

FERTŐZÉSEK OKOZTA INTRAUTERIN GYULLADÁS: A FENYEGETŐ KORASZÜLÉS ÉS KORASZÜLÉS IMMUNBIOLÓGIÁJA

INTRAUTERINE INFLAMMATION CAUSED BY INFECTIONS: THE IMMUNOBIOLOGY OF PREMATURE LABOR AND PREMATURE BIRTH

FÜLÖP VILMOS^{*1,2}, KALMÁR LÁSZLÓ¹

¹Észak-Pesti Centrumkórház-Honvédkórház, Szülészeti-nőgyógyászati Osztály

²Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar

Összefoglalás

A koraszülés évente több mint 15 millió terhességet érint, és továbbra is az újszülöttkori morbiditás és mortalitás egyik vezető oka. A terhesség egy szigorúan kontrollált anyai immunválaszt jelent, amely kényes egyensúlyt igényel a potenciális fertőzéssel szembeni hatékony gazdavédelem és az idegen magzattal szembeni tolerancia fenntartása között. A hüvelyi mikrobiom – méhközeli anatómiai helyzete miatt – a magzati mikrobiom betelepülésének és kialakulásának az egyik lehetséges forrása. Nagy bakteriális diverzitású mikrobiom jelenlétében, mint például a bakteriális vaginosisban, a fertőzések, a spontán koraszülés és a kismencedencei gyulladásos betegségek fokozott kockázatát figyelték meg. Ezekről a baktériumokról kimutatták, hogy erős intrauterin gyulladásos reakciót váltanak ki, ami koraszüléshez vezet. A magzatvíz mikrobiológiai vizsgálataira utalnak, hogy az összes spontán koraszülés körülbelül 25%-a fertőzéssel függ össze. Az intrauterin fertőzés olyan kedvezőtlen újszülöttkori kórfolyamatokkal is összefüggésbe hozható, amelyek a fokozott morbiditással és mortalitással járnak. A kóros epigenetikai hatások miatt a koraszülöttek felnőttkorában nagyobb a kockázata a szív- és érrendszeri betegségeknek, a magas vérnyomásnak és a cukorbetegségnek. A cervix nyálkahártya-asszociált immunrendszerével a lokális mikrobiom is részt vesz a fertőzések kivédésében. Az endocervikális csatorna anatómiai és immunológiai gát a felszálló fertőzéssel szemben. Ha ez a gát sérül, megnő a felszálló méhfertőzés kockázata, mivel a baktériumok behatolhatnak a méh üregébe. A sikeres terhesség feltétele a finoman szabályozott együttműködés a magzati-lepényi szövetek és az anya immunrendszere között. Ebbe az érzékeny együttműködésbe belezavaró intrauterin fertőzés esetén, vetéléssel, koraszüléssel a magzati fejlődés elmaradásával, vagy éppen egyéb terhességi szövődmények kialakulásával kell számolni. Az anyai bakteriémia és a transzplacentális átjutás is okozhat intrauterin fertőzést. Intrauterin fertőzésben a lokális gyulladásos válaszban részt vevő leggyakoribb sejtek a neutrofilek és a monociták/makrofágok, valamint kisebb mértékben a T-sejtek, B-sejtek és NK-sejtek. Farmakokinetikájuk és a magzatvízben jellemzően megtalálható baktériumok széles körű lefedettsége alapján a javasolt antibiotikum-kúra klaritromicint, ceftriaxont és metronidazolt alkalmaz.

Kulcsszavak: intrauterin fertőzés, hüvelyi mikrobiom, koraszülés, magzati epigenetikai hatások

* Levelező szerző: Prof. dr. Fülöp Vilmos, Észak-Pesti Centrumkórház-Honvédkórház, Szülészeti-nőgyógyászati Osztály; 1062 Budapest, Podmaniczky utca 111.; Mobiltelefon: +36-30 558-4490; E-mail-cím: fvilmos@gmail.com

Summary

Preterm birth affects more than 15 million pregnancies annually and remains a leading cause of neonatal morbidity and mortality. Pregnancy involves a tightly controlled maternal immune response that requires a delicate balance between effective host defense against potential infection and maintaining tolerance to the foreign fetus. The vaginal microbiome, due to its anatomical location near the uterus, is a potential source of colonization and development of the fetal microbiome. In the presence of a highly diverse microbiome, such as in bacterial vaginosis, an increased risk of infections, spontaneous preterm birth, and pelvic inflammatory disease has been observed. These bacteria have been shown to induce a strong intrauterine inflammatory response, leading to preterm birth. Microbiological studies of amniotic fluid suggest that approximately 25% of all spontaneous preterm births are associated with infection.

Intrauterine infection is also associated with adverse neonatal outcomes, which are associated with increased morbidity and mortality. Due to abnormal epigenetic effects, premature infants are at higher risk of cardiovascular disease, hypertension, and diabetes in adulthood. The local microbiome, along with the mucosa-associated immune system of the cervix, also participates in the defense against infections. The endocervical canal is an anatomical and immunological barrier against ascending infection. If this barrier is damaged, the risk of ascending uterine infection increases, as bacteria can penetrate the uterine cavity. A successful pregnancy requires a finely regulated cooperation between the fetal-placental tissues and the maternal immune system. In the event of an intrauterine infection disrupting this sensitive cooperation, miscarriage, premature birth, failure of fetal development, or even the development of other pregnancy complications must be expected. Maternal bacteremia and transplacental transfer can also cause intrauterine infection. In intrauterine infection, the most common cells involved in the local inflammatory response are neutrophils and monocytes/macrophages, and to a lesser extent T cells, B cells, and NK cells. Based on their pharmacokinetics and broad coverage of bacteria typically found in amniotic fluid, the recommended antibiotic regimen is clarithromycin, ceftriaxone, and metronidazole.

Keywords: *intrauterine infection, vaginal microbiome, preterm birth, fetal epigenetic effects*

BEVEZETÉS

A koraszülés évente több mint 15 millió terhességet érint, és továbbra is az újszülöttkori morbiditás és mortalitás egyik vezető oka [1, 2]. Drasztikus rövid távú következményei mellett a koraszülés tartós hatással lehet a fejlődésre, amely felnőttkorig is eltarthat [3]. A koraszülések nagyrészt spontán indulnak meg, a többi iatrogén (azaz orvosi szempontból indukált egyéb terhességi patológia miatt, mivel a magzat további in utero léte túl nagy kockázat lenne). A spontán koraszülés a fenyegető koraszülés (befolyásolhatatlan fájások, görcsök és/vagy vérzések, méhszájelég-telenség, i. e. burokrepedés stb.) végkifejlete, amely szindróma több ok-okozati összefüggést foglal magában. Ezek közül az intrauterin gyulladás (azaz az intraamniotikus gyulladás) a legelterjedtebb ok [4]. Az intrauterin gyulladás két különböző kontextusban fordulhat elő: az első a mikrobák magzatvíz üregébe történő bejutásából ered, ezt intrauterin fertőzésnek nevezzük, míg a második mikrobák hiányában megy végbe, és az endogén veszélyjelek vagy alarminok számának növekedésével jár. Ezt steril intrauterin gyulladásnak nevezzük. Ebben a kóros epigenetikai eltéréseknek is nagy szerepe van. Fontos megjegyezni, hogy egyre több bizonyíték utal

arra, hogy bár ez a két gyulladásos állapot hasonló klinikai kimenetellel jár, alapvetően különböznek egymástól [5]. Ezért az intrauterin fertőzés és a steril intrauterin gyulladás patogenezise közötti különbségek megértése elengedhetetlen a beteg megfelelő kezelésének meghatározásához.

