

Václava Adámková a kolektiv

Antibiotika a infekce v těhotenství a laktaci



Důrazně proti obtížně léčitelným gramnegativním infekcím¹⁻⁵



ZAVICEFTA® – indikace u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců a starších⁶

- komplikované intraabdominální infekce (cIAI),
- komplikované infekce močových cest (cUTI) včetně pyelonefritidy,
- nozokomiální pneumonie (HAP) včetně ventilátorové pneumonie (pneumonie při použití umělé ventilace - VAP).
- Léčba dospělých pacientů s bakteriemií, která se vyskytne v souvislosti s kteroukoli výše zmíněnou infekcí nebo u níž existuje podezření na tuto souvislost.
- Přípravek Zavicefta je též indikován k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců a starších s omezenými léčebnými možnostmi.

Je třeba respektovat oficiální doporučení o vhodném používání antibakteriálních látek.

ZAVICEFTA®
ceftazidimum/avibactamum

Zkrácená informace o přípravku

Zkrácená informace o přípravku: Zavicefta 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Ceftazidimum pentahydrát odpovídající 2 g ceftazidimu a avibactamum natrium odpovídající 0,5 g avibactamu v jedné injekční lahvičce; pomocné látky se známým účinkem - 146 mg sodíku/lahvička; a další pomocné látky. **Indikace:** Léčba komplikované intraabdominální infekce (cIAI), komplikované infekce močových cest (cUTI) včetně pyelonefritidy a nozokomiální pneumonie (HAP) včetně ventilátorové pneumonie (VAP) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců a starších. Léčba dospělých pacientů s bakteriemií, která se vyskytne v souvislosti s kteroukoli výše zmíněnou infekcí nebo u níž existuje podezření na tuto souvislost. Přípravek ZAVICEFTA je též indikován k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců a starších s omezenými léčebnými možnostmi. **Dávování a způsob podání:** Dospělí: Doporučená dávka je 2 g/0,5 g každých 8 hodin. Doporučená délka léčby je u cIAI 5 - 14 dnů, u cUTI včetně pyelonefritidy 5 - 10 dnů a u HAP včetně VAP 7 - 14 dnů. U bakteriemií by měla být doporučená délka léčby v souladu s místem infekce. Děti: 3 měsíce až < 6 měsíců - 40 mg/kg + 10 mg/kg každých 8 hodin, 6 měsíců až < 18 let - 50 mg/kg + 12,5 mg/kg (až maximálně 2 g/0,5 g) každých 8 hodin. Doporučená délka léčby je u cIAI 5 - 14 dnů, u cUTI včetně pyelonefritidy 5 - 14 dnů a u HAP včetně VAP 7 - 14 dnů. U infekcí vyvolaných gramnegativními mikroorganismy u dospělých i pediatrických pacientů s omezenými léčebnými možnostmi se délka léčby řídí závažností infekce, patogen(ů) a vývojem klinických a bakteriologických ukazatelů u pacienta. Přípravek ZAVICEFTA se podává intravenózně infuzí po dobu 2 hodin. U pacientů s poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná $CrCl > 50 - \leq 80$ ml/min) není nutná úprava dávkování. Pokud je clearance kreatininu u dospělých a pediatrických pacientů ≤ 50 ml/min, je třeba dávkování ZAVICEFTA upravit dle úplného Souhrnu údajů o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Hypersenzitivita na jakýkoli cefalosporin s antibakteriálním účinkem. Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakékoli jiné beta laktamové antibiotikum (např. peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy). **Zvláštní upozornění:** Mohou se objevit závažné a občas fatální hypersenzitivní reakce. V případě hypersenzitivních reakcí musí být léčba přípravkem ZAVICEFTA okamžitě přerušena a zahájen adekvátní neodkladný opatření. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů, kterým je podáván ceftazidim/avibactam, pokud mají v anamnéze nezávažnou hypersenzitivitu na peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy. V souvislosti s léčbou přípravkem ZAVICEFTA se může vyskytnout kolitida vyvolaná Clostridioides difficile. Použití ceftazidim/avibactamu může vyvolat pozitivitu přímého antiglobulinového testu (DAT1 nebo Coombsův test). Pacienti s projevy anémie v průběhu léčby přípravkem ZAVICEFTA nebo po ní mají být na možnost této komplikace vyšetřeni. **Interakce:** Avibactam a ceftazidim nevykázaly v klinicky relevantních koncentracích v podmínkách in vitro žádnou indukci cytochromu P450. Avibactam je in vitro substrátem pro transportéry DAT1 a DAT3. Souběžné podávání avibactamu a probenecidu se nedoporučuje. Souběžná léčba vysokými dávkami cefalosporinů a nefrotoxicitými léčivými přípravky může nežádoucím způsobem ovlivnit funkci ledvin. Vzhledem k možnosti antagonismu s chloramfenikolem in vivo se nemá tato kombinace léčivých přípravků používat. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ceftazidim/avibactam se mají používat v průběhu těhotenství, pokud potenciální prospěch převáží nad možným rizikem. Ceftazidim proniká do mateřského mléka u člověka. Není známo, zda avibactam proniká do mateřského mléka u člověka. Je třeba učinit rozhodnutí, zda v průběhu kojení pokračovat nebo přerušit léčbu ceftazidimem/avibactamem na základě zvážení prospěchu z kojení pro dítě, resp. prospěchu z léčby pro ženu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Po podání přípravku ZAVICEFTA se mohou objevit nežádoucí účinky (např. závratě), které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté - pozitivní přímý Coombsův test. Časté - vyrážka, kopřivka, pruritus, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, závratě, bolest hlavy, kandidóza, zvýšení transamináz, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, pyrexie, trombózy v místě zavedení infuze, flebitida v místě zavedení infuze, eosinofilie, trombocytóza a trombocytopenie. **Předávkování:** Předávkování ceftazidimem/avibactamem může vést k neurologickým následkům včetně encefalopatie, křečí a kómatu vzhledem k ceftazidimu. Hladiny ceftazidimu v séru mohou být sníženy hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. **Uchovávání:** Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána u infuzních vaků na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C a následně na dobu 12 hodin při teplotě do 25 °C a u infuzních stříkaček na dobu 6 hodin při pokojové teplotě 15 °C - 25 °C. **Balení:** 10 x 2 g/0,5 g ve skleněných lahvičkách. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Operations Support Group, Ringskiddy, County Cork, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1109/001. **Datum poslední revize textu:** 11.2.2021. Vydání léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním, se prosím seznámete s úplnou informací o přípravku. PP-ZVA-CZE-0017

