

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Adéla Stříbná

Těhotenství a porod u ženy s onemocněním COVID- 19

Bakalářská práce

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

Olomouc 2023

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

Olomouc 27. dubna 2023

Adéla Stříbná

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce, Mgr. Štěpánce Bubeníkové Ph.D, za odborné vedení a poskytnutí cenných rad. Děkuji také celé své rodině a svým blízkým za podporu během mého studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: bakalářská práce

Téma práce: Těhotenství a porod u ženy s onemocněním COVID-19

Název práce: Těhotenství a porod u ženy s onemocněním COVID-19

Název práce v AJ: Pregnancy and birth in a woman with COVID-19

Datum zadání: 2022-11-30

Datum odevzdání: 2023-04-27

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Stříbná Adéla

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková Ph.D.

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ: COVID-19 je definován jako vysoce infekční onemocnění, které během pár měsíců zasáhlo celý svět a způsobilo celosvětovou pandemii s vysokou mírou morbidit a mortality. Přehledová bakalářská práce se v této souvislosti zabývá prevencí, diagnostikou a léčbou onemocnění COVID-19. Práce se mimo to zabývá také intrauterinním úmrtím plodu a porodem mrtvého plodu v souvislosti s infekcí SARS-CoV-2, která významně mění strukturu placenty a může tak způsobit intrauterinní úmrtí plodu. Práce předkládá publikované poznatky o prevenci pomocí vakcinace proti onemocnění COVID-19 v průběhu těhotenství, detekci onemocnění COVID-19, léčbě onemocnění COVID-19 a vlivu infekce na nitroděložní úmrtí plodu. Poznatky jsou dohledány v databázích Google Scholar, EBSCO a PubMed.

Abstrakt v AJ: COVID-19 is defined as a highly infectious disease that has swept across the world in a matter of months, causing a global pandemic with high morbidity and mortality rates. In this context, this review bachelor thesis deals with the prevention, diagnosis and treatment of the disease COVID-19. In addition, the thesis also deals with intrauterine fetal death and stillbirth in the context of SARS-CoV-2 infection, which significantly alters the structure of the placenta and can thus cause intrauterine fetal death. This paper presents published findings on the prevention of COVID-19 vaccination during pregnancy, detection of COVID-19

disease, treatment of COVID-19 disease, and the effect of infection on intrauterine fetal death. The findings are searchable in Google Scholar, EBSCO and PubMed databases.

Klíčová slova v ČJ: COVID-19, infekce, onemocnění, těhotná žena, přenos, očkování, test, diagnostika, léčba, prevence, vakcinace, úmrtí, intrauterinní úmrtí

Klíčová slova v AJ: COVID-19, infection, disease, pregnant woman, transmission, vaccination, test, diagnosis, vaccination, death, intrauterine death

Rozsah: 53 stran/ 12 obrazových příloh

OBSAH

ÚVOD.....	8
1 POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE.....	11
2 PREVENCE ONEMOCNĚNÍ COVID-19	13
2.1 VAKCINANCE	13
2.2 TYPY VAKCÍN.....	14
2.3 BEZPEČNOST VAKCÍN PROTI COVID-19 V TĚHOTENSTVÍ	15
2.4 PODÁNÍ VAKCÍN V OHLEDU NA GESTAČNÍ STÁŘÍ	16
2.5 DOPAD OČKOVÁNÍ NA TĚHOTNOU A PLOD.....	17
3 DIAGNOSTIKA A LÉČBA ONEMOCNĚNÍ COVID- 19 V TĚHOTENSTVÍ	19
3.1 DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ COVID-19.....	19
3.2 DIAGNOSTIKA POMOCI PCR TESTU	20
3.3 DIAGNOSTIKA POMOCI ANTIGENNÍHO TESTU	21
3.4 DIAGNOSTIKA POMOCI ZOBRAZOVACÍCH METOD	21
3.5 LÉČBA ONEMOCNĚNÍ COVID-19 U TĚHOTNÝCH ŽEN.....	22
3.6 LÉČBA POMOCI REMDESIVIRU A CHLOROCHINU	23
3.7 LÉČBA POMOCI KORTIKOSTEROIDŮ.....	24
3.8 PODÁNÍ ANTIKOAGULANCÍ PŘI ONEMOCNĚNÍ COVID-19	25
4 ÚMRTÍ PLODU PŘI ONEMOCNĚNÍ COVID-19	27
4.1 RIZIKO MRTVĚ NAROZENÉHO DÍTĚTE	27
4.2 PLACENTÁRNÍ HISTOPATOLOGIE PO INFEKCI SARS-CoV-2.....	29
4.3 HISTOPATOLOGIE PLACENTY PO ÚMRTÍ PLODU V PRVNÍM A DRUHÉM TRIMESTRU	31
4.4 DOPORUČENÁ VYŠETŘENÍ U ŽENY S MRTVÝM PLODEM.....	31
4.5 VEDENÍ PORODU MRTVÉHO PLODU	32
5 VÝZNAM A LIMITACE DOHLEDANÝCH POZNATKŮ	34
ZÁVĚR	34

OBRAZOVÉ PŘÍLOHY.....	36
REFERENČNÍ SEZNAM.....	43
SEZNAM ZKRATEK.....	50
SEZNAM OBRAZOVÝCH PŘÍLOH.....	52

ÚVOD

Zprávy o závažném infekčním onemocnění dosud neznámého původu se začínají šířit dne 2. prosince roku 2019. Toto onemocnění bylo poprvé identifikováno v čínském městě Wu-chan, kde byly také hlášeny případy těžké pneumonie.

Prvních zaznamenaných 41 případů bylo hlášeno v období od 8. prosince 2019 do 2. ledna 2020. Avšak výskyt tohoto onemocnění je datován již k začátku roku 2019, kdy nebyla přijata žádná protopatření. (LOTFI, et. all, 2020, s. 254-266)

Během roku 2019 vyšla na světlo světa také skutečnost, že virus vysoce infekčního onemocnění, jež se přenáší na člověka, pochází pravděpodobně od druhu netopýra, který je jeho přirozeným hostitelem. Netopýři mají ve svém těle nejrozmanitější koronaviry a jsou hostiteli mnoha jejich druhů, jako je SARS-CoV. (WANG, et al, 2020, str. 1629-1635)

Za posledních dvacet let byly identifikovány pouze tři případy zoonotických koronavirů. Závažný akutní respirační syndrom (SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome), respirační syndrom na středním východě (MERS: Middle East Respiratory Syndrom) a syndrom akutního průjmu prasat (SADS: Swine Acute Diarrhea Syndrom). Onemocnění SARS a MERS způsobily stejně jako nynější onemocnění celosvětovou pandemií. (FAN, et al., 2019, s. 11)

Počátkem roku 2020 vydala čínská zdravotnická organizace zprávu o vysoce infekčním onemocnění, které bylo pojmenováno dle světové zdravotnické organizace jako „coronavirus disease 2019“ neboli COVID-19. Bylo také zjištěno, že onemocnění je způsobeno virem SARS-CoV-2. Koronavirové onemocnění se rozšířilo po celé Číně a získalo tak pozornost celého světa. Dne 30. ledna 2020 vyhlásila světová zdravotnická organizace (WHO) epidemii COVID-19 za stav ohrožení veřejného zdraví mezinárodního významu.

První den měsíce března roku 2020 bylo na celém světě celkem 87 137 potvrzených případů a tento počet rapidně vzrůstal. Dne 11. března 2020 bylo onemocnění COVID-19 prohlášeno světovou zdravotnickou organizací (WHO) za světovou pandemií. (GUO, et al., 2019, s. 7)

První příznaky onemocnění COVID-19 jsou běžně rozpoznávány jako horečka, suchý kašel, tachypnoe a dušnost. Střevní příznaky jsou u pacientů

pozorovány jen zřídka. Některé studie zahrnují také mezi další příznaky bolest v krku, bolest na hrudi, kýčání, ucpaný nos, nauseu, tvorbu sputa, nebo dyspepsii. Většina lidí infikovaných virem COVID-19 prodělá mírné až středně těžké respirační onemocnění a zotaví se, aniž by vyžadovali zvláštní léčbu. (HUI, et al., 2020, s. 264-266)

První hlášený případ v České republice (ČR) byl zaznamenán dne 1. března 2020. Celosvětově bylo ke dni 12. dubna 2023, k 10:11 středoevropského letního času (SELČ) hlášeno 762 791 152 potvrzených případů onemocnění COVID-19 (viz. obr. č. 1 a obr. č. 2) včetně 6 897 025 úmrtí, hlášených WHO. Ke dni 11. dubna 2023 bylo podáno celkem 13 340 275 493 dávek vakcíny (viz. obr. č. 6). V Evropě bylo ke dni 12. 4. 2023 potvrzeno 275 110 560 případů onemocnění COVID-19, dle WHO (viz. obr. č. 3). V České republice bylo od 3. ledna 2020, 11:01 středoevropského letního času (SELČ), do 12 dubna 2023 hlášeno 4 636 282 potvrzených případů COVID-19 s 42 702 úmrtími, hlášených WHO (viz. obr. č. 4 a obr. č. 5). (WHO, 2023). Ke dni 5. března 2023 bylo podáno celkem 18 608 534 dávek vakcíny (viz obr. č. 7). (WHO, 2023)

Nejlepší způsob, jak zabránit a zpomalit přenos, je být dobře informován o nemoci a preventivních opatřeních. Vzhledem k velmi rychlému šíření onemocnění COVID-19 bylo započato s vývojem vakcín proti tomuto onemocnění, kdy ke dni 11. dubna 2023 bylo podáno celosvětově celkem 13 340 275 493 dávek vakcíny. Ke dni 5. března 2023 bylo podáno v České republice celkem 18 608 534 dávek vakcíny. (WHO, 2023)

V souvislosti s touto skutečností si můžeme položit následující otázky:

1. Jaká je prevence, diagnostika a léčba onemocnění COVID-19?
2. Je vakcinace bezpečná pro těhotné ženy?
3. Může mít onemocnění COVID-19 souvislost s intrauterinním úmrtím plodu?

Cílem bakalářské práce je sumarizovat a předložit aktuální publikovaná data týkající se vlivu onemocnění COVID- 19 na těhotenství a porod. Cíl práce je specifikován 2 dílčími cíli:

1. Předložit aktuální dohledané poznatky o prevenci, diagnostice a léčbě onemocnění COVID- 19 v průběhu těhotenství.
2. Předložit aktuální dohledané poznatky o intrauterinním úmrtí plodu v souvislosti s onemocněním COVID- 19 a definovat porod mrtvého plodu.

Vstupní literatura

PROCHÁZKA, Martin. *Porodní asistence*. Praha: Maxdorf, [2020]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-618-4.

KALAFAT, Erkan, Paul HEATH, Smriti PRASAD, Pat O`BRIEN a Asma KHALIL. COVID-19 vaccination in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2022, 227(2), 136-147 [cit. 2022-11-12]. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2022.05.020

FU, Winnie, Brintha SIVAJOHAN, Elisabeth MCCLYMONT, Arianne ALBERT, Chelsea ELWOOD, Gina OGILVIE a Deborah MONEY. Systematic review of the safety, immunogenicity, and effectiveness of COVID-19 vaccines in pregnant and lactating individuals and their infants. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [online]. 2022, 156(3), 406-417 [cit. 2022-11-12]. ISSN 0020-7292. Dostupné z: doi:10.1002/ijgo.14008

1 POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE

Vyhledávací kritéria:

Klíčová slova v ČJ: COVID-19, infekce, onemocnění, těhotná žena, přenos, očkování, vakcína, léčba, prevence, úmrtí, intrauterinní úmrtí

Klíčová slova v AJ: COVID-19, infection, disease, pregnant woman, transmission, vaccination, vaccine, treatment, prevention, death, intrauterine death

Jazyk: angličtina

Období: 2019- 2023

Databáze: EBSCO, PubMed, Google Scholar

Celkem nalezeno 324 dokumentů

Vyřazující kritéria:

duplicitní dokumenty

dokumenty nesplňující kritéria

dokumenty netýkající se cílů

kvalifikační práce

Sumarizace využitých databází a dohledaných dokumentů:

EBSCO - 9

PubMed – 14

Google Scholar- 16

Knižní zdroje- 1

Webové prohlížeče- 5

Sumarizace dohledaných periodik a dokumentů:

American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM – 1 dokument

American Journal of Obstetrics and Gynecology – 5 dokumentů

Archives of Gynecology and Obstetrics – 1 dokument

BMC Pregnancy and Childbirth – 1 dokument

BMJ – 1 dokument

Clinica Chimica Acta – 1 dokument

Clinical Infectious Diseases – 1 dokument

COVID19CZ – 1 dokument
EClinicalMedicine – 1 dokument
European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases – 1 dokument
Frontiers in Medicine – 1 dokument
Heliyon – 1 dokument
International Journal of Environmental Research and Public Health – 1 dokument
International Journal of Gynecology & Obstetrics – 1 dokument
International Journal of Infectious Diseases – 1 dokument
International Journal of Molecular Medicine – 1 dokument
Journal of Obstetrics and Gynaecology Research – 1 dokument
Journal of Reproductive Immunology – 1 dokument
Journal of Thrombosis and Thrombolysis – 1 dokument
Maxdorf – 1 dokument
Military Medical Research – 1 dokument
MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report – 1 dokument
Nature Reviews Immunology - 1 dokument
Obstetrics & Gynecology – 2 dokumenty
Global Challenges – 1 dokument
Placenta – 1 dokument
SN Compr Clin Med – 1 dokument
The Lancet Global Health – 1 dokument
Ultrasound in Obstetrics & Gynecology – 2 dokumenty
Vaccines – 1 dokument
Viruses – 2 dokumenty
World Health Organization (WHO) – 6 dokumentů

Na tvorbu teoretických východisek bylo použito 45 dohledaných dokumentů.