A spontán koraszülések nagy része azonban nem jár együtt a magzatburok és a magzat gyulladásával (legyen az mikrobiális vagy steril), ezért az idiopátiás koraszülés tág kategóriájába sorolták [6]. Az idiopátiás koraszülés feltételezett okai között az anya-magzati tolerancia megszűnését írták le, mint az anyai gyulladásos válaszok lehetséges kiváltó okát, ami a koraszülés megindulásához vezet. A terhesség egy szigorúan kontrollált anyai immunválaszt jelent, amely kényes egyensúlyt igényel a potenciális fertőzéssel szembeni hatékony gazdavédelem és az idegen magzattal szembeni tolerancia fenntartása között. Bár nem kérdéses, hogy a fertőzésnek nagy szerepe van a koraszülés és az anyai mortalitás etiológiájában, a koraszülési arány csökkentését célzó különféle, általában antibiotikumokkal végzett kezelések kiábrándító vagy vegyes eredményeket hoztak. Ez a terhesség immunológiai állapotával és a fetoplacentáris egységnek az immunválaszhoz való hozzájárulásával kapcsolatos hiányos ismeretek következménye.

Az a régi felfogás, hogy a terhesség immunszuppresszióval társul, olyan képet festett a terhességről, ami legyengült immunválasszal, és ezáltal a fertőző betegségek iránti fokozott fogékonysággal jár. Napjainkban egyre több bizonyíték utal arra, hogy ez a koncepció helytelen, és az immunrendszer a terhesség alatt működőképes és rendkívül aktív. Úgy tűnik, hogy bár létezik egy aktív mechanizmus, amely megakadályozza az anyai immunválaszt az apai antigénekkal szemben, a trofoblaszt és az anyai immunrendszer egymással együttműködő állapotot hoz létre. Feltételezik, hogy a placenta-immunsejt kölcsönhatások terhességtámogató immunkörnyezetet alakítanak ki, miközben teljes mértékben képesek megvédeni az anyát és a magzatot a kórokozókkal szemben [7]. Továbbá, a legújabb bizonyítékok arra utalnak, hogy maga a magzat is képes immunválaszt mutatni, és ezért tolerálnia kell az anyát, mivel a magzati T-sejtek aktivációja összefüggésben áll a koraszüléssel és a születéssel [8]. Az ilyen kétirányú tolerancia tehát komplex immunológiai adaptációk eredménye, amelyek mind szisztémásan, mind lokálisan (azaz az anyai-magzati határfelületen) előfordulnak, amelyek közül az utóbbi mind a veleszületett, mind az adaptív sejt-immunkomponenseket magában foglalja. Különösen a szabályozó T-sejteket (Treg-ek) tekintik az anyai-magzati tolerancia fontos antigénspecifikus mediátorainak a potenciálisan káros effektor T-sejtes válaszok elnyomása révén [9], és így ezen sejtek diszfunkcióját összefüggésbe hozták a koraszüléssel. Valóban, nemrégiben mechanisztikus bizonyítékokat szolgáltatottak, amelyek alátámasztják a Treg-sejtek kritikus szerepét a terhesség késői szakaszában, kimutatva, hogy ezen sejtek elvesztése egerekben koraszüléshez vezet. A Treg-sejtek diszfunkciója/hiánya azonban csak a koraszülések egy kis csoportjáért tűnik felelősnek [10]. Így arra a következtetésre jutottak, hogy más immunsejtek is hozzájárulnak az anya-magzati toleranciához, és ezért diszfunkciójuk szerepet játszhat a tolerancia csökkenésében, ami koraszüléshez vezethet. A makrofágokat fontosnak tartják az immunhomeosztázis

megőrzésében az anya-magzati határfelületen; azonban ezen sejtek fontosságát a terhesség késői szakaszában még nem bizonyították. Egy makrofág-kimerülést vizsgáló állatmodell segítségével kimutatták, hogy ezen sejtek elvesztése a terhesség második és korai harmadik trimeszterében koraszülést, valamint újszülöttkori halálozást eredményezett [11]. Azt is megfigyelték, hogy a homeosztatikus makrofágok helyreállítása egerekben megelőzheti a gyulladással összefüggő koraszülést és a kedvezőtlen újszülöttkori kimeneteleket, ami tovább bizonyítja ezen sejtek fontosságát a terhesség fenntartásában. Ezért ezen immunsejt-alcsoportok sikeres terhességhez való hozzájárulásának megfejtése lehetővé teheti olyan új megközelítések azonosítását, amelyekkel megelőzhető a fenyegető koraszülés és maga a koraszülés.

Ebben az áttekintésben először az intrauterin fertőzéssel és a következményes intrauterin gyulladással kapcsolatos újabb adatokat, klinikai definíciókat és immunmechanizmusokat tárgyaljuk. Azokra a mechanizmusokra összpontosítunk, amelyek révén az anyai effektor T-sejtek, a Treg-ek, a makrofágok és az NK-sejtek részt vesznek a sikeres terhességben. A kézirat áttekintést nyújt a koraszülésben és a szülésben szerepet játszó kulcsfontosságú immunológiai folyamatokról, ami mélyebb megértést nyújthat, rávilágíthat a tudásbeli hiányosságokra, és potenciális célpontokat biztosíthat a jövőbeli terápiák számára.

AZ INTRAUTERIN FERTŐZÉssel TÁRSULÓ FENYEGETŐ KORASZÜLÉS ÉS KORASZÜLÉS OK OKOZATI ÖSSZEFÜGGÉSEI

A magzatvíz kóros mikrobiális inváziója, majd kolonizációja diszbiózist okozva lokális gyulladást vált ki (azaz kóros mikrobióm eredetű intrauterin gyulladást). A hüvelyi mikrobiom – méhközeli anatómiai helyzete miatt – a magzati mikrobiom betelepedésének és kialakulásának az egyik lehetséges forrása. A normál hüvelyi mikrobióta alacsony diverzitású mikrobiális közösségekből áll, amelyekben olyan fiziológiai és környezeti tényezők hatására, mint a hormonok és a higiénia a *Lactobacillus* fajok dominálnak. A hüvelyi ascendáló terjedésen túlmenően úgy gondolják, hogy az endometriumban olyan baktériumok találhatók, amelyek a terhesség beágyazódási szakaszában épülnek be a méhlepénybe, ami arra utal, hogy a szülés előtt a magzat a hüvelyi vagy uterinális forrásból származó baktériumok hatásának lehet kitéve. Normál terhesség esetén a hüvelyi mikrobiomra a *Lactobacillus* fajok relatív bőségének változása és az alacsony belüli megnövekedett diverzitás jellemző. A laktobacillusok egyik kulcsfontosságú funkciója a glikogén anyagcsere aktiválása. A hüvelyi hámsejtek által termelt glikogén tejsavvá alakul, ami alacsony hüvelyi pH-t (3,8–4,4) idéz elő. Ez kedvezőtlen környezetet teremt a patogén baktériumok szaporodásához. A hüvelyi dysbiosis, amely gyulladást okoz, állapothoz kapcsolódik, kedvezőtlen szülészeti eredményekkel jár [12].

