

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Federica Hášová

Příčiny a prevence předčasného porodu u vícečetného těhotenství

Bakalářská práce

Vedoucí práce Mgr. Renata Hrubá

OLOMOUC 2019

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

Olomouc 4. května 2019

podpis

Děkuji Mgr. Renatě Hrubé za odborné vedení, vstřícnost a cenné rady při zpracování této přehledové bakalářské práce.

ANOTACE

Typ práce: Bakalářská práce

Téma práce: Předčasný porod u vícečetného těhotenství

Název práce: Příčiny a prevence předčasného porodu u vícečetného těhotenství

Název práce v AJ: Prevention and causes of preterm birth in multiple pregnancy

Datum zadání: 2018-11-30

Datum odevzdání: 2019-5-7

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor: Hásová Federica

Vedoucí práce: Mgr. Renata Hrubá

Oponent práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková, Ph.D.

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce předkládá nejnovější poznatky o prevenci a příčinách předčasného porodu u vícečetných těhotenství. Zahrnuje také základní údaje o příčinách vzniku vícečetných těhotenství v současné době. První část se zabývá vznikem vícečetného těhotenství. Druhá část předkládá aktuální dohledané poznatky o nejčastějších příčinách předčasného porodu u vícečetných těhotenství a jejich predikci. Třetí část prezentuje příčiny předčasného ukončení vícečetného těhotenství a v poslední čtvrté části limituje dohledané poznatky. Práce prezentuje dohledané poznatky z českých i zahraničních odborných periodik a z relevantních elektronických zdrojů i knižních publikací. Poznatky byly dohledány v odborných databázích Ebsco, Pubmed, Medvik a Google scholar.

Abstrakt v AJ: The survey bachelor thesis presents the latest findings of prevention and causes of preterm birth in multiple pregnancy. It introduces basic data of causes of the genesis in multiple pregnancy at present, which is also included in the first part of the thesis. The second part includes the latest findings about prediction and the most common causes of a preterm birth in multiple pregnancies. The third part presents causes of the preterm termination multiple pregnancy and the last fourth part limits foreseeable findings. The thesis presents findings from

czech and foreign scholarly journals, relevant electronic sources and book publications. The thesis contains data published in specialized databases Ebsco, Pubmed, Medvik and Google scholar.

Klíčová slova v ČJ: předčasný porod, vícečetné těhotenství, prevence, vznik, predikce, léčba, dvojčata, trojčata, čtyřčata, inkompetence hrdla děložního, infekce, předčasný odtok plodové vody, PROM, předtermínový odtok plodové vody, intrauterinní růstová restrikce, PPROM, twin to twin transfusion, marker, hypertenze, preeklampsie, eklampsie, HELLP syndrom, diabetes mellitus, gestační diabetes mellitus, děložní hrdlo, cervikometrie, progesteron, cerkláž, pesar

Klíčová slova v AJ: preterm birth, premature birth, multiple pregnancy, prevention, genesis, prediction, treatment, twins, triplets, quadruplets, cervix incompetence, incompetent cervix, infection, premature rupture of fetal membranes, premature rupture of membrane, preterm premature rupture of fetal membranes, hypertension, preeclampsia, eklampsia, gestational diabetes, cervix, iterative cervix, cerclage, pessary, cervix length

Rozsah: 58 stran/7 příloh

Obsah

Úvod	6
1. Popis rešeršní činnosti	8
2. Příčiny vzniku vícečetného těhotenství	11
3. Předčasný porod a jeho predikce	13
3.1 Inkompetence hrdla děložního	16
3.1.1. Ultrazvuková cervikometrie	18
3.1.2. Ultrazvuková cervikometrie v kombinaci s fetálním fibronekinem.....	19
3.1.3. Biochemické markery z tělesných tekutin	21
3.1.4 Léčba inkompetence hrdla děložního.....	26
3.2 Infekce	29
3.3 PPRM.....	32
4. Předčasné ukončení vícečetného těhotenství.....	34
5. Limitace dohledaných poznatků	40
Závěr.....	41
Referenční seznam.....	43
Seznam zkratk.....	51
Seznam příloh.....	54

Úvod

Vícečetné těhotenství je definováno jako přítomnost více než jednoho plodu v děloze, kde dochází k jejich vývoji. Podle počtů přítomných plodů v děloze rozlišujeme, zda se jedná o gemini (dvojčata), trigemini (trojčata), quadrigemini (čtyřčata) apod. Pravděpodobnost výskytu vícečetných těhotenství je daná dle Hellinova pravidla, které vyjadřuje četnost dvojčat 1:85, trojčat 1:85², čtyřčat 1:85³ apod. Vícečetná gravidita patří mezi vysoce riziková těhotenství a může být provázena řadou komplikací jak ze strany plodů, mezi které nejčastěji patří intrauterinní růstová restrikce (IUGR), twin to twin transfusion a vrozené vývojové vady, tak i ze strany matky, což jsou nejčastěji hypertenzní onemocnění, jako je arteriální hypertenze, preeklampsie, eklampsie, HELLP syndrom a diabetes mellitus. Tato onemocnění často vedou k indukci porodu před jeho očekávaným termínem. (Koterová, 2008, s. 1-2; Samani, Almasi-Hashiani, Vesali a kol., 2017, s. 220; Roztočil a kol., 2017, s. 245)

Další možnou komplikací je předčasný porod, který je definován podle WHO (Světové zdravotnické organizace) jako těhotenství ukončené v kratším období, než je ukončený 37. týden gestačního stáří plodů, tzn. v období, které je kratší než 259 dní od 1. dne poslední menstruace nebo podle přesnějšího určení gestačního stáří plodu ultrazvukem v I. trimestru. (Roztočil a kol., 2017, s.245) Nejčastějšími příčinami spontánního předčasného porodu jsou infekce, předčasný odtok plodové vody před termínem porodu (PPROM), inkompetence hrdla děložního a další, jako jsou krvácení v těhotenství, polyhydramnion, vývojové vady dělohy, celková onemocnění matky, IUGR, insuficience placenty, VVV plodu, distenze děložní stěny způsobená samotným vícečetným těhotenstvím a další. (Hájek, Čech, Maršál, 2014, s. 247) Vícečetná těhotenství se ukončují předčasně ve III. trimestru jako prevence intrauterinního úmrtí jednoho nebo všech plodů. Předčasné ukončení těhotenství je také indikováno, pokud těhotenství způsobuje komplikace zdravotního stavu matky, a to bez ohledu na životaschopnost plodů, a naopak také z jejich vitální indikace. (Čech, Hájek, Maršál, 2014 s. 437; Roztočil a kol., 2017, s. 245, 388)

Bakalářská práce se zabývá aktuálními poznatky o příčinách předčasného porodu, příčinách předčasného ukončení těhotenství, které s tímto tématem úzce souvisí, a jejich prevencí. První kapitola zahrnuje příčiny vzniku vícečetných těhotenství, která jsou považována za těhotenství riziková.

Cíle práce:

Cílem bakalářské práce je sumarizovat aktuální dohledané poznatky o předčasném porodu u vícečetného těhotenství.

Cíl 1. Předložit aktuální dohledané poznatky o příčinách vzniku vícečetného těhotenství

Cíl 2. Předložit aktuální dohledané poznatky o příčinách předčasného porodu a předčasného ukončení těhotenství u těhotenství vícečetných

Cíl 3. Předložit aktuální dohledané poznatky o prevenci předčasného porodu u vícečetného těhotenství

Seznam doporučené literatury:

HÁJEK, Z, A MĚCHUROVÁ, P VELEBIL a V UNZEITIG. Prenatální péče o vícečetná těhotenství: Doporučený postup. *Česká gynekologie*. 2013, **78**(supplementum), 22-24.

HÁJEK, Zdeněk. Rizikové a patologické těhotenství. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0418-8.

KUMAR, Bid a Zarko ALFIREVIC. Fetal Medicine. 31-3-2016. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2016. ISBN 1107064341.

HÁJEK, Zdeněk. Vedení porodu vícečetného těhotenství: Doporučený postup. *Česká gynekologie*. 2013, **78**(supplementum), 24-25.

ROZTOČIL, Aleš. Moderní porodnictví. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-1941-2.

STRAŇÁK, Zbyněk a Jan JANOTA. Neonatologie. 2., přepracované a rozšířené vydání. Praha: Mladá fronta, 2015. Aeskulap. ISBN 9788020438614.

1. Popis řešeršní činnosti

ALGORITMUS REŠERŠNÍ STRATEGIE



VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:

Klíčová slova v ČJ: předčasný porod, vícečetné těhotenství, prevence, vznik, predikce, léčba, dvojčata, trojčata, čtyřčata, inkompetence hrdla děložního, infekce, předčasný odtok plodové vody, PROM, předtermínový odtok plodové vody, intrauterinní růstová restrikce, PPRM, twin to twin transfusion, marker, hypertenze, preeklampsie, eklampsie, HELLP syndrom, diabetes mellitus, gestační diabetes mellitus děložní hrdlo, cervikometrie, progesteron, cerkláž, pesar

Klíčová slova v AJ: preterm birth, premature birth, multiple pregnancy, prevention, genesis, prediction, treatment, twins, triplets, quadruplets, cervix incompetence, incompetent cervix, infection, premature rupture of fetal membranes, premature rupture of membrane, preterm premature rupture of fetal membranes, hypertension, preeclampsia, eklampsia, gestational diabetes, cervix, iterine cervix, cerclage, pessary, cervix lenght

Jazyk: český, anglický

Období: 2016-2019

Další kritéria: recenzovaná periodika, plnotexty



DATABÁZE: EBSCO, PUBMED, MEDVIK, GOOGLE scholar



Nalezeno 258 článků



Vyřazující kritéria:

- nerecenzovaná periodika
- duplicitní články
- kvalifikační práce
- obsahová nekompatibilita s cíli práce
- články, které nesplnily kritéria



**SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A
DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ**

EBSCO - 89 článků, použito 12 článků

PUBMED – 104 článků, použito 14 článků

MEDVIK – 47 článků, použito 15 článků

GOOGLE scholar – 18 článků, použitý 1 článek



**SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A
DOKUMENTŮ:**

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica
Aktuální gynekologie a porodnictví
American Journal of Obstetrics and Gynecology – 4 články
An International Journal of Obstetric and Gynaecology
Archives of Gynecology and Obstetrics
Cochrane Database of Systematic Reviews
Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP
Česká gynekologie – 5 článků
Český statistický úřad
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive
Biology
International Archives of Integrated Medicine
International Journal of Fertility
Journal Materna-Fetal & Neonatal Medicine – 2 články
Journal of Endocrinological Investigation
Journal of Obstetrics and Gynaecology Research
Journal plos one
Levet
Moderní gynekologie a porodnictví
Obstetrics and Gynecology
Perinatal Journal
Postgraduální medicína
Praktická gynekologie
Seminars In Fetal and Neonatal Medicine
Southern medical journal
Statistika&my
StatPearls
The Obstetrician & Gynaecologist
Trakia Journal of Sciences
Ultrasound in Obstetrics & Gynecology – 2 články
Zdravotnictví a medicína – 4 články



Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 42 článků a 4 knihy

2. Příčiny vzniku vícečetného těhotenství

Vícečetné plody se klasifikují jako monozygotická (jednovaječná) dvojčata, kdy se již vytvořená blastocysta rozdělí. Tyto plody mají společnou placentu, tudíž se nazývají monochoriální a mohou mít společnou amniální dutinu (monoamniální dvojčata) nebo každý svou vlastní amniální dutinu (biamniální dvojčata). Monozygotická dvojčata mají stejnou genetickou výbavu a sejné pohlaví. Pokud nastane polyovulace a oba oocyty jsou oplodněny, vznikají dizygotická (dvouvaječná) dvojčata. Každý plod má svou vlastní placentu (bichoriální dvojčata) a vlastní amniální dutinu. Na rozdíl od monozygotických dvojčat mohou být plody stejného či rozdílného pohlaví a mají odlišné psychické i somatické charakteristiky. Dizygotická dvojčata se vyskytují v poměru s monozygotickými asi 5:1. Jelikož největší podíl vícečetných těhotenství zauímají gemini, tato klasifikace platí zejména pro dvojčetná těhotenství. (Roztočil a kol., 2017, s. 385)

Příčinou vzniku většiny vícečetných těhotenství je hormonální léčba neplodnosti a technologie asistované reprodukce. Četnost vícečetných gravidit výrazně narůstá u žen užívajících léky k indukci ovulace nebo superovulace a taktéž u žen, které podstoupily in vitro fertilizaci a bylo jim transferováno více než jedno embryo. Podle systematického přehledu studií od Lazarov a kolektiv přibližně 30 % těhotenství vzniklých po podávání gonadotropinů jsou vícečetná. V největší míře vznikají dvojčetná těhotenství a přibližně v 5 % se jedná o troj- a vícečetná těhotenství z důvodu neočekávaného uvolnění většího množství zralých oocytů. Podle jiných přehledových studií od r. 1950 – 2010 z USA vzniká stimulací vaječníku gonadotropiny 20% dvojčat, 40% trojčat a 70% jiných vícečetných těhotenství a pomocí IVF vzniká 16% dvojčat, 45% trojčat a 30% jiných vícečetných těhotenství. (Samani, Almasi-Hashiani, Vesali a kol., 2017, s. 5) Rozdílné údaje mohou být způsobené rozdílným počtem porovnávaných studií a studii z jiných zemí. Na možnosti vzniku vícečetného těhotenství se podílí i anamnéza matky nebo otce z hlediska vícečetného těhotenství. Pokud matka pochází z monozygotních dvojčat, má šanci 1:60 ke vzniku vícečetného těhotenství. Pokud je otec z monozygotních dvojčat, šance na vícečetné těhotenství je nižší a to 1:125. Četnost vícečetných těhotenství narůstá s věkem matky a s počtem těhotenství. Ženy v rozmezí 35 – 40 let věku se čtyřmi a více potomky mají třikrát větší pravděpodobnost než ženy pod 20 let bez potomků. (Lazarov, Lazarov, Lazarov a kol., 2016, s. 1-3) Podle Českého statistického úřadu četnost vícečetného těhotenství mezi lety 2005-2010 narůstala. V tomto období vzrostl podíl vícečetných porodů z 1,93 % na 2,14 % z celkového počtu porodů. V 99 %

se jednalo o porody dvojčat, 1 % zaujaly porody trojčat a jeden porod paterčat v roce 2013. Od roku 2014 se však podíl vícečetných porodů snižuje. V roce 2015 byl tento podíl snížen až na 1,49 % (viz příloha č. 2). Příčinou je pravděpodobně změna legislativy a platnost zákona 373/2011 Sb. Zákon o specifických zdravotních službách, který vyvolává na ženy tlak, aby bylo při embryotransferu přeneseno pouze jedno embryo. (ČSÚ, 2016, s. 6) Podle tohoto zákona se navýšil počet hrazených cyklů mimotělního oplodnění ze tří na čtyři, ale pouze za předpokladu, že ve dvou cyklech bude transferováno jen jedno embryo. (Studničková, Velebil, Marková a kol., 2016, s. 375) Průměrná četnost porodů dvojčat v Evropě byla mezi roky 2004 - 2010 16,8 na 1000 porodů. Mezi jednotlivými zeměmi byly velké rozdíly. Mezi země s nejmenší četností patřilo Rumunsko (9/1000), Lotyšsko a Litva, naopak mezi země s nejvyšší četností dvojčat patřil Kypr, Belgie, Dánsko a Česká republika s počtem 21 porodů dvojčat na 1000 porodů. Průměrný počet trojčetných porodů byl v evropských zemích pod 1/1000. Celkově je Česká republika mezi zeměmi s nejvyšší četností vícečetného těhotenství v Evropě, a to až 18,9/1000 (viz příloha č. 1). (Heino, Gissler, Hindori-Mohangoo a kol., 2016, s. 4)

3. Předčasný porod a jeho predikce

Prematuritu lze dělit podle gestačního stáří na extrémní (<28. týden), těžkou (28.–30. týden), střední (31.–33. týden), lehkou (34.–36. týden). (Vavřínková, 2009, s. 45) Špatně definovatelná je ale spodní hranice předčasného porodu (dále jen PP), neboli viabilita plodů, která by byla použitelná celosvětově, a to z důvodu rozdílné neonatální péče v různých zemích. Národní hranicí viability plodů, kterou určila Česká neonatologická společnost je ukončený 24. týden gestačního stáří plodů. Pokud nejsou dostupné relevantní údaje o gestačním stáří plodů je třeba postupovat podle hodnot hmotnostního rozpětí 500 – 2000 g. Tyto hodnoty však nerozlišují, zda se jedná o plody hypotrofické nebo plody předčasně narozené. Je třeba také rozlišovat, zda se jedná o PP idiopatický, kdy předčasně nastupuje spontánní děložní činnost, předčasný odtok plodové vody (PROM), kdy dochází k ruptuře vaku blan a odtoku plodové vody bez předcházejících děložních kontrakcí, nebo se jedná o iatrogenní neboli lékařem předčasně vyvolaný či ukončený z vitální indikace matky, plodu nebo obou, který je popsán v poslední kapitole Předčasné ukončení vícečetného těhotenství. (Roztočil a kol., 2017, s. 245, 388).

