

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

**Ústav porodní asistence**

Bc. Dominika Kalichová

**Význam poměru sFlt-1/PlGF u časně formy preeklampsie a  
management péče**

**Diplomová práce**

Vedoucí práce: Mgr. Kateřina Svancarová

Olomouc 2024

Prohlašuji, že jsem předloženou diplomovou práci vypracovala samostatně a použila pouze uvedené zdroje a literaturu v soupisu, který je součástí této práce.

Olomouc 10.5. 2024

Dominika Kalichová

Ráda bych poděkovala své vedoucí práce, paní Mgr. Kateřině Svancarové. za odborné vedení, za věnovaný čas a rady, které mi věnovala, a hlavně za trpělivost při tvorbě diplomové práce.

## **ANOTACE**

**Typ závěrečné práce:** Diplomová práce

**Téma práce:** Význam angiogenních markerů v diagnostice preeklampsie

**Název práce:** Význam poměru sFlt-1/PlGF u časně formy preeklampsie a management péče

**Název práce anglicky:** The significance of the sFlt-1/PlGF ratio in early-onset preeclampsia and care management.

**Datum zadání:** 31.1. 2023

**Datum odevzdání:** 10.5. 2024

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

**Autor práce:** Bc. Dominika Kalichová

**Vedoucí práce:** Mgr. Kateřina Svancarová

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

### **Abstrakt v ČJ:**

**Úvod:** Preeklampsie je vážné hypertenzní onemocnění v těhotenství, které postihuje celosvětově zhruba 2-10 % těhotných žen. Cílem této práce je zvýšit pochopení prognostické hodnoty poměru sFlt-1/PlGF v diagnostice a managementu preeklampsie, což je důležité pro minimalizaci rizik pro matku a plod.

**Cíl:** Hlavním cílem této diplomové práce je zkoumat význam poměru sFlt-1/PlGF jako prediktoru pro vývoj preeklampsie a jeho dopad na rozhodovací procesy v klinické praxi. Práce se věnuje schopnosti těchto markerů predikovat riziko porodu do 48 hodin u žen s hodnotami nad 85 nebo 655. Dále se zaměřuje na závažnost hypertenze u žen s časnou formou preeklampsie, která může komplikovat léčbu a vyžadovat odlišný terapeutický přístup ve srovnání s pozdní formou, kde může být management méně náročný. V rámci práce je rozebírána i predikce abnormální placentace a endoteliální dysfunkce na základě vysokých hladin těchto markerů. Zohledněny jsou také informace o hypotrofii plodu a placentární ischemii u časně preeklampsie, které mají klíčový význam pro plánování porodu. Práce rovněž zkoumá způsob porodu a indikaci k ukončení těhotenství. Tímto komplexním přístupem si práce klade za cíl integrovat predikce využívající poměr sFlt-1/PlGF do klinických rozhodovacích procesů a zlepšit tak péči a výsledky těhotenství.

**Metodika:** Práce využívala retrospektivního kvantitativního přístupu, včetně systematické literární rešerše a sekundární analýzy dat získaných z klinických studií. Výzkumný vzorek zahrnuje data těhotných žen, u kterých bylo podezření na preeklampsii.



**Výsledky:** Ve výzkumu bylo testováno celkem sedm hypotéz týkajících se spojitosti mezi poměrem sFlt-1/PlGF a různými aspekty porodu u těhotných žen s ranou a pozdní formou preeklampsii. Analýza ukázala, že vyšší hodnoty sFlt-1/PlGF nejsou statisticky významně spojeny s rychlejším nástupem porodu do 48 hodin po stanovení těchto hodnot. Tento náález platí jak pro určenou hranici 85, tak i pro extrémně vysokou hranici 655. Průměrné hodnoty biomarkeru sFlt-1 a poměru sFlt-1/PlGF se statisticky významně lišily mezi ženami s ranou a pozdní formou preeklampsii, s vyššími hodnotami u skupiny s ranou preeklampsii. Dále bylo prokázáno, že raná forma preeklampsie může být spojena s těžší formou hypertenze než u žen s pozdní formou preeklampsie. Byl také prokázán významný rozdíl ve frekvenci hypotrofie novorozenců mezi těmito dvěma skupinami, s vyšší incidencí u žen s ranou formou preeklampsie. Zároveň analýza ukázala, že indikace k ukončení těhotenství císařským řezem a četnost těchto zákroků se liší mezi skupinami žen s ranou a pozdní formou preeklampsie, s častějším výskytem u rané formy.

**Závěr:** Poměr sFlt-1/PlGF představuje nástroj pro předpověď a management preeklampsie. Jeho aplikace v klinické praxi může přinést významné zlepšení v předcházení komplikací spojených s tímto onemocněním, což může vést k lepším výsledkům pro matku a plod. Další výzkum je však nezbytný pro optimalizaci diagnostických kritérií a zlepšení interpretace tohoto biomarkeru.

#### **Abstrakt v AJ:**

**Introduction:** Preeclampsia is a serious hypertensive disorder in pregnancy, affecting approximately 2-10% of pregnant women worldwide. This study aims to increase the understanding of the prognostic value of the sFlt-1/PlGF ratio in the diagnosis and management of preeclampsia, which is important for minimising risks to both mother and fetus.

**Objective:** The primary goal of this thesis is to investigate the significance of the sFlt-1/PlGF ratio as a predictor for the development of preeclampsia and its impact on decision-making processes in clinical practice. The thesis examines the ability of these markers to predict the risk of delivery within 48 hours in women with values above 85 or 655. It also focuses on the severity of hypertension in women with early-onset preeclampsia, which can complicate treatment and require a different therapeutic approach compared to the late form, where management can be less demanding. Additionally, the thesis discusses the prediction of abnormal placentation and endothelial dysfunction based on high levels of these markers. It also considers information about fetal hypotrophy and placental ischemia in early preeclampsia, which are crucial for planning delivery. Furthermore, the work examines the delivery method and indications for ending the pregnancy. Through this comprehensive approach, the thesis

aims to integrate predictions using the sFlt-1/PlGF ratio into clinical decision-making processes and thus improve care and pregnancy outcomes.

**Methodology:** The study used a retrospective quantitative approach, including a systematic literature review and secondary data analysis obtained from clinical studies. The research sample includes data from pregnant women suspected of preeclampsia.

**Results:** A total of seven hypotheses concerning the relationship between the sFlt-1/PlGF ratio and various aspects of birth in pregnant women with early and late preeclampsia were tested. The analysis showed that higher sFlt-1/PlGF values are not statistically significantly associated with a quicker onset of delivery within 48 hours after determining these values. This finding applies both to the set threshold of 85 and the extremely high threshold of 655. Average values of the sFlt-1 biomarker and the sFlt-1/PlGF ratio statistically significantly differed between women with early and late preeclampsia, with higher values in the early preeclampsia group. It was also shown that early preeclampsia may be associated with a more severe form of hypertension than in women with late preeclampsia. A significant difference in the frequency of newborn hypotrophy between these two groups was also demonstrated, with a higher incidence in women with early preeclampsia. Additionally, the analysis showed that the indications for ending pregnancy by cesarean section and the frequency of these procedures differ between groups of women with early and late preeclampsia, with a more frequent occurrence in early preeclampsia.

**Conclusion:** The sFlt-1/PlGF ratio represents a tool for predicting and managing preeclampsia. Its application in clinical practice can lead to significant improvements in preventing complications associated with this condition, potentially leading to better outcomes for the mother and fetus. However, further research is necessary to optimise diagnostic criteria and improve the interpretation of this biomarker.

**Rozsah:** 92 stran

# Obsah

<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>1 REŠERŠNÍ ČINNOST</b> .....	<b>11</b>
<b>2 TEORETICKÁ VÝCHODISKA</b> .....	<b>13</b>
2.1 HYPERTENZNÍ ONEMOCNĚNÍ V TĚHOTENSTVÍ .....	13
2.2 KLASIFIKACE .....	13
2.3 EPIDEMIOLOGIE PREEKLAMPSIE.....	14
2.4 PATOFYZIOLOGIE PREEKLAMPSIE .....	15
2.4.1 Uteroplacentární ischemie.....	15
2.4.2 Abnormální trofoblastická invaze.....	16
2.4.3 Imunologický defekt.....	17
2.4.4 Genetické predispozice .....	18
2.4.5 Fetální lipoproteinová oxidace.....	18
2.5 RIZIKOVÉ FAKTORY .....	18
2.6 PŘÍZNAKY A KLINICKÉ INDIKÁTORY PREEKLAMPSIE .....	19
2.6.1 Klinická diagnostika.....	19
2.6.2 Laboratorní výsledky.....	21
2.7 ANGIOGENNÍ MARKERY .....	22
2.7.1 Doporučené postupy.....	23
2.7.2 Diagnostika.....	23
2.7.3 Screening .....	24
2.7.4 Interpretace výsledků a management .....	25
2.8 LÉČBA A MANAGEMENT PREEKLAMPSIE .....	31
2.8.1 Prevence .....	32
2.8.2 Specializovaná nemocniční péče .....	33
2.9 VÝZKUM V OBLASTI NOVÝCH LÉČEBNÝCH POSTUPŮ .....	33
2.9.1 Placentární RNA.....	34
2.9.2 Placentární proteiny.....	35
2.9.3 Endoteliální RNA.....	35
2.9.4 Endoteliální protein.....	35
2.10 ROLE PORODNÍ ASISTENTKY.....	36
<b>3 METODIKA VÝZKUMU</b> .....	<b>38</b>
3.1 VÝZKUMNÉ CÍLE A HYPOTÉZY .....	38
3.2 METODA SBĚRU DAT .....	40
3.3 CHARAKTERISTIKA VÝZKUMNÉHO SOUBORU .....	40
3.4 REALIZACE VÝZKUMU.....	41
3.5 METODA ZPRACOVÁNÍ DAT .....	42
3.6 VÝSLEDKY VZTAHUJÍCÍ SE K POPISU SOUBORU RESPONDENTEK.....	42

3.7	VÝSLEDKY VZTAHUJÍCÍ SE K CÍLŮM PRÁCE A ANALÝZA HYPOTÉZ .....	55
<b>4</b>	<b>DISKUSE.....</b>	<b>68</b>
<b>5</b>	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>REFERENČNÍ SEZNAM LITERATURY.....</b>	<b>76</b>
	<b>SEZNAM ZKRATEK .....</b>	<b>86</b>
	<b>SEZNAM TABULEK .....</b>	<b>87</b>
	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ.....</b>	<b>88</b>
	<b>SEZNAM GRAFŮ.....</b>	<b>89</b>
	<b>SEZNAM PŘÍLOH .....</b>	<b>90</b>

## Úvod

Hypertenzní onemocnění, a na ně nasedající preeklampsie jsou jednou z primárních zdravotních komplikací, s nimiž se setkává moderní porodnictví. Postihují zhruba desetinu všech těhotných žen. Toto onemocnění je spojeno s významnými riziky pro matku, plod i novorozence, což zahrnuje mateřskou, fetální a novorozeneckou morbiditu a mortalitu.

Hlavním cílem péče je prodloužit těhotenství, s ohledem jak na matku, tak na plod. Preeklampsie je spojována nejen s komplikacemi v těhotenství, ale také s rizikem dlouhodobých zdravotních problémů. Navzdory tomu, že prevence je klíčová, stále zůstává otázkou, jak efektivně preeklampsii identifikovat, a to zejména u žen, které jsou nejvíce ohroženy. Pozdní záchyt preeklampsie totiž může mít pro ženu i plod nepříznivé následky. V dnešní době je na území České republiky zaveden systém screeningu pro včasné odhalení preeklampsie. Patří mezi ně krevní odběry a vyšetření angiogenních markerů, dále monitorace krevního tlaku a v neposlední řadě také edukace žen o včasném odhalení symptomů, které poukazují na rozvíjející se hypertenzi.

V posledních letech se perinatologové intenzivně zaměřují na zlepšení léčby preeklampsie, s hlavním cílem udržet těhotenství co nejdéle je to možné, aniž by bylo ohroženo zdraví matky či dítěte. Včasné odhalení a správná léčba jsou základem péče o ženy, nové výzkumy se nyní soustředí na hodnoty angiogenních markerů jako potenciálního prediktoru porodu. Znamenalo by to, že bychom mohli být schopni určit vhodný management vedení porodu a jeho ukončení. Tato nová perspektiva mě přivedla k zájmu o situaci ve fakultní nemocnici Brno. Jelikož se jedná o spádovou nemocnici a perinatologické centrum s vysokým počtem porodů, zajímalo mě, jak je na tom s diagnostikou preeklampsie a zda v praxi uplatňuje nové poznatky o využití angiogenních markerů v diagnostice preeklampsie.

### **Použitá vstupní literatura:**

1. Suresh, S., Patel, E., Mueller, A., et al. (2022). The additive role of angiogenic markers for women with confirmed preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.044>
2. Binder, J., Kalafat, E., Palmrich, P., Pateisky, P., & Khalil, A. (2022). Should angiogenic markers be included in diagnostic criteria of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 59(2), 192-201. <https://doi.org/10.1002/uog.23711>

3. Lai, J., Syngelaki, A., Nicolaides, K. H., von Dadelszen, P., & Magee, L. A. (2022). Using ultrasound and angiogenic markers from a 19-to 23-week assessment to inform the subsequent diagnosis of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 227(2), 294.e1-294.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.03.007>
4. Shahid, R., Bari, M. F., & Hussain, M. (2022). Serum biomarkers for the prediction and diagnosis of preeclampsia: A meta-analysis. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 17(1), 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.07.003>
5. Hájek, Z., Čech, E., & Maršál, K. (2014). *Porodnictví* (3rd ed.). Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4529-9.

# 1 Rešeršní činnost

## **VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:**

**Klíčová slova v ČJ:** preeklampsie, poměr sFlt-1/PlGF, angiogenní markery, raná preeklampsie, pozdní preeklampsie, předčasný porod

**Klíčová slova v AJ:** preeclampsia, sFlt-1/PlGF ratio, angiogenic markers, early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, premature birth

**Jazyk:** český, anglický

**Období:** 2012-2024

**Další kritéria:** knižní publikace, články, periodika, studie



## **DATABÁZE:**

Pubmed, Google Scholar, Elsevier



Nalezeno 426 dokumentů



## **VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA:**

1. duplicitní články
2. kvalifikační práce
3. články, které neodpovídají cílům práce
4. články nesplňující požadovaná kritéria



## **SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ:**

**Pubmed:** 38

**Google Scholar:** 18

**Elsevier:** 10

**SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A DOKUMENTŮ:**

**Periodika:** 7 periodik

**Knižní publikace:** 6 českých knih



Pro tvorbu diplomové práce bylo použito vyhledaných 66 dokumentů, 6 českých knih a 7 periodik



## 2 Teoretická východiska

### 2.1 Hypertenzní onemocnění v těhotenství

Hypertenze během těhotenství postihuje 5-10 % všech těhotných žen. (Hutcheon et al., 2011) Světová zdravotnická organizace (WHO) tuto nemoc charakterizuje hodnotou krevního tlaku 140/90 mm Hg a výše, pokud je takto naměřen při dvou po sobě jdoucích měřeních. V případě že se hodnota diastolického tlaku dostane nad 110 mm Hg při jednom měření, jedná se také o známku hypertenze. Pokud tlak krve dosáhne hodnoty 160/110 mm Hg a výše, jedná se o závažnější stádium hypertenze. V některých případech se považuje jako hypertenze zvýšení systolického tlaku nejméně o 30 mm Hg nebo diastolického tlaku o 15 mm Hg oproti minulému vyšetření nebo se sleduje hodnota středního arteriálního tlaku (MAP), pokud jeho hodnota překročí 105 mm Hg, jedná se o hypertenzi. (*TTO-CC-31-04-GUIDELINE-2018-eng-MOH-Hypertension-in-Pregnancy-Clinical-Guideline-2018.pdf*, 2018)

Kromě vysokého arteriálního tlaku může u žen s hypertenzí docházet k otokům. Tyto otoky jsou charakterizovány nárůstem hmotnosti o více než 10% normální celkové hmotnosti. Je to výsledek vazokonstrikce, což vede ke zvýšené hladině hematokritu a k přesunu plazmy do tkání. (Hájek et al., 2014.)

Dalším možným příznakem hypertenze v těhotenství je zvýšená hladina bílkoviny v moči. Pokud těhotná žena ztrácí více než 300mg bílkovin za 24 hodin, je to známka proteinurie. Pokud je proteinurie vyšší než 5 g za 24 hodin jedná se o těžkou formu preeklampsie. Příčinou tohoto jevu je degenerace glomerulárního systému v ledvinách s charakteristickou propustností membrány pro bílkoviny. (Hájek et al., 2014)

### 2.2 Klasifikace

Podle klasifikace *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) hypertenzní choroby v těhotenství dělíme následovně.

**Preeklampsie** se vyznačuje vždy přítomnou hypertenzí v kombinaci s edémy a proteinurií, vzniká po 20. týdnu těhotenství a vzniká na základě vlastního těhotenství. Dále se dá rozdělit na **lehkou preeklampsii**, kdy tlak krve bývá vyšší než 140/90 mm Hg a proteinurie přesahuje 300 mg/24 h a výdej tekutin bývá vyšší než 500ml za 24 hodin. Může být přítomen edém. **Těžká preeklampsie** se vyznačuje tlakem krve vyšším než 160/110 mm Hg, Vyšší odpad bílkoviny v moči více než 5 g/24 hodin. Oligurie je menší než 400 ml/24 hodin. Objevují se otoky, zrakové symptomy, bolesti hlavy, epigastria a cyanóza. **Časná preeklampsie** se objevuje před 34. týdnem těhotenství. Tento typ je méně běžný, ale může mít vážnější průběh a je spojen s vyšším rizikem komplikací jak pro matku, tak pro dítě. Časná

preeklampsie může vést k rychlejšímu rozvoji stavů jako je HELLP syndrom (hemolýza, zvýšené jaterní enzymy, nízký počet trombocytů) nebo eklampsie. **Pozdní preeklampsie** se objevuje po 34. týdnu těhotenství. Tento typ je běžnější a obvykle má mírnější průběh než časná preeklampsie.

(Khedagi & Bello, 2021)

**Eklampsie** je stav navazující na těžkou preeklampsii. Je to konvulzivní stav, který doprovázejí tonicko-klonické křeče.

**Chronická hypertenze** je charakterizována jako hypertenzní onemocnění jakékoliv etiologie objevující se před 20. týdnem těhotenství a 42 dní po porodu i po šestinedělí.

**Chronická hypertenze se superponovanou preeklampií** je stav kdy na chronickou hypertenzi v průběhu těhotenství nasedá preeklampsie nebo eklampsie s proteinurií a otoky.

**Gestační hypertenze** se vyvíjí po 20. týdnu těhotenství nebo v šestinedělí. Tato hypertenze nemá další symptomy a většinou se spontánně upravuje do 10 dní po porodu. (Khedagi & Bello, 2021)

### 2.3 Epidemiologie Preeklampsie

Preeklampsie je onemocnění spojené s těhotenstvím, které postihuje více orgánů matky a jehož příčina není jasná. Nejčastěji se projevuje vysokým krevním tlakem, který se většinou objevuje po 20. týdnu těhotenství, a významným množstvím bílkovin v moči, přesahujícím 300 mg za 24 hodin. (*p-2019-06-management-hypertenznich-onemocneni-v-tehotenstvi.pdf*, 2019)

V české Republice je preeklampsie dle doporučených postupů české gynekologické a porodnické společnosti (ČGPS) diagnostikována při hodnotách krevního tlaku 140/90 mmHg a vyššího, s proteinurií, kdy poměr albuminu a kreatininu (ACR) je vyšší než 30 mg/mmol nebo denní vylučování bílkovin v moči (dUCB) je rovné nebo vyšší než 0,3 g za 24 hodin. (*p-2019-06-management-hypertenznich-onemocneni-v-tehotenstvi.pdf*, 2019)

Při těžké preeklampsii je krevní tlak rovný nebo vyšší než 160/110 mm Hg, výdej moči je menší než 400 ml za 24 hodin, objeví se známky HELLP syndromu, což zahrnuje epigastrickou bolest nebo bolest v pravém hypochondriu, trombocytopenii s hodnotami nižšími než  $100 \times 10^9/l$  a/nebo zvýšené hladiny jaterních enzymů, jako jsou AST a ALT. Dalšími známkami mohou být plicní edém, projevy postupujícího selhání ledvin, nově vzniklé bolesti hlavy a poruchy zraku. Pro diagnostiku je potřeba splnit alespoň jedno z těchto vyjmenovaných kritérií. (*p-2019-06-management-hypertenznich-onemocneni-v-tehotenstvi.pdf*, 2019)

Diagnostická kritéria pro preeklampsii se mohou v různých zemích lišit. Zatímco v některých zemích může být důraz kladen na kombinaci hypertenze a proteinurie vznikající po

20. týdnů těhotenství, jinde může být definice širší. Například podle australského mezinárodního standardu NSW je preeklampsie charakterizována jako multiorgánové onemocnění specifické pro těhotenství, které je charakterizováno hypertenzí a postižením jednoho či více dalších orgánových systémů a/nebo plodu. Kromě renálního poškození, které zahrnuje významnou proteinurii a zvýšenou hladinu kreatininu v séru, může preeklampsie zahrnovat také hematologické poškození (trombocytopenii, hemolýzu a diseminovanou intravaskulární koagulaci), poškození jater (zvýšené hladiny sérových transamináz a silnou epigastrickou bolest nebo bolest v pravém horním kvadrantu), neurologické obtíže (křeče, silné bolesti hlavy, poruchy vizu), plicní edém, omezený růst plodu, předčasné odloučení placenty. Je důležité si uvědomit, že tato kritéria mohou být v různých zemích interpretována různě, což může vést k odlišným diagnostickým postupům a léčebným strategiím. (*Maternity - Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 2011)

Ve Velké Británii dle doporučení National Institute for Health and Care Excellence (NICE) je například doporučeno testování placentárního růstového faktoru (PLGF) z venózní krve k vyloučení preeklampsie mezi 20. týdnem a 36. týdnem těhotenství, pokud se u žen s chronickou hypertenzí rozvíjí preeklampsie. („Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management“, 2019.; *PLGF-Based Testing to Help Diagnose Suspected Preterm Pre-Eclampsia*, 2022)

## **2.4 Patofyziologie Preeklampsie**

Navzdory rostoucímu počtu nových vědeckých teorií týkajících se patofyziologie preeklampsie, její přesná příčina zůstává nejasná. Preeklampsie se vyvíjí v souvislosti s reakcí matky na proces placentace, pokud tento proces neproběhne optimálně dochází k postupné placentární ischemii. Kdyby byla placentární ischemie jediným důvodem preeklampsie, mohli bychom očekávat určitou shodu mezi stavem matky a plodu. Avšak realita je taková, že i přes vážný klinický stav matky může být novorozenec často ve velmi dobrém zdravotním stavu a naopak. Hledání příčiny vzniku a rozvoje preeklampsie a eklampsie začalo již před více než stoletím. (JUNG et al., 2022)

### **2.4.1 Uteroplacentární ischemie**

Hlavní příčinou preeklampsie a eklampsie je uteroplacentární ischemie. S touto teorií přišel již v roce 1914 James Young. Popsal zde problémy s krevním zásobením placenty, které by mohly vést k placentárním infarktům. Do mateřského oběhu se z nich uvolňují určité toxiny, které způsobují preeklampsii/eklampsii. Tato teorie byla dále podložena sledováním placentárních infarktů u matek s eklampsií a experimentech na zvířatech, kde bylo prokázáno,

že injekce extraktů lidské placenty způsobovala symptomy podobné preeklampsii/eklampsií. Dixon a Taylor v návaznosti na tyto experimenty také pozorovali u zvířat zvýšený krevní tlak. (Young, 1914)(Dixon & Taylor, 1908)

V experimentu na březích potkanek byla pomocí mechanického zúžení aorty mezi ledvinnými a děložními tepnami snižována uteroplacentární perfúze. Toto snižování probíhalo 14 dní jejich březosti. Tento zákrok vedl ke snížení průtoku krve placentou o zhruba 40 %, zvýšení krevního tlaku o 20-25 mm Hg. Dále od 19. dne březosti byla pozorována cévní rezistence, snížená glomerulární filtrace a častý výskyt proteinurie. (Alexander et al., 2001)

V dalším experimentu prováděném na primátech došlo při indukované placentární ischemii ke zvýšené koncentraci solubilní fms-like tyrozinkinázy 1 (sFLT-1) v mononukleárních buňkách periferní krve. Dalším pozorovaným jevem byla hypertenze, proteinurie a histologické změny v ledvinných tubulech. Tyto změny jsou totožné se změnami odehrávajícími se v ženském těle při preeklampsii. (Makris et al., 2007)

Tyto a další experimenty prováděné na březích zvířatech podporují souvislost mezi placentární ischemií a preeklampsii. Opakovaně zde docházelo k hypertenzi s proteinurií a histologická vyšetření poukazovala na ischemii a malperfúzi placenty. (Berger & Cavanagh, 1963; Kumar, 1962) (Falco et al., 2017)

Vysledováno bylo také zvýšení pulzatilního indexu (PI) oproti ženám s fyziologickým těhotenstvím. Tento jev lze pozorovat během druhého trimestru těhotenství týdnů až měsíce před vývojem onemocnění. Zvýšený poměr růstového faktoru (PIGF) k sFlt-1 v mateřské plazmě je rovněž zvýšen v období před nástupem onemocnění. (Gallo et al., 2013; Khalil et al., 2014)

Mezi hlavní teorie vzniku preeklampsie řadíme tyto teorie.

