

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Anna Lakomá

Malárie v těhotenství

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Kateřina Janoušková, Ph. D.

Olomouc 2024

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2024

Anna Lakomá

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce, Mgr. Kateřině Janouškové, Ph. D., za odborné vedení a poskytnutí cenných rad. Děkuji také za odborné konzultace a věcné připomínky MUDr. Kataríně Krامل Bitterové a Dr. Enochu Mulwanyi a v neposlední řadě děkuji celé své rodině za podporu a trpělivost během mého studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: bakalářská práce

Téma práce: Malárie v těhotenství

Název práce: Malárie v těhotenství

Název práce v AJ: Malaria in pregnancy

Datum zadání: 2020-11-30

Datum odevzdání: 2024-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Lakomá Anna

Vedoucí práce: Mgr. Kateřina Janoušková, Ph. D.

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ: Malárie je akutní hořčnaté onemocnění a jedním z hlavních světových problémů veřejného zdravotnictví. Přehledová bakalářská práce se zabývá aktuálními poznatky týkající se malárie v těhotenství. Práce předkládá publikované poznatky o prevalenci, rizikových faktorech malárie v těhotenství a o vlivu malárie na placentu, těhotnou ženu a plod. Shrnuje informace o péči porodní asistentky o těhotnou ženu v oblastech s výskytem malárie. Poznátka byly dohledány v databázích EBSCO, PubMed a Google Scholar.

Abstrakt v AJ: Malaria is an acute febrile illness and one of the world's major public health issues. The research bachelor thesis deals with the current findings on malaria in pregnancy. The thesis presents published researched findings about the prevalence and risk factors of malaria in pregnancy and about the impact of malaria on placenta, pregnant women and fetus. It summarizes information about the midwifery care of pregnant women in malaria risk areas. The data was obtained from the EBSCO, PubMed and Google Scholar databases.

Klíčová slova v ČJ: malárie v těhotenství, placentární malárie, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, prevalence, rizikové faktory, diagnostika, prevence, léčba, patologie placenty, péče porodní asistentky, vedení porodu

Klíčová slova v AJ: malaria in pregnancy, placental malaria, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, prevalence, risk factors, diagnosis, prevention, treatment, placental pathology, pregnant woman, fetus, midwifery care, labour management

Rozsah: 52 stran/ 4 přílohy

OBSAH

ÚVOD	7
1 POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE	9
2 MALÁRIE V TĚHOTENSTVÍ A JEJÍ VLIV NA PLACENTU, TĚHOTNOU ŽENU A PLOD	10
2.1 VLIV MALÁRIE NA PLACENTU	14
2.2 VLIV MALÁRIE NA TĚHOTNOU ŽENU	17
2.3 VLIV MALÁRIE NA PLOD.....	19
3 PÉČE PORODNÍ ASISTENTKY O TĚHOTNOU ŽENU V OBLASTECH S VÝSKYTEM MALÁRIE	22
4 VÝZNAM A LIMITACE DOHLEDANÝCH POZNATKŮ	33
ZÁVĚR.....	34
REFERENČNÍ SEZNAM.....	35
SEZNAM ZKRATEK.....	47
SEZNAM TABULEK.....	48
SEZNAM PŘÍLOH.....	48

ÚVOD

Malárie je jednou z nejstarších a nejrozšířenějších infekčních chorob na světě. Jedná se o akutní horečnaté onemocnění způsobené pěti druhy prvoků patřící do rodu *Plasmodium* (zimnička), třídy *Haematozoa* (krvinkovky) a kmene *Apicomplexa* (výtrusovci). Nejrozšířenějšími druhy jsou *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) a *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*). *P. falciparum* je charakteristický svou schopností způsobovat nejzávažnější průběh a nejvyšší letalitu infekce. Mezi další tři druhy řadíme: *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium malariae*. (Dani et al., 2023; Maier et al., 2019) Největší zátěž malárie představuje především pro děti mladší 5–ti let, těhotné ženy, HIV pozitivní osoby a osoby cestující z neendemických oblastí. (Augustin et al., 2021; Thompson et al., 2020)

Odhaduje se, že celosvětově žije 125 milionů těhotných žen v oblastech, ve kterých jsou vystaveny riziku infikování malárií v těhotenství. Malárie v těhotenství je jednou z hlavních příčin mateřské a perinatální mortality, kdy v Africe dochází každoročně k přibližně 200 000 úmrtí kojenců a k 10 000 úmrtí matek v důsledku tohoto onemocnění. Malárie v těhotenství způsobuje závažné komplikace pro těhotnou ženu a plod a ovlivňuje i na pozdější vývoj dítěte (Příloha 1). Během poslední dekády došlo, zejména v Africe, k významnému pokroku ve snižování globální prevalence malárie způsobené *P. falciparum*. Nicméně těhotné ženy stále zůstávají vystaveny vyššímu riziku nákazy malárií, přičemž více než u 50 % těhotných žen v endemických oblastech byla v rámci prenatální péče zjištěna přítomnost *P. falciparum* v odebraném vzorku periferní krve. Zvýšená prevalence malárie mezi těhotnými ženami je dána především hormonálními změnami a imunosupresí související s těhotenstvím, zvýšené atraktivitě těhotných žen pro komáry v důsledku zvýšené teploty břicha a schopností parazita sekvestrovat v placentě. K dalšímu snížení prevalence malárie mezi těhotnými ženami jsou klíčovými faktory dostupná a efektivní preventivní opatření, diagnostika a léčba. (Bauserman et al., 2019; Omer, Sulaiman, 2020)

S problematikou malarické infekce v souvislosti s těhotenstvím si můžeme položit tyto otázky: Jaká je prevalence a rizikové faktory malárie v těhotenství? Jaké negativní dopady má malárie na placentu, matku a plod? Jakou roli hraje porodní asistentka v péči o těhotnou ženu v oblastech s výskytem malárie?

Cílem bakalářské práce je sumarizovat a předložit aktuální publikované informace týkající se malárie v těhotenství a péči o těhotnou ženu s malárií. Cíl práce je specifikována 2 dílčími cíli:

Cíl 1: Předložit aktuální dohledatelné poznatky o malárii v těhotenství a vlivu malárie na placentu, těhotnou ženu a plod.

Cíl 2: Předložit aktuální dohledatelné poznatky o péči porodní asistentky o těhotnou ženu v oblastech s výskytem malárie.

Vstupní literatura:

BAUSERMAN, Melissa, Andrea L. CONROY, Krysten NORTH, Jackie PATTERSON, Carl BOSE a Steve MESHNICK, 2019. An overview of malaria in pregnancy. *Seminars in Perinatology* [online]. 43(5), 282-290 [cit. 2024-04-12]. ISSN 01460005. Dostupné z: doi: 10.1053/j.semperi.2019.03.018

CHUA, C. L. L., W. HASANG, S. J. ROGERSON a A. TEO, 2021. Poor Birth Outcomes in Malaria in Pregnancy: Recent Insights Into Mechanisms and Prevention Approaches. *Frontiers in immunology* [online]. 12 [cit. 2024-04-12]. Dostupné z: 10.3389/fimmu.2021.621382

ROGERSON, Stephen J., Meghna DESAI, Alfredo MAYOR, Elisa SICURI, Steve M TAYLOR a Anna M VAN EIJK, 2018. Burden, pathology, and costs of malaria in pregnancy: new developments for an old problem. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. 18(4), e107 [cit. 2024-04-12]. ISSN 14733099. Dostupné z: doi:10.1016/S1473-3099(18)30066-5

ZAKAMA, Arthurine K., Nida OZARSLAN a Stephanie L. GAW, 2020. Placental Malaria. *Current Tropical Medicine Reports* [online]. 7(4), 162-171 [cit. 2024-04-12]. ISSN 21963045. Dostupné z: doi:10.1007/s40475-020-00213-2

1 POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE

Vyhledávací kritéria:

Klíčová slova v ČJ: malárie v těhotenství, placentární malárie, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, prevalence, rizikové faktory, diagnostika, prevence, léčba, patologie placenty, péče porodní asistentky, vedení porodu

Klíčová slova v AJ: malaria in pregnancy, placental malaria, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, prevalence, risk factors, diagnosis, prevention, treatment, placental pathology, pregnant woman, fetus, midwifery care, labour management

Jazyk: angličtina, čeština

Období: 2005–2024

Databáze: EBSCO, PubMed, Google Scholar

Celkem nalezeno 162 článků. Vyřazeno 75 článků.

Vyřazující kritéria:

duplicitní dokumenty

dokumenty nesplňující kritéria

dokumenty netýkající se cílů

Sumarizace využitých databází a dohledaných dokumentů:

EBSCO – 30 článků

PubMed – 42 článků

Google Scholar – 15 článků

Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 87 dohledaných článků, 2 monografie a 9 dokumentů.

2 MALÁRIE V TĚHOTENSTVÍ A JEJÍ VLIV NA PLACENTU, TĚHOTNOU ŽENU A PLOD

Malárie v těhotenství, definovaná jako periferní nebo placentární infekce způsobená různými druhy prvoků z rodu *Plasmodium* (*Plasmodium spp.*), představuje velký celosvětový problém veřejného zdravotnictví a je jednou z hlavních příčin mateřské a novorozenecké mortality a morbidity. Největší riziko pro těhotné ženy představuje *placentární malárie*. (Zakama et al., 2020; WHO, 2023) Placentární a/ nebo periferní malarická infekce může vést k rozvoji závažné/ komplikované malárie u matky, těžké anemie matky, hypertenzního onemocnění, spontánního potratu, intrauterinního úmrtí plodu, kongenitální malárie, nízké porodní hmotnosti novorozence, intrauterinní růstové restrikce (IUGR), předčasného porodu a má také za následek pozdější zhoršený kognitivní vývoj dítěte. (WHO, 2023; Omer, Sulaiman, 2020; Piccaluga, Ignatius, 2023) Tyto komplikace jsou na sobě ve většině případech vzájemně závislé (např. předčasný porod a intrauterinní růstový restrikce často vedou k nízké porodní hmotnosti dítěte) a vyskytují se s rozdílnou frekvencí u všech nakažených žen. (Berhe et al., 2023)

Světová zdravotnická organizace (WHO) odhaduje, že v roce 2022 se celosvětově vyskytlo 249 milionů případů malárie s 608 000 úmrtími v důsledku malárie, kdy 76 % ze všech zemřelých připadá na děti ve věku do 5 – ti let. Ze všech 249 milionu případů malárie činil podíl *P. falciparum* a *P. vivax* 97,2 % a 2,8 %. Druh *P. falciparum* dominuje především v oblasti subsaharské Afriky. Na tento region připadá 93,6 % všech případů (233 milionů) a 95,4 % všech úmrtí. Odhaduje se, že v roce 2022 bylo v tomto regionu celkem 35,4 milionů těhotných žen, z čehož 12,7 milionů (36 %) bylo vystaveno malárii, která vedla k přibližně 393 000 novorozenců s nízkou porodní hmotností při současné úrovni intermitentní preventivní terapie v těhotenství. Prevalence malárie v těhotenství byla nejvyšší v regionech centrální (40,1 %) a západní Afrika (39,3 %) a nejnižší v regionech východní a jižní Afrika (27 %). (WHO, 2023)

Druh *Plasmodium vivax* se vyskytuje častěji v oblastech mimo africký kontinent a má širší geografické rozšíření díky svým schopnostem vyvíjet se a přežít při nižších teplotách a ve vyšších nadmořských výškách. *P. vivax* převládá především v oblasti latinské Ameriky s přibližně 3 % z celkového počtu těhotných žen ohrožených malárií. Více než polovina těhotenství, které jsou potencionálně vystaveny malárii, se však vyskytuje v oblasti jihovýchodní Asie, západního Pacifiku a východního Středomoří, kde spolu *P. falciparum* a *P. vivax* koexistují. (Reddy et al., 2023; WHO, 2023; Bauserman et al., 2019) Ve WHO regionu Evropa nebyl od roku 2015 potvrzený jediný případ malárie, přičemž poslední hlášený případ byl v roce 2014 v Tádžikistánu. (WHO, 2023)

Těhotné ženy jsou oproti běžné populaci vystaveny 2–3krát vyššímu riziku závažného průběhu malarické infekce. Závažnost průběhu a následků malárie u těhotných žen se odvíjí především od jejich antimalarické imunity podmíněné endemickou malárií (Příloha 2). V oblastech s nízkým nebo nestabilním přenosem (epizodický – sezónní výskyt malárie) mají těhotné ženy vytvořenou nízkou nebo žádnou imunitu vůči malárii a při nákaze jsou ženy všech parit vystaveny vyššímu riziku rozvoje závažných komplikací než netěhotné ženy. Infekce probíhá většinou symptomaticky a je spojena se závažnou anémií matky a s vysokým rizikem mateřské morbidity, abortem a úmrtím plodu. (Zakama et al., 2020; Bauserman et al., 2019; Fried, Duffy, 2017)

V oblastech endemického výskytu malárie se střední nebo vysokou intenzitou přenosu mají těhotné ženy, stejně jako netěhotné, získanou pouze částečnou imunitu (tzv. semiimunita) vůči malárii. Infekce *P. falciparum* u částečně imunních těhotných žen je často asymptomatická nebo dochází jen k necharakteristickému horečnatému onemocnění a je spojena s placentární infekcí a anémií matky. Asymptomatický průběh onemocnění způsobuje, že následky malárie v těhotenství následně těžko korelují zpátky k infekci. (Fried, Duffy, 2017; Kakuru, 2021; Petrik, Hrnčír, 2011) V endemických oblastech je prevalence malárie nejvyšší u mladých prvorodiček z důvodu chybějící imunity specifické pro parazity infikující placentu (nemají žádné nebo nízké hladiny protilátek proti VAR2CSA) ve srovnání s multigravidami, která mají střední až vysoké hladiny protilátek, které se postupně vyvíjí s každým dalším těhotenstvím. (Bauserman et al., 2019) Tvorba protilátek je závislá na předchozí expozici onemocnění; v důsledku toho mají multigravidy lepší imunitní odpověď blokující sekvestraci malarických parazitů v placentě a jsou tak lépe chráněny před komplikacemi malarické infekce placenty než primigravidy a sekundigravidy. (Kakuru, 2021)

Rizikovým faktorem pro vznik závažného průběhu malárie u těhotné ženy je také schopnost *P. falciparum* infikovat červené krvinky, které dále mohou adherovat k endotelovým buňkám ve stěně cév, což vede k masivní sekvestraci infikovaných erytrocytů do kapilárního řečiště vnitřních orgánů (plíce, mozek, placenta). (Clark, 2019; Sharma, Shukla, 2017) K adhezi a sekvestraci dochází také u *P. vivax*, avšak v menší míře než u *P. falciparum*. (Clark, 2019) Placentární malárie je spojována s parazitem *P. falciparum*, který způsobuje nejvyšší míru komplikací a má velký podíl na mateřské a fetální mortalitě. (Bauserman et al., 2019; Tomlinson et al., 2021) Infekce *P. vivax* u těhotných žen je také spojována s placentární infekcí a komplikacemi pro matku a plod, včetně anemie, nízké porodní hmotnosti novorozence a předčasného porodu, avšak infekce *P. vivax* je považována za méně závažnou než *P. falciparum*. (Gore–Langton et al., 2022)