Přestože existuje mnoho studií a modelů jak určit riziko předčasného porodu, aby se mu dalo předcházet, nebo jej předvídat, jsou doporučení z nich vyplývající pouze pro jednočetná těhotenství. Tyto údaje k vícečetným těhotenstvím chybí. Jednotlivé existující studie se liší v odhadech rizik, tudíž jsou tyto informace nepřesné a nelze se jimi řídit, proto je třeba vycházet z doporučení pro jednočetná těhotenství s danými odchylkami, lépe vyhovujícími pro vícečetná těhotenství. Etiologie předčasného porodu (dále jen PP) je u vícečetných těhotenství spíše multifaktoriální. K počtu plodů, s kterým stoupá míra rizika, je třeba přidat i rizika jiných faktorů jako je včasnost diagnostiky vícečetného těhotenství s vysokým rizikem PP, určení místa a frekvence monitorování, včasnost zahájení preventivní léčby, popřípadě časně podání prenatální léčby kortikosteroidy. Ideální by měla být diagnostika a určení rizika PP, na základě klinických charakteristik, při první návštěvě v prenatální poradně. (Marleen, Hettiarachchi, Dandeniya a kol., 2018, s. 2-3) Podle anamnézy, rizika infekce, přítomnosti anomálií dělohy, děložního hrdla, výsledků vyšetření na asymptomatickou bakteriurii, STD a bakteriální vaginózu je možné diagnostikovat míru rizika PP již v časném stádiu těhotenství a zvolit tak adekvátní frekvenci dispenzarizační péče. Pátrá se také po různých socioekonomických faktorech např. drogová závislost, domácí násilí apod. Je nutné si vyžádat dokumentaci k předchozímu PP, popř. pitevni protokol novorozence. Většina PP však probíhá u nulipar nebo

u pacientek, které v předchozím těhotenství neporodily předčasně. U těchto pacientek je důležité pro diagnostiku rizika PP provést vyšetření mezi 22. – 24. týdnem gravidity pro stanovení hladiny cervikovaginálního fetálního fibronektinu, který je dále podrobněji popsán. (Vavřínková, 2009, s. 46 – 47) Asi v polovině případů spontánních PP nelze příčinu identifikovat. (Hájek, Čech, Maršál, 2014, s. 493) Kromě níže popsaných příčin spontánního PP ho mohou vyvolat také jiné stavy. PP můžou vyvolat také vrozené malformace dělohy jako je uterus arcuatus nebo také získané jejímž příkladem je Aschermanův-Fritscheho syndrom. Vady nemusí být jen na straně matky, ale i na straně plodu. Spojitost VVV plodu s PP je často spojována s Downovým, Edwardsovým nebo Pataaovým syndromem. V neposlední řadě je třeba zmínit i syndrom mrtvého plodu, kdy odumření plodu v děloze spustí řadu procesů, které vyvolají PP. (Roztočil a kol., 2017, s. 247-248)

Pravděpodobnost PP u vícečetného těhotenství

Ze systematického review, který porovnával 59 kohortových studií vyplývá, že u žen s dvojčetným těhotenstvím, které ještě nedosáhly 20 let věku, je vyšší pravděpodobnost raného i pozdního PP. Zatímco u žen nad 35 let se riziko raného PP snižuje. Byl zaznamenán také vztah mezi BMI matky a PP u dvojčetných těhotenství. U žen s BMI vyšším než 35 je větší riziko raného nebo pozdního PP. Vliv na PP u dvojčetných těhotenství má také rasový původ matky. Významný nárůst raného PP byl zaznamenán u černošek oproti běloškám. Častější jsou také předčasné porody u žen, které kouří nebo u žen s diabetem. Významný je také rozdíl mezi ženami, které doposud nerodily (nulipary) a těmi co už alespoň jednou rodily (multipary). Nulipary jsou oproti multiparám vystaveny vysokému riziku PP raného i pozdního. Nejsilnějším prediktorem PP u dvojčetného těhotenství jsou vícerodičky s historií předčasného porodu v anamnéze, které mají vyšší riziko jak raného, tak pozdního PP. (Marleen, Hettiarachchi, Dandeniya a kol., 2018, s. 2-3; 9-10) Velké riziko PP je také u žen se zkráceným děložním hrdlem, které již v minulosti porodily předčasně, nebo byla provedena cerkláž. Pokud je u zkráceného čípku i náznak dilatace vnitřní branky (na ultrazvuku tzv. nálevka), je to objektivní průkaz pro diagnostiku hrozícího PP neboli partus praematurus imminens (PPI). Stanovení poměru délky děložního hrdla a hloubky nálevky je důležité pro predikci PP. Pokud je hloubka nálevky rovna 1/4 délky děložního hrdla je pravděpodobnost PP 30%. Pravděpodobnost PP vzrůstá na 75 % pokud hloubka nálevky odpovídá 1/2 délky děložního hrdla. (Hruban, Gerychová, Dostálová, 2004, s. 7) Roztočil a kolektiv uvádí, že u dvojčetných těhotenství je předčasné ukončení 5-6 krát častější než u jednočetných těhotenství. Dvojčetná

těhotenství zastupují 12% předčasných porodů a 15% neonatální mortality. U trojčetných těhotenství frekvence PP ještě vyšší než u dvojčat. (Roztočil a kol., 2018, s. 247)

3.1 Inkompetence hrdla děložního

Děložní hrdlo prochází rozsáhlými změnami v průběhu těhotenství a porodu. V těhotenství se aktivuje komplexní remodelační proces děložního hrdla a zahrnuje načasované biochemické kaskády, interakce mezi extracelulárními a buněčnými kompartmenty a cervikální stromální infiltraci zánětlivými buňkami. Jakýkoliv výkyv v této časované interakci může mít za následek časnou zranění děložního hrdla a jeho nedostatečnost, které vedou k předčasnému porodu nebo potratu v časných týdnech těhotenství. Současné důkazy naznačují, že cervikální inkompetence funguje spolu s kontinuem, které je ovlivňováno jak endogenními, tak exogenními faktory, jako jsou kontrakce či deciduální nebo membránová aktivace. Jedná se o neschopnost děložního čípku udržet plod při nepřítomnosti děložních kontrakcí. Inkompetence je tedy bezbolestná dilatace děložního hrdla způsobená jako následek funkčního nebo strukturálního defektu. Děložní hrdlo se zkracuje, dilatuje, dochází k jeho centralizaci a relaxaci ještě poměrně daleko od očekávaného termínu porodu. Tyto předčasné změny hrdla děložního se většinou nevyskytují samostatně, ale jsou součástí rozsáhlého a komplexního spontánního předčasného porodního syndromu. Cervikální inkompetence se vyskytuje ve II. a III. trimestru a může být vrozená nebo získaná. Nejčastější vrozenou příčinou je vada v embryologickém vývoji Mullerových vývodů. U žen s Ehlerovým-Danlosovým nebo Marfanovým syndromem může být inkompetence hrdla děložního způsobena nedostatkem kolagenu. Nejčastější získanou příčinou je cervikální trauma, jako je poranění děložního čípku při předchozím porodu, konizace čípku, LEEP (odstranění tkáně elektrickou kličkou) nebo instrumentální dilatace hrdla děložního v předchozím těhotenství. (Thakur a Mahajan, 2019) Roztočil uvádí, že nulipara po konizaci čípku má až 4,1 krát vyšší pravděpodobnost vzniku PP než žena bez tohoto zákroku. Častou příčinou inkompetence hrdla děložního u vícečetných těhotenství je nadměrná distenze dělohy. Studie zjistily, že nadměrné napnutí plodových blan způsobuje větší produkci a vyplavování cytokinů. (Roztočil a kol., 2017, s. 247). Určitou cestou, jak diagnostikovat inkompetenci hrdla děložního je anamnéza a vaginální vyšetření. (Afreen, Sultana, Affreen, 2017, s. 61) Za inkompetenci děložního hrdla je považováno zkrácení pod 25 mm. (Koucký, Vráblíková, 2014, s. 42) Vaginální vyšetření, hodnotící cervix skóre a komplexní vyšetření těhotné nám určuje do které skupiny podle míry rizika tuto těhotnou ženu zařadit, a na základě toho, jak dále postupovat. Dle míry rizika jsou gravidní ženy klasifikovány na rizikové, méně rizikové a nerizikové ve vztahu k PP. Validnější výsledky, jak predikovat riziko PP umožňuje ultrasonografické měření délky děložního hrdla. Klinicky využitelné je hlavně u pacientek s jakoukoliv známkou PP, symptomatických

pacientek s rizikovými faktory PP, asymptomatických pacientek s malým rizikem PP, u žen s PROM, a hlavně u žen s vícečetným těhotenstvím. Inkompetence hrdla děložního postihuje asi 1 % těhotenství. (Šnajberová, Pražský, 2014)

3.1.1. Ultrazvuková cervikometrie

Představení vaginálního ultrasonografického měření v porodnictví vytvořilo další možnosti, jak rozpoznat istmiko-cervikální inkompetenci. Ačkoliv diagnóza cervikální inkompetence je založena hlavně na anamnéze porodnické, gynekologické a na klinickém nálezu, transvaginální sonografické pozorování a měření děložního čípku nám pomáhá využít cerkláž a jiné metody zabráňující předčasnému porodu selektivněji. (Afreen, Sultana, Affreen, 2017, s. 61) Ultrazvuková cervikometrie se provádí v 22. – 24. týdnu gravidity, a tato je hlavním údajem k určení rizika PP. Fyziologická délka hrdla děložního (dále jen CL – cervix length) u vícečetného těhotenství je v tomto týdnu okolo 36 mm. (Vavřínková, 2009, s. 46 - 47) Skupina žen s vícečetným těhotenstvím a $CL \geq 35$ mm ve 24. – 26. týdnu gravidity charakterizují skupinu s malým rizikem PP před 34. týdnem gravidity. Ženy s CL pod 25 mm a náznakem dilatace vnitřní branky (funneling), která se zvětšuje při zapojení břišního lisu prokazují hrozící předčasný porod. (Pražský a Šnajberová, 2014) Čím kratší je hrdlo děložní, tím větší je pravděpodobnost spontánního PP. Pokud je CL u pacientek s mnohočetným těhotenstvím rovna nebo menší než 25 mm, riziko stoupá exponenciálně. (Vavřínková, 2009, s. 46) Tyto výsledky se také nachází v italské retrospektivní kohortové studii, kde bylo zahrnuto 940 dvojčetných těhotenství. Tato studie zkoumala mimo jiné i efektivitu predikce předčasného porodu před 32. týdnem gravidity u dvojčetných těhotenství stanovenou na základě CL. Ukázalo se, že CL, měřená v polovině těhotenství, byla významně nižší u žen, které následně porodily před 32. týdnem gravidity. Hodnoty CL se však překrývají s případy, kdy ženy porodily po 32. týdnu gravidity. Hraniční délka 36 mm tedy vykazuje špatnou citlivost, specifitu a nízkou přesnost pro predikci PP u vícečetných těhotenství. Tento fakt potvrzují výsledky studie, kdy více než třetina žen, konkrétně 36 %, porodily před 32. týdnem gravidity, ale při měření CL v polovině těhotenství hodnoty spadaly do normy CL, tedy >36 mm. CL tedy vykazuje významnou, ale slabou asociaci s PP před 32. týdnem gravidity. (Pagani, Stagnati, Fichera a kol., 2016, s. 56) Po diagnostice hrozícího PP je jsou důležité následné intervence, jako je hospitalizace pacientky, a to na pracoviště s neonatologickou jednotkou intenzivní péče, léčba tokolytiky a podání kortikosteroidů na dozrání plic plodu. Pokud je spontánní PP již v běhu, pak tokolitika mají minimální vliv na prodloužení těhotenství a oddálení porodu, naopak tato skupina léků může způsobit nežádoucí účinky a mít tak špatný dopad na zdraví matky i plodu. Management PP spočívá v prodloužení těhotenství a oddálení porodu o co nejdelší možnou dobu, zejména proto, aby byly včas podány všechny dávky kortikosteroidů a aby jejich funkce mohla být maximálně účinná. (Pražský a Šnajberová, 2014)