REFERENCE: 1. Falcone M, Paterson D. J. Antimicrob Chemother. 2016;71(10):2713-2722. 2. Mazuski JE, Casin LB, Armstrong J, et al. Clin Infect Dis. 016;62:1390-1399. 3. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, et al. Clin Infect Dis. 2016;63:754-762. 4. Torres A, Zong NS, Pachi J, et al. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):285-295. 5. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Lancet Infect Dis. 2016;16:661-673. 6. Souhrn údajů o přípravku Zavicefta.

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270
www.pfizer.cz





Václava Adámková a kolektiv

Antibiotika a infekce v těhotenství a laktaci

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

MUDr. Václava Adámková, Ph.D., a kolektiv

Antibiotika a infekce v těhotenství a laktaci

Editorka:

MUDr. Václava Adámková, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Kompletní seznam autorů je uveden na straně 5–6.

Recenzenti:

prof. MUDr. Jaromír Mašata, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Obrázky 2.1 a 3.2 překreslil a upravil Jiří Hlaváček.

Ostatní obrázky jsou z archivu autorů, pokud není uvedeno jinak.

Cover Picture © depositphotos.com 2021

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

Publikace byla vytvořena za podpory projektů MZ ČR – RVO-VFN-64165.

Program Progres Q25, Program Progres Q28.

© Grada Publishing, a.s., 2021

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8320. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Mgr. Daniela Kučmašová

Jazykové korektury Mgr. Barbora Vodičková

Sazba a zlom Jaroslav Kolman

Počet stran 166

1. vydání, Praha 2021

Vytiskla tiskárna TNM PRINT s.r.o., Nové Město

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4644-4 (ePub)

ISBN 978-80-271-4643-7 (pdf)

ISBN 978-80-271-3037-5 (print)

Seznam autorů

Editorka

MUDr. Václava Adámková, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Autoři

MUDr. Václava Adámková, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Michal Koucký, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní
nemocnice v Praze

MUDr. Lenka Kupidlovská

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Helena Lahoda Brodská, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha

MUDr. Helena Posová, CSc.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. Ing. Drahomíra Springer, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Jan Ulrych, Ph.D.

I. chirurgická klinika – břišní, hrudní a úrazové chirurgie 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Hana Zákoucká

Oddělení sexuálně přenosných nemocí, Státní zdravotní ústav
Národní referenční laboratoř pro diagnostiku syfilis, Státní zdravotní ústav
Národní referenční laboratoř pro chlamydie, Státní zdravotní ústav

MUDr. Jan Závora

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Recenzenti

prof. MUDr. Jaromír Mašata, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní
nemocnice v Praze

prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní
nemocnice v Praze

Obsah

Úvodní slovo editorky	11
1 Úloha mikrobiomu pro těhotenství	13
<i>Michal Koucký</i>	
1.1 Mateřský mikrobiom a výsledek těhotenství	13
1.2 Antibiotika, porod a jejich vliv na mikrobiální osídlení dětí	16
2 Gravidita a imunologický systém	20
<i>Helena Posová</i>	
2.1 Imunitní systém a pohlavní orgány ženy	20
2.2 Imunitní systém a gravidita	21
2.2.1 Vliv hormonů na imunitní systém v graviditě	22
2.2.2 Role imunitního systému na počátku gravidity	22
2.2.3 Tolerance plodu	24
2.2.4 Imunitní systém a porod	25
2.2.5 Imunitní systém v graviditě a infekce	26
3 Screening v těhotenství	28
3.1 Biochemická screeningová a preventivní vyšetření v těhotenství	28
<i>Drahomíra Springer</i>	
3.1.1 Gestační diabetes mellitus	28
3.1.2 Vyšetřování funkce štítné žlázy v těhotenství	29
3.1.3 Stanovení rizika vývoje plodu s vrozenými vývojovými vadami	39
3.2 Screening infekcí v těhotenství	45
<i>Jan Závora</i>	
3.2.1 Screening kolonizace beta-hemolytickým streptokokem skupiny B (GBS, <i>Streptococcus agalactiae</i>)	46
3.2.2 Sérologický screening závažných infekcí s možností přenosu na plod (HIV, HBV, syfilis)	50
4 Laboratorní markery zánětu – specifika pro gynekologii a porodnictví	53
<i>Helena Lahoda Brodská</i>	
4.1 Markery zánětu	53
4.2 Krevní obraz, diferenciální rozpočet, NLR, % IG	54
4.3 Sedimentace erytrocytů	55
4.4 C-reaktivní protein	56
4.5 Prokalcitonin	57
4.5.1 Prokalcitonin jako průvodce antibiotickou terapií	58
4.6 Presepsin	59
4.7 Interleukin 6	59
4.8 Laktát	59