Beninská kohortová studie zkoumala prevalenci *Plasmodium spp.* ve vzorcích periferní a placentární krve těhotných žen v těhotenství a po porodu a případnou afinitu „non – *falciparum*“ (*P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) parazitů pro placentu. Největší prevalence v periferní krvi odebrané během těhotenství byla zaznamenána u *P. falciparum*. Žádný případ infekce způsobené *P. vivax* nebyl v této kohortě detekován. Studie zjistila podobnou prevalenci *P. ovale* v periferní i placentární krvi, zatímco prevalence *P. malariae* byla v placentární krvi vyšší, než v periferní krvi což naznačuje možnou afinitu *P. malariae* pro placentu. Nebyla však pozorována žádná spojitost malárie způsobené „non – *falciparum*“ parazity s komplikacemi v těhotenství pro matku a plod. (Doritchamou et al 2018)

Prevalenci infekce *P. vivax* u těhotných žen, se zabývala prospektivní kohortová studie provedená v letech 2008 a 2011 v Brazílii, Kolumbii, Guatemale, Indii a Papui–Nové Guineji. Bylo zjištěno, že výskyt infekce *P. vivax* byl <2 % v různých endemických oblastech jednotlivých států. (Bardaji et al., 2017) Studie ze severozápadní Kolumbie provedená mezi lety 2008 a 2011 zjistila prevalenci periferní malarické infekce u 11,6 % těhotných žen, kdy *P. vivax* způsobila 65 % případů. Prevalence infekce placenty byla zjištěna u 9,9 %, přičemž *P. vivax* způsobila pouze 35 % a zbylých 65 % *P. falciparum*. (Agudelo et al., 2013)

Ve studiích ze subsaharské Afriky byla *P. falciparum* jediným druhem *Plasmodia* detekovaným v placentě. V průřezové nemocniční studii ze státu Blue Nile v Súdánu, byla při porodu 1149 ženám odebrána periferní a placentární krev pro mikroskopickou detekci *Plasmodium spp.* Prevalence malárie byla 37,8 % a 59,3 % v periferní a placentární krvi. Přítomnost periferní spolu s placentární infekcí byla zjištěna u 416 (36,2 %) žen, zatímco 261 (22 %) žen mělo pouze infekci v placentě a 18 (0,1 %) žen pouze malárii detekovanou v periferní krvi. (Omer, Idress et al., 2017) Přítomnost parazitů v periferní krvi matky tedy nemusí vždy souviset s placentární infekcí, ale ani absence parazitů v krvi matky nemusí nutně znamenat, že nedošlo k infikování placenty. (Agudelo et al., 2013)

Dalšími rizikovými faktory pro závažný průběh malárie v těhotenství jsou věk a gravidita matky, stádium těhotenství, HIV pozitivní status těhotné ženy nebo nízký socioekonomický status těhotné ženy. (Omer, Sulaiman, 2020; Seitz et al., 2019)

V průřezové studii se severozápadní Etiopie (2021) byla zjištěna prevalence malárie u 78,6 % primigravid, 14,3 % sekundigravid a 7,1 % multigravid. (Limenih et al., 2021) K podobnému výsledku došla průřezová studie z východní Ugandy, kde prevalence malárie byla nejvyšší u primigravid s 63,3 % než u multigravid s 36,3 %. (Rogers et al., 2018) Konžská studie došla k obdobným výsledkům s prevalencí malárie u 44,8 % primigravid a 21,7 % multigravid. Zjistila také vyšší prevalenci malárie u rodiček mladších 18 – ti let a u HIV pozitivních těhotných žen. (Otuli et al., 2018)

Prospektivní kohortová studie v Ghaně zkoumala souvislost mezi graviditou a malarickou placentární infekcí a identifikací dalších rizikových faktorů. Prevalence placentární infekce byla zjištěna u 65,9 % primigravid a 26,5 % u multigravid. Ukázalo se, že primigravidy mají více než trojnásobnou pravděpodobnost placentární infekce ve srovnání s multigravidami. Závěrem bylo zjištěno, že největší zátěž malárií nesou primigravidy s nízkým socioekonomickým statutem žijící ve venkovských oblastech s vysokou intenzitou přenosu malárie ve srovnání s těhotnými ženami žijícími v lepších socioekonomických poměrech. (Akinawo et al., 2022; Okiring et al., 2019)

Zásadní roli hraje také načasování malarické infekce u těhotných žen v průběhu těhotenství. Malárie v prvním a druhém trimestru těhotenství významně zvyšuje riziko IUGR, abortu nebo manifestace hypertenzního onemocnění u těhotné. (Harrington et al., 2021; Huynh et al., 2015) Ve třetím trimestru pak s sebou nese vyšší riziko anémie matky, úmrtí plodu, nízké porodní hmotnosti, časného úmrtí novorozence a při porodu zvyšuje riziko asfyxie novorozence. (Nkwabong et al., 2020)

Dalším rizikovým faktorem je podvýživa. Podvýživa v těhotenství přispívá k nedostatku l-argininu potřebného pro syntézu oxidu dusnatého (NO), který hraje klíčovou roli pro správnou funkci placentárních cév. (McDonald et al., 2018) Metaanalýza zkoumající vliv prenatální orální suplementace l-argininu na komplikace v souvislosti s malárií v těhotenství potvrzuje, že konzumace l-argininu v těhotenství signifikantně snižuje riziko IUGR, předčasného porodu, syndromu respirační tísně novorozence a má pozitivní vliv na porodní hmotnost novorozence a jeho životaschopnost. (Goto, 2021)

Nákaza malárií v těhotenství představuje obzvláště závažné riziko pro ženy infikované zároveň virem HIV. Koinfekce vede často k vyšší mateřské a novorozenecké úmrtnosti, škodlivým účinkům pro matku a plod – anemie matky, nízká porodní hmotnost, zvýšená sekvestrace parazitů v placentě, dysregulace imunitní odpovědi na malárii. Předchozí studie prokázaly, že u HIV pozitivních těhotných žen dochází k narušení tvorby protilátek proti variantním povrchovým antigenům exprimovaným infikovanými erytrocyty. Při koinfekci dochází u HIV pozitivních těhotných žen k přechodně zvýšené virémii v době zvýšené parazitémie malárie a je u nich pozorováno zvýšené riziko přenosu HIV z matky na dítě. Léčba a chemoprevence malárie je u těchto žen ztížena a komplikována možnou interakcí mezi sulfadoxine – pyrimethaminem a cotrimoxazolovou profylaxí a mezi dalšími antimalariky a antiretrovirotiky. (WHO, 2017; Obase et al., 2023)

2.1 VLIV MALÁRIE NA PLACENTU

U infekcí vyvolaných *P. falciparum* u těhotných žen, dochází k preferenční akumulaci infikovaných erytrocytů v intervilózních prostorech placenty a jejich vazbě na chondroitin sulfát A (CSA). CSA se nachází na apikální membráně syncytiotrofoblastu, může být dále volně vyloučen v intervilózním prostoru placenty nebo zadržován depozity fibrinu v placentě. Schopnost infikovaných erytrocytů vázat se na CSA je umožněna díky pro těhotenství specifické variantě proteinu PfEMP-1, prezentovaného na povrchu erytrocytů infikovaných *P. falciparum*, VAR2CSA. (Pereira et al., 2016; Moxon et al., 2020; Kidima, 2015)

Sekvestrace a akumulace infikovaných erytrocytů v placentě vede k následné akumulaci imunitních buněk v placentě spolu s metabolickými produkty parazita (hemozoin, volný hemoglobin, kyselina močová). Vzniklá infekce placenty může mít negativní vliv na vývoj placenty a může vést k jejímu nevratnému poškození. (Zakama et al., 2020)

Infekce placenty byla na základě histologického vyšetření placent rozdělena do čtyř stádií: (1) *aktivní infekce*: přítomnost parazita a hemozoinu v erytrocytech v intervilózním prostoru placenty absence hemozoinu ve fibrinu; (2) *aktivní – chronická infekce*: přítomnost parazita a hemozoinu v erytrocytech a hemozoinu ve fibrinu; (3) *proběhlá – chronická infekce*: přítomnost pouze hemozoinu ve fibrinu; (4) *bez přítomnosti infekce*. (Zakama et al., 2020; Clark, 2019)

V průřezové studii z nemocnice Mulago v Kampale (Uganda) byla zjištěna prevalence malárie pomocí histologie placenty 13,9 %. Celkově bylo zjištěno 15,5 % aktivních infekcí a 4,5 % infekcí proběhlých. Aktivní placentární infekce byla významně spojena s anémií matky. U primigravid s aktivní placentární infekcí a u multigravid s proběhlou placentární infekcí byl zjištěn vyšší výskyt novorozenců s nízkou porodní hmotností. (Namusoke et al., 2010)

Imunitní změny v placentě

Placenta je přísně kontrolované prozánětlivé a protizánětlivé prostředí v závislosti na fázi gestace. Během prvního trimestru těhotenství je zapotřebí prozánětlivé reakce nezbytné pro implantaci embrya a správnou invazi trofoblastu do mateřské deciduy. Poté nastává protizánětlivá fáze se silnou odpovědí protizánětlivých Th2 lymfocytů, která zajišťuje symbiózu mezi matkou a plodem a podporuje vývoj plodu, rychlý růst a udržení těhotenství. Při porodu je opět vyžadováno silné prozánětlivé prostředí, kdy Th1 lymfocyty produkují prozánětlivé cytokiny, které stimulují produkci prostaglandinů potřebných k vyvolání děložních kontrakcí a k porodu. Rovnováha Th1/ Th2 imunitních odpovědí je nezbytná pro toleranci semialogenního plodu a jeho následný vývoj. (Gueneuc et al., 2017; Tomlinson et al., 2021)

Infekce *P. falciparum* vede k zánětlivé reakci v placentě, která mění rovnováhu mezi Th1/ Th2 imunitními odpověďmi a vyvolává silnou prozánětlivou odpověď Th1 lymfocytů (rozvoj buněčné imunity) a potlačuje protizánětlivé odpovědi Th2 lymfocytů (tvorba protilátek). V reakci na vzniklou infekci dochází ke zvýšení hladin chemokinů, které přitahují monocyty a makrofágy do placenty, kde dochází k jejich následné akumulaci. (Hájek et al., 2014; Seitz et al., 2019) V průběhu infekce monocyty a makrofágy vylučují cytokiny pro diferenciaci a aktivaci dalších imunitních buněk. V periferní a/ nebo v placentární krvi lze nalézt zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12; zvýšené hladiny protizánětlivých cytokinů IL-4, IL-10; sníženou hladinu protizánětlivého cytokinu TGF- β (Příloha 3). (Seitz et al., 2019)

Patologické změny placenty

U placent infikovaných *P. falciparum* byla popsána řada histologických změn včetně, ukládání malarického pigmentu hemozoinu, zesílení bazální membrány trofoblastu, nekróza syncytiotrofoblastu, nadměrné syncytiální zauzlování a ukládání fibrózní tkáně v placentě. K zesílení bazální membrány trofoblastu, nekróze syncytiotrofoblastu a nadměrné tvorbě syncytiálních uzlů dochází v důsledku vzniklé hypoxie, která je způsobena nadměrným množstvím naakumulovaných imunitních buněk v placentě. K zesílení trofoblastické membrány dochází také z důvodu vzniku depozit fibrinu (nadměrnému ukládání fibrózní tkáně kolem choriových klků placenty). Předpokládá se, že ukládání fibrózní tkáně a syncytiální uzly jsou fyziologickými modifikacemi syncytiotrofoblastu ke zvětšení jeho povrchu pro kompenzaci a zlepšení nedostatečné výměny kyslíku a metabolitů v důsledku vzniklé hypoxie v placentě. (Zakama et al., 2020; Naheda et al., 2022; Mens et al., 2010)

Zánět v placentě je také spojen s poruchou transplacentárního transportu glukózy a aminokyselin a narušením osy inzulinového růstového faktoru IGF-1. Výzkumy placent infikovaných *P. falciparum* odhalily, že nízká hladina IGF-1 a placentární hypoxie jsou spojeny se zhoršeným transportem živin v placentě. Jde o jeden z hlavních mechanismů vzniku intrauterinní růstové restrikce a nízké porodní hmotnosti novorozence u těhotných žen infikovaných malárií. (Seitz et al., 2019; Chua et al., 2021; Chandrasiri et al., 2014)

U těhotných žen s placentární malárií byly mimo jiné nízké hodnoty IGF – 1 spojeny s neadekvátní invazí trofoblastu s následnou nedostatečnou remodelací mateřských spirálních arterií. (Chua et al., 2021; Seitz et al., 2019; Umbers et al., 2013) Dysregulovaná placentární vaskulogenze (tvorba nových cév z endotelových buněk nezávisle na existenci jiných cév) a angiogeneze (tvorba nových cév z již existujících) může narušit normální vývoj placentárních cév, vede ke změnám choriových klků a zmenšení jejich povrchu pro výměnu živin a ke zhoršenému uteroplacentárnímu průtoku krve. (Ngai et al., 2020; Buserman et al., 2019) Tyto jevy pravděpodobně narušují správný vývoj a funkci placenty, což způsobuje placentární insuficienci, IUGR, předčasný porod a nízkou porodní hmotnost novorozence. (Chua et al., 2021)

2.2 VLIV MALÁRIE NA TĚHOTNOU ŽENU

Malárie je jednou z nejčastějších příčin mateřské mortality, a to především v oblastech s nestabilním přenosem mezi neimunními jedinci. Přesto je celková mateřská mortalita v oblastech s nízkým přenosem malárie (0,6–12,5 %) podobná ve srovnání s endemickým výskytem malárie (0,5–23 %). (Bauserman et al., 2019)

Inkubační doba malárie se pohybuje mezi 7–30 dny (u *P. falciparum*), avšak ostatní *Plasmodium spp.* mohou v lidském těle přebývat několik měsíců i rok bez jakýchkoliv příznaků. Klinické projevy malárie u těhotných žen se vzhledem k cyklickému výskytu parazitémie v krevním řečišti objevují každé 2 až 3 dny. (Ruziendaal, 2017; Mens et al., 2010; Clark, 2019; Nohýnková, Stejskal, 2005). Pohybují se od asymptomatického průběhu, příznaků nekomplikované malárie, až po projevy komplikované/ závažné malárie, těžké anémie a smrt. *Nekomplikovaná malárie* je definovaná jako přítomnost příznaků malárie (*horečka, zimnice, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, zimnice, pocení, bolesti kloubů, myalgie, malátnost, průjem*) a pozitivního diagnostického testu, přičemž těhotná žena nejeví známky komplikované malárie. (Bauserman et al., 2020; Zakama, Gaw, 2019)

Komplikovaná malárie je jednou z hlavních příčin mateřské mortality, jejíž úmrtnost se pohybuje v průměru kolem 39 %. Komplikovanou malárii WHO definuje jako přítomnost parazitémie se známkami dysfunkce životně důležitých orgánů (*poruchy vědomí, kóma (cerebrální malárie), acidóza (syndrom akutní respirační tísně), hypoglykémie, těžká anémie (hemoglobin <7 g/dl), poškození ledvin (akutní selhání ledvin), žloutenka, plicní edém, výrazné spontánní krvácení, šok, hyperparazitémie (u P. falciparum)*). Mezi její nečastější projevy u těhotných žen patří těžká anemie, hypoglykemie, syndrom akutní respirační tísně, plicní edém, akutní selhání ledvin a cerebrální malárie. Komplikovaná malárie také zvyšuje riziko abortu a úmrtí plodu. Pro zmírnění následků je důležitá neprodlená intenzivní péče a cílená účinná léčba antimalariky. (Bauserman et al., 2020; Zakama, Gaw, 2019)