3.1.2. Ultrazvuková cervikometrie v kombinaci s fetálním fibronektinem

Lepší výsledky pro predikci PP u vícečetných těhotenství vyplývají z americké kohortové studie, která se zabývala vztahem mezi CL, fetálním fibronektinem a předčasným porodem u dvojčetných těhotenství. (Fox, Bergh, Oppal a kol., 2014, s. 400) Fetální fibronektin, glykoprotein extracelulární matrix, produkují amniocyty a buňky cytotrofoblastu. Funkce tohoto proteinu spočívá v pomoci udržování integrity mezi dělohou a plodovým vejcem. Odběr tohoto glykoproteinu spočívá ve stěru z pochvy a následným stanovením jeho hodnot v laboratoři. Jeho přítomnost lze prokázat u všech těhotných ve vysokých hladinách před 22. týdnem gravidity. Po 22. týdnu hladina klesá pod 50ng/ml a opět narůstá před porodem. Nárůst této hladiny po 22. týdnu je signálem, charakterizující možný PP a důležitý pro diagnostiku a predikci PP u vícečetných těhotenství. Zvýšení této hladiny je u 4 % gravidních žen, z nichž cca ¼ porodí před 34. týdnem. (Vavřínková, 2009, s. 46-47) Studie ukazují, že pokud se test prokáže jako negativní, předpoklad, že žena neporodí do 14 dnů je 99,7% a předpoklad, že žena neporodí do 37. týdne těhotenství je 93%. Jedinou nevýhodou je nákladnost tohoto vyšetření, které znemožňuje časté využití v širší praxi. (Koucký, Vráblíková, 2014, s. 41) Pro tuto studii bylo vybráno 560 žen s dvojčetným těhotenstvím, které podstoupily rutinní screening měření CL a stanovení hladiny fetálního fibronektinu mezi 22. – 32. týdnem gravidity v jednom centru fetální medicíny v letech 2005–2013. Studie se zaměřuje na asociaci mezi $CL \leq 20$ mm nebo pozitivním screeninem na fetální fibronektin a celkovým PP před 32. týdnem, analyzuje příčiny PP jako je spontánní nástup předčasného porodu, PROM a indukovaný porod. Byly vyloučeny případy s monochorionickou monoamniotickou placentací, twin – to – twin transfúzí a pacientky s cerkláží. Výsledkem této studie byl prokazatelný vztah mezi zkrácenou CL a PP před 22. týdnem gravidity, kdežto zkrácený CL neměl žádný vliv na PP způsobený PROM. Významný vztah byl také prokázán mezi pozitivním screeninem na fetální fibronektin a PP i zapříčiněný PROM (viz příloha č. 3). Tyto výsledky naznačují, že mechanismus spontánního předčasného porodu ovlivňuje přesnost vybraného screeningového testu. Také z této studie vyplývá, že PROM nepředchází zkrácení CL, ale předchází mu pouze zvýšení hladiny fetálního fibronektinu. (Fox, Bergh, Oppal a kol., 2014, s. 400) Cílovou skupinou pro toto vyšetření jsou všechny pacientky s vícečetným těhotenstvím, u kterých bylo prokázáno zkrácené děložní hrdlo, což znamená hodnota pod 25 mm (10. percentil), nebo nastaly pravidelné kontrakce, což jsou subjektivní příznaky hrozícího předčasného porodu mezi ukončeným 22. týdnem a ukončeným 32. týdnem gravidity. Pokud při přijetí na kliniku těhotná žena nemá provedeno toto vyšetření, ultrazvukovou cervikometrii, prováděné do 30. týdne gravidity, je nutno toto

vyšetření provést. Pokud je hrdlo děložní zkráceno pod 15 mm, je 50% pravděpodobnost, že pacientka porodí před 32. týdnem. Následným opatřením u těchto pacientek je podání kortikoidů k indukci plicní zralosti plodu za současného podávání tokolytik, podání progesteronu a jiných intervencí, které budou dále popsány. U této skupiny žen není doporučeno vyšetření na stanovení hladiny fetálního fibronektinu a další postup je individuální. U pacientek s délkou děložního hrdla nad 25-30 mm se vyšetření na stanovení hladiny fetálního fibronektinu neprovádí z toho důvodu, jelikož je malá pravděpodobnost, že v brzké době žena porodí předčasně. Proto volíme buď jen krátkodobou hospitalizaci k vyhodnocení laboratorních výsledků nebo pouze ambulantní sledování pacientky. Stanovení koncentrace fetálního fibronektinu volíme u žen, se zkráceným děložním hrdlem mezi 15 a 25 mm. Pokud se výsledky tohoto vyšetření prokážou jako pozitivní je nutné pacientku hospitalizovat a zvolit následný adekvátní postup jako je např. podávání kortikoidů či tokolýzy. (Koucký, Vráblíková, 2014, s. 42)

3.1.3. Biochemické markery z tělesných tekutin

Další možností, jak predikovat PP u vícečetných těhotenství je sledování dalších potenciálních markerů v tělesných tekutinách těhotných žen. Tělesnými tekutinami se myslí plodová voda, moč, cervikální hlen, poševní sekret, plazma nebo sérum a sliny. Příklady markerů, které jsou spojeny s předčasným porodem zahrnují různé cytokiny v periodontální tekutině, cytokiny a organismy jako jsou Chlamydie, které se nachází ve vzorcích moči, slinné estrioly apod. Nastavení striktních prediktivních hodnot v testech, které se používají k predikci předčasného porodu není možné. Nicméně hodnoty jakéhokoli prediktivního testu pro PP, včetně citlivosti a specifity, a také pozitivní prediktivní hodnoty by obecně měly být vysoké, aby byl test užitečný. Je obtížné určit konkrétní pokyny, protože testy, které nejsou příliš citlivé nebo specifické mohou být stále užitečné, pokud je záměr, který se nakonec aplikuje pacientkám s pozitivními výsledky testů vysoce účinný, bezpečný i finančně dostupný. Využití a efektivita jednotlivých prediktivních testů je založena na negativní prediktivní hodnotě, což je schopnost předpovědět, která pacientka má malé riziko předčasného porodu. V současné době je například klinicky používán kvůli své vysoké negativní prediktivní hodnotě test na již zmiňovaný fetální fibronektin, což znamená, že ženy, přicházející s předčasnými kontrakcemi a test na fetální fibronektin je negativní mají extrémní nepravděpodobnost, že by porodily předčasně. Vzhledem k tomu, že existuje mnoho potenciálních markerů PP v tělesných tekutinách, je nutné si je rozdělit do několika kategorií. Placentární proteiny zahrnují α -fetoprotein, hlavní placentární protein a placentární izoferritin. Tyto hormony mají tendenci se uvolňovat do plodové vody, plazmy, cervikálního nebo poševního sekretu, pokud dojde k poruchám plodových obalů nebo placenty. Zvýšení hladin těchto hormonů může sloužit k predikci PP i přesto, že nemusí mít skutečnou roli v cestách, které vedou k PP. Predikovat PP lze i podle hladin ostatních placentárních hormonů jako jsou hormon produkující kortikotropin, adrenokortikotropin, prolaktin a lidský choriový gonadotropin, které se ve zvýšeně produkují nebo dochází k jejich zvýšenému úniku z placentárních míst do tělesných tekutin těhotných žen. Další skupinou potenciálních markerů jsou neproteinové hormony, které se produkují v různých tkáních. Do této skupiny řadíme hlavně estrogény, progestiny a relaxin, jejichž hladiny mohou vzrůstat nebo klesat v časovém období, předcházejícím PP. Nehormonální proteiny, jako je alkalická fosfatáza nebo ferritin, se produkují v placentě i v extrauterinních tkáních a jejich produkce je především vyvolána jako reakce na zánět. I mikronutrienty jako jsou železo, zinek, kyselina listová a další vykazují vztah ke spontánnímu předčasnému porodu. Faktorem, který by měl ovlivnit, zda by měla být specifická tekutina

odebrána je snadnost odběru, náklady na odběr a rizika matky i plodu. Načasování odběru vzorku se prokázala jako důležitá, jelikož v určitém gestačním věku je hladina či přítomnost markerů více specifická pro PP, a díky ní můžeme dosáhnout v tomto období maximální předvídatelnosti PP. U testů na alkalickou fosfatázu a feritin byla prokázána maximální předvídatelnost PP v séru krve odebrané ve 24. týdnu těhotenství. Stejně tak fetální fibronectin, který je silným markerem pro predikci PP, měřený ve 24. týdnu gravidity má mnohem více prediktivní hodnoty než v týdnu nižším. Při odběru je také důležitá denní doba odběru vzorku. Například hladiny slinného estriolu ukazují denní změny. Nejvyšší hodnoty jsou zaznamenány v noci a nejnižší během dne. Je třeba také zvážit načasování odběru vzorku ve vztahu k jiným intervencím, například podávání kortikosteroidů může potlačit hladiny estriolu ve slinách až po dobu 6 dnů. Neméně důležité je také pochopení toho, kdy je prediktivní marker pozitivní ve vztahu k PP. Americká studie zkoumala například metaloproteinázu-9 matrixu jako prediktor PP nebo PROM. Tento marker se změnil pozitivně přibližně 24 hodin před zahájením PP nebo PROM. Ačkoli tento marker vypovídá o cestě k PP, která k němu vede, tento konkrétní marker, pokud se použije klinicky, nebude validním testem, jelikož mezi pozitivitou tohoto testu a začátkem PP nebo PROM je velice málo času na zásah. (Goldenberg, Goepfert, Ramsey, 2005, s. 38-39)

Markery v cervikovaginální tekutině

V cervikovaginální tekutině se mohou nacházet i jiné markery, mimo již dříve popsány feritin a fetální fibronectin, které byly spojeny se spontánním PP. Ty zahrnují vysoké hodnoty různých cytokinů a další markery zánětu, které produkuje sama těhotná žena. Mezi tyto látky patří insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1), označován také jako IGFBP-1. (Goldenberg, Goepfert, Ramsey, 2005, s. 38-39) Tento protein je uvolňován do choriodeciduálního prostoru v průběhu prvního trimestru a po dosažení tohoto gestačního stáří se produkce rapidně snižuje. Proto by jeho hladiny v pochvě i plodové vodě tomuto faktu měly odpovídat. Insulin growth factor binding -1 (IGFB-1) je produkován endometriálními stromálními buňkami deciduy a jeho sekrece je podle dosavadních poznatků regulována relaxinem, progesteronem, insulinem a insulin-like growth factorem (IGF). Odběr je podobně jako u fetálního fibronectinu stěrem ze zadní poševní klenby a stejně tak i stanovení je semikvantitativní. U tohoto markeru byla podle několika studií potvrzena poměrně nízká pozitivní predikční hodnota PP, a to kolem pouhých 50 %. Naopak negativní predikční hodnota byla vysoká přibližně jako u fetálního fibronectinu, a to mezi 90-95 %. Tyto data se studii od

studie liší. U tohoto markeru však byla prokázána vysoká prediktivní hodnota pro vícečetné těhotenství, jak tomu není u všech markerů predikujících PP. (Koucký, Vráblíková, 2014, s. 41) ČPGS a ČLS JEP ve svých doporučených postupech, kterými se řídí většina nemocnic v ČR uvádí, že negativní prediktivní hodnota tohoto markeru je 95 %, což znamená, že pokud se test na tuto látku prokázal jako negativní, je velmi vysoká šance, že žena neporodí do 7 ani 14 dnů. (Kokrdová, Koucký, Křepelka a kol., 2017, s. 161) Dalšími markery pro PP v cervikovaginálním sekretu jsou monocytový chemotaktický protein 1, dále pak produkty bílých krvinek jako jsou defensiny a laktoferin a různé matricové metaloproteinázy. Studie také naznačují, že pro identifikaci žen ohrožených PP mohou být užitečné i markery syntézy a degradace kolagenu. Dosud je však nejlepším markerem pro spontánní PP přítomnost již výše zmiňovaného fetálního fibronektinu, který již byl dříve zmiňován. Ukázalo se, že tento protein běžně tvoří biologické lepidlo spojující membrány plodu a placentu k decidui. Po 20. týdnu gravidity byl fetální fibronektin neprokázán, jak v děložním hrdle, tak ani v pochvě, a to pravděpodobně kvůli velmi těsné spojitosti membrán a decidui. Naopak přítomnost tohoto proteinu v rozmezí 22. – 26. týdne gravidity v pochvě nebo děložním hrdle je spojena až s 60 násobným zvýšením rizika spontánního PP v následujících čtyřech týdnech. (Goldenberg, Goepfert, Ramsey, 2005, s. 39) Podle doporučených postupů ČGPS a ČLS JEP je test pro diagnostiku fetálního fibronektinu mezi 22. – 34. týdnem gravidity velice spolehlivý. Pokud se výsledky tohoto testu prokážou jako negativní, je 99,5% pravděpodobnost, že žena neporodí do sedmi dnů a 99,2% pravděpodobnost, že neporodí do 14 dnů. (Kokrdová, Koucký, Křepelka a kol., 2017, s. 161)

Markery v amniální tekutině

Látky, které se nachází v plodové vodě (dále jen PV) slouží jako vynikající markery pro spontánní PP. PV obecně není odebírána asymptomatickým ženám s výjimkou aminocentézy z genetických indikací. Jelikož plodová voda není odebírána asymptomatickým ženám za účelem získání markerů pro PP, výsledky tohoto vyšetření jsou pouze doplňujícími informacemi k dalším postupům, při již probíhajících klinických příznacích PP. Studie ukazují vztah zvýšené hladiny IL-6 a přítomnost Ureaplasmy mezi 16. – 18. týdnem gravidity s následným odtokem PV a PP před 32. týdnem gravidity. Čím vyšší je hladina IL-6 v období aminocentézy, tím více narůstá pravděpodobnost ztráty plodu do 4 týdnů nebo PP před 32. týdnem gravidity. U asymptomatických žen byly zkoumány jiné markery jako jsou matricové metaloproteinázy, angiogenin, markery syntézy nebo degradace kolagenu a další

zánětlivé proteiny. (Goldenberg, Goepfert, Ramsey, 2005, s. 40) Metaloproteináza-8 (MMP-8) je syntetizovaná neutrofilů a uložena ve specifických granulích až do aktivace neutrofilů, přičemž je následně lokálně uvolněna do extracelulární matrix. Intraamniální zánět je spojován se spontánním PP a PPRM (viz kapitola infekce). Migrace fetálních neutrofilů do PV a jejich následná aktivace a uvolnění proteolytických enzymů, včetně MMP-8, charakterizuje zánětlivou odpověď intraamniální dutiny. Vysoké hladiny MMP-8 oslabují pevnost membrán což vede ke zvýšenému riziku PPRM (<35 týden). Vztah mezi zvýšenými hladinami metaloproteinázy-8 a následnou rupturou plodových obalů a odtokem PV zkoumala případová studie v roce 2005. Zkoumala 57 asymptomatických žen, které podstoupily genetickou aminocentézu mezi 14.-21. týdnem gravidity (střední trimestr) a následně u nich nastal PPRM před 35. týdnem a 58 žen s blížícím se termínem porodu. Studie také zkoumala vztah mezi vlastností žen a PROM (viz příloha č. 5). Výsledky studie ukazují, že průměrný interval mezi aminocentézou a porodem byl 13 ± 6 týdnů u pacientek, u kterých nastal PPRM. Ženy, u kterých nastal PPRM měly 26,3 % hladiny MMP-8 v PV nad 90. centil (8,7ng/ml) ve srovnání s pouze 10,3 % termínových kontrol. Mezní hodnota 90. centilu, tedy ukazuje 26,3% citlivost a 89,7% specifitu. Hladiny MMP-8 větší než 90.centil jsou tedy spojeny s následným PPRM. Nebyl nalezen žádný vztah mezi vyššími hladinami MMP-8 a načasováním PROM. Ačkoli medián a celková distribuce hladin MMP-8 v daném období byla podobná u žen, u kterých proběhl PPRM a u žen, které porodily v termínu studie zjistila, že i v gestačním stáří 16 týdnů měly ženy hladiny MMP-8 v polovině trimestru vyšší než 90.percentil a mají tak třikrát vyšší pravděpodobnost PPRM než ženy s nižšími hladinami. Dále studie prokazuje korelaci hladin MMP-8 se skutečným rozkladem kolagenu. Byla prokázána zvýšená hladina ICTP (C-Telopeptid kolagenu typu I), což je marker pro degradaci kolagenu. Jelikož většina gravidních žen má hladiny MMP-8 velmi nízké, ženy s extrémně vysokými hladinami této látky jsou vystaveny zvýšenému riziku následného PPRM, což odráží stav aktivace neutrofilů již v 16. týdnu těhotenství. Nedostatečné zvýšení hladin MMP-8 u některých osob může odrážet mnoho patofyziologických dějů, proteáz a kolagenáz, které mohou mít souvislost s předčasným PROM. Dynamika metabolismu kolagenu hraje roli při udržování integrity plodových obalů. Zvýšení aktivity kolagenázy, zejména s afinitou pro kolageny, které se nejčastěji vyskytujícími se v plodových obalech, které je asociováno s PPRM, je podloženo korelací mezi MMP-8 a markrem pro degradaci kolagenu ICTP. I přesto, že je produkce MMP-8 jedním z časných kritických kroků katabolismu kolagenu, který je nakonec zodpovědný za narušení trojitě helikální struktury, v celkovém metabolismu

kolagenu hraje roli i mnoho dalších proteáz. Proto je důležité se nedívat na MMP-8 izolovaně, ale brát ji jako část katabolické dráhy. Nedostatek MMP-8 koreluje s ICTP v kontrolách a nejčastěji poukazuje na fakt, že v normálním těhotenství se odehrává proces přeměny kolagenu a degradace s resyntézou. Nicméně MMP-8 (neutrofilní kolagenáza) nemusí být hlavním faktorem vedoucím k degradaci kolagenu, pokud není přítomen zánět. (Biggio, Ramsey, Cliver a kol., 2005, s. 3-5)