#### **2.4.2 Abnormální trofoblastická invaze**

V případě fyziologického těhotenství se placenta vyvíjí implantací blastocysty do endometria dělohy, kde z vnější vrstvy blastocysty vzniká trofoblast. Trofoblast poté proniká do mateřské deciduy a prstovitými výběžky se zapouští do mateřských cév. Tímto vznikají primární klky obsahující mezenchym. Mezenchymem později prorůstají fetální cévy, což vede k formování terciálních klků, které jsou omývány mateřskou krví, která zde proudí spirálními arteriemi. (Procházka, 2020, s. 123)

Placenta, která prochází dynamickými morfologickými změnami, zastává několik funkcí. Uchycení k mateřské děloze, imunologická tolerance, regulace endokrinního systému matky, a především zajišťuje transport živin a kyslíku k vyvíjejícímu se plodu. Trofoblast, invazivní epitelové buňky placenty, hraje v tomto procesu zásadní roli. Tyto buňky se vyvíjejí

v placentárních kotvicích klících, migrují do mateřské deciduy a cév a podílejí se na přestavbě arteriol. Trofoblast prochází buněčnou diferenciací, získává odlišné molekulární rysy a zajišťuje časný růst placenty a výživu plodu. Poruchy v invazi, zrání a diferenciaci trofoblastu mohou vést k těhotenským komplikacím, jako je předčasný porod, mrtvorozenost, preeklampsie a růstová restrikce plodu. (Haider et al., 2022)

V případě abnormální trofoblastické invaze tomu tak není. Trofoblast neprorůstá celou vrstvou deciduy, což způsobuje, že některé spirální arterie jsou netaktní. Tyto cévy připomínají aterózu. Cévy ztrácejí pružnost, mají zúžený lumen, jsou tedy náchylnější k trombózám a poškození a způsobují zvýšení tlaku. (Hájek et al., 2014, s. 317)

Abnormální invaze trofoblastu může být zapříčiněna několika faktory. K abnormalitám může dojít například kvůli selhání imunologické akceptace placentou, dysfunkci deciduy, nebo nevhodné diferenciaci a invazi trofoblastu. Proces invaze trofoblastu je kritický pro placentaci a zahrnuje komunikaci trofoblastu s růstovými faktory a buňkami v těhotném děloze. Jedním z důležitých aspektů je interakce mezi trofoblastem a imunitním systémem matky, například u NK buňky, které hrají roli v remodelaci spirálních arterií. Abnormální interakce mezi trofoblastem a těmito imunitními buňkami může narušit proces invaze a remodelace, což může vést k vývoji komplikací. Dále je také známo, že určité kombinace fetálních a mateřských imunologických prvků, jako jsou HLA-C a KIR receptory, mohou zvyšovat riziko vzniku preeklampsie a opakovaných potratů. (Pollheimer et al., 2018)

### **2.4.3 Imunologický defekt**

Těhotenství představuje dočasné soužití matky a plodu s odlišnou genetickou výbavou, přičemž plod společně s placentou tvoří tzv. semialograft. Imunitní tolerance je pro úspěšné těhotenství nezbytná a její porucha může vést k těhotenským komplikacím. Tento stav je častější u žen v prvním těhotenství nebo u těhotenství s různými partnery, což naznačuje specifickou imunitního systému vůči otcovským antigenům. Placenta a plod prezentují jak otcovské, tak mateřské antigeny, a jsou vystaveny mateřskému imunitnímu systému. Interakce mezi lymfocyty imunoglobulinových receptorů (KIR) a molekulami trofoblastového lidského leukocytárního antigenu-C (HLA-C) hrají klíčovou roli v placentaci. Trofoblast, který vrůstá do deciduy přichází do kontaktu s mateřskými imunitními buňkami. Poruchy v této interakci mohou vést k defektní placentaci a preeklampsii. Studie ukázaly, že určité genetické kombinace KIR a HLA-C jsou spojeny s vyšším rizikem preeklampsie a placentárních lézí. (JUNG et al., 2022)

#### **2.4.4 Genetické predispozice**

Tato hypotéza předpokládá, že preeklampsie může být dědičná. Studie, prováděná mezi lety 2020-2023 (GWAS), se zaměřila na metaanalýzy mateřské preeklampsie a kombinovaného fenotypu, který zahrnoval mateřskou preeklampsii nebo jiné hypertenzní poruchy matky během těhotenství. Výsledkem této studie bylo odhalení třinácti nových genetických lokusů s významným vztahem k preeklampsii a dalším hypertenzním poruchám během těhotenství. Zjištění ukázala, že geny spojené s kardiovaskulárními nemocemi jsou také relevantní pro preeklampsii, což odpovídá dřívějším teoriím. Tyto geny mají široké účinky na kardiometabolické, endoteliální a placentární funkce. Studie také poskytla nové důkazy o spojení některých lokusů, které nebyly dříve přiřazeny ke kardiovaskulárním onemocněním, ale obsahují geny důležité pro udržení těhotenství a mohou přispívat k symptomatickým projevům preeklampsie. Tyto poznatky poskytují důležité informace o genetické struktuře a biologii preeklampsie a ukazují na spojitost mezi preeklampsii a dalšími hypertenzními poruchami v těhotenství. (Js et al., 2023)

#### **2.4.5 Fetální lipoproteinová oxidace**

Tato hypotéza hovoří o poruše metabolismu lipidů kvůli oxidativnímu stresu. Tento stres může vést k lipoperoxidaci v různých stupních, čímž vznikají toxické látky jako malondialdehyd (MDA) a oxidovaný lipoprotein nízké hustoty (oxLDL). OxLDL narušuje produkci oxidu dusnatého, což vede k snížené vazodilataci a endoteliální dysfunkci, které jsou hlavními znaky preeklampsie. (Gil-Acevedo et al., 2022)

Všechny výše zmíněné teorie se shodují v jednom bodě, a tím je poškození cévního endotelu, což je hlavním faktorem v patogenezi preeklampsie. Tento stav může vést k řadě komplikací, včetně zvýšené koagulace, zánětu, hypertenze a poškození orgánů. Změny v hemokoagulačním systému jsou indikovány zvýšenými hladinami fibronektinu a fibrinových monomerů, stejně jako sníženou aktivitou antitrombinu III. Poškozený endotel může být dále negativně ovlivněn hypoxií a oxidativním stresem, což vede k trombóze a poruchám v mikrocirkulaci. Hormonální a enzymatické změny, jako je snížení reninu a angiotenzinu II, reflektují kompenzační mechanismy těla v reakci na endoteliální dysfunkci. Tyto procesy nakonec ovlivňují funkci ledvin a placentární výměnu, což má za následek zvýšení kyseliny močové a další komplikace spojené s preeklampsii. (Hájek et al., 2014)

### **2.5 Rizikové faktory**

K identifikaci žen s vyšším rizikem vzniku preeklampsie je důležité znát rizikové faktory. Mezi tyto faktory řadíme následující.

- **Primiparita:** Ženy, které jsou těhotné poprvé, mají až třikrát vyšší riziko vzniku preeklampsie ve srovnání s multiparami.
- **Vícečetné těhotenství:** Riziko preeklampsie je až třikrát vyšší u žen s vícečetným těhotenstvím ve srovnání s jednočetným.
- **Krátké nebo dlouhé intervaly mezi těhotenstvími:** U multipar (žen, které rodily vícekrát) se riziko zvyšuje, pokud je odstup mezi těhotenstvími kratší než dva roky nebo delší než deset let.
- **Věk matky:** Zvláště rizikový je věk nad 40 let, ale určité riziko představuje i věk pod 18 let.
- **Historie preeklampsie:** Ženy, které měly preeklampsii v předchozím těhotenství, mají až sedminásobně vyšší riziko jejího opětovného výskytu.
- **Rodinná historie preeklampsie:** Zvýšené riziko je zvláště v případě, že preeklampsii měla matka nebo sestra.
- **Trombofilní mutace a historie hluboké žilní trombózy.**
- **Chronická onemocnění:** Jako hypertenze, renální poruchy, diabetes mellitus, onemocnění štítné žlázy, autoimunitní onemocnění a anemie.
- **Obezita:** Riziko se zvyšuje úměrně s hodnotou BMI, přičemž hodnota nad 30 kg/m<sup>2</sup> je považována za velmi rizikovou.
- **Molární těhotenství.**
- **Nadměrný psychický a fyzický stres.**
- **Gravidita po umělém oplodnění (IVF).** (Šálková et al., 2021)

## 2.6 Příznaky a klinické indikátory preeklampsie

### 2.6.1 Klinická diagnostika

Mezi hlavní klinické projevy preeklampsie patří již zmiňovaný zvýšený krevní tlak, který je způsoben zvýšenou vaskulární rezistencí. Na ten pak nasedají další symptomy jako je cefalea a poruchy vizu (edém papily až ablace retiny) v důsledku vazospazmu v centrálním nervovém systému, kde může docházet k mikroinfarktům, fibrinoidním nekrotázám, petechiím a regionálním edémům. Opakovaně měřený krevní tlak vyšší než 140/90 mmHg, změřený alespoň dvakrát v intervalu šesti hodin, nebo zvýšení systolického tlaku o 30 mmHg a diastolického tlaku o 15 mmHg, je považováno za hypertenzi. Diastolický tlak nad 110 mmHg je považován za závažnou hypertenzi. Dalším klinickým projevem bývají otoky a celková retence tekutin, která je způsobena přesunem plazmy do tkání. Tento stav je spojen se zvýšeným propouštěním tekutin z cév do tkání a je důsledkem poškození endotelu a zvýšené retence

sodíku, které mohou být spojeny s poškozením glomerulárního endotelu a proteinurií. Mezi dalšími klinickými projevy preeklampsie patří vysoký krevní tlak a proteinurie. Za fyziologický přírůstek hmotnosti u těhotné ženy považujeme 500 g hmotnosti za týden. Přírůstek hmotnosti o více než 20 % nebo o více než 1 kg za týden ve třetím trimestru těhotenství je považován za patologický. Při preeklampsii bývají u žen zřetelné otoky hlavně nohou, rukou a také obličeje. Ledviny, stejně jako i jiné orgány, mohou být poškozovány nedostatečným prokrvením v důsledku vazokonstrikce. (Hájek et al., 2014; Vlk, 2015)

Dochází také ke zvýšené proteinurii. Vlivem preeklampsie dochází k poškození endotelu glomerulů, což je tenká vrstva buněk obalující glomerulární kapiláry. Toto poškození zvyšuje propustnost pro proteiny, což znamená, že více proteinů, především albuminu, může projít glomerulární filtrací do moči, což vede k proteinurii. Normálně jsou proteiny, které proniknou do glomerulárního filtrátu, reabsorbovány v proximálním tubulu. Když je tato reabsorpce narušena, mohou proteiny unikat do moči a vyvolávat tubulární proteinurii. Poruchy tubulů mohou také způsobit zvýšenou hladinu odpadních látek jako jsou urea a kreatinin v krvi, protože ledviny nejsou schopny tyto látky účinně filtrovat a vylučovat. Zvýšené hladiny urey a kreatininu v krvi signalizují sníženou funkci ledvin, což může být spojeno s větší zátěží na ledvinách kvůli preeklampsii. (Fishel Bartal et al., 2022)

Jak onemocnění postupuje, objevují se různé další symptomy, od mírných po velmi vážné. Bolesti hlavy, především v oblasti čela, které jsou způsobeny poškozením cévního endotelu v centrálním nervovém systému. Tyto bolesti mohou mít charakter pulzující, ostrý nebo tupý. Intenzivní bolest hlavy může signalizovat blížící se záchvat eklampsie. Bolest v oblasti epigastria nebo pravého podžebří je často způsobena zvýšeným tlakem v jaterním pouzdru kvůli vzniklé jaterní patologii. Tato bolest bývá obvykle tupého charakteru a nešíří se. Vznikají zde jaterní subkapsulární hematomy, periportální hemoragie, ischemické infarkty, vzácně může dojít až k ruptuře jater nebo subkapsulárního hematomu. Bolest v epigastriu je charakteristická pro počáteční stadia HELLP syndromu. U pokročilých stadií preeklampsie můžeme pozorovat i poruchy zraku a změny na sítnici (hypertenzní retinopatie v těhotenství), jako jsou rozmazané vidění, výpadky v zorném poli (skotomata), citlivost na světlo nebo dvojité vidění. Tyto problémy jsou způsobeny cévními křečemi a zvýšeným odporem v periferních cévách. Mohou se také objevit poruchy reflexů, nevolnost nebo intenzivní zvracení. (Caldá & Leahomski, 2014; Hájek et al., 2014; Vlk, 2015)



### 2.6.2 Laboratorní výsledky

Pro správnou diagnózu preeklampsie je klíčové laboratorní vyšetření, které zahrnuje testy na proteinurii, koagulační a biochemické analýzy krve a krevní obraz. Typické laboratorní nálezy u preeklampsie zahrnují:

**Hyperurikemie:** Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi nad 300  $\mu\text{mol/l}$ , což naznačuje sníženou funkci ledvin a progresi preeklampsie.

**Zvýšený kreatinin v séru:** Hodnoty nad 97  $\mu\text{mol/l}$  ukazují na sníženou glomerulární filtraci a postižení ledvin.

**Hypoalbuminemie:** Pokles hladiny albuminu v krvi, zatímco hladina globulinů zůstává neměnná, což snižuje poměr albumin/globulin pod 1.

**Elevace aminotransferáz:** Zvýšení hladin enzymů ALT a AST v krvi, což signalizuje poškození jaterních buněk. Závažným ukazatelem je, když hladina AST převyšuje hladinu ALT (Rittisův kvocient nad 1).

**Hemokoncepace:** Zvýšení hematokritu nad 40 %, počtu červených krvinek a hladiny hemoglobinu nad 145 g/l, což je typické pro preeklampsii s výraznými edémy, způsobené sníženou diurézou a objemem plazmy.

**Laktát dehydrogenáza:** Zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi mohou naznačovat poškození tkáně a dysfunkci buněk. LDH je enzym, který se nachází téměř ve všech buňkách těla, včetně jater a ledvin, a uvolňuje se do krevního oběhu, když jsou buňky poškozené nebo zničené.

**Změny v hemokoagulaci:** Vyskytují se u těžkých forem preeklampsie a HELLP syndromu, způsobené poškozením jater.

**Trombocytopenie:** Pokles počtu trombocytů pod  $100 \times 10^9/l$ , což je známkou poškození endotelu cév a rozvíjejícího se HELLP syndromu. Hodnoty pod  $50 \times 10^9/l$  jsou kritické.

**Hemolýza:** Rozpad červených krvinek, který spolu s trombocytopenií a elevací jaterních enzymů tvoří kompletní HELLP syndrom. (Hájek et al., b.r.; Mashak et al., 2022; Vlček, b.r.)

**Angiogenní markery:** Vztah mezi dvěma markery, tedy poměr sFlt-1/PlGF, se používá jako diagnostický nástroj pro predikci a monitorování preeklampsie. Vyšší poměr naznačuje vyšší riziko preeklampsie, protože převažuje anti-angiogenní aktivita, což může vést k narušení vývoje placenty a zdraví plodu. Poměr sFlt-1/PlGF se zjišťuje z krve těhotné ženy a může pomoci včas identifikovat ženy s vysokým rizikem preeklampsie. Přesněji se jedná o dysregulaci pro-angiogenních a anti-angiogenních faktorů v rostoucí placentě placental growth factor (PlGF) a soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1). **PlGF** je pro-angiogenní

faktor, který podporuje růst a vývoj nových krevních cév. Jeho přítomnost a množství jsou nezbytné pro správnou funkci placenty a zdravý vývoj plodu. V normálním těhotenství PlGF podporuje angiogenezi, což je důležité pro dostatečné zásobení plodu kyslíkem a živinami. **sFlt-1** je anti-angiogenní faktor, který se váže na PlGF a další růstové faktory, čímž je neutralizuje a snižuje jejich schopnost podporovat tvorbu nových krevních cév. U preeklampsie je zvýšená hladina sFlt-1, která dominuje nad PlGF, což vede k dysfunkci placenty, sníženému průtoku krve k plodu a může přispět k vývoji preeklampsie a dalších komplikací. (Strickland & Zhu, 2023; Vlk, 2015)

## **2.7 Angiogenní markery**

Proangiogenní a antiangiogenní faktory, jako jsou PlGF a sFlt-1, se mění u těhotenství komplikovaných preeklampií, fetální růstovou restrikcí, předčasným porodem nebo mrtvorozeností. Tyto změny jsou spojeny s abnormální placentací a vedou k ischemii placenty. Zvýšené hladiny sFlt-1 a snížené hladiny PlGF přispívají ke klinickým projevům PE a mohou být detekovány před nástupem symptomů PE. Angiogenní nerovnováha, jako je zvýšený poměr sFlt-1/PlGF, je důležitým diagnostickým kritériem pro PE. Různé mezinárodní směrnice doporučují měření tohoto poměru pro diagnostiku a předpověď PE. (Barton et al., 2020; Gaccioli et al., 2018; Sovio et al., 2021)

sFlt-1 je důležitý antiangiogenní faktor v těhotenství. Jeho koncentrace se zvyšuje v průběhu třetího trimestru a předčasně u žen s preeklampií nebo fetální růstovou restrikcí. Tento faktor se váže na PlGF, proangiogenní faktor důležitý pro vývoj placenty. Změny v hladinách sFlt-1 a PlGF, vedoucí k zvýšenému poměru sFlt-1/PlGF, mohou být užitečné pro diagnostiku poruch souvisejících s placentou, včetně preeklampsie. V současné době probíhají mnohé výzkumy, které zkoumají další antiangiogenní faktory jako potenciální biomarkery pro preeklampií, zatím ale nejsou užívány v klinické praxi. (*Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles: The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: Vol 27, No 18, b.r.*; Lecarpentier et al., 2020)

### 2.7.1 Doporučené postupy

V současné době nejsou doporučené postupy týkající se péče o pacientky s preeklampií globálně sjednoceny. Přestože existují uznávané mezinárodní směrnice od institucí jako NICE ve Velké Británii, ACOG v USA, Fetal Medicine Foundation a International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, lékaři a zdravotní pracovníci se spíše řídí vlastními směrnici, které lépe odrážejí specifika jejich zdravotnického systému a dostupných zdrojů pro diagnostiku. V německy mluvících zemích, jako jsou Německo, Rakousko a Švýcarsko, jsou to směrnice AWMF, zatímco v USA dominují směrnice ACOG a Society for Maternal Fetal Medicine. („Gestational Hypertension and Preeclampsia“, 2020; *Overview | PLGF-Based Testing to Help Diagnose Suspected Preterm Pre-Eclampsia | Guidance | NICE*, 2022; *The Fetal Medicine Foundation*, b.r.; Stepan et al., 2015)

Péče o těhotné ženy s podezřením na preeklampsii čelí výzvě v podobě nedostatku jasných pokynů pro určení, kdy je nutná hospitalizace pro další vyšetření a kdy je možné pacientky sledovat ambulantně. Tato nesrovnalost je zvláště problematická u žen s chronickou hypertenzí nebo onemocněním ledvin, kde může být těžké odlišit zhoršení stávajícího stavu od vývoje preeklampsie. Diagnostika a sledování preeklampsie, které může zahrnovat opakovaná měření krevního tlaku a laboratorní testy, jsou komplikovány u pacientek s předchozími zdravotními problémy. Schopnost odlišit ženy s komplikovaným průběhem těhotenství a ženy s bezproblémovým průběhem těhotenství, je důležitá pro minimalizaci zbytečných zásahů a optimalizaci péče. Přestože jsou k dispozici různorodá doporučení, jejich aplikace v praxi zůstává nejednotná. (Verlohren et al., 2022)

### 2.7.2 Diagnostika

Studie z roku 2012, do které bylo zapojeno 616 žen, zkoumala vliv poměru sFlt1/PlGF na riziko vzniku nepříznivých výsledků pro matku a plod u těhotných žen s podezřením na preeklampsii. Analýza dat ukázala, že zvýšený poměr sFlt1/PlGF je spojen s výrazně vyšším rizikem nepříznivých výsledků během následujících dvou týdnů od detekce zvýšeného poměru z krve, přičemž tento trend byl ještě výraznější u žen, které byly ve 34. týdnu těhotenství nebo v pokročilejší fázi. Integrace poměru sFlt1/PlGF do hodnocení tradičních ukazatelů preeklampsie, jako jsou hypertenze a proteinurie, významně zlepšila schopnost predikce nepříznivých výsledků. (Rana et al., 2012)

Studie PROGNOSIS z roku 2019 zkoumala, jak dobře lze pomocí poměru sFlt-1 a PlGF předpovědět nepříznivý výsledek těhotenství s podezřením na preeklampsii. Do studie bylo zapojeno 764 těhotných žen z Asie v pokročilém stádiu těhotenství. Výsledky ukázaly, že pokud má žena poměr těchto markerů nižší než 38, je velmi nepravděpodobné, že by se u ní

vyvinula preeklampsie během následujícího týdne. Na druhé straně, poměr vyšší než 38 znamenal větší riziko preeklampsie a komplikací pro plod. Výzkum tedy naznačuje, že měření tohoto poměru je užitečným nástrojem pro při rozhodování, zda je třeba hospitalizovat těhotnou ženu s podezřením na preeklampsii, nebo zda je bezpečné počkat a sledovat vývoj jejího stavu bez zbytečných zásahů. (Bian et al., 2019)

Další studie týkající se rozvoje PE byla provedena na vzorku 500 těhotných žen v období od 24. týdne do 36. týdne a 6 dnů gestace. Hlavním cílem bylo ověřit, zda nízké poměry sFlt-1/PlGF (na úrovni nebo pod stanoveným prahem 38) mohou předpovědět absenci preeklampsie do jednoho týdne a zda vysoké poměry (nad prahovou hodnotou) indikují přítomnost preeklampsie do čtyř týdnů. Výsledky ukázaly, že poměr 38 nebo nižší má vysokou negativní prediktivní hodnotu 99,3 % pro vyloučení preeklampsie v následujícím týdnu, s citlivostí 80 % a specificitou 78,3 %. Poměr vyšší než 38 nabízel pozitivní prediktivní hodnotu 36,7 % pro diagnózu preeklampsie do čtyř týdnů, s citlivostí 66,2 % a specificitou 83,1 %. Screening poměru sFlt-1/PlGF se tedy ukázal jako dobrý nástroj pro předpověď nástupu porodu na základě naměřených hodnot poměru. (Zeisler et al., 2016)

### **2.7.3 Screening**

Studie POP (Pregnancy Outcome Prediction) zahrnovala 4099 žen ve 20., 28. a 36. týdnu gestace. Za pozitivní screening byl považován poměr sFlt-1/PlGF vyšší než 38, avšak byly zkoumány i vyšší prahové hodnoty. Ve 28. týdnu gestace měl poměr sFlt-1/PlGF vyšší než 38 pozitivní prediktivní hodnotu (PPH) 32 % pro preeklampsii a předčasný porod, přičemž PPH byla podobná u žen s nízkým i vysokým předchozím rizikem onemocnění. Ve 36. týdnu gestace měl poměr vyšší než 38 PPH pro těžkou formu preeklampsie 20 % u žen s vysokým rizikem a 6,4 % u žen s nízkým rizikem. Ve 36. týdnu gestace měl poměr vyšší než 110 PPH 30 % pro těžkou formu preeklampsie, přičemž PPH byla podobná mezi ženami s nízkým a vysokým rizikem. Celkově ve 36. týdnu gestace mělo 195 žen (5,2 %) poměr sFlt-1/PlGF vyšší než 110 nebo poměr sFlt-1/PlGF vyšší než 38 plus mateřské rizikové faktory, u 43% těchto žen se vyvinula preeklampsie. U žen s nízkým rizikem ve 36. týdnu gestace byl poměr sFlt-1/PlGF nižší než 38 negativní prediktivní hodnotu pro těžkou formu preeklampsie 99,2 %. Poměr sFlt-1/PlGF tak poskytl klinicky užitečnou predikci rizika nejdůležitějších projevů preeklampsie v kohortě nulipar bez výběru. (Sovio et al., 2017)

Další výzkum se zabýval screeningem preeklampsie na základě poměru sFlt-1/PlGF vyššího než 38 v těhotenství a porovnával prediktivní hodnotu testu ve dvou časových oknech. Mezi 31. a 34. týdnem a mezi 35. a 37. týdnem gestace. Výzkum zahrnoval 8063 jednočetných

těhotenství vyšetřených ve 31–34 týdnu těhotenství a 3703 ve 35–37 týdnu těhotenství. Test měl předpovědět porod s diagnózou preeklampsie do jednoho týdne a do čtyř týdnů od posouzení. Míra detekce preeklampsie byla srovnatelná v obou obdobích (75,9 % pro 31–34 týdny oproti 79,5 % pro 35–37 týdnů), avšak míra falešně pozitivních výsledků byla výrazně nižší ve 31–34 týdnech (1,7 %) ve srovnání s obdobím 35–37 týdnů (9,6 %). To naznačuje, že výkonnost screeningu na základě tohoto poměru je výrazně ovlivněna gestačním týdnem, ve kterém je test proveden. Vyšší počet falešně pozitivních výsledků ve starším gestačním věku by mohl vést k nadbytečnému monitoringu a intervencím u žen s nízkým rizikem, zejména když je screening prováděn později v těhotenství. Výsledky dokazují, že použití hodnoty poměru sFlt-1/PIGF pro screening může být problematické bez úpravy pro gestační věk, protože falešně pozitivní míra se zvyšuje s pokročilým gestačním věkem. (Dragan et al., 2017)

Použití specifických hranic pro poměr sFlt-1/PIGF v závislosti na fázi těhotenství výrazně zvyšuje přesnost diagnostiky preeklampsie. Pokud jsou stanoveny dvě různé hranice – jedna pro ranou fázi těhotenství (20+0 až 33+6 týdnů) a druhá pro pozdní fázi (od 34+0 týdnů do porodu). Ve fázi do 33+6 týdnů těhotenství hranice poměru sFlt-1/PIGF  $\leq 33$  a  $\geq 85$  dosáhly vysoké citlivosti a specifity pro predikci preeklampsie, zatímco po 34. týdnu těhotenství byly určeny hranice  $\leq 33$  a  $\geq 110$ . Tento přístup umožňuje lepší stratifikaci rizika a přesnější diagnostiku preeklampsie, což může vést k efektivnějšímu zásahu a managementu těhotných žen v klinické praxi. (Verlohren et al., 2014)

Odběr samotného sFlt-1 u žen v termínu se zdá jako lepší diagnostický ukazatel. Ukázalo se tedy, že měření poměru sFlt-1/PIGF a úrovně sFlt-1 může být užitečné pro potvrzení diagnózy předčasné preeklampsie a může také pomoci vyloučit preeklampsii u těhotenství v termínu u žen s vysokým rizikem vývoje tohoto onemocnění. (Huhn et al., 2018)

#### **2.7.4 Interpretace výsledků a management**

Test poměru sFlt-1/PIGF se neprovádí rutinně u všech žen. Testovány jsou pouze ženy se zvýšeným rizikem preeklampsie na základě jiných klinických testů nebo u žen s chronickými onemocněními nebo abnormálním uterinním Dopplerovským vyšetřením intrauterinních cév. U žen ve 26. týdnu, které mají nízký poměr sFlt-1/PIGF (nižší než 38) a přetrvávající abnormality v Dopplerových nálezech, se zjistilo, že riziko vývoje preeklampsie nebo omezení růstu plodu (FGR) v následujících 4 týdnech je minimální, ale až u 30 % z nich se může vyvinout preeklampsii nebo FGR v pozdějším průběhu těhotenství. U asymptomatických žen s izolovaným FGR a nízkým poměrem se obvykle nevyvíjí preeklampsie. Testování poměru

může být přínosné pro ženy, u kterých je diagnostikováno FGR u plodu, i když nejeví klinické známky preeklampsie. (Arenas et al., 2021; Herraiz et al., 2018)

Podle naměřených hodnot u žen s podezřením na preeklampsii, které mají poměr sFlt-1/PIGF mezi 38 a 85, očekáváme riziko vývoje nepříznivých mateřských nebo fetálních výsledků. Tato skupina měla kratší dobu do porodu ve srovnání s ženami s nízkým rizikem (poměr <38), konkrétně 8 dní oproti 29 dnům pro nízkorizikovou skupinu. Tento nálezn podporuje význam monitorování a potenciálního zásahu u těchto pacientek. Při integraci poměru sFlt-1/PIGF do multimarkerového modelu spolu s dalšími klinickými informacemi se zlepšila detekce nepříznivých výsledků, což naznačuje, že tento komplexnější přístup může být prospěšný pro identifikaci žen ve středním riziku vývoje komplikací. (Dröge et al., 2021)

Výzkum na 550 ženách ukázal, že poměr sFlt-1/PIGF nižší nebo rovný 38 efektivně vyloučil riziko vzniku preeklampsie do 2 a 3 týdnů s vysokou spolehlivostí, kde negativní prediktivní hodnota (NPV) dosáhla 97,9 % a 95,7 %. Toto riziko bylo vyloučeno i do 4 týdnů s NPV 94,3 % a s vysokou citlivostí a specificitou (66,2 % a 83,1 %). Ženy, u kterých byla diagnostikována preeklampsie, měly signifikantně vyšší nárůst tohoto poměru ve 2–3 týdnech po první návštěvě ve srovnání s těmi, které preeklampsii diagnostikovanou neměly. Zvýšení bylo výraznější u žen s preeklampsií nebo nepříznivým výsledkem pro plod, což opět naznačuje, že sledování poměru sFlt-1/PIGF může být klíčové pro předpovídání vzniku preeklampsie. (Zeisler et al., 2019)

Použití testu sFlt-1/PIGF v kombinaci se standardními klinickými postupy významně zlepšilo přesnost klinických rozhodnutí, aniž by to změnilo míru přijetí do nemocnice. Ve studii INSPIRE byly ženy náhodně rozděleny do dvou skupin: v první byly výsledky poměru sFlt-1/PIGF známy lékařům (reveal), zatímco ve druhé skupině nebyly výsledky lékařům zveřejněny (nonreveal). Hlavním kritériem byla hospitalizace do 24 hodin po testu s hodnotou poměru  $\leq 38$  a dalšími sledovanými ukazateli byl vývoj preeklampsie a další nepříznivé výsledky pro matku a plod. Ve skupině reveal bylo přijato 100 % žen, u těchto žen se rozvinula preeklampsii do 7 dnů, zatímco ve skupině nonreveal to bylo 83 %. Sensitivita použití testu byla 100 % a negativní prediktivní hodnota byla také 100 % ve srovnání s klinickou praxí sama o sobě, která měla sensitivitu 83,3% a negativní prediktivní hodnotu u 97,8%. Výsledky tedy naznačují, že test poměru sFlt-1/PIGF může lépe identifikovat těhotné ženy, které mají vyšší riziko vývoje preeklampsie, a umožnit tak jejich přesnější a cílenější sledování nebo léčbu. (Cerdeira et al., 2019)