Nejčastějším projevem malárie v těhotenství je anémie matky. Anémie v souvislosti s malárií je způsobená hemolýzou infikovaných erytrocytů, zvýšenou clearance erytrocytů slezinou a sníženou erytropoézou, avšak její etiologie i přesto zůstává z velké části multifaktoriální. V endemických oblastech malárie mohou k rozvoji těžké malarické anémie přispívat i další komorbidity, jako jsou jiné parazitární infekce, nedostatek železa, kyseliny listové a vitamínu B12. (Saxena et al., 2017)

Metaanalýza 7 průřezových studií zjistila, že u těhotných žen infikovaných malárií je 1,72krát vyšší riziko vzniku anémie ve srovnání s těmi, které malárií infikovány nebyly. (Nuzula et al., 2020) Podle údajů jedné průřezové studie ze subsaharské Afriky byla zjištěna prevalence anémie, ve spojitosti s malárií u těhotných žen 56 %. (Ssentongo et al., 2020) K podobným výsledkům došla průřezová studie z Burkiny Faso s prevalencí anémie 69, 2 %. (Ligani et al., 2024) K rozdílným výsledkům však došla průřezová studie z Ghany s prevalencí anémie, ve spojitosti s malárií v těhotenství, pouhých 10,5 %. (Ahadzie–Sogle et al., 2022)

Jako další lze u malárií infikované těhotné ženy pozorovat *splenomegalii* a *trombocytopenii* způsobené zvýšenou clearance erytrocytů slezinou (hypersplenismus). Intravaskulární hemolýza má za následek kromě anemie také uvolňování hemoglobinu přímo do krevního řečiště s následnou *hemoglobinurií* (přítomnost hemoglobinu v moči), zvyšuje hodnoty transamináz, stoupá podíl konjugovaného bilirubinu což způsobuje *ikterus* na sklérách, sliznicích a kůži a dále lze pozorovat *hepatomegalii*. Málárie mimo jiné indukuje expresi tkáňového faktoru, který aktivuje koagulační kaskádu a spolu s trombocytopenií a fibrinovými mikrotromby mohou vést k *poruchám hemokoagulace* a rozvoji diseminované intravaskulární koagulace (DIC). (Piccaluga, Ignatius, 2023; Deroost et al., 2016)

Multicentrická retrospektivní kohortová studie o komplikované malárii v těhotenství způsobené *P. falciparum* z jihovýchodní Asie zjistila celkovou mateřskou mortalitu 12,2 %. Identifikovanými faktory pro mateřskou mortalitu byly kóma, hypotenze a respirační selhání. Těhotné ženy s jedním nebo více z těchto tří kritérií měly 29,1 % úmrtnost na malárii, zatímco u žen s hyperparazitémií nebo pouze s těžkou anemií nedošlo k žádnému úmrtí. Cerebrální malárie byla pozorována u 19 % těhotných žen. Ztráta plodu (abort, nitroděložní úmrtí plodu) byla pozorována u 23,3 % těhotenství. K úmrtí matky, ztrátě plodu a předčasnému porodu docházelo běžně do týdne od stanovení diagnózy těžké malárie. (Saito et al., 2023)

V prospektivní kohortové studii ve Rwandě, bylo zaznamenáno 19,1 % případů komplikované malárie u těhotných žen, z čehož celková úmrtnost byla 2 % (z toho 55,6 % u primigravid). Nejčastějšími příznaky byly horečka (94 %), střední až těžká anemie (30,3 %/ 11,7 %), syndrom akutní respirační tísně (14,3 %) a trombocytopenie (10,7 %). Nejčastějšími komplikacemi byli předčasný porod (49,4 %), perinatální úmrtí (20 %), nízká porodní hmotnost novorozence a abortus (15,3 %), přičemž jejich výskyt byl signifikantně spojen s malárií ve třetím trimestru těhotenství (kromě abortu). (Kwizera et al., 2021)

2.3 VLIV MALÁRIE NA PLOD

Jednou z nejméně studovaných komplikací malárie v těhotenství, částečně kvůli nízké návštěvnosti prenatálních klinik v prvním trimestru těhotenství v endemických oblastech malárie, je *spontánní potrat*. (Berhe et al., 2023) Spontánní potrat definujeme jako vypuzení plodu z dělohy, který nejeví žádné známky života a má porodní hmotnost <500 g, nebo pokud nelze zjistit hmotnost plodu, pak je kritériem těhotenství kratší než 22 týdnů. (Hájek et al., 2014)

Ve studii provedené v Thajsku bylo zjištěno, že jedna epizoda symptomatické/ asymptomatické malárie způsobené *P. falciparum*/ *P. vivax* v prvním trimestru těhotenství může zvýšit riziko potratu. (Moore et al., 2016) V kohortové studii z Mali vedlo z 385 těhotenství 12 % k spontánnímu potratu, přičemž 65, 1 % z nich se vyskytlo v prvním trimestru těhotenství. (Gaoussou et al., 2022) Jako rizikové faktory spontánního potratu u těhotných žen s malárií byli identifikovány komplikovaná malárie a zvýšená parazitémie. (McGready et al., 2012)

Malárie je také významnou příčinou *intrauterinního úmrtí plodu*. Jde o úmrtí plodu v děloze nebo během porodu vyhýbající se definici potratu. Odhaduje se, že v endemických oblastech subsaharské Afriky má malárie v těhotenství 12–20% podíl na úmrtí plodu, přičemž v případě účinné léčby matky je tento podíl nižší. Úmrtí plodu v důsledku malárie může být způsobeno komplikacemi vzniklými během infekce placenty, včetně zhoršené perfuze placenty, anémie matky nebo předčasného porodu. (Bauserman et al., 2019; Hájek et al., 2014)

Riziko intrauterinního úmrtí plodu je dvakrát vyšší v oblastech s epidemickým výskytem malárie ve srovnání s oblastmi endemického výskytu malárie. Vyšší riziko úmrtí plodu taktéž představuje neléčená malárie způsobená *P. falciparum* v průběhu těhotenství. Malárie způsobená *P. falciparum* zjištěná při porodu ze vzorků periferní a placentární krve zvyšuje riziko úmrtí skoro dvojnásobně. Malárie způsobená *P. vivax* zvyšuje riziko úmrtí plodu v případě její detekce při porodu, ale ne v případě jejího zjištění v průběhu těhotenství. (Moore et al., 2017) Se zajímavým zjištěním přišla studie z Ugandy, kde malárie zjištěná do dvou týdnů před porodem byla spojena s dvojnásobně vyšším rizikem úmrtí plodu. Riziko intrauterinního úmrtí plodu lze však snížit vhodnými preventivními opatřeními v těhotenství. Například používání insekticidy ošetřených moskytiér a pravidelné návštěvy prenatální poradny byly spojeny s nižší mírou úmrtí plodu. (Berhe et al., 2023)

V endemických oblastech je malárie v těhotenství spojována s vyšším počtem *perinatálních úmrtí* s odhadovanou celkovou mírou 34,7 úmrtí na 1000 porodů, avšak celková míra může být mnohem vyšší, než se uvádí, z důvodu velkého procenta nehlášených případů. Jde o úmrtí dítěte v období mezi 28. týdnem těhotenství a 7. dnem po narození, přičemž zahrnuje intrauterinní úmrtí plodu a časné novorozenecké úmrtí. V thajské studii bylo zjištěno, že malárie zvyšuje riziko perinatálního úmrtí téměř trojnásobně. Úspěšná prevence malárie v těhotenství může snížit riziko perinatálního úmrtí až o 27 %. Jako rizikové faktory jsou uváděny zhoršený uteroplacentární průtok krve, IUGR, předčasný porod a nízká porodní hmotnost novorozence. (Berhe et al., 2023)

Malárie v těhotenství zvyšuje riziko nízké porodní hmotnosti (LBW, porodní hmotnost pod 2500 g). Přibližně 20 % případů LBW je v endemických oblastech malárie spojováno s placentární malárií. LBW je hlavním rizikovým faktorem kojenecké úmrtnosti, kdy způsobuje přibližně 6 % ze všech kojeneckých úmrtí v souvislosti s malárií. Prvorodičky infikované malárií mají 2–7krát vyšší riziko vzniku LBW. Riziko se taktéž zvyšuje s počtem epizod infekce během těhotenství. (Berhe et al., 2023; Bauserman et al., 2019) Přehled 11 studií z východní Afriky zjistil významné snížení prevalence LBW při užívání intermitentní preventivní léčby malárie v těhotenství. (Bakken, Iversen, 2021) WHO předpokládá, že kdyby více než 90 % žen užívalo minimálně 3 dávky těchto antimalarik, počet případů LBW by se snížil o polovinu. (WHO, 2023)

V souvislosti s malárií v těhotenství dochází k nízké porodní hmotnosti novorozence v důsledku intrauterinní růstové restrikce a předčasného porodu. *Intrauterinní růstová restrikce (IUGR)* je definována jako odhadnutelná porodní hmotnost plodu pod 10. percentilem příslušného gestačního stáří u předem definované populace. Až 70 % IUGR v endemických oblastech je způsobeno malárií v důsledku zhoršeného transportu živin placentou. Dle údajů Beninské studie byla IUGR spojena také s vysokými hodnotami parazitémie v placentárních krevních nátěrech. *Předčasný porod* je definován jako porod před ukončeným 37. týdnem těhotenství. Předčasný porod může vyvolat imunitní reakce hostitele na malarické parazity. Odhaduje se, že malárie je zodpovědná za 36 % všech předčasných porodů v endemických oblastech malárie. Kohortová studie z Papui–Nové Guineji zjistila, že chronická placentární infekce je spojena s nízkou porodní hmotností novorozence a předčasným porodem. (Hájek et al., 2014; Bauserman et al., 2019; Berhe et al., 2023; Stanisić et al., 2015)

V průběhu malárie v těhotenství může dojít také k vertikálnímu přenosu malárie. *Kongenitální malárie* je definována jako detekce asexuálních forem *Plasmodium spp.* v pupečnickové krvi nebo periferní krvi novorozence během prvního týdne života nebo později, pokud neexistuje možnost infikování bodnutím komára. Dříve se předpokládalo, že prevalence kongenitální malárie se pohybuje mezi 1–6 %, avšak novější studie poukazují na míru prevalence až 33 % v endemických oblastech. Klinické projevy jsou většinou nespecifické a jako hlavní příznaky se udávají horečka, anémie a hepatosplenomegalie. Některé zdroje uvádějí žloutenku, zvracení a průjem. Z biologického hlediska je kongenitální malárie charakterizována přítomností parazitémie a trombocytopenie. Kongenitální malárie může být pouze přechodnou infekcí v periferní nebo pupečnickové krvi, je asymptomatická a spontánně do 2–3 dnů vymizí. Pokud se tomu tak nestane, dojde k rozvoji klinického onemocnění s přetrvávající parazitémií, a to i mezi 10. a 30. dnem života. V případě kongenitální malárie je důležitá včasná diagnostika a léčba, jelikož infekce u novorozenců může postupovat rychle a být smrtelná. Všeobecně diagnostika zahrnuje screening těhotných žen na malárii, testování novorozenců u žen pozitivních na malárii při porodu/ v průběhu těhotenství a sledování možných klinických projevů malárie po narození. Kongenitální malárie by měla být také v endemických oblastech zahrnuta do diferenciální diagnostiky novorozeneckých infekcí, sepse, nevysvětlitelné horečky nebo u kojenců s anémií. (Tahirou et al., 2020; Regasa et al., 2023; Romani et al., 2018)

Studie z roku 2017 z Nigerie udává prevalenci kongenitální malárie 26,51 % z čehož u 14,06 % případů se projeví klinické příznaky. U 43 % novorozenců byla detekována vysoká horečka a ztráta sacího reflexu, 8,5 % bylo anemických, 11, 5 % mělo křeče, 20 % bylo v kómatu a u 45, 71 % byla zjištěna nízká porodní hmotnost. (Tahirou et al., 2020)

Prenatální expozice malárii je spojena se zvýšeným rizikem rané infekce u dětí ve věku od 4 do 6 měsíců. Může dojít ke sníženému průchodu mateřských protilátek k plodu a k následnému ovlivnění imunity plodu a novorozence. Malárie v těhotenství byla také spojena s následnou vyšší náchylností k infekcím jako jsou např. spalničky nebo tetanus. (Bauserman et al., 2019)

Objevují se také důkazy, že malárie v těhotenství může mít negativní dopad na neurologický vývoj dítěte. Ve studii zahrnující 493 infikovaných těhotných žen v Beninu, byly děti těchto žen sledovány do šesti let věku. U dětí jejichž matky měly přítomnou infekci v placentě a/ nebo přítomnou infekci v periferní krvi s vysokou hustotou, byly pozorovány zhoršené jazykové schopnosti a schopnost zpracovávat data, zhoršené kognitivní schopnosti a učení. (Garrison et al., 2022)

3 PÉČE PORODNÍ ASISTENTKY O TĚHOTNOU ŽENU V OBLASTECH S VÝSKYTEM MALÁRIE

Porodní asistentky a ostatní zdravotní pracovníci hrají zásadní roli v procesu péče o těhotnou ženu v oblastech s výskytem malárie. Péče o těhotnou ženu zahrnuje komplexní přístup k ochraně matky a plodu. WHO doporučuje opatření zahrnující kombinaci strategie kontroly vektorů (zabránění kontaktu s komáry), chemoprophylaxe (užívání antimalarik) a efektivního a rychlého managementu případů nákazy malárií v těhotenství (zahrnující včasnou diagnostiku a léčbu malárie). (WHO, 2010)

V oblastech s nízkým nebo nestabilní přenosem malárie (Latinská Amerika, jihovýchodní Asie) se prevence malárie opírá především o včasnou detekci a léčbu malárie u asymptomatických těhotných žen při první prenatalní návštěvě porodnice, pasivní detekci symptomatických případů a používání insekticidy ošetřených moskytiér. V endemických oblastech (subsaharská Afrika) se k prevenci malárie v těhotenství využívá především kombinace strategií kontroly vektorů (zabránění kontaktu s komáry, používání moskytiér) a chemoprevence. (Goyal et al., 2016; Desai et al., 2018; Bauserman et al., 2019;)

Při poskytování prenatalní péče v endemických oblastech malárie mají porodní asistentky za úkol především zajistit distribuci intermitentní preventivní léčby malárie v těhotenství těhotným ženám, která spočívá v podávání léčebné dávky účinného antimalarika bez ohledu na přítomnost plazmodia v krvi, aby se tak předešlo nákaze v těhotenství. WHO doporučuje podávání antimalarik všem těhotným ženám v odstupech jednoho měsíce co nejdříve od začátku druhého trimestru těhotenství, tak aby byly podány alespoň tři dávky. (Berhe et al., 2023; Supporting Midwives to Prevent Malaria on International Day of the Midwife, 2017) WHO aktualizovala doporučený postup týkající se prenatalní péče o těhotnou ženu, ve kterém je těhotným ženám doporučováno absolvovat minimálně osm návštěv zdravotních center (oproti dříve doporučovaným čtyřem návštěvám) v rámci předporodní péče, což nabízí větší počet příležitostí k podání preventivní dávky antimalarik. (WHO, 2016)