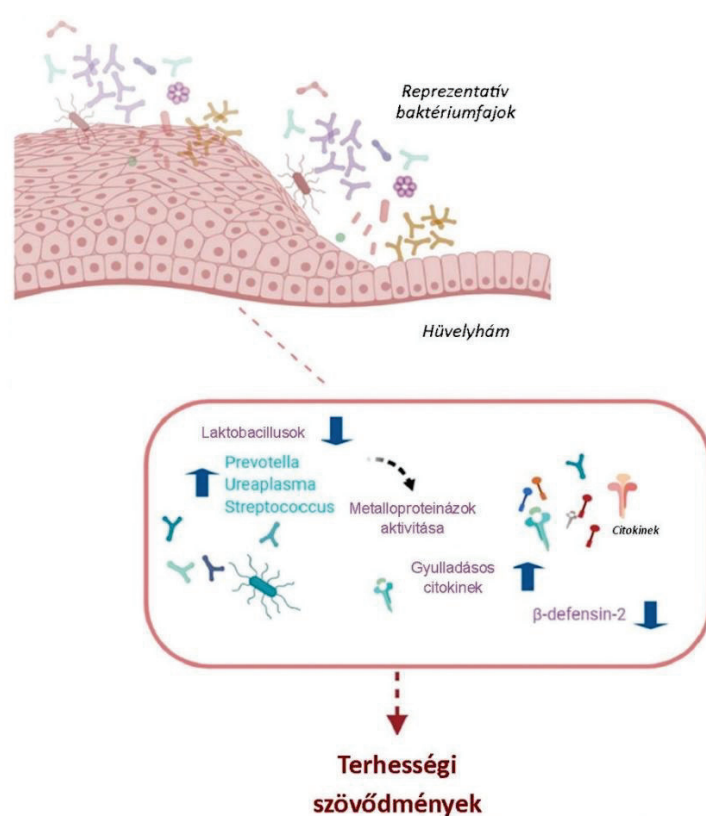
A laktobacillusok dominanciájának megváltozása valószínűleg befolyásolja a páciens reprodukív potenciálját. Nagy bakteriális diverzitású mikrobióta jelenlétében, mint például a bakteriális vaginosisban, a fertőzések, a spontán koraszülés (sPTB) és a kismedencei gyulladást okozó betegségek fokozott kockázatát figyeltek meg. Ezekkel az adatokkal összhangban az sPTB megnövekedett kockázatát észlelték az alacsony *Lactobacillus* szinttel rendelkező és a *Gardnerella vaginalis*, az *Atopobium vaginae*

és a *Mycoplasma* baktériumok megnövekedett diverzitását mutató betegeknel. Dysbiosis jelenlétében a hüvelyi mikrobióta növeli a hüvelyi gyulladásos citokinek szintjét, ami viszont növeli a (sPTB) kockázatát. Bebizonyosodott, hogy a terhesség alatt a mikrobák a hüvelyből feljuthatnak és betörhetnek az amnionűrbe. A *Mollicutes* osztályba tartozó baktériumok (különösen az *Ureaplasma parvum* és az *Ureaplasma urealyticum*) tipikus hüvelyi kolonizátorok, és a leggyakrabban izolált mikrobák a koraszülésekből származó magzatvízben. Ezekről a baktériumokról kimutatták, hogy erős intrauterin gyulladásos reakciót váltanak ki, ami koraszüléshez vezet. A terminusban született csecsemők független kohorszjain végzett további tanulmányok is megállapították, hogy a hüvelyen keresztül született (per vias naturales) újszülöttek meconium mikrobiotájában tejsav- vagy bélbaktériumok dominálnak. A hüvelyi szülés során létrejött anyai eredetű kolonizáció elengedhetetlen a baktériumfajok korai életben történő akvirálásához. [12] (1. ábra)

A terhesek immunológiailag egyedülálló populációt képviselnek; a magzat és a méhlepény jelenléte megváltoztatja az anya immunitását és fiziológiáját a terhesség fenntartása érdekében, míg egyes kóros állapotok esetén a placenta válasza káros lehet az anyára és a magzatra.

A deciduán belül az immunsejt-populációk egyedi alcsoportjai vannak jelen, amelyek aktívan hozzájárulnak a placenta immuntoleranciájához és működéséhez. A deciduában található immunsejtek legnagyobb populációja a méh természetes ölü sejtjei (uNK). Egyre világosabbá válik, hogy ez a sejtípus fontos szerepet játszik a trofoblaszt invázióval jellemezhető fajokban. Humán vonatkozásban ezek a sejtek a teljes leukocitapopuláció körülbelül 70%-át teszik ki, és a CD56bright CD16- felszíni markerek jellemzik őket. [7] A mikrobák okozta intrauterin gyulladás (az IL-6 vagy MMP-8 megnövekedett koncentrációjával jár), amelyet a továbbiakban intrauterin fertőzésnek nevezünk, szorosan összefügg a koraszüléssel. Bár az intrauterin fertőzésben szenvedő betegek egy kis csoportjánál szisztémás anyai fertőzés alakulhat ki (azaz klinikai tünetekkel járó chorioamnionitis, intervillóitisz alakulhat ki), az intrauterin fertőzésben/gyulladásban szenvedő nők többsége tünetmentes, ami alátámasztja az állapot szubklinikai jellegét. A krónikus hisztiocitás intervillóitisz, egy ritka méhlepényi rendellenesség, szorosan összefügg a koraszüléssel, valamint más kedvezőtlen terhességi kimenetekkel, mint például a vetélés, a halvaszületés és a magzati növekedési retardáció. Az állapot az immunsejtek (hisztiociták) és a fibrin rendellenes felhalmozódásával jár a méhlepény intervillósisz terében. Bár a pontos ok ismeretlen, úgy vélik, hogy immunrendszeri probléma, esetleg a méhlepény kilökődési folyamata az anya immunrendszere által, azonban az intrauterin fertőzőes eredet is felmerül. A magzatvíz mikrobiológiai vizsgálataira utalnak, hogy az összes spontán koraszülés körülbelül 25%-a fertőzéssel függ össze. Fenyegető koraszülés esetén az ép magzatburokkal rendelkező gravidák vizsgálata azt mutatta, hogy a pozitív magzatvíztenyésztés körülbelül 10%, és ez az arány több mint 20%-ra emelkedik azoknál, akiknél végül bekövetkezik a koraszülés. A fenyegető koraszülés megindulása előtti (idő előtti) magzatburok-repedés (PPROM) esetén a pozitív magzatvíztenyésztési arány a felvételnél általában 30%, ami akár 75%-ot is elérhet, ha a mintát a fenyegető koraszülési tünetek, panaszok megkezdésekor veszik le. Továbbá molekuláris mikrobiológiai technikákkal

a PPRM-ban szenvedő betegek jelentős részénél pozitív bakteriális fertőzést mutattak ki, akkor ha negatív volt a magzatvíztenyésztés, de ugyanakkor intrauterin gyulladás állt fenn [13], ami nem tenyésztethető mikroorganizmusok jelenlétére utal. Az intrauterin fertőzés a méhnyak-elégtelenségben szenvedő gravidák között akár 50%-ban, ultrahanggal igazolt rövid méhnyakkal rendelkező nőnél pedig 10%-ban fordulhat elő. Ismert, hogy a rövid méhnyak a koraszülés szignifikáns előrejelzőjének tekinthető [14], de intrauterin fertőzéssel társulva a nem fertőződött gravidákhoz képest a koraszülés (azaz a 37. hét előtti) bekövetkezésének fokozott kockázatát jelenti. Az intrauterin fertőzés olyan kedvezőtlen újszülöttkori kórfolyamatokkal is összefüggésbe hozható, amelyek a fokozott morbiditással és mortalitással járnak [15]. Koraszülöttek éretlen agyában a fehérállományi sérülések germinális mátrix vérzés – intraventrikuláris vérzés (GMH-IVH), periventrikuláris leukomalacia (PVL) és diffúz fehérállományi sérülés formájában jelentkeznek. A GMH-IVH a germinális mátrix vékony falú ereiből származó vénás vérzés következménye, amely a kamrákkal való anatómiai kapcsolat miatt könnyen áttérjed a kamrába. A GMH-IVH állandó elváltozásokká, például porencephalikus cisztává és hydrocephalussá alakulhat. A PVL a mély fehérállomány elégtelen artériás vérrellátása miatt következik be, ami hipoxiához és ischaemiához vezet az érintett területeken (1. ábra).



1. ábra. A hüvelyi mikrobiom összetétele

A hüvelyi mikrobiom számos baktériumfajból áll. A laktobacillusok dominanciájában és a nagy baktériumdiverzitású mikrobiotában bekövetkező változások a fertőzések, a spontán koraszülés és a kismencedei gyulladásos betegségek fokozott kockázatával járnak [12].

