

Infekce lidským papilomavirem (HPV) a gravidita

Sehnal B.¹, Halaška J. M.¹, Vlk R.¹, Drochýtek V.¹, Pichlík T.¹, Hruđa M.¹, Robová H.¹, Rob L.¹, Tachezy R.²

¹Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

²Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta BIOCEV, Univerzita Karlova, Praha

SOUHRN

Lidský papilomavirus (HPV) je celosvětově nejběžnější sexuálně přenosnou virovou infekcí, která může vést ke vzniku benigních lézí nebo maligních nádorů. Prevalence HPV infekce je u těhotných žen dvakrát vyšší než u netěhotných. Navíc existuje riziko vertikálního přenosu HPV z matky na dítě během těhotenství nebo porodu. Různé studie uvádějí zvýšené riziko nepříznivých výsledků těhotenství u HPV pozitivních žen, včetně spontánního potratu, předčasného porodu, předčasné ruptury vaku blan, preeklampsie, růstové restrikce plodu a úmrtí plodu. Očkování proti HPV se v současnosti v těhotenství nedoporučuje. Na druhou stranu neexistují žádné důkazy spojující očkování proti HPV během těhotenství s nepříznivými výsledky těhotenství a ukončení těhotenství není v tomto případě opodstatněné.

KLÍČOVÁ SLOVA

lidský papilomavirus – těhotenské komplikace – nepříznivé výsledky těhotenství – HPV – vakcinace v těhotenství

ABSTRACT

Sehnal B., Halaška J. M., Vlk R., Drochýtek V., Pichlík T., Hruđa M., Robová H., Rob L., Tachezy R.: Human papillomavirus infection (HPV) and pregnancy

Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted viral infection worldwide, which may result in the development in benign lesions or malignant tumors. The prevalence of HPV infection is twice as high in pregnancy as in non-pregnant women. Additionally, there is a risk of vertical transmission of HPV from mother to fetus during pregnancy or childbirth. Various studies have reported an increased risk of adverse pregnancy outcomes in HPV-positive women, including miscarriage, preterm birth, premature rupture of membranes, preeclampsia, fetal growth restriction, and fetal death. HPV vaccination is not currently recommended during pregnancy. On the other hand, there is no evidence linking HPV vaccination during pregnancy with adverse pregnancy outcomes and termination of pregnancy is not justified in this case.

KEYWORDS

human papillomavirus– pregnancy complications – adverse pregnancy outcomes – HPV – vaccination in pregnancy

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2024; 73(1): 37–50

<https://doi.org/10.61568/emi/11-6254/20240123/136241>

ÚVOD

Lidský papilomavirus (*human papillomavirus*, HPV) zahrnuje skupinu virů, kterými se alespoň jednou za život nakazí 75–80 % sexuálně aktivních jedinců. Jedná se tedy o celosvětově nejčastější sexuálně přenosnou virovou infekci [1]. Viry HPV napadají kůži a sliznice anogenitální a orofaciální oblasti. Infekce je často asymptomatická a časem spontánně vymizí. U malého procenta infikovaných jedinců ale virus perzistuje se zvýšeným rizikem nádorové transformace infikované tkáně. Infekce vysoko rizikovými (high-risk, HR) genotypy HPV je zodpovědná za více než 99 % dlaždicobuněčných karcinomů děložního hrdla, asi za 85 % karcinomů anu [2], 70 % karcinomů pochvy [2], 40 % karcinomů vulvy [2] a také asi za 40 % dlaždicobuněčných karcino-

mů hlavy a krku, především orofaryngu [3], přičemž podíl HPV asociovaných karcinomů hlavy a krku neustále narůstá [4]. V české populaci byl zjištěn 43% podíl HPV asociovaných karcinomů hlavy a krku [5]. Pod vlivem nízko rizikových (low-risk, LR) genotypů HPV vznikají v anogenitální oblasti benigní bradavice (kondylomata) a v oblasti laryngu benigní laryngeální rekurentní respirační papilomatóza s nízkou incidencí ale vysokou morbiditou [6]. Odhaduje se, že v důsledku HPV infekce vzniká celosvětově asi 5 % zhoubných nádorů a spolu s *Helicobacter pylori* a viry hepatitidy B a C je HPV nejčastější infekční příčinou malignit [1, 7].

I když největší riziko HPV infekce spočívá v iniciaci benigních a maligních nádorů, HPV infekce může negativně ovlivňovat i průběh těhotenství. Ačkoli konkrétní mechanismy působení HPV infekce v graviditě stále nejsou

SOUHRNNÉ SDĚLENÍ

podrobně prostudovány, existují důkazy o možném vlivu HPV infekce na řadu těhotenských komplikací. Cílem tohoto přehledového článku je shrnout současné znalosti o vlivu aktivní HPV infekce na těhotnou ženu a nenarozené dítě, diskutovat o možnostech vertikálního přenosu HPV infekce z matky na plod a zhodnotit bezpečnost HPV vakcinace neúmyslně podané během gravidity.

KLASIFIKACE HPV GENOTYPŮ

Čeď *Papillomaviridae* je tvořena malými (v průměru 52–55 nm), ikosaedrickými, neobalenými viry, které obsahují dvouřetězcovou kruhovou molekulu DNA (DeoxyriboNucleic Acid, deoxyribonukleová kyselina) o přibližně 8 000 párů bází. Tento genom kóduje 6 časných (early, E1, E2, E4–7) nestrukturálních a 2 pozdní (late, L1, L2) strukturální geny. Časné geny E jsou důležité pro iniciaci replikace a transkripce virové DNA, geny E6 a E7 jsou zodpovědné za onkogenní potenciál HR HPV. Pozdní geny L1 a L2 kódují proteiny viro-

vé kapsidy, a řídí tak skládání virionu a jeho uvolnění z hostitelské buňky [8]. Genom dále obsahuje regulační elementy, jako jsou promotory exprese časných i pozdních genů, a taktěž nekódující oblast [9, 10].

Jednotlivé genotypy jsou definovány více než 10% rozdílem v sekvenci nukleotidů v genu L1. Mezinárodní výbor pro taxonomii virů (International Committee on Taxonomy of Viruses) klasifikuje více než 200 genotypů papilomavirů rozčleněných do 53 rodů, z nichž pouze zástupci 5 rodů mohou způsobit infekci u člověka: alfa, beta, gama, mu a nu (α , β , γ , μ , ν) [9, 11]. Nejvyšší podíl charakterizovaných genotypů HPV je zahrnut do rodu gama ($n = 99$), alfa ($n = 66$) a beta ($n = 54$), zatímco rod mu obsahuje pouze 3 genotypy a rod nu pouze jeden HPV genotyp (schéma 1) [12]. Životní cyklus viru probíhá v epitelu infikovaného orgánu, většina infekcí je přechodná a zcela eliminovaná působením imunity hostitele. Infekce není provázena viremíí a jen část infikovaných jedinců vytvoří detekovatelné HPV specifické protilátky. Tyto přirozeně vzniklé protilátky však nechrání proti reinfekci, a to dokonce ani stejným genotypem HPV [13].

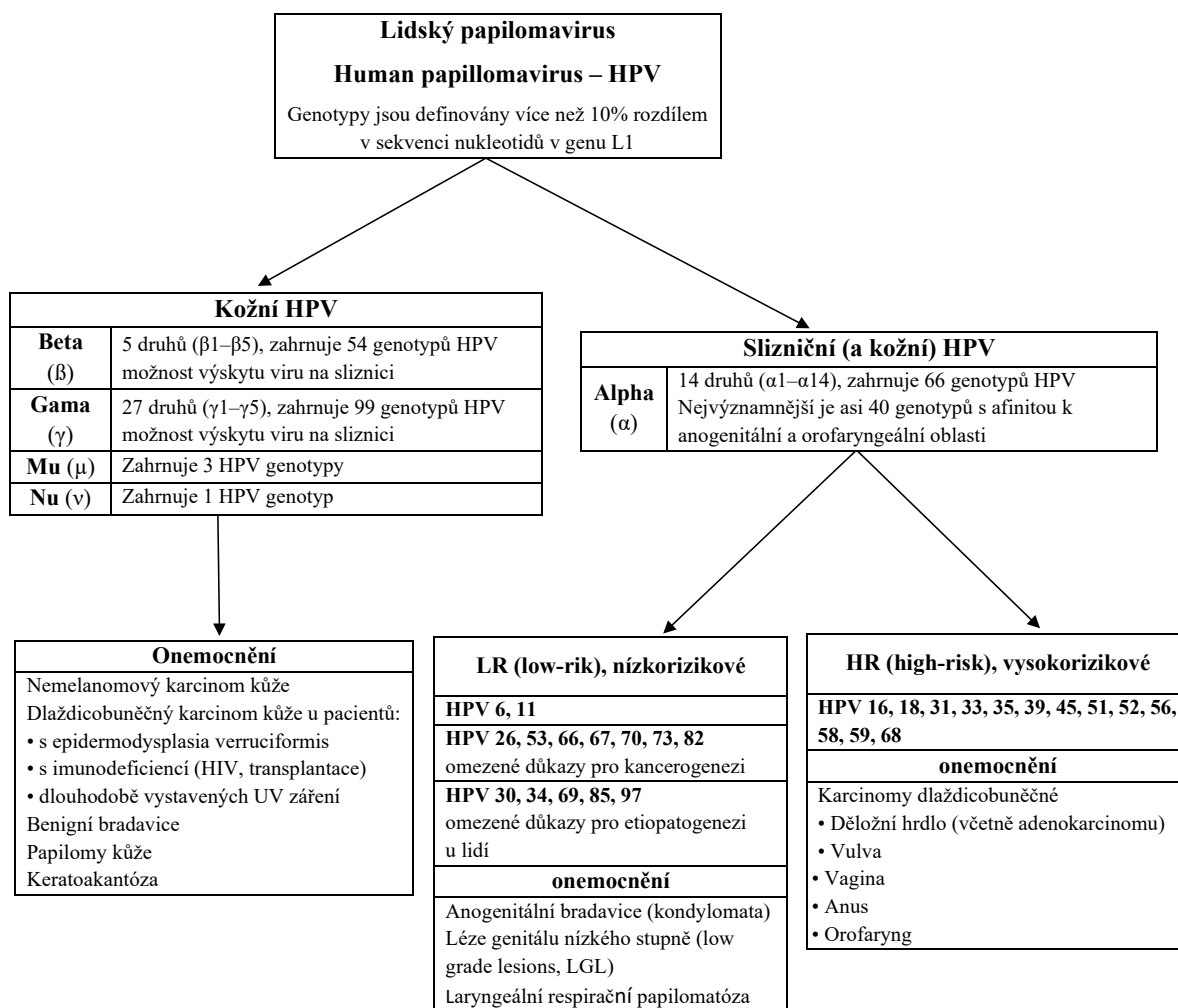


Schéma 1. Základní členění a charakteristiky lidských papilomavirů (HPV)