V multidisciplinárním výzkumu s názvem "Influence of the sFlt-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia" se tým vědců podrobně

zaměřil na rozpoznávání a léčbu preeklampsie, specificky na vliv poměru sFlt-1 a PlGF na rozhodování lékařů. Studie, která probíhala v několika evropských perinatálních centrech, byla navržena jako multicentrická, prospektivní a neintervenční. Cílem bylo zjistit, jak znalost výsledků tohoto poměru ovlivňuje rozhodování o hospitalizaci těhotných žen s příznaky této komplikace. Překvapivé zjištění, že v 16,9 % případů došlo po získání výsledků k změně rozhodnutí o hospitalizaci a ženy hospitalizovány nebyly. To poukazuje na zásadní vliv testu na klinické rozhodování a zdůrazňuje jeho potenciál pro přesnější diagnostiku a léčbu preeklampsie. Tento průlom v oblasti medicínského výzkumu otevírá nové možnosti pro včasnou a efektivní intervenci, což je klíčové pro zlepšení výsledků pro matky a jejich děti. (Klein et al., 2016)

Výzkum provedený týmem Cerdeira v roce 2021 ukázal, že pozitivní prediktivní hodnota (PPV) poměru sFlt-1 k PlGF ve výši 85 a více pro diagnostiku preeklampsie (PE) do 4 týdnů činila 71,4 % (s intervaly spolehlivosti 95 % mezi 51,3 % a 86,8 %), což je výrazně vyšší než PPV 36,7 % (s intervaly spolehlivosti 95 % mezi 28,4 % a 45,7 %) pro nižší limitní hodnotu 38. Tento výsledek naznačuje, že pacientky s podezřením na PE a poměrem sFlt-1 k PlGF 85 a více mají zvýšené riziko rozvoje PE v následujících 4 týdnech, což by mohlo odůvodnit buď intenzivnější sledování, nebo přímo hospitalizaci. Další analýza rozsáhlejších datových souborů a meta-analýza by mohly toto zjištění externě ověřit a zpřesnit. Kombinace tohoto vyššího limitu s limitní hodnotou 38 pro vyloučení rizika by mohla poskytnout užitečný nástroj pro rozhodování v klinické praxi. (Cerdeira et al., 2021)

Pro pacientky s poměrem sFlt1/PlGF vyšším než 85 je pozitivní prediktivní hodnota (PPV) pro výskyt těžké formy preeklampsie do dvou týdnů 59 % pro všechny pacientky a zvyšuje se na 74 % u pacientek, které přicházejí do péče před 34. týdnem těhotenství. To znamená, že u pacientek s poměrem vyšším než 85 je výrazně vyšší pravděpodobnost, že do dvou týdnů vyvinou těžkou formu preeklampsie, zejména pokud jsou v pozdější fázi předčasného těhotenství (před 34. týdnem). Tyto zjištění naznačují, že pacientky s takto vysokým poměrem by měly být pečlivě monitorovány na možný vývoj těžké preeklampsie, což by mohlo zahrnovat intenzivnější sledování a případně i preventivní opatření v nemocnici, aby se minimalizovaly rizika pro matku i plod. (Rana et al., 2018)

### **Poměr sFlt-1/PlGF > 85: Význam pro Výsledky Těhotenství**

V posledních letech se porozumění procesům, které stojí za vývojem preeklampsie značně prohloubilo. Studie z roku 2019 ukazuje, že ženy s poměrem sFlt-1/PlGF vyšším než 85 se setkávají s řadou specifických výzev a rizik, které mají významné důsledky pro jejich péči během těhotenství. Tyto ženy vykazují výrazně vyšší hodnoty biochemických parametrů,

jako jsou kyselina močová, LDH a APTT, což naznačuje zvýšené riziko projevů spojených s hypertenzí, včetně preeklampsie. Dále je u nich pozorován výrazně vyšší systolický a diastolický krevní tlak, což vyžaduje pečlivé monitorování a možnou léčebnou intervenci. Jedním z nejzásadnějších zjištění je nižší gestační věk při stanovení poměru a nižší hmotnost novorozenců u těchto žen, což poukazuje na potenciálně vyšší riziko předčasného porodu a s tím spojených komplikací pro novorozence. Negativní korelace mezi pH pupečnickové krve a poměrem sFlt-1/PlGF, stejně jako mezi hmotnostmi novorozenců a poměrem, zdůrazňuje, že vyšší poměry mohou být spojeny s horšími perinatálními výsledky. Na druhou stranu, pozitivní korelace mezi hmotnostmi novorozenců a koncentrací PlGF naznačuje možný přínos zvýšení této koncentrace pro zlepšení výsledků těhotenství. Tato zjištění podtrhují význam pečlivého monitorování a potenciální potřebu cílených intervencí u těchto pacientek, aby se minimalizovalo riziko pro matku i dítě. Vzhledem k těmto poznatkům je zřejmé, že ženy s poměrem sFlt-1/PlGF vyšším než 85 by měly být považovány za skupinu s vyšším rizikem a vyžadují zvýšenou pozornost a možná specifická léčebná opatření. Tyto informace mohou sloužit jako důležitý nástroj pro lékaře při plánování péče o těhotné ženy, umožňují lepší predikci rizik a přispívají k optimalizaci výsledků pro matky i jejich děti. (Bednarek-Jędrzejek et al., 2019)

### **Extrémní poměr sFlt-1/PlGF: Rizika a perinatální strategie**

Další zkoumanou hranicí jsou extrémně vysoké hodnoty poměru sFlt-1/PlGF v kontextu s perinatálními výsledky. Studie z roku 2022 se zabývala dopady extrémně vysokého poměru sFlt-1/PlGF u těhotných žen, zejména v kontextu rizika porodnických komplikací a perinatálních výsledků. Analýza byla provedena na vzorku 128 těhotných žen, u kterých byly měřeny hladiny sFlt-1 a PlGF v průběhu těhotenství. Zjištění ukázala, že ženy s poměrem sFlt-1/PlGF nad 850 vykazovaly 100% pravděpodobnost vzniku porodnických komplikací, což vyžadovalo okamžitý porod. U poloviny z těchto žen byl urgentní porod nutný do 48 hodin od stanovení tohoto poměru. Navzdory vysokému riziku spojenému s extrémně vysokými hodnotami poměru byly příznivé perinatální výsledky hlášeny u 37,5 % žen, což naznačuje, že s vhodnou lékařskou péčí je možné dosáhnout dobrých výsledků i v těchto kritických situacích. Výzkum dále poukázal na to, že i když poměr sFlt-1/PlGF vyšší než 655 není spolehlivým ukazatelem pro předpovídání nepříznivých perinatálních výsledků u všech žen s preeklampsií, extrémně vysoké hodnoty poměru ( $\geq 850$ ) naznačují značné riziko a vyžadují okamžitou lékařskou pozornost. Tento nálezný zdůrazňuje potřebu pečlivého monitorování těhotných žen s extrémně vysokým poměrem sFlt-1/PlGF, včetně zvážení podání kortikosteroidů pro urychlení zrání plic plodu a přípravu na možný předčasný porod. Studie tak přináší důležité



poznatky pro klinickou praxi, zdůrazňující, že extrémně vysoký poměr sFlt-1/PlGF by měl být považován za kritický indikátor, který vyžaduje intenzivní monitorování a možnou připravenost na okamžitě lékařské zásahy, aby se minimalizovalo riziko pro matku i plod. Tyto závěry podtrhují význam dalšího výzkumu v této oblasti, aby bylo možné lépe pochopit prognostickou hodnotu poměru sFlt-1/PlGF a zlepšit perinatální péči o ženy s vysokým rizikem komplikací. (Oshovskyy et al., 2022)

### **Poměr sFlt-1/PlGF jako prediktor času do porodu a výsledků u těhotenství s preeklampsií**

Tato kapitola se zaměřuje na nedávné studie, které analyzovaly význam poměru sFlt-1/PlGF jako prognostického nástroje v kontextu preeklampsie. Studie se zaměřila na analýzu vztahu mezi klinickými a laboratorními faktory a časem od diagnózy do porodu u těhotenství komplikovaných preeklampsií, rozděluje případy na ranou (E-PE) a pozdní preeklampsií (L-PE). Výzkum zahrnoval 50 těhotných žen, u kterých byly v době diagnózy získány vzorky séra a analyzovány na hladiny sFlt-1 a PlGF pomocí ELISA testů. Zjištění ukázala, že medián doby sledování byl výrazně kratší u skupiny s ranou preeklampsií ve srovnání se skupinou s pozdní preeklampsií. Nejvýznamnějším prediktorem času do porodu se ukázal být průměrný arteriální tlak (MAP) při hospitalizaci, zatímco poměr sFlt-1/PlGF významně přispěl do prediktivního modelu, zejména u rané preeklampsie, kde vysoké hodnoty poměru indikovaly kratší dobu do porodu. Studie dospěla k závěru, že začlenění poměru sFlt-1/PlGF do rutinního hodnocení těhotenství s preeklampsií může lékařům pomoci lépe predikovat průběh onemocnění a plánovat příslušnou léčbu. Tento ukazuje potenciální význam poměru sFlt-1/PlGF jako nástroje pro zlepšení péče o těhotné ženy s preeklampsií, umožňující přesnější predikci rizika a optimalizaci času porodu. (Kose et al., 2018)

Potřeba lepší predikce rychlého porodu a nepříznivých výsledků u těhotenství komplikovaných ranou preeklampsií vedla ke studii z roku 2020. Cílem bylo analyzovat, zda je poměr sFlt-1/PlGF užitečnější než tradiční parametry (krevní tlak, proteinurie, kreatinin, jaterní enzymy a trombocyty) při diagnóze rané preeklampsie pro predikci porodu do 48 hodin a nepříznivých maternálních a perinatálních výsledků. Studie zjistila, že poměr sFlt-1/PlGF > 655 byl spojen s pětinasobně zvýšeným rizikem porodu do 48 hodin, ale žádný z hodnocených parametrů nebyl efektivním prediktorem dalších nepříznivých výsledků, což naznačuje, že tento poměr může být užitečný pro určení okamžité potřeby porodu, avšak není spolehlivý pro širší predikci výsledků těhotenství komplikovaného ranou preeklampsií. (Simón et al., 2020)

## Raná a pozdní preeklampsie

V kontextu managementu preeklampsie je nezbytné rozlišovat mezi ranou a pozdní formou tohoto onemocnění. Raná preeklampsie je obecně spojena s vyšším rizikem vážných komplikací a často vyžaduje intenzivnější léčebné postupy. Různé interpretace poměru sFlt-1/PlGF ovlivňují klinické rozhodování a jakým způsobem může být tento biomarker integrován do komplexních strategií pro management preeklampsie. Studie, která se zaměřila na prognostickou hodnotu poměru sFlt-1/PlGF pro identifikaci nepříznivých výsledků pro matku a plod „adverse maternal-fetal outcomes“ (AMFO) u těhotenství komplikovaných ranou preeklampií, definovanou jako vznik před 34. týdnem gestace. Studie zahrnovala širokou kohortu jednotlivých těhotenství, kde byly hladiny sFlt-1 a PlGF měřeny naslepo při přijetí do studie. Analytické výsledky naznačily, že poměr sFlt-1/PlGF nad stanovenou hodnotou 293 významně koreloval s vysokým rizikem vzniku AMFO, jako jsou vážné fetální srdeční arytmie a syndrom HELLP, což vyžadovalo urgentní zásahy. Tento biomarker tak představuje důležitý nástroj pročasné rozpoznání preeklampsie, který může zásadně zlepšit výsledky pro matku i plod. (Tasta et al., 2021)

V další studii byl poměr sFlt-1/PlGF hodnocen ve specializovaném perinatálním centru Department of Gynecology and Obstetrics in Nantes University Hospital, jako prognostický nástroj pro predikci preeklampsie a jejích komplikací. Vysoké hodnoty tohoto poměru úzce korelovaly s přítomností preeklampsie, zatímco nízké hodnoty s vysokou spolehlivostí vyloučily její výskyt během následujícího týdne. Tento nálezná umožňuje lékařům přizpůsobit úroveň péče a monitorování podle individuálního rizika pacientky, což přispívá k efektivnějšímu a cílenějšímu využívání zdravotnických zdrojů a zároveň snižuje potenciální zátěž pro pacientky díky omezení zbytečných hospitalizací. (Caillon et al., 2018)

Třetí studie dále rozšířila poznatky o využití sFlt-1/PlGF poměru ve specializovaném perinatálním centru, tentokrát s důrazem na jeho schopnost zlepšit management těhotenství s ranou preeklampií. Výsledky studie ukázaly, že nízké hodnoty poměru sFlt-1/PlGF mají negativní prediktivní hodnotu pro vyloučení preeklampsie v krátkodobém horizontu. To naznačuje, že rutinní měření tohoto poměru může značně zlepšit klinickou péči tím, že poskytne přesnější informace pro rozhodování o přijetí, intenzitě monitorování a potenciální potřebě pro zásahy, což vede k optimalizaci výsledků těhotenství a redukci nákladů spojených s nezbytnými hospitalizacemi. (Perales et al., 2017)

Retrospektivní studie z Ayder Comprehensive Specialized Hospital v Tigraji v Etiopii zkoumala rozdíly mezi raným a pozdním nástupem PE od ledna 2015 do prosince 2021.

Výzkum odhalil, že raný nástup PE je spojen s vážnějšími maternálními a neonatálními výsledky, včetně závažnějších forem preeklampsie, větší prevalence poruch funkce jater, nekontrolovaného diastolického tlaku a prodloužené hospitalizace. Dále studie zjistila horší perinatální výsledky u rané formy PE, včetně nižšího skóre APGAR, vyšší míry nízké porodní hmotnosti a vyšší novorozenecké úmrtnosti. Výzkum zdůrazňuje, že rozpoznání gestačního věku při nástupu onemocnění je nezbytné pro predikci závažnosti a zlepšení výsledků léčby, což je zvláště kritické v prostředích s omezenými zdroji, kde může přispět k cílenějšímu a efektivnějšímu přístupu ke zdravotní péči. (Teka et al., 2023)

Studie publikovaná v roce 2021 se dokonce specificky zaměřila na skupinu žen v takzvaném pozdně předčasném období těhotenství. Porovnává dvě strategie řízení těhotenství u žen s preeklampsií, které jsou v pozdně předčasném období těhotenství (mezi 34. a 36. týdnem gestace). První strategie je "bezprostřední porod", což znamená, že lékaři uskutečnili porod do 48 hodin po stanovení diagnózy preeklampsie. Druhá strategie je "očekávání", kde lékaři odkládají porod až do 37. týdne gestace, pokud to zdravotní stav matky a plodu dovolí. Hlavním cílem studie bylo zjistit, která z těchto strategií je bezpečnější a efektivnější pro matku i dítě. Zjištění ukázala, že bezprostřední porod snižuje riziko vážných zdravotních komplikací u matky, ale zároveň zvyšuje pravděpodobnost, že novorozenec bude potřebovat péči na jednotce intenzivní péče novorozenců (NICU). Na druhou stranu, strategie očekávání může znamenat nižší riziko pro novorozence, ale může zvyšovat rizika pro matku spojená s progresí PE. (Chatzakis et al., 2021)

Ve studii provedené v Post Graduate Institute of Medical Education and Research v Chandigarhu byly porovnány mateřské a perinatální výsledky u žen s raným a pozdním nástupem preeklampsie. Raný nástup byl spojen s vyššími mírami vážných zdravotních komplikací a častější potřebou léčby antihypertenzivy. Děti narozené matkám s raným nástupem PE vykazovaly vyšší míru nepříznivých výsledků, včetně vyššího výskytu intrauterinního úmrtí plodu a potřeby péče na neonatologických jednotkách intenzivní péče. Výsledky této studie zdůrazňují potřebu dalšího výzkumu pro lepší pochopení těchto rozdílů a pro zlepšení léčebných strategií preeklampsie. (Wadhvani et al., 2020)

## **2.8 Léčba a Management Preeklampsie**

Preeklampsie představuje jedno z nejvážnějších onemocnění, které mohou nastat během těhotenství. Péče o těhotné ženy a správně nastavená léčba je zásadní pro zajištění zdraví jak matky, tak i jejího dítěte. Tato kapitola se zaměřuje na různé aspekty léčby preeklampsie,

komplexního stavu, který vyžaduje multidisciplinární přístup a pečlivé sledování. (Hájek et al., 2014)

### **2.8.1 Prevence**

V oblasti prevence preeklampsie se vzhledem k její nejasné příčině zaměřujeme především na sekundární prevenci, která se snaží zabránit vzniku klinických příznaků pomocí farmakologické léčby. Nejčastěji se preventivně podává kyselina acetylsalicylová (ASA), která je předepisována vybraným pacientkám s vyšším rizikem (určeným na základě anamnézy, prediktivních testů a ultrazvukového vyšetření průtoku uterinních cév) jako prevence proti časně formě preeklampsie. Účinnost této léčby je závislá na jejím včasném zahájení, ideálně před 16. týdnem těhotenství, protože zahájení léčby po tomto termínu má minimální účinek. Kyselina acetylsalicylová inhibuje enzym cyklooxygenázy, což snižuje produkci tromboxanu a zvyšuje hladinu prostacyklinu, který má významné vazodilatační a antiagregační účinky, čímž dochází k částečnému omezení poškození endotelu. Doporučená denní dávka kyseliny acetylsalicylové se pohybuje mezi 75 a 150 mg. Kromě toho bylo zkoumáno mnoho dalších opatření a látek pro prevenci preeklampsie, ale u většiny z nich nebyl prokázán žádný nebo jen minimální účinek. Patří sem například orální podávání magnezia a antioxidantů, stejně jako zvýšení pohybové aktivity nebo snížení tělesné hmotnosti. (Hájek et al., 2024; Vlk, 2015)

Preeklampsie, která se objevuje i přes preventivní užívání kyseliny acetylsalicylové, může být způsobena tzv. rezistencí na aspirin, což může mít různé příčiny. Bylo zjištěno, že určité procento těhotných žen užívajících 81 mg ASA denně nezpůsobilo očekávanou reakci s antiagregačním účinkem. Tento jev byl častější u žen v pozdějších fázích těhotenství. U většiny žen, které nereagovaly na standardní dávku, bylo dosaženo požadovaného efektu při vyšší dávce 162 mg denně. Ve studii zaměřené na prevenci preeklampsie bylo zjištěno, že hladiny určité látky v krvi byly vyšší u obézních těhotných žen ve srovnání se ženami s normální hmotností. (Finneran et al., 2019)

Jednou z běžných příčin rezistence na aspirin je nedodržování předepsané léčby. Ve studii ASPRE bylo zjištěno, že ASA významně snižuje riziko preeklampsie, pokud je dodržováno v 90 % nebo více, ale nebylo to tak efektivní, pokud bylo dodržováno méně než 90 %. Důležitost dodržování léčby byla potvrzena měřením shlukování krevních destiček a metabolitů ASA. (Navaratnam et al., 2018)

Ohledně optimální profylaktické dávky ASA pro ženy s vyšším rizikem preeklampsie neexistuje shoda. Výsledky meta-analýzy naznačují, že existuje dávkový efekt až od dávky 150 mg denně. (Seidler et al., 2018)

Pokud se jedná o mírnější formu preeklampsie je možné sledovat ženu ambulantně.

Pravidelné kontroly obnáší pravidelné měření krevního tlaku a laboratorní testy. Je nutné, aby pacientka byla řádně poučena o svém zdravotním stavu, rizicích a znacích zhoršujícího se stavu, pacientka by v tomto případě měla být schopná svůj stav monitorovat v domácích podmínkách a v případě zhoršení ihned navštívit lékaře. Výběr mezi ambulantní péčí a hospitalizací je závislý na stabilitě materiálních a fetálních parametrů, kde je hospitalizace upřednostňována v případě jakýchkoliv známek zhoršování stavu. (Hájek et al., 2014)

### **2.8.2 Specializovaná nemocniční péče**

Hospitalizace je indikována u žen, které mají perzistentně vysoký krevní tlak nad 140/90 mm Hg, což je stav, který vyžaduje okamžitou lékařskou intervenci. Tento tlak by měl být změřen dvakrát a měl by přetrvávat déle než šest hodin. Dalšími faktory pro hospitalizaci jsou významný nárůst krevního tlaku oproti předchozí kontrole, proteinurie přesahující 300 mg/den, zvýšené jaterní enzymy, snížený počet trombocytů a ultrazvukové známky, jako je nitroděložní růstová retardace (IUGR). V průběhu hospitalizace je důležité intenzivně monitorovat vitální parametry pacientky, tak aby bylo možno zavčas identifikovat jakékoli změny v jejím klinickém stavu. Pravidelné laboratorní testy hrají klíčovou roli v detekci orgánového poškození a zahrnují kontrolu krevního obrazu, jaterních funkcí a proteinurie. Důležitá je také pravidelná ultrazvuková kontrola včetně dopplerovské ultrazvukové kontroly, která bývá standardní praxí pro hodnocení plodu a placenty. (Hájek et al., 2014; Šálková et al., 2021)

V rámci léčby preeklampsie je zahájena antihypertenzní léčba, tak aby se docílilo adekvátní úpravy krevního tlaku a předešlo se eklampsii. Magnezioterapie je další důležitou složkou terapie, která má za cíl snížit riziko eklamptického záchvatu. Důležitá je především také multioborová spolupráce, při které spolupracují porodníci, internisté a neonatologové, tak aby se zajistila komplexní péče a optimalizace stavu o matky i plodu. Tato spolupráce je zvláště důležitá v případě, že je zvažováno ukončení těhotenství z důvodu akutní nebo chronické hypoxie plodu v případě, že jsou sledovány známky patologie vyšetřeními, jako je kardiokografie, ultrazvuková flowmetrie, fetální pulzní oxymetrie nebo ST-analýza. Správná péče o těhotné ženy s preeklampsií tedy vyžaduje multidisciplinární přístup, důkladné monitorování a pečlivě zvážené terapeutické intervence, které mohou významně snížit negativní dopad jak na matku, tak na dítě. (Hájek et al., 2014; Šálková et al., 2021)

## **2.9 Výzkum v oblasti nových léčebných postupů**

Ideální biomarkery by měly být schopny efektivně potvrdit preeklampsii a v současné době probíhají výzkumy biomarkerů, které pocházejí z placenty, endoteliálních buněk a orgánů souvisejících s preeklampsií, jako jsou ledviny. Tyto biomarkery mohou být proteiny, metabolity, mRNA nebo microRNA. Zkoumány jsou také biomarkery související se zánětem,

Jelikož zánětlivý stav na mateřsko-placentárním rozhraní během těhotenství je spojen s progresí onemocnění u preeklampsie. Tato snaha vychází z faktu, že dysfunkce endotelu matky předchází onemocnění placenty. V tomto kontextu se molekuly uvolňované placentou jeví jako logický výchozí bod pro výzkum. Tyto výzkumy se pak specificky soustředí na molekuly, které jsou zastoupeny v placentě. Patří zde messenger RNA (IUGR), mikroRNA (miRNA) a různé proteiny. Je však důležité si uvědomit, že výzkumy nových biomarkerů představují značné finanční nároky, zejména kvůli nutnosti zapojení rozsáhlých skupin těhotných žen do studií, aby bylo možné získat spolehlivé a relevantní výsledky. (Strickland & Zhu, 2023; Zhong et al., 2023)

### 2.9.1 Placentární RNA

Během těhotenství dochází k uvolňování různých typů nukleových kyselin z placenty do krevního oběhu matky, které lze detekovat a které jsou po porodu rychle eliminovány. Nedávné výzkumy odhalily rozdíly v placentalní mRNA, miRNA, dlouhých nekódujících RNA a kruhových RNA mezi normálními těhotenstvími a těhotenstvími komplikovanými preeklampií. Změny v placentě však nejsou vždy zřetelné v mateřském krevním oběhu, což si vyžaduje přímé měření možných biomarkerů přímo v mateřské krvi, séru nebo plazmě. (Gong et al., 2021; Tsui & Dennis Lo, 2006)

Jedna ze studií se například zaměřuje na 20 druhů cirkulujících mRNA, které byly změněné u žen s preeklampií a byly specifické pro extravillózní cytotrofoblast. Tyto markery byly zvýšené již v prvním trimestru těhotenství a jejich hladiny dále stoupaly v pozdějších fázích těhotenství. Jiná studie zase zkoumala mRNA obsažené v placentě, včetně adrenomedulinu (Adm), a zjistili, že jeho hladina byla snížena u žen, u kterých se později vyvinula preeklampsie. Přestože byl snížený jen mírně, Adm by mohl být užitečný v kombinaci s dalšími molekulami. Například studie Zhou a kol. ukázala, že kombinace Hoxb3 s sFlt-1 má lepší prediktivní schopnosti, ale vyžaduje další validaci. Byla také identifikována diferenciální exprese několika cirkulujících mRNA u těhotenství s rizikem vážné placentální nedostatečnosti a mrtvě rozeného plodu, což naznačuje možnost jejich využití jako prediktorů placentální nedostatečnosti. (Whigham et al., 2019; Zhou et al., 2020)

MiRNA jsou endogenní krátké nekódující RNA molekuly, které mohou mít posttranskripční účinky na mRNA tím, že potlačují jejich překlad do proteinu nebo podporují jejich degradaci. Buď cirkulují volně, nebo mohou být zapouzdřeny v extracelulárních vezikulech, včetně exozomů, po uvolnění z buněk původu. V současné době neexistuje "zlatý standard" metody pro měření miRNA; studie využívají směs celé krve, plazmy, séra nebo izolovaných exozomů, což ztěžuje srovnání mezi studiemi. (Noguer-Dance et al., 2010)

### **2.9.2 Placentární proteiny**

Ve studii "Pregnancy Outcome Prediction" byla zkoumána kombinace dvou proteinů, PAPP-A a AFP, v prvním trimestru těhotenství u velké skupiny žen, primipar. Tyto proteiny jsou spojeny s rizikem komplikací v těhotenství, včetně preeklampsie. Zjistilo se, že kombinace těchto dvou proteinů může pomoci předpovědět riziko vážné preeklampsie, jejich prediktivní schopnost však není vysoká. (Hughes et al., 2019)

Studie také zkoumala další protein, GDF-15, který je přítomný v placentě a reaguje na stres a zánět. Zvýšené hladiny tohoto proteinu se vyskytovaly u žen s časnou preeklampsií. Kombinace GDF-15 s dalšími biomarkery ukázala lepší výsledky v předpovídání preeklampsie, ale výsledky se lišily v závislosti na tom, zda byla použita krevní plazma nebo sérum. Celkově studie naznačuje, že kombinace různých biomarkerů může zlepšit schopnost předpovědět riziko preeklampsie, ale je třeba dalšího výzkumu, aby byly tyto metody spolehlivější. (Wertaschnigg et al., 2020)

### **2.9.3 Endoteliální RNA**

Výzkum ukázal, že nekodující RNA molekuly, známé jako miRNA, které jsou uvolňovány buňkami vnitřní výstelky cév (endoteliálními buňkami), mohou hrát důležitou roli v regulaci funkce těchto buněk a možná i celého kardiovaskulárního systému. U žen s preeklampsií, byly nalezeny zvýšené hladiny některých specifických miRNA ve srovnání se zdravými těhotnými ženami. Tyto miRNA byly spojeny s problémy ve fungování endoteliálních buněk, jako je například špatné hojení (Whigham et al., 2020)

Výzkum také zjistil, že snížené hladiny několika miRNA v krvi mohou předpovědět preeklampsií v pozdějších fázích těhotenství. Navíc bylo také zjištěno, že určitý transkripční faktor, GATA2, který je důležitý pro udržení zdraví cév, byl snížený u pacientů s ranou formou preeklampsie. Tyto poznatky naznačují, že kombinace různých miRNA a dalších souvisejících faktorů by mohla v budoucnu pomoci lépe předpovídat riziko (Whigham et al., 2019)

### **2.9.4 Endoteliální protein**

Jak bylo již v předchozích kapitolách zmíněno, u žen s již rozvinutou preeklampsií dochází k postupnému nárůstu biomarkerů spojených s endotelem a kardiovaskulárním systémem. Přestože tyto studie často neprokázaly, že by tyto konkrétní biomarkery mohly spolehlivě předpovídat vznik preeklampsie, ukázalo se, že v kombinaci s placentárními biomarkery by mohly sloužit k přesnější diagnostice. (Lan & Liu, 2020)

Ukázalo se například, že oxid dusnatý (NO) hraje klíčovou roli jako signální molekula v kardiovaskulárním systému, kde pomáhá udržovat zdraví vnitřní výstelky cév (endotelu) tím,

že reguluje rozšiřování cév, přilnavost bílých krvinek a shlukování krevních destiček. Teto důležitá sloučenina je vytvářena z L-argininu enzymem zvaným oxid dusnatý syntáza (NOS). Výzkumné skupiny se zaměřily na asymetrický dimethylarginin (ADMA), což je chemická sloučenina vzniklá z L-argininu, která přirozeně brání tvorbě NO tím, že inhibuje NOS. Nedávné meta-analýzy ukázaly, že hladiny ADMA jsou narušené u žen, které mají riziko vzniku rané preeklampsie, zejména pokud jsou vzorky odebrány po dvacátém týdnu těhotenství, i když jejich spolehlivost předpovědět toto onemocnění je jen mírná. (Németh et al., 2018; Yuan et al., 2017)

## **2.10 Role porodní asistentky**

Péče o pacientky s preeklampií je komplexní proces, který začíná již během pravidelných kontrol v těhotenství u gynekologa, kde porodní asistentka spolupracuje s lékařem na shromažďování podrobné anamnézy. Zvláštní pozornost je věnována rizikovým faktorům, které jsou uvedeny v předchozích kapitolách. Úkolem porodní asistentky je pečlivý odběr osobních zdravotních údajů, včetně výšky a hmotnosti ženy před těhotenstvím a během těhotenství, stejně jako pravidelné měření krevního tlaku a testování moči. V případě podezření na preeklampií je pacientka odeslána na další vyšetření na porodním sále. V neposlední řadě je také velmi důležité informovat a edukovat ženu o těchto komplikacích a změnách zdravotního stavu.