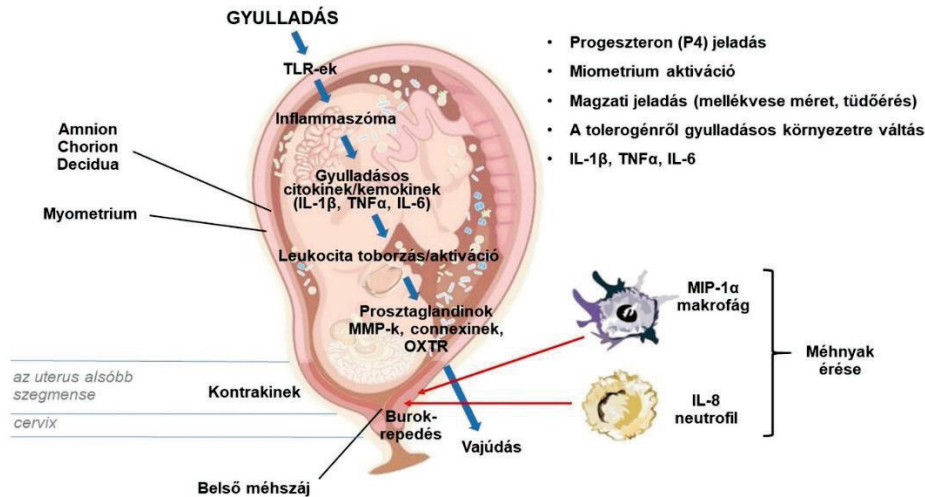
Sejtszinten a PVL pancelluláris nekrozissal és környező ödémával társul. Diffúz fehérállományi sérülés esetén nagyon jellemző az oligodendroglia elvesztése és az ezt követő axonális mielinizáció csökkenése [16].

A kóros epigenetikai hatások miatt a koraszülöttek felnőttkorában nagyobb a kockázata a szív- és érrendszeri betegségeknek, a magas vérnyomásnak és a cukorbetegségnek. Fontos azonban megjegyezni, hogy a most középkorúvá váló koraszülöttek az 1960-as és 1970-es években születtek. Tekintettel arra, hogy az újszülöttellátás azóta hatalmas fejlődésen ment keresztül, korántsem biztos, hogy az ebből a csoportból származó, az egészségügyi problémák megnövekedett kockázatáról szerzett ismeretek valóban alkalmazhatók lesznek a ma született koraszülöttekre. A bél diszbiózisának szignifikánsan nagyobb gyakorisága ebben a populációban azonban a mai koraszülöttek későbbi életében is fennálló egészségügyi kockázat marad, annak epigenetikai következményeivel. [17] Összességében számos klinikai bizonyíték utal arra, hogy az intrauterin fertőzés szorosan összefügg a fenyegető koraszüléssel és koraszületéssel, emiatt a rövid méhnyakkal rendelkezőknél tovább növeli a már amúgy is magas alapkockázatot.

Az intrauterin fertőzés és a koraszülés közötti ok-okozati összefüggés megállapítására számos, állatmodelleket alkalmazó kísérleti megközelítést alkalmaztak. [18] Mikroorganizmusok vagy termékeik (pl. lipopoliszacharid vagy LPS) intrauterin beadása különböző állatmodellekben fenyegető koraszülést, illetve koraszületést váltott ki [19]. Az LPS különböző beadási módjainak (intravasális, intrauterin és intraperitoneális) összehasonlításával kimutattuk, hogy ennek a bakteriális terméknek csak az intrauterin bevitele hasonlít olyan szubklinikai intrauterin gyulladás/fertőzés kialakulásához, amely általánosságban magát a vajúrást létrehozó reakcióutak aktiválása során szisztémás tünetekkel (pl. láz) nem jár. Ez alátámasztja az ok-okozati összefüggést a mikroorganizmusok vagy termékeik intrauterin jelenléte és a koraszülés megindulása között. (2. ábra)

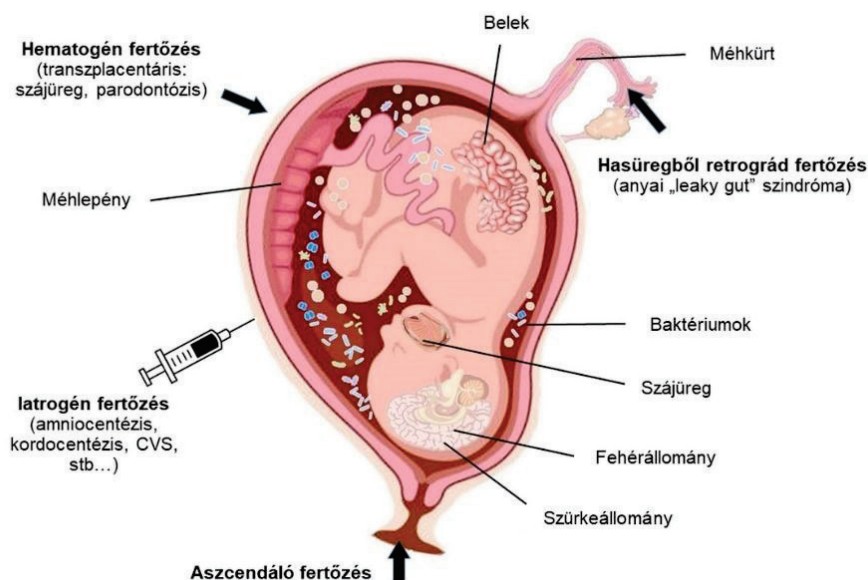
Többféle utat is feltételeznek, amelyek révén a mikroorganizmusok elérhetik az intrauterin teret: 1) Felszálló fertőzés az alsó nemi szervekből. 2) Hematogén terjedés a méhlepényen keresztül (transzplacentális fertőzés). 3) Retrográd kolonizáció a hasüregből a petevezetéseken keresztül. A terhesség alatt a bélmikrobiom mélyreható változásokon megy keresztül, és minden nőre különböző enterotípusok jellemzőek. Ha a terhesség korai szakaszában abnormális bakteriális transzlokáció történik a hámban, ami az LPS megnövekedett szintjéhez kapcsolódik, az befolyásolhatja a méh veleszületett immunitását és a szülészeti kimenetelt. A terhesség korai szakaszában a rendellenesen megnövekedett bélpermeabilitás a keringő bakteriális termékek és citokinek szintjének növekedésével jár. Mindkét esemény fokozhatja a gyulladásos aktivációt az endometrium szintjén; következésképpen növelik a szülészeti szövődmények, így a koraszülés kockázatát a terhesség korai szakaszában. [12] 4) Véletlen (azaz

iatrogén) bevitel/bejutás invazív beavatkozásokkal, például amniocentézis, cordocentesis vagy chorionboholymintavétel során. Számos vizsgálat támasztja alá, hogy a méhen belüli fertőzés leggyakoribb oka az aszcendáló bejutás. [20] (3. ábra)