Diagram 1. Basic classification and characteristics of human papillomaviruses (HPV)

Tabulka 1. Rozdělení HPV virů podle IARC (International Agency for Research on Cancer, Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny) [15]
Table 1. IARC classification of HPV viruses (International Agency for Research on Cancer) [15]

Skupiny	Genotypy	Komentář
Rod alfa		
1	16	nejčastější genotyp asociovaný s karcinomy různých anatomických lokalit
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	validní důkazy pro kancerogenezi cervikálního karcinomu
2A	68	silné důkazy pro kancerogenezi cervikálního karcinomu
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	omezené důkazy pro kancerogenezi cervikálního karcinomu
2B	30, 34, 69, 85, 97	omezené důkazy pro etiopatogenezi u člověka
3	6, 11	benigní onemocnění
Rod beta		
2B	5, 8	omezené důkazy pro etiopatogenezi dlaždicobuněčného ca kůže u pacientů s epidermodysplasia verruciformis
Rod beta a gama		
3	ostatní genotypy	benigní onemocnění

Kožní HPV (všechny rody infikují člověka) se vyskytují běžně na kůži, přibližně 90 % jedinců má pozitivní test na *beta* HPV. Na podkladě infekce kožními HPV vznikají na kůži benigní bradavice (*verruca vulgaris*) a papilomy. Některé kožní typy papilomavirů jsou považovány za kofaktor etiopatogeneze spinocelulárního karcinomu kůže. Riziko je výrazně zvýšeno převážně u pacientů s hereditárním onemocněním epidermodysplasia verruciformis a u imunodeficientních pacientů (HIV pozitivní, pacienti po transplantaci) [9, 11].

Slizniční HPV (rod alfa) infikují buňky bazální membrány epitelu přes drobné defekty kůže a sliznice v anogenitální a orofaryngeální oblasti [14]. Klinicky je nejvýznamnějších asi 40 genotypů. DNA některých genotypů se integruje do genomu hostitelské infikované buňky s následnou zvýšenou aktivací exprese virových onkogenů E6 a E7, což může vést k maligní transformaci buňky. Existují však i jiné mechanismy, kterými HPV bez integrace do hostitelského genomu zvyšují riziko vzniku malignit. Podle schopnosti jednotlivých genotypů iniciovat kancerogenezi se HPV dělí na vysoko rizikové (high-risk, HR) a nízko rizikové (low-risk, LR) [14, 15]. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) Světové zdravotnické organizace (World Health Organisation, WHO) rozlišuje 3 skupiny HPV (tab. 1). Mezi HR genotypy patří HPV zařazené do skupiny 1 (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) a skupiny 2A (HPV 68). Genotypy ve skupině 2B (HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82), u kterých nejsou přímé důkazy pro jejich kancerogenní potenciál, a viry ve skupině 3 (HPV 6, 11) se označují jako LR HPV genotypy. Do skupiny 2B patří také genotypy HPV 5 a HPV 8, pro které jsou nepřímé důkazy, že se uplatňují jako kofaktor v etiopatogenezi karcinomů kůže [15]. Do skupiny HR HPV je v současnosti podle IARC řazeno 13 genotypů, za nejdůležitější pro vznik lidských malignit jsou považovány genotypy HPV 16, 18, 31, 33 a 45 [14].

HPV INFEKCE V TĚHOTENSTVÍ

Ve většině publikovaných studiích byla nalezena vyšší prevalence HPV infekce u těhotných žen ve srovnání s netěhotnými. Navíc bylo prokázáno, že schopnost eradikace HPV infekce je během prvních dvou trimestrů snížena, což pravděpodobně souvisí s přirozeně sníženou imunitou v graviditě a umožňuje vyšší replikaci viru [16]. Poporodní období je naopak charakterizováno zvýšenou schopností eradikace HPV, takže kumulativní eradikace HPV během gravidity a šestinedělí je podobná jako u netěhotných žen během 12měsíčního období [9].

Starší metaanalýza z roku 2014 rozbořem 13 640 žen ze 13 studií uvádí celkovou prevalenci HPV infekce u těhotných 16,8 % (95% CI: 16,2–17,5), což bylo o 42,0 % (odds ratio, OR 1,42 (95% CI: 1,3–1,6) více než u stejně starých netěhotných žen [17]. Nejvyšší prevalence byla zachycena v 1. trimestru (18,2 %) a ve 3. trimestru (19,3 %) [17]. Obdobně Luo et al. zaznamenali vyšší prevalenci u těhotných ve srovnání se stejně starými netěhotnými ženami (24,2 % vs. 14,8 %; $p = 0,001$) [18]. Větší prevalenci HPV v graviditě lze vysvětlit částečnou přirozenou imunosupresí v těhotenství způsobenou nižším počtem NK (natural killer) buněk, díky které mají těhotné ženy zvýšenou tendenci k infekcím, včetně virových [9]. Recentní metaanalýza 144 studií z roku 2023 udává celosvětovou prevalenci HPV v těhotenství až 30,4 % (95% CI: 26,9–34,0) na děložním hrdle a ve vagině, 17,8 % (95% CI: 9,8–27,5) v placentě, 32,1 % (95% CI: 25,1–39,7) v séru, 2,3 % (95% CI: 0,1–8,1) v plodové vodě a 25,5 % (95% CI: 23,3–27,8) v moči a močových cestách. Nejvyšší prevalence byla zaznamenána v populaci v Africe a nejmenší v Evropě a východním Středomoří [19].

Poměrně velké množství prací poukazuje na negativní vliv perzistující HPV infekce na průběh gravidity. HPV

narušuje regulaci buněčného cyklu, inhibuje růst placentačních trofoblastů, snižuje jejich životaschopnost a indukuje buněčnou smrt [9, 20, 21]. Lidské trofoblasty mají receptory pro HPV a tím usnadňují vstup viru do buňky a replikaci viru [9, 22, 23]. Studie *in vitro* prokázaly, že v buňce trofoblastu může probíhat kompletní životní cyklus HPV [20–25]. You et al. také prokázali, že aktivní infekce HPV, mimo redukci počtu trofoblastů, také snižuje jejich schopnost adheze k buňkám deciduy [24]. Boulenouar et al. hodnotili reakci trofoblastických buněčných linií BeWo na virové onkogeny E5, E6 a E7 genotypu HPV 16 a pozorovali výrazně sníženou schopnost růstu a adhezi těchto buněk [25]. Důvodem je nejspíše schopnost onkoproteinů E5, E6 a E7 inhibovat expresi E-cadherinu, molekuly nezbytné pro adhezi buněk. Další studie zdůraznily, že onkoprotein E5 vytváří hydrofilní póry v buněčných membránách, což vede k osmóze a apoptóze buněk [25]. HPV selektivně infikuje vilózní trofoblasty a tím vyvolává spontánní potrat. Narušená invaze extravilózních trofoblastů zase vede k dysfunkci placenty a předčasnému porodu [21–23].

Přenos HPV infekce z matky na plod

Slizniční HPV se přenáší nejčastěji při sexuálních koitálních a nekoitálních aktivitách, podle některých studií jsou prakticky všichni sexuálně aktivní jedinci během života infikováni alespoň jedenkrát některým genotypem genitálního HPV [14]. V metaanalýze 33 studií zaměřených na přenos HPV infekce (2972 párů včetně HPV negativních) bylo 25,5 % (95% CI: 17,2–36,1) párů infikováno identickými HPV genotypy. Tato shoda byla ještě výrazně vyšší (63,2 %; 95% CI: 49,1–75,3), pokud byli oba partneři HPV pozitivní [26].

Na druhou stranu, velký počet pacientů s HPV infekcí důrazně popírá anamnézu více sexuálních partnerů, časný sexuální debut nebo aktivní praktikování orálního sexu. Riziko infekce je samozřejmě výrazně větší u mladších nemonogamních žen, ale i monogamně žijící ženy jsou ve velkém riziku infekce a reinfekce od svých stálých partnerů [27]. Přímý kontakt genitál-genitál odpovídá za většinu přenosů mezi heterosexuálními i homosexuálními páry, ale relativně časté jsou i jiné typy přenosu HPV; dotykem sliznice-kůže nebo kůže-kůže mezi blízkými rodinnými příslušníky (např. při mytí), pomocí sexuálních pomůcek nebo jinými kontaminovanými předměty a také autoinokulací (tzn. přenos infekce z jiné anatomické lokality vlastní rukou infikované osoby, nejčastěji z anu) [13, 14]. Tuto hypotézu podporuje častá detekce HPV na ruce [13].

Vertikální přenos HPV infekce z matky na plod byl opakovaně publikován. Některé studie udávají riziko přenosu u HPV pozitivních matek až 80 % [28]. K přenosu infekce může dojít ascendentně, zejména v případě předčasné ruptury vaku blan s odtokem plodové vody. Možnost ascendentního přenosu s překonáním placentační bariéry dokládá detekce HPV v pupečnickové krvi, v plodové vodě a dokonce ve slinách novorozenců

narozených císařským řezem s průkazem identického genotypu HPV u novorozence i matky [28–30]. Recentní studie prokázaly i možnost přenosu mateřským mlékem při kojení, ale pravděpodobnost přenosu touto cestou je velmi malá. Detekce HPV v mateřském mléce je relativně vzácná, a navíc se může jednat o falešnou pozitivitu při kontaminaci z kůže [9, 28, 29].

Současně je nutno konstatovat, že klinická onemocnění novorozence v důsledku HPV infekce jsou velmi vzácná, nejčastěji se vyvine juvenilní laryngeální rekurentní respirační papilomatóza způsobená genotypy HPV 6/11 [6]. V tomto případě dochází k přenosu s největší pravděpodobností v době porodu při průchodu dítěte infikovanými porodními cestami [29]. Podle jedné studie, v případě výskytu genitálních bradavic v těhotenství narůstá riziko juvenilní respirační papilomatózy u plodu až 200krát v porovnání s rodičkami bez přítomnosti genitálních bradavic [6]. Nicméně jiné práce toto pozorování nepotvrdily a neprokázaly menší pravděpodobnost přenosu HPV při císařském řezu oproti porodu *per vias naturales* [29]. V současnosti proto není u matky s HPV asociovaným onemocněním (cervikální prekanceróza, kondylomata vulvy) primárně indikován císařský řez k ukončení gravidity, protože potenciální rizika spojená s císařským řezem převažují nad potenciálními přínosy. Pouze ve vzácných případech, kdy velká kondylomata acuminata tvoří mechanickou porodní překážku na vulvě nebo v pochvě, či hrozí při jejich poranění silné krvácení, je vhodné císařský řez provést.

