitál se označuje vulva, vnitřní genitál poté tvoří vaječníky, vejcovody, děloha a pochva (Rokyta et. al., 2015). Ženský reprodukční systém plní dvě funkce: 1) připravuje tělo ženy na oplození vajíčka a na těhotenství; 2) umožňuje vývoj plodu během těhotenství (Kitnar et. al., 2011).

Pochva (vagina) spojuje děložní dutinu se zevními pohlavními orgány (obrázek 1). Poševní sliznice je bez žlázek, ale je pokryta vrstvou hlenu, který produkují žlázy děložního krčku. Hlen spolu s oloupanými buňkami sliznice tvoří bělavý sekret, který je štěpen poševními mikroorganismy až na kyselinu mléčnou (Dylevský et. al., 2019). Kyselina mléčná vzniká z glykogenu, který je pomocí α -amylázy štěpen na maltózu, maltotriózu a na α -dextriny, které jsou poté laktobacily pomocí laktátdehydrogenázy přeměněny na kyselinu mléčnou (obrázek 2). Kyselé vaginální prostředí podporuje množení laktobacilů a inhibuje růst mikroorganismů spojených s infekcí. Boj proti patogenním mikroorganismům je podporován laktobacily, které vytvářejí H_2O_2 , bakteriociny a biosurfaktanty (Amabebe, et. al. 2018).



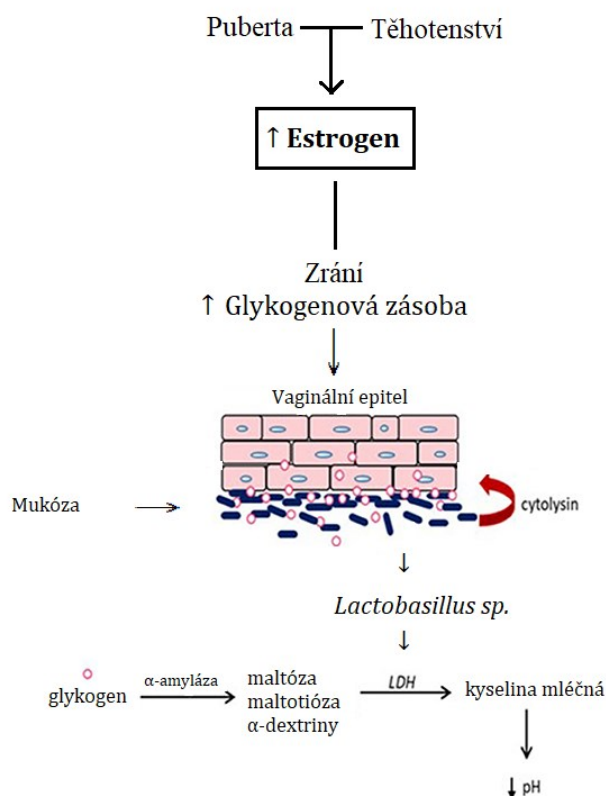
Obr 1 Stavba dělohy

Převzato z: <https://lecbamyomu.cz/co-jsou-myomy/> [27.2.2021]

2.1. Fyziologický poševní ekosystém

Za fyziologických podmínek se v pochvě přirozeně nacházejí různé druhy bakterií (Romero et. al., 2014). Vaginální mikrobiom sestává z komplexního ekosystému s více než dvěma stovkami bakteriálních druhů. Složení mikrobiomu je ovlivněno četnými

faktory, je důležité i zda je žena v předpubertálním věku, ve věku dospívání, v reprodukčním věku či v menopauze (Finlay et. al., 2020).



Obr 2 Vznik kyseliny mléčné

Převzato z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00181/full>
[19.3.2021]

2.1.1. Vývoj poševní mikroflóry

Při narození je pochva narozené dívky sterilní, ale během 24 hodin získává bohatou a pestrou flóru saprofytických organismů (Fleming et. al., 2006).

Bezprostředně po porodu je pochva narozené dívky pod vlivem estrogenů matky. Epitel zesiluje, tvoří se glykogen, který je fermentován bakteriemi, které jsou zodpovědné za mírně kyselé pH. V dětském věku je pH pochvy prakticky neutrální a v jejím prostředí převažují mikroorganismy z kůže a periuretrální krajiny (Špaček et al., 2013).

V pubertě dochází k větší tvorbě estrogenu a ukládání glykogenu, který slouží jako substrát pro růst laktobacilů. U adolescentních dívek se poševní mikroflóra už zcela nemění a zůstává stejná až do dospělosti (Špaček et al., 2013). V pubertě a během těhotenství zvýšené hladiny estrogenu podporují ukládání a zrání glykogenu ve vaginálních epitelových buňkách. Glykogen je katabolizován α -amylázou a přeměněn až na kyselinu mléčnou (Amabebe et. al., 2018).

2.1.2. Mikrobiální osídlení pochvy

Nejčastějšími zástupci rodu *Lactobacillus* jsou *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*. Z těchto zástupců se v pochvě vyskytuje vždy jeden výrazněji než ostatní zástupci (Romero et. al., 2014). U velké většiny žen však vaginální mikroflóra postrádá významné množství bakterií rodu *Lactobacillus* a je tvořena fakultativně a striktně anaerobními mikroorganismy (Ma et. al., 2012). Laktobacily mohou být nahrazeny jinými bakteriemi, které také produkují kyselinu mléčnou jako jsou *Atopobium sp.*, *Megasphaera sp.* nebo *Leptotrichia sp.* (Lamont et. al., 2011). Mohou být také nahrazeny mikroorganismy jako jsou *Provetella sp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Sneathia sp.* (Romero et. al., 2014).

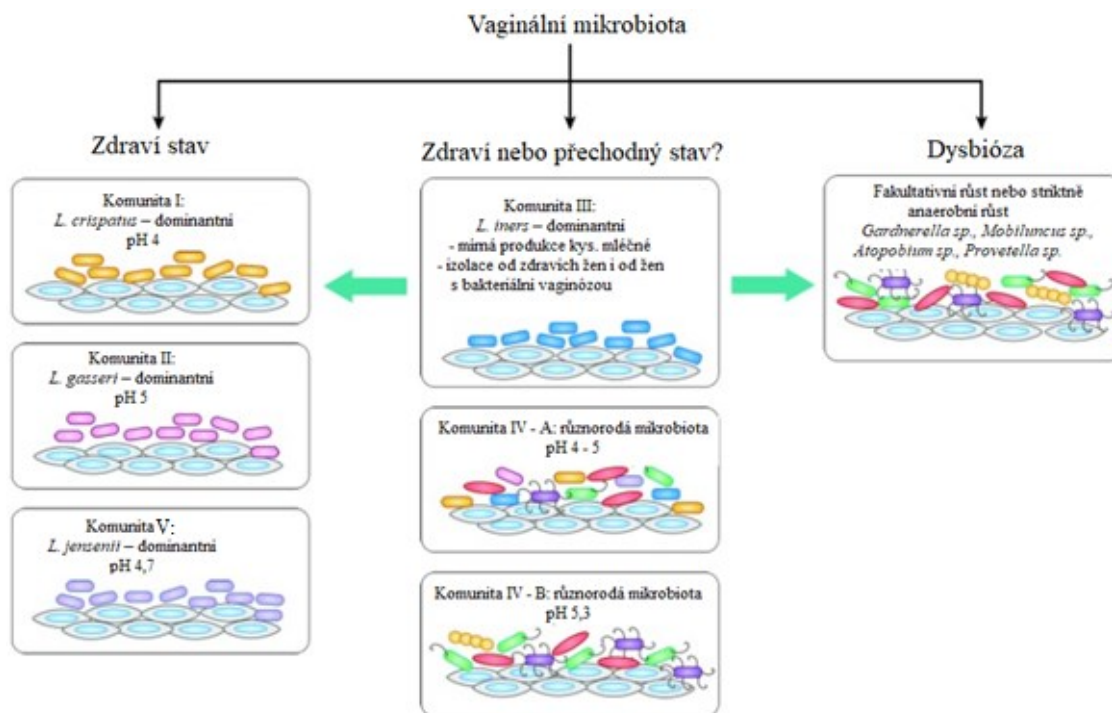
U žen není vaginální prostředí stejné, je popsáno 5 druhů mikrobiálních společenství (známé jako Community states types – CST). V CST I dominuje *Lactobacillus crispatus*, v CST II dominuje *Lactobacillus gasseri*, v CST III dominuje *Lactobacillus iners* a v CST V dominuje *Lactobacillus jenseni*. CST IV postrádá laktobacily a dominují mu anaerobní druhy jako *Megasphaera sp.*, *Provetella sp.*, *Gardenella sp.*, *Sneathia sp.* (Gupta et. al., 2019). Na obrázku 3 je komunita IV – A charakterizována skromným podílem *L. crispatus*, *L. iners*. Komunitě IV – B dominují rozmanité bakterie patřící hlavně k rodům *Atopobium*, *Prevotella sp.*, *Parvimonas sp.*, *Sneathia sp.*, *Gardnerella sp.* nebo *Mobiluncus sp.* (Petrova et. al., 2017).

Lactobacillus sp.

Tyto bakterie produkují kyselinu mléčnou, která napomáhá zvyšovat kyselost v pochvě, a tak udržovat nízké pH a chrání pochvu před infekcí (Romero et. al., 2014). Dále produkují antimikrobiální látky (bakteriociny), jejichž působením dochází k lýze a usmrcování jiných bakterií, což také chrání pochvu před patogeny (Finlay et. al., 2020). Za normálních okolností je množství laktobacilů ve vaginální tekutině 10^7 až 10^8 CFU/ml (Špaček et. al., 2013).

Tab 1 *Lactobacillus acidophilus* komplex (Špaček et. al., 2013)

<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus gallinarium</i>
<i>Lactobacillus amylolyticus</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i>
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	<i>Lactobacillus iners</i>
<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lactobacillus johnsonii</i>
<i>Lactobacillus cellobiosus</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i>
<i>Lactobacillus fermentum</i>	



Obr 3 Složení poševní mikrobioty

Převzato z:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X16301810?casa_token=pcOkiS96Z70A-AAAA:y0ScAyDWTRypIyR3iHClz6TC9IY2-iVZGWIDAr2wOpyegelTxNqeVuxl5xKHIqoch_C93E3wzA
[25. 6. 2021]

2.2. Imunita pochvy

Slizniční bariérový systém je složitá soustava anatomických, imunitních a ekologických reakcí, které udržují stabilní dynamickou rovnováhu. Základní obranou sliznice jsou mikroorganismy přirozené mikroflóry, sekrety snižující životaschopnost mikroorganismů a jejich schopnost přilnout na sliznice, kompaktní bariéra poševní sliznice, kyselé pH pochvy (Špaček et. al., 2013).