4.9	Laboratorní monitorace infekce kůže a měkkých tkání	60
4.10	Bezpečná antibiotická terapie, monitorace orgánových funkcí	61
5	Charakteristika jednotlivých antibiotik	64
	<i>Václava Adámková</i>	
5.1	Antibiotika a laktace	71
5.2	Přehled a charakteristika vybraných skupin antibiotik	74
6	Infekce dýchacích cest	92
	<i>Václava Adámková, Lenka Kupidlovská</i>	
6.1	Horní dýchací cesty	98
6.1.1	Akutní rinitida, akutní nazofaryngitida (akutní rýma, běžné nachlazení)	98
6.1.2	Akutní faryngitida, akutní tonzilitida (virová)	98
6.1.3	Akutní faryngitida, akutní tonzilitida (bakteriální)	98
6.1.4	Peritonzilární, retrofaryngeální a parafaryngeální absces	99
6.1.5	Akutní sinusitida (virová a bakteriální)	99
6.1.6	Otitis media (virová a bakteriální)	99
6.1.7	Akutní epiglotitida	99
6.2	Dolní cesty dýchací	100
6.2.1	Akutní laryngitida, akutní laryngotracheitida (virová)	100
6.2.2	Akutní tracheobronchitida, akutní bronchitida, akutní bronchiolitida (virová a bakteriální)	100
6.2.3	Pneumonie (virová a bakteriální)	100
6.2.4	Pneumocystová pneumonie	101
6.2.5	Pleuritida, pleurodynie/epidemická myalgie (virová)	101
7	Infekce močových cest v těhotenství	102
	<i>Michaela Matoušková, Václava Adámková</i>	
7.1	Asymptomatická bakteriurie	102
7.2	Akutní cystitida	104
7.3	Akutní pyelonefritida	105
7.4	Uroinfekce v laktaci	106
8	Sexuálně přenosné infekce	108
	<i>Hana Zákoucká</i>	
8.1	Syfilis, příjice, lues	110
8.1.1	Diagnostika	111
8.1.2	Léčba	111
8.2	Kapavka, gonorrhoea	113
8.2.1	Diagnostika	113
8.2.2	Léčba	114
8.3	Chlamydiové infekce	114
8.3.1	Diagnostika	115
8.3.2	Léčba	115

8.4	Mykoplazmové infekce	115
8.4.1	Diagnostika	116
8.4.2	Léčba	116
8.5	Bakteriální vaginóza	117
8.5.1	Diagnostika	117
8.5.2	Léčba	117
8.6	Tropické venerické choroby	118
8.6.1	Ulcus molle, měkký vřed	118
8.6.2	Granuloma inguinale, donovanóza	118
9	Infekce trávicího traktu, otravy z potravy, idiopatické střevní záněty	121
	<i>Václava Adámková</i>	
9.1	Infekce vyvolané <i>Clostridium difficile</i>	125
9.2	Idiopatické střevní záněty – ulcerózní kolitida, Crohnova choroba	128
9.3	Antibiotika a idiopatické střevní záněty	129
10	Akutní mastitida v těhotenství a laktaci	132
	<i>Jan Ulrych</i>	
10.1	Puerperální mastitida	132
10.1.1	Fyziologický mikrobiom prsní žlázy	132
10.1.2	Etiologie a rizikové faktory	133
10.1.3	Klinická manifestace	134
10.1.4	Diagnostika	134
10.1.5	Diferenciální diagnostika	135
10.1.6	Terapie	135
10.2	Nekrotizující mastitida	138
11	Sepse v těhotenství	141
	<i>Václava Adámková</i>	
11.1	Základní východiska	141
11.2	Diagnostika sepse	142
11.3	Léčba infekce	144
11.3.1	Možnosti iniciační empirické léčby při podezření na sepsi v souvislosti s těhotenstvím	144
11.4	Monitorování plodu a načasování porodu	145
11.5	Profylaktická léčba novorozence, členů rodiny a zdravotníků	145
11.6	Bariérová opatření	145
12	SARS-CoV-2 a covid-19 v těhotenství a laktaci	147
	<i>Jan Závora</i>	
12.1	Vliv SARS-CoV-2 na průběh těhotenství a porod	148
12.2	Vliv SARS-CoV-2 na plod	148
12.3	Vliv SARS-CoV-2 na laktaci	150

13 Očkování a těhotenství	151
<i>Jan Závora</i>	
13.1 Očkování před těhotenstvím	151
13.2 Očkování během těhotenství	151
13.2.1 Očkování proti pertusi	152
13.2.2 Očkování proti sezonní chřipce	153
13.2.3 Očkování proti dalším infekcím	153
13.2.4 Očkování proti onemocnění covid-19 (coronavirus disease 2019) ...	154
Souhrn	156
Summary	157
Seznam zkratk	158
Rejstřík	162

Úvodní slovo editorky

Ráda bych na tomto místě poděkovala všem spoluautorům, kteří brilantně pochopili moje představy a svými příspěvky učinili publikaci životaschopnou.