Spontánní potrat

WHO doporučuje jako hranici mezi potratem a porodem mrtvého plodu hmotnost 500 g. Definice v České republice se řídí zákonem č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, kde je v § 82 odst. 2 uvedeno: „Plodem po potratu se rozumí plod, který po úplném vypuzení nebo vynětí z těla matčina neprojevuje ani jednu ze známek života a současně jeho porodní hmotnost je nižší než 500 g a pokud ji nelze zjistit, jestliže je těhotenství kratší než 22 týdnů.“ [31].

Předpokládá se, že více než polovina potratů vzniká v důsledku chromozomálního postižení plodu v prvním trimestru gravidity [32]. Mezi jiné časté příčiny patří infekce matky nebo plodu. Problematika spontánního potratu v důsledku HPV infekce byla opakovaně studována, závěry jsou ale nejednoznačné. Například Ambühl ve svém systematickém review poukázal na vyšší prevalenci HPV u žen, u kterých došlo ke spontánnímu potratu, ale bez jasného průkazu HPV infekce jako jeho příčiny. HPV prevalence u žen se spontánním potratem se statisticky významně lišila proti ženám s porodem v termínu pouze na děložním hrdle (24,5 % vs. 17,5 % $p < 0,05$) a v placentě (8,3 % vs. 24,9 %; $p < 0,05$) [23]. Tyto výsledky jsou v souladu se závěry některých dřívějších studií. Hermonat prokázal HPV 6/11 u 60,0 %

(15/25) spontánních potratů ve srovnání s 20,0 % (3/15) u umělých potratů [21]. Podobně i Bober et al. pozorovali statisticky významný vyšší výskyt HPV infekce ve stěrech z děložního hrdla a v trofoblastu u žen s abnormálním průběhem prvního trimestru těhotenství [33]. HPV byl detekován u 17,9 % (15/84) pacientek ve studijní skupině a u 6,8 % (4/59) pacientek v kontrolní skupině. Obdobně HR HPV infekce byla signifikantně častější u pacientek s abnormálním průběhem prvního trimestru těhotenství (15,5 % vs. 5,1 %; $p = 0,03$) [33]. Studie z Mexika zahrnující 281 žen zjistila prevalenci cervikální HPV infekce u 24,4 % žen se spontánním potratem v 1. trimestru a u 15,2 % kontrol, v obou skupinách byly nejčastěji detekovány genotypy HPV 16 a HPV 58. Anamnesticky alespoň jednu předchozí ztrátu těhotenství uvedlo 27,3 % HPV pozitivních a 17,4 % HPV negativních žen, nicméně HPV nebyl statisticky významně spojen ani se sporadickým jedním ani s opakovaným spontánním potratem. Anamnéza spontánního potratu byla signifikantně častěji spojena s věkem nad 35 let, s konzumací alkoholu a s více sexuálními partnery než s přítomností HPV infekce [34]. Ticconi et al. naopak detekovali nižší výskyt HPV DNA na hrdle dělohy u pacientek s opakovanou nevysvětlitelnou těhotenskou ztrátou (26,5 %; 13/49) oproti ženám po porodu alespoň jednoho plodu v termínu a bez anamnézy potratu (61,9 %; 294/475; $p < 0,001$). Autoři vyslovili hypotézu, že zvýšená imunitní reakce organismu potenciálně zodpovědná za opakované spontánní potraty je zároveň ochranným faktorem proti infekci HPV [35]. Ve studii z Polska byla DNA HPV detekována v choriovém tkáni u 17,7 % (9/51) žen se spontánním potratem mezi 6. a 16. týdnem těhotenství a u 24,4 % (19/78) placent žen po porodu v termínu ($p = 0,366$). Detekce HPV 16/18 se mezi soubory téměř nelišila (11,8 % vs. 12,8 %; $p = 0,859$) [36].

Metaanalýza z roku 2018 zahrnuje 12 studií na celkem 3 007 pacientkách s rozdílnými výsledky (tab. 2). Pět kohortových a 3 případové kontrolní studie zjistily vyšší riziko spontánního potratu v souvislosti s HPV infekcí (OR 1,40; 95% CI: 0,56–3,50) s tím, že u kohortových studií bylo riziko vyšší (OR 1,47; 95% CI: 0,86–2,50) než u případových kontrolních studií (OR 1,02; 95% CI: 0,21–5,02). Přítomnost pouze HR HPV infekce (4 studie) ale překvapivě nepotvrdila zvýšené riziko potratu (OR 0,65; 95% CI: 0,21–1,98). Další čtyři práce naopak vypočítaly více než dvojnásobnou pravděpodobnost spontánního potratu při průkazu jakékoliv HPV infekce (OR 2,24; 95% CI: 1,37–3,65) [37]. Výsledky studií jsou protichůdné, často limitované relativně malým počtem vzorků a různou metodikou, ale naznačují možnou roli HPV infekce při vyvolání spontánního potratu. Spontánní potrat je nejčastějším nepříznivým výsledkem těhotenství. Kvůli jeho multifaktoriálním příčinám je obtížné prokázat HPV infekci jako vyvolávající činitele. Je potřeba dalších prospektivních studií, aby bylo možné dojít k přesvědčivějším závěrům [9].

Předčasný porod a PROM

Předčasný porod je definován jako porod před 37. týdnem těhotenství (tzn. ve stáří 36 týdnů a 6 dnů nebo méně) [38]. Předčasné porody, jejichž počet se celosvětově v posledních dvou desetiletích neustále zvyšuje, jsou dlouhodobě spojeny s horšími perinatologickými výsledky [38]. V ČR se v roce 2020 narodilo předčasně 7,2 tisíce dětí, což je o 1,5 tisíce méně než v roce 2011. Podíl předčasně narozených dětí na celkovém počtu živě narozených dětí se tak oproti počátku desetiletí snížil z 8,0 % na 6,7 %. Nejvyšší podíl předčasně narozených dětí se vyskytuje mezi velmi mladými matkami do 20 let (více než 10 %) a u starších žen nad 40 let (8,5 %). V případě starších rodiček se však tento podíl za posledních deset let snížil o tři procentní body [39].

Předčasný porod je důsledkem aktivace stejných mechanismů jako při porodu v termínu, ale v případě předčasně narozených dětí je jejich aktivace patologická. Často nelze přesnou příčinu předčasně narozených dětí se vyskytuje mezi velmi mladými matkami do 20 let (více než 10 %) a u starších žen nad 40 let (8,5 %). V případě starších rodiček se však tento podíl za posledních deset let snížil o tři procentní body [39].

Předčasný porod je důsledkem aktivace stejných mechanismů jako při porodu v termínu, ale v případě předčasně narozených dětí je jejich aktivace patologická. Často nelze přesnou příčinu předčasně narozených dětí se vyskytuje mezi velmi mladými matkami do 20 let (více než 10 %) a u starších žen nad 40 let (8,5 %). V případě starších rodiček se však tento podíl za posledních deset let snížil o tři procentní body [39].

Předčasný porod je důsledkem aktivace stejných mechanismů jako při porodu v termínu, ale v případě předčasně narozených dětí je jejich aktivace patologická. Často nelze přesnou příčinu předčasně narozených dětí se vyskytuje mezi velmi mladými matkami do 20 let (více než 10 %) a u starších žen nad 40 let (8,5 %). V případě starších rodiček se však tento podíl za posledních deset let snížil o tři procentní body [39].

Předčasný porod je důsledkem aktivace stejných mechanismů jako při porodu v termínu, ale v případě předčasně narozených dětí je jejich aktivace patologická. Často nelze přesnou příčinu předčasně narozených dětí se vyskytuje mezi velmi mladými matkami do 20 let (více než 10 %) a u starších žen nad 40 let (8,5 %). V případě starších rodiček se však tento podíl za posledních deset let snížil o tři procentní body [39].

Zatímco kauzální vztah mezi předčasným porodem a aktivní infekcí některými mikroorganismy (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Fusobacterium* spp. a *Streptococcus agalactiae*) byl opakovaně potvrzen [40], důkazy o spouštěcím mechanismu virových infekcí na předčasný porod jsou omezené. Jedním z důvodů jsou limitované možnosti detekce specificky rozpoznatelných markerů virových infekcí [32]. Intrauterinní infekce aktivuje imunitní systém, dochází k sekreci cytokinů a následně syntéze prostaglandinů, které způsobí děložní kontrakce. HPV infekce pochvy nebo děložního hrdla může ovlivnit vaginální mikroflóru a tím spustit imunitní zánětlivou odpověď s vyvoláním předčasně narozených dětí se vyskytuje mezi velmi mladými matkami do 20 let (více než 10 %) a u starších žen nad 40 let (8,5 %). V případě starších rodiček se však tento podíl za posledních deset let snížil o tři procentní body [39].

Kohortová studie HERITAGE z roku 2021, která zahrnuje 899 těhotných žen, potvrdila téměř čtyřnásobně vyšší riziko předčasně narozených dětí (adjusted odd ratio, aOR 3,72; 95% CI: 1,47–9,39) při perzistující vaginální HPV infekci genotypy 16/18 [22]. Rovněž přítomnost placentární infekce HPV 16/18 byla také signifikantně častěji zjištěna u žen s předčasným porodem (aOR 2,92; 95% CI: 1,09–7,81) [22]. Podobně Ambühl v systematickém přehledu

SOUHRNNÉ SDĚLENÍ

publikoval u žen s předčasným porodem vyšší detekci HPV na děložním hrdle (47,0 % vs. 17,5 %) a v placentě (50,0 % vs. 8,3 %; $p < 0,0001$) [23]. McDonnold z USA referuje o téměř dvojnásobně zvýšeném riziku předčasného porodu před 37. týdnem při nálezů cervikovaginální HR HPV infekce (OR 1,83; 95% CI: 1,03–3,26) a dokonce sedmkrát vyšším riziku porodu před 35. týdnem (OR 6,85; 95% CI: 1,87–25,09) [43]. Egyptská studie prokázala HPV placentární infekci u 18,9 % žen (10/53), které předčasně porodily a u 4,0 % (2/50) žen, které porodily v termínu ($p = 0,019$). Autoři se domnívají, že infekce HPV (a zvláště HR genotypy) představuje u egyptské populace rizikový faktor pro předčasný porod [44]. Několik studií analyzovalo vliv HPV infekce na PPRM. Cho et al. zjistili, že u 27,3 % žen s PPRM byla detekována cervikální HR HPV infekce, kdežto ve skupině HR HPV negativní byl PPRM zaznamenán pouze u 14,2 % žen ($p = 0,029$). Autoři uzavírají, že přítomnost HR HPV infekce je významným rizikovým faktorem pro PPRM [45]. Pandey na

poměrně malém vzorku zjistil HPV pozitivitu v pochvě u 14,6 % žen s PPRM ve srovnání s 3,2 % u kontrolní skupiny ($p = 0,026$) [46]. Přítomnost HPV infekce zvýšila v jiné retrospektivní studii na 2 153 ženách riziko PPRM přibližně dvakrát (OR 2,07, 95% CI: 1,03–4,14) [41].