Markery v moči

Další tekutinou, v které mohou být markery PP je moč. Hladina různých hormonů a přítomnost určitých organismů se prokázaly jako užitečné markery k předvídání následného spontánního PP. Nejdůležitější pro predikci PP je přítomnost Chlamydie a Gonorrhoe. (Goldenberg, Goepfert, Ramsey, 2005, s. 40-41)

Markery ve slinách

Sliny jsou ultrafiltráty plazmy a mezi tělními tekutinami je jejich odběr nejjednodušší. Z těchto důvodů jsou potenciálně užitečné, neboť je v nich velké množství potřebných látek pro předvídání PP. V současné době byly hodnoceny různé hormony ve slinách, a to zejména estriol, který má určitý vztah ke se spontánnímu PP. Nekonjugované steroidní hormony vstupují do slin prostřednictvím difuze. Proto koncentrace hormonů ve slinách nejsou příliš závislé na rychlosti produkce slin a koncentrace ve slinách se blíží hladině nevázaného hormonu v plazmě. Studie prokázaly, že u žen se zvýšeným rizikem PP a s pozitivním výsledkem testu na slinný estriol jsou ve srovnání s ženami s negativním výsledkem testů je slinný estriol dobrý marker pro předvídání pozdních PP. (Goldenberg, Goepfert, Ramsey, 2005, s. 40-41)

Markery v plazmě

Publikace ukazují, že vysoké sérové hladiny faktoru stimulujícího granulocytární kolonie (G-CSF) a feritinu patří mezi nejsilnější prediktory PP, dále to jsou také vysoké hladiny α -fetoproteinu, alkalické fosfatázy a hormon uvolňující kortikotropin. Pro G-CSF bylo neefektivní stanovení hranice 90. percentil pro predikci PP, ale po úpravě na hranici 75. percentil se tento marker ukázal jako vysoce prediktivní pro spontánní PP. (Goldenberg, Goepfert, Ramsey, 2005, s. 40-41)

3.1.4 Léčba inkompetence hrdla děložního

Stejně tak jako predikce spontánního PP je i prevence velmi obtížná. Aby se předešlo rozvoji spontánního PP, je zde několik základních možností. Prevence spontánního PP při inkompetenci hrdla děložního spočívá v jeho léčbě, a to v neinvazivních a operačních výkonech. K neinvazivním metodám se řadí klid těhotné na lůžku a poloha těhotné v Trendelenburgově poloze. Medikamentózně je možné použít aplikaci progesteronu a základní chirurgickou metodou je cerkláž hrdla děložního. Je zde ještě jedna metoda, která je však velmi diskutabilní a názory výzkumníků a lékařů, zda je vhodné tuto metodu používat, se velmi liší. Jedná se o zavedení pesaru. Roztočil a kolektiv autorů ve své knize uvádí, že tato metoda je obsoletní a kontraproduktivní. (Roztočil a kol, 2017, s. 257)

Progesteron

Jelikož tento hormon inhibuje kontraktilitu myometria a při vaginálním podání působí i protizánětlivě, je považován za klíčový hormon pro stabilizaci myometria. Indikací pro podání tohoto hormonu jsou asymptomatické ženy se zkráceným děložním hrdlem. Je také možno zvážit podání u žen s PP v anamnéze nebo u žen, které prodělaly pozdní potrat ve II. trimestru, a to v rozmezí 16+0 až 35+0 týdne gravidity. Výhodou vaginálního podávání progesteronu oproti injekčnímu syntetickému je vyšší biologická dostupnost s nižší frekvencí nežádoucích účinků. Podle ČPGS a ČLS JEP se doporučuje dávka 200mg na noc. (Kordová, Koucký, Křepelka, a kol., 2017, s. 161)

Intramuskulární progesteron

Vliv podávání intramuskulárního syntetického progesteronu pro snížení počtu PP, či prodloužení těhotenství u žen s genimíni zkoumalo několik randomizovaných kontrolovaných studií. (Biery a kol., 2009; Durnwald a kol., 2010; Combs a kol., 2011) Ve všech studiích se neprokázalo, že by syntetický 17a-hydroprogesteron podávaný intramuskulárně ovlivnil počet PP nebo těhotenství prodloužil. (Zork, Biggio, Tita a kol., 2013, s. 376-377)

Vaginální progesteron

V systematické review, kde Jarde a kolektiv zahrnuli 23 studií, které dohromady zahrnovaly 6626 žen s dvojčetným těhotenstvím se zkoumal přínos podávání vaginálního progesteronu, implantaci pesaru nebo provedení cerkláže pro snížení počtu PP u vícečetných těhotenství. Výsledky prokázaly, že žádný ze zásahů významně nesnížil riziko předčasného

porodu před 34. nebo před 37. týdnem gravidity. U žen, kterým byl podáván progesteron vaginálně relativní riziko PP před 34. týdnem kleslo z 1,05 na 0,82 a výrazně se se snížilo množství novorozenců s váhou <1500 g, které vyžadovaly mechanickou ventilaci. (Jarde, Lutsiv, Park a kol., 2017, s. 392) Tyto fakta potvrzuje i jiná studie z roku 2016, z jejichž výsledků vyplývá, že vaginální podávání progesteronu mezi 20. – 24. týdnem gravidity u asymptomatických žen s dvojčetným těhotenstvím, které mají zkrácené děložní hrdlo na 20-25 mm, je účinnou a bezpečnou prevencí pro spontánní PP a zároveň také snižuje počet PP a novorozeneckou mortalitu a morbiditu. (El-Refaeie, Abdelhafez, Badawy, 2016, s. 61)

Cerkláž

Jedná se o operaci, která se provádí při prokázané inkompetenci hrdla děložního pomocí cervikometrie. Ta je charakteristická nedokonalým uzávěrem dolního segmentu děložního po 12. týdnu těhotenství, jejímž následkem je otevření hrdla děložního a následným potratem nebo PP. Kontraindikací provedení cerkláže je infekce jak intrauterinní, tak porodních cest, odtok plodové vody, krvácení z porodních cest, VVV plodu a kontrakce nereagující na tokolytickou léčbu. Jsou pouze dvě podmínky, které musí být vždy splněny, a tím je vitální a nepoškozený plod a vyloučení jiných příčin potracení. Indikace k provedení cerkláže jsou buď terapeutické nebo preventivní. Pokud je u pacientky prokázané progresivně se zkracující děložní hrdlo a příčinou nejsou kontrakce, je terapeuticky indikovaná cerkláž. Preventivní indikace jsou u pacientek s trojčetným těhotenstvím nebo se na některých pracovištích cerkláž indikuje po habituálním potracení. Roztočil a kolektiv uvádí, že nebyla potvrzena žádná kauzální souvislost mezi cerkláží a oddálení porodu. (Roztočil a kol., 2017, s. 480) Toto tvrzení potvrzují studie, které porovnával Rafael a kolektiv, kde bylo zahrnuto 128 žen s vícečetným těhotenstvím. Z toho 122 s dvojčetným a 6 s trojčetným těhotenstvím. 2/3 ženám byla indikována preventivní a 1/3 terapeutická cerkláž. Nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi skupinou, které byla cerkláž provedena a mezi ženami bez cerkláže. Při zkoumání rozdílů mezi studii byla terapeutická cerkláž spojena s vyšším rizikem nízké porodní hmotnosti, velmi nízké porodní hmotnosti a se syndromem respirační tísně (Rafael, Berghella, Alfirevic, 2014, s. 2) V retrospektivní kohortové studii výsledky poukazují na vztah cerkláže s časným spontánním porodem před 32. týdnem gravidity. Do studie bylo zahrnuto 40 žen s BCBA (bichoriálním-biamniálním) dvojčetným těhotenstvím, které byly sledovány v Univerzitní nemocnici Svatého Petra mezi lety 2006-2014. U těchto žen byla provedena terapeutická cerkláž pro zkrácení děložního hrdla na 1-24 mm v rozmezí 16. – 24.týdne gravidity. Případy

byly porovnány s ženami s dvojčetným těhotenstvím, u kterých cerkláž nebyla provedena. Výsledky ukazují, že ženy s dvojčetným těhotenstvím, kdy většina byla bělošské rasy, po zavedení cervikální cerkláže, bylo spontánní porození <32. týden gravidity méně časté. Z toho vyplývá, že u BCBA dvojčetných těhotenství se zkráceným děložním hrdlem může cerkláž sloužit ke snížení počtu PP. Je ale zapotřebí dalších studií, které by měly podobné výsledky. (Houlihan, Poon, Ciarlo a kol., 2016, s. 754-756) Rozdíly ve výsledcích těchto studií mohou být proto, jelikož ve studii z roku 2014 byly pacientky s různou chorionicitou a amnionicitou plodů, kdežto studie z roku 2016 je více specifická. Cerkláž se provádí mezi 12. – 27. týdnem gravidity. Prekoncepční cerkláž se provádí při opakovaných potratech ve II. trimestru při průkazu HSG inkompetence. Je možné také provést cerkláž v I. trimestru, a to preventivně u vícečetných těhotenství. V dnešní době se však od preventivní cerkláže u vícečetného těhotenství upouští, a to z toho důvodu, jelikož zavedení stehů do čípku inhibuje produkci prostaglandinů, které mohou způsobit děložní kontrakce a zahájení porodu (Roztočil a kol., 2017, s. 481, 387)

Pesar

Pesar se používá k prevenci PP již od roku 1959. Představuje tak vhodnou alternativu cerkláže. (Pražský, Šnajberová, 2014) Jedná se o pružný silikonový prsten s menším vnitřním průměrem, který slouží jako podpora děložnímu čípku. Jeho funkcí je zasažení do osy cervikálního kanálu a udržení hrdla děložního sakrálně, čímž vede k rozložení tlaku těhotné dělohy na okolní tkáň. (Murray, Stock, Cowan a kol., 2018, s. 60) Tento princip je založen na zmírnění tlaku na děložní hrdlo, a tím k prevenci dilatace hrdla děložního a PROM. Pro jeho nežádoucí účinky jako je ascenze infekce, fragilita poškozené poševní sliznice a mnohé další tuto alternativu Roztočil i další výzkumníci zavrhnou. (Pražský, Šnajberová, 2014; Roztočil, 2017, s.257) Výsledky nejnovější retrospektivní studie asymptomatických dvojčetných těhotenství s krátkým hrdlem děložním ≤ 25 mm během II. trimestru, která porovnávala ženy s cerkláží a ženy, kterým byl zaveden Arabin pesar v letech 2001-2017, potvrzují nevhodnost použití k prevenci PP. Medián délky těhotenství při porodu byl vyšší u žen s cerkláží a frekvence PP před 34. týdnem byla u žen s cerkláží nižší než u žen se zavedeným pesarem. U žen s pesarem byla také častější infekce než u žen s cerkláží tak jako většina negativních účinků (viz příloha č. 6 a 7). (Fichera, Prefumo, Mazzoni a kol. 2019, s. 487 – 491)

3.2 Infekce

V posledních letech se věnuje pozornost spíše intrauterinním infekcím v graviditě než klasickým kongenitálním chorobám. Důvodem je časté vyvolávání závažnější fetomaternální zánětlivé reakce, která je však často klinicky nepostřehnutelná. Bakteriální vaginóza, streptokoky skupiny B a mykoplazmata jsou nejčastější prokázané infekce u PP. (Roztočil a kol., 2017, s. 312) Dalšími častými původci infekce jsou *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* a trichomonády. Častěji nalezneme skupiny mikroorganismů než izolovaný výskyt jednoho mikroorganismu, a to při současném potlačení fyziologické bakteriální flory s přítomností laktobacilů. (Hájek, Čech, Maršál, 2014, s. 247)