2 PREVENCE ONEMOCNĚNÍ COVID-19

Z doposud shromážděných studií vyplývá, že těhotné ženy jsou specifickou rizikovou skupinou pro onemocnění COVID-19 se zvýšeným rizikem pro přijetí do intenzivní péče, potřebou mimotělní membránové oxygenace, hrozícím předčasným porodem (PPI), ale také perinatální smrtí. (KALAFAT, et al., 2022, s. 136-147)

Těhotné ženy nakažené onemocněním COVID-19 mohou mít asymptomatický či symptomatický průběh onemocnění. Studie poukazují na skutečnost, že ženy se symptomatickým průběhem onemocnění mají zvýšené riziko rozvoje závažných následků koronavirového onemocnění ve srovnání s netěhotnými ženami v reprodukčním věku. Těhotné ženy, které trpí onemocněním COVID-19, jsou vystaveny také zvýšenému riziku předčasného porodu (PPI) ve srovnání s neinfikovanými či asymptomatickými těhotnými ženami.

Varianta onemocnění COVID-19 Omicron byla spojována s menším rizikem závažných onemocnění než předchozí varianta Delta. Předběžné údaje naznačují, že infekce variantou Delta během těhotenství může být spojena s vyšším rizikem dysfunkce placenty a ohrožením plodu, než předchozí varianty a následná varianta Omicron. (BIROL ILTER, et al., 2022, s. 96-102)

Národní poradní výbor pro imunizaci (NACI), kanadská společnost porodníků a gynekologů (SOGC) a center pro kontrolu a prevenci nemoci (CDC), Americká společnost porodníků a gynekologů (ACOG) a společnost pro mateřsko-fetální medicínu (SMFM), uznali těhotenství jako rizikový faktor závažných onemocnění a doporučují vakcíny těhotným a kojícím ženám. (FU, et al., 2022, s. 406- 417)

2.1 VAKCINANCE

Vakcíny k prevenci infekce SARS-CoV-2 jsou považovány za jeden z nejslibnějších přístupů k omezení pandemie COVID-19 (FU, et al., 2022, s. 406-417)

Vakcinace je doporučována dle světové zdravotnické organizace také těhotným ženám. Existují však zdravotní komplikace, které jsou kontraindikací pro aplikaci vakcíny proti onemocnění COVID-19. Mezi tyto faktory patří závažné alergické reakce či anafylaxe na kteroukoli složku vakcíny proti COVID-19, febrilie nad 38,5°C a aktuální podezření či potvrzení onemocnění COVID-19. (WHO, 2022)

Důležité je také zmínit, že i po vakcinaci může dojít k nákaze onemocněním COVID-19. Maximální úroveň ochrany před onemocněním je dosaženo až několik týdnů po úplném očkování. I přesto, že jsou vakcíny proti onemocnění COVID-19 vysoce účinné a výrazně snižují riziko hospitalizace a úmrtí, žádná vakcína není stoprocentně účinná. V důsledku toho se řada očkovaných osob nakazí, přestože jsou plně očkováni. Tato skutečnost je známá jako tzv. průlomová infekce. Průlomová infekce se může objevit u každé z vakcín, neznamena to však, že vakcína není účinná. Dle dostupných údajů amerického CDC je v porovnání u neočkovaných jedinců jedenáctkrát vyšší riziko úmrtí na COVID-19 než u očkovaných jedinců. U osob, které se nakazí i přesto, že podstoupili vakcinaci, je mnohem pravděpodobnější, že pocítí pouze mírné příznaky onemocnění COVID-19. (WHO, 2022)

2.2 TYPY VAKCÍN

V současné době jsou na trhu čtyři druhy vakcín proti onemocnění Covid-19. Vakcína Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2), Moderna COVID-19 (mRNA-1273), Novavax COVID-19 a vakcína Janssen/Johnson COVID-19. Obecně jsou upřednostňovány pro aplikaci mRNA vakcíny. (WHO, 2021)

Existují tři přístupy k navrhování vakcín. Prvním způsobem pro výrobu vakcíny je použití celé virové částice či bakterie. Druhý způsob spočívá v oddělení pouze té části viru či bakterie, která spouští imunitní systém. Třetím a nejvhodnějším způsobem pro aplikaci vakcíny proti COVID-19 je použití pouze genetického materiálu pro specifický protein (vakcína Pfizer COVID-19, vakcína Moderna COVID-19, vakcína Novavax COVID-19). (viz. obr. č. 8)

Na rozdíl od vakcinačních přístupů, které používají buď oslabený nebo mrtvý celý mikrob nebo jeho částí, vakcíny s nukleovou kyselinou používají pouze část genetického materiálu, která poskytuje pokyny pro specifické proteiny, nikoli celý mikrob. (viz. obr. č. 9) Vakcína na bázi nukleové kyseliny dodává našim buňkám soubor instrukcí, aby vytvořily specifický protein, od něhož chceme, aby ho náš imunitní systém rozpoznal a reagoval na něj. Hlavní výhodou použití mRNA vakcíny je, že oproti ostatním vakcínám neobsahuje žádné infekční agens. mRNA je

specializovaná nukleová kyselina, která je v buňce využita pro syntézu bílkovin. Zároveň ji lze vyrobit v kratším časovém intervalu. (SZÚ)

2.3 BEZPEČNOST VAKCÍN PROTI COVID-19 V TĚHOTENSTVÍ

Při plošném očkování je na prvním místě bezpečnost, která se posuzuje především dle adversních reakcí včetně lokálních a systémových nežádoucích účinků. Příjemci vakcíny byli po dobu 30 minut po aplikaci vakcíny sledováni, zda se u nich dostaví nežádoucí reakce na vpravenou látku. Nejčastěji uváděné lokální nežádoucí reakce jsou bolesti v místě vpichu a zarudnutí, zatímco mezi nejčastější systémové nežádoucí reakce patří bolesti hlavy, únava, subfebrilie či nevolnost. Závažné nežádoucí účinky jsou vzácné a obvykle zahrnují alergické reakce, které mohou způsobit potíže s dýcháním. (LIU, et al., 2022, s. 5)

Každá vakcína musí před schválením projít přísnými klinickými zkouškami, aby byla zajištěna její bezpečnost. Žádná vakcína však nemůže být bezpečná pro každého, protože tělo každého jedince může reagovat jinak. Drobné nežádoucí reakce jsou poměrně časté, zatímco závažné nežádoucí reakce by měly být vzácné a vyskytnou se přibližně u 1 ze 100 000 očkovaných. Většina nežádoucích účinků byla mírné závažnosti a účastníci se během krátké doby zotavili. (LIU, et al., 2022, s. 8)

V této souvislosti byl také v Japonsku proveden online dotazníkový průzkum mezi těhotnými ženami. Všem ženám, které byly zapojeny do výzkumu, byla aplikována minimálně jedna dávka vakcíny proti onemocnění COVID-19. Do dotazníkového průzkumu se v období od 5. října do 22. listopadu roku 2022 zapojilo celkem 6576 žen.

Posilující dávka očkování (2. dávka) byla aplikována 4840 těhotným ženám (73,6% z celkového počtu účastnic), zatímco 557 těhotným ženám byla aplikována pouze první dávka vakcíny (8,5% z celkového počtu účastnic). Celkem 1179 (17,9%) respondentů nebylo nikdy očkováno proti onemocnění COVID-19 (17,9%).

Nejčastější nežádoucí reakcí na vakcinaci byla bolest v místě vpichu. Výskyt lokálních nežádoucích reakcí byl po první a druhé vakcinaci téměř stejný, zatímco systémové reakce (horečka, únava, nauzeje) a nežádoucí reakce mimo místo vakcinace (bolest hlavy, artralgie) byly častější po druhé dávce vakcíny, než po první dávce očkování.

Porodnické komplikace, do kterých může spadat děložní napětí, či kontrakce, byly pozorovány u 1,65% těhotných žen po první dávce vakcíny a u 2,95% těhotných žen po druhé dávce očkování. Závažné symptomy, jako je krvácení, snížená pohyblivost plodu, zvýšený krevní tlak, výrazné otoky atd. byly pozorovány u méně než 1% očkovaných žen po první i druhé dávce vakcíny. (KOMINE-AIZAWA, et al., 2022, str. 1561)

V prosinci roku 2020 byl proveden společností „Find Out Now“ průzkum, který zjistil, že více než čtvrtina mladých žen ve Spojeném království by odmítla vakcínu s odkazem na obavy z jejího vlivu na plodnost. Mnoho lidí není přesvědčeno o bezpečnosti mRNA vakcíny, protože se jedná o relativně novou platformu. V souvislosti s tímto faktem je dobré zmínit, že první humánní zkoušky mRNA vakcín započaly již v roce 2006. (MALE, 2021, s. 21)

Teoreticky jsou však mRNA vakcíny proti onemocnění Covid-19 zcela bezpečné pro použití před těhotenstvím i během těhotenství, protože neobsahují živý atenuovaný virus. Na základě rozsáhlých předešlých zkušeností s jinými vakcínami v těhotenství se očekává podobná účinnost a také vedlejší účinky u očkování proti COVID-19 v těhotenství versus mimo něj. (BLAKEWAY, et al., 2022, s. 226)

Výsledky studie, do níž bylo zahrnuto 65 000 žen v různém stádiu těhotenství, ukázaly, že očkování mRNA vakcínou nezvyšuje riziko spontánních potratů, těhotenských komplikací, předčasných porodů ani nežádoucích účinků u nenarozených dětí. (SÚKL, 2022)

Údaje o bezpečnosti také ukázaly, že těhotné a kojící ženy zaznamenaly reakce související s vakcínou v podobné míře, jako běžná populace. Zároveň nebylo hlášeno žádné zvýšené riziko nepříznivých porodnických nebo neonatálních výsledků. (FU, et al., 2022, s. 156)

2.4 PODÁNÍ VAKCÍN V OHLEDU NA GESTAČNÍ STÁŘÍ

Očkování proti onemocnění COVID-19 je doporučováno všem těhotným ženám bez ohledu na gestační stáří. Vakcinace je doporučována z důvodu snížení rizika nákazy infekcí COVID-19, jež je spojována často s respiračními problémy, které by mohly vést k hypoxickému poškození plodu. Podání vakcíny v dřívějším stádiu těhotenství je bráno jako značný přínos pro těhotnou ženu, jelikož snižuje riziko

hospitalizace matky z důvodu onemocnění COVID-19, úmrtí na COVID-19 a také omezuje míru těhotenských komplikací souvisejících s nákazou. (ROTTENSTREICH et al., 2022)

Je však prokázáno, že gestační staří v době očkování ovlivňuje množství protilátek proti onemocnění COVID-19 v pupečnickové krvi při porodu. Očkování proti infekci SARS-CoV-2 během těhotenství bylo spojováno s detekovatelnými hladinami anti-spike IgG matek při porodu. Střední hladiny anti-S a anti-RBD-specifických IgG protilátek v mateřských sérech v době porodu byly nejnižší po očkování v prvním trimestru, střední hladiny protilátek byly detekovány u očkováných žen ve druhém trimestru a nejvyšší hladiny byly prokázány u žen po očkování ve třetím trimestru. Hladiny protilátek v neonatálních sérech sledovaly podobný vzorec a byly nejnižší po prenatální vakcinaci v prvním trimestru. (ROTTENSTREICH et al., 2022)

U žen s infekcí SARS-Cov-2 v anamnéze, které byly zároveň očkovány v prvním trimestru, byly protilátky proti onemocnění COVID-19 srovnatelné s očkovánými ženami ve třetím trimestru bez předchozí prodělané infekce SARS-Cov-2 v anamnéze.