Na porodním sále se provádí další vyšetření, včetně hodnocení stavu matky a plodu. Porodní asistentka se podílí na sběru informací a provádí intenzivní monitoraci další testy, jako je měření krevního tlaku, testování moči a vyšetření na přítomnost edémů. Kromě toho se zaměřuje na další symptomy preeklampsie, jako jsou bolesti hlavy nebo poruchy vidění, a odebírá krev a moč pro laboratorní testy. V závislosti na výsledcích těchto vyšetření se s lékařem rozhodují o dalším postupu, který může zahrnovat ambulantní sledování nebo hospitalizaci.

V případě hospitalizace na jednotce intenzivní péče nebo na oddělení rizikového těhotenství porodní asistentka hraje klíčovou roli v edukaci pacientky o režimu na oddělení, včetně klidového režimu, výživy a pitného režimu. PA také poskytuje psychickou podporu a zajišťuje fyzický komfort pacientky. Během hospitalizace je pacientka intenzivně monitorována porodní asistentkou, která sleduje fyziologické funkce, přítomnost bolestí, pohyby plodu a další důležité parametry.

Po porodu péče o pacientku s preeklampií pokračuje. Porodní asistentka se stará o medikaci pacientky, sleduje její stav a připravuje pacientku na předání do další péče.



V poporodním období má PA nezastupitelnou úlohu v péči o pacientku, ať už jde o fyzickou péči, nebo o pokračující podporu a sledování jejího zdravotního stavu.

Přestože primárním posláním porodních asistentek je péče o ženy v průběhu fyziologického těhotenství a porodu, jejich role v rozpoznávání a reagování na patologické stavy je neméně důležitá. Vzhledem k tomu, že porodní asistentky často tráví s těhotnými ženami více času a poskytují jim individuální péči, mají jedinečnou příležitost všimnout si i těch nejjemnějších změn v jejich zdravotním stavu. Jejich vzdělání a odborné znalosti v oblasti patologií jsou proto zásadní, aby mohly včas rozpoznat potenciální rizika a komplikace. Tato schopnost zasáhnout v pravý čas a upozornit na neobvyklé příznaky může mít zásadní význam pro zdraví a bezpečnost matky i dítěte. Porodní asistentky tak stojí v přední linii péče o těhotné ženy, kde jejich bdělý pohled a odborné znalosti tvoří nezastupitelnou součást komplexní péče o ženy v období těhotenství, porodu a šestinedělí. (Procházka, 2020; Šálková et al., 2021)

### 3 Metodika výzkumu

#### 3.1 Výzkumné cíle a hypotézy

Hlavním cílem výzkumné části diplomové práce je kompletní hodnocení a analýza poměru angiogenních markerů sFlt-1 a PlGF pro predikci klinického průběhu a výsledků těhotenství u žen s diagnostikovanou preeklampsií ve Fakultní nemocnici Brno na pracovišti Obilní trhu v letech 2020-2023.

##### **Dílčí cíle:**

1. Zjistit, zda je poměr sFlt-1/PlGF vyšší než 85 spojen s vyšším rizikem porodu do 48 hodin u těhotných žen s ranou preeklampsií.
2. Zjistit, zda je poměr sFlt-1/PlGF vyšší než 655 spojen s vyšším rizikem porodu do 48 hodin u těhotných žen s ranou preeklampsií.
3. Zjistit, zda těhotné ženy s ranou preeklampsií vykazují výraznější hypertenzi než ženy s pozdní preeklampsií.
4. Zjistit, zda jsou úrovně sFlt-1 a poměr sFlt-1/PlGF vyšší u rané preeklampsie ve srovnání s pozdní preeklampsií.
5. Zjistit, zda novorozenci, kteří se narodí v gestačním týdnu před 34. týdnem těhotenství bývají častěji hypotrofičtí.
6. Zjistit, zda se indikace pro porod liší mezi ranou a pozdní preeklampsií.
7. Určit, zda je císařský řez častější u rané preeklampsie ve srovnání s pozdní preeklampsií.

##### **Hypotézy:**

1. H<sub>0</sub>: sFlt-1/PlGF poměr > 85 není spojen s vyšším rizikem porodu do 48 hodin.  
HA: sFlt-1/PlGF poměr > 85 je spojen s vyšším rizikem porodu do 48 hodin.
2. H<sub>0</sub>: sFlt-1/PlGF poměr > 655 není spojen s vyšším rizikem porodu do 48 hodin.  
HA: sFlt-1/PlGF poměr > 655 je spojen s vyšším rizikem porodu do 48 hodin.
3. H<sub>0</sub>: U skupiny žen s ranou preeklampsií není rozdíl v hodnotách maximálního krevního tlaku během hospitalizace než u žen s pozdní preeklampsií.  
HA: U skupiny žen s ranou preeklampsií je rozdíl v hodnotách maximálního krevního tlaku během hospitalizace než u žen s pozdní preeklampsií.
4. H<sub>0</sub>: Průměrné hodnoty sFlt-1 a poměru sFlt-1/PlGF se neliší u žen s ranou preeklampsií v porovnání s ženami s pozdní preeklampsií.  
HA: Průměrné hodnoty sFlt-1 a poměru sFlt-1/PlGF se liší u žen s ranou preeklampsií v porovnání s ženami s pozdní preeklampsií.
5. H<sub>0</sub>: Neexistuje rozdíl v četnosti výskytu diagnózy hypotrofie u žen s ranou preeklampsií v porovnání s ženami s pozdní preeklampsií.

HA: Existuje rozdíl v četnosti výskytu diagnózy hypotrofie u žen s ranou preeklampsií v porovnání s ženami s pozdní preeklampsií.

6. H0: Indikace k ukončení těhotenství císařským řezem se neliší u matek s ranou a pozdní preeklampsií.

HA: Indikace k ukončení těhotenství císařským řezem se liší u matek s ranou a pozdní preeklampsií.

7. H0: Neexistuje rozdíl v četnostech ukončení těhotenství císařským řezem mezi ranou preeklampsií a pozdní preeklampsií.

HA: Existuje rozdíl v četnostech ukončení těhotenství císařským řezem mezi ranou preeklampsií a pozdní preeklampsií.

### 3.2 Metoda sběru dat

Na základě schválení od Etické komise Fakulty zdravotnických věd na Univerzitě Palackého v Olomouci (viz dokument v Příloze 1), byla podána žádost o povolení sběru dat ve Fakultní nemocnici Brno (detaily v Příloze 2). Poté byl iniciálně spuštěn kvantitativní výzkum jako součást diplomové práce. Vybrána byla metoda retrospektivního sběru dat za období let 2020 až 2023, přičemž data byla získávána z lékařských záznamů poskytnutých FN Brno. Vyhledávané informace zahrnovaly anamnézu žen, informace o průběhu hospitalizace a porodu, laboratorní výsledky a také údaje o novorozenci. Sesbíraná data byla následně zaznamenána do programu Microsoft Excel a podrobena statistické analýze.

Výzkum byl realizován v prostředí Fakultní nemocnice Brno na pracovišti Obilního trhu, kde byly jako vzorek vybrány pacientky ženského pohlaví, hospitalizované v období 2020–2023 s diagnózou preeklampsie. Informace o 281 porodech byly shromážděny z elektronické porodní knihy a dále doplněny z dokumentace v nemocničním informačním systému AMIS. Hlavními kritérii pro zařazení do studie byla diagnóza preeklampsie, jednočetné těhotenství, porod na Gynekologicko-porodnické klinice FN Brno – Obilní trh a vyšetření krve na poměr sFlt-1/PIGF. Jako vylučující kritérium byla stanovena absence diagnózy preeklampsie, vícečetné těhotenství a absence laboratorních výsledků poměru sFlt-1/PIGF. Z celkového počtu 281 žen se studie nakonec zúčastnilo 94 žen.

### 3.3 Charakteristika výzkumného souboru

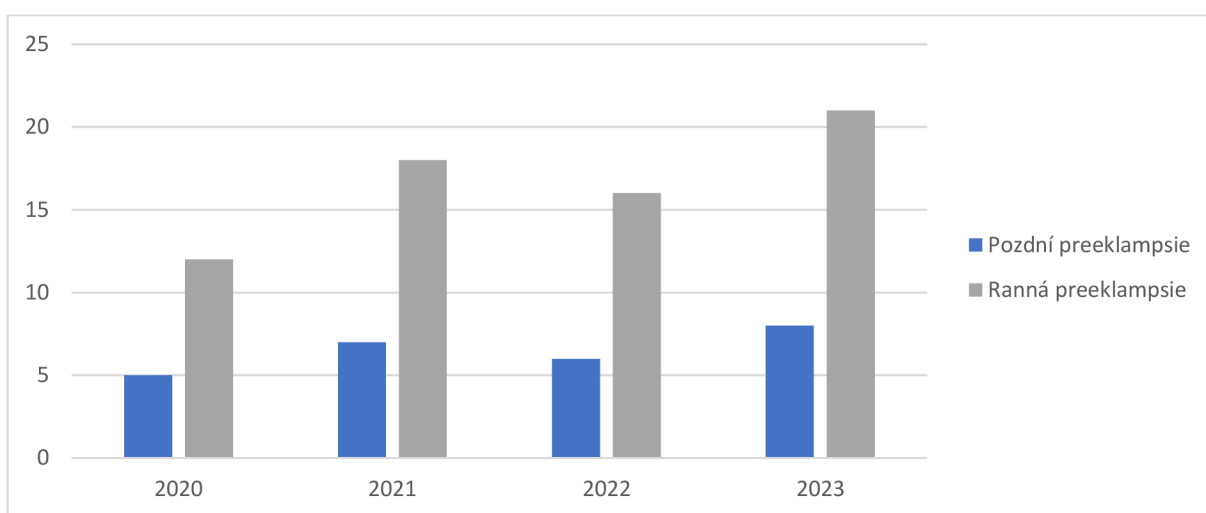
Průzkum se uskutečnil ve fakultní nemocnici v Brně. Výzkumný soubor byl tvořen ženami, které byly hospitalizovány a porodily v FN Brno v období let 2020 až 2023. Informace o 93 ženách a průběhu jejich porodu byly shromážděny z porodních knih, které byly doplněny o údaje z dokumentace v nemocničním informačním systému AMIS. Zařazeny do studie byly pouze ty ženy, které porodily na Gynekologicko-porodnické klinice FN Brno, měly diagnostikovanou preeklampsii, jednočetné těhotenství a byl u nich vyšetřen poměr sFlt-1/PIGF z venózní krve. Výzkumný soubor vyloučil ženy bez diagnózy preeklampsie, dvojčetná těhotenství a ty, kterým chyběly údaje o angiogenních markerech. Očekávaný počet respondentek se pohyboval mezi 50 a 100 ženami. Z celkového počtu 281 žen s preeklampsií se do studie zapojilo 93 žen. Následuje tabulka a graf, které ukazují počet respondentek rozdělený podle jednotlivých let od roku 2020 do roku 2023. Následující tabulka a graf uvádí počet respondentek za jednotlivé roky od roku 2020 do roku 2023.

Výzkumný soubor tvořilo celkem 93 respondentek, z toho 67 žen s ranou preeklampsií a 26 žen s pozdní preeklampsií. Tabulka č. 1 zobrazuje počet případů pozdní a rané preeklampsie podle roku (datumu porodu) od roku 2020 do 2023. Z tabulky je patrné, že

celkový počet případů rané preeklampsie (67) je v daném časovém období vyšší než počet případů pozdní preeklampsie (26). Celkový počet zaznamenaných případů preeklampsie je 93. Rok od roku lze pozorovat mírný nárůst případů preeklampsie, u kterých byl vyšetřen poměr sFlt-1/PlGF, s nejvyšším počtem případů zaznamenaných v roce 2023 (29 celkem).

**Tabulka 1: Počet respondentek v jednotlivých letech od roku 2020 do roku 2023**

Roky (datum porodu)	Pozdní preeklampsie	Raná preeklampsie	Celkem
2020	5	12	17
2021	7	18	25
2022	6	16	22
2023	8	21	29
<b>Celkem</b>	<b>26</b>	<b>67</b>	<b>93</b>



**Graf 1: Graf 1: Počet respondentek v jednotlivých letech za časové období od roku 2020 do roku 2023**

### 3.4 Realizace výzkumu

Po obdržení schválení od Etické komise Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci a souhlasu z Fakultní nemocnice Brno byl výzkum proveden v rámci FN Brno na pracovišti Obilní trh. Toto pracoviště zároveň disponuje perinatologickým centrem a JIP porodního sálu, kde bývají ženy s touto diagnózou hospitalizovány již v raných týdnech těhotenství. Pro účely sběru dat byla od FN Brno získána zdravotnická dokumentace pokrývající období let 2020 až 2023, včetně porodních záznamů z tohoto časového rozmezí. Při shromažďování dat byla zaručena anonymita všech účastnic studie.

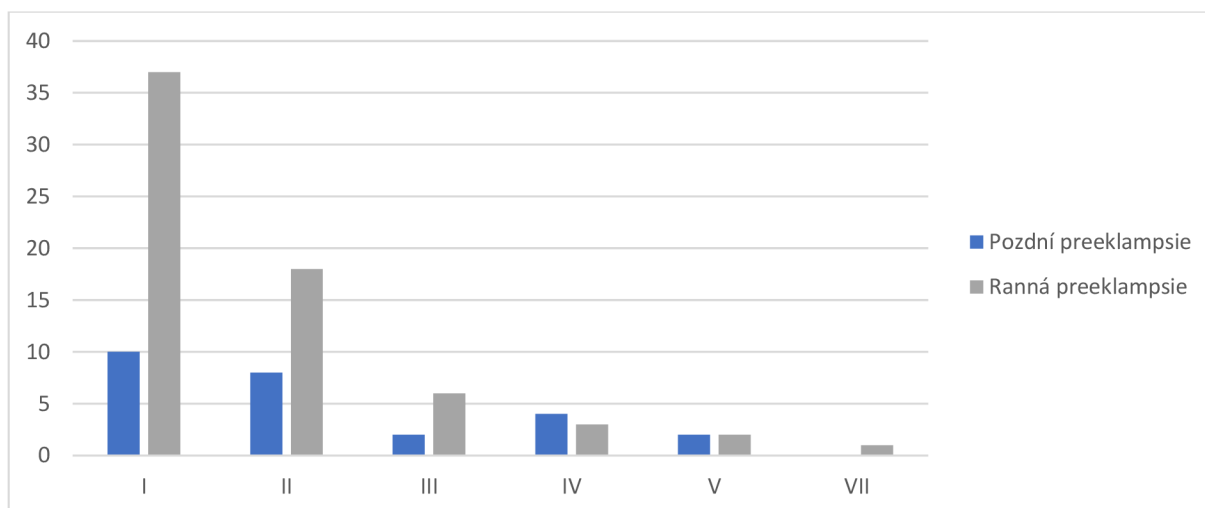
### 3.5 Metoda zpracování dat

Shromážděná data byla organizována a uložena ve formě tabulek v aplikaci Microsoft Office Excel 2016. Kromě Excelu bylo pro hlubší statistickou analýzu využito i softwaru TIBCO Statistica. Pro epidemiologické studie byla data dále analyzována pomocí webové aplikace OpenEpi, která poskytuje nástroje pro výpočet různých zdravotních statistik.

### 3.6 Výsledky vztahující se k popisu souboru respondentek

Tabulka 2: Gravidita

Gravidita	Pozdní preeklampsie	Raná preeklampsie	Celkem
I	10	37	47
II	8	18	26
III	2	6	8
IV	4	3	7
V	2	2	4
VII	0	1	1



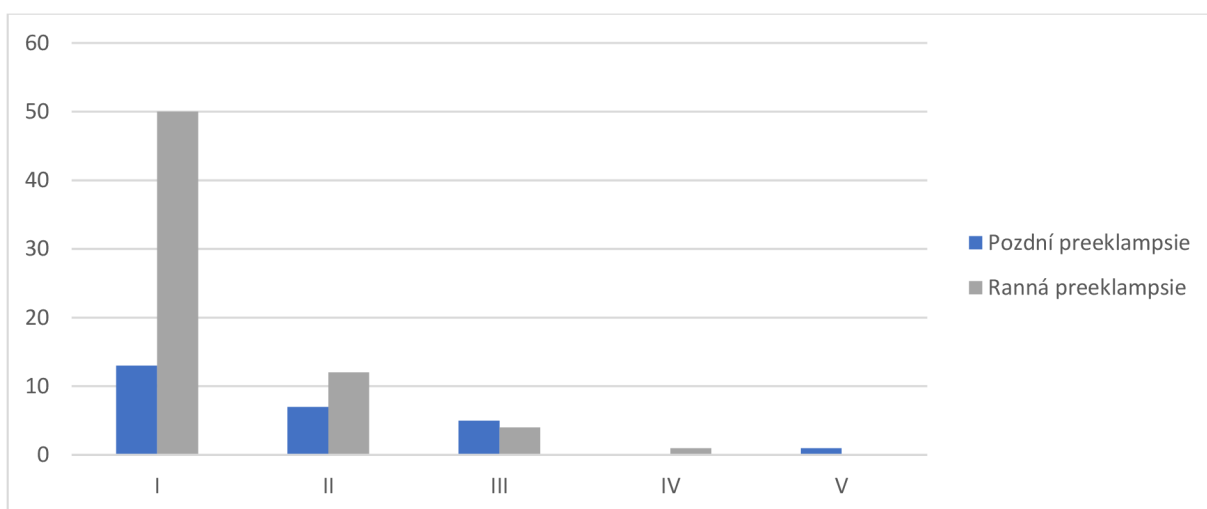
Graf 2: Gravidita

Tabulka č. 2 a graf č. 2 klasifikuje případy pozdní a rané preeklampsie podle gravidity. Z údajů lze vidět, že nejvyšší počet případů rané preeklampsie je u prvorodiček (37 případů), následované druhorodičkami (18 případů). U pozdní preeklampsie je nejvyšší počet také u prvorodiček (10 případů). Počet případů klesá s počtem těhotenství, což může naznačovat, že riziko preeklampsie se snižuje s počtem předchozích těhotenství, alespoň v této konkrétní skupině žen. V případě sedmé gravidity je zaznamenán jen jeden případ rané preeklampsie a žádný případ pozdní preeklampsie. Celkový počet případů preeklampsie se nesnižuje lineárně s rostoucím počtem těhotenství, ale vypadá to, že je nejvyšší u prvního těhotenství a poté

se výrazně snižuje. Tyto údaje mohou být užitečné pro pochopení vztahu mezi četností těhotenství a rizikem vývoje preeklampsie.

**Tabulka 3: Parita**

Parita	Pozdní preeklampsie	Raná preeklampsie	Celkem
<b>I</b>	13	50	63
<b>II</b>	7	12	19
<b>III</b>	5	4	9
<b>IV</b>	0	1	1
<b>V</b>	1	0	1
<b>Celkem</b>	26	67	93



**Graf 3: Parita**

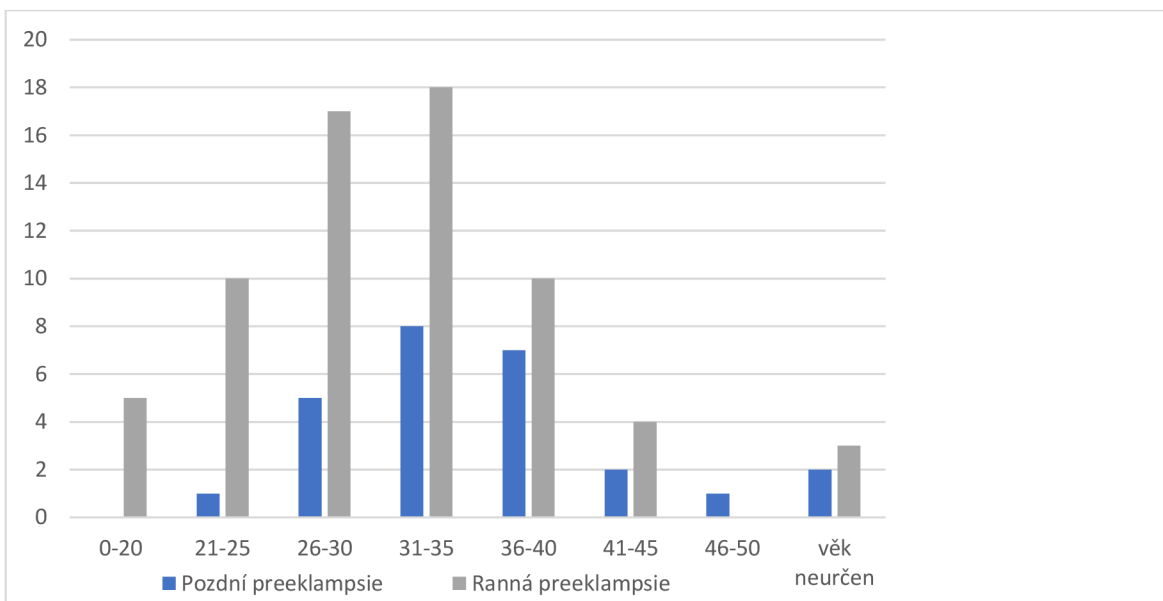
Tabulka 3. a graf 3. zobrazují rozdělení případů pozdní a rané preeklampsie podle parity. Podobně jako v předchozí tabulce ukazující pořadí těhotenství (graviditu), i zde lze pozorovat, že nejvyšší počet případů rané preeklampsie je u žen prvorodiček (50 případů). U pozdní preeklampsie je nejvyšší počet případů rovněž u prvorodiček (13 případů). Hodnoty pro pozdní preeklampsii jsou v této tabulce o něco vyšší v kategorii prvorodiček než počty uvedené v tabulce gravidity, což naznačuje, že u některých žen mohlo dojít k pozdní preeklampsii po více než jednom těhotenství. Stejně jako v předchozích tabulkách i zde vidíme, že celkový počet případů pozdní preeklampsie je 26 a rané preeklampsie 67. Z údajů je patrné, že s rostoucí paritou klesá počet případů rané i pozdní preeklampsie.

**Tabulka 4: Průměrný věk respondentek**

	<b>Průměr</b>	<b>SD</b>
<b>Raná preeklampsie</b>	30.48	6.55
<b>Pozdní preeklampsie</b>	34.38	5.65
<b>Celkem</b>	31.55	6.52

**Tabulka 5: Věk respondentek**

<b>Věk</b>	<b>Pozdní preeklampsie</b>	<b>Raná preeklampsie</b>	<b>Celkem</b>
<b>0-20</b>	0	5	5
<b>21-25</b>	1	10	11
<b>26-30</b>	5	17	22
<b>31-35</b>	8	18	26
<b>36-40</b>	7	10	17
<b>41-45</b>	2	4	6
<b>46-50</b>	1	0	1
<b>věk neurčen</b>	2	3	5
<b>Celkem</b>	26	67	93

**Graf 4: Věk respondentek**

V tabulce č. 5 a v grafu č. 4 můžeme sledovat rozdělení počtu případů pozdní a rané preeklampsie podle věkových kategorií pacientek. Věkové rozpětí je od těhotných žen do 20 let až po ženy ve věku 46-50 let, s oddílem pro ty, jejichž věk nebyl určen. Z tabulky je patrné, že žádné případy pozdní preeklampsie nebyly zaznamenány u nejmladší věkové skupiny (0-20 let). Největší počet případů rané preeklampsie byl zaznamenán ve věkové skupině 31-35 let



(18 případů). Věková skupina 36-40 let měla nejvyšší počet případů pozdní preeklampsie (7 případů).

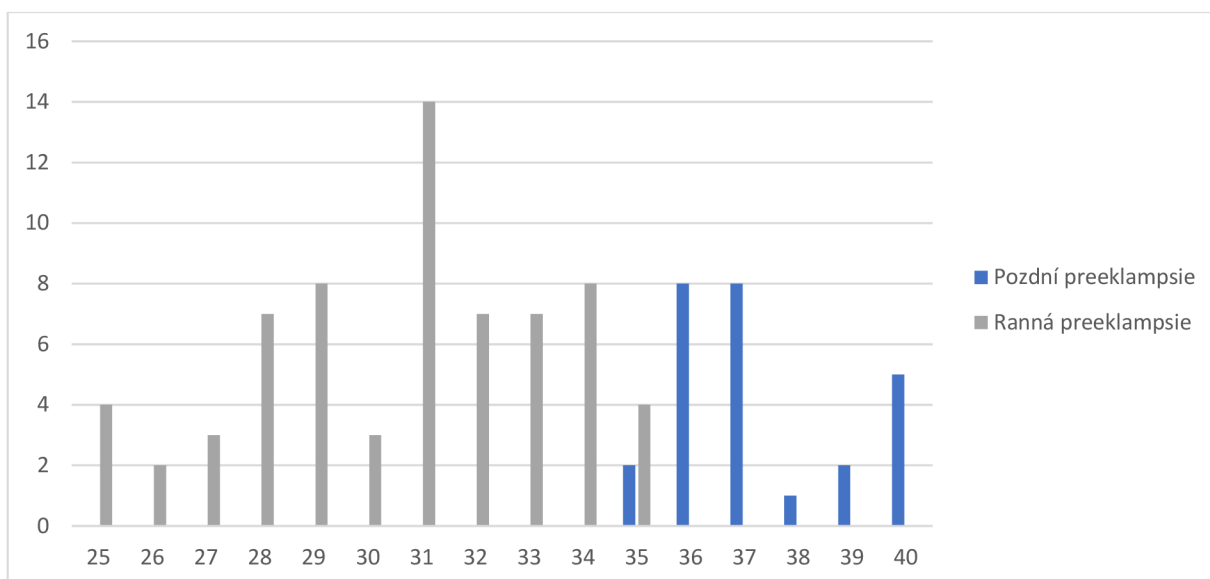
V tabulce č. 4 je zobrazen průměrný věk a směrodatná odchylka (SD) pro ženy s rannou a pozdní preeklampií, a pro celkový průměr: Průměrný věk žen s rannou preeklampií je 30,48 let s SD 6,55 let. Průměrný věk žen s pozdní preeklampií je vyšší, 34,38 let s SD 5,65 let. Celkový průměrný věk je 31,55 let s SD 6,52 let. Tyto údaje ukazují, že pozdní preeklampsie se zde objevuje ve vyšším věku než raná preeklampsie.