Poševní slizniční bariéra má speciální vlastnosti pro ochranu ženského pohlavního systému před infekčními mikroorganismy. Také udržuje symbiotický vztah s komezálními mikroorganismy. Ženský pohlavní systém je složený ze dvou typů povrchu sliznice. Dolní genitální povrch sliznice (pochva, ektocervix) je lemovaný vrstevnatým plochým epitelem s buňkami vylučujícími hlen. Jsou zde přítomné i plazmatické buňky, které vylučují slizniční IgA protilátky. Horní genitální trakt (endocervix, endometrium) je pokryt jednou vrstvou sloupčových epiteliálních buněk s těsnými spoji. Rozhraní mezi těmito povrchy sliznice je nejvíce napadanou oblastí patogenními mikroorganismy, proto je zde silné osídlení T lymfocytů a buněk prezentující antigen imunitnímu systému (Li, Yu, Yan et. al., 2020).

2.3. Faktory ovlivňující poševní mikroflóru

Složení poševního ekosystému není stálé, ale mění se v čase a v reakci na endogenní a exogenní vlivy. Tyto vlivy zahrnují menstruační cyklus, antikoncepční prostředky, vliv má i střídání sexuálních partnerů, užívání vložek, vaginálních hygienických přípravků a antibiotik (Witkin et. al., 2007).

Poševní epitel a mikroflóra se mění podle hormonálních změn, které nastávají v průběhu života ženy. Mikrobiální poměry ovlivňují i hygienické návyky žen. Dále hrají roli genetické predispozice, sexuální hormony a sexuální aktivita ženy (Špaček et al., 2013). Existuje stále více důkazů, že složení vaginálního mikrobiomu ženy významně ovlivňuje její sexuální a reprodukční zdraví, včetně rizika potratu, předčasného porodu, HIV a dalších sexuálně přenosných infekcí (Moosa et. al., 2020).

Poševní mikroflóru ovlivňuje i pH, kdy zdravá poševní mikroflóra má nízké pH (4,5), díky laktobacilům a fermentujícím bakteriím které produkují kyselinu mléčnou. Koncentrace kyseliny mléčné se v pochvě vyskytuje v rozmezí od 10 až do 100 μM . Kyselina mléčná je slabá organická kyselina, ale má silný inhibiční účinek na řadu bakterií. K alkalizaci poševní sliznice dochází při menstruaci, kdy pH může dosahovat hodnoty 7 (Špaček et. al., 2013).

2.3.1. Genetické predispozice

Určité genetické mutace se spojují s produkcí hormonu nazývaného hormon uvolňující kortikotropin (CRH). Tento hormon hraje roli v regulaci imunity a zánětu. Abnormality v jeho produkci působí nerovnováhu v poševní mikroflóře. U některých žen vedou genetické faktory ke snížení hladin vaginálních laktobacilů (Gupta et. al., 2019).

U pacientek s rekurentní vulvovaginální kandidózou byly nalezeny určité genové polymorfyzmy, které by mohly napomoci vysvětlení těchto obtíží. Zřejmě nejvíce prostudovaný je gen MBL2, který kóduje MBL (manózu vázající lektin) a má tři funkční alely v místě kodonu 54. Změna kodonu 54 je spojena s tvorbou nestabilního MBL proteinu, který rychleji degraduje. MBL patří mezi proteiny akutní fáze, nacházíme jej v séru, ale také ve vaginální tekutině. Váže se na struktury obsahující manózu na povrchu kvasinek, podporuje jejich fagocytózu, funguje tedy jako opsonin. Pokud jsou koncentrace MBL sníženy, kvasinky nejsou dostatečně opsonizovány a nejsou efektivně eliminovány přirozenou imunitou (Špaček et al., 2013).

2.3.2. Rasa

Byly zaznamenány mezidruhové a rasové rozdíly v mikrobiotě. Bylo prokázáno, že hispánské a černé ženy mají více anaerobní flóry než *Lactobacillus sp.*, zatímco většina asijské a bělošské rasy má *Lactobacillus sp.* jako dominantní mikroorganismy poševní mikrobioty (Gupta et. al., 2020).

2.3.3. Pohlavní hormony

Sexuální hormony ovlivňují poševní mikrobiotu na několika úrovních: estrogenizací poševního epitelu a stanovením základního fyziologického mikrobiomu, vyladěním imunity a v neposlední řadě přímým a nepřímým působením na samotnou mikrobiotu (Špaček et al., 2013). Estrogen podporuje hyperplazii a zesílení vaginálních epitelů, dále zvyšuje hladinu glykogenu. Laktobacily mění poté glykogen na kyselinu mléčnou a udržují kyselé pH pochvy (Xu et al., 2020). S poklesem hladin estrogenu po menopauze klesá i dominance laktobacilů (Amebebe et. al., 2018). Průměrné hladiny estrogenu jsou u zdravých žen vyšší, zatímco u žen s bakteriální vaginózou jsou hladiny estrogenu sniženy (Špaček et. al., 2013).

2.3.4. Sexuální aktivita

Do poměrů poševní mikrobioty může zasáhnout i nechráněný pohlavní styk, respektive ejakulát, který zvyšuje pH pochvy a mění se tím poměr mikrobů ve prospěch těch, které upřednostňují více zásadité pH (Špaček et al., 2013). Používání sexuálních lubrikantů během sexu může být také problematické pro vaginální flóru. Některé přísady používané v těchto produktech mohou zvyšovat pravděpodobnost infekcí genitálního ústrojí (Beverley 2021).

2.3.5. Antibiotika, probiotika

Do složení poševního ekosystému výrazně zasahují i antibiotika. U terapie metronidazolem má poševní ekosystém u většiny žen snahu vrátit se k původnímu složení (Špaček et. al., 2013). Penicilinová a cefalosporinová antibiotika jsou bezpečná a používána u těhotných žen. Nebezpečná antibiotika pro těhotné ženy jsou tetracykliny, fluorochinolony a chloramfenikol (Macek 2010).

Probiotika jsou živé mikroorganismy, které přinášejí prospěch pro náš organismus (Špaček et. al., 2013). Probiotika během těhotenství mohou mít ochrannou roli při preeklampsii, gestačním diabetu a vaginálních infekcích (Sohn et. al., 2017).

2.3.6. Další faktory

Mezi další faktory ovlivňující poševní ekosystém patří stres, alkohol, kouření, obezita, nedostatek vitamínu D, hormonální antikoncepce a cukrovka. Kouření snižuje hladinu *L. crispatus* a *L. inersi*. Ženy, které kouří jsou náchylnější k bakteriální vaginóze (Gupta et. al., 2019)

3 TĚHOTENSTVÍ

Těhotenství je u zdravé ženy obdobím přirozeného oslabení imunity a s tím je spojená i vyšší citlivost k různým infekcím. Komplexní změny v imunitním systému matky během těhotenství chrání plod a matku před infekcí tím, že podporují vývoj imunity plodu a zabraňují fetální rejekci matkou (Bagga et. al., 2020). Během těhotenství se obáváme jednak stavů ohrožující život matky, ale také infekcí placenty nebo přenosu infekce na plod/embryo (Hurych et. al., 2020). Hlavní změny ve vaginálním mikrobiomu nastávají během počáteční fáze těhotenství, zatímco v pozdějších stádiích těhotenství a dále v šestinedělí se vaginální mikrobiom vrátí na výchozí hodnotu (Bagga et. al., 2020).

Metabolické změny během těhotenství zahrnují změny v homeostáze energie, ukládání tuku a hormonální změny vedoucí ke zvýšené hladině cukru v krvi nalačno, inzulinové rezistenci, intoleranci glukózy a přírůstku hmotnosti (Bagga et. al., 2020).

Hormonální změny během těhotenství vedou k mnoha fyziologickým účinkům, které mohou ovlivnit složení mikrobiomu. Během těhotenství vzestup hladiny progesteronu a estrogenů, stejně jako imunologické změny, významně mění složení vaginálního mikrobiomu ženy směrem ke stabilním strukturám s nízkou bohatostí a rozmanitostí (Hočevar et. al., 2019). Úspěšné těhotenství závisí na toleranci imunitního systému plodu matkou a také na odolnosti proti nebezpečným mikroorganismům. Infekce patogenními mikroorganismy během těhotenství může vést k předčasnému porodu, potratu, omezení růstu a novorozenecké morbiditě (Mei et. al., 2019). Proto vaginální mikrobiom v těhotenství hraje důležitou roli jak pro zdraví matky, tak pro novorozence (Macintyre et. al., 2015).

3.1. Poševní mikroflóra v těhotenství

V průběhu zdravého těhotenství je vaginální mikrobiom charakterizován nízkou rozmanitostí bakteriálních druhů a typicky mu dominuje jeden z několika různých druhů laktobacilů (Nunn et. al., 2021).

Během těhotenství zvýšená hladina estrogenu usnadňuje laktobacilům zaujímat dominantní postavení ve vaginální flóře, ale zároveň se zvyšuje i pravděpodobnost výskytu vulvovaginální kandidózy. Sekrece z vaginálních vestibulárních žláz se zvyšují a vulva zůstává ve vlhkém stavu. Toto prostředí je vysoce příznivé pro růst bakterií *Lactobacillus sp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida sp.*, *Enterococcus faecalis*,

Propionibacillus sp., *Corynebacter sp.* a *Mycoplasma hominis*. Těhotné ženy se mohou stát náchylnějšími k různým vaginálním infekcím (Li, Chig et. al., 2020).

V těhotenství se také přerušuje menstruační cyklus, který umožňuje pravidelné změny v poševní mikroflóře, proto těhotenství z tohoto úhlu představuje velmi specifický stav, kdy nedochází k těmto pravidelným změnám poševního prostředí. Za normálních okolností by měla poševní mikroflóra zůstat během těhotenství intaktní, ale její změny mohou neočekávaně a zásadně změnit fyziologicky probíhající graviditu v patologický proces (Špaček et. al., 2013).