Ačkoli se zdá, že hladiny protilátek u plodu jsou vyšší po očkování ve druhém a třetím trimestru těhotenství, tento potenciální přínos nepřevažuje nad celkovým těhotenským (mateřským, fetálním) přínosem očkování v prvním trimestru těhotenství. (YANG, et al., 2022)

2.5 DOPAD OČKOVÁNÍ NA TĚHOTNOU ŽENU A PLOD

Expozice SARS-CoV-2 během těhotenství souvisejí s nepříznivými účinky na matku i dítě. Očkování proti onemocnění COVID-19 podstatně snižuje riziko symptomatického průběhu onemocnění. Publikované studie hodnotí výsledky žen, které dostaly vakcínu COVID-19 během těhotenství. Systematické důkazy týkající se bezpečnosti očkování jsou zásadní pro zajištění toho, že očkování proti COVID-19 nebude spojeno s nepříznivými těhotenskými a neonatálními výsledky.

Do průzkumu bylo zahrnuto 11 studií zahrnujících 765 089 těhotných žen. Míra novorozenců s 5 minutovým Apgar skóre pod 7 a těhotných matek s předčasným porodem byla výrazně nižší u očkované skupiny. Nebyl však pozorován žádný významný rozdíl v neonatálních výsledcích mezi očkovánými a neočkovánými ženami.

Celkem sedm studií zahrnujících 112 618 těhotných žen, porovnávalo míru porodu císařským řezem mezi očkovanými a neočkovanými skupinami. Ze studií vyplývá, že nebyl pozorován žádný významný rozdíl v počtu císařských řezů u očkovaných a neočkovaných těhotných žen. (SHAFIEE, et al., 2023, str. 4)

Na základě dat z 26 studií popisujících perinatální výsledky po očkování proti onemocnění COVID-19 v těhotenství můžeme říci, že se celková míra nežádoucích perinatálních výsledků po očkování matek nezvýšila. Četnost předčasných porodů, omezení růstu plodu (IUGR), porodů císařským řezem (SC) a přijetí novorozenců na jednotku intenzivní péče se napříč studiemi lišila, což je pravděpodobně vysvětleno různými populacemi pacientů. Ve studiích se srovnávací skupinou neočkovaných těhotných žen se však četnost významně nezvýšila. (BADELL, et al., 2021, str. 8)

3 DIAGNOSTIKA A LÉČBA ONEMOCNĚNÍ COVID- 19 V TĚHOTENSTVÍ

3.1 DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ COVID-19

Navzdory optimismu plynoucímu ze schválení nových vakcín proti infekcím způsobeným těžkým akutním respiračním syndromem koronavirem 2 (SARS-CoV-2), Evropa i celý svět čelil druhé vlně pandemie koronavirové nákazy 2019 (COVID-19), která se vyznačuje rapidním nárůstem infekce SARS-CoV-2. Spolu s tímto nárůstem počtu nakažených se také zvýšil počet úmrtí po celém světě, což upozorňuje na kritické problémy při zvládnutí této mimořádné zdravotní situace.

V této souvislosti začaly vlády po celém světě přijímat opatření k sociální distanci a k výluce kolektivních aktivit, aby se zabránilo drastickému nárůstu počtu infekcí. Kromě toho bylo také nutné rozlišit případy COVID-19 od sezónní chřipky, která by mohla zahltit pohotovostní služby nemocnic a zpomalit diagnostické a léčebné postupy u pacientů s infekcí COVID-19.

Ve srovnání s pacienty s chřipkovým onemocněním byly nejvýraznější rozdíly v průběhu 14 dnů hospitalizace u pacientů s COVID-19 patrné v rychleji se zhoršující anémii a leukocytóze a rychlejším nárůstu D-dimerů a ALT. Hladina laktátdehydrogenázy (LDH) byla významně vyšší u pacientů s chřipkou. Mezi nejčastěji hlášené laboratorní abnormality u COVID-19 však patří lymfopenie, prodloužený protrombinový čas (PT) a zvýšená LDH. (LIU et al, 2020, 26)

V celém světě bylo schváleno několik diagnostických metod, nicméně stále panují nejasnosti ohledně správných testů, které mají být použity na základě anamnézy pacienta nebo účelu vyšetřování. (Sanyaolu A, et al., 2020)

V Evropě existuje 365 různých komerčně dostupných přístrojů schválených FDA nebo používaných pro výzkumné účely. Z těchto zařízení je 168 imunoanalýz, 192 metod založených na PCR, tři metody založené na NGS a dva komercializované nástroje jsou založeny na různých technologiích. (FALZONE et al., 2021)

Pandemie COVID-19 přiměla výzkumné skupiny po celém světě k vývoji nových technologií pro diagnostiku COVID-19 nebo k přizpůsobení stávajících diagnostických systémů charakteristikám novému viru SARS-CoV-2.

V době, kdy infekce ještě nenabyla rozměrů celosvětové pandemie, byly mezi prvními metodami používanými k diagnostice infekce COVID-19 tradiční kultivační metody, klinická vyšetření a techniky NSG. Kromě těchto přístupů byly vyvinuty i další metody, včetně biosenzorů, testů založených na CRISPR/ Cas, metod izotermické aplikace nukleových kyselin, elektronové mikroskopie atd. (FALZONE, et al., 2021, s. 47)

3.2 DIAGNOSTIKA POMOCI PCR TESTU

Přestože molekulární a strukturální charakteristiky viru SARS-CoV-2 nebyly zpočátku známy, výzkumné laboratoře a biomedicínské společnosti ve velmi krátkém čase byly schopny prozkoumat hlavní rysy viru, což pomohlo výzkumným pracovníkům na celém světě při vývoji diagnostických řešení pro správnou diagnózu COVID-19. Mezi diagnostickými metodami se nejčastěji využívají rychlé testy na antigen nebo protilátky, imunoenzymatické sérologické testy a molekulární testy založené na RT-PCR (test reverzní transkriptázy polymerázové řetězové reakce) Nejcitlivější je PCR testování, což je test NAAT (Nucleid Acid Amplification Test), nebo testování samotné nukleové kyseliny viru. Doba provedení testu může trvat několik dní, vzhledem k sofistikovaným laboratorním podmínkám.

Test se provádí na vzorcích výtěru z krku v reálném čase. Uváděná citlivost byla 89%. Přítomnost IgG protilátek pro COVID-19 znamená předchozí infekci. Přítomnost IgM protilátek znamená nedávnou nebo akutní infekci. Zatímco snížení IgM a zvýšení IgG během opakovaných testů naznačují, že se pacient téměř uzdravil. (WU, et al., 2021, s. 5)

Pro zlepšení citlivosti testu na COVID-19 je důležité nejen správné načasování odběru vzorku, ale také správná metoda odběru. Mezi vzorky vhodné pro detekci onemocnění patří: vzorky z horních cest dýchacích, tedy orofaryngeální výtěr, výtěr z nosu a výtěr z nasofaryngeálního sekretu. Déle mezi vhodné vzorky patří odběry z dolních cest dýchacích, kde můžeme zařadit hlen, sekrety z dýchacích cest, či bronchoalveolární laváž. Hlen a další vzorky z dolních cest dýchacích mají vysokou míru pozitivitu nukleové kyseliny a měly by se odebírat přednostně. Šíření viru SARS-CoV-2 dosahuje vrcholu v období 3-5 dnů po vypuknutí nemoci. Proto, pokud je test na nukleovou kyselinu zpočátku negativní, v dalších dnech by měl být

odebrán kontrolní vzorek pro detekci onemocnění, pokud má pacient příznaky odpovídající infekci COVID-19. (COVID19CZ, 2020)

3.3 DIAGNOSTIKA POMOCI ANTIGENNÍHO TESTU

Testy na antigeny, které existují na trhu, nazýváme antigení rychlé diagnostické testy. Tyto testy na detekci onemocnění COVID-19 hledají antigen na vnějším povrchu samotného viru. Antigení testy byly vyvinuty tak, aby bylo možné provádět je u lůžka pacienta. Je také možno test provést v domácích podmínkách. To pacientovi umožňuje, aby se otestoval pomocí antigeního testu sám a nemusel tak dojíždět do nemocničního prostředí za specializovaným pracovníkem.

K provedení testu není zapotřebí sofistikovaných laboratorních podmínek, jako je tomu tak u PCR testu. Antigení testy nejsou proto tak přesné jako PCR testy. Jejich výhodou je však rychlý výsledek. (WHO, 2020)

3.4 DIAGNOSTIKA POMOCÍ ZOBRAZOVACÍCH METOD

Dle studie, do které se zapojilo 236 těhotných žen, by všechny těhotné ženy s podezřením na COVID-19 a ženy přijaté do nemocnice v endemické oblasti měly podstoupit CT hrudníku s nízkou dávkou. CT metoda může pomoci identifikovat pacienty s podezřením na COVID-19 i v případě, že je výsledek RT-PCR testu negativní. Těhotné ženy, které mají obavu CT vyšetření podstoupit, můžeme ujistit o tom, že vliv CT hrudníku na plod je velmi malý a CT vyšetření je tedy v tomto případě bezpečné.

Typickým projevem u těhotných žen s infekčním onemocněním COVID-19 je mnohočetná, nerovnoměrná, matná neprůhlednost viditelná na CT snímku. Metaanalýza zahrnující 236 těhotných žen s infekcí COVID-19 ukázala, že 71% pacientek mělo pozitivní CT nález.

Vzhledem k této okolnosti můžeme říci, že použití CT hrudníku bylo důležité při diagnostice a hodnocení COVID-19 u těhotných žen. Dalším běžně uváděným laboratorním nálezem je normální nebo snížený počet bílých krvinek a lymfocytů. (WU, et al., 2021, s. 5)

3.5 LÉČBA ONEMOCNĚNÍ COVID-19 U TĚHOTNÝCH ŽEN

Mezi obecné zásady týkající se onemocnění COVID-19 během těhotenství patří včasná izolace těhotné a testování na SARS-CoV-2 pomocí diagnostických metod. V případě potřeby je indikována léčba kyslíkem pomocí kyslíkových brýlí, či kyslíkové masky (cílová saturace O₂ je stanovena na 95% a výše, hodnoty pO₂ 70 mm Hg).

Dalším aspektem z kategorie obecných zásad je zamezení přetížení tekutinami a empirickými antibiotiky (empirická antibiotika jsou podávána z důvodu předcházení sekundární bakteriální infekce). Vhodné je také fetální monitorování a monitorování děložních kontrakcí, vzhledem k faktu, že infekce je jedním z rizikových faktorů pro předčasný porod. (BIROL ILTER, et al., 2022, s. 96-102)

Nutností je také včasná mechanická ventilace při progresivním respiračním selhání (neinvazivní ventilační techniky mohou mít mírnější zvýšené riziko aspirace v těhotenství), individuální plánování termínování porodu a týmový přístup (mezioborová spolupráce odborníků).

Je nutné včas odhalit zhoršující se stav onemocnění matky a předejít tak porodnickým komplikacím (např. předčasnému porodu, ohrožení plodu hypoxií apod.). Změna ve vzorci srdeční frekvence plodu může být zároveň časným identifikátorem mateřského respiračního zhoršení.

Pacientky s potvrzenou infekcí COVID-19 by měly věnovat zvýšenou pozornost hygieně rukou a hygieně dýchacích cest. Pacientky s respiračními příznaky by měly mít respirátor a být umístěny do izolované a dobře přístupné místnosti. Těhotenství by mělo být považováno za potenciálně zvýšené riziko a mělo by být důkladně monitorováno.

Řízení farmakoterapie COVID-19 u těhotných žen by mělo minimalizovat rizika pro plod. Fetální rizika zahrnují rizika spojená se samotnou cyanózou a vztahují se k úrovni mateřské hypoxie. Bezpečnost anti-COVID-19 terapie proto měla být pečlivě zhodnocená před početím, během těhotenství a během kojení. Používané třídy léků jsou protizánětlivé, imunomodulační léky, antikoagulancia a antivirotika. Mnoho antivirotik je však během těhotenství kontraindikováno vzhledem k jejich teratogenním účinkům na plod.