Jsem velmi zavázána nakladatelství Grada Publishing, a.s., a především paní šéfredaktořce MUDr. Michaelé Lízlerové za podporu a možnost publikaci vydat.

Doufám, že publikace bude jedním ze střípků antibiotického stewardshipu, kterým přispějeme ke správnému, a především odpovědnému používání antibiotik, neboť antibiotika jsou světovým přírodním dědictvím, a proto bychom k nim měli přistupovat s pokorou a úctou.

Václava Adámková

1 Úloha mikrobiomu pro těhotenství

Michal Koucký

1.1 Mateřský mikrobiom a výsledek těhotenství

Informace z různých medicínských oborů stále častěji ukazují, jak důležitou úlohu hraje mikrobiální osídlení různých částí těla v lidském zdraví. Kromě skupiny mikroorganismů, o nichž víme, že mohou být původci řady onemocnění, žije v lidském organismu ještě mnohem více těch, o kterých zatím nevíme, jaký je jejich přesný vliv na lidské zdraví. Nicméně i tuto druhou skupinu mikrobů musí imunitní systém registrovat, aby je odlišil od těch, které zdraví mohou ohrozit, a ke své škodě je nezlikvidoval. A právě toto rozpoznání jejich znaků určujících, jak se vůči svým hostitelům zachovají, pomohlo charakterizovat taková společenství, která nazýváme endogenní mikroflórou neboli mikrobiomem.

Mikrobiom je definován jak soubor komenzálních, symbiotických a patogenních bakterií, hub a virů a jejich genetických informací. Tvoří ekologickou entitu, kdy mikrobiota na sebe navzájem působí a ovlivňují také svého hostitele. Mikrobiom je v souvislosti s těhotenstvím studován především ve dvou základních okruzích. První představuje vztah mezi mikrobiomem jednotlivých kompartmentů těhotné a patogenezi předčasného porodu a možná i dalšími komplikacemi těhotenství. Druhou oblast pak představuje studium vlivu podávání antibiotik matkám a způsobu vedení porodu na mikrobiální osídlení novorozence. Je nepochybné, že kvalita mikrobiálního osídlení novorozence hraje zásadní roli pro pozdější zdraví jedince.

Předčasný porod představuje závažný medicínský a socioekonomický problém. Podle všech dostupných znalostí nejlépe odpovídá na otázky spojené s pozadím předčasného porodu obor reprodukční imunologie. V současném nejnovějším pojetí chápeme spontánní, tj. samovolně se rozvíjející předčasný porod (zahrnující i předčasný odtok plodové vody) jako chronický proces. Ten může mít více spouštěcích příčin, jako jsou abnormální komunikace mezi mateřským imunitním systémem a trofoblastem, neadekvátní funkce progesteronu a jeho receptorů, nadměrné rozpětí myometria a stres matky. Přitom je zatím obtížné prokázat, zdali se jedná (při daném konkrétním patologickém výstupu těhotenství) o systémově nastavenou chybu, tj. imunodeficit matky, nebo „pouze“ o *ad hoc* se vyskytující narušenou materno-fetální toleranci. Plod vnímáme jako „semialogenní štěp“, k jehož toleranci je potřeba adekvátní funkce mateřské imunity i prezentace paternálních antigenů trofoblastem.

Vedle úlohy imunity v patogenezi předčasného porodu se pozornost obrací také ke studiu lidského mikrobiomu a jeho možného podílu na spuštění předčasného porodu. Obrovský pokrok v poznávání mikroorganismů kolem nás přinesly nové možnosti v oblasti molekulární biologie – metagenomika. Metagenomika studuje genetický materiál získaný z různých prostředí. Stávající mikrobiologické techniky jsou zaměřeny především na studium kultivovaných vzorků mikroorganismů. Nicméně postupně se ukazuje, že izolace organismů silně podhodnocuje skutečnou mikrobiální různorodost (diverzitu). Současné metagenomické studie používají anonymní sekvenování DNA

izolované ze studovaného prostředí a umožňují podstatně přesněji definovat jednotlivé mikroorganismy, např. ve srovnání s kultivačními technikami.

Jedním z cílů studií lidského mikrobiomu je určit, zdali existuje definovaný „základní“ (angl. termín core) soubor mikrobiálních osídlení společný všem lidem pro daný tělesný kompartment, tj. porodní cesty, trávicí trakt atd. Předpokládá se, že změny tohoto „základního“ mikrobiomu mohou korelovat se změnami v lidském zdraví nebo rizikem onemocnění. Různé práce již informují o vztahu narušení přirozené mikroflóry (dysbióza) k různým nemocem, jako jsou např. obezita, nespecifické střevní zánehy, diabetes mellitus a kolorektální karcinom.