4 PORUCHY POŠEVNÍ MIKROFLÓRY V TĚHOTENSTVÍ

Změny ve vaginální mikroflóře nemusí nutně znamenat onemocnění nebo vést k infekcím (Lamont et. al., 2011). Abnormální poševní mikroflóra se může objevit v souvislosti se sexuálně přenosnou nemocí, dále s kolonizací mikroorganismem, který není obvyklou součástí poševní mikroflóry (např. *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*). A v neposlední řadě se může objevit v důsledku zvýšení virulence nebo nadměrného pomnožení mikroorganismu, který je součástí poševní mikroflóry (Lamont et. al., 2015).

Výskyt abnormální poševní mikroflóry ve spojení s nemocí způsobují mikroorganismy jako *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* (Lamont et. al. 2011). Také viry mohou přispět k rozvoji infekcí, např. HIV, herpes simplex virus (Fettwies et. al. 2012).

Poševní infekce mohou přispět k rozvoji syndromu předčasného porodu a k předčasnému odtoku plodové vody. Dále mohou vést ke spontánnímu potratu, k infekci plodové vody, poporodní endometritidě (Li, et. al., 2020). Příkladem infekční komplikace je smrtící neonatální sepse, kterou mohou způsobit streptokoky skupiny B (*Streptococcus agalactiae*). Rozvoj spontánního předčasného porodu je nejvíce dáván do souvislosti s bakteriální vaginózou a předčasný odtok plodové vody je spojený s genitálními mykoplazmaty (Špaček et. al. 2013).

4.1. Mikroorganismy způsobující nerovnováhu s mírnými klinickými příznaky

Nejčastěji diagnostikované onemocnění je bakteriální vaginóza. Je to porucha charakterizovaná nerovnováhou vaginální flóry, která často způsobuje páchnoucí výtok. U žen s bakteriální vaginózou je zvýšené riziko postižení pohlavními chorobami a výskytu komplikací během těhotenství (Fettwie et. al., 2011). Přítomnost laktobacilů produkujících H_2O_2 redukuje výskyt bakteriální vaginózy ve 20. týdnu těhotenství a snižuje se riziko výskytu chorioamnionitidy (Špaček et. al., 2013). Bakteriální vaginóza se vyznačuje výrazným snížením *Lactobacillus sp.* a mnohonásobným zvýšením počtu dalších potencionálně patogenních mikroorganismů jako je *Gardnerella (G.) vaginalis*, *Mycoplasma (M) hominis*, *Mobiluncus spp.*, *Ureaplasma (U) urealyticum*, *Provetella sp.*, *Bacteroides sp.* a *Peptostreptococcus sp.* (Lamont et. al., 2015, Špaček et. al., 2013). Dále se u žen s bakteriální vaginózou mnohem častěji vyskytuje *Atopobium (A.) vaginae*. Kromě produkce kyseliny mléčné produkují některé druhy *Atopobium* peptidylpeptidázu

a produkují významné množství amoniaku v prostředích, kde jsou cukry vzácným zdrojem energie (Lamont et. al., 2011). U těhotných žen s bakteriální vaginózou se v pochvě ve zvýšené míře vyskytují bakterie *Megasphaera sp.*, *Leptotrichia sp.* a *Eggerthella sp.* (Špaček et. al., 2013).

Anaerobní mikroorganismy spojené s vaginální infekcí vylučují sialidázu, která degraduje hlen štěpením kyseliny sialové z glykoproteinů. Kyselina sialová je absorbována a neutralizována k dalšímu obcházení imunitní odpovědi hostitele. Vyčerpání sialových kyselin hlenu nacházíme u žen infikovaných bakteriální vaginózou. Poševní mikroflóra je ovlivněna i při stresu, kdy se ve zvýšené míře uvolňuje kortizol, který inhibuje zrání poševního epitelu, což vede ke snížení dominance laktobacilů (Amebebe et. al., 2018).

Gardnerella vaginalis

Gardnerella vaginalis je gramnegativní až gramlabilní drobná nepohyblivá tyčinka. Má velmi tenkou buněčnou stěnu. Ke kultivaci jsou zapotřebí půdy obsahující lidské erytrocyty (Hurych et. al. 2020). *G. vaginalis* se vyskytuje u 88–98 % žen s bakteriální vaginózou. Tento druh lze však prokázat i na sliznici genitálního ústrojí zdravých žen. U žen s bakteriální vaginózou je však mnohem větší počet *G. vaginalis* než u žen s normální vaginální mikroflórou (Aroutcheva et. al., 2001).

Atopobium vaginae

Atopobium vaginae je grampozitivní fakultativně anaerobní mikroorganismus, který může být součástí vaginální mikroflóry (Dauby et. al., 2019). Produkují kyselinu mléčnou, kyselinu octovou a mravenčí. Výskyt *A. vaginae* společně s *G. vaginalis* je dáván do souvislosti s potratem a předčasným porodem (Mendling et. al. 2019).

Urogenitální mykoplazmata

Mezi tzv. urogenitální mykoplazmata patří druhy *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* a *Mycoplasma (M.) genitalium*. První dva druhy jsou často prokazovány v genitálním ústrojí sexuálně aktivních osob. *M. genitalium* je řazeno k mikroorganismům přenášeným pohlavním stykem (Hurych et. al. 2020). Jedná se o bakterie, které jsou obtížně kultivované, protože nemají buněčnou stěnu (Špaček et. al. 2013). Urogenitální mykoplazmata lze detekovat u 67 % sexuálně aktivních žen, 40 % sexuálně neaktivních žen a 25 % postmenopauzálních žen (Capoccia et. al., 2013).

M. hominis je spojováno se stavy, jako je endometritida a předčasný porod, *U. urealyticum* s chorioamnionitidou (zánět plodových obalů), spontánními potraty a porodem mrtvého dítěte (Capoccia et. al., 2013).

U. urealyticum v jakékoli formě nepříznivého výsledku těhotenství je spíše role náhodného organismu než skutečného patogenu. Existují však důkazy podporující zapojení *U. urealyticum* do nepříznivých výsledků v těhotenství. Několik studií ukázalo, že *U. urealyticum* lze nalézt v plodové tekutině v časném těhotenství a zdá se, že to souvisí s předčasným porodem a nízkou porodní váhou (Moodley et. al., 2000).

Leptotrichia sp.

Leptotrichia sp. jsou gramnegativní, nesporulující, anaerobní, sacharolytické tyčinky, které obývají ústní dutinu, střeva, urogenitální systém a ženské pohlavní ústrojí (Eribe et. al. 2017). Bylo zjištěno, že *L. amnionii*, která byla nedávno překlasifikována na *Sneathia amnionii*, způsobuje problémy těhotným ženám, včetně potratů, chorioamnionitidy, předčasného porodu a poporodní infekce (Fontanals et. al., 2017).

Streptococcus agalactiae

S. agalactiae je streptokok patřící do skupiny B. Je to β -hemolytická grampozitivní bakterie, která kolonizuje genitální ústrojí u 18 % žen bezpříznakově. Během těhotenství je vzestupná infekce *S. agalactiae* z pochvy do nitroděložního prostoru spojena s předčasným porodem, poškozením plodu nebo narozením mrtvého dítěte. Pokud se novorozenec infikuje během porodu nebo po něm může to vést k pneumonii, sepsi a meningitidě, což jsou život ohrožující stavy (Armistead et. al., 2019). Streptokoky skupiny B jsou hlavní příčinou časně novorozenecké sepse, která vzniká v průběhu prvních sedmi dní po porodu. Příznakem sepse je dechová tíseň novorozence a apnoe. Mortalita u této infekce je 4–6 %, vyšší je u předčasně narozených novorozenců, kde se pohybuje okolo 20 % (Špaček et. al., 2013).

4.2. Mikroorganismy řazené mezi pohlavně přenosné patogeny

Sexuálně přenosné infekce způsobené *Nesseria gonorrhoeae*, *Chlamydia (C) trachomatis* a *Mycoplasma genitalium* jsou příčinou zánětlivých onemocnění pánve (Smolarczyk et. al., 2021). Tyto pohlavně přenosné patogeny převládají u těhotných žen v mnoha zemích. Jsou dávány do souvislosti se zvýšeným rizikem špatných výsledků u těhotných matek i novorozenců (Grant et. al., 2020).

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria gonorrhoeae je aerobní gramnegativní diplokok způsobující onemocnění zvané kapavka. Gonokok je opouzdřený a netvoří spory. V pozdější fázi těhotenství je kapavka spojená s předčasným prasknutím plodových obalů, předčasným porodem, chorioamnionitidou a poporodní infekcí (Moodley et. al.,2000).

Chlamydia trachomatis

Chlamydia (C). trachomatis je gramnegativní obligátní intracelulární patogen, je považován za nejčastější sexuálně přenosnou bakteriální infekci. Chlamydie nejsou schopny syntetizovat ATP a jsou tedy závislé na ATP v hostitelské buňce. Infekce *C. trachomatis* v těhotenství může vést k potratu, předčasnému prasknutí plodových obalů nebo předčasné aktivitě dělohy vedoucí k předčasnému porodu. U novorozence může způsobit infekce očí nebo plic (Malhotra et. al., 2013; He et. al., 2020; Mylonas 2012). Prevalence infekce *Chlamydia trachomatis* u těhotných žen se pohybuje v rozmezí od 2 do 35 %. Těhotné ženy s chlamydiovou infekcí jsou vystaveny zvýšenému riziku zánětlivého onemocnění pánve po porodu (He et. al., 2020).

Trichomonas vaginalis

T. vaginalis je prvok hruškovitého tvaru se čtyřmi bičíky a jednou undulující membránou, který se přenáší pohlavním stykem (Hurych et. al., 2020). Infekce *T. vaginalis* je asymptomatická nebo se projevuje svěděním, pálením. Gynekologické vyšetření ukazuje vaginální a cervikální erytém (Ramos-e-Silva et. al., 2016). *T. vaginalis* je schopný obejít složky imunitního systému a zbránit svému rozpoznání pokrytím svého povrchu hostitelovými antigeny. Také produkují celou řadu proteolytických enzymů, proto jsou pro imunitní systém obtížně rozpoznatelné (Špaček et. al.,2013). Infekce *T. vaginalis* je spojena se zvýšeným rizikem předčasného porodu a s nízkou porodní váhou (Bagga et. al., 2020).