2. ábra. A vajúrást (szülést) megindító gyulladás mechanizmusa

Terhesség alatt a magzati-anyai határfelületen található immun- és endotélsejteken expresszált TLR-ek steril (pl. a magzati burok vongálása) vagy aktív gyulladás során aktiválódnak, számos DAMP és PAMP révén. A TLR aktiváció intracelluláris jelátviteli események sorozatát okozza, ami inflammaszóma aktivációhoz és gyulladásokeltő citokinek és kemokinek felszabadulásához vezet. Ezek hatására a magzati burokban és a méhnyakban fokozott IL-8 és MIP1α termelést, kollagenáz aktivitást, valamint további gyulladásokeltő leukociták, például makrofágok, monociták, neutrofilek és T-sejtek toborzásához vezet a méh alsó szegmensében (deciduába, magzati burokba, miometriumba) és a cervixbe. A makrofágokban a magzati eredetű NF-κB (transzkripciós faktor, amely a sejtek válaszreakcióiban játszik szerepet, beleértve az immunválaszt, a sejtnövekedést, a programozott sejthalált (apoptózist) és a stresszre adott válaszokat) aktiváció szabályozza a méhösszehúzóerőt és a méhnyak érési fehérjéit kódoló gének, mint például a prosztaglandinok F2α receptort, a connexin-43-at, az oxitocin receptort és a ciklooxygenáz 2-t (COX-2), valamint a gyulladásokeltő citokinek, a TNFα-t, IL1β-t, IL6-ot kódoló gének expresszióját. A méh összehúzóerője és a méhnyak érése a magzati burok megrepedéséhez, és ezt követően a szülés megkezdéséhez vezet. A progesteron (P4)-jelátvitel megszűnése, a miometrium aktivációja, a magzati jelek, valamint az anyai immunfenotípus toleranciáról gyulladásra való átállása mind hozzájárul a koraszüléshez és normál szüléshez vezető gyulladásos útvonal aktiválódásához. Koraszülés esetén egeren végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy különféle zavarok léphetnek fel ebben a gyulladásos útvonalban, ami a létfontosságú útvonalkomponensek idő előtti aktiválódásához vezet, és koraszülést eredményez. (DAMP: sérülés/veszély-asszociált molekuláris mintázat, PAMP: kórokozó-asszociált molekuláris mintázat, TLR: Toll-like receptor, TNFα: tumor nekrosis faktor alfa, IL: interleukin, OXTR: oxitocin receptor, MIP1α: C-C kemokin – makrofág inflammációs fehérje, MMP: mátrix metalloproteináz) [37, 38].



3. ábra. A koraszüléshez vezető intrauterin fertőzéses folyamatok és immunválaszok

Az intrauterin fertőzést elsősorban az alsó nemi szervekből felszálló (aszcedáló) baktériuminvázio váltja ki, és jellemző rá egy masszív lokális immunválasz, beleértve a gyulladásos mediátorok, például az interleukin (IL)-6 emelkedett koncentrációját, valamint a bőséges neutrofil, monocita/makrofág és T-sejt jelenlétet. Mindemellet intrauterin fertőzés hematogén terjedéssel – transzplacentális úton, a hashártya üregéből petevezetéseken keresztül retrográd kolonizációval és az intraamniális orvosi beavatkozások révén iatrogén módon is létrejöhet.

Megvizsgálták az intrauterin fertőzésben szenvedő nőknél az amniocentézis során vett magzatvíz és hüvelyváladék bakteriális profiljait hagyományos tenyésztéssel, MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight) tömegspektrometriás módszerrel és 16S riboszomális RNS (rRNS) génszekvenálással. Azt találták, hogy a magzatvíz bakteriális profiljai nagyrészt megegyeznek a hüvelyflóráéval, amely bizonyítja, hogy a magzatvíz mikrobiális inváziója nagyrészt aszcendáló úton jön létre [21]. Az intrauterin fertőzésben szenvedő nők magzatvizéből tenyésztett leggyakoribb mikroorganizmusok közé tartozik többek között az *Ureaplasma* spp., a *Mycoplasma hominis*, a *Gardnerella vaginalis* és a *Streptococcus agalactiae*, amelyek mindegyike megtalálható a hüvelyflórában. Az intrauterin fertőzés felszálló modelljét alátámasztó további bizonyíték, hogy a méhnyak közelében lévő szövetekben a gyulladás/fertőzés jelenléte kifejezettebb. Például a szövettani gyulladás gyakoribb és súlyosabb a magzatburokszövet méhnyaki közeli részében. Hasonlóképpen, az ép magzatburokkal rendelkező ikerterhességekben az intrauterin gyulladás gyakoribb az „A” magzatnál (azaz a méhnyakhoz közelebb), mint a „B”-nél [22]. Az irodalmi

adatok az alsó nemi szervekből kiinduló négylépcsős aszcendáló folyamatot feltételeztek, amelynek eredményeként méhen belüli fertőzés jön létre. Ez a folyamat magában foglalja a hüvelyi mikrobiom kóros megváltozását (diszbiózis), amelyet a kommenzális baktériumok, például a *Lactobacillus spp.* arányának csökkenése jellemez, valamint a kóros ágensek (pl.: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma* és *Gardnerella vaginalis*) rendellenes felszaporodása (I. stádium). A méhnyak egyedülálló szerepet tölt be a női reproduktív traktusban, mivel aktívan szabályozza és korlátozza a mikrobiális fertőzés aszcendálását. A cervix barriervédelve többlépcsős: szerepet játszanak benne a hámsejtek közti intercelluláris kapcsolatok, az epiteliális mintázatfelismerő receptorok (PRR, ilyenek pl. a Toll like receptorok = TLR-ek), amelyek kapcsolódva a mikroorganizmusok konzervált kórokozó-asszociált molekuláris mintázataival (PAMP) citokinek, kemokinek és antimikrobiális peptidek szekrécióját indítják be. De részét képezi a szubmukozális immunrendszer is, amely szekretoros IgA-termeléssel, AMP- (antimikrobiális protein) és enzim kibocsátás révén megakadályozza a patogének kolonizációját. Összhangban a cervix nyálkahártya-asszociált immunrendszerével a lokális mikrobiom is részt vesz a fertőzések kivédésében. Összességében az endocervikális csatorna anatómiai és immunológiai gát a felszálló fertőzéssel szemben. Ha ez a gát sérül, megnő a felszálló méhfertőzés kockázata, mivel a baktériumok behatolhatnak a méh üregébe. [23]. Ezután ezek a kóros mikroorganizmusok bejutnak az anyai-magzati határfelületre (intervillózus tér) (II. stádium), lokalizált gyulladásos reakciót okozva a deciduában és a chorionban. Itt a mikroorganizmusok a chorionereken vagy közvetlenül az ép magzatburkon keresztül behatolnak a magzatvízbe (III. stádium). Végül a magzatvízben lévő mikroorganizmusok különböző utakon keresztül (pl. a magzati nyálkahártya szövetein vagy a magzati bélbolygókeringésen keresztül) betelepülnek a magzatba (IV. stádium). A mikrobák szisztémás terjesztése ezekből a magzati lokalizációkból magzati gyulladásos válasz szindrómához (FIRS: fetal inflammatory response syndrome) vezethet. [24] Az ilyen jellegű magzati károsodás magyarázhatja a rövid és hosszú távú szövödmények, valamint a halálozás fokozott kockázatát az intrauterin fertőzésben szenvedő nők újszülöttjeinél [25]. A kedvezőtlen intrauterin környezeti hatások tehát olyan epigenetikai folyamatokat generálhatnak, amelyek a magzat megszületése után akár élethossziglan fennmaradhatnak [17]. Az exogén tényezők hatására kialakuló epigenetikai módosulások egyrészt a gaméták (gametopátiák), a blasztocysták (blasztopátiák), és az embrió (embriopátiák) szintjein jelentkezhetnek.

A felszálló intrauterin fertőzés mellett a gravidák egy kis részénél transzplacentáris úton is fertőződhet a magzatvíz. Továbbá az anyai húgyúti fertőzések is összefüggésbe hozhatók a fenyegető koraszüléssel és a koraszüléssel. Terminusban szülő nőknél a magzatvízben található baktériumok detektálására szolgáló molekuláris módszerekkel ki lehet mutatni szájüregben normálisan megtalálható mikroorganizmusokat (pl.: *Fusobacterium nucleatum* és *Streptococcus spp.*), ami alátámasztja a fogágybetegség és kedvezőtlen terhességi kimenetelek közötti hematogén kolonizációval kialakuló kapcsolatot. [26] A száj egészsége hatással van a gazdaszervezet fiziológiájára. A pa-