**Tabulka 6: Průměrný gestační týden v době porodu**

	<b>Průměr</b>	<b>SD</b>
<b>Raná preeklampsie</b>	30.63	2.76
<b>Pozdní preeklampsie</b>	37.31	1.64
<b>Celkem</b>	32.49	3.91

**Tabulka 7: Gestační týden v době porodu**

<b>týden těhotenství</b>	<b>Pozdní preeklampsie</b>	<b>Raná preeklampsie</b>	<b>Celkem</b>
<b>25</b>		4	4
<b>26</b>		2	2
<b>27</b>		3	3
<b>28</b>		7	7
<b>29</b>		8	8
<b>30</b>		3	3
<b>31</b>		14	14
<b>32</b>		7	7
<b>33</b>		7	7
<b>34</b>		8	8
<b>35</b>	2	4	6
<b>36</b>	8		8
<b>37</b>	8		8
<b>38</b>	1		1
<b>39</b>	2		2
<b>40</b>	5		5
<b>Celkem</b>	26	67	93

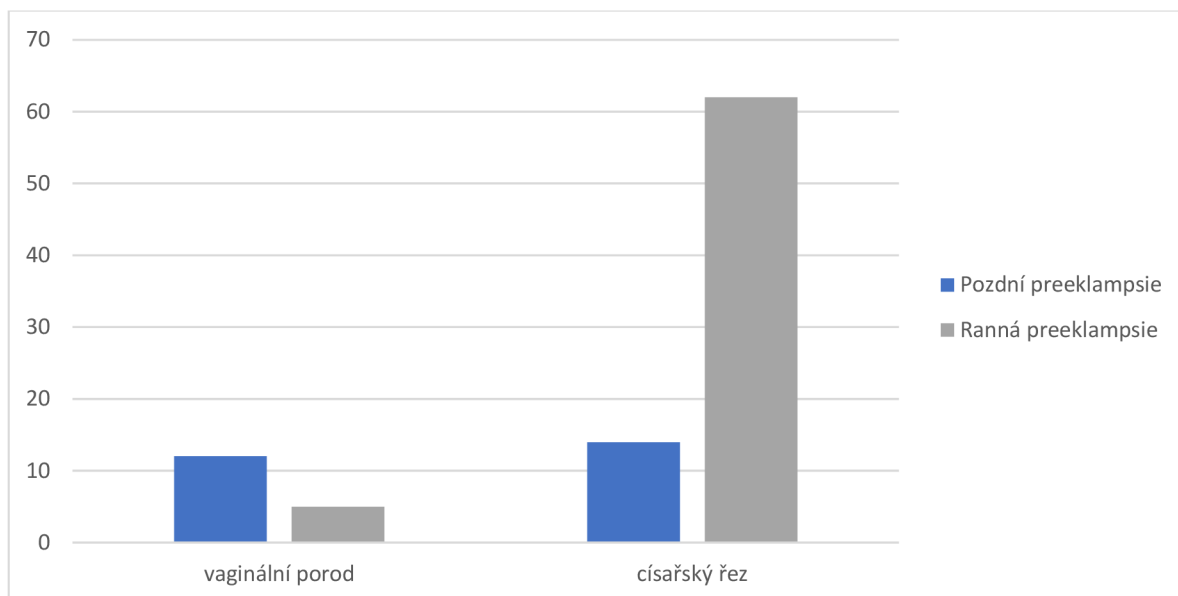


**Graf 5: Gestační týden v době porodu**

Z tabulky č. 7 vyplývá, že celkem bylo zaznamenáno 93 případů preeklampsie, rozdělených na 67 případů ranní a 26 případů pozdní preeklampsie, s výskytem od 25. do 40. týdne gestace. Nejvyšší incidence (14 případů) byla zaznamenána v 31. týdnu gestace.

**Tabulka 8: Porod**

Ukončení porodu	Pozdní preeklampsie	Raná preeklampsie	Celkem
Vaginální porod	12	5	17
Císařský řez	14	62	76
<b>Celkem</b>	<b>26</b>	<b>67</b>	<b>93</b>

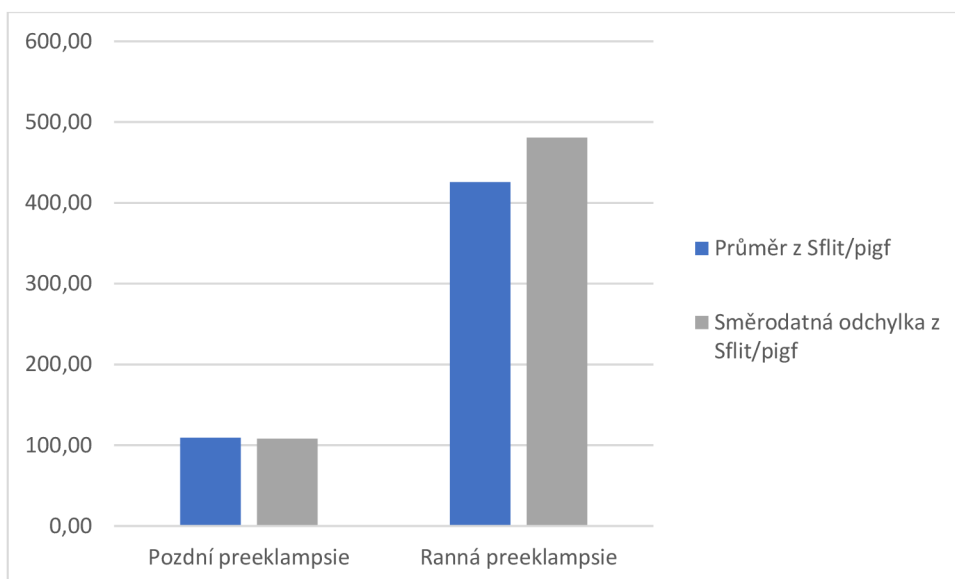


**Graf 6: Porod**

Tabulka č. 8 ukazuje případy ukončení porodu u případů pozdní a rané preeklampsie. Z celkového počtu 93 případů bylo 17 porodů ukončeno vaginálně, z toho 12 případů se týkalo pozdní preeklampsie a 5 rané preeklampsie. Výrazně větší počet porodů, celkem 76, byl ukončen císařským řezem, kde 14 případů bylo u pozdní preeklampsie a 62 u rané preeklampsie. Z těchto údajů je zřejmé, že císařský řez byl mnohem častější u rané preeklampsie než u pozdní. To může naznačovat, že raná preeklampsie je častěji spojena s komplikacemi, které vyžadují chirurgické ukončení porodu. Vzhledem k vyššímu počtu císařských řezů v celkovém počtu případů může toto ukazovat na zvýšenou míru intervenčních porodů u těhotenství komplikovaných preeklampsii.

**Tabulka 9: Poměr sFlt-1/PIGF**

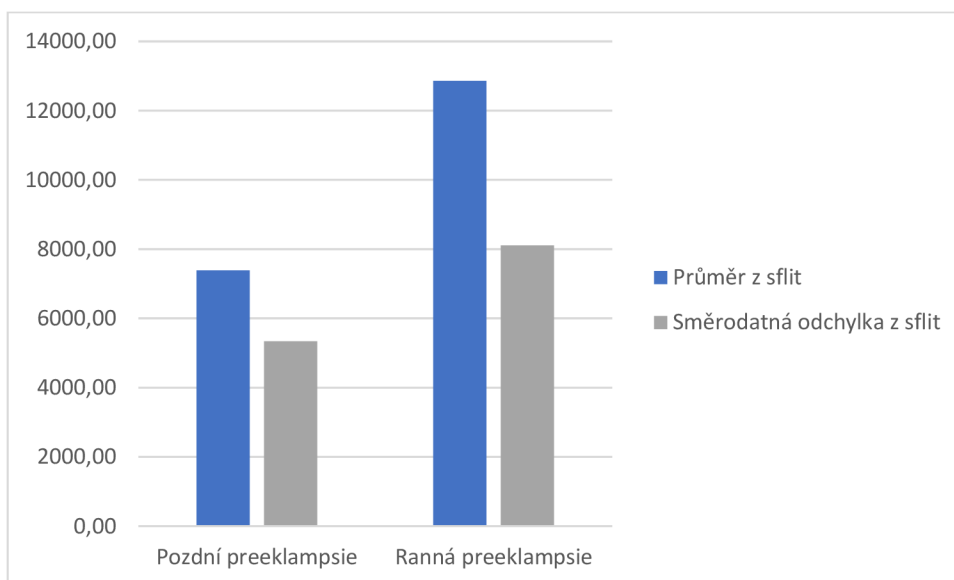
sFlt-1/PIGF	Průměr	SD
<b>Raná preeklampsie</b>	425.60	480.87
<b>Pozdní preeklampsie</b>	109.23	108.01
<b>Celkem</b>	337.15	435.24



**Graf 7: Poměr sFlt-1/PlGF**

**Tabulka 10: Průměrná hodnota sFlt-1**

sFlt-1	Průměr	SD
Raná preeklampsie	12861.34	8111.12
Pozdní preeklampsie	7392.04	5339.07
Celkem	11332.29	7812.41



**Graf 8: Průměrná hodnota sFlt-1**

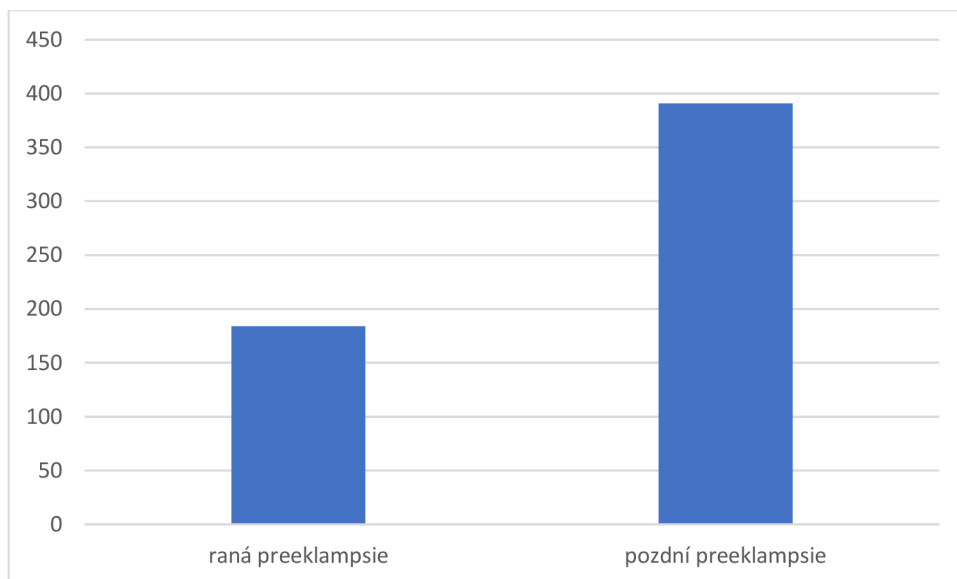
Tabulky č. 9 a č. 10 poskytují statistické údaje o hodnotách biomarkeru sFlt-1/PlGF a sFlt-1 pro ranou a pozdní preeklampsii, a to jak průměrné hodnoty, tak směrodatné odchylky (SD). U rané preeklampsie je průměrná hodnota sFlt-1/PlGF 425,60 s vysokou směrodatnou

odchylkou 480,87, což ukazuje na široký rozsah hodnot. U pozdní preeklampsie je průměrná hodnota sFlt-1/PlGF výrazně nižší, pouze 109,23 s nižší směrodatnou odchylkou 108,01. Celkový průměr pro všechny případy je 337,15 s směrodatnou odchylkou 435,24.

U rané preeklampsie je průměrná hodnota sFlt-1 12,861.34, s velmi vysokou směrodatnou odchylkou 8,111.12, což naznačuje velkou variabilitu hodnot mezi jednotlivými pacientkami. U pozdní preeklampsie je průměrná hodnota sFlt-1 nižší, 7,392.04, se směrodatnou odchylkou 5,339.07. Celkový průměr pro všechny případy je 11,332.29 s velmi vysokou směrodatnou odchylkou 7,812.41. Z těchto tabulek lze vyvodit, že hodnoty biomarkerů jsou u rané preeklampsie vyšší než u pozdní preeklampsie. Velká směrodatná odchylka v obou případech naznačuje velkou variabilitu v hodnotách biomarkerů mezi jednotlivými pacientkami.

**Tabulka 11: Průměrný čas porodu od diagnostiky**

Čas do porodu	Průměr	SD
<b>Raná preeklampsie</b>	183.83	259.26
<b>Pozdní preeklampsie</b>	390.72	545.12
<b>Celkem</b>	241.67	371.05



**Graf 9: Průměrný čas porodu od diagnostiky**

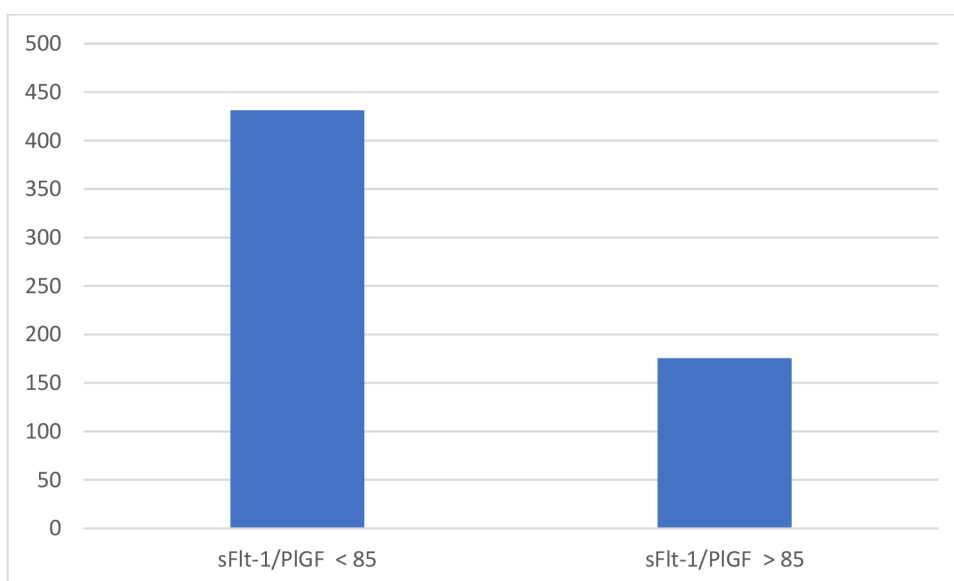
Tabulka č. 11 nám ukazuje průměrný čas do porodu a směrodatnou odchylku pro případy rané a pozdní preeklampsie. Pro ranou preeklampsii je průměrný čas do porodu 183,83 hodin, což je přibližně 7,7 dní, se směrodatnou odchylkou 259,26 hodin, což ukazuje na široký rozptyl v časech do porodu u této skupiny.

U pozdní preeklampsie je průměrný čas do porodu mnohem delší, 390,72 hodin, což je více než 16 dní, se směrodatnou odchylkou 545,12 hodin, naznačující ještě větší variabilitu. Celkový průměrný čas do porodu pro všechny případy je 241,67 hodin, asi 10 dní, se směrodatnou odchylkou 371,05 hodin.

Výsledky ukazují, že u žen s ranou preeklampsií dochází k porodu v kratším čase od diagnostikování stavu než u žen s pozdní preeklampsií. Velká směrodatná odchylka ve všech kategoriích naznačuje, že doba do porodu se může u jednotlivých pacientek výrazně lišit. To může být důležité pro klinické rozhodování, protože vyšší variability může vyžadovat individualizovaný přístup k péči o těhotné ženy s preeklampsií.

**Tabulka 12: Průměrný čas porodu od diagnostiky u žen s poměrem sFlt-1/PlGF > 85**

Čas do porodu	Průměr	SD
sFlt-1/PlGF < 85	431.40	388.41
sFlt-1/PlGF > 85	175.67	343.69
<b>Celkem</b>	241.67	371.05



**Graf 10: Průměrný čas porodu od diagnostiky u žen s poměrem sFlt-1/PlGF > 85**

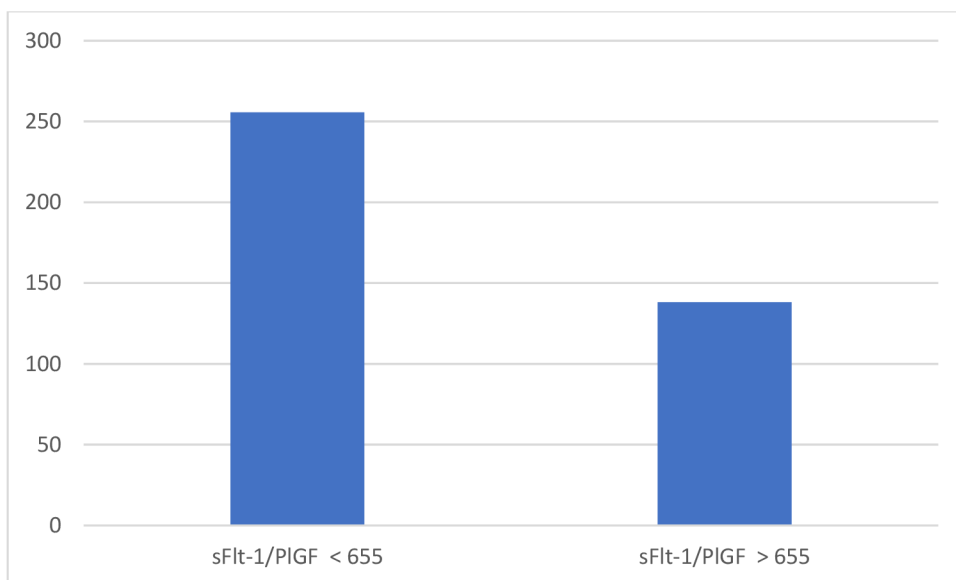
Tabulka č. 12 porovnává průměrný čas do porodu mezi skupinami těhotných žen s různými hladinami biomarkerů sFlt-1/PlGF. U žen s hladinou sFlt-1/PlGF nižší než 85 je průměrný čas do porodu podstatně delší, 431,40 hodin, což je přibližně 18 dní, s velkou směrodatnou odchylkou 388,41 hodin, což naznačuje výraznou variabilitu. Naopak u žen s hladinou sFlt-1/PlGF vyšší než 85 je průměrný čas do porodu kratší, 175,67 hodin, přibližně

7,3 dní, také s velkou směrodatnou odchylkou 343,69 hodin. Celkový průměrný čas do porodu pro všechny případy je 241,67 hodin, asi 10 dní, se směrodatnou odchylkou 371,05 hodin.

Tato data mohou naznačovat, že vyšší hladiny sFlt-1/PlGF jsou spojeny s rychlejším nástupem porodu, což může být důležité pro rozhodování o léčbě a péči o těhotné ženy s rizikem preeklampsie nebo jiných komplikací. Velká směrodatná odchylka opět poukazuje na významné individuální rozdíly v délce gestace po stanovení biomarkerů.

**Tabulka 13: Průměrný čas porodu od diagnostiky u žen s poměrem sFlt-1/PlGF > 655**

Čas do porodu	Průměr	SD
Sflt/plgf < 655	255.56	384.87
Sflt/plgf > 655	138.14	231.21
Celkem	241.67	371.05



**Graf 11: Průměrný čas porodu od diagnostiky u žen s poměrem sFlt-1/PlGF > 655**

Tabulka č. 13 nám ukazuje hodnoty menší než 655 mají vyšší průměrný čas do porodu (255.56) než hodnoty větší než 655 (138.14). To naznačuje, že existuje určitý vztah mezi poměrem sFlt-1/PlGF a délkou trvání těhotenství, přičemž nižší hodnoty sFlt-1/PlGF mohou indikovat delší těhotenství. V obou kategoriích je značná variabilita, jak naznačují vysoké hodnoty standardní odchylky. To znamená, že i když máme průměrné časy do porodu, individuální těhotenství mohou značně lišit.

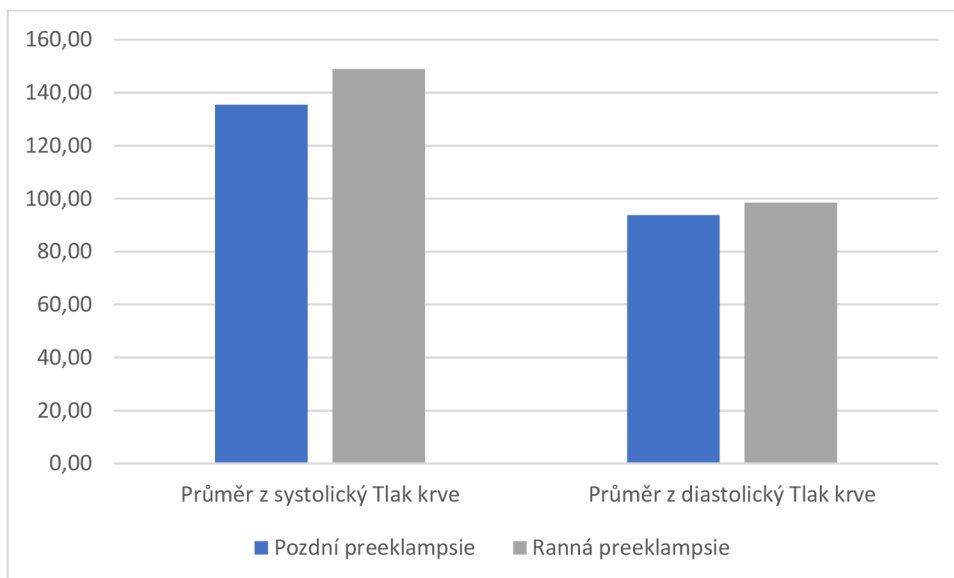
**Tabulka 14: Mediánová doba porodu**

Raná preeklampsie (1-ano,0-ne)	Průměr z času porodu	Směrodatná odchylka z času porodu	Medián
0	390.7198718	545.1157806	155.42
1	183.8276119	259.2553948	96.95
<b>Celkem</b>	241.6684588	371.053718	103.67

V tabulce č.14 byla analyzována průměrná a mediánová doba do porodu, stejně jako směrodatná odchylka těchto časů. Cílem bylo posoudit, zda existuje rozdíl v těhotenstvích s ranou preeklampií ve srovnání s pozdní preeklampií. Bylo zjištěno, že ženy s ranou preeklampií mají nižší průměrný (183,8 hodin) a mediánový (96,95 hodin) čas do porodu ve srovnání s pozdní preeklampií (průměrný čas 390,7 hodin, medián 155,42 hodin).

**Tabulka 15: Hodnoty krevního tlaku**

	Systolický tlak		Diastolický tlak	
	Průměr	SD	Průměr	SD
<b>Raná preeklampsie</b>	148.97	25.61	98.43	16.60
<b>Pozdní preeklampsie</b>	135.46	12.40	93.77	9.57
<b>Celkem</b>	145.11	23.38	97.10	15.03

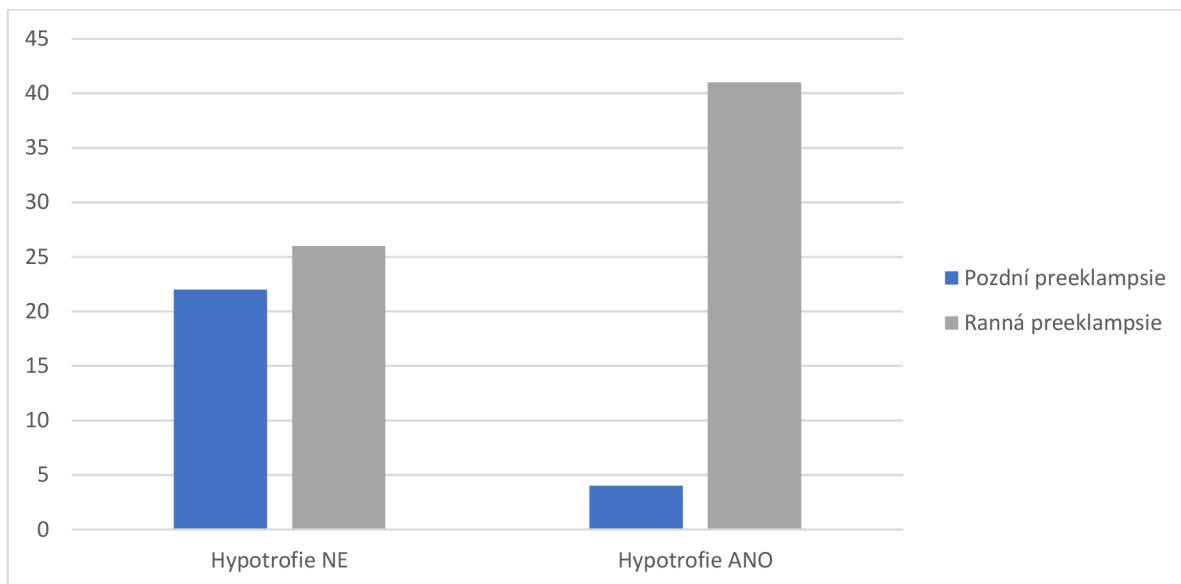
**Graf 12: Hodnoty krevního tlaku**

Tabulka č. 15 prezentuje průměrné hodnoty systolického a diastolického tlaku v různých formách preeklampsie, spolu se standardní odchylkou (SD) pro každou z nich. Zjišťujeme, že průměrné hodnoty tlaku jsou vyšší u rané preeklampsie než u pozdní preeklampsie, což může naznačovat zvýšenou závažnost klinického stavu u rané preeklampsie. Kromě toho je variabilita tlaku mezi pacienty u rané preeklampsie vyšší než u pozdní.



**Tabulka 16: Hypotrofie plodu**

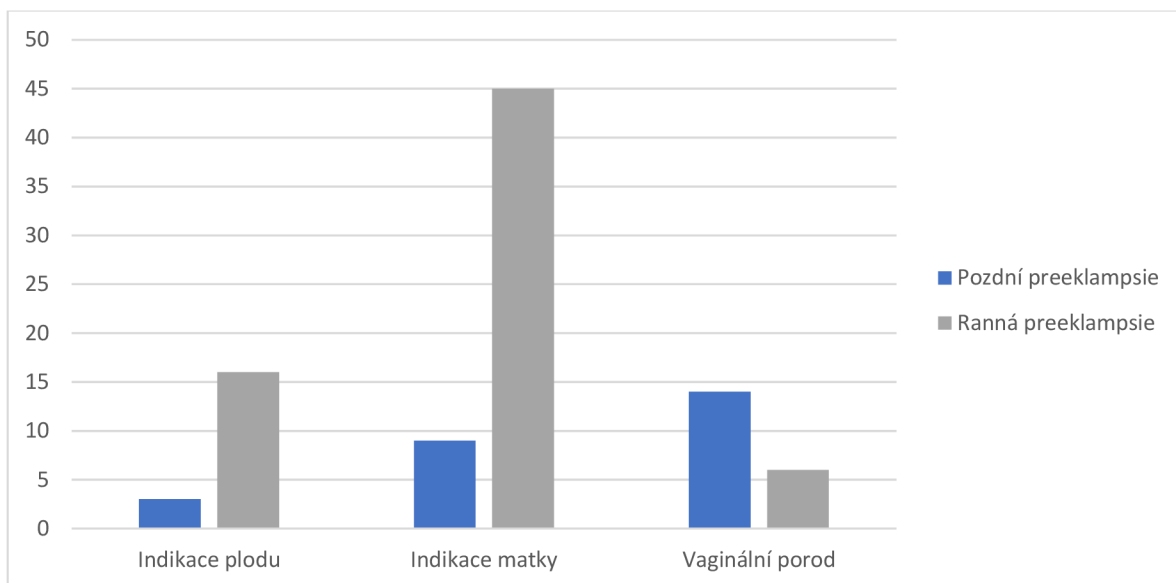
Hypotrofie	Pozdní preeklampsie	Raná preeklampsie	Celkem
NE	0	22	26
ANO	1	4	41
<b>Celkem</b>	26	67	93

**Graf 13: Hypotrofie plodu**

Tabulka č. 16 prezentuje počet případů hypotrofie rozdělených podle přítomnosti pozdní a rané preeklampsie. Bylo zjištěno, že hypotrofie se vyskytuje jak u pacientek s pozdní preeklampií (4 případy), tak u těch s ranou preeklampií (22 případů). Celkový počet případů hypotrofie je 26. Když porovnááme tyto čísla s celkovým počtem případů preeklampsie, vidíme, že hypotrofie může být spjata s oběma typy preeklampsie. Většina případů hypotrofie (41 z 67) je spojena s ranou preeklampií. Tyto informace naznačují možnou asociaci mezi hypotrofií a ranou preeklampií, což může být důležité pro diagnostiku a léčbu této komplikace těhotenství.