V praxi se užívají antimalarika se *sulfadoxin-pyrimethaminem*. Tato antimalarika však nemusí být 100% účinná v oblastech, ve kterých dochází k nárůstu rezistence vůči tomuto typu antimalarik (východní Afrika). Jako alternativy byly ve studiích zkoumány *meflochin* nebo *dihydroartemisinin-piperachin* u HIV negativních i pozitivních žen. U HIV pozitivních žen WHO doporučuje k prevenci malárie v těhotenství denní profylaxi *cotrimoxazolem*, jelikož sulfadoxin-pyrimethamin je u těchto žen kontraindikován z důvodu možných nežádoucích účinků v kombinaci s antiretrovirovou léčbou HIV. (Zakama et al., 2020)

I přesto, že byl prokázán významný efekt preventivního užívání antimalarik v těhotenství na snížení rizika vzniku komplikací v souvislosti s malárií, antimalarika se nedoporučuje užívat ženám v prvním trimestru těhotenství z důvodu možných teratogenních účinků na plod. Díky tomu zůstávají ranná stadia těhotenství vystavena riziku infekce. Další výzvou pro prevenci malárie je nízká návštěvnost zdravotnických center v rámci prenatální péče. Tento problém je umocněn faktem, že těhotné ženy v endemických oblastech vyhledávají prenatální péči až v pozdějších stadiích těhotenství nebo těsně před porodem. V roce 2022 odhadem pouze 78 % těhotných žen využilo služeb prenatální péče alespoň jednou v těhotenství, z čehož přibližně 64 % žen obdrželo jednu dávku antimalarik, 54 % obdrželo dvě dávky a 42 % obdrželo dávky tři. (WHO, 2023) V prvním trimestru těhotenství se využití služeb předporodní péče pohybuje v rozmezí 12 (Malawi) – 15 % (Keňa). (Berhe et al., 2023)

Možnou alternativou k intermitentní preventivní léčbě malárie v těhotenství je *strategie intermitentního screeningu a léčby malárie v těhotenství*. Intermitentní screening malárie během prenatálních návštěv spočívá v diagnostice malárie pomocí rychlých diagnostických testů a léčba žen s pozitivním testem účinnými antimalariky. Tato metoda byla studována jako potenciální alternativa možné prevence malárie v těhotenství v oblastech s nestabilním přenosem malárie, kde se ukázala jako nedostatečná. (Zakama et al., 2020; Bauserman et al., 2019)

V rámci běžné prenatální péče je doporučován rutinní odběr krve k vyšetření krevního obrazu pro diagnostiku anémie v těhotenství. Jako prevenci anemie WHO doporučuje zdravou stravu bohatou na vitamíny a minerály a preventivní orální suplementaci kyseliny listové (0,4 mg) a železa (30–60 mg) všem těhotným ženám. V případě detekované hladiny hemoglobinu <110 g/l je preferovaná denní dávka železa dvojnásobná (120 mg) dokud hodnoty hemoglobinu nestoupnou opět ke svým normálním hladinám. Kyselina listová v denní dávce ≥ 5 mg by neměla být podávána společně se sulfadoxin–pyrimethaminem z důvodu možného snížení jeho účinku jako antimalarika. (Bauserman et al., 2019; WHO, 2010; WHO, 2016)

Kontakt mezi těhotnou ženou a zdravotníkem/ porodní asistentkou v rámci prenatální péče zůstává klíčovým pro prevenci malárie v těhotenství. V oblastech s nedostatečným pokrytím služeb prenatální péče WHO doporučuje zapojení do péče o těhotnou ženu a distribuce antimalarik komunitní zdravotní pracovníky/ porodní asistentky. (Supporting Midwives to Prevent Malaria on International Day of the Midwife, 2017; WHO, 2016)

Studie z Ugandy poukazuje na důležitost spolupráce porodních asistentek se zdravotními týmy ve venkovských oblastech a na zajištění jejich vzdělávání v problematice malárie v těhotenství. Tyto zdravotnické týmy pak mohou poskytovat pravidelné osvěty o prevenci a rizicích malárie těhotným ženám, které se nemohou dostavit do zdravotních center. (Bbosa, Ehlers, 2017)

Mezi hlavní edukační témata v oblasti prevence patří: období a místa s vysokým rizikem infikování se (konec dešťových období, mezi soumrakem a úsvitem, venkovské oblasti, nadmořské výšky <1500 m. n. m., velké vodní plochy); možnosti chemoprofylaxe a metody zabránění kontaktu s komáry (minimalizování expozice kůže nošením oblečení s dlouhým rukávem a dlouhými nohavicemi, používání okenních a dveřních sítí a moskytiér, používání repelentů proti komárům). Těhotné ženy by měly být také poučeny o příznacích a projevech onemocnění. (Zakama, Gaw, 2019)

Mezi nejdoporučovanější metody zabránění styku s komáry patří užívání insekticidy ošetřených moskytiér fungujících na principu fyzické bariéry před potencionálně infikovanými komáry, které dané insekticidy odpuzují nebo zabíjejí. (Buserman et al., 2019) Podle studie ze subsaharské Afriky 38,8 % matek používalo moskytiéry během těhotenství. (Eijk et al., 2013) Terefe a kol., ve své studii zjistili, že 47 % těhotných žen z východní Afriky používalo moskytiéry, přičemž nejvyšší a nejnižší míra jejich používání byla v Ugandě (64,13 %) a v Zimbabwe (6,1 %). (Terefe, et al., 2023)

V souhrnné analýze bylo používání insekticidy ošetřených sítí v Africe spojeno s nižším výskytem nízké porodní hmotnosti novorozence o 23 %, abortů a úmrtí plodu o 33 %, placentární parazitémie o 23 % a byla zjištěna nižší pravděpodobnost závažné anemie matky během třetího trimestru. Avšak při analýze podskupin, které čekaly čtvrté/ páté dítě nebyl prokázán žádný vliv používání ochranných sítí na hladiny hemoglobinu. (Buserman et al., 2019) Hlavními faktory nepoužívání moskytiér těhotnými ženami jsou nízké znalosti žen o preventivních metodách malárie, nízké sociální skóre, ekonomická závislost, jejich vysoká cena nebo nedostupnost. (Terefe, et al., 2023; Eijk et al., 2013, Hill et al., 2013)

Další využívanou metodou prevence je *vnitřní reziduální postřik* stěn domácností insekticidem ke snížení expozice člověka komárům. Globální používání vnitřních reziduálních postřiků v roce 2017 kleslo a pouhé 3 % domácností využívaly tuto metodu k ochraně před malárií. Bylo prokázáno, že vnitřní reziduální postřik zlepšuje prognózu malárie v těhotenství a snižuje riziko výskytu jak periferní, tak placentární parazitémie. (Buserman et al., 2019) Avšak tato metoda vyvolává obavy o bezpečnost plodu, jelikož zbytky insekticidů byly nalezeny v mateřském mléce a prenatální expozice insekticidům může mít negativní dopad na neurologický vývoj člověka. (Berhe et al., 2023)

Prevence malárie u těhotných žen cestujících do oblastí s výskytem malárie

Těhotné ženy žijící v oblastech bez výskytu malárie nemají vytvořenou imunitu vůči malárii a cestování do oblastí s výskytem malárie tak pro ně představuje obrovské riziko manifestace závažného průběhu a komplikací spojených s malárií. (McKinney et al., 2020) Pokud si těhotná žena přeje vycestovat do endemické oblasti, WHO doporučuje, aby poskytovatelé zdravotní péče (lékař, porodní asistentka) doporučili těhotným ženám vyhnout se cestám do těchto oblastí, popřípadě cestu odložit (zejména v prvním trimestru). V případě, že se i přes tato doporučení žena rozhodne cestu absolvovat je důležité ji informovat o možných rizicích, prevenci (chemoprophylaxe, metody zabránění kontaktu s komáry, včetně používání repelentů) a příznacích onemocnění a v případě, že se u nich objeví jeden z příznaků (zejména horečka nespecifického původu), aby neprodleně vyhledaly lékařskou pomoc. (Zakama, Gaw, 2019) (McKinney et al., 2020; Zakama, Gaw, 2019)

Mezi možnosti prevence patří chemoprophylaxe a metody zabránění kontaktu s komáry, včetně používání repelentů. Doporučované a nejvíce prozkoumané repelenty v těhotenství jsou repelenty obsahující DEET (N, N–diethyl–3 methylbenzamide) s ideální koncentrací mezi 20 – 50 %. Při používání je potřeba dbát na to, aby při aplikaci nedošlo ke kontaktu se sliznicemi, oblastí obličeje (oči, rty) a vyhnout se kontaktu s citlivou, sluncem popálenou nebo jinak poškozenou pokožkou. V případě, že dojde k náhodnému orálnímu užití repelentu mohou se dostavit vedlejší účinky jako hypotenze, křeče nebo kóma. Ačkoliv byl zaznamenán placentární přenos DEET, nebyla nalezena žádná významná souvislost mezi používáním repelentů obsahujících DEET a nepříznivými účinky na ženu a plod. (McKinney et al., 2020; Zakama, Gaw, 2019)

Dalším důležitým opatřením je chemoprophylaxe. WHO doporučuje jako první volbu chemoprophylaxe u těhotných žen v oblastech s výskytem *P. falciparum meflochin* (v ČR jako Lariam). Pro ženy, které cestují do oblastí s vyšším výskytem *P. vivax* je doporučováno užívání *chlorochinu* (ČR jako Delagil) nebo *hydroxychlorochinu*. Většinou není doporučováno užívání *atovaquone/ proguanilu* (v ČR jako Malarone) nebo *doxycyklinu* (v ČR jako Deoxymykoin) během těhotenství, z důvodu nedostatečných studií o jejich účinku na plod a teratogenitě. U doxycyklinu dochází k transplacentálnímu přenosu a inhibici růstu kostí. (McKinney et al., 2020; Zakama et al., 2019) Chlorochin je kontraindikován v případě změn sítnice nebo zorného pole jakékoliv etiologie. Meflochin je kontraindikován u jedinců s anamnézou křečí nebo různých psychiatrických onemocněních (deprese, úzkosti, psychózy, schizofrenie). (Zakama, Gaw, 2019)

Diagnostika

Základem včasné diagnózy je pečlivě odebraná anamnéza a rozpoznání příznaků malárie porodní asistentkou/ lékařem v rámci prenatální péče. Příznaky malárie jsou mnohdy nespecifické a podezření na malárii se klinicky opírá o přítomnost horečky nebo o horečku v anamnéze pacientky. V oblastech s endemickým výskytem malárie by mělo být podezření na malárii pojato u každé pacientky, která má v anamnéze horečku nebo teplotu $\geq 37,5$ °C a nejeví jiné zjevné příčiny horečky. V oblastech s nízkým přenosem malárie nebo u jedinců cestujících z oblastí s výskytem malárie je před provedením diagnostického vyšetření důležité identifikovat pacienty, kteří mohli být vystaveni malárii. (WHO, 2023) V těchto případech je důležité zjistit o jakou oblast s výskytem malárie se jedná, kdy se dotyčný vrátil z dané oblasti, zda a kdy u něj začaly potíže (horečka, „flu-like“ symptomy), zda, jaká a kdy naposledy byla užívána antimalarika. Na malárii je nutné pomýšlet při jakémkoliv hořčnatém onemocnění, které se objeví do 4 týdnů od návratu z dané malarické oblasti (u *P. falciparum*) a kdykoliv později u ostatních *Plasmodium spp.*, které mohou v lidském těle přebývat několik měsíců i rok. (Nohýnková, Stejskal, 2005) Ve všech případech by důvodné podezření na malárii mělo být potvrzeno parazitologickým testem. (WHO, 2023)

Diagnostika malárie v těhotenství je vzhledem k sekvestraci zralých parazitů nebo produktů parazitů (hemozoin) v placentě obtížná. Je to dáno cirkulací parazitů v periferní krvi v nízké hustotě (nebo úplně chybí), která nekoreluje s infekcí v placentě. Z důvodu sekvestrace infikovaných erytrocytů v placentě a nízké hustotě parazitů cirkulujících v mateřské krvi jsou u těhotných žen pozorované častěji asymptomatické submikroskopické infekce. (Omer, Sulaiman, 2020) Dalším problémem při diagnostice mohou být omezené

finanční prostředky v endemických oblastech malárie pro pokročilé diagnostické metody. (Bauserman et al., 2021)

Klasickým diagnostickým nástrojem je *světelná mikroskopie*. Při světelné mikroskopii jsou pro průkaz parazitů malárie z krve připravovány 2 typy nátěrů – tenký a tlustý („tlustá kapka“). Krev se odebírá z bříška prstu, u malých dětí z ušního lalůčku nebo všeobecně z míst s hustou kapilární sítí a zhotovená kombinace tenkého a tlustého krevního nátěru se dále barví podle Giemsa–Romanowski. Na základě toho se stanovuje druh plazmodia, jeho stádium a parazitémie. V případě negativního výsledku a je-li podezření na malárii na základě klinických projevů, se vyšetření opakuje dvakrát v rozmezí 24 h. (Šíma, et al., 2022, s. 126; Zakama et al., 2020) V případě projevů odpovídajících závažné, komplikované malárii by mělo být vyšetření opakováno v 6–12hodinových intervalech. (WHO, 2023) Nevýhodami vyšetření pomocí světelného mikroskopu je potřeba laboratorního vybavení, potřeba odborné znalosti k provedení vyšetření a schopnost detekovat pouze mikroskopické infekce v periferní krvi infikovaného jedince. (Rogerson et al., 2018) Další nevýhodou tohoto vyšetření je neschopnost detekce placentárních infekcí. (Omer, Sulaiman, 2020)

Rychlé diagnostické testy (RDT) jsou výrazně snadněji proveditelné než světelná mikroskopie a jejich provedení nevyžaduje vyškolené pracovníky a vybavenou laboratoř, což je činí dostupnými i pro jedince s omezenými finančními prostředky. (Bauserman et al., 2019) RDT jsou testy detekující antigeny specifické pro parazity ve vzorku odebrané kapilární krve z prstu. Současné testy jsou založeny na detekci histidine–rich–protein–2 (HRP–2) specifického pro *P. falciparum*. Nevýhodou tohoto typu RDT je občasná falešná pozitivita z důvodu nemožnosti rozlišit nové infekce od nedávno účinně léčených infekcí, jelikož HRP–2 přetrvává v krvi 1–5 týdnů po účinné léčbě. Nevýhodou těchto testů je nízká senzitivita pro submikroskopické infekce a jejich relativní neschopnost zachytit infekci způsobenou *P. vivax*. (WHO, 2023)

Pro diagnostiku přítomnosti malarické infekce v placentě je zlatým standardem histologické vyšetření placenty, které však nelze provést během probíhajícího těhotenství. Detekce infekce placenty po porodu se provádí histologickým vyšetřením řezů placentární tkáně za účelem zjištění přítomnosti parazitů, zánětlivých změn a hemozoinu ve fibrinu nebo monocytech. Pro kategorizaci infekce placenty byl navržen klasifikační systém tzv. Bulmerova klasifikace, která byla modifikována Rogersonem a nazvána jako Rogersonova kritéria (viz kap. 2.1) (Zakama, et al., 2020)

V případě, že dojde k detekci přítomnosti parazita v krvi infikované těhotné ženy a rozpoznání nekomplikované nebo komplikované malárie (na základě kritérií definovaných v kap. 2.2) je důležité neprodlené zahájení léčby k předejití závažných komplikací pro matku a plod (Příloha 4). (RCOG, 2010)