rodontális kórokozók széles körben összefüggenek a koraszüléssel és a magzati növekedési visszamaradottsággal. Annak ellenére, hogy térben elkülönül a méhtest üregétől, úgy vélik, hogy az anyai szájüreg is szolgálhat a magzati *mikrobiális kolonizáció* forrásaként. Ezért a szájüregből származó *haematogen* elterjedés szélesebb körű figyelmet kapott, miután a parodontális betegség és koraszülés kapcsolata köztudott. Egyes adatok szerint a placentális mikrobiom bakteriális összetétele jobban hasonlított a szájüreg mikrobiomjához, mint a szervezet bármely más helyén előforduló kolóniákhoz (beleértve a hüvelyt és a bélrendszert). A korábbi vizsgálatok olyan patogén orális fajokat fedeztek fel a periodontális betegségben szenvedő nők méhlepényében és magzatvizében, mint például a *Fusobacterium nucleatum* és a *Porphyromonas gingivalis*, ami arra utal, hogy lehetséges az opportunisták migrációja a szájüregből a méhbe. Például a *Porphyromonas gingivalis* fertőzés a magzat növekedésének visszamaradottságát, illetve fokozott magzatelhalási kockázatot jelent. A foggyógybetegség terhes nőknél történő kezelése jelentősen csökkenti ezeket a terhességi patológiai kórképeket. A szájban lévő mikrobák között vannak nitrát- és nitrit-redukáló baktériumok, amelyek feltehetően szerepet játszanak a vérnyomás szabályozásában, mivel az emlősök nem rendelkeznek hatékony nitrátreduktáz enzimekkel. Érdekes módon egy krónikusan magas vérnyomású terhes nőknél végzett klinikai vizsgálat összefüggést mutatott ki a céklalé fogyasztásával kiváltott megnövekedett nitrátbevitel és a vérnyomás csökkenése között. [12]

A praeeclampsziás nők 13%-a hordoz olyan baktériumokat, amelyekről ismert, hogy gasztrointesztinális fertőzéssel és periodontitisszel járnak. Ez is arra utal, hogy orális-placentális mikrobiom kapcsolat áll fenn. Úgy tűnik, hogy a terhességi betegségekkel társuló periodontális vagy egyéb eredetű fertőzések esetén a vérben jelenlevő baktériumok a lepenybe irányuló haematogen bakteriális transzlokáció forrásai lehetnek. A kommenzális baktériumok jelenléte a magzatban, a magzatburokban és a magzatvizben tehát már jól megalapozott. [12] Ezek az eredmények együttesen arra utalnak, hogy az anyai bakteriémia és a transzplacentális átjutás is okozhat intrauterin fertőzést.

A GAZDASZERVEZET IMMUNREAKCIÓJA INTRAUTERIN FERTŐZÉSBEN

Bár kevés bizonyíték van arra, hogy az anya immunrendszere általában ledált lenne a terhesség alatt, bizonyos típusú fertőzések fokozott kockázata fontos kvalitatív immunológiai változásokra utal. Bár a gyulladásos reakciókat közvetítő T helper1 (Th1)-típusú citokinek, azaz az interleukin 2 (IL-2), interferon gamma (IFN γ) és tumor nekrosis faktor alfa (TNF α) szekréciója megemelkedik a koraszülés során, a Th2-típusú citokinek, azaz az IL-4 és az IL-6 szekréciója is emelkedett. A transzformáló növekedési faktor béta (TGF- β) kulcsfontosságú citokin lehet, amely szabályozza a Th17/Treg vonalat. Mivel az IL-17 egy kulcsfontosságú citokin, amely gyulladást indukál, az IL-17 szerepet játszhat a koraszülés patofiziológiájában. Megállapították, hogy a Th17-sejtek száma megnövekedett a chorioamnionitis okozta koraszülések chorioamnion membránjában. A beágyazódás utáni decidua bőségesen infiltrált immunsejtekkel, beleértve a veleszületett és adaptív immunsejteket is.

A decidua leukocitáinak közel 70%-a természetes ölüsejt (NK) sejt, 20-25%-a makrofág (MΦ), és körülbelül 1,7%-a dendritikus sejt (DC); körülbelül 3-10%-a T-sejt és B-sejt is jelen van, de kis számban. Ezenkívül a decidua kevesebb mint 5% CD45+ immunsejtet tartalmaz, amelyek neutrofil granulociták. Az anyai és a magzati immunsejtek együttműködnek egymással, ezáltal lehetővé téve a veleszületett és az adaptív immunrendszer számára, hogy megvédje az anyát és a magzatot a külső hatásoktól, például a kórokozóktól. Egészséges terhesség esetén a méhlepény csak az anyai és magzati tényezők, sejtek és szövetek kiegyensúlyozott befolyása alatt fejlődik. Fontos, hogy az anyai immunrendszer beavatkozzon a méhlepényi folyamatokba, és biztosítsa a szöveti átépülést, a trofoblaszt invázió és az allogén embrióval szembeni tolerancia indukciójának fiziológiai folyamatait. A makrofágok kritikus szerepet játszanak a terhesség normális fejlődésében. Az effektor T-sejt-aktiválódás megakadályozásának és ezáltal a magzati immuntolerancia elősegítésének egyik módja a DC-k úgynevezett „bezárása” a deciduán belül. A Treg-ek perifériás toleranciát indukálnak azáltal, hogy visszaszorítják a CD4 és CD8 T-sejtek proliferációját és citokintermelését, a B-sejtek Ig-termelését, az NK-sejtek citotoxikus aktivitását és a DC-k érését. A sikeres terhesség feltétele a finoman szabályozott együttműködés a magzati szövetek és az anya immunrendszere között. Ebbe az érzékeny együttműködésbe belezavaró intrauterin fertőzés esetén, vetéléssel, koraszüléssel a magzati fejlődés elmaradásával, vagy éppen egyéb terhességi szövődmények kialakulásával kell számolni. [27] A deciduába, a magzatburokba, a magzatvízbe és a magzatba bejutó a mikrobák aktiválják az anyai és magzati gazdaszervezet immunvédekezésének különböző lokális és szisztémás folyamatait. A magzatvízbe behatoló mikrobákkal szembeni lokális gyulladásos választ a leukociták – köztük a veleszületett és az adaptív immunsejtek – beszűrődése, valamint a citokinek, kemokinek és prosztaglandinok megnövekedett magzatvízkoncentrációja jellemzi. [28] Intrauterin fertőzésben az immunválasz sejt komponenseinek immunfenotipizálása kimutatta, hogy a lokális gyulladásos válaszban részt vevő leggyakoribb sejtek a neutrofilek és a monociták/makrofágok, valamint kisebb mértékben a T-sejtek, B-sejtek és NK-sejtek. [29] A fertőzéssel/gyulladással diagnosztizált gravidák magzatvizében jelen lévő monociták/makrofágok mind az anyából, mind a magzattól származhatnak. Fenyegető koraszülést, illetve koraszületést okozó intrauterin fertőzések esetén a magzatvízben található neutrofilek és monociták/makrofágok többsége a magzattól származik. Ezzel szemben a terminusban született intrauterin fertőzőes gyulladásban szenvedő nők magzatvizében a monociták/makrofágok túlnyomórészt anyai eredetűek voltak. Tehát az anya és a magzat is lokális immunválaszt hozhat létre a magzatvízben található mikrobákkal szemben.