Candida albicans

Jedná se o jednobuněčné mikroorganismy z říše hub. *Candida (C) albicans* je přirozenou součástí lidského organismu, vyskytuje se na sliznicích ústní dutiny, jícnu, střev a pohlavního ústrojí, ale také na kůži (Bagga et. al., 2020). *Candida sp.* kolonizuje pochvu až u 30 % žen, zejména během 2. a 3. trimestru. Mezi charakteristické příznaky patří svědění, pálení, zarudnutí, otok a výtok. Nedávné studie naznačují, že kandidóza během těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem komplikací, jako je předčasné

prasknutí membrán, předčasný porod, chorioamnionitida a vrozená kandidóza. Vyléčení kandidózy v těhotenství snižuje riziko předčasného porodu (Ramos-e-Silva et. al., 2016).

Virus hepatitidy B

Virus hepatitidy B je jediným DNA virem z původců hepatitid u člověka (Hurych et. al., 2020). Ve většině případů je akutní nebo chronická infekce HBV v těhotenství podobná jako u běžné dospělé populace. Infekce HBV nezvyšuje úmrtnost a nemá teratogenní účinky. Byl však zaznamenán výskyt nízké porodní hmotnosti a nedonošení plodu během akutní infekce (Borgia 2012).

Pro screening HBV u všech těhotných žen se doporučuje testování povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg). Důležité je, že všechny rizikové, které mají negativní screening na HBV, by měly být během těhotenství očkovány proti HBV. Doposud nebylo prokázáno, zda infekce hepatitidou B ovlivňuje výsledky těhotenství. Byla popsána souvislost chronické HBV s gestačním diabetem, předporodním krvácením a hrozícím předčasným porodem. Podobně jako u jiných onemocnění jater mají i ženy s cirhózou HBV zvýšené riziko úmrtí matky a plodu (Kushner et. al., 2018).

Virus hepatitidy C

Hlavní cestou získání HCV u těhotných matek je nitrožilní užívání drog, zatímco předchozí transfuze krve je rizikovým faktorem až v 11 % případů. Akutní hepatitida C byla během těhotenství hlášena jen zřídka (Floreani 2013). Chronická hepatitida C je obecně častější než akutní hepatitida C u těhotných žen a celosvětově postihuje až 8 % těhotných žen. Virus se může přenést na plod infikované matky intrauterinní, intrapartální nebo postnatální cestou. K vertikálnímu přenosu může dojít během všech tří trimestrů. Některé studie naznačují, že plody matek infikovaných chronickou hepatitidou C mají zvýšené riziko nežádoucích neonatálních výsledků. Další studie vyvodila závěry, z nichž vyplývá, že u kojenců narozených infikovaným matkám existuje riziko nízké porodní hmotnosti, předčasného porodu a vrozených anomálií (Dibba et. al., 2018).

4.3. Mikroorganismy mající schopnost prostupovat placentou

Vertikální přenos infekčních agens z matky na plod může vést k vážným až k fatálním důsledkům pro vyvíjející se plod. Klinický průběh a následky infekce závisí kromě typu původce a infekční dávky také na aktuálním stáří infikovaného embrya nebo plodu. Vertikální přenos může být prenatalní (před narozením), perinatální (týdny před nebo po narození) nebo postnatální (po narození). Placenta, vysoce specializovaný orgán, je bariérou mezi matkou a plodem. Hlavní funkční jednotkou placenty jsou choriové klky,

kteře se skládají ze specializovaných epiteliálních buněk známých jako trofoblasty, které tvoří obal placenty (Chiu et. al., 2020; Sedláček e. al., 2007).

Tab 2 Intrauterinní infekce (Sedláček et. al., 2007)

Infekce těhotné ženy	Rizikové období pro plod	Vrozené vady	Neonatální onemocnění	Pozdní projevy
Toxoplazmóza	první – třetí trimestr	oční, hydrocefalus	hepatosplenomegalie, anémie, ikterus, encefalitida, pneumonie	psychomotorická retardace, epilepsie
CMV	první a druhý trimestr	oční, mikrocefalie, hydrocefalus	hepatosplenomegalie, anémie, trombopenie, ikterus, pneumonie	psychomotorická retardace
Varicela	první trimestr (nízké riziko), perinatální období	oční, atrofie CNS, hypoplazie končetin	těžký průběh nemoci při onemocnění matky před porodem	psychomotorická retardace
HSV	první trimestr (nízké riziko), perinatální období	mikrocefalie	encefalitida, exantém, hepatitida, pneumonie	psychomotorická retardace
HPV B19	druhý trimestr	hydrops fětu	anémie	
Rubeola	první a druhý trimestr (do 16. týdne)	srdeční, oční	hepatosplenomegalie, ikterus, trombopenie, pneumonie	psychomotorická retardace, diabetes
Listerióza	první – třetí trimestr	nebývají	hepatosplenomegalie, pneumonie, exantém	meningitida, sepse
HIV	akutní infekce těhotné ženy, perinatální období	nebývají	infekce HIV	imunodeficit, AIDS

Během těhotenství placenta plní řadu úkolů, od fyziologické adaptace matky až po imunologické přijetí, výživu a podporu vyvíjejícího se embrya. Placentární klky, které jsou omývány mateřskou krví, představují transportní systém, dodávající živiny a kyslík vyvíjejícímu se embryu a odstraňují jeho metabolity (Knöfler et al., 2019).

Toxoplasma gondii

Toxoplasma (T) gondii je obligátní intracelulární patogen schopný procházet placentou. Infekce může být vrozená nebo postnatálně získaná. K vrozené infekci dochází pouze, když je žena nakažena během těhotenství (Hill et. al., 2002). K infekci dochází od 5. měsíce těhotenství. Infekce se vyskytuje až u 80 % těhotných žen (Sedláček etl al., 2007). Nejprve dojde u matky k parazitemii, poté k invazi do placenty a nakonec se *T. gondii* rozšíří do tkání plodu (Singh et. al., 2003).

Vrozené infekce získané během prvního trimestru jsou mnohem závažnější než infekce získané ve druhém a třetím trimestru (Hill et. al., 2002). Infekce mohou mít za

následek ztrátu zraku a sluchu, mentální a psychomotorickou retardaci, hematologické malignity nebo smrt (Montoya et. al., 2008).

Člověk se může nakazit požitím infikovaného masa, špatně umyté zeleniny obsahující oocysty (Hurych et. al., 2020). Oocysty jsou vylučovány kočkovitými šelmami. Domácí kočky jsou pravděpodobně hlavním zdrojem kontaminace. Sporulované oocysty přežívají dlouhou dobu za většiny běžných podmínek prostředí. Ve vlhké půdě mohou přežívat měsíce až roky (Hill et. al., 2002).

Postižení plodu závisí na stupni těhotenství. Těžší následky bývají u novorozenců infikovaných v časně fázi těhotenství, ale riziko infekce plodu je v tomto období nižší. Pokud je žena infikovaná na počátku těhotenství, vznikají poškození, která jsou neslučitelná se životem (odumření embrya, potrat). Pokud onemocní žena ve druhém nebo třetím trimestru těhotenství, nacházíme u dětí postižení oka a psychické poruchy (lehké dětské mozkové poškození) (Sedláček et. al., 2007).

Listeria monocytogenes

Tato bakterie je v přírodě běžně přítomna, a to ve vodě, půdě a zvířecích exkrementech, řadí se mezi oportunně patogenní bakterie (Hurych et. al., 2020).

Listerióza během těhotenství vede k nitroděložní infekci a vážným komplikacím, jako je spontánní potrat, porod mrtvého plodu, předčasný porod a kongenitální infekce novorozence (Bakardjiev et. al., 2006). *L. monocytogenes* je grampozitivní tyčinka, která se dostává do organismu požitím syrového masa, nemyté syrové zeleniny a zrajících nepasterizovaných sýrů (Adams-Waldorf et. al., 2013). K infekcím těhotných žen může docházet sporadicky nebo v souvislosti s ohnisky, zejména v zemích, kde není kontrolována bezpečnost potravin nebo dohled nad listeriózou (Charlier et. al., 2020).

Do dělohy se může šířit buď vzestupnou infekcí nebo hematogenní cestou (Bakardjiev et. al., 2006). Následky infekce jsou závažné, může dojít ke spontánnímu potratu v 10-20 %, intrauterinní smrti plodu u 11 % a k předčasnému porodu u 50 % těhotných žen (Lamonet et. al., 2011).

Treponema pallidum

T. pallidum je sexuálně přenosná bakterie, která způsobuje onemocnění zvané syfilis. Plod se s největší pravděpodobností infikuje transplacentárně od 14. týdne těhotenství a riziko se zvyšuje s gestačním věkem. Neléčené onemocnění během těhotenství vede k nepříznivým výsledkům jako je předčasná ztráta plodu, mrtvě

narozené dítě, nedonošení plodu, nízká porodní hmotnost, úmrtí novorozenců a kojenců a také vrozené choroby novorozenců. Může se stát, že se infekce stane latentní a pozdní vrozená syfilis se projeví roky po narození (De Santis et. al., 2012; Moodley et. al. 2000).

Cytomegalovirus

Cytomegalovirus (CMV) neboli lidský herpetický virus 5 (HHV-5) je běžný lidský patogen, který se řadí mezi obalené DNA viry (Hurych et. al., 2020). Tento virus patří do čeledi *Herpesviridae* (Mendelson et. al. 2006). Dva známé hlavní zdroje primární infekce CMV během těhotenství jsou pohlavní aktivita a kontakt s malými dětmi (Davis et. al. 2017). Přenos infekce z matky na plod je u primární infekce 35–50 % a u sekundární infekce pouze 0,2 -2 %. Primární infekce během těhotenství nese vysoké riziko nitroděložního přenosu (Mendelson et. al., 2006).

Nitroděložní přenos CMV je hlavní příčinou vrozené infekce v mnoha vyspělých zemích. Infekce je relativně častá. Je spojována s poškozením placenty a toto poškození vede k malformacím a smrti plodu (Iwasenko et. al. 2011).

Mateřská infekce CMV během období před porodem zůstává většinou nezjištěna, ale může se projevit jako mírné horečnaté onemocnění s nespecifickými příznaky, jako je únava, rýma, faryngitida a bolest hlavy (Silasi et. al., 2015).