Jiné studie ovšem takto přesvědčivé výsledky nepřinesly. Data ze skotského registru (386 žen s předčasným porodem a 4 942 žen s porodem v termínu) prokázala pouze riziko předčasného porodu u žen s anamnézou chirurgicky léčené cervikální prekancerózy (OR 1,84; 95% CI 1,10–3,08, $p = 0,020$) a nikoliv s prokázanou cervikální HR HPV infekcí [47]. Subramaniam et al. se zaměřili na stejnou problematiku v poměrně velké kohortové studii na 2 321 ženách a našli sice statisticky významnou vyšší prevalenci cervikální HPV infekce u rodiček s předčasným porodem (16,5 % vs. 12,2 %, $p = 0,05$), ale po zahrnutí dalších kritérií do analýzy nebylo riziko předčasného porodu signifikantně vyšší (aOR 1,3; 95% CI: 0,9–1,9) [48]. Podobně, i u ro-

Tabulka 2. Souhrnné výsledky publikovaných velkých souborů a metaanalýz o vlivu HPV na průběh gravidity

Table 2. Summary data on the effect of HPV on the course of pregnancy from large cohort reports and meta-analyses

Autor rok publikace	Spontánní potrat	Předčasný porod	PPROM	FGR	Preeklampsie	Intrauterinní úmrtí plodu
Huang et al. [49] 8 studií, 2014	neuvádí	OR 2,12; $p < 0,001$ (95% CI 1,51–2,98) 8 studií, $I^2 = 61,0 \%$	neuvádí	neuvádí	neuvádí	neuvádí
Xiong et al. [37] 18 studií, 2018	OR 1,40 (95% CI 0,56–3,50) 12 studií, $I^2 = 79,4 \%$	OR 2,84 (95% CI 1,95–4,14) 5 studií, $I^2 = 23,5 \%$	neuvádí	neuvádí	neuvádí	neuvádí
Niyibizi et al. [50] 36 studií, 2020	aOR 1,14 (95% CI 0,40–3,22) 7 studií, $I^2 = 81,0 \%$	aOR 1,50 (95% CI 1,19–1,88) 19 studií, $I^2 = 68,0 \%$	aOR 1,96 (95% CI 1,11–3,45) 3 studie, $I^2 = 0,0 \%$	aOR 1,17 (95% CI 1,01–1,37) 7 studií, $I^2 = 0,0 \%$	aOR 1,24 (95% CI 0,80–1,92) 10 studií, $I^2 = 54,0 \%$	aOR 2,23 (95% CI 1,14–4,37) 2 studie, $I^2 = 0,0 \%$
Wu et al. [51] 7 studií, 2021	neuvádí	OR 1,81; $p = 0,002$ (95% CI: 1,25– 2,62) 2 studie, $I^2 = 0,0 \%$	OR 1,74; $p < 0,00001$ (95% CI: 1,45–2,10) 7 studií, $I^2 = 47,0 \%$	neuvádí	neuvádí	neuvádí
Wiik et al. [52] 400 583 primipar, 2021	neuvádí	aOR 1,19; $p = 0,042$ (95%CI 1,01–1,42)	aOR 1,52; $p < 0,001$ (95% CI 1,18–1,96)	neuvádí	neuvádí	aOR 0,93; $p = 0,86$ (95% 0,41– 2,09)

(podle [37, 49, 50–52])
(See [37, 49, 50–52])

RR – relativní riziko, poměr incidencí onemocnění v HPV pozitivním a HPV negativním souboru

aOR – upravený poměr šancí, udává pravděpodobnost expozice případů ve studovaném souboru a kontrolním souboru I^2 – index, který udává stupeň heterogenity studií v metaanalýze (75 % vysoká heterogenita)

CI – interval spolehlivosti, horní a dolní meze statistických ukazatelů

FGR – fetální restrikce plodu

PPROM – předtermínové prasknutí vaku blan před 37. týdnem těhotenství

RR – relative risk, the ratio of disease incidence in HPV positive and HPV negative groups

aOR – adjusted odds ratio indicates the probability of exposure of cases in the studied group and the control group I^2 – an index that indicates the degree of heterogeneity of the studies in the meta-analysis (75% high heterogeneity)

CI – confidence interval, upper and lower limits of statistical indicators

FGR – fetal growth restriction

PPROM – preterm premature rupture of membranes, premature rupture of the sac of membranes before the 37th week of pregnancy

diček s porodem před 34. týdnem gravidity byla HPV infekce detekována častěji (7,4 % vs. 4,7 %; $p = 0,07$), ale po zahrnutí dalších faktorů a proměnných nebylo riziko předčasného porodu statisticky významně vyšší (aOR 1,5; 95% CI: 0,9–2,6) [48].

Metaanalýzy a studie na velkých souborech nicméně poměrně přesvědčivě prokázaly negativní vliv HPV infekce na riziko PPRM i předčasného porodu (tab. 2). Metaanalýza osmi studií z roku 2014 vypočítala riziko předčasného porodu přibližně dvakrát vyšší u HPV pozitivních těhotných ve srovnání s HPV negativními (OR 2,12; 95% CI: 1,51–2,98; $p < 0,001$) [49]. Jiná metaanalýza z roku 2018 (4 studie, 1 408 těhotných) definovala infekci HR HPV jako rizikový faktor pro předčasný porod (OR 2,84; 95% CI: 1,95–4,14). Totéž potvrdila i subanalýza třech kohortových studií (1 348 těhotných) i když s mírně nižším rizikem (RR 2,37; 95% CI: 1,68–3,35) [37]. Niyibizi et al. v metaanalýze 36 studií vypočítali přítomnost HPV infekce jako rizikový faktor pro předčasný porod (aOR 1,50; 95% CI: 1,19–1,88), PPRM (aOR 1,96; 95% CI: 1,11–3,45) i pro TPROM (aOR 1,42; 95% CI: 1,08–1,86) [50]. Podobně je podle recentní metaanalýzy HPV infekce významným rizikovým faktorem pro předčasný porod (OR 1,81; 95% CI: 1,25–2,62; $p = 0,002$) a také pro PPRM (OR 1,74; 95% CI: 1,45–2,10; $p < 0,00001$), i když spolehlivost výsledků mohla být podle autorů ovlivněna rozdílným designem v jednotlivých studiích [51]. V roce 2021 byla publikovaná velká retrospektivní analýza 400 583 nulipar ze švédského populačního registru [52]. Detekce cervikální HPV infekce pomocí PCR nebo při odběru cytologie byla definována jako rizikový faktor pro předčasný porod (aOR 1,19; 95% CI: 1,01–1,42; $p = 0,042$), PPRM (aOR 1,52; 95% CI: 1,18–1,96; $p < 0,001$) i TPROM (aOR 1,24; 95% CI: 1,08–1,42; $p = 0,002$) a také pro neonatální mortalitu (aOR 2,69; 95% CI: 1,25–5,78; $p = 0,011$). Podobné výsledky vyšly také u rizikových žen s anamnézou chirurgického ošetření děložního hrdla pro prekancerózu, pouze riziko předčasného porodu bylo u těchto žen vyšší (aOR 1,85; 95% CI: 1,76–1,95; $p < 0,001$) [52].

Preeklampsie

Preeklampsie je multiorgánové onemocnění nejasné etiologie specifické pro těhotenství. Vzniká v důsledku abnormální nidace placenty s endoteliální dysfunkcí, jedná se tedy v užším slova smyslu o vaskulopatii s nedostatečnou invazí trofoblastu do deciduy a s následným rozvojem placentární ischemie. K rozvoji preeklampsie je nezbytná pouze přítomnost placenty bez nutnosti přítomnosti plodu. Incidence v ČR je kolem 4 % těhotných [53]. Etiologie preeklampsie je multifaktoriální a bylo definováno mnoho rizikových faktorů [53]. Onemocnění je doprovázené systémovou zánětlivou odpovědí, některé práce ukazují na zánět jako na vyvolávajícího činitele endoteliální dysfunkce [9]. Spekuluje se, že v etiopatogenezi preeklampsie mohou hrát roli virové a bakteriální infekce, např. cyto-

megalovirus, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* a potenciálně i lidský papilomavirus [9, 54].

Retrospektivní studie na 942 ženách s odběrem cytologického stěru z děložního hrdla v graviditě uzavřela, že cervikální infekce HR HPV zvyšuje dvojnásobně riziko preeklampsie (10,2 % vs. 4,9 %; $p = 0,004$; aOR 2,18; 95% CI: 1,3101503,65) [43]. Slatter et al. zjistili analýzou detekce HR HPV z celkem 339 placent, že průkaz HR HPV infekce byl signifikantně vyšší u rodiček s preeklampií, předčasným porodem a porodem hypotrofnického plodu (vždy $p < 0,05$) [22]. Podobně Subramaniam referuje, že ženy s abnormální cytologií děložního hrdla nebo HR HPV pozitivitou detekovanou během posledních 3 let měly častěji diagnostikovanou preeklampií (aOR 2,3; 95% CI: 1,2–4,4) a abrupci placenty (aOR 2,9; 95% CI: 1,1–7,9) [48]. Jiná studie z Nového Zélandu vysledovala vysokou 81% expresi E6/E7 HR HPV RNA (ukazatel aktivní virové infekce) v placentách žen s preeklampií pozitivních na HR HPV DNA, na rozdíl od 13% exprese v placentách žen bez preeklampsie ($p = 0,0006$). Autoři spekulují, že HPV je u těchto žen aktivní v trofoblastu již od raného stadia vývoje placenty v prvním trimestru, kdy se rozhoduje o kvalitě placentace a tím HPV infekce přispívá ke zvýšenému riziku rozvoje preeklampsie [55].

Růstová restrikce plodu

Růstová restrikce plodu (FGR, fetal growth restriction), dříve nazývaná intrauterinní růstová restrikce (IUGR, intrauterine growth restriction) je stav, kdy plod roste pomalu v důsledku patologického procesu a není schopen dosáhnout své geneticky podmíněné velikosti. Z retrospektivních dat vyplývá, že 3–7 % všech těhotenství je postiženo patologicky abnormálním růstem plodu [53]. Příčiny mohou být různorodé, nejčastěji se FGR vyvíjí v důsledku patologie placenty, např. u preeklampsie. V porovnání s normálně rostoucími jedinci mají děti s FGR 10krát vyšší riziko perinatální mortality. Kauzální léčba neexistuje, snažíme se o eliminaci rizikových faktorů a správné načasování porodu. Infekční etiologie při rozvoji FGR je prokázána pro infekce skupiny TORCH (*Toxoplasma gondii*, *rubeola*, *cytomegalovirus*, *viry herpes simplex* typu 1 a 2). Některé práce také zjistily zvýšené riziko FGR v souvislosti s infekcí *varicella-zoster* viru, *Treponema pallidum*, *Plasmodium falciparum*, *parvoviru B19* a také HPV [9, 54].