Rozhodnutí o porodu a ukončení těhotenství by měla být založena na gestačním stáří plodu, stavu matky a stabilitě plodu. (RASMUSSEN et al., 2020, s. 423)

3.6 LÉČBA POMOCI REMDESIVIRU A CHLOROCHINU

Remdesivir je intravenózně podávané antivirotikum s dobrou účinností proti SARS-CoV-2 kvůli jeho aktivitě při snižování replikace viru inhibicí RNA- dependentní RNA polymerázy. Tento lék byl použit bez fetální toxicity u těhotných žen. Remdesivir by se však neměl u těhotných žen užívat, pokud to jejich klinický stav opravdu nevyžaduje. (VITIELLO, et al., 2022, s. 3)

Mezinárodní studie remdesiviru zjistila, že 68% účastníků se po léčbě zlepšilo a 13% se zhoršilo a zemřelo. Několik případů ukázalo, že remdesivir může být účinný a bezpečný pro léčbu těžkého onemocnění COVID-19 v těhotenství.

U těhotných žen s infekcí SARS-CoV-2 by podání 5 denního remdesiviru mohlo klinicky zlepšit středně závažný průběh onemocnění COVID-19, což je v souladu s nálezem v běžné populaci. Podání remdesiviru po dobu 10 dnů by mohlo klinicky zlepšit závažný průběh onemocnění COVID-19 u těhotných pacientek a pacientek po porodu. Na druhou stranu Spinner a kol. uvedli, že prodloužení délky léčby remdesivirem mezi běžnou populací se středně těžkým průběhem onemocnění COVID-19 nepředstavuje významné klinické zlepšení ve srovnání se standardní péčí. Monoterapie remdesivirem by mohla poskytnout klinické zlepšení u pacientů se středně závažným průběhem onemocnění.

Tento lék byl dříve také využíván k léčbě vrozené infekce Eboly, bez důkazů o toxicitě léku. Nejčastějšími vedlejšími účinky po léčbě remdesivirem jsou nevolnosti a respirační problémy. U těhotných žen může být nutné přerušit léčbu remdesivirem v případě, že hladina ALT stoupne na více než desetinásobek normální horní hranice nebo pokud jsou zaznamenány příznaky zánětu jater. Léčba po dobu 5 dnů vykazovala méně nežádoucích účinků, než léčba, která trvala 10 dnů. (BUDI, et al., 2022, s. 8)

Chlorochin byl také použit při léčbu infekce COVID-19 a prokázal zjevnou účinnost. Některé důkazy naznačovaly, že chlorochin a hydroxychlorochin prokázaly vynikající bezpečnost pro matku a plod. Stojí proto za zvážení u těhotných žen

s infekcí COVID-19. Nicméně relevantním vedlejším účinkem vysokých dávek chlorochinu je systolická hypotenze, která může zhoršit hemodynamické změny způsobené aortokavální kompresí vleže gravidní dělohou. (WU, et al., 2021 s. 5)

3.7 LÉČBA POMOCÍ KORTIKOSTEROIDŮ

Kortikosteroidy jsou silné protizánětlivé léky. Jsou považovány za bezpečné ve druhém a třetím trimestru těhotenství. (TAYLOR, et al., 2021, s. 9)

Dle studií a doporučení WHO byl benefit kortikosteroidů při léčbě onemocnění COVID-19 prokázán u závažných případů, kdy je vyžadována oxygenoterapie, či umělá plicní ventilace. U mírnějších forem onemocnění, bez přítomnosti pneumonie, benefit podání kortikosteroidů nebyl prokázán.

Důkazy podporují použití časně, krátké léčby glukokortikoidy u pacientů s COVID-19, kteří vyžadují mechanickou ventilaci, nebo kyslíkovou podporu. Počet případů onemocnění COVID-19 stále roste, je velmi pravděpodobné, že se zvýší i počet těhotných žen s tímto onemocněním. Vzhledem k tomu, že těhotné ženy jsou vystaveny zvýšenému riziku hospitalizace, přijetí na jednotku intenzivní péče a podpory mechanické ventilace, budou porodníci čelit dilematu zahájení léčby kortikosteroidy u těhotných žen. (SAAD, et al., 2020, s. 134)

Existují však již přesvědčivé důkazy, které podporují použití jedné dávky kortikosteroidů (betametazon nebo dexametazon) u žen s rizikem předčasného porodu mezi 24. a 34. týdnem těhotenství. Bylo prokázáno, že antenatální kortikosteroidy snižují riziko prenatálního úmrtí, syndromu dechové tísně, intraventrikulárních krvácení, nekrotizující enterokolitidy, potřeby respirační podpory, potřeby respirační podpory u novorozence a hospitalizace novorozence na jednotce intenzivní péče po porodu. (D'SOUZA, R., R. ASHRAF, et al., 2021, s. 196)

Doporučeno je podávat perorální nebo intravenózní kortikosteroidy po dobu 7-10 dní. Dexamethason jednou denně 6 mg odpovídá 160 mg hydrokortizonu (např. 50 mg každých 8 hodin), 40 mg prednizonu, 32 mg methylprednisolonu (např. 8 mg každých 6 hodin). (BALÍK, et al., 2020)

Těhotné ženy s koronavirovým onemocněním, které jsou na kyslíkové podpoře a jsou ohroženy předčasným porodem, by měly dostat čtyři dávky dexametazonu a následně methylprednisolon, aby dokončily 10 denní kúru. (SAAD, et al., 2020, s. 136)

3.8 PODÁNÍ ANTIKOAGULANCÍ PŘI ONEMOCNĚNÍ COVID-19

Hyperkoagulační stav v těhotenství je dán zvýšenými protrombotickými faktory (faktor VII, VIII, X, XII, von Willebrandův faktor) a zvýšenou hladinou fibrinogenu. Navíc dochází také ke snížení S proteinu a fibrinolýze. Během těhotenství se zvyšuje nejen hladina fibrinogenu, ale také se zvyšují D-dimery.

Těhotenství nezvyšuje náchylnost k onemocnění COVID-19, ale může zhoršit vývoj onemocnění ve srovnání s netěhotnými ženami podobného věku. Jednou z nejobávanějších komplikací COVID-19 je venózní tromboembolie (VTE).

Tromboembolismus je častým a smrtelným důsledkem infekce COVID-19 pro hospitalizované pacienty. Na začátku pandemie COVID-19 byla trombóza identifikovaná jako klíčová přidružená komplikace. Byla vydána doporučení, která se zabývala intenzitou tromboprolaxe v nemocničním i mimonemocničním prostředí. Pochopení patofyziologických mechanismů trombózy u COVID-19 se vyvinulo s vědomím, že pacienti mohou být ohroženi jak makrotrombotickými příhodami (např. hluboká žilní trombóza, plicní embolie), tak imuntrombózou in situ.

Očkování proti COVID-19 dramaticky snižuje riziko závažné infekce, a proto také výrazně snižuje riziko trombózy spojené s infekcí. Pacienti s předchozím žilním tromboembolismem (VTE) mohou být znepokojeni z očkování kvůli obavám, že imunizace zvýší riziko trombózy. Poskytovatelé by měli pacienty poučit o trombotickém riziku spojeném s infekcí COVID-19 a zdůraznit, že samotný COVID-19 má pravděpodobně výrazně vyšší riziko tromboembolie, než jakékoli potencionální riziko tromboembolie po očkování. Minulá anamnéza žilního onemocnění, tromboembolismus a zvýšené riziko žilní tromboembolie nepředstavuje důvod pro neočkování. (BARNES, et al., 2022, s. 54)

Samotné těhotenství je hyperkoagulační stav a ve spojení s akutním onemocněním, sníženou pohyblivostí a dehydratací může vystavit těhotné ženy významnému riziku VTE. Rutinní používání tromboprolaxe u těhotných žen, které jsou pozitivní na COVID-19, ale nevyžadují hospitalizace, není nutné. Tromboprolaktická léčba by však měla být důkladně zvažena u všech těhotných žen, které jsou hospitalizovány. (SERVANTE, et al., 2021, s. 21)

Profylaxe by měla být přednostně prováděna nízkomolekulárním heparinem po dobu 6 až 14 dnů. Toto doporučení je primárně určeno pro hospitalizované pacientky, ale profylaxe VTE u ambulantních pacientů by měla být založena

na stejných kritériích jako profylaxe v nemocničním prostředí. (Lokken, et al., 2020, s. 223)

Zvláštní pozornost je potřeba věnovat těhotným ženám s asymptomatickým či lehkým průběhem onemocnění COVID-19 ve 3. trimestru těhotenství s rizikovými faktory pro možnost rozvoje diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC). Směrnice doporučuje před porodem vyhodnotit koagulační testy. Antikoagulační léčba je relativně kontraindikovaná a závisí na posouzení hemoragického rizika.

Prognóza těhotných žen s COVID-19 se zlepšuje použitím nízkomolekulárních heparinů (LMWH). Toto se vylučuje v případě DIC s těžkou hemoragickou diatézou, kdy rizika podání převažují nad přínosy. Podání antikoagulační léčby musí být bezpečné pro matku i pro plod. (VARLAS, et al., 2023)

4 ÚMRTÍ PLODU PŘI ONEMOCNĚNÍ COVID-19

4.1 RIZIKO MRTVĚ NAROZENÉHO DÍTĚTE

Během raných fází celosvětové pandemie v roce 2020 byly provedeny studie, které pátraly po souvislosti pandemie COVID-19 s intrauterinním úmrtím plodu. Provedené studie vykazovaly mnohdy odlišné výsledky.

Byla provedena studie ve dvou velkých nemocnicích ve Filadelfii, která neprokázala žádný nárůst mrtvě narozených dětí v souvislosti s onemocněním COVID-19. Stejně tak analýza, která byla provedena ve Spojeném království, neprokázala žádný nárůst intrauterinních úmrtí s ohledem na pandemii COVID-19. Stejných výsledků se dopátrala také celostátní studie provedená ve Švédsku. Studie provedená v oblasti Castilla y León ve Španělsku taktéž neprokázala zvýšený počet mrtvě narozených do 21. Června 2020.

Jiné zprávy byly v rozporu se zjištěními z předešlých studií a identifikovaly zvýšenou míru mrtvorozenosti (ve srovnání s celkovým počtem mrtvě narozených před celosvětovou pandemií COVID-19). Tyto nárůsty se však zdály být nepřímým důsledkem pandemie. Intrauterinní úmrtí plodu bylo přičítáno méně častým návštěvám prenatální poradny v souvislosti s obavami z nákazy v nemocničním prostředí. Studie z Anglie, kterou provedli Khalil et al., vykazovala vyšší míru mrtvorozenosti (vzrůst z 1,7% na 7% ve srovnání s obdobím před pandemií od 1. února do 14. června 2020). Itálie, jakožto první země v Evropě postižená onemocněním COVID-19, vykazovala v období od března 2020 do května 2020 trojnásobný nárůst mrtvě narozených. Tyto výsledky byly pozorovány také v Nepálu a dalších zemích. V letech 2020 a 2021 se postupně rozšiřovaly nové varianty kmene SARS-CoV-2 po celém světě. V tomto období lékaři a patologové zaznamenali zvýšený nárůst mrtvě narozených dětí, který byl spjat s onemocněním COVID-19 u matek, ale jejich přímá souvislost s infekcí SARS-CoV-2 zůstala nejistá. Na počátku roku 2021 zaznamenali lékaři ve Skotsku šest případů intrauterinních úmrtí plodu, ke kterým došlo během několika týdnů poté, co se u těhotných žen vyvinul COVID-19. V květnu 2021 vyšla zpráva o 3 527 těhotných ženách s potvrzeným COVID-19 v Anglii. Bylo prokázáno, že tyto ženy měly zvýšené riziko nitroděložního úmrtí plodu ve srovnání s neinfikovanými ženami. (GUROL-URGANCI et al., 2021, s. 225)

Dne 26. listopadu 2021 byla ve zprávě amerického centra pro kontrolu a prevenci nemocí potvrzená etiologická souvislost infekce SARS-CoV-2 s mrtvě narozeným dítětem. Populační studie 1 249 634 hospitalizací při porodu, ke kterým došlo od března 2020 do září 2022, prokázala, že těhotné ženy s COVID-19 měly zvýšené riziko porodu mrtvého plodu ve srovnání s neinfikovanými ženami.