Varicella zoster virus

Varicella zoster virus neboli herpes virus 3 (HHV-3) se řadí mezi obalené DNA viry a jeho jediným hostitelem je člověk (Hurych et. al., 2020). Varicela způsobuje primární infekci známou také jako plané neštovice. Jde o běžné, vysoce nakažlivé onemocnění, které se projevuje hlavně v dětství. Ve většině průmyslových zemí jsou plané neštovice během těhotenství vzácným onemocněním, protože více než 90 % žen v plodném věku má specifické protilátky. Riziko poškození plodu závisí na tom, kdy došlo k infekci matky, asi 0,4 % pokud je to v prvních 12 týdnech těhotenství, 2 % pokud mezi 13. a 20. týdnem. Ačkoli je klinický průběh planých neštovic obvykle mírný, u těhotných žen mohou vést k závažným onemocněním matky i plodu. U přibližně 10 až 20 % těhotných žen infikovaných VZ se rozvine pneumonie, která nese úmrtnost až 40 %. Fetální morbidita a mortalita souvisí se vznikem vrozeného syndromu varicella. Tento syndrom je charakterizován hypoplazií končetin, mikrocefalií, hydrocefalií, kataraktou, omezením nitroděložního růstu a mentální retardací (Gardella et. al., 2007; Sauerbrei, 2010; Silasi et. al., 2015).

Parvovirus B19

Patří do skupiny neobalených virů s jedním vláknem DNA, je to jeden z nejmenších virů (Hurych et. al., 2020). Infekce plodu je obzvláště nebezpečná mezi 10.-20. týdnem těhotenství (Von Kasenberg et. al., 2002). Parvovirus B19 infikuje 1 až 5 % těhotných žen. Infekce během těhotenství mohou způsobit těžkou anémii plodu, která se vyskytuje v důsledku destrukce erythropoetických kmenových buněk, což může způsobit srdeční selhání a smrt plodu (Ornoy et. al., 2017).

Rubivirus

Rubivirus patří mezi obalené RNA viry. Pokud dojde k infekci matky během prvního trimestru těhotenství, míra infekce plodu je až 50 %. Výsledky těhotenství v důsledku infekce zarděnkami matky zahrnují spontánní potrat, infekci plodu, omezení růstu plodu a syndrom vrozených zarděnek (CRS). Riziko CRS se liší podle gestačního věku, ve kterém dochází k infekci. Proto je nutné individualizovat poradenství týkající se rizika a léčby plodu. Projevy CRS jsou četné, přičemž nejběžnější je hluchota. Teratogenita zarděnek je pravděpodobně způsobena několika mechanismy, včetně přímého cytopatického účinku viru, který může vyvolat apoptózu, a inhibice mitózy prostřednictvím cytoskeletálních poruch, které vedou k částečnému zastavení vývoje orgánů. Naštěstí však od vývoje vakcíny proti zarděnkám spolu s implementací univerzálního screeningu a očkování před těhotenstvím a po porodu se výskyt vrozené infekce zarděnkami podstatně snížil. Ale ne všechny těhotné ženy jsou imunní vůči zarděnkám. Důvodem může být odmítnutí imunizace nebo původ ze zemí, kde očkování proti zarděnkám není součástí rutinního imunizačního programu (Adams-Waldorf et. al., 2013; Silasi et al., 2015)

Herpes simplex virus

Jedná se o obalené DNA viry s lineární dvouvláknovou DNA, které patří do čeledi *Herpesviridae* (Hurych et. al., 2020). HSV má dva významné sérotypy: HSV-1 je primárně spojen s onemocněním rtů, úst, jazyka a očí, zatímco sérotyp HSV-2 je primárně spojen s infekcí genitální a neonatální (Špaček et. al., 2013). HSV-2 je většinou příčinou genitálních oparů, což je nejrozšířenější sexuálně přenosná infekce (Xu et. al., 2006).

Riziko infekce u kojence se zdá být vyšší, když k první infekci dojde během třetího trimestru těhotenství. V takovém případě nemusí být dostatek času na vývoj IgG protilátek u matky a jejich průchod k plodu a riziko neonatální infekce je 30 až 50 %. Infekce v prvním trimestru těhotenství souvisí se zvýšením spontánních potratů

a omezením nitroděložního růstu plodu. Pouze ve vzácných případech dochází k přenosu viru transplacentárně, což vede k velmi závažné vrozené infekci (Straface et. al., 2012).

Novorozenecké infekce se z 85 až 90 % získávají během porodu, z 5 až 10 % je infekce způsobena transplacentárním přenosem. Neonatální infekce HSV je v 70 až 85 % způsobeno typem 2, která nese vážnější prognózu než infekce způsobená typem 1.

Kojenci infikovaní během porodu nebo postnatálně HSV lze rozdělit do tří hlavních kategorií:

- 1 Onemocnění HSV lokalizované na kůži, oku nebo v ústech. Tento syndrom je spojen s nízkou úmrtností, ale má významnou úmrtnost a pokud se neléčí, může vést k encefalitidě nebo diseminovanému onemocnění.
- 2 HSV encefalitida s postižením kůže, očí nebo úst nebo bez něj, která u většiny přeživších způsobuje neurologickou úmrtnost.
- 3 Diseminovaný HSV, který se projevuje jako závažná multiorgánová dysfunkce a má riziko úmrtí, které při absenci léčby přesahuje 80 % (Straface et. al., 2012).

Virus lidské imunodeficience (HIV)

Virus lidské imunodeficience je retrovirus, který infikuje pomocné T lymfocyty imunitního systému a způsobuje snižování jejich počtu, a nakonec onemocnění získané imunodeficience (AIDS). Přenáší se z infikované matky z 10–35 % transplacentárně, z 60 až 75 % během porodu. Užívání antiretrovirových léků během těhotenství u HIV infikovaných žen snižuje míru infekce plodu (Mendelson et. al., 2006).

5 DIAGNOSTIKA

Hlavní příčinou abnormálního vaginálního výtoku jsou vaginální nebo cervikální infekce. Charakter výtoku je ověřen fyzikálními a laboratorními testy, aby bylo možné odlišit fyziologický výtok od abnormálního a určit diagnózu a léčbu (Walker et. al., 1990).

Laboratorní diagnostika mikrobiálních původců infekcí ženského pohlavního ústrojí je založena na průkazu etiologického agens. Přesnost diagnózy je závislá na laboratorních vyšetřeních. Existuje několik jednoduchých technik, které pomáhají gynekologům k přibližně správné diagnostice. Světelná mikroskopie lze využít k diagnostice tří hlavních původců poševního výtoku – anaerobní bakterie, kvasinky, trichomonády (Špaček et. al., 2013). Etiologické agens prokazujeme přímo a také nepřímo. Přímý průkaz je založen na prokázání mikroorganismu ve vyšetřovaném vzorku. Nepřímý průkaz prokazuje specifické látky (většinou protilátky), které mikroorganismus po sobě zanechal (Votava et. al., 2010).

5.1. Přímý průkaz

Kultivace

Účelem kultivace je izolace mikrobiálního původce k jeho identifikaci a stanovení citlivosti k antibiotikům. Některé mikroorganismy vyžadují speciální prostředí pro svůj růst a v běžné klinické praxi se obtížně detekují. Klasická kultivace se uplatňuje i při diagnostice *Neisseria gonorrhoea*, zvláště v případech, kdy je nutné stanovit citlivost k antibiotikům (Mašata 2014).

Mikroskopie

Mikroskopie poševního sekretu poskytuje užitečné informace o aktuálním stavu pacientky. Hodnotí se velikost a tvar mikroba, množství mikroba v poševním sekretu, přítomnost leukocytů a epitelíí. V diagnostice poševní infekce pomocí mikroskopie se využívá dvou metod, nativního a barveného preparátu. Nativní preparát umožňuje pozorování všech klinicky významných mikroorganismů (bakterie, kvasinky, trichomonády). K barvení preparátu se využívá barvení podle Grama a Giemsky. V mikroskopii se využívá tři systému hodnocení poševního prostředí – Nugentovo scóre, laktobacilární stupeň a mikrobiální obraz poševní (Špaček et. al., 2013).

Gramovo barvení

Gramovo barvení poskytuje dostatečné informace k diagnostice bakterií ve vaginálním vzorku (Špaček et. al., 2013). Díky barvení podle Grama rozdělujeme bakterie na dvě základní skupiny: grampozitivní a gramnegativní bakterie. Rozdělení mikrobů dle barvitelnosti určuje již řadu anatomických a fyziologických vlastností. Podstatou v barvitelnosti dle Grama je rozdílná stavba bakteriální stěny. Při obarvení preparátu vzniká v bakterii komplex krystalové violeti s jódem, který se u gramnegativních bakterií z buňky vyplaví působením alkoholu nebo acetonu, zatímco u grampozitivních bakterií se neodplaví (Votava et. al. 2010).

Giemsovo barvení

Nejčastěji se využívá modifikace dle Romanowského, což je kombinace barvení methylenovou modří a eozinem. Má uplatnění v parazitologii, v gynekologii se využívá pouze k hodnocení trichomonád. Giemsovo barvení je základem pro vyšetření mikrobiálního obrazu poševního (Špaček et. al., 2013).

Laktobacilární stupeň

Toto vyšetření hodnotí přítomnost a kvantitu laktobacilů v poševní sliznici. Výsledkem je buď normální nebo atypická poševní mikroflóra. Laktobacilární stupeň I zastupuje fyziologickou mikroflóru s výraznou převahou laktobacilů. Laktobacilární stupeň II je charakteristické výrazným snížením laktobacilů a klinicky to odpovídá bakteriální vaginóze. Studie, které detekovali laktobacily pomocí metody PCR prokázaly, že laktobacilární stupeň I je spojen s *Lactobacillus crispatus*, zatímco laktobacilární stupeň II je spojen s *Lactobacillus gasseri* a *Lactobacillus jensenii* (Špaček et. al., 2013).