Během těhotenství působí na vaginální flóru jednak hladina estrogenů, glykogenu i vyšší prokrvení poševních stěn, což má za následek udržování stálého pH, a to kolem 4,5. Díky přítomnosti laktobacilů a bakteriální flóře v pochvě, která produkuje peroxid vodíku a další látky je vytvořen poševní ekosystém. Ten přirozeně chrání genitální ústrojí ženy před rozvojem zánětlivého onemocnění. Během gravidity se mění hladiny hormonů, které podporují růst více druhů bakterií v pochvě. Vaginální infekce nemusí být způsobena jen bakteriemi, ale také viry, plísněmi nebo parazity. Plod má proti přestupu infekce několik ochranných i obranných mechanismů. Plod je chráněn poševní mikroflórou, imunitními faktory hrdla děložního, mechanickou bariérou tvořenou jak hlenovou zátkou, tak plodovými obaly. Také plodová voda má své bakteriostatické účinky a epitel placentárních klků dokonce účinky baktericidní. I přesto dochází k infikování amnia, kdy se infekční agens po pomnožení nejčastěji ascendentní cestou, méně často cestou transplacentární, hematogenní nebo lymfatickou kolonizuje cervix, deciduu, chorion a následně plodové obaly a plodovou vodu a vzniká tzv. Syndrom infikovaného amnia (SIA). Následně se spustí na chorioamniu zánětlivá odpověď. Nahromadí se zánětlivé buňky, při působení bakteriálních fosfolipáz na membránové fosfolipidy se uvolní kyselina arachidonová a následně dochází k syntetizaci prostaglandinů v amniu, choriu i decidui. (Měchurová, Kučera, 2007) Nezralé hrdlo děložní se skládá z 15 % hladké svaloviny a zbytek zaujímají propletené fibrily spojené s glykosaminoglykany a kolagenní vlákna. Při zrání hrdla děložního dochází k úbytku kolagenu a glykosaminoglykanů. Na tomto procesu se podílejí hlavně prostaglandiny (PGE_2), estrogeny, relaxin a oxytocin. (Hájek, Čech, Maršál, 2014 s. 247) Na spouštění děložní činnosti a zkracování i dilataci děložního hrdla se právě tyto prostaglandiny podílejí, tudíž vyvolávají porod ať už v termínu nebo v tomto případě předčasně. U gravidních žen se zánětem, vyšetření

amnia poukazuje na daleko vyšší hladiny prostaglandinu než u žen bez infekce. Existují však mechanismy, které inhibují vliv prostaglandinů na myometrium, konkrétně 15-hydroxyprostaglandinhydrogenáza v trofoblastických buňkách. Pokud ale dojde k vyčerpání těchto mechanismů, způsobené neléčeným a postupujícím zánětem, dochází k možnému spuštění a nástupu činnosti dělohy. Dlouhotrvající a postupující intrauterinní infekce může vyvolat chorioamnitidu a následný odtok plodové vody. (Roztočil a kol., 2017, s. 312) Po syntetizaci prostaglandinů dochází díky makrofágům fetoplacentární tkáně k indukci exprese proinfekčních cytokinů neboli interleukinů -1, -6, -8 a TNF (tumor necrosis factor). Aspirací infikované plodové vody, nebo cévní cestou, se infekce přenesla na plod, kdy mikroorganismy při styku s vrozeným imunitním systémem plodu a TLRs (toll-like receptors) spustí intracelulární aktivaci kináz a faktoru kappa B, což vede k uvolnění cytokinů a antimikrobiálních peptidů. Při styku mikroorganismů s plodem dochází tedy k fetální nebo mateřské zánětlivé odpovědi, která je buď místní nebo dochází k tzv. syndromu fetální zánětlivé odpovědi (FIRS -fetal inflammatory response syndrome). Mezi PP a SIA je tedy úzká souvislost s klinickými projevy plodu, které jsou diagnostikovatelné často až po porodu. Protizánětlivé cytokiny IL-6,-8 a TNF spolu s metaloproteinázami mohou poškodit integritu hematoencefalické bariéry a přejít na bílou hmotu mozkovou, což může způsobit díky jeho neurotoxickému působení intraventrikulární hemoragii nebo periventrikulární leukomalacii. (Měchurová, Kučera, 2007)

Predikce

Je zřejmé, že infekce má silnou souvislost s PP, zejména pak s časným PP. Přibližně 80 % předčasných porodů, které se týkají porodu plodů okolo 1000 g nebo porodů mezi 28. – 30. týdnem gravidity jsou spojeny buď s histologickou chorioamnitidou nebo s organismy v placentárních membránách. Proto vzniklo několik studií na definování markerů zánětu, které zahrnují CRP, ferritin, interleukiny, širokou škálu chemoinů, cytokinů a defensinů, různé bakterie a jejich produkty. Původ těchto látek může být od matky, placenty nebo plodů. Protože tyto látky mohou migrovat mezi nimi, jejich přítomnost nebo zvýšení hladin v jakékoliv specifické tekutině neznámá, že z této tekutiny nebo prostoru pocházejí. Intrauterinní infekci lze zjistit již v prenatalní poradně podle mnoha markerů zánětu i u asymptomatických těhotných žen, a to z plodové vody, cervikálního či poševního sekretu nebo ze séra (viz příloha č. 4). Predikce zánětlivých markerů je popsána v kapitole Predikce PP na základě biochemických markerů. (Goldenberg, Goepfert, Ramsey, 2005, s. S38)

Prevence

Jedinou možností, jak předcházet PP vyvolaných infekcí, je předcházet infekcím urogenitálního traktu, a to dodržováním hygieny, provozováním chráněného pohlavního styku, dodržováním asepsy zdravotnického personálu při vaginálním vyšetření a absolvování prenatálních vyšetření a screeningů. Také je kladen důraz na včasnost diagnostiky a léčbu infekce. Při podezření na infekci je vhodný odběr PV aminocentézou a průkaz subklinické infekce ještě před FIRS. (Měchurová, Kučera, 2007; Poršová, Porš, Kolombo, 2011) Při prokázané infekci jsou k léčbě indikována antibiotika především penicilínové a cefalosporinové řady. (Roztočil a kol., 2017, s. 249)

3.3 PPRM

Předčasný odtok PV před termínem porodu (PPROM) je podle ČGPS ČLS JEP charakterizován jako „*Porušení plodových obalů s odtokem plodové vody před nástupem pravidelné děložní činnosti před týdnem těhotenství 37+0.*“ (Kokrdová, Koucký, Křepelka a kol., 2017 s. 167) Tito autoři uvádí, že se PPRM podílí na 1/3 všech PP a komplikuje 2 – 4 % všech porodů. PPRM vede k mnoha komplikacím zejména v raném stádiu těhotenství. Může vést k syndromu oligohydramnia, plicní hypoplazii, ortopedickým vadám a IUGR. (Hájek, Čech, Maršál, 2014, s. 251) Průkaz odtoku PV má hlavní význam pro další management vedení PP, kdy pozdní diagnostika může znamenat promarněnou šanci pro další vhodné intervence. (Měchurová, Rokytová, 2008, s. 9-11)

Vaginální vyšetření

Při diagnostice PPRM se nejprve provádí vyšetření v zrcadlech, kde porodník hodnotí, zda je zachovalý vak blan. Při tomto vyšetření, pokud je branka otevřena na nejméně 2 cm, se může provést jednorázové amnioskopické vyšetření, kterým se prosvěcuje dolní pól vaku blan a porodník může zhodnotit případné zkalení nebo jiné zbarvení PV. (Koucký, Smíšek, 2014, s.61)

Temesváryho zkouška

Při zjevném odtoku PV je třeba zhodnotit její množství a vzhled. Indikátorem, který prokáže na vložce alkalické pH PV svým modrozeleným zbarvením je 5% roztok bromthymolu. (Hájek, Čech, Maršál, 2014, s. 93-94) Je však nutné provést i jiné diagnostické metody, jelikož činidlo může reagovat falešně pozitivně, a to na přítomnost spermatu, krve nebo výtoku. (Koucký, Smíšek, 2014, s.61)

PROMtest

Jednou z dalších metod pro diagnostiku odtoku PV je PROM test. Principem tohoto testu je průkaz IGFBP-1 (insulin-like growth factor binding protein 1) na detekčním proužku – imunochromatografie. Tento protein je přítomen v PV a jeho hladiny jsou mnohonásobně vyšší než v séru matky. Pokud vaginální sekret obsahuje zvýšené hladiny IGFBP-1, indikační oblast detekčního proužku se zbarví modře a výsledek testu je pozitivní. V praxi se používá ActimPROM test, jehož výsledky jsou rychlejší. (Hájek, Čech, Maršál, 2014, s. 94)

Amnisure ROM test™

Další možností je použití Amnisure ROM testu™, který je podobný jako PROM test. Jedná se také o neinvazivní test, který se provádí bez pomoci vyšetřovacích zrcadel, jelikož vyšetřovaným vzorkem je cervikovaginální sekret. Tento test nereaguje na protein IGFBP-1, ale reaguje na hladiny PAMG-1 (placentární-alfa-mikroglobulin-1), který je detekovatelný v pochvě po ruptuře plodových obalů. Vzhledem k tomu, že se tento protein nachází v koncentracích minimálně tisícinásobně vyšších v PV než v cervikovaginálním sekretu (2000 - 25000 ng/ ml v PV oproti 0,05 – 2,ng/ml v cervikovaginální tekutině) je vynikajícím biomarkerem pro detekci ruptury plodových obalů (ROM). Tento test je velice přesný a specifický s citlivostí 99% a specificitou 88-100%. (Lee, Romero, Park a kol., 2012, s. 1692)

Po potvrzení a diagnostikování PPRM by měla být gravidní žena s vícečetným těhotenstvím hospitalizovaná v zařízení s příslušným potřebným vybavením, oddělením a personálem. V těchto případech se místo hospitalizace odvíjí od četnosti a týdnu těhotenství. U gemini před ukončeným 32. týdnem gravidity by žena měla být hospitalizovaná v perinatologickém centru s intenzivní péčí, po ukončeném 32. týdnu gravidity, čili 33+0, v perinatologickém centru s intermediální péčí a po ukončeném 36. týdnu gravidity, tedy 37+0, na standardním porodním sále. U trigemini, quadrigemini a výše by měla být žena hospitalizována vždy v perinatologickém centru s intenzivní a intermediální péčí. (Roztočil, Hájek, 2013, s. 24-25) Po následné hospitalizaci je vždy zapotřebí provést kultivační vyšetření z hrdla děložního a pochvy, stanovit počet leukocytů z krevního obrazu matky a provést vyšetření na CRP. V dnešní době se doporučuje také vyšetřit PV na přítomnost bakterií, a to pomocí aminocentézy, kdy zkušený porodník odebere malé množství PV. Dále je nutné vždy za pomoci ultrazvuku zjistit polohu plodů, gestační stáří plodů a množství PV. (Hájek, Čech, Maršál, 2014, s. 251)

4. Předčasné ukončení vícečetného těhotenství

Podle doporučení ČGPS ČLS JEP je třeba ukončit fyziologické vícečetné těhotenství již před očekávaným termínem. U BCBA gemini je doporučení k ukončení těhotenství nejpozději do 38+6 týdne gravidity. Porod per vias naturales je možný, pokud jsou oba plody v poloze podélné hlavičkou a nebyla provedena žádná operace na děloze. Pro MCBA gemini je doporučení ukončit těhotenství do 34+0 – 36+6 týdne těhotenství. Kontraindikací vaginálního porodu jsou nezralé porodní cesty (cervix skóre <5), je-li malpozice jednoho plodu nebo váhový odhad jednoho plodu <1500g. Pokud se žena rozhodne родit vaginálně musí splňovat další kritéria: oba plody v PPH, připravené porodní cesty (cervix skóre >7), pokud nebyla provedena žádná operace na děloze, průběh těhotenství i kontinuální KTG monitoring je fyziologický a podepsaný písemný souhlas s vaginálním porodem monochoriálních dvojčat. MCMA těhotenství je doporučeno ukončit již od 32. týdne, nejpozději však do 34+6. Toto těhotenství je vždy nutné ukončit per sectionem caesaream. U trigemini a quadrigemini je také doporučeno ukončit těhotenství tímto způsobem a je nutné ho provést v perinatologickém centru s intenzivní nebo intermediální péčí. (Roztočil, Hájek, 2013, s. 24) Načasování ukončení vícečetného těhotenství před termínem porodu je založeno na výsledcích studií, které ukazují, že rizika mrtvě rozených dvojčat narůstají týdně, v období mezi 32. – 38. týdnem gravidity, o 0,2 – 04 % a po 38. týdně riziko stoupá daleko výrazněji. (Roztočil a kol., 2017, s. 524)

Akutní stavy

Nejčastější prokazatelné příčiny spontánního PP u vícečetných těhotenství jsou již výše popsány. Existují však i jiné komplikace v těhotenství, které mohou nastat náhle a je nutné provést předčasný porod per sectionem caesaream z vitální indikace matky bez ohledu na vitalitu plodu. Mezi tyto stavy se řadí hlavně antepartální krvácení, což je definováno jako krvácení po ukončeném 24. týdnu gravidity. Příčinou tohoto krvácení v těhotenství je nejčastěji abrupce placenty, placenta previa, krvácení z vcestných cév nebo ruptura dělohy a je nutné ihned zahájit kroky k záchraně života matky. Abrupce placenty nastává ve 12 % u PP ve srovnání s 1 % v období termínu porodu a histologická diagnóza předčasného odloučení placenty je stanovena ve 32 % PP. Další indikací k akutnímu provedení předčasného ukončení těhotenství jsou akutní stavy matky. Mezi nejčastější patří preeklampsie, trombózy, diabetes melitus a hypertenze, které jsou níže popsány. Těhotenství je také nutné akutně ukončit u zjištění hypoxie plodu. (Hájek, Čech, Maršál, 2014, s. 493; Roztočil a kol., 2017, s. 247) Další příčinou PP může být uteroplacentární ischemie, která je přítomna přibližně u 1/3 případů PP. Jedná

se o uteroplacentární vaskulární a přidružené vilózní léze, které nejčastěji vznikají sekundárně jako následek nedokonalé fyziologické transformace spirálních artérií. Uteroplacentární ischemie vzniká v I. a na počátku II. trimestru a předchází PP o několik týdnů. Na rozvoji PP se také mohou podílet trombofilní stavy. U kongenitálních trombofilních mutací nebo i u získaných trombofilních stavů se předpokládá zvýšená koagulační aktivita, která může způsobit dysfunkci endotelu na úrovni placenty a spustí se různé biochemické procesy, které mohou vyústit v PP. (Roztočil a kol., 2017, s. 247-248)

Intrauterinní růstová restrikce – IUGR

Jedná se o plody, které jsou opožděné ve svém růstu a vývoji podle ultrazvukové biometrie o 3-4 týdny, vzhledem ke svému gestačnímu stáří. IUGR je definovaná jako váhový odhad plodu pod 10. percentil daného gestačního stáří plodu. Vzhledem ke svému gestačnímu stáří plodu se váhový odhad klasifikuje do 3 kategorií. Přiměřený vrůst v rozmezí 10. – 90. percentilu, nadměrný vzrůst nad 90. centil a malý vzrůst (neboli SGA – small for gestational age) pod 10. percentil. Pokud je u plodu diagnostikováno SGA, tento termín naznačuje pouze malý plod. Pokud je plodu diagnostikována IUGR, jedná se o ovlivnění růstu a vývoje patologickým procesem způsobené malnutricí nebo jiným patologickým stavem. Těchto případů, kdy plod neroste z patologického důvodu je asi 6-7 % a je nejčastější příčinou mrtvorozenosti. (Hájek, Čech, Maršál, 2014, s. 278-279) Přibližně 40 % plodů, které mají hmotnost pod 10. percentil jsou pouze konstitučně malé a u 20 % plodů způsobuje zpomalený vývoj chromosomální aberace, infekce nebo fetální alkoholový syndrom. IUGR představuje vyšší riziko intrauterinního úmrtí plodu a operativního porodu. Pokud se IUGR vyvíjí časně je těhotná žena vystavena většímu riziku PP, kdy se nepříznivé důsledky IUGR prolínají s komplikacemi plynoucími z nezralosti plodu. Tyto plody mají častější respirační problémy, polycytémii, hypoglykémii, intraventrikulární hemoragii a hypotermii. Poruchy neurologického vývoje jako je dětská mozková obrna nebo opoždění psychosomatického vývoje může být důsledkem pozdním. Jelikož neexistují preventivní ani léčebné opatření proti IUGR zaměřujeme se na včasnou diagnostiku a ukončení těhotenství. (Zmrhalová, Herman, Vojtech a kol., 2012) Predispozic pro IUGR je mnoho jak ze strany matky, tak i ze strany plodu a jednou z nich je i vícečetné těhotenství. Nejčastější příčinou jsou genetické faktory, poruchy uteroplacentárního průtoku a vliv zevního prostředí. (Hájek, Čech, Maršál, 2014, s. 279) Velmi častou komplikací u vícečetných těhotenství je IUGR dnes spíše používaný název fetální růstová restrikce (FGR) jednoho plodu z dvojčat. Pokud nejsou jiné důvody k předčasnému

ukončení těhotenství je doporučováno ukončit těhotenství s FGR u bichoriálních dvojčat v 36. týdnu a u monochoriálních v 34. – 35. týdnu gravidity. (Roztočil a kol., s. 524) Diagnostika spočívá v opakované ultrazvukové biometrii a flowmetrii plodu. Podle doporučení ČGPS ČLS JEP se u žen s vícečetným těhotenstvím ultrazvukové vyšetření s biometrií provádí v I. trimestru, ve 20. – 22., v 28., 32., 36. týdnu gravidity. (Lubušký, Krofta, Vlk, 2013, s. 136-137)