A magzatvízbe behatoló mikrobákkal szembeni immunválaszhoz több leukocita-funkció összehangolt működése szükséges. A fertőzésre adott elsővonalbeli válaszadóként a neutrofilekben számos gazdaszervezet-védelmi mechanizmus aktiválódik, köztük a fagocitózis, az antimikrobiális termékek és immunmediátorok felszabadulása (például laktoferrin, defenzinek, tumor nekrosis faktor (TNF)- α és makrofág gyulladásos protein-1 β), valamint a neutrofil extracelluláris csapdák (NET-ek) kialakulása. [30] A NET-ek DNS-ből, hisztonokból és antimikrobiális termékekből,

például neutrofil elasztázból álló hálószerű struktúrák, amelyek csapdába ejthetik a mikrobákat. Hasonlóképpen, a magzatburkokba intrauterin fertőzésre válaszul besűrűdő neutrofilek szintén képesek NET-eket képezni. [31] Másrészt a monociták/makrofágok egyik fő funkciója a gyulladások keltő citokinek [interleukin (IL)-1 β és IL-1 α] termelése és szekréciója, ami összhangban van az ilyen sejtek számának emelkedésével az intrauterin fertőzésben szenvedő gravidák magzatvizében. [32] Ezenkívül a magzatvízben kimutatott gyulladásos mediátorok főként a veleszületett immunválasz sejt komponenseiből (azaz neutrofilekből és monocitákból/makrofágokból) erednek. Bár a magzatvíz T- és B-sejtjeinek száma is megnő intrauterin fertőzésben/gyulladásban szenvedő várandósoknál, jelentőségük az integrált immunválaszban kevésbé egyértelmű, tekintettel a veleszületett immunválaszsejtek túlnyomó többségére. Ugyanakkor egerekben az IL-22 T-sejt-citokinnal kimutatták, hogy részt vesz az *Ureaplasma parvum* által kiváltott koraszülést megelőző intrauterin gyulladás létrehozásában. [33]

A placenta immunológiája egyedülálló, amely egyidejűleg biztosítja az apai alloantigének iránti toleráns mikrokozmoszt és nyújt védelmet a fertőzésekkel szemben. A feto-placentális egység immunológiai megismerése ezért számos diagnosztikus és terápiás lehetőséget rejt, amely hozzásegíthet a sikeres, szövődménymentes terhességek számának növekedéséhez.

AZ INTRAUTERIN FERTŐZÉS KEZELÉSE

A PPRM-ban szenvedő betegekben a klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy antibiotikum-terápia alkalmazásakor a latenciaidő hosszabb (a PPRM kezdete és a koraszülés között eltelt idő), valamint a klinikai chorioamnionitis és az újszülöttkori szepszis arány csökkent. Így az antibiotikumok a PPRM-ban szenvedő nők standard ellátásának tekinthetők [34]. Több tanulmány felhívta azonban arra a figyelmet, hogy intakt magzatburok fennállásakor koraszülések esetén az antibiotikus kezelés a terhességi idő meghosszabbításában és az újszülöttkori morbiditás csökkentésében nem volt hatékony. Ez az eltérés azzal magyarázható, hogy fenyegető koraszüléseknél a méhen belüli fertőzés nagyobb gyakorisággal fordul elő PPRM, mint az ép magzatburok esetén, ezért az antibiotikumok előnyei a baktériumok elpusztításában vagy a baktériumok növekedésének gátlásában rejlenek. A PCR/ESI-MS segítségével a magzatvízben lévő fertőzés gyors diagnosztizálása lehetséges; (ii) a gyulladásos biomarkerek és a PCR/ESI-MS (polimeráz láncreakció/elektrospray ionizációs tömegspektrometria) együttes alkalmazása lehetővé teszi specifikus baktériumok és vírusok azonosítását koraszüléssel és magzatvízben lévő fertőzéssel küzdő nőknél; és (iii) ez a megközelítés lehetővé teszi az időben történő és specifikus beavatkozások alkalmazását a fertőzés okozta koraszüléshez kapcsolódó morbiditás csökkentése érdekében. Korai burokrepedés (PROM) esetén a PCR/ESI-MS-analízishez az elsődleges mintaforrás a magzatvíz. Ez amniocentézissel nyerhető, vagy ha szülésvizsgálat során a hátsó hüvelyboltozatban felgyülemlik a folyadék, kenetmintát lehet venni. Tehát ha intrauterin fertőzést/gyulladást diagnosztizálnak, elengedhetetlen lenne a magzatvíz mikrobiális és gyulladásos státuszának kiértékelése ahhoz,

hogy kiválasszuk az ép magzatburokkal rendelkező fenyegető koraszülés tüneteit mutató várandósok azon alcsoportját, akik profitálhatnak az antibiotikum-kezelésből. A legújabb bizonyítékok arra utalnak, hogy az intrauterin fertőzés sikeresen kezelhető antimikrobiális szerekkel. Megfigyelték, hogy az antibiotikumok alkalmazása trimeszter közepén fennálló méhnyak-elégtelenség, intraamnionális gyulladás és magzatvíz-besűrűsödés (sludge) jelenlétében a méhnyak elváltozásainak megszűnésével járt, amint azt mind az ultrahangos, mind a speculumvizsgálat kimutatta. A megfelelő antibiotikum-kúra alkalmazása intrauterin fertőzésben javíthatja a kedvezőtlen perinatális kimeneteket ép magzatburokkal rendelkező fenyegető koraszüléssel szenvedő várandósoknál, PPRM-mal vagy méhnyak-elégtelenséggel küzdő nőknél. Farmakokinetikájuk és a magzatvízben jellemzően megtalálható baktériumok széles körű lefedettsége alapján az ilyen antibiotikum-kúra klaritromicint, ceftriaxont és metronidazolt alkalmaz [35]. A klaritromicin alkalmazását alátámasztja a genitális mikoplazmák lefedettsége, és az, hogy más makrolid antibiotikumokkal szemben hatékonyabb a transzplacentális átjutása. Állatkísérletekben *Ureaplasma parvum* intrauterin injekciója után a koraszülés és az újszülöttkori halálozás arányának csökkenésében a klaritromicin ilyen védőhatásait a közelmúltban igazolták. [36] A ceftriaxon és a metronidazol pedig kiváló antimikrobiális védelmet nyújt az aerob, illetve az anaerob baktériumokkal szemben, és hatékonyan átjut a méhlepényen. A fentiek alapján fontos lenne az amniocentézis alkalmazása a magzatvíz fertőző állapotának értékeléséhez és az intrauterin fertőzés optimális antibiotikum-terápiával történő kezeléséhez.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönettel tartozom Gyergyák Edina könyvtárosnak áldozatkész segítségéért.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Perin, J., Rudan, I., Lawn, J. E. et al. (2015). Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*, 31, 385 (9966), pp. 430–440.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6)
- [2] Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A. B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D. et al. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob. Health.*, 7 (1), e37–e46.
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
- [3] Ream, M. A., Lehwald, L. (2018). Neurologic consequences of preterm birth. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 18 (8), p. 48.
<https://doi.org/10.1007/s11910-018-0862-2>

-
- [4] Romero, R., Dey, S. K., Fisher, S. J. (2014). Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 345 (6198), pp. 760-765.
<https://doi.org/10.1126/science.1251816>
- [5] Motomura, K., Romero, R., Garcia-Flores, V., Leng, Y., Xu, Y., Galaz, J. et al. (2020). The alarmin interleukin-1alpha causes preterm birth through the NLRP3 inflammasome. *Mol. Hum. Reprod.*, 26 (9), pp. 712–726.
<https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa054>
- [6] Barros, F. C., Papageorghiou, A.T., Victora, C. G., Noble, J. A., Pang, R., Iams, J. et al. (2015). International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome: implications for prevention. *JAMA Pediatr.*, 169 (3), 220–229.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3040>
- [7] Fülöp V., Kalmár L. (2023). A terhesség során kialakuló fiziológiás immunmoduláció fertőzések esetén szepszis kialakulására hajlamosít. *Egészségtudományi Közlemények*, 13 (2), pp. 5–17. <https://doi.org/10.32967/etk.2023.031>
- [8] Gomez-Lopez, N., Romero, R., Xu, Y., Miller, D., Arenas-Hernandez, M., Garcia-Flores, V. et al. (2019). Fetal T cell activation in the amniotic cavity during preterm labor: A potential mechanism for a subset of idiopathic preterm birth. *J. Immunol.*, 203 (7), pp. 1793–1807.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900621>
- [9] Diao, L., Hierweger, A. M., Wieczorek, A., Arck, P. C., Thiele, K. (2021). Disruption of glucocorticoid action on CD11c+ dendritic cells favors the generation of CD4+ regulatory T cells and improves fetal development in mice. *Front Immunol.*, 12, p. 729742. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.729742>
- [10] Gomez-Lopez, N., Arenas-Hernandez, M., Romero, R., Miller, D., Garcia-Flores, V., Leng, Y. et al. (2020). Regulatory T cells play a role in a subset of idiopathic preterm labor/birth and adverse neonatal outcomes. *Cell. Rep.*, 32 (1), p. 107874. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107874>
- [11] Gomez-Lopez, N., Garcia-Flores, V., Chin, P. Y., Groome, H. M., Bijland, M. T., Diener, K. R. et al. (2021). Macrophages exert homeostatic actions in pregnancy to protect against preterm birth and fetal inflammatory injury. *JCI Insight*, 6 (19), e146089. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.146089>
- [12] Fülöp V., Lakatos K., Demeter J., Végh G. (2022). Az anyai mikrobiom hatása a magzatra és újszülöttre. *Orvostovábbképző Szemle*, 29 (10), pp. 54–63.
- [13] Theis, K. R., Romero, R., Motomura, K., Galaz, J., Winters, A. D., Pacora, P. et al. (2020). Microbial burden and inflammasome activation in amniotic fluid of patients with preterm prelabor rupture of membranes. *J. Perinat. Med.*, 48 (2), pp. 115–131. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0398>