Studie analyzující 54 těhotných žen ve třetím trimestru detekovala HPV na placentě i na děložním hrdle u 3 ze 4 rodiček s FGR na rozdíl od kontrolního souboru bez FGR, kde byl HPV nalezen pouze na hrdle dělohy [56]. Slatter et al. odebrali HPV z deciduy u 339 žen. HPV byla častěji detekována u těhotných s akutní chorioamnionitidou, FGR a předčasným porodem. Celkem 76,4 % dětí (55/72) s HPV pozitivním stěrem z deciduy mělo hmotnost pod 5. percentil [22]. Prospektivní studie na 585 ženách definovala nízké hladiny vitamínu D a omega 3 mastných kyselin a také cervikální infekci

SOUHRNNÉ SDĚLENÍ

HPV jako rizikový faktor pro porod hypotrofnického dítěte s porodní hmotností pod třetí percentil [57]. V jiné studii Ford retrospektivně analyzoval data od 31 827 rodiček. Rodičky s abnormálním cytologickým stěrem z děložního hrdla měly o 90 % (95% CI: 40–150%) vyšší riziko porodu malého dítěte s hmotností pod třetím percentilem. Toto riziko bylo ovšem pouze 50% (95% CI: 10–100%), pokud se eliminovaly jiné rizikové faktory (věk matky, etnikum, sociální stav, zaměstnání, kouření, komorbidita) [58]. Nejvalidnější data do současnosti publikoval Niyibizi. Do své metaanalýzy (viz tab. 2) zahrnul celkem 7 studií a zjistil jen velmi mírně zvýšenou pravděpodobnost rozvoje FGR v souvislosti s HPV infekcí (aOR 1,17; 95% CI: 1,01–1,37) [50].

Intrauterinní úmrtí plodu

Syndrom mrtvého plodu znamená všechna úmrtí v těhotenství (intrauterinní úmrtí plodu, IUFD, intrauterine fetal death) a během porodu (intrapartální úmrtí), kdy je hmotnost plodu větší než 500 g a není přítomna ani jedna ze známek života. Příčiny mohou být na straně matky, plodu nebo funkce fetoplacentární jednotky. Zatímco u přibližně čtvrtiny případů zůstává etiologie neznámá, jedna prospektivní studie odhalila, že téměř dvě třetiny případů lze připsat dysfunkci placenty [53]. Infekce plodového vejce jsou zodpovědné za 2–15 % IUFD (dříve převládaly jako příčina lues nebo variola, dnes přicházejí v úvahu zejména *streptokoky* skupiny B, anaerobní *fusobakteria* a *Listeria monocytogenes*, avšak i některé viry) [38].

Práci studující souvislost mezi IUFD a HPV infekcí není mnoho i proto, že diagnóza IUFD je vzácná. Slatter et al. byli první, kdo pozorovali potenciální souvislost mezi mateřskou infekcí HPV děložního hrdla a intrauterinní smrtí plodu. Ve své studii deklarovali, že 81,2 % (13/16) úmrtí plodu bylo diagnostikováno u HPV pozitivních matek bez jiné alterace zdravotního stavu [22]. Krátce poté byla provedena další studie na velkém vzorku 2 321 těhotných žen [48]. Subramaniam zjistil, že 3,7 % (9/242) těhotných s diagnózou IUFD bylo HPV pozitivních a pouze 1,4 % (29/2 079) HPV negativních (aOR 2,6; 95% CI: 1,2–5,8; $p = 0,01$). Vzhledem k tomu, že sledování frekvence IUFD nebylo primárním cílem studie, autoři nemohli definitivně stanovit jednoznačný závěr ohledně této souvislosti [48]. Niyibizi do své metaanalýzy (viz tab. 2) zařadil pouze 2 studie splňující stanovená kritéria a vypočítal přibližně dvojnásobně vyšší pravděpodobnost intrauterinního úmrtí plodu při prokázané HPV infekci (aOR 2,23; 95% CI: 1,14–4,37) [50].

Očkování proti HPV v graviditě

V současnosti jsou v ČR dostupné tři komerčně vyráběné profylaktické vakcíny proti HPV infekci; bivalentní Cervarix, kvadrivalentní Gardasil (dříve Silgard) a nonavalentní Gardasil9. Všechny tři vakcíny jsou bezpečné, vysoce imunogenní a účinné proti perzistující

HPV infekci a HPV asociovaným onemocněním [14]. Základní charakteristiky registrovaných vakcín shrnuje tabulka 3. V České republice je HPV vakcinace hrazena od roku 2012 pro dívky a od roku 2018 také pro chlapce ve věku 13–14 let z prostředků veřejného zdravotního pojištění [14]. Od 1. ledna 2024 se rozšiřuje věkové rozpětí pro bezplatné očkování proti lidskému papilomaviru pro dívky i chlapce ve věku 11–15 let. Vzhledem k tomu, že HPV vakcína může být aplikována během celého reprodukčního života ženy, může dojít k neúmyslné imunizaci buď během těhotenství, nebo těsně před ním [9]. Problém HPV vakcinace v těhotenství je tedy žhavým tématem ve světě imunologie, virologie a každodenní gynekologicko-porodnické praxe kvůli obavám o bezpečnost průběhu gravidity a narození plodu. Toto téma je důležité i vzhledem k tomu, že procento neplánovaných těhotenství se celosvětově pohybuje mezi 18 a 47 % v závislosti na regionu [59]. Studie na těhotných ženách nejsou z etického hlediska možné, proto nebylo podání HPV vakcín těhotným ženám schváleno. Podle WHO, EMEA (European Medical Evaluation Agency, Evropská komise pro zdravotnictví), FDA (Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA), CACI (Canadian Advisory Committee on Immunization, Kanadský poradní výbor pro imunizaci) a výrobců vakcín se v současnosti očkování proti HPV během těhotenství nedoporučuje [60]. Nicméně výzkum, který pro regulační účely provedli výrobci vakcín proti HPV, odhalil, že frekvence a typ nežádoucích reakcí po HPV vakcinaci byl u těhotných žen srovnatelný s běžnou populací.

Nejvíce dat je k dispozici o riziku spontánního potratu po HPV vakcinaci v graviditě [61–64]. Několik studií na celkovém počtu 8 092 těhotných žen vakcinovaných proti HPV referovalo o frekvenci potratu od 6,6 % do 18,2 % [62–64]. Žádná ze studií ve svých analýzách nezjistila všeobecně významně vyšší riziko spontánního potratu po HPV vakcinaci, než je běžná populační úroveň. Práce, která analyzovala 18 296 hlášení ze systému VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) po podání kvadrivalentní HPV vakcíny u žen ve Spojených státech v letech 2006–2013, vyselektovala 1 572 (0,1 %) hlášení, která se týkala podání této vakcíny u těhotných žen s průměrným věkem 17 let [65]. Z konečné analýzy bylo vyloučeno celkem 1 188 hlášení od výrobce vakcíny a dalších 237 z jiných důvodů. Zbylých 147 hlášení, která byla referována poskytovateli zdravotní péče a očkovánými osobami, bylo podrobena podrobnější analýze. Ve většině případů (61 případů; 84,7 %) byla kvadrivalentní HPV vakcína podána během prvního trimestru těhotenství. Celkem 105 referencí (71,4 %) nepopisovalo žádné nežádoucí účinky a důvodem hlášení byla pouze aplikace vakcíny během těhotenství. Nebylo hlášeno žádné úmrtí matky nebo dítěte. Nejběžnějším nežádoucím účinkem v souvislosti s graviditou byl spontánní potrat (15 případů; 10,2 %) a také umělé ukončení těhotenství

Tabulka 3. Základní charakteristiky registrovaných vakcín proti lidským papilomavirům
Table 3. Basic characteristics of registered human papillomavirus vaccines

Název	Cervarix™ Injekce 0,5 ml	Gardasil® (dříve Silgard®) Injekce 0,5 ml	Gardasil 9® Injekce 0,5 ml
Výrobce	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. (GSK), Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Belgie	Merck Sharp & Dohme, B. V. (MSD), Waarderweg 39 2031 BN Haarlem, Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme, B. V. (MSD), Waarderweg 39 2031 BN Haarlem, Nizozemsko
Registrace	20. září 2007	20. září 2006	10. června 2015
HPV VLP L1	HPV 16, 18 VLP 20, 20 µg	HPV 6, 11, 16, 18 VLP 20, 40, 40, 20 µg	HPV 6, 11, 16, 18, VLP 30, 40, 60, 40 µg HPV 31, 33 35, 45, 52, 58 VLP 20, 20, 20, 20, 20, 20 µg
Adjuvantní systém	50 µg monofosforyl lipid A (MPL) adsorbovaný na 500 µg aluminium hydroxid (AS04)	225 µg amorfní aluminium – hydroxyfosfát-sulfát (AAHS)	500 µg amorfní aluminium – hydroxyfosfát-sulfát (AAHS)
Obsah hliníku	500 µg	225 µg	500 µg
Technologie	expresní systém bakulovirů hmyzí buňky <i>Trichoplusia ni</i> , L1 protein ve formě VLP vyrobený rekombinantní DNA technologií	expresní systém kvasinek <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , L1 protein ve formě VLP vyrobený rekombinantní DNA technologií	expresní systém kvasinek <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , L1 protein ve formě VLP vyrobený rekombinantní DNA technologií
Aplikace	deltový sval	deltový sval nebo horní anterolaterální oblast stehna	deltový sval nebo horní anterolaterální oblast stehna
Věk	jedinci (tzn. ženy i muži) od 9 let, horní věková hranice není stanovena bezpečnost prokázána u žen do 72 let a mužů do 18 let věku	jedinci (tzn. ženy i muži) od 9 let, horní věková hranice není stanovena bezpečnost prokázána u žen do 45 let a mužů do 26 let věku	jedinci (tzn. ženy i muži) od 9 let, horní věková hranice není stanovena bezpečnost a účinnost přípravku u žen ve věku 27 let a více nebyla studována
Schéma očkování	9 až 14 let: (v době podání první injekce): 2 dávky (druhá dávka za 5 až 13 měsíců po první), při podání druhé dávky do 5 měsíců po první dávce má být aplikována i třetí dávka. od 15 let: 0, 1, 6 měsíců (celkem 3 dávky) s variacemi, všechny dávky by měly být aplikovány během 12 měsíců	9 až 13 let: 0, 6 měsíců (2 dávky), při podání druhé dávky do 6 měsíců po první dávce má být aplikována i třetí dávka. od 14 let: 0, 2, 6 měsíců (celkem 3 dávky) s variacemi, všechny dávky by měly být aplikovány během 12 měsíců	9 až 14 let: (v době podání první injekce): 2 dávky (druhá dávka za 5 až 13 měsíců po první), při podání druhé dávky do 5 měsíců po první dávce má být aplikována i třetí dávka. od 15 let: 0, 2, 6 měsíců (celkem 3 dávky) s variacemi, všechny dávky by měly být aplikovány během 12 měsíců
Indikace k prevenci	premaligní anogenitální léze (cervikální, vulvální, vaginální a anální) a karcinomy, které jsou způsobeny určitými onkogenními typy HPV	premaligní cervikální, vulvální, vaginální, anální léze a karcinomy v příčinné souvislosti s jistými onkogenními typy HPV bradavice genitálu (condyloma acuminata) v příčinné souvislosti se specifickými typy HPV.	premaligní léze a cervikální, vulvální, vaginální a anální karcinomy způsobené HPV typy obsaženými v očkovací látce genitální bradavice (condyloma acuminata) způsobené specifickými HPV typy
Doba ochrany	nestanovena, prokázána imunogenita 9,4 roku	nestanovena, 5 let prokázána imunogenita, 10 let po očkování 78 až 98 % séropozitivních subjektů v závislosti na typu HPV	nestanovena, prokázána imunogenita až 5,6 roku
Booster	nestanoven	nestanoven	nestanoven