Mnoho let jsme považovali a stále považujeme infekci za hlavní příčinu předčasného porodu. Tento náhled však pozměnila informace o tom, že dutina děložní nemusí být sterilní. Posuzování případné přítomnosti mikrobiot v děloze v průběhu těhotenství je velmi komplikované a v současnosti je stále předmětem mnoha kontroverzí a přináší stále nové poznatky, ale i otázky. Jednou z nejzásadnějších je otázka falešné pozitivivity vzorků, možnost kontaminace. Někteří autoři pak hovoří o tzv. kitomu. Nové metody detekce mikrobiomu (next-generation sekvenace) umožňují zkoumat mikrobiální komunity (jejich genomy a funkce) s vyšší citlivostí než kdykoli předtím. Úroveň citlivosti je však dvousečnou zbraní, protože tyto nástroje také účinně detekují mj. kontaminující DNA, což může zkreslit interpretaci mikrobiomových dat. Proto je naléhavě nutné začlenit do výzkumu mikrobiomu klíčové kontrolní mechanismy, aby se zlepšila integrita mikrobiomových studií. Na některé otázky zatím nelze adekvátně odpovědět. Například lze sice doložit přítomnost mikrobů různými molekulárněgenetickými technikami v plodové vodě i placentách po předčasném a termínovém porodu, ale zatím nelze posoudit jejich výskyt v oblasti fetomaternálního rozhraní v průběhu nekomplikovaného těhotenství.

Pokud hodnotíme mikroorganismy v placentách po porodech, nelze také odlišit, zdali představují dlouhodobé osídlení či invazi do dutiny děložní v průběhu těhotenství. Profesorky Prince a Aagaard publikovaly velmi důležitou práci, v níž porovnávaly mikrobiom placent z předčasných a termínových porodů, a navíc sledovaly, jak souvisí mikrobiom placent s přítomností chorioamnionitidy. Důležitým výstupem této práce bylo konstatování, že jak placenty z předčasných porodů, tak placenty z termínových porodů obsahovaly stejný výčet bakteriálních společenství a lišily se pouze v kvantitě identifikovaných mikroorganismů. Placenty z termínových porodů vykazovaly významně vyšší výskyt *Lactobacillus crispatus* proti placentám z předčasných porodů. Poznatky v této oblasti však přibývají velmi rychle a někteří autoři přítomnost mikrobiot v intraamniální dutině zpochybňují.

Metodicky jednodušší možnost představuje hodnocení přítomnosti mikrobiot z ostatních částí porodních cest – z pochvy a děložního hrdla. Známe tedy již mikrobiom vaginální a cervikovaginální. Jako první popsal vaginální mikrobiom Ravel. Výsledky jeho studie ukázaly, že pro lidskou pochvu není charakteristický jeden „základní“ mikrobiom společný všem ženám. Definoval celkem pět základních mikrobiomů, které označil jako komunitní skupiny I–V. Zavedl termín používaný i v českém názvosloví pod zkratkou CST – community state types. Jednotlivé CST lze rozlišit na základě dvou kritérií. Jednak zdali v základních komunitách dominují acidofilní laktobacily, jednak podle toho, jaké jsou přítomny konkrétní druhy laktobacilů (tab. 1.1). Konkrétně pro CST I, II, III, V je charakteristická dominance *Lactobacillus* species. Pro CST I je ty-

pická dominance *Lactobacillus crispatus*, pro CST II *Lactobacillus gasseri*, pro CST III *Lactobacillus iners* a pro CST V *Lactobacillus jensenii*. CST IV nemá žádný specifický dominantní druh a byl označen jako různorodá skupina (angl. diverse group). Skupina IV je charakterizována vyššími podíly přísně anaerobních bakterií, jako jsou *Prevotella*, *Dialister*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Finegoldia* a *Mobiluncus*. Typická pro CST IV je vyšší vyrovnanost jednotlivých bakteriálních společenství kvůli nedostatku dominantních druhů. Vzhledem k velké různorodosti bakteriálních společenství v CST IV není překvapující, že u žen s touto skupinou častěji nalézáme bakteriální vaginózu.

Tab. 1.1 Community state types – CST

	CST I	CST II	CST III	CST IV	CST V
Dominantní species	<i>L. crispatus</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. iners</i>	BVAB	<i>L. jensenii</i>

BVAB – bacterial vaginosis associated bacteria (species *Prevotella*, *Dialister*, *Atopobium*, *Eggerthella* atd.)

Jak ukazují poslední práce, kompozice mikrobiot (konkrétní CST) a vyšší diverzita mikroorganismů v pochvě v časném těhotenství má prokazatelný vliv na jeho pozdější průběh, konkrétně vyšší riziko předčasného porodu. Kindinger et al. ve své práci dále uvádějí, že dominance *Lactobacillus iners* (CST III) v pochvě v 16. týdnu těhotenství je spojena s vyšším výskytem předčasného porodu, zatímco dominance *Lactobacillus crispatus* (CST I) představuje „ochranu“ před rizikem předčasného porodu a jeho výskyt v pochvě je spojen s častějším porodem v termínu. Přitom neshledal, že by přítomnost mikrobiot byla závislá na podávání progesteronu těhotným ženám. V recentní práci Elovitz studoval vztah přítomnosti cervikovaginálních mikrobiot a lokální produkce antimikrobiálního peptidu beta-defenzinu-2 zjišťovaného v cervikovaginálním sekretu. Z jeho práce vyplývá důležitý poznatek, kdy samotná přítomnost definovaných bakteriálních CST sama o sobě nemusí mít rozhodující význam pro spuštění předčasného porodu, ale že jednotlivá CST ovlivňují lokální imunitní odpověď organismu odlišně. Profesor Gil Mor proto navrhuje nové paradigma, kdy podle něj mikrobiota modulují interakci trofoblastu a imunity v průběhu těhotenství.