Twin to twin tranfussion syndrom (TTTS)

Tento syndrom je závažnou komplikací, která je zpozorovatelná asi u 9 % MCBA dvojčat. Ačkoli TTTS se obvykle diagnostikuje během II. trimestru, může vzniknout v kterékoli fázi těhotenství. Pro diagnostiku je důležité zjištění MCBA dvojčetného těhotenství, zjevný oligohydramnion v jednom amniálním vaku a polyhydramnion v druhém. Tyto odchylky v množství plodové vody musí být diagnostikovány pomocí ultrasonografického vyšetření. U TTTS se jedná o anastomózy v placentárním lůžku. Existují tři typy anastomóz, a to venovenózní (VV), arterioarteriální (AA) a nejčastější arteriovenózní (AV), kdy probíhá komunikace mezi arteriální výživou jednoho plodu na úrovni hlubokých placentárních kapilár a žilou vedoucí k druhému plodu. Anastomóza u TTTS je komplexní a vede k upřednostnění zásobování jednoho plodu (příjemce) na úkor druhého (dárce). Diagnostika cévních anastomóz se provádí pomocí Dopplerova vyšetření, kterým se zjišťuje průtoky v jednotlivých cévách. TTTS způsobuje mnoho komplikací, jako je předčasný porod, IUGR, smrt jednoho plodu a neurologický deficit, které poukazují na závažnost onemocnění a důležitost diagnostiky, sledování a léčby. (Başaranoğlu, Yaman Tunç, Turgut a kol., 2014, s. 124) Incidence TTTS je asi 5-15 % u monochoriálních dvojčat. U AV anastomóz je možno také pozorovat u příjemce polycytemii, hypervolemii, polyurii a je edematózní, což způsobí polyhydramnion a ten vyvolává PP, kdežto u dárce sledujeme anémii, a hypotrofii. Jedinou možností k zachování živých plodů a léčbou TTTS je předčasné ukončení těhotenství při viabilitě obou plodů a následná péče na NJIP. (Roztočil a kol., 2017, s. 386)

Intrauterinní úmrtí jednoho plodu

U TTTS úmrtí jednoho plodu může znamenat lepší prognózu pro plod druhý. U TTTS se zvyšuje riziko intrauterinního úmrtí plodů na 20 %. Po zjištění a diagnostice úmrtí jednoho plodu je nutné ukončit těhotenství za předpokladu viability druhého plodu, a to z toho důvodu, že po 4 týdnech od úmrtí jednoho plodu nastávají hemokoagulační změny a je zde

pravděpodobnost rozvoje diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC). (Roztočil a kol., 2017, s. 386)

Hypertenzní nemoci

Tato onemocnění patří k nejčastějším závažným komplikacím těhotenství a patří mezi hlavní příčiny mateřské mortality. Tato onemocnění postihují 5-7 % gravidních žen a všechna onemocnění mají společný zvýšený arteriální krevní tlak. Hypertenzní nemoci se klasifikují podle všeobecně uznávané klasifikace American College of Obstetrics and Gynecology následně. Gestační arteriální hypertenze což je zvýšení krevního tlaku nad 140/90 mmHg těhotné ženy po 20. týdnu gravidity bez známek proteinurie. Je nejlehčí formou hypertenzních nemocí a spontánně vymizí po porodu. Léčba spočívá pouze v antihypertenzivech. Chronická arteriální hypertenze je termín pro takéž zvýšený krevní tlak nad 140/90mmHg naměřený těhotné ženě již před těhotenstvím nebo před 20. týdnem gravidity. Po porodu nevymizí. Těhotná většinou přichází s již nasazenou léčbou. Chronická arteriální hypertenze s nasedající preeklampií je označení pro hypertenzi v těhotenství, která nastala již před 20. týdnem gravidity a v druhé polovině těhotenství se začíná objevovat proteinurie a otoky. Pacientky léčené na chronickou hypertenzi mají 13% riziko této formy v těhotenství. Preeklampsie je onemocnění typické pouze pro těhotenství a projevuje se edémy, hypertenzí a proteinurií. Výskyt tohoto onemocnění je častější u mladých primipar a zvýšené riziko získání tohoto onemocnění je u vícečetných gravidit, u žen s hypertenzí před těhotenstvím, diabetem a kolagenózou. Pro rozvoj preeklampsie svědčí nárůst hodnot jaterních testů, hodnot kyseliny močové nad hodnoty normy a proteinurie vyšší než 300mg/24 hodin. Ačkoli nejsou známy žádné preventivní opatření tohoto onemocnění, snížení příjmu soli na 80g denně, příjem tekutin nad 2l/denně a klidový režim snižují frekvenci preeklampsie. Pokud je stav obou plodů dobrý, nejsou zde žádné kontraindikace k vedení porodu vaginálně, jsou splněny všechny podmínky k vaginálnímu porodu a stav matky se zhoršuje, je namístě indukce porodu. Pokud nejsou splněny podmínky vaginálního porodu, těhotenství se ukončuje per sectionem caesaream. Eklampsie vzniká z neléčené nebo neadekvátně léčené těžké preeklampsie a projevuje se tonickými a následně tonicko-klonickými křečovitými stavy, které jsou způsobené jinou mozkovou patologií. Tato forma je velmi vážná a život ohrožující. Po záchvatu se těhotenství ukončuje per sectionem caesaream bez ohledu na životaschopnost plodů. Superponovaná preeklampsie nebo eklampsie, která je doprovázená chronickou vaskulární nebo renální hypertenzí vzniklou již před těhotenstvím. Nejtěžším stavem, které řadíme do těchto onemocnění je HELLP syndrom. Toto je velmi specifická forma preeklampsie, která je složená

z několika příznaků a to hemolýzy, elevace jaterních enzymů (ALT, AST) a trombocytopenie (pod $150 \times 10^9/l$). Hemolýza se projeví anémií, zvýšením volného hemoglobinu v plazmě a sníženou koncentrací haptoglobinu. U tohoto syndromu dochází k nekróze jaterního parenchymu, která může vyústit až v rupturu jater. Doprovází ho tedy bolesti v epigastriu či pravém horním břišním kvadrantu a známky preeklampsie v různém rozsahu. Diagnostika tohoto onemocnění spočívá v laboratorním hematologickém a biochemickém vyšetření. Léčbou tohoto onemocnění je klidový režim a při zhoršení laboratorních testů nebo klinických příznaků je indikován císařský řez. (Roztočil a kol., 2017, s. 257-264)

Diabetes mellitus

Ženy s vícečetným těhotenstvím mají zvýšené riziko mateřských i novorozeneckých komplikací včetně gestačního diabetu mellitu (GDM). Bylo zjištěno, že počet plodů u vícečetných těhotenství ovlivňuje výskyt GDM. Studie ukázaly, že každý další plod zvyšuje riziko GDM 1,8 krát. Z toho vyplývá, že zvýšení množství placentární tkáně způsobuje zvýšení hladin diabetogenních hormonů, jako jsou lidský hormon placentárního laktogenu, estrogeny, progesteron a kortizol, které hrají roli v etiologii glukózové tolerance. Výsledky této studie ukazují, že na vznik GDM má vliv způsob početí vícečetných plodů, věk a BMI matky. Ženy, u kterých vícečetné těhotenství vzniklo po IVF mají větší pravděpodobnost GDM v těhotenství. (Cozzolino, Serena, Maggio a kol., 2017, s. 937-938) „*Gestační diabetes mellitus je porucha metabolismu glukózy různého stupně, která se objeví v těhotenství a spontánně odezní v průběhu šestinedělí.*“ (ČGPS ČLS JEP, 2019, s. 1) Mimo GDM může být v těhotenství v první fázi screeningu zjištěn i „*zjevný diabetes mellitus který splňuje diagnostická kritéria diabetu platná pro všeobecnou populaci (glykemie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l a/nebo ve 120. min oGTT $\geq 11,1$ mmol/l) a zpravidla přetrvává i po šestinedělí.*“ (ČGPS ČLS JEP, 2019, s. 1) Během těhotenství je péče shodná jako o ženy s GDM. Diagnostika tohoto onemocnění probíhá pomocí screeningu v těhotenství, který probíhá u všech těhotných žen s výjimkou těch, kterým byl DM zjištěn před těhotenstvím. Screening probíhá ve dvou fázích, kdy v první fázi se do 14. týdne gravidity odebere krev nalačno a z žilní plazmy se vyhodnotí glykémie. Druhou fází podstoupí těhotné ženy jen pokud testy ve fázi první byly negativní. Druhá fáze tohoto screeningu se provádí mezi 24.-28. týdnem gravidity a spočívá v měření glykemie nalačno, vypití 75g glukózy rozpuštěné ve 300ml vody během 3-5 minut a následnému měření glykemie po 60 a 120 minutách. Pokud jsou výsledky těchto testů pozitivní ať už v první nebo druhé fázi, ženě je diagnostikován GDM nebo DM a jsou odeslány do diabetologické poradny. (ČGPS ČLS JEP, 2019, s. 1-2) Diabetičky mají v těhotenství větší rizika vzniku polyhydramnia,

hypertenzního onemocnění, recidivujících urogenitálních infekcí, intrauterinního úmrtí plodu. Dalšími riziky je vznik diabetické fetopatie plodu, která se charakterizuje makrosomií plodu nad 4000g, plicní nezralostí s rizikem vzniku RDS (respiratory distress syndrom), hypoglykemií, hypokalcemií a hyperbilirubinemií. Doporučení pro ukončení těhotenství komplikované diabetem je určeno pouze pro jednočetné těhotenství, proto u vícečetných těhotenství je třeba jednat individuálně podle zdravotního stavu matky i plodů. (Roztočil a kol., 2017, s. 305-307)

5. Limitace dohledaných poznatků

Vícečetná těhotenství jsou často komplikována předčasným porodem. Existuje mnoho studií týkající se příčin předčasného porodu, avšak většina se zaměřuje pouze na jednočetná těhotenství. Studie, které by prokázaly kvalitní postupy při predikci předčasného porodu u vícečetných těhotenství stále chybí. Dostupné studie předkládají pouze nejčastější příčiny předčasného porodu u vícečetného těhotenství, a proto nejsou všechny v této práci popsány. Doposud nebyly zjištěny informace, které by doporučily kvalitní postupy k preventivním intervencím. Provedení cerkláže, zavádění pesaru, podávání progesteronu a další preventivní intervence u vícečetných těhotenství často selhávají. S tématem této bakalářské práce souvisí i mnoho jiných problematik, které v této práci nejsou kvůli kapacitním limitacím popsány.

Závěr

Francouzská studie, která porovnávala data o předčasném porodu z 31 evropských zemí uvádí, že medián předčasného porodu u jednočetných těhotenství je 5,3 %, kdežto u vícečetných těhotenství je až 53,4 %, z čehož jasně vyplývá že vícečetné těhotenství a stavy s ním spojené mají vliv na PP. (Heino, Gissler, Hindori-Mohango a kol., 2016, s. 5) Příčiny spontánního PP jsou spíše multifaktoriální. Mezi nejčastější prokázané příčiny patří infekce, PPRM, inkompetence hrdla děložního a zvýšená distenze dělohy. Predikovat PP lze pomocí ultrasonografie a laboratorních výsledků, které prokazují markery PP v tělních tekutinách matky. (Murray, Stock, Cowan a kol, 2018, s. 58) Příčinou PP však může být i často prováděná indukce porodu před termínem, konkrétně ve 34. – 35. týdnu gravidity u MCMA dvojčat, a to per sectionem caesaream, jako prevence nitroděložního úmrtí jednoho nebo obou plodů. U MCBA dvojčat se indukce porodu provádí v 36. týdnu gravidity Pokud žena prodělala nitroděložní úmrtí v minulosti, je až 50% riziko, že nastane nitroděložní úmrtí jednoho nebo obou plodů MCMA dvojčat. (Čech, Hájek, Maršál a kol., 2014 s. 437) Dále se indukce PP provádí, pokud nastane ohrožení jednoho či obou plodů a u komplikací twin-to-twin transfusion a IUGR při viabilitě plodů, tedy po ukončeném 24.týdnu gravidity. U dizygotních dvojčat se předčasná indukce provádí pouze pokud nastane nitroděložní úmrtí jednoho plodu a druhý plod nebo matka jsou v ohrožení, druhý plod by měl mít gestační věk nad hranicí viability. Předčasné ukončení těhotenství je také indikováno při akutních stavech jako je například abrupce placenty nebo při jiných stavech ohrožujících matku na životě. (Roztočil a kol., 2017, s. 245, 388) Předčasný porod je jednou z hlavních příčin perinatální morbidity a mortality v rozvojových zemích a zaujímá dvě třetiny úmrtí novorozenců bez kongenitálních anomálií. Perinatální mortalita je třikrát vyšší u vícčetat než u jednočetných plodů a nejčastěji vede k předčasnému porodu. Polovina plodů vícečetného těhotenství se rodí před 37. týdnem (pozdní PP) a 1/5 se rodí už před 34.týdnem (raný PP). (Marleen, Hettiarachchi, Dandeniya a kol., 2018, s. 2) Podle skotské studie je míra novorozenecké úmrtnosti u dvojčat šest až sedmkrát vyšší než u jednočetných těhotenství, u trojčat je úmrtnost 18 na 1000 živě narozených dětí a u čtyř a více četných těhotenství je úmrtnost dokonce až 39,6 na pouhých 100 živě narozených dětí. U klasifikace úmrtí novorozenců pediatrem je více jak 50 % mrtvých dětí z vícečetného těhotenství, z čehož jasně vyplývá, že vícečetné těhotenství je v přímé souvislosti s úmrtností novorozenců. (Stocks a Norman, 2010, s. 2) I přes velkou snahu předcházet PP, se jejich incidence v posledních letech markantně nemění. Příčinou je nejspíše nedostatek účinných

preventivních intervencí a screeningových programů u vícečetných těhotenství k jednoznačné identifikaci žen s vysokou mírou rizika PP. (Pražský a Šnajberová, 2014)

Využití pro praxi

I přesto, že zákon o specifických zdravotních službách platný od roku 2011 vytváří tlak na ženy, aby jim bylo v případě mimotělního oplodnění transferováno pouze jedno embryo, je vícečetné těhotenství stále aktuální téma. Komplikace, zejména předčasný porod, jsou s vícečetným těhotenstvím úzce spojeny a porodní asistentky by měly znát jejich příčiny a jak jim předcházet, také proto, aby informace mohly těhotným ženám předat. Poznatky z této bakalářské práce mohou využít porodní asistentky v gynekologických ambulancích, v prenatálních poradnách, na IVF klinikách, na porodních sálech a v neposlední řadě také studentky porodní asistence.