- [14] Gudicha, D. W., Romero, R., Kabiri, D., Hernandez-Andrade, E., Pacora, P., Erez, O. et al. (2021). Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 224 (3), 288.e1-288.e17.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.002>
- [15] Kirchner, L., Helmer, H., Heinze, G., Wald, M., Brunbauer, M., Weninger, M. et al. (2007). Amnionitis with *Ureaplasma urealyticum* or other microbes leads to increased morbidity and prolonged hospitalization in very low birth weight infants. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 134 (1), pp. 44–50.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.09.013>
- [16] Lee, Y. A. (2017). White matter injury of prematurity: Its mechanisms and clinical features. *J. Pathol. Transl. Med.*, 51 (5), pp. 449–455.
<https://doi.org/10.4132/jptm.2017.07.25>
- [17] Fülöp V., Kalmár L., Kiss A., Lakatos K., Végh G., Arányi T. (2025). A környezeti tényezők hatása a magzatra és a későbbi életkorokra epigenetikai mechanizmusokon keresztül. *Orv. Hetil.*, 166 (21), pp. 799–807.
<https://doi.org/10.1556/650.2025.33305>
- [18] Motomura, K., Romero, R., Plazyo, O., Garcia-Flores, V., Gershater, M., Galaz, J. et al. (2021). The alarmin S100A12 causes sterile inflammation of the human chorioamniotic membranes as well as preterm birth and neonatal mortality in mice†. *Biol. Reprod.*, 105 (6), pp. 1494–1509.
<https://doi.org/10.1093/biolre/ioab188>
- [19] Cappelletti, M., Presicce, P., Feiyang, M., Senthamarai Kannan, P., Miller, L. A., Pellegrini, M. et al. (2021). The induction of preterm labor in rhesus macaques is determined by the strength of immune response to intrauterine infection. *PLoS Biol.*, 19 (9), e3001385. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001385>
- [20] Oh, K. J., Hong, J. S., Romero, R., Yoon, B. H. (2019). The frequency and clinical significance of intra-amniotic inflammation in twin pregnancies with preterm labor and intact membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 32 (4), pp. 527–541. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1384460>
- [21] Gilbert, N. M., Foster, L. R., Cao, B., Yin, Y., Mysorekar, I. U., Lewis, A. L. (2021). *Gardnerella vaginalis* promotes group B *Streptococcus* vaginal colonization, enabling ascending uteroplacental infection in pregnant mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 224 (5), 530.e1-530.e17.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.032>
- [22] Oh, K. J., Romero, R., Park, J. Y., Lee, J., Conde-Agudelo, A., Hong, J. S. et al. (2019). Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 221 (2), 140.e1-140.e18.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.017>

- [23] Fülöp V., Lakatos K., Végh G., Kalmár L., Pállinger É. (2024). Az endometriosz és a mikrobiom. *Orv. Hetil.*, 165 (1), pp. 3–13.
<https://doi.org/10.1556/650.2024.32954>
- [24] Para, R., Romero, R., Miller, D., Galaz, J., Done, B., Peyvandipour, A. et al. (2021). The distinct immune nature of the fetal inflammatory response syndrome type I and type II. *Immunohorizons*, 5 (9), pp. 735–751.
<https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2100047>
- [25] Köstlin-Gille, N., Härtel, C., Haug, C., Göpel, W., Zemlin, M., Müller, A. et al. (2021). Epidemiology of early and late onset neonatal sepsis in very low birthweight infants: Data from the German Neonatal Network. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 40 (3), pp. 255–259. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002976>
- [26] Uwambaye, P., Munyanshongore, C., Rulisa, S., Shiau, H., Nuhu, A., Kerr, M. S. (2021). Assessing the association between periodontitis and premature birth: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 21 (1), p. 204.
<https://doi.org/10.1186/s12884-021-03700-0>
- [27] Pállinger É., Nagy B., Király A., Fülöp V. (2023). Terhesség az immunsejtek szemszögéből. *Orv. Hetil.*, 164 (51), pp. 2006–2015.
<https://doi.org/10.1556/650.2023.32935>
- [28] Peiris, H. N., Romero, R., Vaswani, K., Reed, S., Gomez-Lopez, N., Tarca, A. L. et al. (2021). Preterm labor is characterized by a high abundance of amniotic fluid prostaglandins in patients with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 34 (24), 4009–4024.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1702953>
- [29] Galaz, J., Romero, R., Xu, Y., Miller, D., Slutsky, R., Levenson, D. et al. (2020). Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm clinical chorioamnionitis. *Inflamm. Res.*, 69 (2), pp. 203–216.
<https://doi.org/10.1007/s00011-019-01308-x>
- [30] Burn, G. L., Foti, A., Marsman, G., Patel, D. F., Zychlinsky, A. (2021). The Neutrophil. *Immunity*, 54 (7), pp. 1377–1391.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.006>
- [31] Tong, M., Smith, A. H., Abrahams, V. M. (2021). Activated Neutrophils Propagate Fetal Membrane Inflammation and weakening through ERK and neutrophil extracellular trap-induced TLR-9 signaling. *J. Immunol.*, 206 (5), pp. 1039–1045. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001268>
- [32] Gomez-Lopez, N., Romero, R., Varrey, A., Leng, Y., Miller, D., Done, B. et al. (2021). RNA sequencing reveals diverse functions of amniotic fluid neutrophils and monocytes/macrophages in intra-amniotic infection. *J. Innate. Immun.*, 13 (2), pp. 63–82. <https://doi.org/10.1159/000509718>

-
- [33] Gershater, M., Romero, R., Arenas-Hernandez, M., Galaz, J., Motomura, K., Tao, L. et al. (2022). IL-22 plays a dual role in the amniotic cavity: Tissue injury and host defense against microbes in preterm labor. *J. Immunol.*, 208 (7), pp. 1595–1615. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100439>
- [34] Thomson, A. J. (2019). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24+0 weeks of gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG*, 126 (9), e152–e166. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15803>
- [35] Romero, R., Miranda, J., Chaiworapongsa, T., Chaemsaihong, P., Gotsch, F., Dong, Z. et al. (2015). Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 28 (11), pp. 1343–1359. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.954243>
- [36] Motomura, K., Romero, R., Xu, Y., Theis, K. R., Galaz, J., Winters, A. D. et al. (2020). Intra-amniotic infection with ureaplasma parvum causes preterm birth and neonatal mortality that are prevented by treatment with clarithromycin. *mBio*, 11 (3), e00797-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00797-20>
- [37] Green, E. S., Arck, P. C. (2020). Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Semin. Immunopathol.*, 42 (4), pp. 413–429. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00807-y>
- [38] Fülöp V. (2019). A gyulladásos és immunológiai folyamatok kapcsolata a terhesség során. In: Fülöp V. szerk. *Az anyagcserezavarok hatása a fertilitásra és a terhességi kórképekre*. Miskolc: Miskolci Egyetemi Kiadó, pp. 49–72.