Není však dosud jasné, ze které části lidského těla mohou mít mikrobiota dosah na průběh těhotenství. Přestože se nabízí především jejich lokální vliv v porodních cestách a jejich relativní „blízkost“ plodu, někteří autoři předpokládají i interkonektivitu mezi mikrobiomy jednotlivých tělesných kompartmentů. Předčasný porod je považován za chronický zánětlivý proces. Je charakterizován identickými procesy, které se dějí v pozadí termínového porodu. Tyto procesy zahrnují změnu kontraktilního vzorce dělohy, stárnutí deciduy a plodových obalů a také remodelaci děložního hrdla. Ve všech těchto procesech jsou nezpochybnitelně patrné zánětlivé změny. Oba typy porodů se liší způsobem aktivace a časem nástupu. Nicméně ne zcela prozkoumanou kapitolu představuje úloha mikroorganismů v těchto procesech. Zatím jsou k dispozici jen nepřímé důkazy o tom, že právě mikroorganismy hrají nejvýznamnější roli v spuštění procesů provázejících předčasný porod. Předmětem diskusí je vztah orálního mikrobiomu a mikrobiot trávicího traktu k osídlení porodních cest, nejpravděpodobnější se jeví přenos krevní cestou. Zástupci rodů charakteristických pro ústní dutinu, jako jsou *Streptococcus*, *Porphyromonas*, *Filifactor*, *Campylobacter* a *Fusobacterium*, představují

druhy, které jsou opakovaně spojovány s předčasným porodem. Změny mikrobiální diverzity v lidském střevě v průběhu těhotenství spojené s dominancí *Proteobacteria* a *Acinetobacteria* a redukcí výskytu některých bakterií rodu *Clostridium* a *Bacteroides* jsou také spojeny s předčasným porodem. Neméně zajímavé jsou informace o tom, že některé bakteriální kmeny, právě z výše uvedených rodů *Clostridium* a *Bacteroides*, jsou schopny modulovat lokální imunitní systém v lidském střevě, konkrétně zvyšovat počty regulačních T-lymfocytů.

Závěrem lze říci, že klasické mikrobiologické techniky detekující mikroorganismy v porodních cestách budou mít nadále v porodnictví své pevné místo. Informace o přítomnosti mikroorganismů (získané např. kultivací) však se vši pravděpodobností o příčinách předčasného porodu mnoho nevyprávějí. Stále však představují důležitou informaci pro neonatologu kvůli možnému ovlivnění postnatálního zdraví novorozenců, především kvůli riziku neonatální sepse či dalších komplikací. Metagenomické studie přinášejí ve srovnání s kultivačními technikami podstatně přesnější údaje o konkrétním výskytu mikroorganismů.

Lidské tělo je kolonizováno komenzálními mikroby, jejichž kompozice se vyvíjí spolu s imunitním systémem hostitele. Složení mikrobiomu se může ve vývoji člověka měnit v závislosti na genetice hostitele, změnách stravovacích návyků, nadužívání antibiotik apod. Zvláště komenzální mikrobiota jsou nezbytná pro vývoj, indukci a funkci T-lymfocytů a udržení homeostázy v lidském těle. Kvalitativní a kvantitativní změny mikrobiomu tak mohou způsobit nerovnováhu v populacích T-lymfocytů a podpořit rozvoj autoimunitních a zánětlivých onemocnění, mezi než se řadí mj. i předčasný porod. Lze očekávat, že odpovědi na otázky spojené s příčinami předčasného porodu bude potřeba hledat v interakcích mezi mateřskou imunitou, plodem a mikroorganismy osídlujícími lidské tělo.

1.2 Antibiotika, porod a jejich vliv na mikrobiální osídlení dětí

Není pochyb o tom, že střevní mikrobiota hrají možnou, potenciálně důležitou, roli v imunologické „edukaci“ hostitele během raného dětství. Narušení složení mikrobiomu, pravděpodobně nejen střevního, během tohoto období může přispět k rozvoji imunitně zprostředkovaných onemocnění.

Další otázkou, která je v současnosti diskutována, je, do jaké míry může být mikrobiom dětí ovlivněn prenatálním/intrapartálním podáváním antibiotik matce. Bylo publikováno velké množství prací, které se touto problematikou zabývají. První recentní metaanalýza naznačuje, že antibiotika takto aplikovaná matce ovlivňují střevní mikrobiom dětí ve smyslu snížení abundance kmenů *Bacteroidetes* a *Bifidobacteria* a současně nárůstem abundance *Proteobacteria*.

Podobné výsledky ukazuje další metaanalýza, která hodnotí vztah podávání antibiotik matce v rámci intrapartální profylaxe neonatální GBS (group B *Streptococcus*) k neonatálnímu střevnímu mikrobiomu. Tato práce také potvrzuje nižší diverzitu střevní mikroflóry, především snížení výskytu *Bifidobacteria* u dětí, jejichž matky dostaly antibiotika. Je potřeba nadále vyzdvihovat význam profylaktického podávání antibiotik v zájmu snížení rizika neonatálních streptokokových infekcí. Na druhou stranu

je potřeba vzít v úvahu, jaké případné nepříznivé souvislosti mohou výše uvedené výsledky pro budoucí zdraví dětí znamenat.