Referenční seznam

AFREEN, Nazia, Humera SULTANA a Rubina AFFREEN. Role of transvaginal sonography in the objective diagnosis of incompetent cervix. *IAIM: 2394-0026* [online]. India, 2017, 10-2017, **4**(11), 61-75 [cit. 2019-04-09]. Dostupné z: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=126429613&lang=cs&site=ehost-live>

BAŞARANOĞLU, Serdar, Senem YAMAN TUNÇ, Abdulkadir TURGUT, Elif AĞAÇAYAK, Nurullah PEKER, Mehmet Sait İÇEN a Ahmet YALINKAYA. Analysis of maternal and perinatal outcomes in cases with twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Perinatal Journal* [online]. 2014, **22**(3), 123-127 [cit. 2019-05-02]. DOI: 10.2399/prn.14.0223002. ISSN 13053124. Dostupné z: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=98764294&lang=cs&site=ehost-live>

BIGGIO, Joseph R., Patrick S. RAMSEY, Suzanne P. CLIVER, Martha D. LYON, Robert L. GOLDENBERG a Katharine D. WENSTROM. Midtrimester amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) levels above the 90th percentile are a marker for subsequent preterm premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2005, 2005, **192**(1), 109-113 [cit. 2019-04-11]. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.06.103. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293780400729X>

BRIERY, Christian M., Edward W. VEILLON, Chad K. KLAUSER, Rick W. MARTIN, Suneet P. CHAUHAN, Everett F. MAGANN a John C. MORRISON. Progesterone Does Not Prevent Preterm Births in Women with Twins. *Southern Medical Journal* [online]. 2009, **102**(9), 900-904 [cit. 2019-05-03]. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181afee12. ISSN 0038-4348. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19668021>

COMBS, C. Andrew, Thomas GARITE, Kimberly MAUREL, Anita DAS a Manuel PORTO. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2011, **204**(3), 221.e1-221.e8 [cit. 2019-05-03]. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.12.042. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376161>

COZZOLINO, M., C. SERENA, L. MAGGIO, et al. Analysis of the main risk factors for gestational diabetes diagnosed with International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria in multiple pregnancies. *Journal of Endocrinological Investigation* [online]. 2017, **40**(9), 937-943 [cit. 2019-04-18]. DOI: 10.1007/s40618-017-0646-6. ISSN 1720-8386. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40618-017-0646-6>

ČGPS ČLS JEP. *Gestační diabetes mellitus: Revize doporučeného postupu* [online]. -, 2019 [cit. 2019-04-18]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/2019-05-gestastacni-diabetes-mellitus-dp-cgps-cls-jep-revize.pdf>. konsenzuální stanovisko sekce ČGPS ČLS JEP. Česká gynekologická a porodnická společnost, České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

ČSÚ, Odbor statistiky obyvatelstva. Porodnost a plodnost: za rok 2011-2015. *Český statistický úřad* [online]. Praha, 2016, 12/12/2016, **2016**(61), 35 [cit. 2019-02-04]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/32853427/13011816a.pdf/e7dad6a0-67af-40eb-bcf1-a47b36167dbe?version=1.0>

DOGER, Emek, Yigit CAKIROGLU, Yasin CEYLAN, Emre KOLE, Sebiha OZKAN a Eray CALISKAN. Obstetric and neonatal outcomes of delayed interval delivery in cerclage and non-cerclage cases: An analysis of 20 multiple pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [online]. 2014, **40**(7), 1853-1861 [cit. 2019-01-30]. DOI: 10.1111/jog.12435. ISSN 13418076. Dostupné z: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jog.12435>

DURNWALD, Celeste P., Valerija MOMIROVA, Dwight J. ROUSE, et al. Second trimester cervical length and risk of preterm birth in women with twin gestations treated with 17- α hydroxyprogesterone caproate. *J Matern Fetal Neonatal Med* [online]. 2010, **23**(12), 1360-1364 [cit. 2019-05-03]. DOI: 10.3109/14767051003702786. ISSN 1476-7058. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20441408>

DUŠOVÁ, Bohdana a Jana MAREČKOVÁ. *Úvod k péči porodní asistentky o ženu s patologickým a rizikovým těhotenstvím*. 1. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2009. ISBN 978-80-7368-611-6.

EL-REFAIE, Waleed, Mohamed S. ABDELHAFEZ a Ahmed BADAWY. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2016, **293**(1), 61-67 [cit. 2019-04-16]. DOI: 10.1007/s00404-015-3767-1. ISSN 0932-0067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-015-3767-1>

FICHERA, Anna, Federico PREFUMO, Giorgia MAZZONI, Valentina MOLINARIS, Cristina ZANARDINI, Nicola FRATELLI, Tiziana FRUSCA a Enrico SARTORI. The use of ultrasound-indicated cerclage or cervical pessary in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix at midgestation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* [online]. 2019, **98**(4), 487-493 [cit. 2019-04-16]. DOI: 10.1111/aogs.13521. ISSN 00016349. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/aogs.13521>

FOX, Nathan, Eric BERGH, Sandip OPPAL, Daniel SALTZMAN, Chad KLAUSER, Simi GUPTA a Andrei REBARBER. 823: The association between a short cervix, fetal fibronectin, and preterm birth in twin pregnancies, analyzed by cause of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. Elsevier, 2014, **210**(1), 400 [cit. 2019-02-24]. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.856. ISSN 00029378. Dostupné z: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(13\)01921-2/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(13)01921-2/abstract)

GOLDENBERG, Robert L., Alice R. GOEPFERT a Patrick S. RAMSEY. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2005, 05-2005, **192**(5), S36-S46 [cit. 2019-03-06]. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.02.015. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937805002085>

HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH a Karel MARŠÁL. *Porodnictví*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4529-9.

HEINO, Anna, Mika GISSLER, Ashna D. HINDORI-MOHANGOO, et al. Variations in Multiple Birth Rates and Impact on Perinatal Outcomes in Europe. *PLOS ONE* [online]. 2016, **11**(3), 1-15 [cit. 2019-04-18]. DOI: 10.1371/journal.pone.0149252. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0149252>

HOULIHAN, C., L. C. Y. POON, M. CIARLO, E. KIM, E. R. GUZMAN a K. H. NICOLAIDES. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestation with short cervix: a retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* [online]. 2016, **48**(6), 752-756 [cit. 2019-04-16]. DOI: 10.1002/uog.15918. ISSN 09607692. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.15918>

HRUBAN, Lukáš, Romana GERYCHOVÁ a Zuzana DOSTÁLOVÁ. Využití ultrazvukové diagnostiky při sledování vícečetného těhotenství. *Praktická gynekologie* [online]. 2004, **2004**(3), 6-8 [cit. 2019-04-02]. ISSN 1801-8750. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=pg_04_03_01.pdf

JARDE, A, O LUTSIV, C.K PARK, et al. PRETERM BIRTH PREVENTION IN TWIN PREGNANCIES WITH PROGESTERONE, PESSARY OR CERCLAGE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS, P-OBS-JM-029. *JOGC* [online]. 2017, **2017**(MAY), 392 [cit. 2019-04-16]. Dostupné z: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(17\)30151-2/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(17)30151-2/pdf)

KOKRDOVÁ, Z, M KOUCKÝ, P KŘEPELKA, et al. Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu: Doporučený postup. *Česká gynekologie* [online]. 2017, 3-2017, **82**(2), 166-167 [cit. 2019-04-11]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/p-2017-predcasny-odtok-plodove-vody-pred-terminem-porodu.pdf>

KOKRDOWÁ, Z, M KOUCKÝ, P KŘEPELKA, et al., MĚCHUROVÁ, A a A PAŘÍZEK, ed. Spontánní předčasný porod: Doporučený postup. *Česká gynekologie* [online]. 2017, 2017, **82**(2), 160-165 [cit. 2019-04-09]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/p-2017-spontanni-predcasny-porod.pdf>

KOTEROVÁ, Kateřina. Vícečetná gravidita. *Levret* [online]. Podolské nábř. 157 148 00 Praha 4: 2000–2012 LEVRET, 2008, **2008**(16), 5 [cit. 2019-01-28]. Dostupné z: <http://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2008-16/?pdf=2>

KOUCKÝ, Michal a Hana VRÁBLÍKOVÁ. Nové možnosti predikce předčasného porodu. *Actual Gyn* [online]. Praha, 2014, 17-4-2014, **6**(-), 40-44 [cit. 2019-04-10]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: https://www.actualgyn.com/pdf/cz_2014_129.pdf

KOUCKÝ, Michal a Jan SMÍŠEK. *Spontánní předčasný porod*. 1. Praha: Maxdorf, 2014. Jessenius. ISBN 978-807-3454-166.

LAZAROV, S, L LAZAROV a N LAZAROV. MULTIPLE PREGNANCY AND BIRTH: TWINS, TRIPLETS AND HIGH-ORDER MULTIPLES. OVERVIEW. *Trakia Journal of Sciences* [online]. 2016, **14**(1), 103-107 [cit. 2019-01-30]. DOI: 10.15547/tjs.2016.01.015. ISSN 13121723. Dostupné z: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=0460a504-0b33-4fdc-b3c8-bf80cdece76d%40sdc-v-sessmgr01#>

LUBUŠKÝ, M, L KROFTA a R VLK. Ultrazvuková vyšetření v průběhu prenatální péče o vícečetná těhotenství –: Doporučený postup. *Česká gynekologie* [online]. 2013, **78**(2), 135-139 [cit. 2019-04-18]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/p-2013-ultrazvukova-vysetreni-v-prubehu-prenatalni-pece-o-vicecetna-tehotenstvi.pdf>

MARLEEN, Shemoun, Janitha HETTIARACHCHI, Ranmalie DANDENIYA, et al. Maternal clinical predictors of preterm birth in twin pregnancies: A systematic review involving 2,930,958 twin pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. 2018, **230**(-), 159-171 [cit. 2019-01-28]. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.09.025. ISSN 03012115. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211518309916>

MĚCHUROVÁ, A, V ROKYTOVÁ a . Předčasný odtok plodové vody: Doporučený postup. *Moderní gynekologie a porodnictví* [online]. 2007, **16**(1, supplementum A), 9-11 [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <http://lekari.porodnice.cz/upload/doporucene-postupy-v-perinatologii/04-predcasny-odtok-plodove-vody.pdf>

MĚCHUROVÁ, Alena, KUČERA, ed. Infekce v etiologii předčasného porodu. *Zdravotnictví a medicína* [online]. Praha, 2007, 1-5-2007, -(-), - [cit. 2019-04-04]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/infekce-v-etilogii-predcasneho-porodu-285074>

MI LEE, Seung, Roberto ROMERO, Jeong Woo PARK, Sun Min KIM, Chan-Wook PARK, Steven J. KORZENIEWSKI, Tinnakorn CHAIWORAPONGSA a Bo Hyun YOON. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with preterm labor and intact membranes. *Thee Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [online]. 2012, **25**(9), 1690-1698 [cit. 2019-05-02]. DOI: 10.3109/14767058.2012.657279. ISSN 1476-7058. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3422421/>

MURRAY, Sarah R, Sarah J STOCK, Shona COWAN, Elizabeth Sarah COOPER a Jane E NORMAN. Spontaneous preterm birth prevention in multiple pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* [online]. 2018, **20**(1), 57-63 [cit. 2019-05-04]. DOI: 10.1111/tog.12460. ISSN 14672561. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/tog.12460>

NĚMEČKOVÁ, Michaela. Vícečetných porodů je již méně. *Statistika&my* [online]. 2016, 11-12/2016, **2016**(-), - [cit. 2019-02-04]. ISSN 1804-7149. Dostupné z: <http://www.statistikaamy.cz/2016/12/vicetnych-porodu-je-jiz-mene/>

PAGANI, G, V STAGNATI, A FICHERA a F PREFUMO, WILEY, John a Sons Ltd, ed. Cervical length at mid-gestation in screening for preterm birth in twin pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [online]. Italy: ISUOG, 2016, 06-2016, **48**(1), 56-60 [cit. 2019-02-21]. DOI: 10.1002/uog.15668. Dostupné z: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.15668>

PORŠOVÁ, Martina, Jaroslav PORŠ, Ivan KOLOMBO a Marcel NESVADBA, NOVÁK, Vlastimil, ed. Urogenitální chlamydiové infekce. *Zdravotnictví a medicína* [online]. 2011, 5-1-2011, -(-), - [cit. 2019-04-17]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/urogenitalni-chlamydiove-infekce-457069>

RAFAEL, Timothy J, Vincenzo BERGHELLA a Zarko ALFIREVIC. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2014, **2014**(9), 1-63 [cit. 2019-04-16]. DOI: 10.1002/14651858.CD009166.pub2. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009166.pub2>

ROZTOČIL, A a Z HÁJEK. Vedení porodu vícečetného těhotenství: Doporučený postup dle ČGPS ČLS JEP. *Česká gynekologie* [online]. 2013, **78**(supplementum), 24-25 [cit. 2019-04-15]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/p-2013-vedeni-porodu-vicetneho-tehotenstvi.pdf>

ROZTOČIL, Aleš. *Moderní porodnictví. 2.*, přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2017. ISBN 978-80-247-5753-7.