Léčba nekomplikované malárie

Pro léčbu malárie způsobené *P. falciparum* v prvním trimestru těhotenství je doporučováno perorální podávání *chininu* (á 8 h) spolu s perorálním podáváním *klindamycinu* (á 8 h) po dobu 7 dnů nebo perorální podání *artemether – lumefantrinu* (á 12 h) po dobu 3 dnů. Při selhání léčby pomocí těchto léčiv je lékem druhé volby *kombinovaná terapie na bázi artemisinu* po dobu 3 dnů. V případě, že pacientka zvrací orální podání chininu by mělo být nahrazeno jeho i.v. podáním (10mg/ kg v 5% glukóze po dobu 4 h) po 8 h a i. v. podáním klindamycinu každých 8 h (po zlepšení stavu pacientky je i.v. podání léčiv nahrazeno perorálním). (FMH, 2017; RCOG, 2010, WHO, 2023; WHO, 2017)

Pro ostatní *Plasmodium spp.* je první volbou perorální užívání *chlorochinu* po dobu 3 dnů. V rámci prevence relapsu onemocnění v průběhu těhotenství nebo po porodu se doporučuje v těhotenství užívání chlorochinu až do porodu a v průběhu kojení jednou týdně nebo užívání *Primaquinu* po porodu po dobu dvou týdnů (použití Primaquinu je kontraindikováno v průběhu těhotenství a kojení). V druhém a třetím trimestru těhotenství je doporučena léčba *kombinovanou terapií na bázi artemisinu*, podáním minimálně šesti dávek po dobu 3 dnů nebo *chlorochinem* po dobu 3 dnů. (FMH, 2017; RCOG, 2010; WHO, 2023; WHO, 2017)

Léčba komplikované malárie

Léčba komplikované malárie je stejná pro všechny *Plasmodium spp.* a stádia těhotenství. WHO doporučuje léčbu *kombinovanou terapií na bázi artemisinu* (*artemether + lumefantrin*, *artesunate + amodiachin*, *artesunate + meflochinm*, *artesunate + sulfadoxine – pyrimethamin*, *dihydroartemisin + piperachin*) spočívající v i. v. podání iniciální dávky *artesunate* (2,4 mg/ kg) v 0 h, druhé dávky po 12 h a třetí dávky po 24 h od dávky iniciální a následně jedenkrát denně po dobu, než je pacientka schopná přejít na perorální nebo i. m. podání *kombinované terapie na bázi artemisinu* jednou denně. (FMH, 2017; RCOG, 2010, WHO, 2023; WHO, 2017)

Léčbou druhé volby je i. v. podání iniciační dávky 20 mg/ kg *chininu* v 5% glukóze po dobu 4h a následně 10 mg/ kg *chininu* v 5% glukóze po dobu 4h á 8h. Po zlepšení stavu pacienta léčba pokračuje perorálním užíváním *chininu* a *klindamycinu* á 8 h po dobu 7 dnů. Léčba *chininem* v pozdních stádiích těhotenství s sebou nese vysoké riziko hypoglykémie, kdy je nutné kontrolovat hladinu glykémie těhotné ženy á 1 h při každém podání dávky *chininu*. Po porodu je doporučeno užívání *Primaquinu* pro prevenci relapsu onemocnění. (FMH, 2017; RCOG, 2010, WHO, 2023; WHO, 2017)

Management malárie v těhotenství

Péče o těhotnou ženu s malárií by měla probíhat v rámci hospitalizace pod dohledem lékařů a za intenzivní monitorace stavu ženy (fyziologické funkce, diuréza, glykémie) a plodu. V první řadě je důležité rozlišení závažnosti malarické infekce (komplikovaná vs nekomplikovaná malárie) pomocí celkového vyšetření těhotné ženy: bledost, žloutenka, fyziologické funkce (krevní tlak, puls, tělesná teplota, vědomí), hladina hemoglobinu a trombocytů, bilirubinu a kreatininu v séru, glykémie a parazitémie. (FMH, 2017; RCOG, 2010; WHO, 2017)

V případě, že se jedná o komplikovanou malárii lze u těhotné ženy pozorovat kromě horečky, nevolností, pocení, zimnice i hyperparazitémii (<10 % infikovaných červených krvinek), poruchy vědomí (Glasgow coma scale <11), křeče (více než dvě epizody za 24 h), acidózu (hodnota bikarbonátu <15 mmol/ l a laktátu \geq 5 mmol/ l), leukocytózu (>12 000/ μ l), závažnou anemii (koncentrace hemoglobinu <7 g/ dl), hypoglykémii (<2,2 mmol/ l), poruchy funkce ledvin (hodnota urey >60 mg/ dl a kreatininu >3,0 mg/dl), žloutenku (hodnota bilirubinu >3mg/ l), plicní edém (saturace kyslíku v krvi <92 % a dechová frekvence >30 dechů/ min), výrazné krvácení (z nosu, dásní, po vpichu jehly, hemateméza, meléna) a šok (hodnota systolického tlaku <80 mmHg). (RCOG, 2010; WHO, 2023; WHO, 2017)

Těhotné ženy s komplikovanou malárií jsou obzvláště náchylné k hypoglykémii, ke vzniku plicního edému, závažné anémie, kómatu a měly by být neprodleně léčeny na jednotce intenzivní péče. Péče o těhotnou ženu spočívá ve sledování bilance tekutin (prevence dehydratace, hypovolémie, hyperhydratace), monitorování glykémie, krevního tlaku, tepové frekvence, dechové frekvence, tělesné teploty, saturace krve kyslíkem, diurézy, Glasgow coma scale a stavu plodu každé 4 hodiny. Dále je doporučována kontrola parazitémie, krevního obrazu, základního koagulačního a biochemického vyšetření krve á 24 h. V neposlední řadě je důležitý management komplikací a symptomů komplikované malárie (viz tabulka č. 1). (FMH, 2017; RCOG, 2010; WHO, 2017)

Tabulka 1 – Management komplikací komplikované malárie v těhotenství

Horečka >38 °C	Antipyretika (paracetamol), omývání houbou, zábaly
Nízká diuréza (<30 ml/ h)	Kontrola hodnot kreatininu a rehydratace i.v. podáním fyziologického nebo Ringerova roztoku. V případě nezlepšení stavu i.v. podání 40 mg furosemidu a pokračování sledování diurézy. Pokud je hodnota diurézy <30ml/ h po dobu 4 h a hodnoty kreatininu jsou vyšší než 2, 9 mg/ dl je potřeba zahájit léčbu akutního selhání ledvin.
Plicní edém	Podepřít ženu do polo–sedu a spustit nohy na zem, zahájit oxygenoterapii/ umělou plicní ventilaci. Přerušit intravenózního podávání tekutin a i.v. aplikace 40 mg furosemidu.
Křeče	Zajištění dýchacích cest, uložení ženy na bok, i. v. aplikace 10 mg diazepam. V případě, že je spolu s malárií diagnostikována i eklampsie, doporučuje se prevence dalších záchvatů křečí podáváním MgSO ₄ . Pokud je eklampsie vyloučena jako příčina křečí, doporučuje se prevence dalších záchvatů křečí aplikací 1 g fenytoinu v 50–100 ml fyziologického roztoku.
Kóma	Zajištění dýchacích cest a uložení ženy na bok a vyloučení dalších možných příčin kómatu – hypoglykémie, meningitida.
Hypoglykémie	Měření hodnoty glykémie á 4 a sledování bilance tekutin. Pokud je detekována hypoglykémie, doporučuje se i. v. aplikace 50 ml 50% glukózy následované podáním 500ml 5/10% glukózy po dobu osmi hodin
Anémie	Denní monitorace hodnoty hemoglobinu. Podání krevní transfúze v případě, že hodnota hemoglobinu klesne pod 7 g/dl a hodnota hematokritu klesne o 20 %, spolu s i. v. aplikací 20 mg furosemidu. Denní perorální suplementace železa (60 mg) a kyseliny listové (0,4 mg) po propuštění do domácí péče.
Šok	Při podezření na sepsi – vyšetření hemokultury pro potvrzení sekundární bakteriální infekce. Zahájení léčby širokospektrálními antibiotiky. Korekce hypovolémie.

Zdroj – RCOG, 2010; WHO, 2023; WHO, 2017; WHO, 2013

Po uzdravení těhotné ženy z epizody malárie je doporučována pravidelná prenatální péče až do porodu, včetně kontroly hodnot hemoglobinu, trombocytů, glykémie a růstu plodu při každé návštěvě. Důležitým bodem je informovat těhotnou ženu o riziku relapsu infekce, prokonzultovat možnosti prevence a vyšší riziko předčasného porodu. Neexistují žádné informace o přínosu prenatálního testování žen na malárii a načasování termínu porodu. (RCOG, 2010)

Vedení porodu u ženy infikované malárií

Komplikovaná malárie způsobená *P. falciparum* má za následek vysokou mateřskou mortalitu a několikanásobně zvyšuje riziko úmrtí plodu a perinatální asfyxie. Častou nerozpoznanou komplikací malárie je hypoxie plodu. Dále s sebou malárie nese spolu se subfebrilií/ hyperpyrexii riziko indukce děložních kontrakcí a předčasného porodu. Monitorování stavu plodu pomocí kardiokografu (CTG) je nedílnou součástí péče o rodící ženu s malárií. Na CTG záznamu můžeme pozorovat počínající kontrakce s tachykardií/ těžkou bradykardií plodu a pozdními deceleracemi poukazující na počínající nebo chronickou hypoxii plodu. (FMH, 2017; RCOG, 2010)

V případě komplikované malárie a hypoxie plodu je doporučována multidisciplinární konzultace stavu matky a plodu pro adekvátní management léčby a porodu. Tento multidisciplinární tým by měl zahrnovat gynekologa, pediatra/ neonatologa a infektologa. Péče o těhotnou ženu v průběhu porodu se zaměřuje na rychlou a účinnou léčbu malárie ke zmírnění negativního vlivu komplikací spojených s malárií na stav matky a plodu, na rychlé a účinné snížení horečky a na management komplikací malárie (Tabulka 1) a na úzké monitoraci stavu plodu a matky – fyziologické funkce á 2 – 3 h, srdeční frekvence plodu á 15 min, diuréza, glykémie á 4 h, krevní odběry á 24 h (krevní obraz, základní koagulační a biochemické vyšetření krve), sledování průběhu a postupu porodu, management bolesti, psychická podpora rodičky. V případě velmi vysoké parazitémie může být nutné provedení výměnné transfúze. Pokud je hodnota trombocytů $<100 \times 10^9/l$ mělo by být zváženo podání tromboprolaxe vzhledem k riziku rozvoje DIC, peripartálního a postnatálního krvácení. Samotná nekomplikovaná malárie není indikací k císařskému řezu nebo indukci porodu. Neexistují žádné přímé studie, ale v případě hypoxie plodu je indikováno zkrácení druhé doby porodní pomocí vakuumentrakce nebo forcepsu. V případě komplikované malárie záleží na posouzení stavu plodu a matky a zvážení provedení císařského řezu. Po porodu se placenta odesílá na histologické vyšetření a pupečnicková krev s krví novorozence na vyloučení kongenitální malárie. Třetí doba porodní je vedena aktivně podáním uterotonik pro snížení krvácení a

podporu zavinování dělohy. V průběhu časného poporodního období monitorujeme fyziologické funkce matky, zavinování dělohy a vaginální krvácení. Malárie není kontraindikací kojení. (FMH, 2017; Procházka et al., 2020; RCOG, 2010)

4 VÝZNAM A LIMITACE DOHLEDANÝCH POZNATKŮ

Přehledová bakalářská práce prezentuje aktuální dohledané poznatky o malárii v těhotenství, vlivu malárie na placentu, těhotnou ženu a plod a o roli porodní asistentky v péči o těhotnou ženu v oblastech s výskytem malárie. Prezentované poznatky mohou sloužit jako studijní materiál pro lékaře, porodní asistentky a další nelékařské zdravotní obory, ale také jako informační materiál pro laickou veřejnost se zájmem o toto téma. Uvedené informace mohou také poskytnout cenné poznatky těhotným ženám cestujícím do oblastí s výskytem malárie. Dále tato bakalářská práce může zvýšit povědomí ve společnosti o rizicích malárie v těhotenství a o důležitosti prevence.

Valná většina dohledaných studií byla limitována omezenou velikostí výzkumného vzorku, specifickostí pro jednu danou geografickou oblast a zaměřením se na rozdílné rizikové faktory, které mohou ovlivnit následný výsledek studií (socioekonomické a environmentální faktory, věk, parita atd.). Určitou limitací jsou také neúplné údaje z jednotlivých studií, což následně zkresluje výsledky zpracovaných systematických review a metaanalýz a také malé množství informací o péči a způsobu vedení porodu u těhotné ženy s malárií. Vzhledem k prevalenci a incidenci malárie v těhotenství, byla většina studií zaměřena na subsaharskou část Afriky a nebyly nalezeny žádné aktuální studie nebo metodický pokyn o malárii v těhotenství a péči o těhotnou ženu s malárií pocházející z České republiky. Autoři všech zmíněných studií se shodují, že je zapotřebí větší množství studií a výzkumů zkoumajících dopady a mechanismy malarické infekce, vliv malárie proběhlé v prvním trimestru těhotenství na pozdější vývoj plodu a také jakou roli hraje frekvence infikování během těhotenství na celkový výsledek těhotenství.

ZÁVĚR

Malárie zůstává celosvětovým problémem veřejného zdravotnictví se závažnými dopady na těhotnou ženu a vyvíjející se plod patřící mezi nejčastější příčiny mateřské a perinatální mortality a morbidity, kterým lze efektivním využíváním preventivních opatření snadno předejít. Práce předkládá poznatky o malárii v těhotenství, vlivu malárie na těhotnou ženu a plod a o roli porodní asistentky v péči o těhotnou ženu v oblastech s výskytem malárie.

Prvním cílem práce bylo sumarizovat aktuální poznatky o malárii v těhotenství, a vlivu malárie na placentu, těhotnou ženu a plod. V endemických oblastech subsaharské Afriky se malárie v těhotenství vyskytuje u bez mála 40 % těhotných žen. Studie se shodují, že největší riziko představuje malárie pro mladé primigravidy s nízkým socioekonomickým statutem žijící ve venkovských oblastech. Malárie zůstává obrovskou hrozbou pro těhotné ženy a vyvíjející se plod zejména kvůli schopnosti infikovaných erytrocytů sekvestrovat v placentě a vzniklé placentární infekci. Těhotné ženy jsou vystaveny největšímu riziku malárie v prvním trimestru těhotenství, který se shoduje s vývojem placenty a malarická infekce v tomto stádiu těhotenství často vede ke špatnému vývoji placenty, nevratnému poškození struktury placenty a může vést k spontánnímu potratu, intrauterinnímu úmrtí plodu, intrauterinní růstové restrikci, předčasnému porodu nebo k nízké porodní hmotnosti novorozence. Malárie dále významně zvyšuje riziko těžké anémie a riziko vzniku komplikované malárie u těhotné ženy. V průběhu porodu může dojít k vertikálnímu přenosu malárie z matky na plod. Nejnovější studie poukazují na mnohem vyšší míru prevalence kongenitální malárie, než se předpokládalo. Z důvodu nespecifických a včas nerozpoznaných příznaků je její diagnostika a léčba obtížná a je zapotřebí více studií o této problematice.