Velmi zajímavé téma v současnosti také představuje problematika vztahu způsobu vedení porodu k mikrobiomu novorozence. Některé práce ukazují, že je vedení porodu císařským řezem spojeno s rozdílným mikrobiálním osídlením trávicího traktu novorozenců proti dětem porozeným spontánním porodem. Je zjevné, že se kvalitativní stav střevní mikrobioty dětí v čase vyvíjí a mj. je jistě ovlivněn tím, zdali matka dítě částečně/plně kojí nebo zdali je dítě uměle krmeno, byť s účastí prebiotických formulí. Je například patrné, že vaginální vedení porodu je, ve srovnání s císařským řezem, spojeno s bohatou přítomností druhu *Bacteroides* ve stolici dítěte, na základě hodnocení jeho přítomnosti přibližně do věku 2,5 roku dítěte. Abundance tohoto druhu v dětském střevě je spojena s nižším rizikem vývoje astmatu u dětí. Jiné práce udávají, že je vedení porodu císařským řezem spojeno s abundancí výskytu skupiny *Firmicutes*, zastoupené hlavně třídou *Clostridia*. Již delší dobu je známa souvislost dominantního výskytu těchto mikrobů ve střevě s vývojem obezity a event. diabetu či dalších patologií u dětí/dospělých. Práce na toto téma stále přibývají a informace se vyvíjejí. Je také nepochybné, že na osídlení trávicího traktu dětí nemusí mít vliv jen způsob vedení porodu, ale i další mnohé proměnné. Jednou z nich může být také obezita matky.

Další zajímavý názor přináší tým kolem prof. Kjersti Aagaard, který jako první popsal dutinu děložní jako „nesterilní orgán“. Spíše než způsob vedení porodu diskutuje uvedenou problematiku, tj. že dítě získává svůj originální mikrobiom nezávisle na mechanismu, jak se narodí. Spekuluje ale, podobně jako jiní autoři, že mikrobiální osídlení různých tělesných kompartmentů dítěte podléhá četným postnatálním epigenetickým vlivům, mj. je jistě ovlivněno výživou novorozence a prostředím, ve kterém dítě žije. Souhrnně je možné konstatovat, že formování mikrobiomu dětí je pravděpodobně započato ještě v děloze matky, i když se pro uvedené ještě dále sbírají data. Je nepochybným faktem, že časné mikrobiální, nejen střevní, osídlení novorozence se podílí na budoucím zdraví dítěte. Otázkou nadále zůstává, do jaké míry se na tom podílí vlastní způsob vedení porodu a výživa dítěte, stejně tak jako další epigenetické vlivy.

Souhrn pro klinickou praxi

- Podobně jako mikrobiota v jiných kompartmentech lidského těla ovlivňuje mikrobiom porodních cest reprodukční zdraví. Zatím však neznáme přesné souvislosti, do jaké míry se na tom podílí vlastní přítomnost mikroorganismů samotná nebo půjde o vzájemnou interakci konkrétních mikrobiot s originálním mateřským imunitním systémem.
- Víme také, že podávání antibiotik těhotným ženám a způsob vedení porodu nepochybně souvisí s tím, jak se bude vyvíjet budoucí zdraví dítěte. Bližší podrobnosti však zatím neznáme a budou jistě předmětem dalšího výzkumu.

Literatura

- Aagaard KM. Mode of delivery and pondering potential sources of the neonatal microbiome. *EBioMedicine*. 2020;51:102554.
- Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500:232–236.

- Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Front Immunol.* 2018;9:208.
- Bardos J, Fiorentino D, Longman RE, et al. Immunological role of the maternal uterine microbiome in pregnancy: Pregnancies pathologies and altered microbiota. *Front Immunol.* 2020;10:2823.
- Cobb CM, Kelly PJ, Williams KB, et al. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. *Int J Womens Health.* 2017;9:551–559.
- Connor KL, Chehoud C, Chan L, et al. Maternal diet shapes the gut microbiome, impacting immune status in pregnancy. *Reprod Sci.* 2014;21.
- Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clin Chem.* 2013;59:617–628.
- Dierikx TH, Visser DH, Benninga MA, et al. The influence of prenatal and intrapartum antibiotics on intestinal microbiota colonisation in infants: A systematic review. *J Infect.* 2020;81:190–204.
- Eisenhofer R, Minich JJ, Marotz C, et al. Contamination in low microbial biomass microbiome studies: Issues and recommendations. *Trends Microbiol.* 2019;27:105–117.
- Elovitz MA, Gajer P, Riis V, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat Commun.* 2019;10:1305.
- Galazzo G, van Best N, Bervoets L, et al.; GI-MDH consortium, Lau S, Hamelmann E, Penders J. Development of the microbiota and associations with birth mode, diet, and atopic disorders in a longitudinal analysis of stool samples, collected from infancy through early childhood. *Gastroenterology.* 2020;158:1584–1596.
- Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352:539–544.
- Gholizadeh P, Mahallei M, Pormohammad A, et al. Microbial balance in the intestinal microbiota and its association with diabetes, obesity and allergic disease. *Microb Pathog.* 2019;127:48–55.
- Green ES, Arck PC. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Semin Immunopathol.* 2020;42:413–429.
- Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci.* 2014;21:32–40.
- Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome.* 2017;5:6.
- Koucký M, Malíčková K, Hrdý J, et al. The role of maternal immunity and woman's microbiome in the pathogenesis of preterm labor. *Čes Gynecol.* 2017;82:407–410.
- Lee N, Kim WU. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Exp Mol Med.* 2017;49:e340.
- Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, et al. Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries. *Microbiome.* 2018;6:196.
- Marrs T, Jo JH, Perkin MR, et al. Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:613–621.
- Mendling W. Vaginal microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:83–93.
- Mor G, Kwon JY. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S131–137.