na přání těhotné (6 případů; 4,1 %) často z důvodu strachu z potenciálního poškození plodu po vakcinaci. Nejčastěji hlášenými netěhotenskými nežádoucími účinky byly horečka (3 případy; 2,0 %), nevolnost/zvracení (2 případy; 1,4 %) a neanafylaktická alergická

reakce (2 případy; 1,4 %). Sedm hlášení (4,8 %) popisovalo následky u novorozenců a kojenců včetně dvou vrozených vývojových vad (1,4 %) a jednoho případu Downova syndromu (0,7 %) [65]. Tato studie se systematickým analytickým zpracováním potenciálních

SOUHRNNÉ SDĚLENÍ

nežádoucích účinků po podání kvadrivalentní HPV vakcíny těhotným ženám nezjistila žádné statisticky významné nežádoucí účinky na průběh těhotenství a na nenarozený plod [65].

Jiná práce analyzovala 517 prospektivních hlášení (USA, Francie, Kanada) o podání kvadrivalentní HPV vakcíny bezprostředně před koncepcí nebo během těhotenství [63]. Z 517 těhotenství celkem 451 (87,2 %) skončilo porodem živého plodu včetně tří případů dvojčat. Z celkového počtu 454 novorozenců jich 439 (96,7 %) bylo zcela zdravých. Frekvence spontánního potratu byla 6,9 % (95% CI: 4,8–9,6). Závažné vrozené vývojové vady byly detekovány u 2,2 % (95% CI: 1,05–4,05) ve vakcinované skupině a u 2,7 % živě narozených v kontrolní skupině. Také bylo zaznamenáno sedm úmrtí plodu (1,5 případů na 100 porodů; 95% CI: 0,60–3,09). Jedná se sice o vyšší frekvenci než v obecné populaci, ale celkový počet případů byl velmi malý a autoři dospěli k závěru, že tento výsledek nesouvisí s očkováním proti HPV [63].

Recentní kohortová studie analyzovala zdravotnická data ze sedmi zdravotnických systémů participujících v databázi Vaccine Safety Datalink týkající se průběhu gravidity po aplikaci kvadrivalentní nebo nonavalentní HPV vakcíny těsně před početím a v těhotenství. Do analýzy byla zahrnuta jednočetná těhotenství z období říjen 2015 až listopad 2018 [66]. Cílová kohorta čítala 1 493 těhotenství s průměrným věkem těhotných 23,9 let. Celkem 445 (29,8 %) těhotných obdrželo nonavalentní HPV vakcínu v graviditě a její podání ve srovnání s kontrolní skupinou nebylo spojeno se statisticky významně zvýšeným rizikem pro spontánní potrat (RR 1,12; 95% CI: 0,66–1,93). Při podání nonavalentní HPV vakcíny těsně před koncepcí bylo RR ještě menší (0,72; 95% CI: 0,42–1,24). Podání nonavalentní HPV vakcíny v graviditě nebylo spojeno se signifikantně vyšším relativním rizikem předčasného porodu (RR 0,73; 95% CI: 0,44–1,20) ani růstové restrikce plodu (RR 1,31; 95% CI: 0,78–2,20). Frekvence vrozených vývojových vad byla obecně nízká (pod 1 %) ve všech sledovaných skupinách. Podání nonavalentní HPV vakcíny v graviditě tedy nepředstavovalo vyšší riziko pro nenarozený plod [66].

Metaanalýza z roku 2020 nezjistila žádný negativní vliv HPV vakcinace aplikované během těhotenství na průběh gravidity a perinatální výsledky [67]. Při analýze relativního rizika spontánního potratu se pracovalo s cílovým vzorkem 16 867 případů a RR bylo vypočteno na 0,99 (95% CI: 0,90–1,08, $p = 0,77$). V případě intrauterinního úmrtí plodu splnilo vstupní kritéria pro metaanalýzu 7 965 subjektů a RR bylo 1,16 (95% CI: 0,71–1,90, $p = 0,56$). Při analýze potenciálního vlivu podání HPV vakcíny během těhotenství na nízkou porodní hmotnost plodu (22 104 rodiček, RR 0,96; 95% CI: 0,86–1,07, $p = 0,43$), na předčasný porod (21 295 rodiček, RR 1,04; 95% CI: 0,91–1,18, $p = 0,56$), ani na výskyt vrozených vývojových vad novorozenců (21 879 rodiček, RR 1,18; 95% CI: 0,97–1,43, $p = 0,10$) nebyl zaznamenán žádný

statisticky významný negativní dopad. Autoři metaanalýzy závěrem jasně konstatují, že vakcinace v graviditě bivalentní nebo kvadrivalentní HPV vakcínou nemá negativní vliv na průběh těhotenství, ani nezvyšuje rizika pro plod [67].

V současnosti tedy neexistují důkazy o zvýšeném riziku na průběh gravidity nebo pro nenarozený plod po aplikaci HPV vakcíny [68]. Přesto každé neúmyslné podání HPV vakcíny v období koncepcí nebo v graviditě je nutné zaznamenat a graviditu včetně správného vývoje plodu pečlivě sledovat. Podle současných doporučení CDC (Centers for Disease Control) je podání HPV vakcín v těhotenství kontraindikováno pro nedostatek důkazů o jejich bezpečnosti [68]. Vakcíny proti HPV jsou americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) klasifikovány jako léky kategorie B [60]. Pokud žena otěhotní po první nebo druhé dávce, očkování by mělo být přerušeno a dokončeno až po porodu, protože k definitivním závěrům o bezpečnosti HPV vakcinace v graviditě jsou nutné další studie [68]. Bez ohledu na dobu mezi jednotlivými dávkami je pak očkování považováno za úplné. Pro bivalentní, kvadrivalentní a nonavalentní HPV očkování se nepoužívá živá vakcína. Vakcíny obsahují viru podobné částice (VLPs, virus-like particles) tvořené hlavním papilomavirovým kapsidovým proteinem L1 a jsou posíleny adjuvantní systémem. Viru podobné částice neobsahují žádnou virovou DNA, a nemohou tak infikovat buňky, ani se nemohou množit [14]. Umělé ukončení těhotenství není v případě neúmyslného očkování proti HPV z hlediska biologie viru, typu vakcíny ani na základě známých poznatků opodstatněné [61, 69].

DISKUSE

Bylo opakovaně prokázáno, že některé infekční patogeny mají negativní vliv na těhotenství se závažným poškozením novorozence. Prevalence HPV infekce je u těhotných asi o 50 % vyšší než u stejně starých netěhotných žen [17–19]. I z těchto důvodů se řada studií zaměřila na objasnění vlivu HPV infekce na graviditu a perinatologické výsledky. Většina prací na těhotných ženách studovala infekci HPV na děložním hrdle [18], ale HPV infekce byla detekována také v placentě, plodové vodě (prevalence 15,0–65,0 %), pupečnickové krvi, ale rovněž ve slinách či jiných orálních sekretech novorozenců a na povrchu fetálních membrán, což potvrzuje možnost vertikálního přenosu HPV z matky na nenarozený plod [22, 28, 70].

Data z publikovaných studií podporují negativní roli HPV infekce v rozvoji placentární dysfunkce. Expresí virového onkoproteinu E5 nejspíše umožňuje apoptózu v trofoblastech a tím rychlou buněčnou smrt. V důsledku vlivu virových onkoproteinů E6 a E7 je oslabená vazba endometriálních buněk, což může vést k vypuzení embrya [25]. Avšak ne všechny publikované studie

o potenciálním riziku přítomné HPV infekce na průběh těhotenství a funkci fetoplacentární jednotky uvádějí shodné výsledky. Zatímco někteří autoři nepozorovali žádný negativní vliv [34], jiní zdůrazňovali různé nepříznivé důsledky HPV infekce, jakou jsou předčasný porod [47], spontánní potrat [37], předčasný odtok plodové vody [45], hypertenze v graviditě [71], fetální růstová restrikce [58], porod novorozence s nízkou porodní hmotností [50] a také intrauterinní úmrtí plodu [71]. Jednotlivé studie se ale výrazně liší v metodice, sledovaných parametrech a velikosti studované populace. Například při výpočtu rizika intrauterinního úmrtí plodu z velkého souboru 400 583 prvorodiček dospěli autoři k různým výsledkům, pokud se HPV infekce z děložního hrdla diagnostikovala pomocí cytologie (aOR 1,55; 95% CI: 1,13–2,12, $p = 0,006$) nebo pomocí PCR (aOR 0,93; 95% CI: 0,41–2,09, $p = 0,86$) [52]. Komplexní závěry všech prací nejsou tedy zcela přesvědčivé, ale výsledky velkých kohortových studií a metaanalýz svědčí pro vliv HPV infekce na riziko spontánního potratu, předčasného odtoku vody plodové a předčasného porodu (viz tab. 2) [9].