Nugentovo scóre

Nugentovým skórovacím systémem se hodnotí vaginální preparáty obarvené podle Grama. Pomocí skóre Nugent se vaginální nátěry nanosou na mikroskopické sklíčko v olejové imerzi a zkoumá se minimálně 10 polí na tři bakteriální morfotypy: *Lactobacillus sp.*, *Gardnerella sp.* a zakřivené gramlabilní tyčinky. Na základě jejich počtu se ke každé z těchto tří kategorií přiřadí skóre. Tyto tři skóre se sečtou a získáme skóre v rozmezí 0–10. Skóre se dělí takto: 0–3 je negativní na bakteriální vaginózu; 4–6 je středně pokročilá vaginóza a 7+ je pozitivní na bakteriální vaginózu (Špaček et. al., 2013).

Mikrobiální obraz poševní (MOP)

Mikrobiální obraz poševní se využívá k hodnocení mikrobiálních poměrů v poševní sliznici žen. Je užitečným hodnocením, ke zjištění diagnózy poševní infekce. Klasifikace mikrobiálního obrazu poševního je popsána v tabulce 3 (Špaček et. al., 2013). Na vyšetření MOP se běžně posílají dvě sklíčka se vzorkem. Jedno se barví podle Giemsky a druhé podle Grama (Votava et. al., 2010).

Tab 3 Klasifikace MOP (Špaček et. al., 2013)

MOP	Mikroskopický obraz	Výtok
MOP I	čistá kultura <i>L. acidophilus</i> , přítomny epitelie intermediární a povrchové vrstvy	bez výtoku
MOP II	smíšená flóra bez leukocytů, mohou ale nemusí být přítomny laktobacily	bakteriální, nehnisavý
MOP III	smíšená bakteriální flóra, hojně leukocytů a epitelie, <i>L. acidophilus</i> chybí	hojný, páchnoucí, hnisavý
MOP IV kapavka	masivně leukocytů a extracelulárně i intracelulárně uložené gramnegativní diplokoky (gonokoky)	smetanově hustý lpící na sliznicích
MOP V trichomonáza	bičenka poševní (<i>Trichomonas vaginalis</i>), dále smíšená bakteriální flóra, leukocyty a epitelie	řidký, bílý, často zpeněný
MOP IV mykóza	VI a – nehnisavá, suchá mykóza – kvasinkové mikroorganismy a epitelie	bílý, vločkovitý, tvarohovitý
	VI b – hnisavá mykóza - kvasinkové mikroorganismy, smíšená bakteriální flóra, hojnost leukocytů	bílý

5.2. Nepřímý průkaz

Nepřímý průkaz je průkaz sérologický, protože nalézáme protilátky, které za sebou zanechalo etiologické agens v organismu. Sérologická vyšetření se dají využít k průkazu

protilátky nebo k průkazu antigenu. Proto, když dokazujeme protilátky v krevním séru musíme mít k dispozici známý antigen a opačně (Votava et. al., 2010).

Tab 4 Sérologické testy (Mendelson et. al., 2006)

Laboratorní test	Princip	Nevýhody	Omezení
Neutralizace	Inhibice růstu viru v tkáňové kultuře pomocí protilátky	Pracný. málo citlivý, není specifický pro určitou třídu Ab	Prováděno pouze v referenční laboratoři
Inhibice hemaglutinace (IH)	Prevence hemaglutinace vazbou Ab na virový Ag	Pracný, není specifický pro určitou třídu Ab	Používané pouze pro zarděnky ve specializovaných laboratořích
ELISA IgM	Detekce virově specifické Ab vázané na pevnou fázi značenou specifickou anti-IgM Ab	-----	Falešně pozitivní a falešně negativní
ELISA IgG	Detekce virově specifické Ab vázané na pevnou fázi značenou specifickou anti-IgG Ab	-----	-----
Imunofluorescence	Detekce IgG nebo IgM protilátek, které se váží na buňky infikované virem pomocí značené sekundární Ab	Manuální, čtení je subjektivní	Nevhodné pro testování velkého počtu vzorků
Wester blot	Oddělené virové proteiny připojené k nylonové membráně reagují s vyšetřovaným sérem a jsou detekovány anti-lidskou protilátkou	Pracné	Málo citlivý

Sérologický průkaz se provádí k detekci virových infekcí. Vzorkem bývá plodová voda, pupečnicková krev nebo choriové klky (Mendelson et. al., 2006). Serologické reakce probíhají ve dvou fázích. V první dochází ke specifické reakci, kdy se váže protilátka na odpovídající antigenní determinanty. Druhá fáze je nespecifická a průběh závisí na charakteru prostředí a na druhu antigenu. Podle charakteru antigenu a podle postupu rozdělujeme sérologické reakce na precipitaci, aglutinaci, vazbu komplementu, neutralizaci a reakce se značenými složkami (imunofluorescence, ELISA Western blot, aj.) (Votava et. al., 2010).

Mezi další sérologické metody patří aglutinace a precipitace. Aglutinace je reakce korpuskulárního antigenu (část bakterie, viru) se známá protilátkou kdy se tvoří aglutinát. Precipitace je reakce známé protilátky s koloidním antigenem (toxin, enzym). Precipitace se využívá například k diagnostice syfilis (Votava et. al., 2010).

5.3. Metody molekulární biologie

K rodové a druhové identifikaci bakterií se využívají také molekulárně-biologické metody. Molekulárně biologické metody nám umožňují detekovat a identifikovat viry, které není možné běžně izolovat na buněčných kulturách nebo prokazovat jejich antigeny v infikovaných buňkách. Tyto metody jsou velmi rychlé a umožňují získat výsledek již za několik hodin. Amplifikační molekulárně biologické metody umožňují zmnožit nukleovou kyselinu, jsou velmi efektivní a mají význam pro analýzu vzorků, které obsahují jenom malé množství virových částic nebo bakterií a jinými metodami by byly špatně prokazatelné. Molekulárně biologické metody se používají nejenom pro kvalitativní průkaz virové nebo bakteriální nukleové kyseliny ve vzorku, ale umožňují také stanovovat její kvantitu (Štěpánová et. al., 2002).

Molekulárně biologické metody představují nejcitlivější a velmi specifickou metodu k diagnostice trichomonózy, ale našli uplatnění i při identifikaci a typizaci bakterií a kvasinek (Špaček et. al., 2013).

Nejvíce používanou metodou v molekulárně-biologické diagnostice je polymerázová řetězová reakce (PCR), kdy je vybraná část genomu viru nebo bakterie. Tato část je namnožena do takového množství, které je možno detekovat dalšími technikami (elektroforézou či hybridizací). Molekulárně biologické techniky umožňují přesně určit sekvence jednotlivých bází, identifikovat genotypy viru nebo bakterie a prokazovat

mutace. Molekulárně biologické metody se využívají k diagnostice infekce zarděnkami, vrozené cytomegalovirové infekci, HIV infekci, hepatitidy B, infekci virem *Parvovirus* B19, infekci HSV 2. Dále je můžeme využít k detekci *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* a *Toxoplasma gondii* u těhotných žen. Výhodou těchto metod je jejich specifita, vysoká citlivost a rychlost průkazu (Štěpánová et. al., 2002).

V současné době se molekulárně biologické metody rozrostly o obor zvaný proteomika. Obor se zabývá ribozomálními proteiny, které se detekují hmotnostní spektrofotometrií v systému MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization). Umožňuje detekci běžně patogenních mikroorganismů, ale také hub včetně kvasinek. Výhodou metody je rychlost vyšetření, které trvá řádově minuty, a dále je metoda levnější než jiné molekulárně biologické metody (Špaček et. al., 2013).

Tab 5 Molekulárně-biologické metody využívané k detekci virů (Mendelson et. al., 2006)

Laboratorní metoda	Princip	Nevýhody	Omezení
PCR	Enzymatická amplifikace virové nukleové kyseliny a detekce amplifikovaných sekvencí	Náchylnost k znečištění	Falešně pozitivní v důsledku kontaminace, může detekovat latentní virus
PCR; RT-PCR v reálném čase	Detekce akumulace produktů PCR pomocí fluorescenčního barviva nebo sondy ve specializovaném přístroji	Drahé nástroje	Někdy velmi citlivá
In situ PCR	Detekce virové NK v nátěrech nebo tkáňových řezech pomocí PCR za použití označených primerů	Obtížné provedení	Ve specializovaných laboratořích

6 ZÁVĚR

Poševní prostředí je hojně osídleno mikroorganismy, převážně zástupci rodu *Lactobacillus*, které jsou pro ženské pohlavní ústrojí velmi prospěšné. Udržují nízké pH a tím přispívají k fyziologickému osídlení pochvy. Složení poševního mikrobiomu je u každé ženy odlišné. Není tedy možné určit, co lze považovat za normální stav. Poševní ekosystém není statický, mění se v čase, v závislosti na vnějších i vnitřních vlivech.

Problematika poševního ekosystému je v těhotenství spojována s předčasným porodem a s rozvojem infekčních komplikací, které mohou mít fatální následky. V těhotenství se žena stává náchylnější k infekcím z důvodu fyziologického oslabení imunity a poševnímu ekosystému dominuje jeden druh laktobacilu. Také se přerušuje menstruační cyklus, nedochází tedy k pravidelným změnám poševního prostředí.

Při bakteriální vaginóze dochází ke snižování počtu laktobacilů a u těhotných žen tento stav může vést k horší prognóze vývoje plodu. Plod ohrožují i sexuálně přenosné patogeny a vertikálně přenosné patogeny. Tyto patogenní mikroorganismy způsobují poškození plodu. Důsledky poškození plodu závisí na typu patogenního mikroorganismu. Některé jsou teratogenní, zatímco jiné způsobují infekce plodu nebo novorozence od mírných a přechodných příznaků až po smrtelné onemocnění.

Nedílnou součástí diagnostiky jsou laboratorní vyšetření, která pomáhají zachytit původce klinických příznaků. Výsledky vyšetření nám pomáhají stanovit léčbu.