**Tabulka 17: Indikace ukončení těhotenství**

Ukončení těhotenství	Pozdní preeklampsie	Raná preeklampsie	Celkem
Indikace plodu	3	16	19
Indikace matky	9	45	54
Vaginální porod	14	6	20
<b>Celkem</b>	26	67	93



**Graf 14: Indikace ukončení těhotenství**

Tabulka č.17 zobrazuje způsoby ukončení těhotenství v souvislosti s přítomností pozdní a rané preeklampsie. Nejčastějším způsobem ukončení těhotenství je indikace z lékařských důvodů, která se vyskytuje u 54 případů u pacientek s ranou preeklampií a u 9 případů u těch s pozdní preeklampií. Vaginální porod se objevil v 20 případech u pacientek s ranou preeklampií a v 14 případech u těch s pozdní preeklampií. Dále je zde 19 případů ukončení těhotenství z důvodu indikace plodu u pacientek s ranou preeklampií a 3 případy u těch s pozdní preeklampií. Celkový počet porodů je 93. Tato data ukazují, že přítomnost preeklampsie, zejména rané, má významný vliv na způsob, jakým je těhotenství ukončeno, přičemž se často volí indikace z lékařských důvodů.

### 3.7 Výsledky vztahující se k cílům práce a analýza hypotéz

1. **H<sub>0</sub>: sFlt-1/PIGF poměr > 85 není spojen s vyšším rizikem porodu do 48 hodin.**

**HA: sFlt-1/PIGF poměr > 85 je spojen s vyšším rizikem porodu do 48 hodin.**

První hypotéza byla ověřena pomocí Fischerova exaktního testu na kontingenční tabulce. Proměnnými sledovanými v tabulce byly poměr sFlt-1/PIGF kategorizován jako větší než 85 a čas porodu, přesněji zda ženy porodily do 48 hodin po odebrání tohoto poměru. Test byl proveden na 5 % hladině významnosti.

**Tabulka 18: Rozdělení respondentek podle času porodu**

	Porod po více než 48 hod.	Porod do 48 hodin	Celkem	p-hodnota
sFlt-1/PIGF < 85	8	2	10	0,5131
sFlt-1/PIGF > 85	36	21	57	
Celkem	44	23	67	

**Tabulka 19: Porod do 48 hodin**

Počet	Porod do 48hod(1-ano,0-ne)		
sFlt-1/PIGF >85(1-ano,0-ne)	0	1	Celkový součet
0	8	2	10
1	36	21	57
Celkový součet	44	23	67

Nulová hypotéza (H<sub>0</sub>) tvrdí, že neexistuje spojení mezi poměrem sFlt-1/PIGF vyšším než 85 a vyšším rizikem porodu do 48 hodin. Alternativní hypotéza (H<sub>A</sub>) tvrdí, že takové spojení existuje. Z celkového počtu 67 žen, 57 mělo poměr sFlt-1/PIGF vyšší než 85. Z těchto 57 žen, 21 (36,84 %) porodilo do 48 hodin. Z 10 žen s poměrem nižším než 85, pouze 2 (20 %) porodilo do 48 hodin. P-hodnota získaná z Fischerova testu je 0,5131, což je vyšší než stanovená hranice statistické významnosti (0,05). To znamená, že neexistuje dostatečný statistický důkaz k zamítnutí nulové hypotézy. Jinými slovy, výsledky testu neprokázaly statisticky významnou souvislost mezi vyšším poměrem sFlt-1/PIGF a rizikem rychlého porodu u této skupiny žen.

2. **H<sub>0</sub>: sFlt-1/PIGF poměr > 655 není spojen s vyšším rizikem porodu do 48 hodin.**

**HA: sFlt-1/PIGF poměr > 655 je spojen s vyšším rizikem porodu do 48 hodin.**

Druhá hypotéza byla zaměřena na prognostickou hodnotu poměru sFlt-1/PIGF při předpovídání rychlosti porodu u těhotných žen s ranou preeklampií. Konkrétně byla testována hypotéza, která tvrdila, že poměr sFlt-1/PIGF větší než 655 je spojen s vyšším rizikem

porodu do 48 hodin od stanovení diagnózy. Pro statistickou analýzu byl využit Fisherův exaktní test, vhodný pro naše datové sady, které obsahovaly menší počet případů. Test byl proveden na 5 % hladině významnosti.

**Tabulka 20: Rozdělení respondentek podle času porodu**

	<b>Porod po více než 48 hod.</b>	<b>Porod do 48 hodin</b>	<b>Celkem</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>sFlt-1/PIGF &lt;655</b>	40	16	56	0,06319
<b>sFlt-1/PIGF &gt;655</b>	4	7	11	
<b>Celkem</b>	44	23	67	

**Tabulka 21: Porod do 48 hodin**

<b>Počet</b>	<b>Porod do 48hod(1-ano,0-ne)</b>		
<b>sFlt-1/PIGF (1-ano,0-ne)</b>	0	1	Celkový součet
<b>0</b>	40	16	56
<b>1</b>	4	7	11
<b>Celkový součet</b>	44	23	67

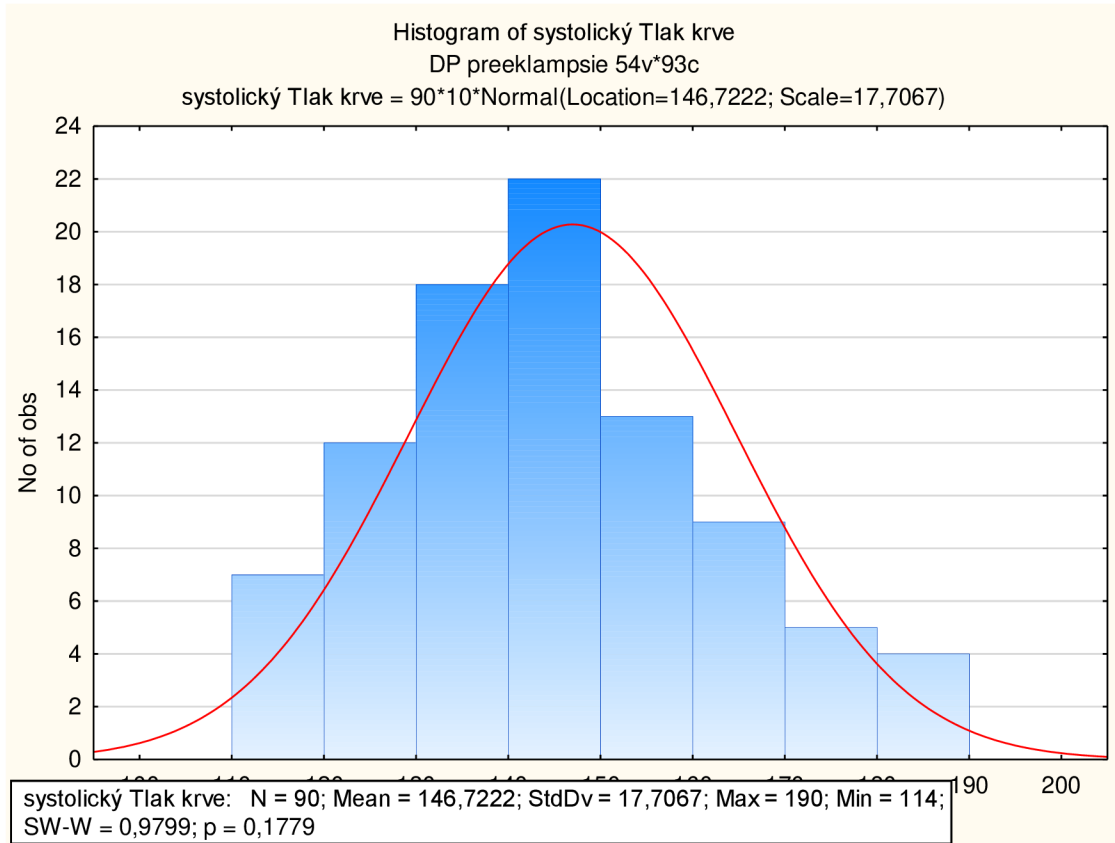
Výsledky naznačují, že u žen s poměrem sFlt-1/PIGF vyšším než 655 je vyšší procentuální frekvence porodu do 48 hodin (28,57 %) ve srovnání s ženami, jejichž poměr sFlt-1/PIGF byl nižší než 655 (36,36 %). Tento náleznaznačuje možnou korelaci mezi vyšším poměrem biomarkerů a zvýšeným rizikem rychlého porodu. Avšak p-hodnota získaná z Fisherova exaktního testu byla 0,06319, což je lehce nad stanovenou hranicí statistické významnosti ( $\alpha = 0,05$ ). Ačkoliv data ukazují na potenciální asociaci, nedosahují konvenčního standardu statistické významnosti, a proto nemůžeme s jistotou zamítnout nulovou hypotézu.

**3. H0: U skupiny žen s ranou preeklampií není rozdíl v hodnotách maximálního krevního tlaku během hospitalizace než u žen s pozdní preeklampií.**

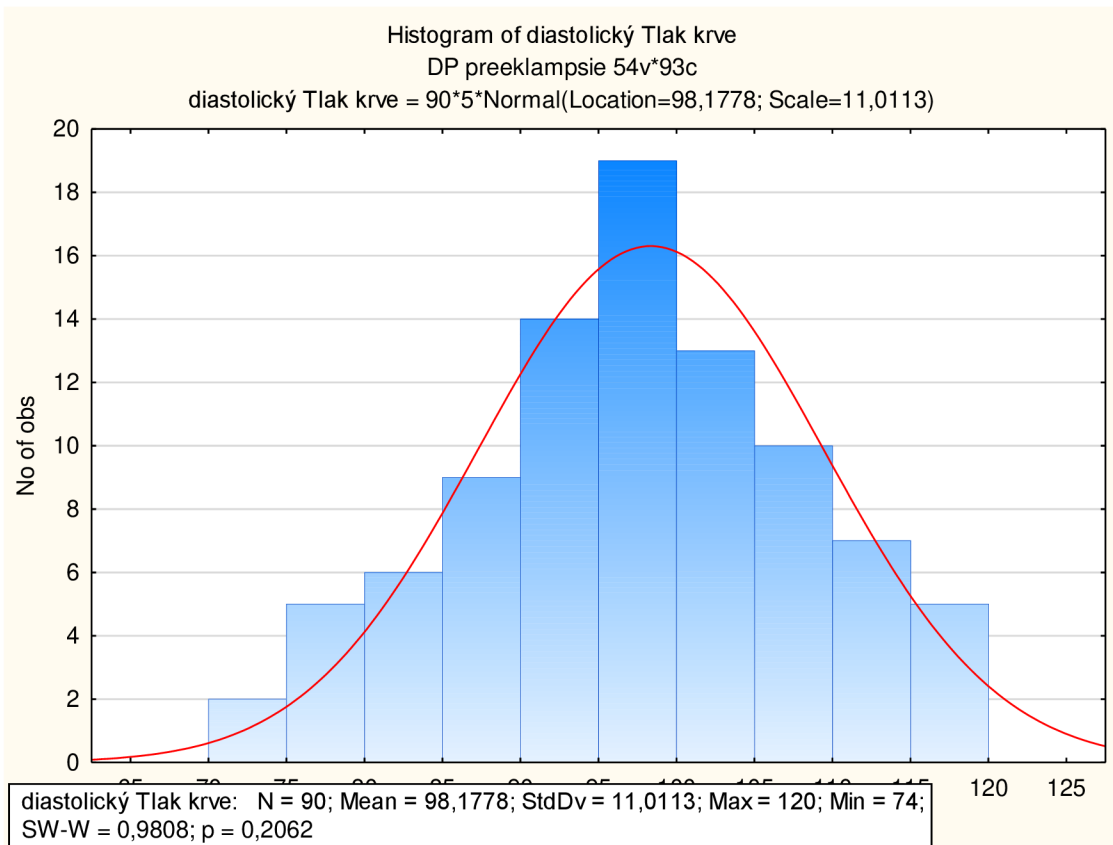
**HA: U skupiny žen s ranou preeklampií je rozdíl v hodnotách maximálního krevního tlaku během hospitalizace než u žen s pozdní preeklampií.**

Třetí hypotéza byla věnována analýze hypertenzních profilů těhotných žen diagnostikovaných s ranou (E-PE) a pozdní (L-PE) formou preeklampsie. Specificky jsme testovali nulovou hypotézu (H0), že mezi oběma skupinami není rozdíl v maximálních hodnotách systolického krevního tlaku během hospitalizace. Alternativní hypotézy (HA) předpokládaly rozdíly, přičemž H0 naznačovala, že ženy s E-PE mají vyšší maximální tlaky

než ženy s L-PE, zatímco HA poukazovala na opačný trend. Analýza byla založena na předpokladu, že data o systolickém krevním tlaku mají normální rozdělení, což umožňovalo použití parametrického t-testu pro nezávislé vzorky k porovnání obou skupin.



**Obrázek 1: Histogram systolického tlaku krve**

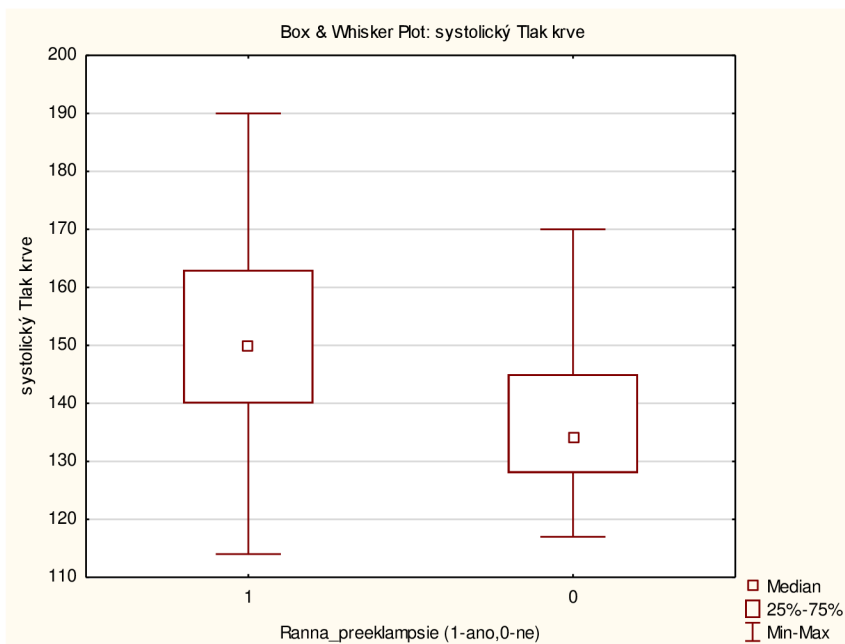


**Obrázek 2: Histogram diastolický tlak krve**

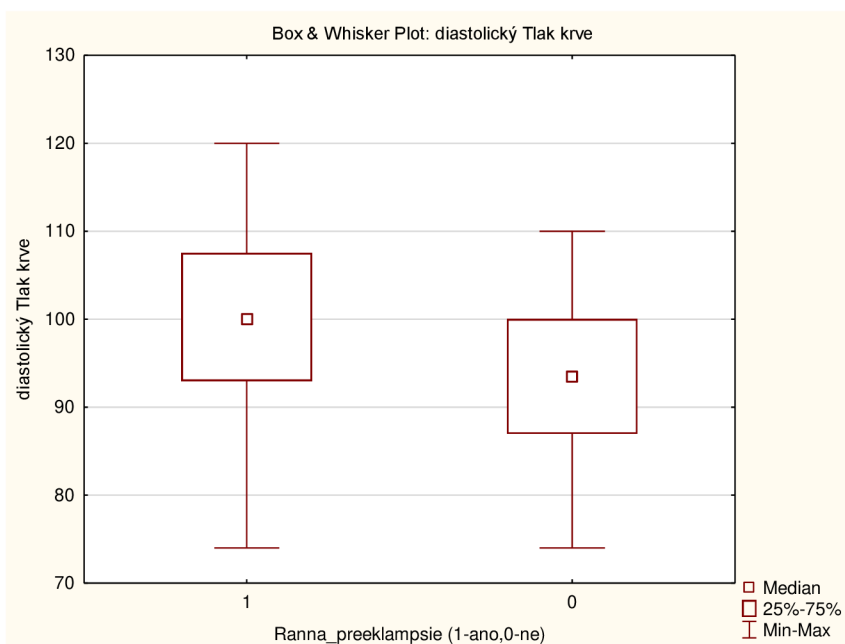
T-tests; Grouping: Ranna\_preeklampsie (1-ano,0-ne) (DP preeklampsie)  
Group 1: 1  
Group 2: 0

Variable	Mean 1	Mean 0	t-value	df	p	Valid N 1	Valid N 0	Std.Dev. 1	Std.Dev. 0	F-ratio Variances	p Variances
systemický Tlak krve	151,2969	135,4615	4,187417	88	0,000067	64	26	17,55778	12,40397	2,003631	0,056659
diastolický Tlak krve	99,9688	93,7692	2,490649	88	0,014628	64	26	11,12122	9,56790	1,351052	0,408795

**Obrázek 3: Statistická analýza t-testem rozdílu krevního tlaku u pacientů s ranou preeklampsii**



**Obrázek 4: Boxplot srovnání systolického tlaku krve u pacientů s a bez rané preeklampsie**



**Obrázek 5: Boxplot srovnání diastolického tlaku krve u pacientů s a bez rané preeklampsie**

Histogram systolického krevního tlaku, který je zobrazený v grafu, prezentuje rozdělení maximálních hodnot systolického tlaku pro skupinu s ranou preeklampií. Ze statistik zobrazených pod grafem je patrné, že střední hodnota maximálního systolického tlaku byla 146,722 mmHg se směrodatnou odchylkou 17,7067 mmHg. Tento výsledek byl posouzen ve vztahu k p-hodnotě, která byla nižší než 0,05, což naznačuje statistickou významnost, a tedy

zamítnutí nulové hypotézy ve prospěch alternativní hypotézy. Tato zjištění naznačují, že soubor dat diastolického krevního tlaku lze považovat za reprezentativní vzorek normálně distribuovaných hodnot, což je předpoklad pro některé statistické testy používané v následujících částech analýzy.

Průměrná hodnota diastolického krevního tlaku byla stanovena na 98,1778 mmHg se směrodatnou odchylkou 11,0113 mmHg, což naznačuje mírnou variabilitu v rámci skupiny. Rozptyl hodnot se pohyboval od minima 74 mmHg do maxima 120 mmHg. Tyto statistiky naznačují centrální tendenci a míru variability měření diastolického tlaku.

Nad histogramem byla přidána křivka normálního rozložení s parametry odpovídajícími vypočtenému průměru a standardní odchylce, aby se vizuálně posoudila normalita distribuce. Při aplikaci Shapiro-Wilkova testu normality byla zjištěna hodnota  $W = 0,9808$  s p-hodnotou 0,2062, což přesahuje obvyklou hranici pro statistickou významnost (0,05).

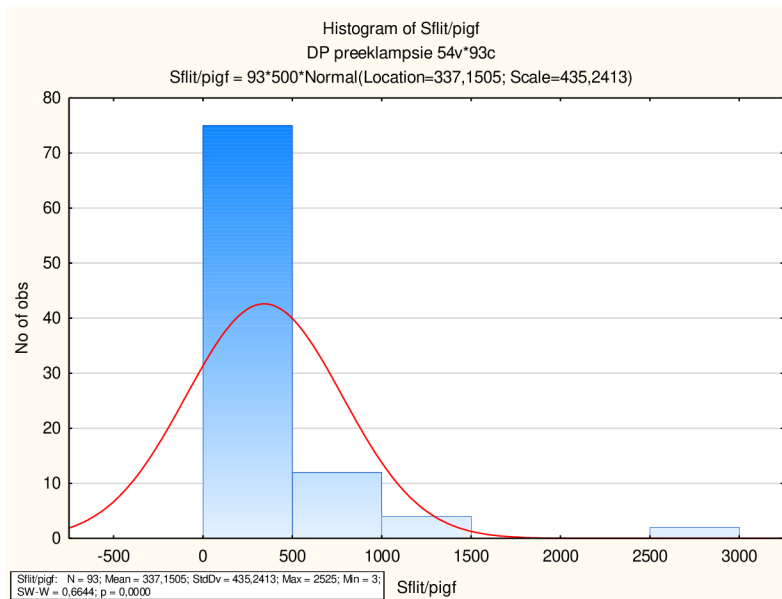
Na základě výsledků t-testu a p-hodnoty studie dospěla k závěru, že u žen s ranou preeklampsií byly během hospitalizace zaznamenány statisticky významně vyšší hodnoty maximálního systolického a diastolického krevního tlaku ve srovnání s ženami diagnostikovanými s pozdní preeklampsií. Tento nálezn podporuje alternativní hypotézu  $H_A$  a naznačuje, že raná preeklampsie může být spojena s těžší formou hypertenze než pozdní preeklampsie.

**4.  $H_0$ : Průměrné hodnoty sFlt-1 a poměru sFlt-1/PlGF se neliší u žen s ranou preeklampsií v porovnání žen s pozdní preeklampsií.**

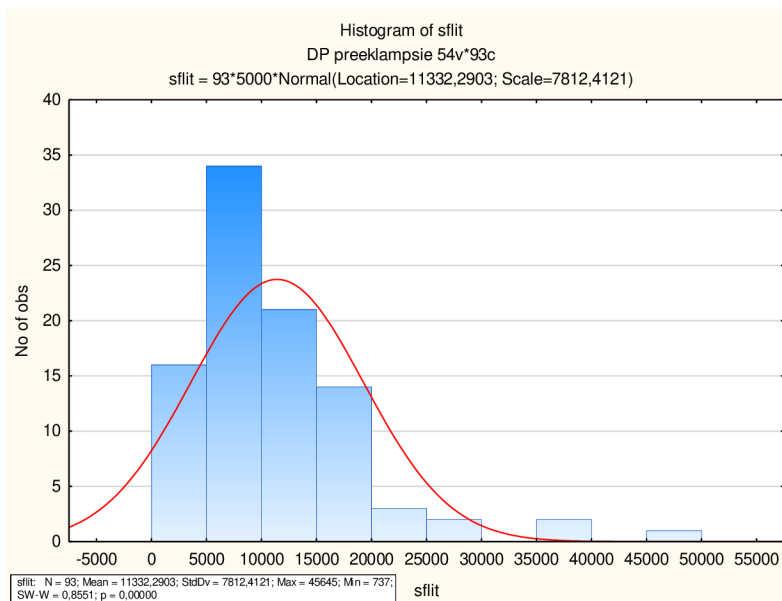
**$H_A$ : Průměrné hodnoty sFlt-1 a poměru sFlt-1/PlGF se liší u žen s ranou preeklampsií v porovnání žen s pozdní preeklampsií.**

Pro účely této části studie bylo cílem zjistit, zda existují statisticky významné rozdíly v průměrných hladinách biomarkeru sFlt-1 a v poměru sFlt-1/PlGF mezi ženami s ranou preeklampsií (E-PE) a pozdní preeklampsií (L-PE). Bylo použito neparametrického Mann-Whitneyova testu, protože data neměla normální rozdělení. Tento test je vhodný pro porovnání dvou nezávislých vzorků, kdy data nesplňují předpoklady parametrických testů.





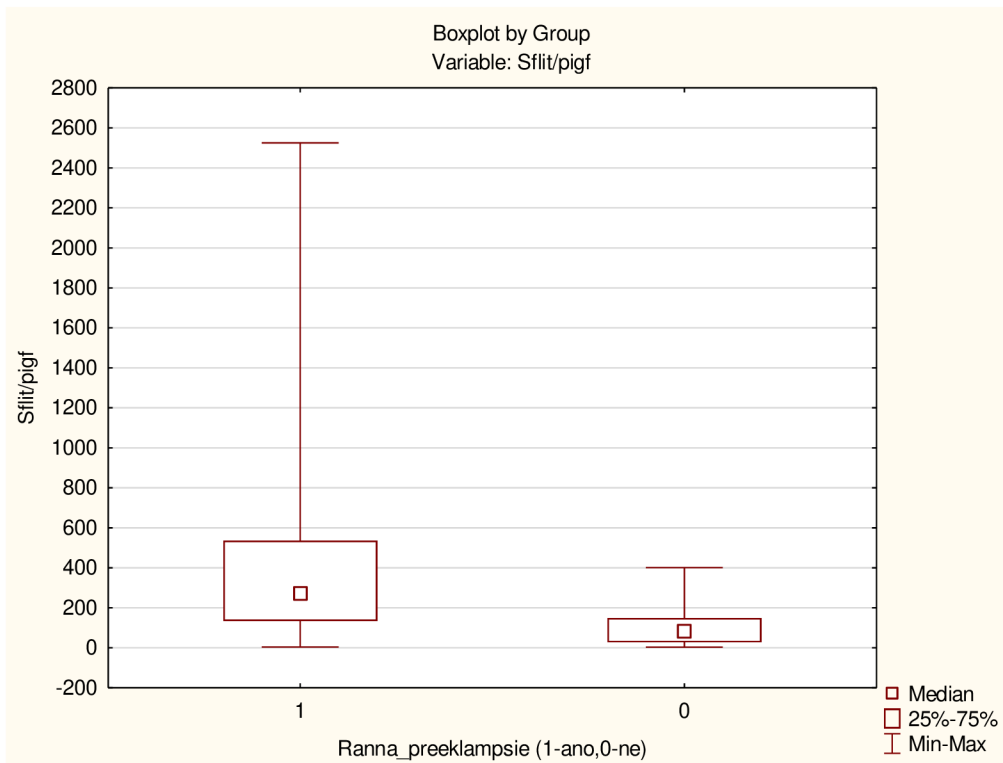
**Obrázek 6: Obrázek 6: Histogram poměru sFlt-1/PIGF**



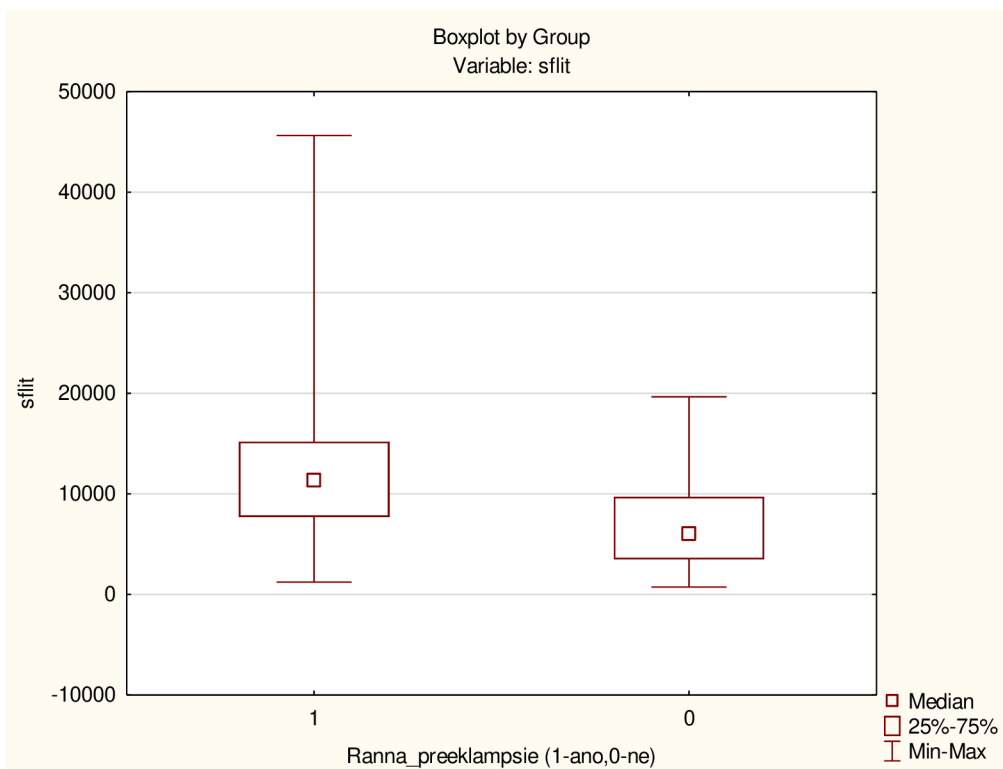
**Obrázek 7: Histogram hladiny sFlt-1**

Mann-Whitney U Test (w/ continuity correction) (DP preeklampsie)										
By variable Ranna_preeklampsie (1-ano,0-ne)										
Marked tests are significant at p <,05000										
variable	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value	Valid N Group 1	Valid N Group 2	2*1sided exact p
Sflit/pigf	3678,500	692,5000	341,5000	4,528541	0,000006	4,528659	0,000006	67	26	0,000002
sflit	3560,000	811,0000	460,0000	3,514113	0,000441	3,514113	0,000441	67	26	0,000328

**Obrázek 8: Výsledky Mann-Whitneyova U testu pro proměnné spojené s ranou preeklampsii**



**Obrázek 9: Boxplot proměnné sflit/pgf v rámci skupin s a bez rané preeklampsie**



**Obrázek 10: Boxplot proměnné sflit u skupin s ranou preeklampsí a bez ní**

Boxploty ukazují rozdělení hodnot sFlt-1 a poměru sFlt-1/PlGF pro skupiny s ranou preeklampsií. P-hodnota nižší než 0,05 by značila zamítnutí nulové hypotézy a přijetí alternativní hypotézy, což by naznačovalo statisticky významné rozdíly mezi skupinami. Výsledky testování ukazují, že jak pro biomarker sFlt-1, tak pro poměr sFlt-1/PlGF byly p-hodnoty nižší než 0,05, což nám umožňuje zamítnout nulové hypotézy pro obě srovnávané hodnoty. Tato zjištění indikují, že existuje statisticky významný rozdíl mezi skupinami s ranou a pozdní preeklampsií ve prospěch vyšších hodnot u skupiny s ranou preeklampsií. Z těchto výsledků vyplývá, že raná preeklampsie je charakterizována vyššími hladinami sFlt-1 a větším poměrem sFlt-1/PlGF než pozdní forma preeklampsie.