Druhým cílem bylo sumarizovat aktuální poznatky o péči o těhotnou ženu v oblastech s výskytem malárie a o managementu malárie v těhotenství. Péče porodní asistentky spočívá především v zabránění infikování těhotné ženy malárií v oblastech s možným výskytem. Jejím hlavním úkolem v rámci prenatální péče o těhotnou ženu je distribuce a preventivní podávání antimalarik, edukace těhotných žen o rizicích, příznacích a dalších metodách prevence malárie, vzdělávání komunitních zdravotních pracovníků o problematice malárie v těhotenství a rozpoznání příznaků a symptomů u potencionálně nakažených těhotných žen. V případě, že dojde k infikování těhotné ženy malárií, hlavním úkolem porodní asistentky je rychlá diagnostika, posouzení závažnosti stavu, adekvátní ošetrovatelská péče a management komplikací souvisejících s malárií jak v průběhu těhotenství, tak při porodu.

REFERENČNÍ SEZNAM

- 1) AHADZIE – SOGLIE, Asiwome, Otchere ADDAI-MENSAH, Albert ABAKA-YAWSON, Anita Mawuse SETROAME, Precious Kwablah KWADZOKPUI a James MOCKRIDGE, 2022. Prevalence and risk factors of malaria and anaemia and the impact of preventive methods among pregnant women: A case study at the Akatsi South District in Ghana. *PLOS ONE* [online]. 2022-7-25, **17**(7), 52-61 [cit. 2024-04-25]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0271211
- 2) AGUDELO, Olga, Eliana ARANGO, Amanda MAESTRE a Jaime CARMONA-FONSECA, 2013. Prevalence of gestational, placental and congenital malaria in north-west Colombia. *Malaria Journal* [online]. **12**(1) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1475-2875. Dostupné z: doi:10.1186/1475-2875-12-341
- 3) AKINNAWO, Ayodele, Kaali SEYRAM, Ellen Boamah KAALI, Samuel HARRISON, David DOSOO, Matthew CAIRNS a Kwaku Poku ASANTE, 2022. Assessing the relationship between gravidity and placental malaria among pregnant women in a high transmission area in Ghana. *Malaria Journal* [online]. **21**(1) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1475-2875. Dostupné z: doi:10.1186/s12936-022-04252-0
- 4) BAKKEN, Line a Per Ole IVERSEN, 2021. The impact of malaria during pregnancy on low birth weight in East-Africa: a topical review. *Malaria Journal* [online]. **20** [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1186/s12936-021-03883-z
- 5) BARDAJÍ, Azucena, Flor Ernestina MARTÍNEZ-ESPINOSA, Myriam ARÉVALO-HERRERA, et al., 2017. Burden and impact of Plasmodium vivax in pregnancy: A multi-centre prospective observational study. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [online]. 2017-6-12, **11**(6) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1935-2735. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0005606
- 6) BAUSERMAN, Melissa, Andrea L. CONROY, Krysten NORTH, Jackie PATTERSON, Carl BOSE a Steve MESHNICK, 2019. An overview of malaria in pregnancy. *Seminars in Perinatology* [online]. **43**(5), 282-290 [cit. 2024-04-12]. ISSN 01460005. Dostupné z: doi: 10.1053/j.semperi.2019.03.018
- 7) BBOSA, Richard Serunkuma a Valerie Janet EHLERS, 2017. Midwives' provision of antimalaria services to pregnant women in Uganda. *Midwifery* [online]. **47**, 36-42 [cit. 2024-04-25]. ISSN 02666138. Dostupné z: doi:10.1016/j.midw.2017.02.006

- 8) BERHE, Anne D., Justin Y. A. DORITCHAMOU a Patrick E. DUFFY, 2023. Malaria in pregnancy: adverse pregnancy outcomes and the future of prevention. *Frontiers in Tropical Diseases* [online]. 2023-8-14, **4** [cit. 2024-04-20]. ISSN 2673-7515. Dostupné z: doi:10.3389/fitd.2023.1229735
- 9) BOEUF, Philippe, Elizabeth H. ATKEN, Upeksha CHANDRASIRI, C. L. L. CHUA, et al., 2013. Plasmodium falciparum malaria elicits inflammatory responses that dysregulate placental amino acid transport. *PLOS pathogens* [online]. **9**(2) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1371/journal.ppat.1003153
- 10) BOJTOR, Edward C. a Henk D.F.H. SCHALLIG, 2010. *Molecular interactions in the placenta during malaria infection* [online]. **152**(2), 126-132 [cit. 2024-04-20]. ISSN 03012115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2010.05.013
- 11) CLARK, Robert L., 2019. Genesis of placental sequestration in malaria and possible targets for drugs for placental malaria. *Birth Defects Research* [online]. **111**(10) [cit. 2024-04-19]. Dostupné z: 10.1002/bdr2.1496
- 12) CONROY, A. L., K. L. SILVER, K. ZHONG, et al., 2013. Complement Activation and the Resulting Placental Vascular Insufficiency Drives Fetal Growth Restriction Associated with Placental Malaria. *Cell Host & Microbe* [online]. **13**(2) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1016/j.chom.2013.01.010
- 13) DEROOST, Katrien, Thao-Thy PHAM, Ghislain OPDENAKKER, Philippe E. VAN DEN STEEN a Christian VAN OOIJ, 2016. The immunological balance between host and parasite in malaria. *FEMS Microbiology Reviews* [online]. 2016-03-01, **40**(2), 208-257 [cit. 2024-04-20]. ISSN 1574-6976. Dostupné z: doi:10.1093/femsre/fuv046
- 14) DESAI, Meghna, Jenny HILL, Silke FERNANDES, et al., 2018. Prevention of malaria in pregnancy. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. **18**(4), e119-e132 [cit. 2024-04-20]. ISSN 14733099. Dostupné z: doi:10.1016/S1473-3099(18)30064-1
- 15) DIANI, Erica, Davide GIBELLINI a Pier PAOLO PICCALUGA, 2023. Introductory Chapter: Malaria in 2022 – Promises and Unmet Needs. *Malaria – Recent Advances and New Perspectives* [online]. IntechOpen, 2023-4-5 [cit. 2024-04-20]. Infectious Diseases. ISBN 978-1-80356-791-4. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.109328
- 16) DORITCHAMOU, Justin Y. A., Richard A. AKUFFO, Azizath MOUSSILIOU, Adrian J. F. LUTY, Achille MASSOUGBODJI, Philippe DELORON, Nicaise G. TUIKUE NDAM a Stephen John ROGERSON, 2018. Submicroscopic placental infection by non-falciparum Plasmodium spp. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [online]. 2018-2-12, **12**(2) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1935-2735. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0006279

- 17) EISELE, Thomas P, David A LARSEN, Philip A ANGLEWICZ, Joseph KEATING, Josh YUKICH, Adam BENNETT, Paul HUTCHINSON a Richard W STEKETEE, 2012. Malaria prevention in pregnancy, birthweight, and neonatal mortality: a meta-analysis of 32 national cross-sectional datasets in Africa. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. **12**(12), 942-949 [cit. 2024-04-20]. ISSN 14733099. Dostupné z: doi:10.1016/S1473-3099(12)70222-0
- 18) FMH, 2017. *Sudan Malaria Diagnosis and Treatment Protocol 2017*. [cit. 2024-04-20]. Dostupné z <https://www.who.int/malaria/publications/country-reports/sudan-malaria-diagnosis-treatment-protocol-2017/en/>
- 19) FRIED, M. a P. E. DUFFY, 2017. Malaria during Pregnancy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. [online]. **7**(6) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1101/cshperspect.a025551
- 20) GAMBLE, Carrol L, John Paul EKWARU a Feiko O TER KUILE, 2007. Insecticide-treated nets for preventing malaria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. [cit. 2024-04-20]. ISSN 14651858. Dostupné z: doi: 10.1002/14651858.CD003755.pub2
- 21) GAOUSSOU, Santara, Oumar ATTAHER, Bruce SWIHART, et al., 2022. Pregnancy outcomes in a malaria-exposed Malian cohort of women of child-bearing age. *Frontiers in Medicine* [online]. 2022-12-8, **9** [cit. 2024-04-20]. ISSN 2296-858X. Dostupné z: doi:10.3389/fmed.2022.1061538
- 22) GARRISON, Amanda, Michael J BOIVIN, Nadine FIÉVET, Roméo ZOUMENOU, Jules M ALAO, Achille MASSOUGBODJI, Michel COT a Florence BODEAU-LIVINEC, 2022. The Effects of Malaria in Pregnancy on Neurocognitive Development in Children at 1 and 6 Years of Age in Benin: A Prospective Mother–Child Cohort. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 2022-03-01, **74**(5), 766-775 [cit. 2024-04-20]. ISSN 1058-4838. Dostupné z: doi:10.1093/cid/ciab569
- 23) GORE – LANGTON, Georgia R., Jorge CANO et al., 2022. Global estimates of pregnancies at risk of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax infection in 2020 and changes in risk patterns since 2000. *PLOS Global Public Health* [online]. **2**(11) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1371/journal.pgph.0001061
- 24) GOYAL, K., A. SEHGAL, Ch. S. GAUTAM a R. SEHGAL, 2016. Malaria in Pregnancy. In: RODRIGUEZ – MORALES, Alfonso J., ed. *Current Topics in Malaria* [online]. [cit. 2024-04-20]. ISBN 978-953-51-4144-0. Dostupné z: 10.5772/66342
- 25) GOTO, Eita, 2021. Effects of prenatal oral l-arginine on birth outcomes: a meta-analysis. *Scientific Reports* [online]. **11**(1) [cit. 2024-04-25]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-021-02182-6

- 26) GUENEUC, Alexandra, Philippe DELORON a Gwladys I. BERTIN, 2017. Usefulness of a biomarker to identify placental dysfunction in the context of malaria. *Malaria Journal* [online]. **16**(1) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1475-2875. Dostupné z: doi:10.1186/s12936-016-1664-0
- 27) HÁJEK, Z., E. ČECH, K. MARŠÁL a et al., 2014. *Porodnictví*. 3. Grada. ISBN 978-80-247-4529-9.
- 28) HARRINGTON, Whitney E., Kerryn A. MOORE, Aung Myat MIN, et al., 2021. Falciparum but not vivax malaria increases the risk of hypertensive disorders of pregnancy in women followed prospectively from the first trimester. *BMC Medicine* [online]. **19**(1), 1-7 [cit. 2024-04-25]. ISSN 1741-7015. Dostupné z: doi:10.1186/s12916-021-01960-3
- 29) HELMS, Gesa, Anil K. DASANNA, Ulrich S. SCHWARZ a Michael LANZER, 2016. Modeling cytoadhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes and leukocytes—common principles and distinctive features. *FEBS Letters* [online]. **590**(13) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1002/1873-3468.12142
- 30) HUYNH, B.-T., G. COTTRELL, M. COT a V. BRIAND, 2015. Burden of Malaria in Early Pregnancy: A Neglected Problem? *Clinical Infectious Diseases* [online]. 2015-01-23, **60**(4), 598-604 [cit. 2024-04-20]. ISSN 1058-4838. Dostupné z: doi:10.1093/cid/ciu848
- 31) CHANDRASHEKHAR, Vallesha N., Kishore PUNNATH et al., 2022. Impact of oxidative stress in response to malarial infection during pregnancy: Complications, histological changes, and pregnancy outcomes. *Tropical Parasitology* [online]. **12**(1) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.4103/tp.TP_18_20
- 32) CHANDRASIRI, U. P., C. L. L. CHUA, A. J. UMBERS, E. CHALULUKA, J. D. GLAZIER, S. J. ROGERSON a P. BOEUF, 2014. Insight into the pathogenesis of fetal growth restriction in placental malaria: decreased placental glucose transporter isoform 1 expression. *The Journal of Infectious Diseases* [online]. **209**(10) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1093/infdis/jit803
- 33) CHUA, C. L. L., KHOO S. K. M., ONG J. L. E., G. K. RAMIREDDI, T. W. YEO a A. TEO, 2021. Malaria in Pregnancy: From Placental Infection to Its Abnormal Development and Damage. *Frontiers in microbiology* [online]. **12**, [cit. 2022-04-12]. Dostupné z: 10.3389/fmicb.2021.777343
- 34) CHUA, C. L. L., W. HASANG, S. J. ROGERSON a A. TEO, 2021. Poor Birth Outcomes in Malaria in Pregnancy: Recent Insights Into Mechanisms and Prevention Approaches. *Frontiers in immunology* [online]. **12** [cit. 2024-04-12]. Dostupné z: 10.3389/fimmu.2021.621382

- 35) KAKURU, A., 2021. *Impact of malaria in pregnancy and intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy on the risk of malaria in infants* [online]. London [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.17037/PUBS.04659988. Disertace. London School of Hygiene & Tropical Medicine.
- 36) KIDIMA, Winifrida B., 2015. Syncytiotrophoblast Functions and Fetal Growth Restriction during Placental Malaria: Updates and Implication for Future Interventions. *BioMed Research International* [online]. **2015**, 1-9 [cit. 2024-04-20]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2015/451735
- 37) KWIZERA, Alfred, Diomede NTASUMUMUYANGE, Maria SMALL, Stephen RULISA, Alexandra N. MOSCOVITZ, Urania MAGRIPLES a Luzia Helena CARVALHO, 2021. Assessment of perinatal outcomes of pregnant women with severe versus simple malaria. *PLOS ONE* [online]. 2021-2-19, **16**(2) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0247053
- 38) LIMENIH, Asmamaw, Woynshet GELAYE, Getaneh ALEMU a Praveen BHARTI, 2021. Prevalence of Malaria and Associated Factors among Delivering Mothers in Northwest Ethiopia. *BioMed Research International* [online]. **2021**, 1-7 [cit. 2024-04-25]. ISSN 2314-6141. Dostupné z: doi:10.1155/2021/2754407
- 39) MAIER, Alexander G., Kai MATUSCHEWSKI, Meng ZHANG a Melanie RUG, 2019. Plasmodium falciparum. *Trends in parasitology* [online]. **35**(6) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1016/j.pt.2018.11.010
- 40) MCDONALD, Chloe R, L. S. CAHILL a et al., 2018. Malaria in pregnancy alters l-arginine bioavailability and placental vascular development. *Science Translation Medicine* [online]. **10**(431) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1126/scitranslmed.aan6007
- 41) MCGREADY, R, SJ LEE, J WILADPHAINGERN, et al., 2012. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. **12**(5), 388-396 [cit. 2024-04-20]. ISSN 14733099. Dostupné z: doi:10.1016/S1473-3099(11)70339-5
- 42) MCKINNEY, Kimberly L, Henry M WU, Kathrine R TAN a Julie R GUTMAN, 2020. Malaria in the Pregnant Traveler. *Journal of Travel Medicine* [online]. 2020-05-18, **27**(4) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1195-1982. Dostupné z: doi:10.1093/jtm/taaa074
- 43) MENS, Petra F., Edward C. BOJTOR a Henk D.F.H. SCHALLIG, 2010. Molecular interactions in the placenta during malaria infection: a meta-analysis. *Scientific Reports* [online]. **152**(2), 126-132 [cit. 2024-04-25]. ISSN 03012115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2010.05.013