S ohledem na tyto okolnosti byly hlášeny placentární patologie u mrtvě narozených plodů (od rodiček s prokázanou infekcí COVID-19), které ukázaly, že placenty jsou výrazně abnormální s destruktivními rysy (zvýšená nebo masivní intervillozní depozice fibrinu, nekróza klků trofoblastu a chronická histiocytární intervillozitida). (SCHWARTZ, et al., 2022., s. 14)

Mullins a kol. analyzoval data ze skupiny 4005 těhotných žen ze Spojeného království. Incidence úmrtí matek byla 0,2–0,5 %, mrtvě narozených 0,4–0,6 %, časně novorozenecké úmrtí 0,2–0,3 %, riziko předčasného porodu (<37 týdnů gestace) 12,0–16,1 % a neonatální SARS-CoV -2 infekce byla 0,9–2,0 % (VARLAS, et al., 2023).

Náhlá intrauterinní smrt může nastat u matek, které jsou oligosymptomatické pro COVID-19. Za intrauterinní smrt je zodpovědné akutní placentární selhání, prokázané masivními perivillozními fibrinovými depozity a rozsáhlými nekrotickými virózního trofoblastu s pozitivitou SARS-CoV-2 na základě RT-PCR. Je povinné podrobné histopatologické vyšetření tkáně placenty a plodu. (HORN et al., 2022)

Těhotné ženy s infekcí SARS-CoV-2 trpí většinou mírnými příznaky onemocnění a jejich porody bývají nekomplikované. Existují však zprávy o těhotenských komplikacích, jako je preeklampsie, předčasný porod (porod v období do 37. týdne těhotenství), intrauterinní růstová restrikce a porod mrtvého plodu. Zpráva o morbiditě a úmrtnosti z 19. listopadu roku 2021 naznačila, že diagnóza COVID-19 během porodní hospitalizace byla spojena se zvýšeným rizikem mrtvě narozených dětí ve Spojených státech, se silnější asociací, kdy převládala varianta Delta.

V období od března 2020 do září 2021 bylo zdokumentováno celkem 8154 mrtvě narozených dětí, kdy v 0,64% se jednalo o případy, kdy ženě nebylo prokázáno onemocnění COVID-19. Avšak v 1,26% případů byla u rodičky prokázána infekce COVID-19. Během období před Deltou (březen 2020- červen 2021) bylo zdokumentováno 6983 mrtvě narozených dětí, kdy u 0,64% se jednalo o porody u

žen s prokázanou infekcí COVID-19. Ze studie vyplynulo, že riziko mrtvě narozeného dítěte bylo výrazně vyšší během období Delta, než v období předchozí vlny infekce.

Diagnóza COVID-19 identifikovaná během hospitalizace za porodu byla spojena se zvýšeným rizikem mrtvě narozeného dítěte ve Spojených státech. (DESISTO, et al., 2021, s 1641) Výsledná perinatální mortalita a morbidita je asociovaná s tíží průběhu infekce matky a histopatologickými změnami placenty. Zvláště rizikovým faktorem jsou ženy, u kterých byla zjištěna placentární insuficience již před onemocněním COVID-19

4.2 PLACENTÁRNÍ HISTOPATOLOGIE PO INFEKCI SARS-CoV-2

Placenta je definována jako orgán, který umožňuje propojení mezi matkou a plodem v průběhu těhotenství. Mezi její hlavní funkce patří výživa plodu, schopnost výměny plynů, odstranění odpadních produktů a komunikace s mateřskou cirkulací. Placenta se vyvíjí ze stejných buněk jako plod a funguje jako fetomaternální orgán. Je složena z fetální složky (chorion frondosum) a maternální složky (decidua basalis). (PROCHÁZKA, Martin. *Porodní asistence*, 2020, s. 123)

Bylo hlášeno, že infekce SARS-CoV-2 může potencionálně ovlivnit placentu (viz. obr. č. 10, č. 11, č.12). Potencionální souvislost mezi onemocněním COVID-19 a poruchou funkce placenty je zásadní, protože může vést k dekompenzaci plodu a zvýšenému riziku prenatální mortality a morbidity.

Do výzkumu, který se zabýval patologiemi placenty v průběhu onemocnění COVID-19, bylo zahrnuto celkem 56 studií, do nichž bylo celkem zapojeno 1008 těhotenství. Histopatologické anomálie byly hodnoceny v celkové populaci těhotenství komplikovaných infekcí SARS-CoV-2. Byly provedeny také subanalýzy, které se zabývaly pouze ženami se symptomatickým průběhem onemocnění a ženami s vysoce rizikovým těhotenstvím. Byly zahrnuty pouze studie, kde byla infekce COVID-19 potvrzena polymerázovou řetězovou reakcí.

Výsledky ukázaly, že mateřská vaskulární malperfúze byla hlášena u 30,7% placent, zatímco fetální vaskulární malperfúze byla potvrzena u 27,08% případů. Akutní a chronické zánětlivé patologie byly hlášeny u 22,68% a 25,65% případů. Zvýšený perivilózní fibrin byl pozorován u 32,7% placent, které byly zahrnuty do histopatologické analýzy, zatímco intervilózní trombóza byla pozorována u 14,6% případů. Při nálezů velkého množství trombů v intravilózním prostoru může docházet

k úniku fetálních erytrocytů přes placentu a možné fetomaternální transfuzi. Další placentární abnormality (např. vilózní edém, zvýšený počet cirkulujících jaderných červených krvinek, membrány s krvácením) byly hlášeny v 37,5% případů. Pouze u 17,5% případů nebyly nalezeny žádné placentární abnormality. (DI GIROLAMO et al., 2021, s. 1)

Další průzkum, do kterého bylo zapojeno dvacet studií, uvedl histologické nebo histopatologické nálezy u 150 placent. Tyto placenty pocházely od žen, které porodily ve třetím trimestru těhotenství a zároveň měly prokázanou infekci COVID-19

Hypoxie, která může být vyvolaná infekcí SARS-CoV-2, může vést k mateřské vaskulární malperfuzi. Diagnóza mateřské vaskulární malperfuze byla zaznamenána v 69 případech (46% z celkového počtu vyšetřených placent). Shanes a kol. našli důkaz o mateřské vaskulární malperfuzi u 11 případů z celkového množství 15 vyšetřených placent. Počet případů s rysy mateřské vaskulární malperfuze byl významně zvýšen ve srovnání s oběma kontrolními skupinami. Na rozdíl od toho Baergen a Heller uvedli, že 3 z 21 placent měly rysy mateřské vaskulární malperfuze ve srovnání s 16 z 26 zdravými kontrolami.

Fetální vaskulární malperfuze je spojena s nedostatečným průtokem krve v placentě a je významně spojena se sníženou hmotností placenty a porodem mrtvého plodu. Vlastnosti nebo diagnózy fetální vaskulární malperfuze byly zaznamenány v 53 případech (35,3% z celkového množství vyšetřených placent). Shanes a kol. diagnostikovali fetální vaskulární malperfuzi u 12 placent (80% z celkového množství vyšetřených placent). Baergen a Heller prokázali diagnózu fetální vaskulární malperfuze u 9 placent (43% z celkového množství vyšetřených placent).

Zánětlivé změny na placentě mohou být výsledkem zánětlivé reakce matky a plodu na infekční mikroorganismy, jako je chorioamnionitida. Zánětlivé změny byly hlášeny v deseti studiích. (SHARPS at al., 2022, s. 22)

4.3 HISTOPATOLOGIE PLACENTY PO ÚMRTÍ PLODU V PRVNÍM A DRUHÉM TRIMESTRU

Systematický přehled identifikoval šest studií, které se zabývají histopatologií placenty v prvním a druhém trimestru těhotenství, kdy došlo k ukončení těhotenství, nebo potratu.

U placenty, která byla porozena v 16. týdnu těhotenství po intrauterinním úmrtí plodu, byl detekován retroplacentární hematom a vilózní edém. Zrání klků bylo však považováno za fyziologické a nebyly detekovány žádné známky akutního nebo chronického zánětu na placentě.

Zbývající těhotenské ztráty vykazovaly známky zánětu a ukládání fibrinu, přičemž jeden případ (19 týdenní potrat) prokázal monocyty a neutrofilly v subchoriálním prostoru spolu se zvýšenou intervilózní depozicí fibrinu.

Potrat po 22 týdnech měl difurní perivilózní fibrin a fokální placentární infarkt spolu s přítomností makrofágů a T buněk v placentární tkáni.

U mrtvě narozených po 21 týdnech histopatologické vyšetření popsalo vilitidu, intervilozitidu a rozsáhlou perivilózní depozici fibrinu.

Mrtvě narozené dítě ve 23. týdnu mělo akutní chorioamnionitidu a decidualitidu. (SHARPS at al., 2022, s. 23)

4.4 DOPORUČENÁ VYŠETŘENÍ U ŽENY S MRTVÝM PLODEM

Za mrtvě narozené dítě se považuje plod, který neprojevuje po porodu žádné známky života. Žádnými známkami života se rozumí absence srdečního rytmu, dechové frekvence, absence aktivních svalových pohybů a křiku. Jedná se o všechna úmrtí v těhotenství a za porodu, kdy porodní hmotnost je větší než 500g. Nelze-li porodní hmotnost určit, bereme jako klíčový aspekt týden těhotenství, kdy o porodu mrtvého plodu hovoříme od 22. týdne těhotenství. Nelze-li určit hmotnost ani týden těhotenství, zaměřujeme se na délku plodu, která musí mít nejméně 25 cm, abychom mohli hovořit o porodu mrtvého plodu.

V případě intrauterinního úmrtí plodu se doporučují provést následující vyšetření. Vyšetření fyziologických funkcí matky (tlak, pulz), zevní a vnitřní porodnické vyšetření. Dále se provádějí odběry krve, kde musí být zhodnoceny

hodnoty krevního obrazu, diferenciál, hladina trombocytů, CRP, velké hemokoagulační vyšetření (fibrinogen, AT III, FDP, D-dimery, aPTT). Doporučeno je také provést jaterní testy, ionty v séru, glykémii na lačno, TORCH (skupina teratogenních infekčních agens). Vyšetření na krevní skupinu matky a protilátky (anti-D, anti-C, anti-Kell)

Mezi zobrazovací metody, které jsou indikovány při zjištění intrauterinního úmrtí plodu, patří ultrazvukové vyšetření pro zjištění polohy plodu, postavení plodu, uložení placenty a biometrie plodu pro zjištění váhového odhadu plodu. (PROCHÁZKA, Martin. *Porodní asistence*, 2020, str. 615-618)

4.5 VEDENÍ PORODU MRTVÉHO PLODU

Péči porodní asistentky o ženu při porodu mrtvého plodu můžeme pomyslně rozdělit na dva úkony, které jsou úzce spjaty s vedením porodu. Jedná se o kontrolu fyziologických funkcí (krevní tlak, puls, tělesná teplota) ženy v průběhu porodu. Dále porodní asistentka dle ordinace lékaře odebírá krev k dalšímu vyšetření a aplikuje farmakoterapii po dobu porodu a v období po porodu dle ordinace lékaře a individuální potřeby rodičky.

V průběhu porodu mrtvého plodu je důležité sledovat u ženy bolest a zmírňovat ji dostupnými způsoby. Na počátku pravidelných děložních kontrakcí, které mění náleznost na děložním hrdle, je vhodné ženě nabídnout aplikaci epidurální analgezie (aplikace malého množství místního anestetika a silného analgetika do epidurálního prostoru), pokud to její stav dovoluje. Pokud si žena přeje epidurální analgezi při porodu aplikovat, musíme vzít v úvahu, že nejlépe již při příjmu do porodnice je vhodné vzít krevní odběry (krevní obraz, aPTT, Quick), které jsou nutné pro pozdější aplikaci epidurální analgezie. Před aplikací epidurální analgezie musí porodní asistentka změřit fyziologické funkce rodičky (krevní tlak, puls, tělesná teplota). Mimo to nesmí porodní asistentka zapomenout na zajištění žilního řečiště. Před podáním epidurální analgezie musí být podán infuzní roztok na zavodnění jako prevence prudkého snížení krevního tlaku po aplikaci epidurální analgezie. Vhodné je podat při nutnosti dostatek spasmolytika, popřípadě menší dávky opiátů, pokud tlumení bolesti pomocí epidurální analgezie není dostatečné. V první době porodní může porodní asistentka rodičce nabídnout také nefarmakologické tlumení bolesti (termoterapie, hydroterapie, aromaterapie apod.)