Vzhledem k vysoké populační prevalenci HPV infekce je důvodný předpoklad, že očkování proti HPV by mělo zlepšit i perinatologické výsledky. Tento předpoklad podporují např. závěry metaanalýzy šesti studií s 11 869 subjekty, která zjistila více než dvojnásobné riziko sterility žen při přítomnosti samotné HR HPV infekce (OR 2,33; 95% CI: 1,42–3,83, $p = 0,0008$) [72]. Důkladná analýza zdravotnických registrů z Austrálie z let 2000–2015 odhalila mírné zlepšení některých perinatologických výsledků u rodiček, které byly v mladém věku očkovány proti HPV. Autoři zaznamenali u očkováných (po zohlednění dalších rizikových faktorů) mírný pokles ve frekvenci předčasného porodu o 3,2 % (95% CI: 1,1–5,3) a menší počet hypotrofičických dětí o 9,8 % (95% CI: 8,2–11,4) [73]. Také finská studie, která analyzovala 20 513 rodiček z národního registru (Finnish Population Register Centre), zjistila, že frekvence předčasných porodů byla ve skupině primigravid dříve očkováných proti HPV výrazně nižší [74]. Předčasný porod před 37. týdnem gravidity byl ve sledovaném období zaznamenán u 13/409 (3,2 %) primigravid očkováných bivalentní HPV vakcínou a u 98/1923 (5,1 %) primigravid, které HPV vakcínu neobdržely (OR 0,61, 95% CI: 0,34–1,09). Velmi předčasný porod před 32. týdnem gravidity nebyl pozorován u žádné primigravidy očkované proti HPV (0/409), ale u 1,0 % (20/1923) neočkovaných proti HPV ($p = 0,04$). [74].

Přes neoddiskutovatelně velký přínos a bezpečnost HPV vakcinace se stále ozývají silné hlasy a obavy ohledně bezpečnosti těchto vakcín [9]. V graviditě je situace díky strachu matky o nenarozený plod ještě složitější, pouze přibližně třetina těhotných žen dostává během těhotenství všechna doporučená očkování [75]. Před schválením aplikace vakcíny těhotným ženám musí důkazy o bezpečnosti vakcíny zahrnovat nejen

důkazy o bezpečnosti pro matku a pro průběh těhotenství, ale také pro perinatální a postnatální vývoj plodu [76]. Světová zdravotnická organizace WHO v roce 2014 iniciovala setkání, kterého se zúčastnilo široké celosvětové spektrum odborníků z oblasti porodnické a neonatální péče [77]. Výsledkem setkání bylo založení projektu GAIA (The Global Alignment of Immunization Safety Assessment in Pregnancy), v rámci kterého byly s použitím Brighton Collaboration methodology vypracovány a publikovány definice a doporučené postupy pro provádění klinických studií; pro sběr, analýzu a prezentaci údajů o očkování těhotných žen. Klinické studie na těhotných jsou složité, protože i u zdravých těhotných žen se často vyskytují některé komplikace (např. dolores praesagientes, vrozené vývojové vady plodu, předčasné porody, spontánní potraty, poruchy růstu plodu, gestační hypertenze, gestační diabetes mellitus, preeklampsie a další), a tyto komplikace lze očekávat také v rámci případných klinických studií nezávisle na podání účinné látky. Mnoho žen, u kterých se později závažné těhotenské komplikace rozvinou, nemají před graviditou žádné známé rizikové faktory a tyto komplikace jsou tedy neprediktabilní. Také srovnání s běžnou těhotenskou populací je často obtížné, protože přesná incidence některých komplikací v graviditě není ani přesně známa a jejich frekvence se pouze odhaduje [76, 77]. Z těchto důvodů je velmi náročné v rámci případných studií správně definovat vstupní a vylučovací kritéria a také primární výstupní cíle, což jsou často nejkritičtější rozhodnutí při přípravě studie [76]. V současnosti jsou speciálně pro těhotné ženy v klinickém výzkumu vakcíny proti nejméně dvěma patogenům: respiračnímu syncytiálnímu viru (Respiratory Syncytial Virus, RVS) a Streptococcu skupiny B. Dalšími vakcínami, u kterých probíhá aktivní hodnocení bezpečnosti pro aplikaci těhotným, jsou vakcíny proti černému kašli (Pertussis), cytomegaloviru (CMV) a hepatitidě E [76].

Od zavedení HPV vakcinace byly neúmyslně celosvětově podány miliony dávek HPV vakcín těhotným ženám. Zatím ale všechny přehledové práce i metaanalýzy nenalezly zvýšené riziko nežádoucích účinků na těhotenství a plod po HPV vakcinaci. Na druhé straně, studie, ze kterých se retrospektivně analyzují tato data, byly navrženy ke sledování jiných nežádoucích účinků a měly primárně jiný design s jinými primárními výstupy bez kalkulace těhotenských výsledků. To mohlo výsledky částečně zkreslit. Provedení studie v potřebném rozsahu na těhotné populaci není etické, a proto dosud nebyla a ani v budoucnu nejspíše nebude oficiálně žádná prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie provedena. Nicméně publikovaných údajů je již v celosvětovém měřítku dostatečné množství, aby mohlo být konstatováno, že HPV vakcinace v těhotenství nemá žádné významné nežádoucí účinky. Nedoporučuje se ani přerušení těhotenství v případě náhodného očkování těhotné ženy [61, 69], což podporuje i Americká odborná společnost porodníků

SOUHRNNÉ SDĚLENÍ

a gynekologů ACOG [61]. Přesto WHO i výrobci HPV vakcín, společnosti Merck a GlaxoSmithKline, doporučují nepodávat očkování proti HPV během těhotenství [61]. Provedení těhotenského testu před očkováním proti HPV ale není povinné. Teoreticky, povinnost provádění těhotenských testů před HPV vakcinací by mohla odradit některé poskytovatele i příjemce kvůli snížení ochoty se nechat očkovat [61, 69].

ZÁVĚR

Nepříznivý vliv některých infekcí na graviditu a narozený plod je dobře znám. Aktivní infekce lidským papilomavirem v těhotenství může pravděpodobně negativně ovlivnit zdravotní stav matky i dítěte a zvýšit riziko některých těhotenských komplikací, jako je spontánní potrat, předčasný odtok plodové vody, předčasný porod, preeklampsie, hypotrofní plod a také úmrtí nenarozeného plodu. Nicméně jednoznačné závěry o kauzálním vztahu HPV k výše uvedeným komplikacím nelze v tuto chvíli stanovit. Pro přesvědčivější závěry bude nutné provést prospektivní studie se zohledněním vyšší prevalence HPV infekce v graviditě a také všech potenciálních těhotenských komplikací a rizik. Je otázkou, zda v populacích žen s vysokou mírou proočkovanosti proti HPV bude nižší frekvence některých perinatologických komplikací. Podání žádné z registrovaných HPV vakcín není pro těhotné ženy schváleno. V případě neúmyslné aplikace HPV vakcíny graviditě ženě se umělé ukončení těhotenství nedoporučuje.

Seznam zkratk

ACOG	– American College of Obstetricians and Gynecologists, Americká odborná společnost porodníků a gynekologů
aOR	– adjusted odds ratio, upravený poměr šancí, udává pravděpodobnost expozice případů ve studovaném souboru a kontrolním souboru
CACI	– Canadian Advisory Committee on Immunization, Kanadský poradní výbor pro imunizaci
CDC	– Centers for Disease Control, Centra pro kontrolu nemocí
CI	– confidence interval, interval pravděpodobnosti, horní a dolní meze statistických ukazatelů
CMV	– cytomegalovirus
DNA	– DeoxyriboNucleic Acid, deoxyribonukleová kyselina
EMA	– European Medical Evaluation Agency, Evropská komise pro zdravotnictví
FDA	– Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA
FGR	– fetal growth restriction, fetální restrikce plodu

GAIA	– The Global of Immunization Safety Assessment in Pregnancy, Celosvětové nastavení hodnocení bezpečnosti imunizace v těhotenství
HIV	– human immunodeficiency virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti
HPV	– <i>human papillomavirus</i> , lidský papilomavir
HR	– high-risk, vysoko rizikové
I2	– index, který udává stupeň heterogenity studií v metaanalýze (75 % vysoká heterogenita)
IARC	– International Agency for Research on Cancer, Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny
IUGR	– intrauterine growth restriction, intrauterinní růstová restrikce
LR	– low risk, nízko rizikové
OR	– odds ratio, poměr šancí, udává pravděpodobnost expozice případů v HPV pozitivním vůči HPV negativnímu souboru
p	– číselná hodnota (pravděpodobnost) používaná při statistickém hodnocení
PCR	– Polymerase Chain Reaction, polymerázová řetězová reakce, zmnožení úseku DNA založena na principu replikace nukleových kyselin
PPROM	– preterm PROM, předtermínové prasknutí vaku blan před 37. týdnem těhotenství
PROM	– premature rupture of membranes, předčasná ruptura vaku blan (amniotinu)
RR	– relative risk, relativní riziko, poměr incidencí onemocnění v HPV pozitivním a HPV negativním souboru
RVS	– Respiratory Syncytial Virus, respirační syncytiální virus
SPC	– Summary of Product Characteristics, Souhrn údajů o přípravku
TORCH	– <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>rubeola</i> , <i>cytomegalovirus</i> , <i>viry herpes simplex</i> typu 1 a 2
TPROM	– term PROM, spontánní odtok vody plodové v termínu porodu před nástupem děložní činnosti
VAERS	– Vaccine Adverse Event Reporting System, Portál hlášení nežádoucích účinků po aplikaci očkovacích látek
VLPs	– virus-like particles, viru podobné částice
WHO	– World Health Organisation, Světová zdravotnická organizace

LITERATURA

1. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 2012;30 Suppl 5:F12–23.
2. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 2009;124(7):1626–1636.