7 ZDROJE

1. ADAMS WALDORF, Kristina M a Ryan M MCADAMS. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *REPRODUCTION* [online]. 2013, 146(5), R151-R162 [cit. 2021-03-14]. ISSN 1470-1626. Dostupné z: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/146/5/R151.xml>
2. AFRICA, Charlene, Janske NEL a Megan STEMMET. Anaerobes and Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Virulence Factors Contributing to Vaginal Colonisation. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2014, 11(7), 6979-7000 [cit. 2021-3-19]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1660-4601/11/7/6979>
3. AMABEBE, Emmanuel a Dilly O. C. ANUMBA. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Frontiers in Medicine* [online]. 2018, 5 [cit. 2021-03-19]. ISSN 2296-858X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00181/full>
4. ARMISTEAD, Blair, Elizabeth OLER, Kristina ADAMS WALDORF a Lakshmi RAJAGOPAL. The Double Life of Group B Streptococcus: Asymptomatic Colonizer and Potent Pathogen. *Journal of Molecular Biology* [online]. 2019, 431(16), 2914-2931 [cit. 2021-05-01]. ISSN 00222836. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002228361930052X>
5. ARORA, Nitin, Yoel SADOVSKY, Terence S. DERMODY a Carolyn B. COYNE. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. *Cell Host & Microbe* [online]. 2017, 21(5), 561-567 [cit. 2021-03-19]. ISSN 19313128. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931312817301531>
6. AROUTCHEVA, Alla A., Jose A. SIMOES, Kian BEHBAKHT a Sebastian FARO. Gardnerella vaginalis Isolated from Patients with Bacterial Vaginosis and from Patients with Healthy Vaginal Ecosystems. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 2001, 33(7), 1022-1027 [cit. 2021-3-19]. ISSN 1058-4838. Dostupné z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/323030>
7. BAGGA, Rashmi a Parul ARORA. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. *Frontiers in Public Health* [online]. 2020, 8 [cit. 2021-03-21]. ISSN 2296-2565. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2020.00225/full>
8. BAKARDJIEV, Anna I., Julie A. THERIOT a Daniel A. PORTNOY. Listeria monocytogenes Traffics from Maternal Organs to the Placenta and Back. *PLoS*

- Pathogens [online]. 2006, 2(6), 06-PLPA-RA-0053R2 [cit. 2021-03-14]. ISSN 1553-7366. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.0020066>
9. BEVERLEY, Richards. All About Your Vaginal Flora. Probiotics Learning Lab [online]. 2021, 5.1.2021, 2021(1) [cit. 2021-03-30]. Dostupné z: <https://www.optibacprobiotics.com/uk/learning-lab/in-depth/womens-health/vaginal-microbiome>
 10. BORGIA, Guglielmo. Hepatitis B in pregnancy. World Journal of Gastroenterology [online]. 2012, 18(34), 4677-4683 [cit. 2021-4-4]. ISSN 1007-9327. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i34/4677.htm>
 11. CAPOCCIA, Romina, Gilbert GREUB a David BAUD. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes. Current Opinion in Infectious Diseases [online]. 2013, 26(3), 231-240 [cit. 2021-03-12]. ISSN 0951-7375. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00001432-201306000-00004>
 12. DAUBY, Nicolas, Delphine MARTINY, Laurent BUSSON, et al. Atopobium vaginae intrapartum bacteremia: A case report with a literature review. Anaerobe [online]. 2019, 59, 212-214 [cit. 2021-3-30]. ISSN 10759964. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1075996418301720>
 13. DAVIS, Nicole L., Caroline C. KING a Athena P. KOURTIS. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Birth Defects Research [online]. 2017, 109(5), 336-346 [cit. 2021-03-09]. ISSN 24721727. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdra.23601>
 14. DE SANTIS, Marco, Carmen DE LUCA, Ilenia MAPPA, Terryann SPAGNUOLO, Angelo LICAMELI, Gianluca STRAFACE a Giovanni SCAMBIA. Syphilis Infection during Pregnancy: Fetal Risks and Clinical Management. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology [online]. 2012, 2012, 1-5 [cit. 2021-03-14]. ISSN 1064-7449. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/idog/2012/430585/>
 15. DIBBA, Pratima, Rosann CHOLANKERIL, Andrew LI, et al. Hepatitis C in Pregnancy. Diseases [online]. 2018, 6(2), 1-9 [cit. 2021-4-4]. ISSN 2079-9721. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2079-9721/6/2/31>
 16. DONATI, Laura, Augusto DI VICO, Marta NUCCI, et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. Archives of Gynecology and Obstetrics [online]. 2010, 281(4), 589-600 [cit. 2021-03-18]. ISSN 0932-0067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-009-1318-3>

17. DYLEVSKÝ, Ivan. Somatologie: pro předmět Základy anatomie a fyziologie člověka. 3. přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2019. ISBN 978-80-271-2111-3.
18. ERIBE, Emenike R. K. a Ingar OLSEN. Leptotrichia species in human infections II. Journal of Oral Microbiology [online]. 2017, 9(1), 1-27 [cit. 2021-4-2]. ISSN 2000-2297. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20002297.2017.1368848>
19. FARAGE, Miranda A., Kenneth W. MILLER a Jack D. SOBEL. Dynamics of the Vaginal Ecosystem—Hormonal Influences. Infectious Diseases: Research and Treatment [online]. 2010, 3, 1-15 [cit. 2021-03-30]. ISSN 1178-6337. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.4137/IDRT.S3903>
20. FETTWEIS, Jennifer M., Myrna G. SERRANO, Philippe H. GIRERD, Kimberly K. JEFFERSON a Gregory A. BUCK. A New Era of the Vaginal Microbiome: Advances Using Next-Generation Sequencing. Chemistry & Biodiversity [online]. 2012, 9(5), 965-976 [cit. 2021-02-17]. ISSN 16121872. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cbdv.201100359>
21. FINLAY, B. Brett a Jessica M. FINLAY. Mikrobiom lidského těla: jak spolupracovat s mikroby v těle a prostředí a žít déle a zdravěji. Přeložil Václav PETR. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton, 2020. ISBN 978-80-7553-777-5.
22. FLEMING, Diane O. a Debra L. HUNT. Biological Safety - Principles and Practices (4th Edition) [online]. 4th ed. Anglie: American Society for Microbiology (ASM), 2006 [cit. 2021-04-29]. ISBN 978-1-61344-247-0. Dostupné z: https://app.knovel.com/web/view/khtml/show.v/rcid:kpBSPPE003/cid:kt008X9V91/viewerType:khtml//root_slug:biological-safety-principles/url_slug:part-i-hazard-identification%25C2%25A8?page=2&view=collapsed&zoom=1
23. FLOREANI, Annarosa. Hepatitis C and pregnancy. World Journal of Gastroenterology [online]. 2013, 19(40), 6714-6720 [cit. 2021-04-04]. ISSN 1007-9327. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i40/6714.htm>
24. FONTANALS, Dionisia, Carlos GARCÍA-MIRALLES, Rosa BALLESTER, Belen COCHS, Ruth ORELLANA a Sílvia CAPILLA. Chorioamnionitis due to Leptotrichia trevisanii. Anaerobe [online]. 2018, 49, 18-20 [cit. 2021-04-02]. ISSN 10759964. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1075996417302081>

25. GARDELLA, C. a Z. A BROWN. Managing varicella zoster infection in pregnancy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [online]. 2007, 74(4), 290-296 [cit. 2021-4-28]. ISSN 0891-1150. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17438678/>
26. GRANT, Juliana S., R. Matthew CHICO, Anne CC. LEE, et al. Sexually Transmitted Infections in Pregnancy: A Narrative Review of the Global Research Gaps, Challenges, and Opportunities. *Sexually Transmitted Diseases* [online]. 2020, 47(12), 779-789 [cit. 2021-03-18]. ISSN 1537-4521. Dostupné z: <https://journals.lww.com/10.1097/OLQ.0000000000001258>
27. GUPTA, Parakriti, Mini P. SINGH a Kapil GOYAL. Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Frontiers in Public Health* [online]. 2020, 8, 1-12 [cit. 2021-04-01]. ISSN 2296-2565. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2020.00326/full>
28. GUPTA, Shagun, Vipin KAKKAR a Indu BHUSHAN. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microbial Pathogenesis* [online]. 2019, 136 [cit. 2021-04-20]. ISSN 08824010. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882401019309556>
29. HE, Weihua, Yue JIN, Haibin ZHU, Yan ZHENG a Jianhua QIAN. Effect of Chlamydia trachomatis on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2020, 302(3), 553-567 [cit. 2021-04-03]. ISSN 0932-0067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-020-05664-6>
30. HILL, D. a J.P. DUBEY. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. *Clinical Microbiology and Infection* [online]. 2002, 8(10), 634-640 [cit. 2021-03-20]. ISSN 1198743X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X1462509X>
31. HOČEVAR, Keli, Aleš MAVER, Marijana VIDMAR ŠIMIC, Alenka HODŽIĆ, Alexander HASLBERGER, Tanja PREMUR SERŠEN a Borut PETERLIN. Vaginal Microbiome Signature Is Associated With Spontaneous Preterm Delivery. *Frontiers in Medicine* [online]. 2019, 6 [cit. 2021-04-01]. ISSN 2296-858X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2019.00201/full>
32. HURYCH, Jakub a Roman ŠTÍCHA. *Lékařská mikrobiologie: repetitorium*. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton, 2020. ISBN 978-80-7553-844-4.