- 44) MOORE, Kerry A, Julie A SIMPSON, Moo Kho PAW, et al., 2016. Safety of artemisinins in first trimester of prospectively followed pregnancies: an observational study. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. **16**(5), 576-583 [cit. 2024-04-20]. ISSN 14733099. Dostupné z: doi:10.1016/S1473-3099(15)00547-2
- 45) MOORE, Kerry A., et al, 2017. Quantification of the association between malaria in pregnancy and stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* [online]. **11**(5) [cit. 2024-04-19]. Dostupné z: 10.1016/S2214-109X(17)30340-6
- 46) MOXON, Christopher A., Matthew P. GIBBINS, Dagmara MCGUINNESS, Danny A. MILNER a Matthias MARTI, 2020. New Insights into Malaria Pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* [online]. 2020-01-24, **15**(1), 315-343 [cit. 2024-04-20]. ISSN 1553-4006. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032640
- 47) MOYA – ALVAREZ, Violeta, R. ABELLANA a M. COT, 2014. Pregnancy-associated malaria and malaria in infants: an old problem with present consequences. *Malaria Journal* [online]. **13** [cit. 2024-04-19]. Dostupné z: 10.1186/1475-2875-13-271
- 48) NAMUSOKE, Fatuma, Niloofar RASTI, Fred KIRONDE, Mats WAHLGREN a Florence MIREMBE, 2010. Malaria Burden in Pregnancy at Mulago National Referral Hospital in Kampala, Uganda. *Malaria Research and Treatment* [online]. 2010-11-07, **2010**, 1-10 [cit. 2024-04-20]. ISSN 2044-4362. Dostupné z: doi:10.4061/2010/913857
- 49) NAHEDA, Ansari, Sana AQEEL, Khadija KHAN, Wajihullah KHAN a Tamkin KHAN, 2022. Immunohistopathological changes in the placenta of malaria-infected women in unstable transmission setting of Aligarh: a meta-analysis. *Placenta* [online]. **127**(2), 52-61 [cit. 2024-04-25]. ISSN 01434004. Dostupné z: doi:10.1016/j.placenta.2022.07.017
- 50) NGAI, Michelle, A. M. WECKMAN a Clara ERICE, et al., 2020. Malaria in Pregnancy and Adverse Birth Outcomes: New Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Trends in parasitology* [online]. **36**(2) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.12.005>
- 51) NKWABONG, Elie, Diane N. MAYANE, Esther MEKA a Felix ESSIBEN, 2020. Malaria in the third trimester and maternal-perinatal outcome. *Gynaecology & Obstetrics* [online]. **151**(1) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: doi.org/10.1002/ijgo.13261
- 52) NOHÝNKOVÁ, Eva a František STEJSKAL, 2005. Malárie. *Interní medicína pro praxi* [online]. **7**(5) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: https://internimedicina.cz/artkey/int-200505-0008_MALARIE.php?l=en

- 53) NUZULA, Firdausi, Setyo Sri RAHARDJO a Bhisma MURTI, 2020. Meta-Analysis the Effect of Malaria Infection on Anemia in Pregnant Women. *Journal of Epidemiology and Public Health* [online]. **5**(4) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.26911/jepublichealth.2020.05.04.- 11
- 54) OBASE, Bekindaka Ngemani, Jude Daiga BIGOGA a Dickson Shey NSAGHA, 2023. Malaria and HIV Co-Infection among Pregnant Women in Africa: Prevalence, Effect on Immunity and Clinical Management: Review. *International Journal of Translational Medicine* [online]. **3**(2), 187-202 [cit. 2024-04-20]. ISSN 2673-8937. Dostupné z: doi:10.3390/ijtm3020014
- 55) OKIRING, Jaffer, Peter OLWOCH, Abel KAKURU, et al., 2019. Household and maternal risk factors for malaria in pregnancy in a highly endemic area of Uganda: a prospective cohort study. *Malaria Journal* [online]. **18**(1) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1475-2875. Dostupné z: doi:10.1186/s12936-019-2779-x
- 56) OLALEYE, Atinuke, Babasola O. OKUSANYA, Olabisi ODUWOLE, Ekpereonne ESU a Martin MEREMIKWU, 2019. A systematic review and meta-analysis of dihydroartemisinin-piperazine versus sulphadoxine-pyrimethamine for malaria prevention in pregnancy. *International journal of gynaecology & obstetrics* [online]. **146**(1), 43-55 [cit. 2024-04-20]. ISSN 0020-7292. Dostupné z: doi:10.1002/ijgo.12835
- 57) OMER, S., FRANCO-JARAVA, C., NOURELDIEN, A. *et al.* Impact of placental malaria on maternal, placental and fetal cord responses and its role in pregnancy outcomes in women from Blue Nile State, Sudan. *Malar J* **20**, 35 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03580-x>
- 58) OMER, Saima A. a SULAIMAN, Suad M. The Placenta and Plasmodium Infections: a Case Study from Blue Nile State, Sudan. Online. *Current Tropical Medicine Reports*. 2020, roč. 7. Dostupné z: [10.1007/s40475-020-00214-1](https://doi.org/10.1007/s40475-020-00214-1). [cit. 2024-04-19].
- 59) OMER, Samia A., Hagir E. IDRESS, Ishag ADAM, Mutasim ABDELRAHIM, Ali N. NOURELDEIN, Abdelrahim M. ABDELRAZIG, Mohammed O. ELHASSAN a Suad M. SULAIMAN, 2017. Placental malaria and its effect on pregnancy outcomes in Sudanese women from Blue Nile State. *Malaria Journal* [online]. **16**(1) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1475-2875. Dostupné z: doi:10.1186/s12936-017-2028-0
- 60) OTULI, Noël Labama, Jean-Didier Bosenge NGUMA, Maindo A. MIKE-ANTOINE, Antoine Modia O'YANDJO, Gedeon Katenga BOSUNGA, Joris Losimba LIKWELA a Jean-Pascal Manga OKENGE, 2018. Prevalence of Gestational Malaria in Kisangani, Democratic Republic of Congo. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. **08**(10), 854-866 [cit. 2024-04-20]. ISSN 2160-8792. Dostupné z: doi:10.4236/ojog.2018.810089

- 61) PEREIRA, Marina Ayres, et al, 2016. Placental Sequestration of Plasmodium falciparum Malaria Parasites Is Mediated by the Interaction Between VAR2CSA and Chondroitin Sulfate A on Syndecan-1. *Plos pathogens* [online]. **12**(8) [cit. 2024-04-19]. Dostupné z: 10.1371/journal.ppat.1005831
- 62) PETRIK, V., E. HRNČÍŘ, 2011. Onemocnění malárií uznané jako nemoc z povolání. *Pracovní lékařství* [online]. **63**(1), 34-37 [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/pracovni-lekarstvi/2011-1/onemocneni-malarii-uznane-jako-nemoc-z-povolani-35269/download?hl=cs>
- 63) PICCALUGA, Paolo Pier a Wanyonyi IGNATIUS, 2023. Pathology of Malaria. *Malaria – Recent Advances and New Perspectives* [online]. IntechOpen, 2023-4-5 [cit. 2024-04-20]. Infectious Diseases. ISBN 978-1-80356-791-4. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.110579
- 64) PROCHÁZKA, M. a kol. 2020. Porodní asistence. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-618-4.
- 65) RCOG, 2010. *The diagnosis and treatment of malaria in pregnancy Green-top Guideline No. 54b*. [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: https://www.rcog.org.uk/media/rfrerkjz/gtg_54b.pdf
- 66) REDDY, Valentina, Daniel J. WEISS, Jennifer ROZIER, Feiko O ter KUILE a Stephanie DELICOUR, 2023. Global estimates of the number of pregnancies at risk of malaria from 2007 to 2020: a demographic study. *Lancet Global Health* [online]. **11**(1) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1016/S2214-109X(22)00431-4
- 67) REGASA, Misganu, Tesfaye SHIBIRU, Temesgen TILAHUN, Gedefa BAYISA a Gemechis NEGARI, 2024. Congenital Malaria in a 20-Day-Old Neonate: A Case Report and Literature Review. *Research and Reports in Neonatology* [online]. **14**, 39-42 [cit. 2024-04-20]. ISSN 1179-9935. Dostupné z: doi:10.2147/RRN.S452965
- 68) ROMANI, Lorenza, Stefania PANE, Carlo SEVERINI, et al., 2018. Challenging diagnosis of congenital malaria in non-endemic areas. *Malaria Journal* [online]. **17**(1) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1475-2875. Dostupné z: doi:10.1186/s12936-018-2614-9
- 69) RUZIENDAAL, 2017. *Malaria in pregnancy: In search of tools for improved prevention* [online], Amsterdam [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: https://pure.uva.nl/ws/files/17793469/Thesis_complete_.pdf. Disertace. Universiteit van Amsterdam.
- 70) SAITO, Makoto, Aung Pyae PHYO, Cindy CHU, et al., 2023. Severe falciparum malaria in pregnancy in Southeast Asia: a multi-centre retrospective cohort study. *BMC Medicine* [online]. **21**(1) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1741-7015. Dostupné z: doi:10.1186/s12916-023-02991-8

- 71) SAITO, Makoto, Valérie BRIAND, Aung Myat MIN a Rose MCGREADY, 2020. Deleterious effects of malaria in pregnancy on the developing fetus: a review on prevention and treatment with antimalarial drugs. *The Lancet. Child & adolescent health* [online]. **4**(10), 761-774 [cit. 2024-04-20]. ISSN 23524642. Dostupné z: doi:10.1016/S2352-4642(20)30099-7
- 72) SÁNCHEZ, K. R. a L. M. SPENCER, 2022. Pregnancy-associated malaria: Effects of cytokine and chemokine expression. *Travel Medicine and Infectious Disease* [online]. **47** [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1016/j.tmaid.2022.102282
- 73) SAXENA, R., A. BHATIA, K. MIDHA, M. DEBNATH a P. KAUR, 2017. Malaria: A Cause of Anemia and Its Effect on Pregnancy. *World Journal of Anemia* [online]. **1**(2) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.5005/jp-journals-10065-0012
- 74) SEITZ, Johanna, D. M. MORALES-PRIETO, R. R. FAVARO, H. SCHNEIDER a U. R. MARKERT, 2019. Molecular Principles of Intrauterine Growth Restriction in Plasmodium Falciparum Infection. *Frontiers in Endocrinology* [online]. **10** [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.3389/fendo.2019.00098
- 75) SHARMA, L. a G. SHUKLA, 2017. Placental Malaria: A New Insight into the Pathophysiology. *Frontiers in Medicine* [online]. **4**(117) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.3389/fmed.2017.00117
- 76) SINGH, P. P., S. BHANDARI, R. K. SHARMA, N. SINGH a P. K. BHARTI, 2020. Association of Angiopoietin Dysregulation in Placental Malaria with Adverse Birth Outcomes. *Disease markers*. [online]. [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1155/2020/6163487
- 77) SMITH, Joseph D., Alexandra ROWE, Matthew K. HIGGINS a Thomas LAVSTSEN, 2013. Malaria's deadly grip: cytoadhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Cellular Microbiology* [online]. **15**(12) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1111/cmi.12183
- 78) SSENTONGO, Paddy, Djibril M. BA, Anna E. SSENTONGO, Jessica E. ERICSON, Ming WANG, Duanping LIAO a Vernon M. CHINCHILLI, 2020. Associations of malaria, HIV, and coinfection, with anemia in pregnancy in sub-Saharan Africa: a population-based cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth* [online]. **20**(1) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1471-2393. Dostupné z: doi:10.1186/s12884-020-03064-x
- 79) STANISIC, Danielle I., Kerry A. MOORE, Francesca BAIWOG, et al., 2015. Risk factors for malaria and adverse birth outcomes in a prospective cohort of pregnant women resident in a high malaria transmission area of Papua New Guinea. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. 2015-05-01, **109**(5), 313-324 [cit. 2024-04-20]. ISSN 1878-3503. Dostupné z: doi:10.1093/trstmh/trv019

- 80) *Supporting Midwives to Prevent Malaria on International Day of the Midwife*, 2017. In: *Tropical Health Matters* [online]. [cit. 2024-04-25]. Dostupné z: <http://malariamatters.org/supporting-midwives-to-prevent-malaria-on-international-day-of-the-midwife/>
- 81) ŠÍMA, Petr, Vanda BOŠTÍKOVÁ a Lucie SIRÁKOVÁ, 2022. Malárie, její původci, diagnostika, léčba a možnosti vakcinace. *Vakcinologie* [online]. **16**(3), 126 [cit. 2024-04-19]. Dostupné z: <https://vyvoj.vakcinace.eu/storage/magazines/JagqIYmse6Ap8wTual20hWwNiR3P9yPinjDc6QII.pdf>
- 82) TAHIROU, I., M. O. ZARA, M. L. MOUSTAPHA, et al., 2020. Congenital Malaria and Its Associated Factors at Issaka Gazobi Maternity of Niamey in Niger. *International Journal of Pediatrics* [online]. 2020-10-17, **2020**, 1-6 [cit. 2024-04-20]. ISSN 1687-9759. Dostupné z: doi:10.1155/2020/7802560
- 83) TAKEM, Ebako Ndip a Umberto D'ALESSANDRO, 2013. MALARIA IN PREGNANCY. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* [online]. 2013-01-01, **5**(1) [cit. 2024-04-20]. ISSN 2035-3006. Dostupné z: doi:10.4084/mjhid.2013.010
- 84) TEREFE, Bewuketu, Adane HABTIE a Bogale CHEKOLE, 2023. Insecticide-treated net utilization and associated factors among pregnant women in East Africa: evidence from the recent national demographic and health surveys, 2011–2022. *Malaria Journal* [online]. **22**(1) [cit. 2024-04-20]. ISSN 1475-2875. Dostupné z: doi:10.1186/s12936-023-04779-w
- 85) THOMPSON, J. M., S. M. Eick, MENS et al., 2020. Relationship Between Pregnancy-Associated Malaria and Adverse Pregnancy Outcomes: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Tropical Pediatrics* [online]. **66**(3) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1093/tropej/fmz068
- 86) TOMLINSON, Alice, Jean-Philippe SEMBLAT, Benoit GAMAIN a Arnaud CHÊNE, 2021. VAR2CSA-Mediated Host Defense Evasion of Plasmodium falciparum Infected Erythrocytes in Placental Malaria. *Frontiers Immunology* [online]. **11** [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.3389/fimmu.2020.624126

- 87) TRAORÉ/COULIBALY, Maminata, Umberto D'ALESSANDRO, Henk D. F. H. SCHALLIG, Petra F. MENS, Johanna H. KATTENBERG, Christian M. TAHITA, Inge A. J. VERSTEEG a Halidou TINTO, 2012. Evaluation of Antigen Detection Tests, Microscopy, and Polymerase Chain Reaction for Diagnosis of Malaria in Peripheral Blood in Asymptomatic Pregnant Women in Nanoro, Burkina Faso. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. 2012-08-01, **87**(2), 251-256 [cit. 2024-04-20]. ISSN 0002-9637. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.2012.12-0125
- 88) UMBERS, A. J., D. I. STANISIC, M. OME, et al., 2013. Does Malaria Affect Placental Development? Evidence from In Vitro Models. *PLOS ONE* [online]. **8**(1) [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: 10.1371/journal.pone.0055269
- 89) VAN EIJK, Anna Maria, Kasia STEPNIIEWSKA, Jenny HILL, et al., 2023. Prevalence of and risk factors for microscopic and submicroscopic malaria infections in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* [online]. **11**(7) [cit. 2024-04-20]. ISSN 2214109X. Dostupné z: doi:10.1016/S2214-109X(23)00194-8
- 90) WHO, 2013. *Management of severe malaria: a practical handbook*. [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/content/22/1/pdfs/v22-n1.pdf>
- 91) WHO, 2016. *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*. [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-1
- 92) WHO, 2017. *Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors*. [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255760>
- 93) WHO, 2017. *Meeting report of the WHO Evidence Review Group on Malaria in Pregnancy*. Dostupné také z: <https://www.who.int/publications/m/item/meeting-report-of-the-evidence-review-group-on-malaria-in-pregnancy>
- 94) WHO, 2023. *WHO Guidelines for malaria*. [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: <https://www.who.int/malaria/guidelines/treatment/2023/en/>
- 95) WHO, 2023. *World malaria report 2023* [online], 2023. Geneva: World Health Organization [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086173>
- 96) WHO, 2023. *WHO Guidelines for malaria* [online]. [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>
- 97) ZAKAMA, Arthurine K. a Stephanie L. GAW, 2019. Malaria in Pregnancy: What the Obstetric Provider in Non endemic Areas Needs to Know: What the Obstetric Provider in Nonendemic Areas Needs to Know. *Obstetrical & gynecological survey* [online]. **74**(9), 546-556 [cit. 2024-04-20]. ISSN 1533-9866. Dostupné z: doi:10.1097/OGX.0000000000000704