SAMANI, Reza Omani, Amir ALMASI-HASHIANI, Samira VESALI, Fatemeh SHOKRI, Rezvaneh CHERAGHI, Farahnaz TORKESTANI a Mahdi SEPIDARKISH. Tehran Survey of Potential Risk Factors for Multiple Births. *International Journal of Fertility* [online]. 2017,

11(3), 220-225 [cit. 2019-01-30]. DOI: 10.22074/ijfs.2017.4700. ISSN 2008076X. Dostupné z: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=125016828&lang=cs&site=ehost-live>

STOCK S a NORMAN J. Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Seminars In Fetal and Neonatal Medicine* [online]. 2010, **15**(6), 336-41 [cit. 2019-01-29]. DOI: 10.1016/j.siny.2010.06.006. ISSN 18780946. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X10000569>

STUDNIČKOVÁ, Martina, Jiří VOJTĚCH, Petr VELEBIL, Ivana MARKOVÁ, Lubomír HAŠLÍK, Ladislav KROFTA a Marek ĽUBUŠKÝ. Komplikace vícečetného těhotenství. *Postgraduální medicína* [online]. 2016, **18**(4), 375-380 [cit. 2019-05-02]. Dostupné z: <http://www.lubusky.com/clanky/103.pdf>

ŠNAJBEROVÁ, Kateřina, PRAŽSKÝ, Bohumil, ed. Predikce předčasného porodu: Cervikometrie. *Zdravotnictví a medicína: ZAM* [online]. Praha, 2014, 14-5-2014, (-), - [cit. 2019-02-19]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/predikce-predcasneho-porodu-cervikometrie-475405>

THAKUR, Monika a Kunal MAHAJAN. Cervical Incompetence. *StatPearls [Internet]* [online]. Treasure Island (FL), 2019, 27-10-2018, -(Januar), - [cit. 2019-05-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525954/>

VAVŘÍNKOVÁ, Blanka. Předčasný porod. *Aktuální gynekologie a porodnictví* [online]. 2009, 15/05/2009, (-), 45-49 [cit. 2019-02-06]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: https://www.actualgyn.com/pdf/cz_2009_13.pdf

ZMRHALOVA, B, H HERMAN, J VOJTECH, K KOTEROVA, L KROFTA a J FEYEREISL. Intrauterinní růstová restrikce plodu. *Zdravotnictví a medicína* [online]. 2012, 9-3-2012, (-), - [cit. 2019-04-18]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/intrauterinni-rustova-restrikce-plodu-463814>

ZORK, Noelia, Joseph BIGGIO, Alan TITA, Dwight ROUSE a Cynthia GYAMFI-BANNERMAN. Decreasing Prematurity in Twin Gestations: Predicaments and Possibilities. *Obstetrics and Gynecology* [online]. 2013, August, **122**(2), 375-379 [cit. 2019-04-16]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Search&term=0029->

7844%5Bjour%5D%20AND%20122%5Bvolume%5D%20AND%20375%5Bpage%5D&dop
tcmdl=abstract

Seznam zkratek

AA	arterioarteriální
ALT	alaninamniottransferáza
AST	aspartátamniottransferáza
AV	arteriovenózní
BCBA	bichoriální - biamniální
BMI	body mass index
BPD	bronchopulmonální dysplazie
CL	cervix lenght (délka hrdla děložního)
CRP	C-reaktivní protein
ČGPS	České gynekologické a porodnické společnosti
ČLS JEP	České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
ČR	Česká Republika
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulopatie
DM	diabetes mellitus
fFN	fetální fibronektin
FGR	fetální růstová restrikce
FIRS	syndromu fetální zánětlivé odpovědi
G-CSF	faktor stimulující granulocytární kolonie
GDM	gestační diabetes mellitus
HSG	hysterosalpingografie
ICTP	C-Telopeptid kolagenu typu I
IGF	insulin like growth factor
IGFB-1	insulin growth factor binding -1
IGFBP-1	insulin-like growth factor binding protein 1
IL	interleukin
IUGR	intrauterinní růstová restrikce
IVF	in vitro fertilizace
IVH	intraventikulární hemoragie

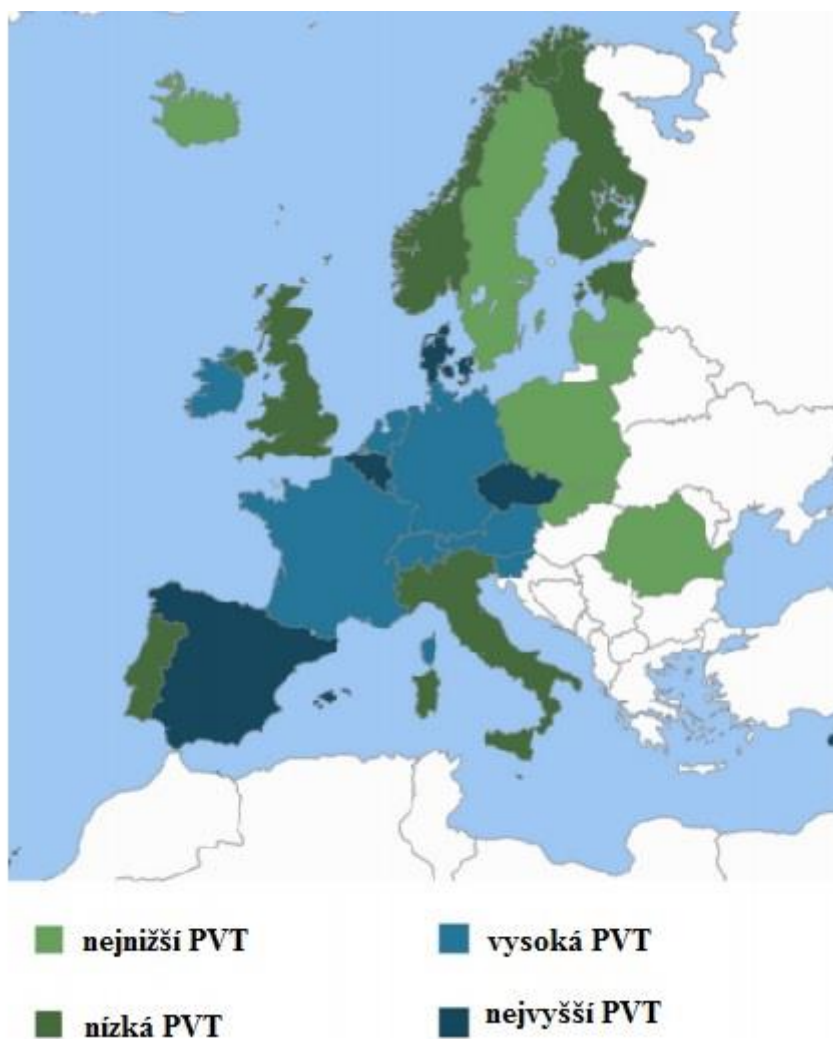
KTG	kardiotokografie
MCBA	monochoriální - biamniální
MCMA	monochoriální - monoamniální
MMP-8	metaloproteináza-8
NEC	nekrotizující enterokolitida
NJIP	novorozenecká jednotka intenzivní péče
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAMG-1	placentární-alfa-mikroglobulin-1
PGE ₂	prostaglandin E2
PIGFBP-1	insulin-like growth factor binding protein 1
PP	předčasný porod
PPH	poloha podélná hlavičkou
PPI	partus praematurus imminens
PPROM	předčasný odtok plodové vody před termínem porodu
PROM	předčasný odtok plodové vody
PV	plodová voda
PVLM	periventrikulární leukomalácie
PVT	porodnost vícečetného těhotenství
RDS	respirátory distress syndrom
RDS	syndrom dechové tísně
ROM	ruptura plodových obalů
SGA	small for gestational age
SIA	syndrom infikovaného amnia
STD	pohlavně přenosná onemocnění
TLRs	toll-like receptors
TNF	tumor necrosis factor
TTTS	twin to twin transfusion syndrom
USA	United States of America
VV	venovenózní
VVV	vrozené vývojové vady

WHO World Health Organization

Seznam příloh

Příloha č. 1: Porodnost vícečetného těhotenství v Evropě	55
Příloha č. 2 Porody podle četnosti 2005-2015.....	56
Příloha č. 3 [Pravděpodobnost předčasného narození <32 týdnů u dvojčat těhotenství založené na fibronektinu plodu, krční délce a indikace předčasného porodu].....	57
Příloha č. 4 [Markery intrauterinní infekce u asymptomatických těhotných žen v prenatální poradně].....	58
Příloha č. 5 Vztah mezi různými vlastnostmi matky a PROM.....	59
Příloha č. 6 Negativní účinky cerkláže v porovnání s pesarem u dvojčetných těhotenství za roky 2001-2017	60
Příloha č. 7 Porovnání délky a způsobu porodu po provedení cerclage a po zavedení pesaru u dvojčetných těhotenství v letech 2001-2017	61

Příloha č. 1: Porodnost vícečetného těhotenství v Evropě



MBR GROUP. Porodnost vícečetného těhotenství v Evropě. In: *Plos One* [online]. -: -, 2016 [cit. 2019-05-04].
Dostupné z: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0149252&type=printable>

Příloha č. 2 Porody podle četnosti 2005-2015

ROK	PORODY CELKEM	ČETNOST			PODÍL VÍCEČETNÝCH PORODŮ V %
		JEDNOČETNÉ	DVOJČETNÉ	TŘÍ A VÍCE ČETNÉ	
2005	100 546	98 607	1 926	13	1,93
2006	103 985	101 855	2 115	15	2,05
2007	112 605	110 285	2 298	22	2,06
2008	117 429	115 032	2 381	16	2,04
2009	116 261	113 869	2 378	14	2,06
2010	114 976	112 518	2 446	12	2,14
2011	106 921	104 862	2 049	10	1,93
2012	106 952	104 957	1 987	8	1,87
2013	105 310	103 518	1 779	13	1,7
2014	108 547	106 853	1 683	11	1,56
2015	109 519	107 889	1 167	13	1,49

ČSÚ. Porody podle četnosti 2005-2015. In: *ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD* [online]. Praha: -, 2016 [cit. 2019-05-04]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/32853427/13011816a.pdf/e7dad6a0-67af-40eb-bcf1-a47b36167dbe?version=1.0>

Příloha č. 3 [Pravděpodobnost předčasného narození <32 týdnů u dvojčat těhotenství založené na fibronektinu plodu, krční délce a indikace předčasného porodu]

	CL ≤ 20 mm 22. - 32. gr. hebd. n= 105	CL > 20 mm 22. - 32. gr. hebd. n= 447
Všechny předčasné porody před 32. týdnem	16,20%	4,50%
Předčasný porod před 32. týdnem způsobený:		
Spontánním PP	12,40%	2%
PPROM	1,90%	1,30%
Indukcí	1,90%	1,10%
	fFN pozitivní 22. - 23. gr. Hebd. n=53	fFN negativní 22. - 23. gr. Hebd. n=491
Všechny předčasné porody před 32. týdnem	24,50%	4,70%
Předčasný porod před 32. týdnem způsobený:		
Spontánním PP	17%	2,40%
PPROM	5,70%	1%
Indukcí	1,90%	1,20%

FOX, Nathan, Eric BERGH, Sandip OPPAL, Daniel SALTZMAN, Chad KLAUSER, Simi GUPTA a Andrei REBARBER. Pravděpodobnost předčasného narození <32 týdnů u dvojčat těhotenství, založené na fibronektinu plodu, krční délce a indikace předčasného porodu. In: *American Journal of Obstetrics & Gynecology* [online]. -: -, 2014 [cit. 2019-05-04]. Dostupné z: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(13\)01921-2/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(13)01921-2/pdf)

Příloha č. 4 [Markery intrauterinní infekce u asymptomatických těhotných žen v prenatální poradně]

Zdroj markeru	Marker
plodová voda	vysoké hodnoty IL-6
cervikální a vaginální sekret	bakteriální vaginóza vysoké hodnoty: IL-6 ferritinu fFN α -fetoproteinu HCG prolaktinu ICTP
Sérum	G-CSF
	vysoké hodnoty ferritinu Defensiny

GOLDENBERG, Robert L, Alice R GOEPFERT a Patrick S RAMSEY. Markery intrauterinní infekce u asymptomatických těhotných žen v prenatální poradně. In: *Science direct* [online]. -: -, 2005 [cit. 2019-05-04]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937805002085?via%3Dihub>

Příloha č. 5 Vztah mezi různými vlastnostmi matky a PROM

	Důvod příchodu do prenatální poradny	
	PPROM (n=57)	naplánovaná kontrola (n=58)
Věk těhotných žen	34.0 ± 5.9 let	34.9 ± 5.8 let
Gestační věk při provedení amniocentézy	16.2 ± 2.0 týdnů	16.1 ± 1.8 týdnů
Indikace amniocentézy:		
Věk matky ≥ 35 let	61%	65%
Abnormální hodnoty markerů v séru matky	21%	28%
ostatní	18%	7%
Váha matky	75,3 ± 16,3 kg	74 ± 18 kg
Rasa:		
Afroameričané	32%	14%
Europoidní	68%	84%
Nulipary	35%	28%
Kuřačky	20%	31%

BIGGIO, Joseph R., Patrick S. RAMSEY, Suzanne P CLIVER, Martha D LYON, Robert L GOLDENBERG, Katharine D WENSTROM a . Vztah mezi různými vlastnostmi matky a PROM. In: *Science direct* [online]. -: -, 2005 [cit. 2019-05-04]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000293780400729X?via%3Dihub>

Příloha č. 6 Negativní účinky cerkláže v porovnání s pesarem u dvojčetných těhotenství za roky 2001-2017

komplikace novorozence	provedení cerkláže	zavedení pesaru
porodní váha	2262 ± 594 g	1960 ± 580 g
přijetí na NJIP	22/72 (31%)	26/40 (65%)
hospitalizace na NJIP	12 ± 39 dnů	18 ± 29 dnů
RDS	10/72 (14%)	8/40 (20%)
BPD	0/72 (0%)	3/40 (20%)
IVH	1/72 (1%)	3/40 (7,5%)
PVLM	0/72 (0%)	0/40 (0%)
NEC	2/72 (3%)	2/40 (3%)
seps	2/72 (3%)	5/40 (12,5%)
Smrt na NJIP	2/72 (3%)	3/40 7,5%)
komplikace při porodu	10/72 (14%)	13/40 (32,5%)
<p>NJIP - novorozenecká jednotka intenzivní péče, RDS - syndrom dechové tísně, BPD - bronchopulmonální dysplazie, IVH - intraventikulární hemoragie, periventrikulární leukomalácie, NEC - nekrotizující enterokolitida</p>		

FICHERA, Anna, Federico PREFUMO, Giorgia MAZZONI, Valentina MOLINARIS, Cristina ZANARDINI, Nicola FRATELLI, Tiziana FRUSCA a Enrico SARTORI. Negativní účinky cerkláže v porovnání s pesarem u dvojčetných těhotenství za roky 2001-2017. In: *Obstetrics and Gynecology* [online]. -: -, 2019 [cit. 2019-05-04]. Dostupné z: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.13521>

Příloha č. 7 Porovnání délky a způsobu porodu po provedení cerkláže a po zavedení pesaru u dvojčetných těhotenství v letech 2001-2017

	provedení cerkláže (n= 36)	zavedení pesaru (n=20)
gestační stáří plodu při porodu	35+0 - 37+3 týdnů	31+1 - 36+2 týdnů
doba mezi provedení cerkláže/zavedení pesaru a porodem	12,3 - 15,3 týdnů	7,3 - 13 týdnů
porod před 32. týdnem gravidity	3/36 (8%)	5/20 (25%)
porod před 34. týdnem gravidity	6/36 (17%)	9/20 (45%)
vagiální porod	12/36 (34%)	3/20 (15%)
porod císařským řezem	23/36 (67%)	17/20 (75%)
PPROM	4/36 (11%)	6/20 (30%)

FICHERA, Anna, Federico PREFUMO, Giorgia MAZZONI, Valentina MOLINARIS, Cristina ZANARDINI, Nicola FRATELLI, Tiziana FRUSCA a Enrico SARTORI. Porovnání délky a způsobu porodu po provedení cerclage a po zavedení pesaru u dvojčetných těhotenství v letech 2001-2017. In: *Obstetrics and Gynecology* [online]. -: -, 2019 [cit. 2019-05-04]. Dostupné z: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.13521>