33. CHARLIER, Caroline, Olivier DISSON a Marc LECUIT. Maternal-neonatal listeriosis. *Virulence* [online]. 2020, 11(1), 391-397 [cit. 2021-03-21]. ISSN 2150-5594. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2020.1759287>
34. CHIU, Chi-Fen, Li-Wei CHU, I-Chen LIAO, Yogy SIMANJUNTAK, Yi-Ling LIN, Chi-Chang JUAN a Yueh-Hsin PING. The Mechanism of the Zika Virus Crossing the Placental Barrier and the Blood-Brain Barrier. *Frontiers in Microbiology* [online]. 2020, 11 [cit. 2021-03-19]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.00214/full>
35. IWASENKO, Jenna M., Jonathan HOWARD, Susan ARBUCKLE, Nicole GRAF, Beverley HALL, Maria E. CRAIG a William D. RAWLINSON. Human Cytomegalovirus Infection Is Detected Frequently in Stillbirths and Is Associated With Fetal Thrombotic Vasculopathy. *The Journal of Infectious Diseases* [online]. 2011, 203(11), 1526-1533 [cit. 2021-03-09]. ISSN 1537-6613. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jir121>
36. KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3068-4.
37. KNÖFLER, Martin, Sandra HAIDER, Leila SALEH, Jürgen POLLHEIMER, Teena K. J. B. GAMAGE a Joanna JAMES. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cellular and Molecular Life Sciences* [online]. 2019, 76(18), 3479-3496 [cit. 2021-03-19]. ISSN 1420-682X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-019-03104-6>
38. KUSHNER, Tatyana a Monika SARKAR. Chronic Hepatitis B in Pregnancy. *Clinical Liver Disease* [online]. 2018, 12(1), 24-28 [cit. 2021-04-04]. ISSN 20462484. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cld.727>
39. LAMONT, RF, JD SOBEL, RA AKINS, SS HASSAN, T CHAIWORAPONGSA, JP KUSANOVIC a R ROMERO. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2011, 118(5), 533-549 [cit. 2021-02-17]. ISSN 14700328. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x>
40. LAMONT, Ronald F. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. *Frontiers in Immunology* [online]. 2015, 6 [cit. 2021-03-21]. ISSN 1664-

3224. Dostupné z:
<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00566/abstract>
41. LI, Dan, Xin-Zuo CHI, Lei ZHANG, Rui CHEN, Jing-rong CAO, Xiao-yan SUN, He-qin YANG a Qin-ping LIAO. Vaginal microbiome analysis of healthy women during different periods of gestation. *Bioscience Reports* [online]. 2020, 40(7) [cit. 2021-02-17]. ISSN 0144-8463. Dostupné z:
<https://portlandpress.com/bioscirep/article/doi/10.1042/BSR20201766/225828/Vaginal-microbiome-analysis-of-healthy-women>
42. LI, Jingru, John MCCORMICK, Alan BOCKING a Gregor REID. Importance of Vaginal Microbes in Reproductive Health. *Reproductive Sciences* [online]. 2012, 19(3), 235-242 [cit. 2021-03-19]. ISSN 1933-7191. Dostupné z:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1933719111418379>
43. LI, Y., T. YU, H. YAN, et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies. *Dove Press* [online]. 2020(13), 1213–1220 [cit. 2021-6-26]. Dostupné z:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198448/>
44. MA, Bing, Larry J. FORNEY a Jacques RAVEL. Vaginal Microbiome: Rethinking Health and Disease. *Annual Review of Microbiology* [online]. 2012, 66(1), 371-389 [cit. 2021-03-19]. ISSN 0066-4227. Dostupné z:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22746335/>
45. MACEK, Petr. Infekce urogenitálního traktu v těhotenství a při kojení. *Urologie pro praxi* [online]. 11.2.2010, 70-74 [cit. 2021-05-04]. Dostupné z:
<https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2010/02/03.pdf>
46. MACINTYRE, David A., Manju CHANDIRAMANI, Yun S. LEE, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Scientific Reports* [online]. 2015, 5(1) [cit. 2021-03-19]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/srep08988>
47. MALHOTRA, M., S. SOOD, A. MUKHERJEE, S. MULARIDHAR a M. BALA. Genital Chlamydia trachomatis: An update [online]. 2013, 303-316 [cit. 2021-04-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818592/>
48. MAŠATA, Jaromír. Urogynekologické infekce – pohled urogynekologa. *Urologie pro praxi* [online]. 2014, 15(5), 211-218 [cit. 2021-4-26]. Dostupné z:
<https://www.solen.cz/pdfs/uro/2014/05/03.pdf>
49. MEI, Chunlei, Weina YANG, Xin WEI, Kejia WU a Donghui HUANG. The Unique Microbiome and Innate Immunity During Pregnancy. *Frontiers in*

- Immunology [online]. 2019, 10 [cit. 2021-02-17]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.02886/full>
50. MENDELSON, E, Y ABOUDY, Z SMETANA, M TEPPERBERG a Z GROSSMAN. Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: Rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reproductive Toxicology* [online]. 2006, 21(4), 350-382 [cit. 2021-03-13]. ISSN 08906238. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623806000323>
51. MENDLING, Werner, Ana PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, Stephan BIBER a Valdas PRASAUSKAS. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2019, 300(1), 1-6 [cit. 2021-03-13]. ISSN 0932-0067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-019-05142-8>
52. MONTOYA, Jose G. a Jack S. REMINGTON. Clinical Practice: Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 2008, 47(4), 554-566 [cit. 2021-03-13]. ISSN 1058-4838. Dostupné z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/590149>
53. MOODLEY, Prashini a A.Willem STURM. Sexually transmitted infections, adverse pregnancy outcome and neonatal infection. *Seminars in Neonatology* [online]. 2000, 5(3), 255-269 [cit. 2021-03-13]. ISSN 10842756. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1084275600900265>
54. MOOSA, Yumna, Douglas KWON, Tulio DE OLIVEIRA a Emily B. WONG. Determinants of Vaginal Microbiota Composition. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [online]. 2020, 10 [cit. 2021-03-04]. ISSN 2235-2988. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2020.00467/full>
55. MYLONAS, Ioannis. Female genital *Chlamydia trachomatis* infection: where are we heading? *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2012, 285(5), 1271-1285 [cit. 2021-02-17]. ISSN 0932-0067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-012-2240-7>
56. NUNN, Kenetta L., Steven S. WITKIN, G. Maria SCHNEIDER, Allison BOESTER, Dimitrios NASIOUDIS, Evelyn MINIS, Karol GLINIEWICZ a Larry J. FORNEY. Changes in the Vaginal Microbiome during the Pregnancy to Postpartum Transition. *Reproductive Sciences* [online]. 2021, [cit. 2021-01-22].

- ISSN 1933-7191. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s43032-020-00438-6>
57. ORNOY, Asher a Zivanit ERGAZ. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Research* [online]. 2017, 109(5), 311-323 [cit. 2021-03-11]. ISSN 24721727. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdra.23588>
58. PETROVA, Mariya I., Gregor REID, Mario VANEECHOUTTE a Sarah LEBEER. *Lactobacillus iners*: Friend or Foe? *Trends in Microbiology* [online]. 2017, 25(3), 182-191 [cit. 2021-6-25]. ISSN 0966842X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966842X16301810>
59. POLATTI, Franco. Bacterial Vaginosis, *Atopobium vaginae* and Nifuratel. *Current Clinical Pharmacology* [online]. 2012, 7(1), 36-40 [cit. 2021-01-22]. ISSN 15748847. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362959/>
60. RAMOS-E-SILVA, Marcia, Natalia Regina MARTINS a George KROUMPOUZOS. Oral and vulvovaginal changes in pregnancy. *Clinics in Dermatology* [online]. 2016, 34(3), 353-358 [cit. 2021-04-04]. ISSN 0738081X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X16300220>
61. ROKYTA, Richard. *Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi*. Praha: Grada Publishing, 2015. ISBN 978-80-247-4867-2.
62. ROMERO, Roberto, Sonia S HASSAN, Pawel GAJER, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* [online]. 2014, 2(1), 1-19 [cit. 2021-01-22]. ISSN 2049-2618. Dostupné z: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-2618-2-4>
63. SAUERBREI, A. Review of varicella-zoster virus infections in pregnant women and neonates. *Health* [online]. 2010, 02(02), 143-152 [cit. 2021-03-11]. ISSN 1949-4998. Dostupné z: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/health.2010.22022>
64. SEDLÁČEK, Dalibor, Ivan ŠUBRT a Jiří DORT. Kongenitální infekce - současný stav. *Pediatric pro praxi* [online]. 2007, 2007, 2007(2), 72-76 [cit. 2021-03-20]. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2007/02/02.pdf>
65. SILASI, Michelle, Ingrid CARDENAS, Ja-Young KWON, Karen RACICOT, Paula ALDO a Gil MOR. *Viral Infections During Pregnancy*. *American Journal*

- of Reproductive Immunology [online]. 2015, 73(3), 199-213 [cit. 2021-03-08]. ISSN 10467408. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/aji.12355>
66. SINGH S. Mother-to-child transmission and diagnosis of toxoplasma gondii infection during pregnancy. Indian J Med Microbiol [serial online] 2003 [cit. 2021-03-20];21:69-76. Dostupné z: <https://www.ijmm.org/text.asp?2003/21/2/69/7978>
67. SOHN, Kristin a Mark A. UNDERWOOD. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine [online]. 2017, 22(5), 284-289 [cit. 2021-5-4]. ISSN 1744165X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X17300677>
68. STRAFACE, Gianluca, Alessia SELMIN, Vincenzo ZANARDO, Marco DE SANTIS, Alfredo ERCOLI a Giovanni SCAMBIA. Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology [online]. 2012, 2012, 1-6 [cit. 2021-03-09]. ISSN 1064-7449. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ido/2012/385697/>
69. ŠPAČEK, Jiří, Vladimír BUCHTA a Petr JÍLEK. Vulvovaginální dyskomfort a poruchy poševního prostředí. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4554-1.
70. ŠTĚPÁNOVÁ, Vlasta, Lenka PLÍŠKOVÁ a Kateřina HROCHOVÁ. Využití metod molekulární biologie v diagnostice infekcí dětského věku. Pediatrie pro praxi [online]. 2002, 103-105 [cit. 2019-05-06]. Dostupné z: <https://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2002/03/04.pdf>
71. VON KAISENBERG, C. S. a W. JONAT. Fetal parvovirus B19 infection. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology [online]. 2001, 18(3), 280-288 [cit. 2021-03-21]. ISSN 09607692. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1469-0705.2001.00471.x>
72. VOTAVA, Miroslav. Lékařská mikrobiologie - vyšetřovací metody. Brno: Neptun, 2010. ISBN 978-80-86850-04-8.
73. WALKER, HK, WD HALL a JW HURST. Clinical Methods: The History, Physical and Laboratory Examinations. 3rd. ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1990. ISBN 0-409-90077-X.
74. WITKIN, Steven S., Iara Moreno LINHARES a Paulo GIRALDO. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology [online]. 2007, 21(3), 347-354 [cit. 2021-01-22]. ISSN 15216934. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693406001623>

75. XU, Fujie, Maya R. STERNBERG, Benny J. KOTTIRI, Geraldine M. MCQUILLAN, Francis K. LEE, Andre J. NAHMIAS, Stuart M. BERMAN a Lauri E. MARKOWITZ. Trends in Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 Seroprevalence in the United States. JAMA [online]. 2006, 296(8) [cit. 2021-03-09]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.296.8.964>
76. XU, Jieying, Gaorui BIAN, Min ZHENG, et al. Fertility factors affect the vaginal microbiome in women of reproductive age. American Journal of Reproductive Immunology [online]. 2020, 83(4) [cit. 2021-03-30]. ISSN 1046-7408. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aji.13220>