- Power ML, Quagliari C, Schulkin J. Reproductive microbiomes: A new thread in the microbial network. *Reprod Sci.* 2017;24:1482–1492.
- Prince AL, Chu DM, Seferovic MD, et al. The perinatal microbiome and pregnancy: Moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5:a023051.
- Prince AL, Ma J, Kannan PS, et al. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:627.e1–627.e168.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2011;108(Suppl. 1):4680–4687.
- Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun.* 2019;10:4997.
- Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, et al. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2007;25:21–39.
- Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun.* 2018;9:4462.
- Sordillo JE, Zhou Y, McGeachie MJ, et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3–6 months: Findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:482–491.
- Stout MJ, Zhou Y, Wylie KM, et al. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217:356.e1–356.e18.
- Tabatabaei N, Eren AM, Barreiro LB, et al. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study. *BJOG.* 2019;126:349–358.
- Tong M, Abrahams VM. Immunology of the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47:49–63.
- Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, et al. Preterm Birth International Collaborative (PREBIC). Maternal microbiome – A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21:94–99.
- Zheng H, Liang H, Wang Y, et al. Altered gut microbiota composition associated with eczema in infants. *PLoS One.* 2016;11:e0166026.
- Zimmermann P, Curtis N. Effect of intrapartum antibiotics on the intestinal microbiota of infants: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105:201–208.

2 Gravidita a imunologický systém

Helena Posová

Základním imunologickým problémem gravidity je, že polovina antigenů plodu je paternálního původu, jsou tedy pro imunitní systém cizí. Podle základních imunologických pouček by tedy matka plod, který s ní není identický, měla odloučit tak, jak by odloučila neidentický transplantát. Velmi obecně se proto vždy hovořilo o přirozené imunosupresi v graviditě, což koreluje s příznivým vlivem těhotenství na vzplanutí nebo zhoršení autoimunitního onemocnění připisovaným pravděpodobně estrogenu, ale znamenalo by to také významně větší ohrožení infekčními chorobami, než je popisováno, i při vědomí, že větší ohrožení těhotných žen a plodu infekcí je obecně známé. Nedořešenou otázkou zůstává, proč tomu tak je, a určitě to nesouvisí pouze se změnami v imunitě, protože hlavně v pozdějších fázích gravidity existuje i řada jiných anatomických a patofyziologických příčin (zvýšená zátěž srdce v kombinaci s anatomicky sníženou kapacitou plic, stáza moči) a také existuje tropismus některých infekčních agens (*Plasmodium falciparum* a *Listeria monocytogenes*) k placentě. Navíc při podání většiny léků existuje větší či menší riziko pro plod, což velmi znesnadňuje nasazení profylaktické terapie a může i oddalovat nasazení terapie cílené.

Dřívější hypotézy o imunosupresi v těhotenství vycházely z obecných zkušeností s léčbou pacientů s transplantací orgánů, kde je nutné terapeuticky navozovat imunosupresivní stav systémově. Současné poznatky ale prokazují, že interakce matka–plod je mnohem složitější a během gravidity dochází ke změnám v regulacích imunitního systému včetně změn v tzv. Th populacích (různé typy pomocných CD4+ T-lymfocytů produkující různé cytokiny a ovlivňující tím další děje imunitního systému) hlavně lokálně. Většina buněk v deciduu je více či méně specializovaných a rezidentních a povětšinou nese i přívlástek deciduální či uterinní a jejich hlavní úlohou je podpora úspěšného vývinu plodu. Stále ale zcela přesně nevíme, jak moc jsou tyto buňky při eventuální infekci schopné před ní chránit, protože v klidovém stavu jsou laděny spíše tolerogenně. V současnosti je imunitní systém v graviditě studován spíše v kontextu poruch reprodukce a předčasného ukončení těhotenství, tato kapitola se ale zaměřuje pouze na chování imunitního systému při fyziologicky probíhající graviditě.

2.1 Imunitní systém a pohlavní orgány ženy

Reprodukční orgány ženy jsou vzhledem ke svému uspořádání a funkci permanentně vystaveny prozánětlivým podnětům: působení mikrobů ve vagině, obměně epitelu během menstruačního cyklu a také seminální tekutině a spermiím. Zásadní význam v obraně proti infekci hraje fyziologická mikrobiota vaginy, které je věnovaná samostatná kapitola.

Vagina je na expozici mikrobiálním podnětům připravena díky vícevrstevnému dlaždicovému epitelu se schopností rychlé obnovy, hlenu a nízkému pH. Epitelové buňky tvoří antimikrobiální peptidy (α a β defenziny) a jsou klasicky spojené těsnými