Porodní asistentka sleduje také vyprazdňování ženy a v případě nutnosti provede cévkování (pokud močový měchýř překáží postupu hlavičky do porodních cest a žena není schopna spontánního vyprázdnění). Nepostradatelnou součástí je sledování nejen fyzického stavu rodičky, ale také jejího psychického stavu. Pokud to okolnosti dovolují a žena projeví přání, že chce přítomnost otce dítěte u porodu, je vhodné jí toto přání splnit. Bohužel v období koronavirové pandemie nebyla v mnohých porodnicích přítomnost otce dítěte u porodu umožněna. V takovém případě by měla roli otce u porodu zajistit porodní asistentka, která hraje významnou roli pro psychiku rodičky.

V případě porodu mrtvého plodu by měl být plod porozen bez oddělení od pupeční šňůry. Vždy je nutné odeslat plod spolu s placentou k patologicko-anatomické pitvě. Po porodu mrtvého plodu porodní asistentka dítě otře a zabalí do roušky. V případě, že si žena přeje dítě vidět, předá porodní asistentka zabalené dítě v roušce rodičce. Je vhodné, aby proběhl akt rozloučení. Vhodné je také dopřát ženě dostatek času na rozloučení s dítětem při zachování intimního okamžiku.

Porodní asistentka by měla také informovat ženu o možnosti uchování památky na děťátko (pořízení fotografie, pořízení otisků nožičky či ručičky, ustříhnutí pramínku vlásků). (PROCHÁZKA, Martin. *Porodní asistence*, 2020, str. 618-619)

5 VÝZNAM A LIMITACE DOHLEDANÝCH POZNATKŮ

Přehledová bakalářská práce předkládá publikované poznatky o vlivu onemocnění COVID-19 na těhotnou ženu v období těhotenství a porodu. Zabývá se prevencí proti onemocnění COVID-19 pomocí vakcinace, diagnostikou onemocnění COVID-19, možnou léčbou infekce COVID-19 v období těhotenství a také vlivem infekce SARS-CoV-2 na intrauterinní úmrtí plodu a s tím souvisejícími změnami ve struktuře placenty a následnou péčí porodní asistentky o ženu při porodu mrtvého plodu.

Vzhledem k tomu, že se jedná o aktuální téma, které zasáhlo celý svět a vznikaly fámy a spekulace nejen ohledně vakcinace proti onemocnění COVID-19, existuje spousta studií a odborných článků zabývajících se touto problematikou. S limitací také souvisí to, že mnoho studií dospělo k odlišným výsledkům v oblasti intrauterinního úmrtí plodu v souvislosti s infekcí SARS-CoV-2, vzhledem k malému počtu zkoumaných vzorků. I přesto, že jsou již dostupné kvalitní studie vztahující se k dané problematice, většina z autorů se shodla na tom, že jsou zapotřebí další a podrobnější výzkumy týkající se vlivu infekce na intrauterinní úmrtí plodu.

Uvedené informace mohou sloužit jako studijní materiál pro všechny, kteří se o danou problematiku zajímají, nebo mohou být využity v rámci rozšíření informovanosti o tématu bakalářské práce. V neposlední řadě by dílo mohlo sloužit jako podklad pro téma diplomové práce.

ZÁVĚR

Celosvětová pandemie COVID-19, která je způsobená koronavirem SARS-CoV-2, komplikuje každodenní život nejen běžné populaci, ale také těhotným ženám. Bylo prokázáno, že těhotné ženy jsou specifickou rizikovou skupinou pro onemocnění COVID-19 s ohledem na vyšší riziko přijetí do intenzivní péče, těžší průběh infekce SARS-CoV-2, předčasný porod, ale také perinatální úmrtí.

Vzhledem k tomu by měly být těhotné ženy poučeny o vhodné prevenci proti onemocnění COVID-19. V současné době jsou na trhu čtyři druhy vakcín, kdy nejvhodnější pro aplikaci v těhotenství je mRNA vakcína. Hlavní výhodou mRNA vakcíny je, že oproti ostatním vakcínám neobsahuje žádné infekční agens. Každá vakcína musí projít před schválením přísnými klinickými zkouškami, aby byla zajištěna její bezpečnost. Drobné nežádoucí reakce jsou poměrně časté, zatímco závažné nežádoucí reakce jsou ojedinělé a vyskytují se u 1 z 100 000 případů. Mezi nejčastější nežádoucí reakce patří bolest v místě vpichu, zvýšená teplota a únava.

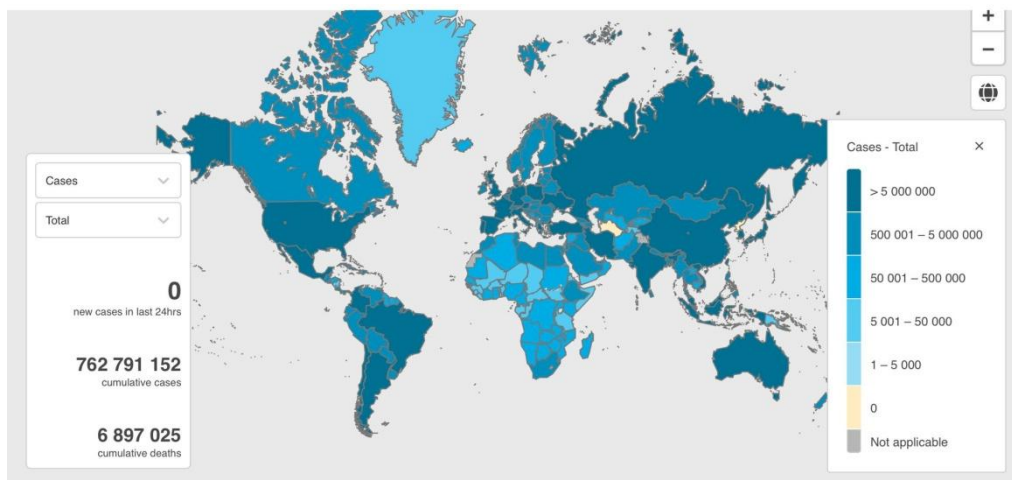
I přes optimismus plynoucí ze schvalování vakcín proti onemocnění COVID-19 začaly vlády po celém světě schvalovat opatření k sociální distanci a k výluce kolektivních aktivit, aby se zabránilo dramatickému nárůstu infekce SARS-CoV-2. Vzhledem k vysokému nárůstu počtu nemocných byly vyvinuty testy pro testování v nemocničních i domácích podmínkách. Mezi diagnostickými metodami se nejčastěji využívají rychlé testy na antigen a protilátky, imunoenzymatické sérologické testy a molekulární testy založené na RT-PCR. Antigenní testy jsou výhodné ve své rychlosti provedení (mohou se provádět také v domácích podmínkách, otestovat se může sám nemocný), avšak navzdory tomu jsou u nich častější falešně negativní či falešně pozitivní výsledky. PCR testy trvají delší dobu a je zapotřebí, aby je provedl specializovaný pracovník ve specializovaném prostředí. Oproti antigenním testům jsou však PCR testy mnohem přesnější. Mimo tyto metody je vhodné využití CT vyšetření u těhotné ženy s onemocněním COVID-19. CT vyšetření hrudníku je v těhotenství bezpečné. CT metoda může pomoci identifikovat pacientky s podezřením na COVID-19, i v případě, že je výsledek RT-PCR testu negativní.

Léčba infekce SARS-CoV-2 v těhotenství je obtížnější, vzhledem k teratogenním účinkům některých léků. Řízení farmakoterapie COVID-19 u těhotných žen by mělo minimalizovat rizika pro plod. Používané třídy léků jsou

protizánětlivé, imunomodulační léky, antikoagulancia a antivirotika. Mnoho antivirotik je však během těhotenství kontraindikováno vzhledem k jejich teratogenním účinkům na plod.

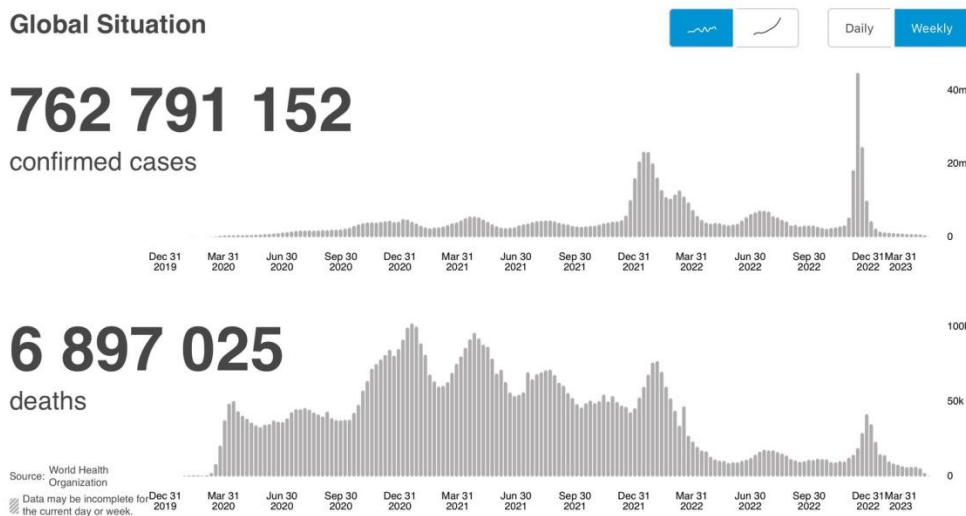
Vzhledem k závažnosti onemocnění se vyskytly také obavy z intrauterinního úmrtí plodu v souvislosti s infekcí SARS-CoV-2. Od roku 2020 vzniklo mnoho studií, které se zabíraly touto problematikou. Mnohé studie zpočátku intrauterinní úmrtí v období celosvětové pandemie nepřisuzovaly samotné infekci, ale spíše zanedbané perinatální péči. Později však vyšly najevo souvislosti, které spojovaly nitroděložní úmrtí plodu s infekcí SARS-CoV-2. Ukázalo se, že infekce do značné míry může měnit strukturu placenty, která poté není schopna dostatečně zásobovat plod a dochází k nitroděložnímu úmrtí plodu. Statisticky v době celosvětové pandemie COVID-19 počet mrtvě narozených dětí vzrostl. Z toho vyplývá, že onemocnění COVID-19 je rizikovým faktorem pro nitroděložní úmrtí plodu v jakékoli fázi těhotenství. Výsledná perinatální morbidita a mortalita je asociovaná s tíží průběhu infekce matky a histopatologickými změnami placenty. Zvláště rizikovým faktorem jsou ženy, u kterých byla zjištěna placentární insuficience již před onemocněním COVID-19.

OBRAZOVÁ PŘÍLOHA:

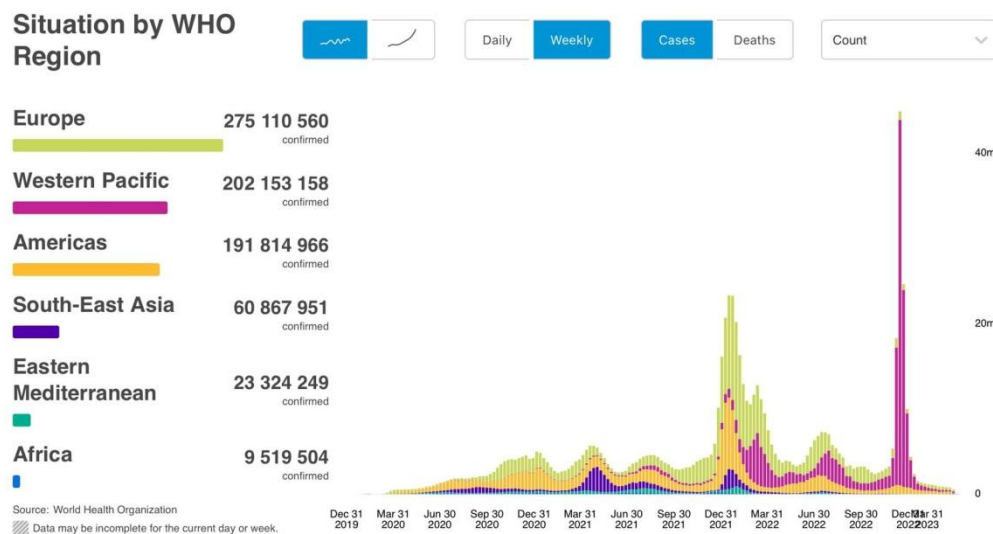


Globally, as of **10:11am CEST, 12 April 2023**, there have been **762 791 152 confirmed cases** of COVID-19, including **6 897 025 deaths**, reported to WHO. As of **11 April 2023**, a total of **13 340 275 493 vaccine doses** have been administered.