**5. H0: Neexistuje rozdíl v četnosti výskytu diagnózy hypotrofie u žen s ranou preeklampsií v porovnání s ženami s pozdní preeklampsií.**

**HA: Existuje rozdíl v četnosti výskytu diagnózy hypotrofie u žen s ranou preeklampsií v porovnání s ženami s pozdní preeklampsií.**

Analýzy páté hypotézy se zaměřovala na rozdíly v incidenci hypotrofie novorozenců narozených matkám s ranou preeklampsií ve srovnání s matkami s pozdní preeklampsií. Bylo provedeno statistické testování pomocí Chi-kvadrát testu, který je vhodný pro analýzu kategoriálních dat a je schopen určit, zda mezi skupinami existují významné rozdíly v četnostech. Výsledky testu ukázaly p-hodnotu 0,00001148, která je výrazně nižší než obvyklý práh statistické významnosti ( $p < 0,05$ ). Na základě této p-hodnoty jsme mohli zamítnout nulovou hypotézu ve prospěch alternativní hypotézy.

**Tabulka 22: Výskyt hypotrofie**

	Hypotrofie (ne-0,ano-1)		
Narozen před 34tt (ano-1, ne-0)	0	1	
0	30	8	38
1	18	37	55
	48	45	93

**Tabulka 23: Výskyt hypotrofie v procentech**

	Hypotrofie (ne-0,ano-1)		
Narozen před 34tt(ano-1, ne-0)	0	1	
0	78.95%	21.05%	100.00%
1	32.73%	67.27%	100.00%
	51.61%	48.39%	100.00%

**Single Table Analysis**

		Disease		
		(+)	(-)	
Exposure	(+)	30	8	38
	(-)	18	3755	
		48	4593	

**Chi Square and Exact Measures of Association**

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	19.22	0.000005813	0.00001163
Yates corrected chi square	17.42	0.00001500	0.00003000
Mantel-Haenszel chi square	19.02	0.000006478	0.00001296
Fisher exact		0.00001026	0.00002053
Mid-P exact		0.000005742	0.00001148

All expected values (row total\*column total/grand total) are  $\geq 5$   
OK to use chi square.

**Obrázek 11: Chí-kvadrátový test**

Kontingenční tabulka ukazuje, že z celkového počtu 93 novorozenců, 55 se narodilo před 34. gestačním týdnem a z těchto, 37 (67,27 %) mělo diagnózu hypotrofie. Oproti tomu 38 novorozenců narozených po 34. gestačním týdnu byla hypotrofie diagnostikována pouze u 8 (21,05 %). To naznačuje statisticky významný rozdíl v prevalenci hypotrofie mezi skupinami. Tento nálezn poskytuje důkaz, že novorozenci narození matkám s ranou preeklampií mají statisticky významně vyšší riziko hypotrofie.

**6. H0: Indikace k ukončení těhotenství císařským řezem se neliší u matek s ranou a pozdní preeklampií.**

**HA: Indikace k ukončení těhotenství císařským řezem se liší u matek s ranou a pozdní preeklampií.**

Tato část výzkumu byla zaměřena na posouzení, zda se důvody ukončení těhotenství císařským řezem liší mezi ženami s ranou a pozdní preeklampií. Cílem bylo určit, zda je ukončení těhotenství z matčiny indikace (např. eklampsie, abrupce placenty, HELLP syndrom) častější než z indikace plodu (hypoxie) u žen s ranou preeklampií. Byl použit Chi-kvadrát test k analýze kategoriálních dat.

**Tabulka 24: Indikace ukončení těhotenství**

Indikace matky(1-matka,0-plod,2-vaginalni_porod)	Raná preeklampsie (1-ano,0-ne)		Celkový součet
	0	1	
<b>0</b>	3	16	19
<b>1</b>	9	45	54
<b>2</b>	14	6	20
<b>Celkový součet</b>	26	67	93

Single Table Analysis

Exposure	Disease	
	(+)	(-)
(+)	3	1619
(-)	9	4554
	12	6173

**Chi Square and Exact Measures of Association**

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	0.007873	0.4646	0.9293
Yates corrected chi square	0.07351	0.3931	0.7863
Mantel-Haenszel chi square	0.007765	0.4649	0.9298
Fisher exact		0.6204(P)	>0.9999999
Mid-P exact		0.4803(P)	0.9606

At least one expected value (row total\*column total/grand total) is < 5  
Fisher or Mid-P exact tests are recommended rather than chi square.

**Obrázek 12: Chi-kvadrátové testy pro hodnocení statistiky č. 6**

Single Table Analysis		
Disease		
	(+)	(-)
Exposure (+)	9	4554
Exposure (-)	14	6 20
	23	5174

#### Chi Square and Exact Measures of Association

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	19.38	0.000005356	0.00001071
Yates corrected chi square	16.97	0.00001899	0.00003797
Mantel-Haenszel chi square	19.12	0.000006144	0.00001229
Fisher exact		0.00002705(P)	0.00005410
Mid-P exact		0.00001456(P)	0.00002911

All expected values (row total\*column total/grand total) are  $\geq 5$   
OK to use chi square.

### Obrázek 13: Detailní analýza kontingenční tabulky s více metodami pro určení statistické významnosti hypotézy č. 6

Výsledky analýzy naznačují, že existuje statisticky významný rozdíl v důvodech ukončení těhotenství mezi skupinami s ranou a pozdní preeklampsií ( $p = 0,00001390$ ), což nám umožňuje zamítnout nulovou hypotézu. To naznačuje, že u rané preeklampsie je častější ukončení těhotenství z důvodu matčiny indikace ve srovnání s pozdní preeklampsií.

Avšak, pokud jsou z analýzy vyloučeny případy vaginálního porodu a jsou porovnávány pouze indikace z důvodu matky a plodu, p-hodnota je vyšší než 0,05, což naznačuje, že není statisticky významný rozdíl v indikacích mezi skupinami. Naopak, když jsou porovnány pouze případy matčiny indikace a spontánního porodu (vyloučeny případy s indikací plodu), p-hodnota je nižší než 0,05, což znamená, že mezi těmito skupinami je rozdíl.

#### 7. H0: Neexistuje rozdíl v četnostech ukončení těhotenství císařským řezem mezi ranou preeklampsií a pozdní preeklampsií.

**HA: Existuje rozdíl v četnostech ukončení těhotenství císařským řezem mezi ranou preeklampsií a pozdní preeklampsií.**

Pro poslední část naší analýzy jsme se zaměřili na srovnání frekvence ukončení těhotenství císařským řezem mezi ženami s ranou a pozdní preeklampsií. Cílem bylo určit, zda je císařský

řez častější u žen s ranou preeklampií ve srovnání s pozdní preeklampií. Pro analýzu byl použit Chi-kvadrát test, který je vhodný pro srovnání frekvencí v kategoriálních datech.

**Tabulka 25: Ukončení těhotenství císařským řezem**

Počet	Raná preeklampsie (1-ano,0-ne)		
operace(1-ano,0-ne)	0	1	Celkový součet
0	12	5	17
1	14	62	76
Celkový součet	26	67	93

Single Table Analysis

		Disease	
		(+)	(-)
Exposure	(+)	12	5 17
	(-)	14	62 76
		26	67 93

**Chi Square and Exact Measures of Association**

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	18.77	0.000007369	0.00001474
Yates corrected chi square	16.27	0.00002746	0.00005491
Mantel-Haenszel chi square	18.57	0.000008192	0.00001638
Fisher exact		0.00005897	0.0001179
Mid-P exact		0.00003194	0.00006387

At least one expected value (row total\*column total/grand total) is < 5  
Fisher or Mid-P exact tests are recommended rather than chi square.

**Obrázek 14: Chi-kvadrátový test pro ověření hypotézy č. 7**

V kontingenční tabulce jsme porovnali počty těhotenství ukončených císařským řezem (ano/ne) v obou skupinách. Na základě poskytnutých údajů bylo 76 těhotenství u žen s ranou preeklampií, z nichž 62 bylo ukončeno císařským řezem. U žen s pozdní preeklampií bylo 17 těhotenství, z nichž 5 bylo ukončeno císařským řezem. Výsledky testu ukázaly p-hodnotu menší než 0,05, což nám umožňuje zamítnout nulovou hypotézu a přijmout alternativní hypotézu, že existuje statisticky významný rozdíl v četnostech ukončení těhotenství císařským řezem mezi skupinami s ranou a pozdní preeklampií. Tento nálezn znamená, že ve srovnání s pozdní preeklampií, ženy s ranou preeklampií častěji podstupují císařský řez.

## 4 Diskuse

Hlavní cílem diplomové práce bylo vyhodnocení a analýza poměru angiogenních markerů sFlt-1 a PlGF pro predikci klinického průběhu a výsledků těhotenství u žen s diagnostikovanou preeklampií. Toto vyhodnocení se konkrétně zaměřovalo na predikci rychlosti porodu po diagnostikování preeklampsie a možné rozdíly mezi ranou a pozdní preeklampií.

Preeklampsie je komplexní onemocnění těhotenství charakterizované nově vzniklou hypertenzí a proteinurií po 20. týdnu gestace. Představuje jednu z hlavních příčin mateřské i perinatální morbidity a mortality na celém světě a postihuje přibližně 2-8% těhotenství. I přes rozsáhlý výzkum v posledních desetiletích, zůstává preeklampsie onemocněním s proměnlivým klinickým průběhem a nejasným etiopatogenetickým mechanismem. S přibývajícimi poznatky o patofyziologii preeklampsie byla zaměřena vyšší pozornost roli angiogenních markerů sFlt-1 a placental growth factoru (PlGF). Tyto markery hrají důležitou roli v patogenezi preeklampsie a jejich poměr se ukázal užitečný v diagnostice a predikci průběhu onemocnění. Zvýšené hodnoty sFlt-1 a snížené hodnoty PlGF vedou k dysregulaci angiogeneze. Poměr sFlt-1/PlGF se ukázal být potenciálně užitečný v predikci výsledku těhotenství, přičemž vyšší hodnoty tohoto poměru mohou korelovat s vyšším rizikem nepříznivých výsledků, včetně předčasného porodu a potřeby urgentního ukončení těhotenství. (JUNG et al., 2022; Strickland & Zhu, 2023)

V rámci tohoto výzkumu byl hlavní důraz kladen na hodnocení a analýzu tohoto poměru v kontextu klinického průběhu těhotenství a jeho výsledků u žen s diagnostikovanou preeklampií ve Fakultní nemocnici Brno. Porozumění tomu, jak se hodnoty sFlt-1 a PlGF mění v průběhu těhotenství a jak souvisí s výsledky, může vést ke zlepšení diagnostických a prognostických postupů, což by mohlo zásadně ovlivnit přístup k managementu těhotenství s preeklampií a v konečném důsledku vést k lepší péči o matku a plod.

U žen s ranou formou preeklampsie je hypertenze těžší a vyžaduje intenzivnější léčbu a monitorování, což ovlivňuje terapeutický přístup. Zvýšené hladiny markerů u rané preeklampsie naznačují abnormální placentaci a endoteliální dysfunkci, což vyžaduje časnější a intenzivnější management. Vědomí o hypotrofii plodu a placentární ischemii u rané formy preeklampsie vyžaduje specifický plán porodu, kde může být nutný císařský řez kvůli rizikům spojeným s vaginálním porodem. Rozdíl je také v managementu mezi ranou a pozdní formou preeklampsie, a proto byly skupiny rozděleny a zkoumány perinatální výsledky z těchto dvou skupin. Tato zjištění naznačují, že management by se měl lišit v závislosti na formě preeklampsie, a měření poměru sFlt-1 a PlGF by mohlo být zakomponováno do managementu



jako důležitý prvek pro zlepšení péče o matku a plod. (Chatzakis et al., 2021; Teka et al., 2023; Wadhvani et al., 2020)

První hypotéza se zabývala souvislostí mezi poměrem sFlt-1/PlGF vyšším než 85 a vyšším rizikem porodu do 48 hodin u žen s ranou preeklampsií. Nulová hypotéza ( $H_0$ ) tvrdí, že neexistuje souvislost mezi poměrem sFlt-1/PlGF vyšším než 85 a vyšším rizikem porodu do 48 hodin. Alternativní hypotéza ( $H_A$ ) tvrdí, že tato spojitost existuje. Z celkového počtu 67 žen, 57 mělo poměr sFlt-1/PlGF vyšší než 85. Z těchto 57 žen, 21 (36,84 %) porodilo do 48 hodin. Z 10 žen s poměrem nižším než 85, pouze 2 (20 %) porodilo do 48 hodin. P-hodnota získaná z Fischerova testu je 0,5131, což je vyšší než stanovená hranice statistické významnosti (0,05). To znamená, že neexistuje dostatečný statistický důkaz k zamítnutí nulové hypotézy. Jinými slovy, výsledky testu neprokázaly statisticky významnou souvislost mezi vyšším poměrem sFlt-1/PlGF a rizikem rychlého porodu u této skupiny žen.

Studie Graupnera a kol. zkoumala, jak tento poměr může předpovědět čas do porodu u těhotných žen s preeklampsií, HELLP syndromem nebo intrauterinním růstovou restrikcí (IUGR). Studie byla provedena v období od ledna 2010 do ledna 2018 na klinice Klinikum rechts der Isar Technické univerzity v Mnichově. Z výsledků vyplývá, že poměr sFlt-1/PlGF je vhodný pro rozhodování o intenzivní péči pacientek s vysokým rizikem a potřebou podání maturace zrání plic plodu. Specifické hodnoty poměru sFlt-1/PlGF ( $> 85$  pro časný nástup PE a  $> 110$  pro pozdní nástup PE) naznačují, že porod do 48 hodin je pravděpodobný, což bylo potvrzeno i v této studii. Dále bylo zjištěno, že většina pacientek s poměrem sFlt-1/PlGF mezi 85 a 655, konkrétně 61,4 %, porodila po 7 dnech od zjištění hodnoty poměru. To ukazuje, že i když je poměr vyšší než 85, může být průměrný čas do porodu relativně dlouhý. Riziko akutního ukončení těhotenství není tak vysoké a umožňuje delší dobu monitorování a managementu porodu. Porovnání s výsledky zde zmiňované studie od Graupnera ukazují určité rozdíly. Ve studii Graupnera bylo zjištěno, že vysoký poměr sFlt-1/PlGF ( $> 655$  pro raný nástup a  $> 201$  pro pozdní nástup preeklampsie) může být spojen s nutností porodu do 48 hodin, což bylo považováno za indikaci pro zesílený klinický dohled. Tato studie nicméně nepotvrzuje specifický poměr sFlt-1/PlGF vyšší než 85 jako prediktor porodu do 48 hodin. Je tedy v souladu s nulovou hypotézou. (Graupner et al., 2018)

Druhá hypotéza se zabývala souvislostí mezi poměrem sFlt-1/PlGF pokud jeho zvýšená hodnota dosáhne více než 655 a vyšším rizikem porodu do 48 hodin u žen s ranou preeklampsií.

Studie týmu z Univerzity Dokuz Eylul se zaměřila na predikci času od diagnózy do porodu u těhotenství komplikovaných preeklampsií a zkoumala, zda by měl být poměr sFlt-1/PlGF přidán do rutinních vyšetření. Během studie byly sledovány těhotné ženy s časnou i pozdní

preeklamsií, u kterých byly měřeny hladiny sFlt-1 a PlGF vyšší než 655. Poměr sFlt-1/PlGF významně přispěl k predikčnímu modelu, přičemž ve skupině s časnou preeklamsií byl poměr sFlt-1/PlGF výrazně vyšší u žen s delší dobu sledování (>48 hodin) oproti skupině s kratší dobou sledování (≤48 hodin). Závěrem studie je, že zahrnutí poměru sFlt-1/PlGF do rutinního vyšetření může významně pomoci v predikci průběhu onemocnění a plánování léčebného managementu, což naznačuje, že monitoring těchto hladin by mohl poskytnout cenné informace pro efektivnější a přesnější řízení těhotenství komplikovaných preeklamsií. Vyšší poměr sFlt-1/PlGF tak může být klíčovým nástrojem pro personalizovaný přístup k těhotenstvím s vysokým rizikem. Výsledky studie mimo jiné také poukázaly na to, že průměrný arteriální tlak matky při hospitalizaci byl nejsilnějším faktorem ovlivňujícím dobu do porodu. (Kose et al., 2018)

Studie z roku 2020 také zkoumala význam poměru sFlt-1/PlGF při diagnostice rychlého porodu (do 48 hodin) a negativních výsledků u žen s časně se rozvíjející preeklamsií a novorozenci. Studie zahrnovala retrospektivní pozorování 76 jednočetných těhotenství, u kterých se vyhodnocoval prediktivní význam poměru sFlt-1/PlGF společně s dalšími parametry jako krevní tlak, proteinurie, kreatinin, jaterní enzymy a trombocyty. Vyšší hodnota poměru sFlt-1/PlGF (> 655) byla spojena s pětinasobně vyšším rizikem porodu do 48 hodin po diagnostice. Naproti tomu, ale poměr sFlt-1/PlGF, ani jiné testované parametry nebyly spolehlivé pro predikci negativních výsledků u matek nebo novorozenci. Studie dále poukazuje na skutečnost, že pravidelné odběry poměru sFlt-1/PlGF ve skutečné klinické praxi může být užitečnější než jednorázové měření při diagnóze. Dále studie naznačuje, že by ženám se zvýšeným poměrem těchto angiogenních markerů měla být věnována zvýšená pozornost, jelikož může vést k předčasnému porodu a vyžaduje pečlivou klinickou péči a možnou hospitalizaci. (Simón et al., 2020)

Z výše uvedených výsledků můžeme vyzorovat trend naznačující vyšší frekvenci porodů do 48 hodin u žen s poměrem sFlt-1/PlGF vyšším než 655 ve srovnání s těmi, které mají nižší poměr. Data však podle výpočtů nejsou statisticky významná, i přesto že se se p-hodnota blíží hranici statistické významnosti a neumožňuje nám tak vyvodit závěr o příčinné souvislosti. Pro lepší posouzení by bylo potřeba většího vzorku, který by mohl potenciálně zlepšit sílu testu a poskytnout nám tak relevantnější výsledky ve vztahu mezi poměrem sFlt-1/PlGF a rizikem porodu do 48 hodin.

Cílem třetí hypotézy bylo posoudit a porovnat hypertenzní profily mezi těhotnými ženami diagnostikovanými s ranou (E-PE) a pozdní (L-PE) formou preeklamsie. Analýza dat odhalila statisticky významné rozdíly v maximálních hodnotách systolického a diastolického krevního

tlaku během hospitalizace mezi oběma skupinami. V naší studii byl průměrný maximální systolický krevní tlak pro E-PE 146,722 mmHg, zatímco pro diastolický tlak 98,1778 mmHg. Tyto výsledky byly následně porovnány se zjištěními ze studie z roku 2020, která se zabývala hodnocením rizikových faktorů a zdravotních výsledků matek a novorozenců u žen s ranou a pozdní formou preeklampsie. Cílem bylo prozkoumat dopady raného nástupu preeklampsie a pozdního nástupu preeklampsie na maternální a perinatální výsledky a známé rizikové faktory preeklampsie. Studie uváděla průměrné hodnoty systolického tlaku při přijetí 148,91 mmHg pro E-PE a 148,67 mmHg pro L-PE, a pro diastolický tlak 96,87 mmHg pro E-PE a 95,88 mmHg pro L-PE. Přestože byly průměrné hodnoty systolického tlaku v obou studiích podobné, v našem případě byly zaznamenány vyšší maximální hodnoty diastolického tlaku. Toto zjištění může naznačovat, že ženy s ranou formou preeklampsie mohou být náchylnější k vyšším maximálním diastolickým krevním tlakům, což naznačuje potenciálně závažnější formu onemocnění. Vzhledem k tomu, že hypertenze je hlavní příčinou maternální a fetální morbidity a mortality spojené s preeklampií. Vysoké hodnoty krevního tlaku vyžadují pečlivé sledování a vhodnou intervenci, aby se minimalizovaly rizika pro matku i plod. (Wadhvani et al., 2020)

Čtvrtá hypotéza se zabývá rozdílem poměru sFlt-1/PlGF mezi ranou a pozdní formou preeklampsie. Zjištěné výsledky statistiky je potřeba interpretovat do širšího kontextu s porovnáním dat z existujících studií k posouzení vlivu zvýšených hodnot sFlt-1/PlGF poměru na prognózu a terapeutické rozhodování u preeklampsie. (Verlohren et al., 2022)

Podle analyzované studie Kose a kol. bylo zjištěno, že v rané preeklampsii (E-PE) je sFlt-1/PlGF poměr signifikantně vyšší, což signalizuje vážnější stupeň placentární dysfunkce. Toto je v souladu s našimi vlastními zjištěními, která ukazují, že ženy s E-PE mají vyšší hladiny sFlt-1 a poměr sFlt-1/PlGF ve srovnání s L-PE. Tato pozorování nám umožňují rozpoznat ranou preeklampsii jako stav spojený s vyšším rizikem pro zdraví matky i plodu, a tak zdůraznit důležitost časného zásahu. Vzhledem k tomu, že raná preeklampsie je obecně spojena s větším rizikem předčasného porodu a s možností vážných komplikací, jako je eklampsie, intrakraniální krvácení, HELLP syndrom, abrupce placenty a náhlá úmrtí novorozenců, je identifikace vysokého sFlt-1/PlGF poměru nezbytná pro strategické řízení těchto těhotenství. Naproti tomu pozdní preeklampsie, ačkoliv může vést k podobným komplikacím, je obvykle charakterizována méně urgentním klinickým obrazem a umožňuje větší flexibilitu v rozhodování o časování porodu. Začlenění měření sFlt-1/PlGF poměru do rutinního hodnocení pacientek s preeklampií mohou sloužit jako cenný nástroj pro plánování léčby. Gestační věk, ve kterém dochází k nárůstu poměru, by měl být pečlivě zohledněn při interpretaci výsledků. To může napomoci k přesnější predikci průběhu preeklampsie

a k lepšímu rozhodování. Výše zpracovaná data, stejně jako závěry z diskutované studie, poukazují na roli sFlt-1/PlGF poměru jako prognostického markeru v preeklampsii. Raná preeklampsie je spojena s výrazně vyššími hladinami tohoto biomarkeru a zdůrazňuje potřebu prioritního a cíleného přístupu k těhotným ženám v této skupině. (Kose et al., 2018; Verlohren et al., 2022)

Hypotéza číslo pět se zabývala incidencí hypotrofie u žen s ranou a pozdní preeklampsií. Z celkového počtu 93 novorozenců, se jich 55 narodilo před 34. gestačním týdnem a z těchto, 37 (67,27 %) mělo diagnózu hypotrofie. Oproti tomu u 38 novorozenců narozených po 34. gestačním týdnem byla hypotrofie diagnostikována pouze u 8 (21,05 %). To naznačuje statisticky významný rozdíl v prevalenci hypotrofie mezi skupinami a dokazuje, že novorozenci narození matkám s ranou preeklampsií mají statisticky významně vyšší riziko hypotrofie.

Studie z roku 2020 zkoumala vztah mezi rannou a pozdní preeklampsií a jejich dopady na matky a novorozence. Konkrétně se studie zaměřila na rozdíly v maternálních a perinatálních výsledcích mezi skupinou žen s ranou preeklampsií (EO-PE) a skupinou s pozdní preeklampsií (LO-PE). Tyto výsledky jsou v souladu se závěry uvedené studie, která také zaznamenala významně vyšší riziko hypotrofie u novorozenců matek s ranou preeklampsií. Tato shoda v datech posiluje důkazní hodnotu nalezených spojitostí a ukazuje na důležitost gestačního věku při diagnostice preeklampsie v souvislosti s rizikem hypotrofie u novorozenců. (Wadhvani et al., 2020)

Šestá hypotéza byla zaměřena na posouzení, zda se důvody ukončení těhotenství císařským řezem liší mezi ženami s ranou a pozdní preeklampsií. Cílem bylo určit, zda je ukončení těhotenství z matčiny indikace (např. eklampsie, abrupce placenty, HELLP syndrom) častější než z indikace plodu (hypoxie) u žen s ranou preeklampsií.

Studie Kose a kol. zjistila, že indikace porodu byla ve skupině rané preeklampsie (E-PE) častěji z důvodů matky než z důvodů dítěte. Zejména nekontrolovaná hypertenze matky (UMH) byla nejčastější indikací k porodu císařským řezem ve skupině E-PE, tvořící 41,9 % všech indikací ve skupině, zatímco spontánní porod byl nejčastější u skupiny pozdní preeklampsie (L-PE). Porody z důvodu matky (maternal reasons) převažovaly nad porody indikovanými z důvodů dítěte (fetal reasons), což naznačuje, že zdravotní stav matky hrál důležitější roli při rozhodování o způsobu ukončení těhotenství. (Kose et al., 2018)

Poslední část byla zaměřena na srovnání frekvence ukončení těhotenství císařským řezem mezi ženami s ranou a pozdní preeklampsií. Cílem bylo určit, zda je císařský řez častější u žen s ranou preeklampsií ve srovnání s pozdní preeklampsií. Na základě poskytnutých údajů bylo 76 těhotenství u žen s ranou preeklampsií, z nichž 62 bylo ukončeno císařským řezem. U žen

s pozdní preeklamsií bylo 17 těhotenství, z nichž 5 bylo ukončeno císařským řezem. Výsledky testu ukázaly p-hodnotu menší než 0,05, což nám umožňuje zamítnout nulovou hypotézu a přijmout alternativní hypotézu, že existuje statisticky významný rozdíl v četnostech ukončení těhotenství císařským řezem mezi skupinami s ranou a pozdní preeklamsií. Tento nálezná znamená, že ve srovnání s pozdní preeklamsií, ženy s ranou preeklamsií častěji podstupují císařský řez.