98) ZAKAMA, Arthurine K., Nida OZARSLAN a Stephanie L. GAW, 2020. Placental Malaria. *Current Tropical Medicine Reports* [online]. 7(4), [cit. 2024-04-12]. Dostupné z: 10.1007/s40475-020-00213-2

SEZNAM ZKRATEK

CSA	chondroitin sulfát A
CTG	kardiotogogram
DEET	diethyltoluamin
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulace
HIV	human imunodeficiency virus, virus lidské imunodeficiency
HRP – 2	histidine – rich protein 2
i. m.	intramuskulárně
i. v.	intravenózně
IFN	interferon
IGF	insuline – like – growth factor
IL	interleukin
IUGR	intrauterine growth restriction, intrauterinní růstová restrikce
LBW	low birth weight, nízká porodní hmotnost
NK	natural killers cells, přirození zabíječi
NO	oxid dusnatý
P. falciparum	Plasmodium falciparum
P. vivax	Plasmodium vivax
PfEMP – 1	plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein – 1
RDTs	rapid diagnostic tests, rychlé diagnostické testy
RNA	ribonukleová kyselina
spp.	species, různé druhy
TGF	transforming growth factor, transformující růstový faktor
Th0	naivní T – lymfocyty
Th1	prozánětlivé T – lymfocyty
Th2	protizánětlivé T – lymfocyty
TNF	tumor necrosis factor, tumor nekrotizující faktor
VAR2CSA	pro těhotenství specifická varianta PfEMP–1 vážící se na CSA v intervillózním prostoru placenty
WHO	World health organization, Světová zdravotnická organizace

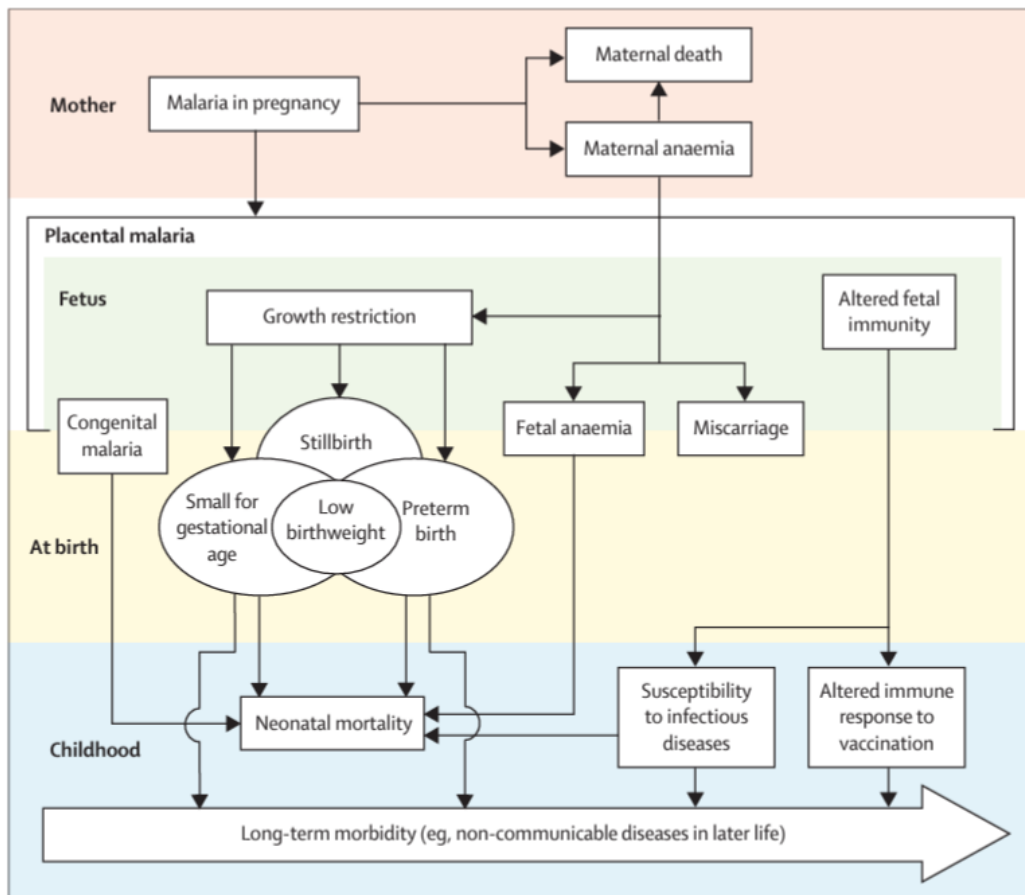
SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 – Management komplikací komplikované malárie v těhotenství	30
---	----

SEZNAM PŘÍLOH

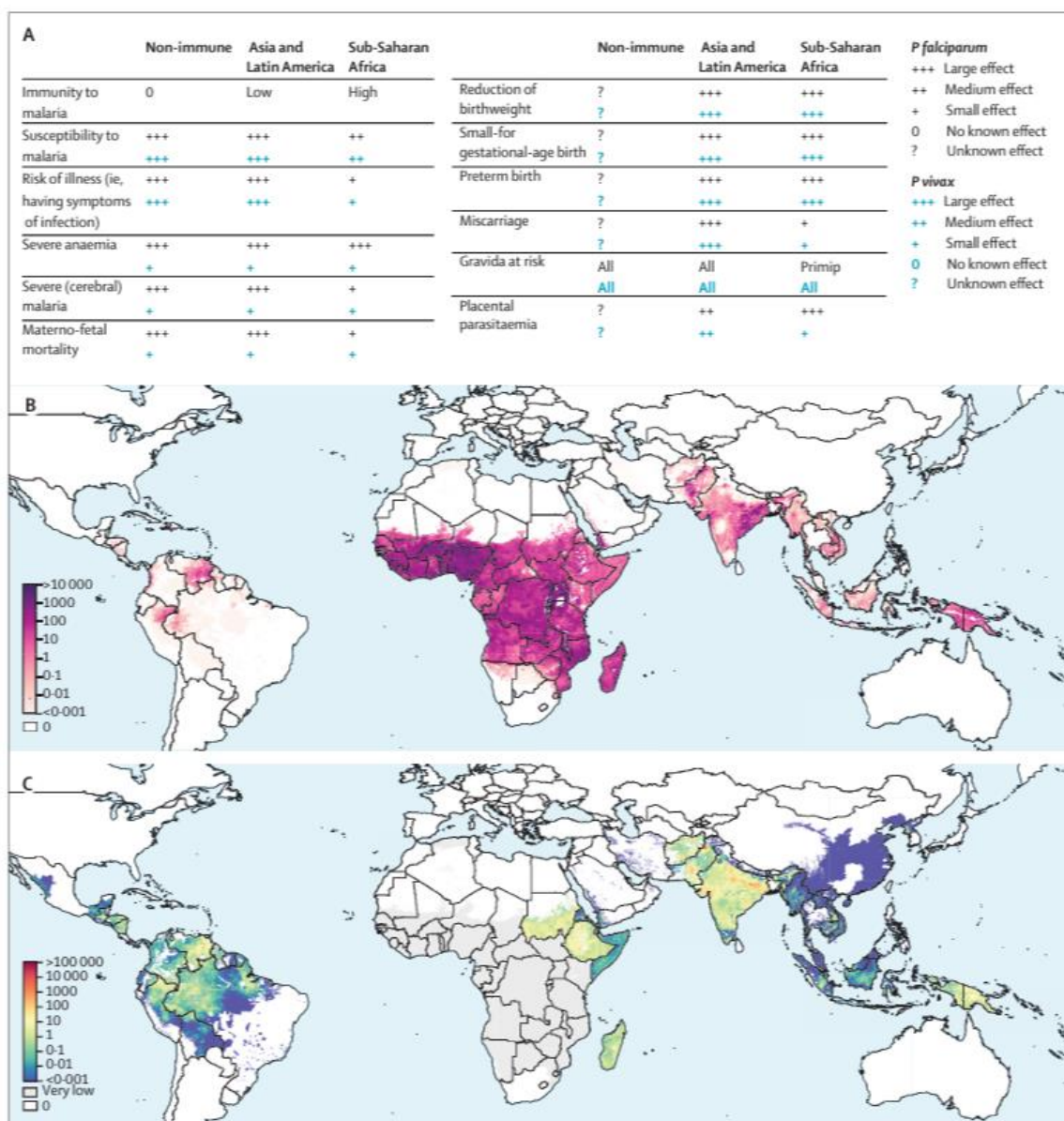
Příloha 1 – Vliv malárie v těhotenství na těhotnou ženu, plod a dítě	49
Příloha 2 – Rozdíly vlivu malárie v těhotenství podle místa výskytu a intenzity přenosu	50
Příloha 3 – Zvýšené hodnoty cytokinů, jejich funkce během placentární malárie a vliv na těhotenství	51
Příloha 4 – Diagnostika, posouzení a léčba malárie v těhotenství	52

Příloha 1 – Vliv malárie v těhotenství na těhotnou ženu, plod a dítě



Zdroj – Saito et al., 2020

Příloha 2 – Rozdíly vlivu malárie v těhotenství podle místa výskytu a intenzity přenosu



A) Rozdílný vliv *P. falciparum* a *P. vivax* podle místa výskytu na těhotnou ženu a plod. (B) Případy malárie způsobené *P. falciparum* v roce 2017. (C) Případy malárie způsobené *P. vivax* v roce 2017.

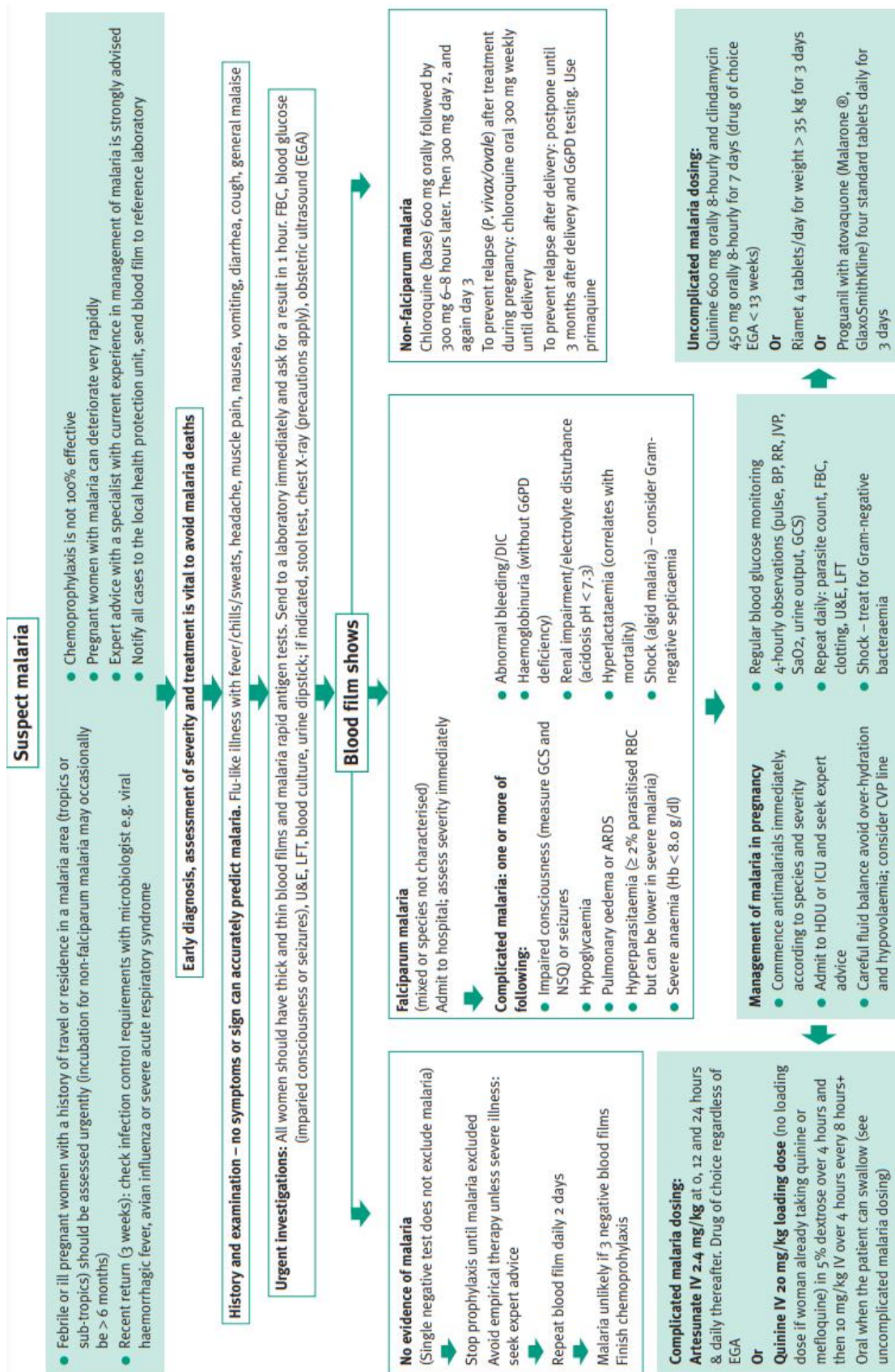
Zdroj – Saito et al., 2020

Příloha 3 – Zvýšené hodnoty cytokinů, jejich funkce během placentární malárie a vliv na těhotenství

Cytokiny	Funkce během placentární malárie	Výsledek těhotenství
↑ <i>IFN-γ</i>	Zvýšení fagocytární aktivity makrofágů Poškození trofoblastů Indukce děložních kontrakcí Aktivace NK buněk	Abort
↑ <i>TNF-α</i>	Zvýšení fagocytární aktivity makrofágů Tvorba oxidu dusného (NO) Indukce exprese tkáňového faktoru ↓Feto–maternálního přenosu živin Podněcuje produkci prostaglandinů Aktivace NK buněk Oxidační stres na membráně erytrocytů Suprese erythropoézy	Nízká porodní hmotnost, IUGR, předčasný porod Abort Anemie matky
↑ <i>IL-10</i>	Potlačení dominance Th1 cytokinů v placentě Snižuje koncentrace <i>TNF-α</i> v placentě	Anemie matky, předčasný porod
↑ <i>IL-1β</i>	Předčasné zrání děložního hrdla	Abort
↑ <i>IL-6</i>	Podněcuje produkci prostaglandinů	
↑ <i>IL-2</i>	Stimulace apoptózy buněk trofoblastu	Předčasný porod, abort
↑ <i>TGF-β</i>	Imunosuprese Inhibice produkce <i>IL-2</i> a <i>INF-γ</i>	

Zdroj – Seitz et al., 2019; Sánchez, Spencer, 2020; Mens et al., 2010; Omer et al., 2021

Příloha 4 – Diagnostika, posouzení a léčba malárie v těhotenství



Zdroj – RCOG, 2010