Obr. č. 1: Celosvětová situace, onemocnění COVID-19 (WHO, 2023)



Obr. č. 2: Celosvětová situace, potvrzené případy onemocnění COVID-19 (WHO, 2023)



Obr. č. 3: Světová situace počtu nakažených onemocněním COVID-19 dle světadílů (WHO, 2023)



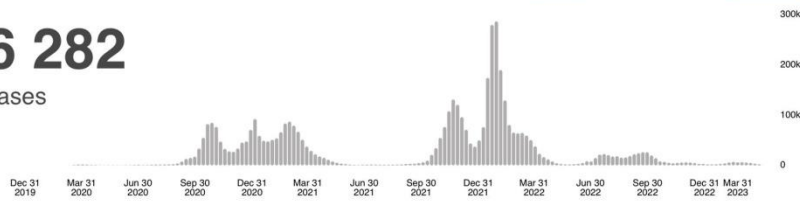
In **Czechia**, from **3 January 2020** to **10:11am CEST, 12 April 2023**, there have been **4 636 282 confirmed cases** of COVID-19 with **42 702 deaths**, reported to WHO. As of **5 March 2023**, a total of **18 608 534 vaccine doses** have been administered.

Obr. č. 4: Situace v České republice, počet nakažených onemocněním COVID-19 (WHO, 2023)

Czechia Situation

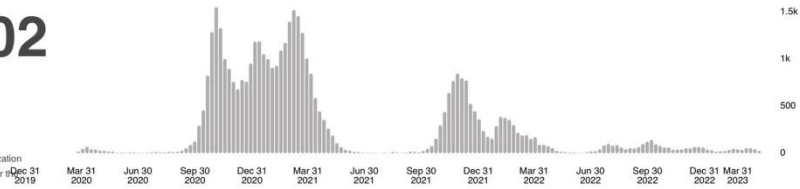
4 636 282

confirmed cases



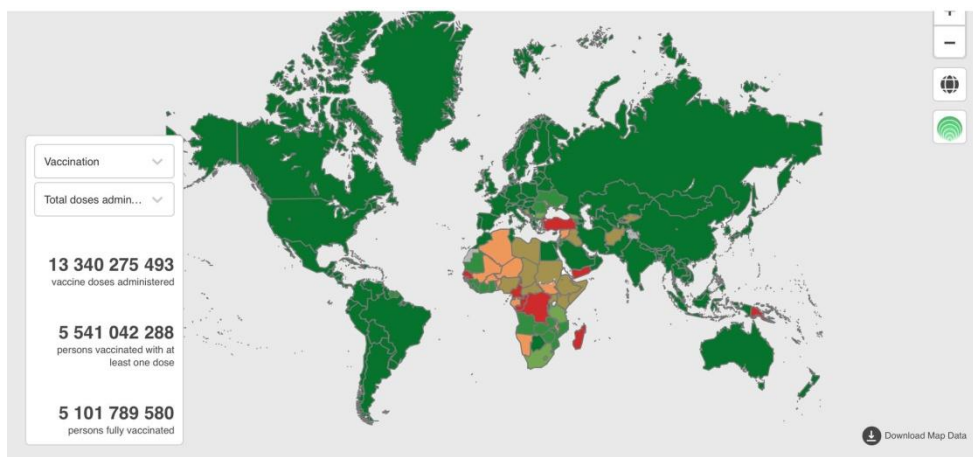
42 702

deaths



Source: World Health Organization
Data may be incomplete for current day or week.

Obr. č. 5: Situace v České republice, počet nakažených onemocněním COVID-19, počet úmrtí na onemocnění COVID-19 (WHO, 2023)



Globally, as of **10:11am CEST, 12 April 2023**, there have been **762 791 152 confirmed cases** of COVID-19, including **6 897 025 deaths**, reported to WHO. As of **11 April 2023**, a total of **13 340 275 493 vaccine doses** have been administered.

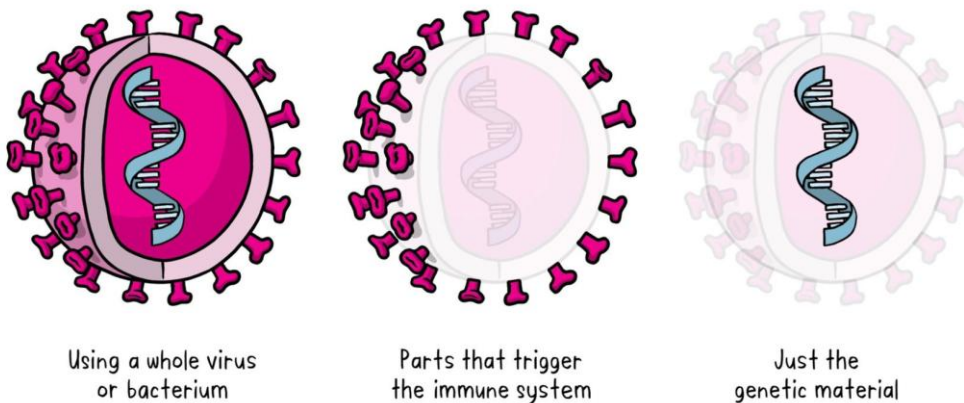
Obr. č. 6: Světová situace, počet podaných vakcín proti onemocnění COVID-19 (WHO, 2023)



In **Czechia**, from **3 January 2020** to **10:11am CEST, 12 April 2023**, there have been **4 636 282 confirmed cases** of COVID-19 with **42 702 deaths**, reported to WHO. As of **5 March 2023**, a total of **18 608 534 vaccine doses** have been administered.

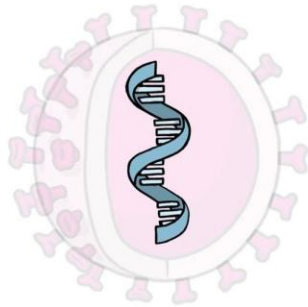
Obr. č. 7: Situace v České republice, počet podaných vakcín (WHO, 2023)

There are three main approaches to making a vaccine:



Obr. č. 8: Typy vakcín (WHO, 2021)

The genetic approach (nucleic acid vaccine)

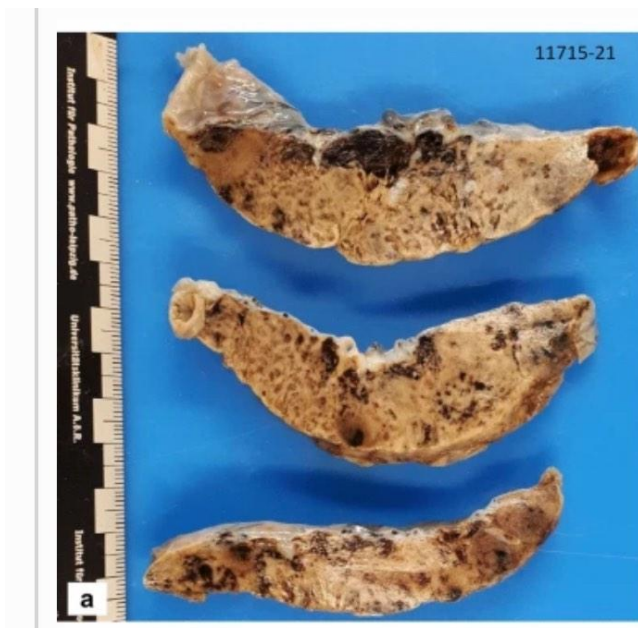


Uses the genetic material for specific proteins - the DNA or RNA.

Obr. č. 9: mRNA vakcína (WHO, 2021)



Obr. č. 10: Patologie placenty, dole: mateřský povrch je zvrásněný, kompaktní a žlutohnědý se skvrnitými krváceními. Uprostřed: řezné plochy s rozsáhlým a difúzním ukládáním fibrinu a nedávnými infarkty. V úrovni úponu pupečníku se nachází velký subchoriální trombus (šipka). Nahoře: histologický řez s vilitidou, intervillozitidou a masivním ukládáním fibrinu s intervilózní trombózou. (MARINHO et al, 2021)



Obr. č. 11: Placenta z nitroděložního úmrtí plodu ve 27+3 týdnu těhotenství, řezná plocha ztuhlé placenty s bílou síťovitou a perleťovou strukturou, která zahrnuje více než 95% celé placenty (HORN, et al., 2022)



Obr. č. 12: Makroskopická patologie placenty, placenta výrazně tuhá (Ces-slov Pediatr, 2022)

REFERENČNÍ SEZNAM:

1. BADELL, Martina L, Carolyn M DUDE, Sonja A RASMUSSEN a Denise J JAMIESON. Covid-19 vaccination in pregnancy. *BMJ* [online]. /bmj/378/bmj-2021-069741.atom [cit. 2023-04-15]. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj-2021-069741
2. BALKHY, Dr. Hanan. COVID-19, Tests. *World Health Organization* [online]. WHO: *BMJ*, 2020, 27. 11. 2020 [cit. 2023-04-17]. Dostupné z: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-14---covid-19---tests?gclid=CjwKCAjwrdmhBhBBEiwA4Hx5gwvWwpnIIty4xiQG3jZUkDZcY28TcqkM6YM6MsDHGIhkhUsQLyjr_RoCincQAvD_BwE
3. BARNES, Geoffrey D, Allison BURNETT, Arthur ALLEN, et al. Thromboembolic prevention and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: updated clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* [online]. 2022, 54(2), 197-210 [cit. 2023-04-15]. ISSN 0929-5305. Dostupné z: doi:10.1007/s11239-022-02643-3
4. BIROL ILTER, P., S. PRASAD, M. A. MUTLU, et al. Maternal and perinatal outcomes of SARS CoV 2 infection in unvaccinated pregnancies during Delta and Omicron waves. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [online]. 2022, 60(1), 96-102 [cit. 2022-11-12]. ISSN 0960-7692. Dostupné z: doi:10.1002/uog.24916
5. BLAKEWAY, Helena, Smriti PRASAD, Erkan KALAFAT, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2022, 226(2), 236.e1-236.e14 [cit. 2023-02-04]. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2021.08.007
6. BUDI, David Setyo, Nando Reza PRATAMA, Ifan Ali WAFI, Manesha PUTRA, Manggala Pasca WARDHANA a Citrawati Dyah Kencono WUNGU. Remdesivir for pregnancy: A systematic review of antiviral therapy for COVID-19. *Heliyon* [online]. 2022, 8(1) [cit. 2023-04-12]. ISSN 24058440. Dostupné z: doi:10.1016/j.heliyon.2022.e08835

7. *Coronavirus disease (COVID-19)* [online]. WHO, 2023 [cit. 2023-04-20]. Dostupné z: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
8. *Coronavirus disease* [online]. WHO, 2023 [cit. 2023-04-20]. Dostupné z: <https://covid19.who.int/>
9. *Coronavirus disease* [online]. WHO, 2023 [cit. 2023-04-20]. Dostupné z: <https://covid19.who.int/region/euro/country/cz>
10. DESISTO, Carla L., Bailey WALLACE, Regina M. SIMEONE, Kara POLEN, Jean Y. KO, Dana MEANEY-DELMAN a Sascha R. ELLINGTON. Risk for Stillbirth Among Women With and Without COVID-19 at Delivery Hospitalization — United States, March 2020–September 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* [online]. 2021, 70(47), 1640-1645 [cit. 2023-04-16]. ISSN 0149-2195. Dostupné z: doi:10.15585/mmwr.mm7047e1
11. DI GIROLAMO, Raffaella, Asma KHALIL, Sara ALAMEDDINE, et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* [online]. 2021, 1(6) [cit. 2023-04-16]. ISSN 25899333. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajogmf.2021.100468
12. Diagnostika a léčba COVID-19. *COVID19CZ* [online]. Dostupné z: <https://kniha.covid19cz.cz/covid19cz/predmluva>
13. D'SOUZA, R., R. ASHRAF, H. ROWE, et al. Pregnancy and COVID - 19: pharmacologic considerations. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [online]. 2021, 57(2), 195-203 [cit. 2023-04-15]. ISSN 0960-7692. Dostupné z: doi:10.1002/uog.23116
14. Erkan, Paul HEATH, Smriti PRASAD, Pat O`BRIEN a Asma KHALIL. COVID-19 vaccination in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2022, 227(2), 136-147 [cit. 2022-11-12]. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2022.05.020
15. FALZONE, Luca, Giuseppe GATTUSO, Aristidis TSATSAKIS, Demetrios SPANDIDOS a Massimo LIBRA. Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (Review). *International Journal of Molecular Medicine* [online]. 2021, 47(6) [cit. 2023-04-15]. ISSN 1107-3756. Dostupné z: doi:10.3892/ijmm.2021.4933