3. Chaitanya NC, Allam NS, Gandhi Babu DB, et al. Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer. *J Cancer Res Ther*, 2016;12(2):969–974.
4. Ellington TD, Henley SJ, Senkomago V, O'Neil ME, et al. Trends in Incidence of Cancers of the Oral Cavity and Pharynx – United States 2007–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(15):433–438.
5. Tachezy R, Klozar J, Rubenstein L, et al. Demographic and risk factors in patients with head and neck tumors. *J Med Virol*, 2009;81(5):878–887.
6. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, et al. Human Papillomavirus and Diseases of the Upper Airway: Head and Neck Cancer and Respiratory Papillomatosis. *Vaccine*, 2012;30S:F34–F54.
7. Dyrhonová M, Chlábek R. Pandemie infekce virem hepatitidy C. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2016;65(2):72–78.
8. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 2010;401(1):70–79.
9. Condrat CE, Filip L, Gherghel M, et al. Maternal HPV Infection: Effects on Pregnancy Outcome. *Viruses*, 2021;13:2455.
10. Bzhalava D., Eklund C., Dillner J. International standardization and classification of human papillomaviruses types, *Virology*, 2015; 476: 341–344.
11. Asgari MM, Ray GT, Quesenberry CP Jr, et al. Association of Multiple Primary Skin Cancers With Human Immunodeficiency Virus Infection, CD4 Count, and Viral Load. *JAMA Dermatol*, 2017;153:892–896.
12. International HPV Reference Center, Karolinska Universitetssjukhuset. Dostupné na [www: https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/](https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/).
13. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus –related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*, 2015;136(12): 2752–2760.
14. Sehnal B, Rozsypal H, Nipčová M, Sláma J. Prevalence, incidence, persistence a možnosti přenosu infekce lidským papilomavirem (HPV). *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2017; 66(4):198–209.
15. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol*, 2009;10(4):321–322.
16. Værnesbranden MR, Wiik J, Sjøborg K, et al. Maternal human papillomavirus infections at mid-pregnancy and delivery in a Scandinavian mother-child cohort study. *Int. J. Infect. Dis*, 2021;108:574–581.
17. Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect*, 2014;142(8):1567–1578.
18. Luo D, Peng M, Wei X, et al. Prevalence of Human Papillomavirus and Genotype Distribution in Pregnant and Non-Pregnant Women in China. *Risk Manag. Healthc. Policy*, 2021;14:3147–3157.
19. Ardekani A, Sepidarkish M, Mollalo A, et al. Worldwide prevalence of human papillomavirus among pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*, 2023;33(1):e2374.
20. Chen SS, Block BS, Chan PJ. Pentoxifylline attenuates HPV-16 associated necrosis in placental trophoblasts. *Arch Gynecol Obstet*, 2015;291:647e5.
21. Hermonat PL, Han L, Wendel PJ, et al. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus Genes*, 1997;14:13–17.
22. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, et al. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol*, 2015;28:1369e82.
23. Ambühl LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, et al. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017;96:1188e96
24. You H, Liu Y, Carey MJ, et al. Defective 3A trophoblast-endometrial cell adhesion and altered 3A growth and survival by human papillomavirus type 16 oncogenes. *Mol Cancer Res*, 2002;1:25–31.
25. Boulenouar S, Weyn C, Van Noppen M, et al. Effects of HPV-16 E5, E6 and E7 proteins on survival, adhesion, migration and invasion of trophoblastic cells. *Carcinogenesis*, 2010;31:473–480.
26. Reiter PL, Pendergraft WF, 3rd, Brewer NT. Meta-analysis of human papillomavirus infection concordance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010;19:2916–2931.
27. Rob F, Tachezy R, Pichlík T, et al. High prevalence of genital HPV infection among long-term monogamous partners of women with cervical dysplasia or genital warts-Another reason for HPV vaccination of boys. *Dermatol Ther*, 2017;30(1). doi: 10.1111/dth.12435.
28. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology*, 2009;6:83.
29. Sarkola ME, Grenman SE, Rintala MA, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008; 87:1181e8.
30. Çağlar GS, Garrido N. The implications of male human papilloma virus infection in couples seeking assisted reproduction technologies. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 2018;19:48–52.
31. Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování. Dostupné na [www: https://ppropo.mpsv.cz/zakon_372_2011](https://ppropo.mpsv.cz/zakon_372_2011).
32. Yang J, Chen M, Ye X, et al. A cross-sectional survey of pregnant women's knowledge of chromosomal aneuploidy and microdeletion and microduplication syndromes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021;256:82–90.
33. Bober L, Guzowski G, Moczulska H, et al. Influence of human Papilloma Virus (hPV) infection on early pregnancy. *Ginekol Pol*, 2019;90:72–75.
34. Conde-Ferráz L, May ADAC, Carrillo-Martínez JR, et al. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: A case-control study performed in Mexico. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013;170:468–473.
35. Ticconi C, Pietropolli A, Fabbri G, et al. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection. *Am J Reprod Immunol*, 2013;70:343–346.
36. Skoczyński M, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011;90(12):1402–1405.
37. Xiong Y Q, Mo Y, Luo QM, et al. The Risk of Human Papillomavirus Infection for Spontaneous Abortion, Spontaneous Preterm Birth, and Pregnancy Rate of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Investig*, 2018;83:417–427.
38. Česká gynekologická a porodnická společnost (ČGPGS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP). Dostupné na [www: https://gynultrazvuk.cz/doporucene-postupy](https://gynultrazvuk.cz/doporucene-postupy).
39. Český statistický úřad (ČSÚ). Dostupné na [www: https://www.czso.cz/csu/czso/podil-predcasne-narozeny-ch-deti-klesa](https://www.czso.cz/csu/czso/podil-predcasne-narozeny-ch-deti-klesa).
40. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clinical obstetrics and gynecology*, 1988;31:553–584. doi:10.1097/00003081-790198809000-00006.
41. Cotton-Caballero A, Dudley D, Ferguson J, et al. Maternal Human Papillomavirus Infection Increases the Risk of Premature Rupture of Membranes [19M]. *Obstet Gynecol*, 2017;129:S137.
42. Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, et al. Association Between Human Papillomavirus Infection Among Pregnant Women and Preterm Birth. *JAMA Network Open*, 2021;4:e2125308.
43. McDonnold M, Dunn H, Hester A, et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2014;210:138.e1–138.e5.
44. Mosbah A, Barakat R, Nabil Y, et al. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: A case-control study in a tertiary center, Egypt. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018;31:720–725.
45. Cho G, Min KJ, Hong HR, et al. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2013;13:173.
46. Pandey D, Solleti V, Jain G, et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2019;2019:4376902
47. Aldhous MC, Bhatia R, Pollock R, et al. HPV infection and preterm birth: A data-linkage study using Scottish Health Data. *Wellcome Open Res*, 2019;4:48.
48. Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, et al. Evaluation of Human Papillomavirus as a Risk Factor for Preterm Birth or Pregnancy-Related Hypertension. *Obstet. Gynecol*, 2016; 127:233–240.

49. Huang QT, Zhong M, Gao YF, et al. Can HPV vaccine have other health benefits more than cancer prevention? A systematic review of association between cervical HPV infection and preterm birth. *J Clin Virol*, 2014;61:321–328.
50. Niyibizi J, Zanré N, Mayrand MH, et al. Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*, 2020;221:1925–1937.
51. Wu D, Chen L, Zhen J, et al. Systematic review and meta-analysis on influence of human papillomavirus infection during pregnancy on premature rupture of membranes and premature delivery. *Ann Palliat Med*, 2021;10:10735–70743.
52. Wiik J, Nilsson S, Kärrberg C, et al. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population – based study. *PLoS Med*, 2021;18:e1003641.
53. Vlk R. Preeklampsie – od patofyziologie ke klinické praxi. Maxdorf; 2015. s. 46–122, s. 165–177. ISBN: 978-80-7345-460-9.
54. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*, 2016;10:67–83.
55. Reily-Bell AL, Fisher A, Harrison B, et al. Human Papillomavirus E6/E7 Expression in Preeclampsia-Affected Placentae. *Pathogens*, 2020;9(3):239.
56. Karowicz-Bilińska A. The latent infection of human papilloma virus in pregnant woman and colonization of placenta – preliminary report. *Ginekolog Pol*, 2007;78(12):966–970.
57. Ford JH. Preconception risk factors and SGA babies: Papilloma virus, omega 3 and fat soluble vitamin deficiencies. *Early Human Development*, 2011;87(12):785–789.
58. Ford JH, Li M, Scheil W, et al. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: A data-linkage study. *J Matern.-Fetal Neonatal Med*, 2019;32:279–285.
59. Kuehn BM. Pandemic Contributes to Worse Pregnancy Outcomes Worldwide. *JAMA*, 2021;325:1931.
60. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 – Recommendations. *Vaccine*, 2017;35:5753–5755.
61. Bonde U, Joergensen JS, Lamont RF, et al. Is HPV vaccination in pregnancy safe? *Hum Vaccin Immunother*, 2016;12:1960–1964.
62. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*, 2010;340:c712.
63. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol*, 2009;114:1170–1178.
64. Garland SM, Ault KA, Gall SA, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*, 2009;114:1179–1188.
65. Moto PL, Zheteyeva Y, Lewis P, et al. Safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (Gardasil®) in Pregnancy: Review of Non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006 – 2013. *Vaccine*, 2015;33(4):519–522.
66. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, DeSilva MB, et al. Association of Inadvertent 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Pregnancy With Spontaneous Abortion and Adverse Birth Outcomes. *JAMA Netw Open*, 2021;4(4):e214340.
67. Wang A, Liu C, Wang Y, et al. Pregnancy Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in Periconceptional Period or During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*, 2020;16(3):581–589.
68. Etti M, Calvert A, Galiza E, et al. Maternal vaccination: a review of current evidence and recommendations. *Am J Obstet Gynecol*, 2021;S0002–9378(21)01228-X.
69. Tempfer C. Vaccinations for pregnant women and women attempting to become pregnant. *Gynakol Endokrinol*, 2022:1–8.
70. Rintala MA, Grénman SE, Järvenkylä ME, et al. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: Experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin. Infect. Dis*, 2005;41:1728–1733.
71. Niyibizi J, Zanré N, Mayrand MH, et al. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: A systematic review protocol. *Syst. Rev*, 2017;6:53.
72. Yuan S, Qiu Y, Xu Y, et al. Human papillomavirus infection and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2020;40(2):229–237.
73. Yuill S, Egger S, Smith M, et al. Has Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Prevented Adverse Pregnancy Outcomes? Population-Level Analysis After 8 Years of a National HPV Vaccination Program in Australia. *J Infect Dis*, 2020;222:499–508.
74. Kalliala I, Eriksson T, Aro K, et al. Preterm birth rate after bivalent HPV vaccination: Registry-based follow-up of a randomized clinical trial. *Prev Med*, 2021;146:106473.
75. Marshall H, McMillan M, Andrews RM, et al. Vaccines in pregnancy: The dual benefit for pregnant women and infants. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2016;12:848–856.
76. Eckert LON. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion Summary, Number 809. *Obstet. Gynecol.*, 2020;136:E15–E21.
77. Munoz FM, Eckert LO, Katz MA, et al. Key terms for the assessment of the safety of vaccines in pregnancy: Results of a global consultative process to initiate harmonization of adverse event definitions. *Vaccine*, 2015;33(47):6441–6452.

Grantová podpora

Projekt Národního institutu virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Cooperatio program, Maternal and Childhood Care No. 207035, 3. lékařská fakulta Karlovy Univerzity.

Do redakce došlo dne 17. 8. 2023.

Adresa pro korespondenci:

as. MUDr. Borek Sehnal, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Šrobárova 1150/50

100 34 Praha 10

e-mail: boreksehnal@seznam.cz