16. FAN, Yi, Kai ZHAO, Zheng-Li SHI a Peng ZHOU. Bat Coronaviruses in China. *Viruses* [online]. 2019, 11(3) [cit. 2022-11-12]. ISSN 1999-4915. Dostupné z: doi:10.3390/v11030210)
17. FU, Winnie, Brintha SIVAJOHAN, Elisabeth MCCLYMONT, Arianne ALBERT, Chelsea ELWOOD, Gina OGILVIE a Deborah MONEY. Systematic review of the safety, immunogenicity, and effectiveness of COVID-19 vaccines in pregnant and lactating individuals and their infants. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [online]. 2022, 156(3), 406-417 [cit. 2023-02-04]. ISSN 0020-7292. Dostupné z: doi:10.1002/ijgo.14008
18. GUO, Yan-Rong, Qing-Dong CAO, Zhong-Si HONG, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* [online]. 2020, 7(1) [cit. 2022-11-12]. ISSN 2054-9369. Dostupné z: doi:10.1186/s40779-020-00240-0)
19. GUROL-URGANCI, Ipek, Jennifer E. JARDINE, Fran CARROLL, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2021, 225(5), 522.e1-522.e11 [cit. 2023-04-17]. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2021.05.016
20. HORN, Lars-Christian, Irene KRÜCKEN, Grit Gesine Ruth HILLER, Maria NIEDERMAIR, Kristina PERAC, Corinna PIETSCH a Anne Kathrin HÖHN. Placental pathology in sudden intrauterine death (SIUD) in SARS-CoV-2-positive oligosymptomatic women. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. [cit. 2023-04-16]. ISSN 1432-0711. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-022-06614-0
21. HUI, David S., Esam I AZHAR, Tariq A. MADANI, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases* [online]. 2020, 91, 264-266 [cit. 2022-11-12]. ISSN 12019712. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009)
22. KOMINE AIZAWA, Shihoko, Yasuo HARUYAMA, Masashi DEGUCHI, et al. The vaccination status and adverse effects of COVID 19 vaccine among

- pregnant women in Japan in 2021. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [online]. 2022, str 1556, 1561-1569 [cit. 2023-04-15]. ISSN 1341-8076. Dostupné z: doi:10.1111/jog.15285
23. LIU, Shuwen a Chungen PAN. Differentiating diagnosis of COVID-19 or influenza in patients based on laboratory data during flu season. *EClinicalMedicine* [online]. 2020, 26 [cit. 2023-04-12]. ISSN 25895370. Dostupné z: doi:10.1016/j.eclinm.2020.100511
24. LIU, Ying a Qing YE. Safety and Efficacy of the Common Vaccines against COVID-19. *Vaccines* [online]. 2022, 10(4) [cit. 2023-02-04]. ISSN 2076-393X. Dostupné z: doi:10.3390/vaccines10040513
25. Lokken, E.M.; Walker, C.L.; Delaney, S.; Kachikis, A.; Kretzer, N.M.; Erickson, A.; Resnick, R.; Vanderhoeven, J.; Hwang, J.K.; Barnhart, N.; et al. Clinical Characteristics of 46 Pregnant Women with a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Washington State. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020, 223, 911.e1–911.e14
26. LOTFI, Melika, Michael R. HAMBLIN a Nima REZAEI. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica Chimica Acta* [online]. 2020, 508, 254-266 [cit. 2022-11-12]. ISSN 00098981. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2020.05.044)
27. MALE, Victoria. Author Correction: Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy?. *Nature Reviews Immunology* [online]. 2021, 21(4), 268-268 [cit. 2023-02-04]. ISSN 1474-1733. Dostupné z: doi:10.1038/s41577-021-00533-y
28. MARINHO, Penélope Saldanha, Antonio José Ledo Alves DA CUNHA, Leila CHIMELLI, et al. Case Report: SARS-CoV-2 Mother-to-Child Transmission and Fetal Death Associated With Severe Placental Thromboembolism. *Frontiers in Medicine* [online]. 2021, 8 [cit. 2023-04-16]. ISSN 2296-858X. Dostupné z: doi:10.3389/fmed.2021.677001
29. PROCHÁZKA, Martin. *Porodní asistence*. Praha: Maxdorf, [2020]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-618-4.
30. Q&As on COVID-19 and related health topics [online]. WHO, 2023 [cit. 2023-04-20]. Dostupné z: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub>

31. RASMUSSEN, Sonja A., John C. SMULIAN, John A. LEDNICKY, Tony S. WEN a Denise J. JAMIESON. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2020, 423, 415-426 [cit. 2023-04-12]. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2020.02.017
32. ROTTENSTREICH, Amihai, Gila ZARBIV, Esther OIKNINE-DJIAN, Olesya VORONTSOV, Roy ZIGRON, Geffen KLEINSTERN, Dana G WOLF a Shay PORAT. The Effect of Gestational Age at BNT162b2 mRNA Vaccination on Maternal and Neonatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibody Levels. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 2022, 75(1), e603-e610 [cit. 2023-02-05]. ISSN 1058-4838. Dostupné z: doi:10.1093/cid/ciac135
33. SAAD, Antonio F., Lucy CHAPPELL, George R. SAADE a Luis D. PACHECO. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology* [online]. 2020, 136(4), 823-826 [cit. 2023-04-15]. ISSN 0029-7844. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0000000000004103
34. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Ayodele O, Abbasi AF, Prakash S, Ahmed M, Kayode D, Jaferi U, Haider N. Navigating the diagnostics of COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020 Jul 25; doi: 10.1007/s42399-020-00408-8
35. SHAFIEE, Arman, Omid KOHANDEL GARGARI, Mohammad Mobin TEYMOURI ATHAR, Haniyeh FATHI, Marjan GHAEMI a Sayed-Hamidreza MOZHGANI. COVID-19 vaccination during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth* [online]. 2023, 23(4) [cit. 2023-04-15]. ISSN 1471-2393. Dostupné z: doi:10.1186/s12884-023-05374-2
36. SHARPS, Megan C., Dexter J.L. HAYES, Stacey LEE, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta* [online]. 2020, 22, 13-29 [cit. 2023-04-16]. ISSN 01434004. Dostupné z: doi:10.1016/j.placenta.2020.08.018
37. Schwartz DA. Stillbirth after COVID-19 in Unvaccinated Mothers Can Result from SARS-CoV-2 Placentitis, Placental Insufficiency, and Hypoxic Ischemic Fetal Demise, Not Direct Fetal Infection: Potential Role of

- Maternal Vaccination in Pregnancy. *Viruses*. 2022 Feb 23;14(3):458. doi: 10.3390/v14030458. PMID: 35336864; PMCID: PMC8950737.
38. TAYLOR, Melanie M, Loulou KOBEISSI, Caron KIM, et al. Inclusion of pregnant women in COVID-19 treatment trials: a review and global call to action. *The Lancet Global Health* [online]. 2021, 9(3), e366-e371 [cit. 2023-04-12]. ISSN 2214109X. Dostupné z: doi:10.1016/S2214-109X(20)30484-8 The First Affiliated Hospital [cit. 2023-04-17].
39. *Vaccines explained* [online]. WHO, 2023 [cit. 2023-04-20]. Dostupné z: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/explainers>
40. VARLAS, Valentin Nicolae, Roxana Georgiana BORȘ, Mihaela PLOTOGEA, Madalina IORDACHE, Claudia MEHEDINȚU a Monica Mihaela CÎRSTOIU. Thromboprophylaxis in Pregnant Women with COVID-19: An Unsolved Issue. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2023, 20(3) [cit. 2023-04-15]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph20031949
41. VITIELLO, Antonio, Francesco FERRARA, Andrea ZOVI, Ugo TRAMA a Mariarosaria BOCCELLINO. Pregnancy and COVID-19, focus on vaccine and pharmacological treatment. *Journal of Reproductive Immunology* [online]. 2022, 151 [cit. 2023-04-12]. ISSN 01650378. Dostupné z: doi:10.1016/j.jri.2022.103630
42. WANG, Huihui, Xuemei LI, Tao LI, Shubing ZHANG, Lianzi WANG, Xian WU a Jiaqing LIU. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* [online]. 2020, 39(9), 1629-1635 [cit. 2022-11-12]. ISSN 0934-9723. Dostupné z: doi:10.1007/s10096-020-03899-4)
43. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Dostupné online: <https://covid19.who.int/>
44. WU, Di, Dong FANG, Renjie WANG, Dongrui DENG a Shujie LIAO. Management of Pregnancy during the COVID-19 Pandemic. *Global Challenges* [online]. 2021, 5(2) [cit. 2023-04-12]. ISSN 2056-6646. Dostupné z: doi:10.1002/gch2.202000052
45. YANG, Yawei J., Elisabeth A. MURPHY, Sunidhi SINGH, et al. Association of Gestational Age at Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination,

History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, and a Vaccine Booster Dose With Maternal and Umbilical Cord Antibody Levels at Delivery. *Obstetrics & Gynecology* [online]. 2022, 139(3), 373-380 [cit. 2023-02-05]. ISSN 0029-7844. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0000000000004693

SEZNAM ZKRATEK:

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ALT	Alaninaminotransferáza
aPTT	Activated parcial tromboplastine time
BNT162b2	Pfizer-BioNtech COVID-19
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
CRP	C-reaktivní protein
CT	Computed tomography
ČR	Česká republika
FDA	Food and Drug Administration
FDP	Fibrin Degradation Products
IUGR	Intrauterine growth restriction
LDH	Laktátdehydrogenáza
MERS	Middle east respirátory syndrom
mRNA-1273	Moderna COVID-19
NAAT	Nucleid Acid Amplification Test
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NGS	Next Generation Sequencing
PCR	Polymerase chain reaction
PPI	Parturition premature imminent
PT	Trotrombin time
RNA	Ribonukleová kyselina
RT-PCR	Test reverzní transkriptázy polymerázové řetězové reakce
SADS	Swine acute diarrhea syndrome
SARS	Severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SC	Sectio caesarea
SELČ	Středoevropský letní čas
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine

SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
TORCH	Skupina teratogenních infekčních agens
VTE	Venózní trombembolie
WHO	World health organization

SEZNAM OBRAZOVÝCH PŘÍLOH:

Obrázek číslo 1: Celosvětová situace, onemocnění COVID-19 (WHO, 2023)

Obrázek číslo 2: Celosvětová situace, potvrzené případy onemocnění COVID-19 (WHO, 2023)

Obrázek číslo 3: Světová situace počtu nakažených onemocněním COVID-19 dle světadílů (WHO, 2023)

Obrázek číslo 4: Situace v České republice, počet nakažených onemocněním COVID-19 (WHO, 2023)

Obrázek číslo 5: Situace v České republice, počet nakažených onemocněním COVID-19, počet úmrtí na onemocnění COVID-19 (WHO, 2023)

Obrázek číslo 6: Světová situace, počet podaných vakcín proti onemocnění COVID-19 (WHO, 2023)

Obrázek číslo 7: Situace v České republice, počet podaných vakcín (WHO, 2023)

Obrázek číslo 8: Typy vakcín (WHO, 2021)

Obrázek číslo 9: mRNA vakcína (WHO, 2021)

Obrázek číslo 10: Patologie placenty, dole: mateřský povrch je zvrásněný, kompaktní a žlutohnědý se skvrnitými krváceními. Uprostřed: řezné plochy s rozsáhlým a difúzním ukládáním fibrinu a nedávnými infarkty. V úrovni úponu pupečníku se nachází velký subchoriální trombus (šipka). Nahoře: histologický řez s vilitidou, intervillozitidou a masivním ukládáním fibrinu s intervilózní trombózou. (MARINHO et al, 2021)

Obrázek číslo 11: Placenta z nitroděložního úmrtí plodu ve 27+3 týdnu těhotenství, řezná plocha ztuhlé placenty s bílou síťovitou a perleťovou strukturou, která zahrnuje více než 95% celé placenty (HORN, et al., 2022)

Obrázek číslo 12: Makroskopická patologie placenty, placenta výrazně tuhá (Ces-slov Pediatr, 2022)