Výše zmíněná studie se zaměřovala také na ukončení těhotenství císařským řezem a zaznamenala výsledky týkající se této problematiky. Vyplývá z ní, že u žen se skupinou rané preeklampsie (E-PE) bylo častěji ukončeno těhotenství císařským řezem ve srovnání se skupinou pozdní preeklampsie (L-PE). Konkrétně 95,3 % (23 z 24) případů ve skupině E-PE vyžadovalo indikované porody, zatímco ve skupině L-PE to bylo 53,8% (14 z 26) případů. (Kose et al., 2018)

## 5 Závěr

V rámci diplomové práce byl podrobně prozkoumán a zdokumentován význam angiogenních markerů sFlt-1 a PlGF, v diagnostice preeklampsie. Práce systematicky mapuje jak teoretické základy hypertenzních onemocnění v těhotenství, tak specifika patofyziologie preeklampsie s důrazem na molekulárně-biologické procesy vedoucí k abnormální placentaci a výsledné klinické manifestaci.

Teoretická část práce poskytla komplexní přehled rizikových faktorů a možných mechanismů vzniku preeklampsie, založených na současných poznatcích z dostupné odborné literatury. Bylo zdůrazněno, že efektivní využívání angiogenních markerů může znamenat značný pokrok v predikci a managementu preeklampsie, což by mohlo vést k snížení rizik pro matku i plod.

Hlavní cíl výzkumné části této práce byl analyzovat, do jaké míry jsou angiogenní markery využívány v praxi v České republice, konkrétně ve vybrané nemocnici v Brně. Přestože byla v nemocnici zaznamenána vysoká prevalence preeklampsie, využití specifických markerů pro její diagnostiku bylo minimální. Důsledkem byl omezený počet dostupných dat, což mělo za následek, že výsledky výzkumu nemohly být považovány za statisticky významné. Přesto i omezená data potvrdovala trend pozorovaný ve vědeckých studiích, kde se projevilo, že vyšší poměr sFlt-1/PlGF je spojen s větším rizikem rozvoje preeklampsie.

Jedním z aspektů výzkumné části práce bylo porovnání rané a pozdní preeklampsie a specifické role angiogenních markerů v kontextu těchto dvou typů. Studie se zaměřila na analýzu rozdílů v hladinách angiogenních markerů sFlt-1 a PlGF a jejich poměru. Raná preeklampsie, která se obvykle vyvíjí před 34. týdnem gestace, byla spojena s výrazně vyššími hodnotami sFlt-1 a nižšími hodnotami PlGF, což naznačuje silnější angiogenní nerovnováhu a vyšší riziko pro matku i plod. Tento typ preeklampsie je často spojen s vážnějšími klinickými projevy. Na druhé straně, pozdní preeklampsie vykazovala méně extrémní změny v poměru angiogenních markerů. Výsledky této části výzkumu zdůraznily potenciál angiogenních markerů jako diagnostických nástrojů, které mohou pomoci včas identifikovat ženy ohrožené rozvojem vážnějších forem preeklampsie a přizpůsobit jejich léčbu a management těhotenství tak, aby se minimalizovalo riziko pro matku a plod.

Dalším zjištěním bylo, že i přes potenciální přínosy, které angiogenní markery nabízejí, je jejich využití ve zdravotnické praxi v České republice stále na počátku. Vzhledem k významu, který angiogenní markery mohou mít pro včasnou diagnostiku a zlepšení výsledků péče o těhotné ženy.

Závěrem, tato práce nejenže poukazuje na nutnost rozšířenějšího přijetí inovativních diagnostických nástrojů v klinické praxi, ale také zdůrazňuje potřebu dalšího výzkumu. Budoucí studie by měly být zaměřeny na rozsáhlejší shromažďování dat, která by umožnila robustnější analýzu a lépe by reflektovala potenciál a efektivitu angiogenních markerů v managementu preeklampsie.

## 6 Referenční seznam literatury

Alexander, B. T., Kassab, S. E., Miller, M. T., Abram, S. R., Reckelhoff, J. F., Bennett, W. A., & Granger, J. P. (2001). Reduced uterine perfusion pressure during pregnancy in the rat is associated with increases in arterial pressure and changes in renal nitric oxide. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 37(4), 1191–1195. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.4.1191>

Arenas, G. A., Tang, N. Y., Mueller, A., Lopes Perdigao, J., Kaur, H., Abramowicz, J. S., Mussatt, K., Yeo, K.-T. J., & Rana, S. (2021). Use of the angiogenic biomarker profile to risk stratify patients with fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 3(4), 100394. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100394>

Bednarek-Jędrzejek, M., Kwiatkowski, S., Ksel-Hryciów, J., Tousty, P., Nurek, K., Kwiatkowska, E., Cymbaluk-Płoska, A., & Torbé, A. (2019). The sFlt-1/PlGF ratio values within the <38, 38-85 and >85 brackets as compared to perinatal outcomes. *Journal of Perinatal Medicine*, 47(7), 732–740. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0019>

Berger, M., & Cavanagh, D. (1963). Toxemia of pregnancy: The hypertensive effect of acute experimental placental ischemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 87(3), 293–305. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(63\)90528-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(63)90528-3)

Bian, X., Biswas, A., Huang, X., Lee, K. J., Li, T. K.-T., Masuyama, H., Ohkuchi, A., Park, J. S., Saito, S., Tan, K. H., Yamamoto, T., Dietl, A., Grill, S., Verhagen-Kamerbeek, W. D. J., Shim, J.-Y., & Hund, M. (2019). Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 74(1), 164–172. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760>

Caillon, H., Tardif, C., Dumontet, E., Winer, N., & Masson, D. (2018). Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Annals of Laboratory Medicine*, 38(2), 95–101. <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95>

Calda, P. & Leahomski. (2014). Preeclampsia in pregnancy—Prediction, prevention and further management. *Čes. Gynek.*, 79, 356–362.



Cerdeira, A. S., O'Sullivan, J., Ohuma, E. O., Harrington, D., Szafranski, P., Black, R., Mackillop, L., Impey, L., Greenwood, C., James, T., Smith, I., Papageorghiou, A. T., Knight, M., & Vatish, M. (2019). Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 74(4), 983–990. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739>

Cerdeira, A. S., O'Sullivan, J., Ohuma, E. O., James, T., Papageorghiou, A. T., Knight, M., & Vatish, M. (2021). Performance of soluble fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio of  $\geq 85$  for ruling in preeclampsia within 4 weeks. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(3), 322–323. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.007>

*Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles: The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: Vol 27, No 18. (b.r.). Získáno 2. únor 2024, z <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2014.880882>*

Dixon, W. E., & Taylor, F. E. (1908). An Epidiascopic Demonstration on “The Physiological Action of the Placenta.”. *Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1*(Obstet\_Gynaecol), 11–13. <https://doi.org/10.1177/003591570800100703>

Dragan, I., Wright, D., Fiolna, M., Leipold, G., & Nicolaides, K. H. (2017). Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PlGF ratio  $> 38$ : Comparison of performance at 31–34 vs 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49(2), 209–212. <https://doi.org/10.1002/uog.17310>

Dröge, L. A., Perschel, F. H., Stütz, N., Gafron, A., Frank, L., Busjahn, A., Henrich, W., & Verlohren, S. (2021). Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine. *Hypertension*, 77(2), 461–471. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146>

Falco, M. L., Sivanathan, J., Laoreti, A., Thilaganathan, B., & Khalil, A. (2017). Placental histopathology associated with pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(3), 295–301. <https://doi.org/10.1002/uog.17494>

Fishel Bartal, M., Lindheimer, M. D., & Sibai, B. M. (2022). Proteinuria during pregnancy: Definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2S), S819–S834. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.108>

Gallo, D. M., Poon, L. C., Akolekar, R., Syngelaki, A., & Nicolaides, K. H. (2013). Prediction of Preeclampsia by Uterine Artery Doppler at 20-24 Weeks' Gestation. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 34(4), 241–247. <https://doi.org/10.1159/000356171>

Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. (2020). *Obstetrics and Gynecology*, 135(6), e237–e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003891>

Gil-Acevedo, L., Ceballos, G., & Torres-Ramos, Y. (2022). Foetal lipoprotein oxidation and preeclampsia. *Lipids in Health and Disease*, 21, 51. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01663-5>

Gong, S., Gaccioli, F., Dopierala, J., Sovio, U., Cook, E., Volders, P.-J., Martens, L., Kirk, P. D. W., Richardson, S., Smith, G. C. S., & Charnock-Jones, D. S. (2021). The RNA landscape of the human placenta in health and disease. *Nature Communications*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22695-y>

Graupner, O., Lobmaier, S. M., Ortiz, J. U., Karge, A., & Kuschel, B. (2018). SFlt-1/PlGF ratio for the prediction of the time of delivery. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 298(3), 567–577. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4840-3>

Haider, S., Lackner, A. I., Dietrich, B., Kunihs, V., Haslinger, P., Meinhardt, G., Maxian, T., Saleh, L., Fiala, C., Pollheimer, J., Latos, P. A., & Knöfler, M. (2022). Transforming growth factor- $\beta$  signaling governs the differentiation program of extravillous trophoblasts in the developing human placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(28), e2120667119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2120667119>

Hájek, Z., Andělová, K., & Binder, T. (b.r.). *Rizikové a patologické těhotenství* (1., Roč. 2004). Grada Publishing a.s.

Hájek, Z., Cech, E., & Marsál, K. (2014). *Porodnictví*. Grada.

Herraiz, I., Simón, E., Gómez-Arriaga, P. I., Quezada, M. S., García-Burguillo, A., López-Jiménez, E. A., & Galindo, A. (2018). Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertension*, *13*, 279–285. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.017>

Hughes, A. E., Sovio, U., Gaccioli, F., Cook, E., Charnock-Jones, D. S., & Smith, G. C. S. (2019). The association between first trimester AFP to PAPP-A ratio and placentally-related adverse pregnancy outcome. *Placenta*, *81*, 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.04.005>

Huhn, E. A., Kreienbühl, A., Hoffmann, I., Schoetzau, A., Lange, S., Martinez de Tejada, B., Hund, M., Hoesli, I., & Lapaire, O. (2018). Diagnostic Accuracy of Different Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Placental Growth Factor Cut-Off Values in the Assessment of Preterm and Term Preeclampsia: A Gestational Age Matched Case-Control Study. *Frontiers in Medicine*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00325>

Hutcheon, J. A., Lisonkova, S., & Joseph, K. S. (2011). Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *25*(4), 391–403. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006>

Hypertension in pregnancy: Diagnosis and management. (b.r.). *Hypertension in Pregnancy*.

Chatzakis, C., Liberis, A., Zavlanos, A., Petousis, S., Tsakmaki, E., Dinas, K., & Sotiriadis, A. (2021). Early delivery or expectant management for late preterm preeclampsia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *100*(8), 1392–1400. <https://doi.org/10.1111/aogs.14149>

Js, T., T, K., Ai, L., T, J., E, K., S, R., J, K., S, R., A, K., T, L., J, K., A, P., K, K., E, K., S, H., J, K., & H, L. (2023). Genetic Risk Factors Associated With Preeclampsia and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *JAMA Cardiology*, *8*(7). <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1312>

JUNG, E., ROMERO, R., YEO, L., GOMEZ-LOPEZ, N., CHAEMSAITHONG, P., JAOVISIDHA, A., & EREZ, O. (2022). The etiology of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, *226*(2 Suppl), S844–S866. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1356>

- Khalil, A., Garcia-Mandujano, R., Maiz, N., Elkhaouli, M., & Nicolaides, K. H. (2014). Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *43*(5), 541–547. <https://doi.org/10.1002/uog.13257>
- Khedagi, A. M., & Bello, N. A. (2021). Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Cardiology clinics*, *39*(1), 77–90. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.09.005>
- Klein, E., Schlembach, D., Ramoni, A., Langer, E., Bahlmann, F., Grill, S., Schaffnerath, H., van der Does, R., Messinger, D., Verhagen-Kamerbeek, W. D. J., Reim, M., Hund, M., & Stepan, H. (2016). Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS ONE*, *11*(5), e0156013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156013>
- Kose, S., Tuna, G., Nuriyeva, G., Altunyurt, S., Islekel, G. H., & Doğan, O. E. (2018). A prospective cohort study on the prediction of the diagnosis-to-delivery time in preeclamptic pregnancies: Should the sFlt-1/PlGF ratio be added to routine evaluations? *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *298*(5), 911–920. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4903-5>
- Kumar, D. (1962). Chronic placental ischemia in relation to toxemias of pregnancy: A preliminary report. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *84*(10), 1323–1329. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)35742-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)35742-8)
- Lan, X., & Liu, Z. (2020). Circulating endocan and preeclampsia: A meta-analysis. *Bioscience Reports*, *40*(1), BSR20193219. <https://doi.org/10.1042/BSR20193219>
- Lecarpentier, E., Zsengellér, Z. K., Salahuddin, S., Covarrubias, A. E., Lo, A., Haddad, B., Thadhani, R. I., & Karumanchi, S. A. (2020). Total Versus Free Placental Growth Factor Levels in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Hypertension*, *76*(3), 875–883. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15338>
- Levine, R. J., Lam, C., Qian, C., Yu, K. F., Maynard, S. E., Sachs, B. P., Sibai, B. M., Epstein, F. H., Romero, R., Thadhani, R., Karumanchi, S. A., & CPEP Study Group. (2006). Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, *355*(10), 992–1005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055352>
- Levine, R. J., Maynard, S. E., Qian, C., Lim, K.-H., England, L. J., Yu, K. F., Schisterman, E. F., Thadhani, R., Sachs, B. P., Epstein, F. H., Sibai, B. M., Sukhatme, V. P., & Karumanchi, S.

A. (2004). Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 350(7), 672–683. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031884>

Makris, A., Thornton, C., Thompson, J., Thomson, S., Martin, R., Ogle, R., Waugh, R., McKenzie, P., Kirwan, P., & Hennessy, A. (2007). Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney International*, 71(10), 977–984. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002175>

Mashak, B., Bagheri, R. B., Noorani, G., Soleimanifakhr, S., & Ataei, M. (2022). Comparison of Hemodynamic and Biochemical Factors and Pregnancy Complications in Women with/without Preeclampsia. *Maedica*, 17(2), 363–370. <https://doi.org/10.26574/maedica.2022.17.2.363>

*Maternity—Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy*. (2011).

Németh, B., Murányi, E., Hegyi, P., Mátrai, P., Szakács, Z., Varjú, P., Hamvas, S., Tinusz, B., Budán, F., Czimmer, J., Bérczi, B., Erőss, B., Gyöngyi, Z., & Kiss, I. (2018). Asymmetric dimethylarginine levels in preeclampsia – Systematic review and meta-analysis. *Placenta*, 69, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.07.010>

Noguer-Dance, M., Abu-Amero, S., Al-Khtib, M., Lefevre, A., Coullin, P., Moore, G. E., & Cavaille, J. (2010). The primate-specific microRNA gene cluster (C19MC) is imprinted in the placenta. *Human Molecular Genetics*, 19(18), 3566–3582. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq272>

Oshovskyy, V., Arbuzova, S., Nikolenko, M., & Mylytsya, K. (2022). PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH EXTREMELY HIGH SFLT-1/PIGF RATIO: CASE SERIES. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 75(1), 141–143.

*Overview | PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia | Guidance | NICE*. (2022, červenec 27). NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg49>

*P-2019-06-management-hypertenznich-onemocneni-v-tehotenstvi.pdf*. (b.r.). Získáno 29. říjen 2023, z <https://www.gynultrazvuk.cz/uploads/recommendedaction/25/doc/p-2019-06-management-hypertenznich-onemocneni-v-tehotenstvi.pdf>

Perales, A., Delgado, J. L., de la Calle, M., García-Hernández, J. A., Escudero, A. I., Campillos, J. M., Sarabia, M. D., Laíz, B., Duque, M., Navarro, M., Calmarza, P., Hund, M., Álvarez, F.

V., & STEPS investigators. (2017). sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 50(3), 373–382. <https://doi.org/10.1002/uog.17373>

*PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia.* (b.r.).

Pollheimer, J., Vondra, S., Baltayeva, J., Beristain, A. G., & Knöfler, M. (2018). Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02597>

Procházka, M. (2020). *Porodní asistence.*

Rana, S., Powe, C. E., Salahuddin, S., Verlohren, S., Perschel, F. H., Levine, R. J., Lim, K.-H., Wenger, J. B., Thadhani, R., & Karumanchi, S. A. (2012). Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*, 125(7), 911–919. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361>

Rana, S., Salahuddin, S., Mueller, A., Berg, A. H., Thadhani, R. I., & Karumanchi, S. A. (2018). Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features. *Pregnancy Hypertension*, 13, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.008>

Simón, E., Permy, C., Sacristán, L., Zamoro-Lorenci, M. J., Villalaín, C., Galindo, A., & Herraiz, I. (2020). sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of delivery within 48 hours and adverse outcomes in expectantly managed early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, 22, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.07.007>

Sovio, U., Gaccioli, F., Cook, E., Hund, M., Charnock-Jones, D. S., & Smith, G. C. S. (2017). Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 69(4), 731–738. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08620>

Stepan, H., Kuse-Föhl, S., Klockenbusch, W., Rath, W., Schauf, B., Walther, T., & Schlembach, D. (2015). Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders. Guideline of DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/018, December 2013). *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 75(9), 900–914. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1557924>

Strickland, S. W., & Zhu, Y. (2023). Biochemical Markers, sFLT-1/PIGF, Aid in the Diagnostic Odyssey of Preeclampsia. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 8(3), 440–442. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfad010>

Šálková, J., Bajsová, S., Kufa, C., & Kyčerková, J. (2021). *Intenzivní péče v porodní asistenci* (1.). Grada Publishing a.s.

Tasta, O., Parant, O., Hamdi, S. M., Allouche, M., Vayssiere, C., & Guerby, P. (2021). Evaluation of the Prognostic Value of the sFlt-1/PIGF Ratio in Early-Onset Preeclampsia. *American Journal of Perinatology*, 38(S 01), e292–e298. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709696>

Teka, H., Yemane, A., Abraha, H. E., Berhe, E., Tadesse, H., Gebru, F., Yahya, M., Tadesse, Y., Gebre, D., Abrha, M., Tesfay, B., Tekle, A., Gebremariam, T., Amare, B., Ebrahim, M. M., Zelelow, Y. B., & Mulugeta, A. (2023). Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early-onset versus late onset preeclampsia-eclampsia syndrome in a teaching hospital in a low-resource setting: A retrospective cohort study. *PLOS ONE*, 18(2), e0281952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281952>

*The Fetal Medicine Foundation*. (b.r.). Získáno 8. březem 2024, z <https://www.fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>

Tsui, N. B. Y., & Dennis Lo, Y. M. (2006). Placental RNA in Maternal Plasma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1075(1), 96–102. <https://doi.org/10.1196/annals.1368.012>

*TTO-CC-31-04-GUIDELINE-2018-eng-MOH-Hypertension-in-Pregnancy-Clinical-Guideline-2018.pdf*. (b.r.). Získáno 30. říjen 2023, z <https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/policy-documents/guideline/TTO-CC-31-04-GUIDELINE-2018-eng-MOH-Hypertension-in-Pregnancy-Clinical-Guideline-2018.pdf>

Verlohren, S., Brennecke, S. P., Galindo, A., Karumanchi, S. A., Mirkovic, L. B., Schlembach, D., Stepan, H., Vatish, M., Zeisler, H., & Rana, S. (2022). Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, 27, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.12.003>

Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Zeisler, H., Calda, P., Sabria, J., Markfeld-Erol, F., Galindo, A., Schoofs, K., Denk, B., & Stepan, H. (2014). New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *63*(2), 346–352. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787>

Vlk, R. (b.r.). *Preeklampsie* (Roč. 2015). Maxdorf.

Wadhvani, P., Saha, P. K., Kalra, J. K., Gainer, S., & Sundaram, V. (2020). A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. Late onset preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology Science*, *63*(3), 270–277. <https://doi.org/10.5468/ogs.2020.63.3.270>

Wertaschnigg, D., Rolnik, D. L., Nie, G., Teoh, S. S. Y., Syngelaki, A., da Silva Costa, F., & Nicolaides, K. H. (2020). Second- and third-trimester serum levels of growth-differentiation factor-15 in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *56*(6), 879–884. <https://doi.org/10.1002/uog.22070>

Whigham, C.-A., MacDonald, T. M., Walker, S. P., Hiscock, R., Hannan, N. J., Pritchard, N., Cannon, P., Nguyen, T. V., Miranda, M., Tong, S., & Kaitu'u-Lino, T. J. (2020). MicroRNAs 363 and 149 are differentially expressed in the maternal circulation preceding a diagnosis of preeclampsia. *Scientific Reports*, *10*, 18077. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73783-w>

Whigham, C.-A., MacDonald, T. M., Walker, S. P., Pritchard, N., Hannan, N. J., Hastie, R., Alwis, N. D., Cannon, P., Nguyen, T. V., Tong, S., & Kaitu'u-Lino, T. (2019). Circulating adrenomedullin mRNA is decreased in women destined to develop term preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, *16*, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.02.003>

Young, J. (1914). The Etiology of Eclampsia and Albuminuria and Their Relation to Accidental Hæmorrhage. *Transactions. Edinburgh Obstetrical Society*, *39*, 153–202.

Yuan, J., Wang, X., Xie, Y., Wang, Y., Dong, L., Li, H., & Zhu, T. (2017). Circulating asymmetric dimethylarginine and the risk of preeclampsia: A meta-analysis based on 1338 participants. *Oncotarget*, *8*(27), 43944–43952. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16543>

Zeisler, H., Llorba, E., Chantraine, F. J., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., Olovsson, M., Brennecke, S. P., Stepan, H., Allegranza, D., Schoedl, M., Grill, S., Hund, M., & Verlohren, S. (2019). Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: Ruling out pre-



eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53(3), 367–375. <https://doi.org/10.1002/uog.19178>

Zeisler, H., Llurba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., Olovsson, M., Brennecke, S. P., Stepan, H., Allegranza, D., Dilba, P., Schoedl, M., Hund, M., & Verlohren, S. (2016). Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, 374(1), 13–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>

Zhong, Q., Yao, C., & Zhong, W. (2023). Causal Relationship Between Inflammation and Preeclampsia: Genetic Evidence from a Mendelian Randomization Study. *Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, 26(3), 231–235. <https://doi.org/10.1017/thg.2023.27>

Zhou, J., Guo, X., Sun, Y., Ma, L., & Zhe, R. (2020). Levels of serum Hoxb3 and sFlt-1 in pre-eclamptic patients and their effects on pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 46(10), 2010–2018. <https://doi.org/10.1111/jog.14397>

## Seznam zkratek

ACR	albumin/creatinine ratio
ADMA	asymmetric dimethylarginine
ALT	Aspartátaminotransferáza
AMFO	adverse maternal-fetal outcomes
ASA	kyselina acetylsalicylová
AST	Aspartátaminotransferáza
ACOG	The American College of obstetricians and gynecologists
BMI	body mass index
ČGPS	Česká gynekologická a porodnická společnost
FGR	fetal growth restriction
GWAS	genome-wide association study
HELLp	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
IVF	in vitro fertilisation
IUGR	intrauterine growth restriction
LDH	Laktátdehydrogenáza
MAP	mean arterial pressure
MDA	malondialdehyd
MiRNA	mikroribonukleová kyselina
mRNA	messenger ribonukleová kyselina
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NO	oxid dusnatý
NSW	The New South Wales Ministry of Health
PA	porodní asistentka
PIGF	placental growth factor
RNA	ribonukleová kyselina
sFlt-1	soluble fms-like tyrosine kinase 1
WHO	world health organisation

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Počet respondentek v jednotlivých letech od roku 2020 do roku 2023.....	41
Tabulka 2: Gravidita.....	42
Tabulka 3: Parita.....	43
Tabulka 4: Průměrný věk respondentek .....	44
Tabulka 5: Věk respondentek .....	44
Tabulka 6: Průměrný gestační týden v době porodu .....	45
Tabulka 7: Gestační týden v době porodu .....	45
Tabulka 8: Porod .....	46
Tabulka 9: Poměr sFlt-1/PIGF.....	47
Tabulka 10: Průměrná hodnota sFlt-1 .....	48
Tabulka 11: Průměrný čas porodu od diagnostiky .....	49
Tabulka 12: Průměrný čas porodu od doagnostiky u žen s poměrem sFlt-1/PIGF > 85.....	50
Tabulka 13: Průměrný čas porodu od diagnostiky u žen s poměrem sFlt-1/PIGF > 655.....	51
Tabulka 14: Mediánová doba porodu .....	52
Tabulka 15: Hodnoty krevního tlaku.....	52
Tabulka 16: Hypotrofie plodu .....	53
Tabulka 17: Indikace ukončení těhotenství .....	53
Tabulka 18: Rozdělení respondentek podle času porodu .....	55
Tabulka 19: Porod do 48 hodin .....	55
Tabulka 20: Rozdělení respondentek podle času porodu .....	56
Tabulka 21: Porod do 48 hodin .....	56
Tabulka 22: Výskyt hypotrofie.....	63
Tabulka 23: Výskyt hypotrofie v procentech .....	63
Tabulka 24: Indikace ukončení těhotenství .....	65
Tabulka 25: Ukončení těhotenství císařským řezem.....	67

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Histogram systolického tlaku krve .....	57
Obrázek 2: Histogram diastolický tlak krve .....	58
Obrázek 3: Statistická analýza t-testem rozdílů krevního tlaku u pacientů s ranou preeklampsii .....	58
Obrázek 4: Boxplot srovnání systolického tlaku krve u pacientů s a bez rané preeklampsie ..	59
Obrázek 5: Boxplot srovnání diastolického tlaku krve u pacientů s a bez rané preeklampsie.	59
Obrázek 6: Obrázek 6: Histogram poměru sFlt-1/PlGF .....	61
Obrázek 7: Histogram hladiny sFlt-1 .....	61
Obrázek 8: Výsledky Mann-Whitneyova U testu pro proměnné spojené s ranou preeklampsii .....	61
Obrázek 9: Boxplot proměnné sflt/pgf v rámci skupin s a bez rané preeklampsie .....	62
Obrázek 10: Boxplot proměnné sflt u skupin s ranou preeklampsii a bez ní .....	62
Obrázek 11: Chí-kvadrátový test.....	64
Obrázek 12: Chí-kvadrátové testy pro hodnocení statistiky č. 6.....	65
Obrázek 13: Detailní analýza kontingenční tabulky s více metodami pro určení statistické významnosti hypotézy č. 6 .....	66
Obrázek 14: Chí-kvadrátový test pro ověření hypotézy č. 7 .....	67

## Seznam grafů

Graf 1: Graf 1: Počet respondentek v jednotlivých letech za časové období od roku 2020 do roku 2023.....	41
Graf 2: Gravidita.....	42
Graf 3: Parita .....	43
Graf 4: Věk respondentek.....	44
Graf 5: Gestační týden v době porodu.....	46
Graf 6: Porod .....	47
Graf 7: Poměr sFlt-1/PIGF .....	48
Graf 8: Průměrná hodnota sFlt-1 .....	48
Graf 9: Průměrný čas porodu od diagnostiky .....	49
Graf 10: Průměrný čas porodu od diagnostiky u žen s poměrem sFlt-1/PIGF > 85 .....	50
Graf 11: Průměrný čas porodu od diagnostiky u žen s poměrem sFlt-1/PIGF > 655 .....	51
Graf 12: Hodnoty krevního tlaku .....	52
Graf 13: Hypotrofie plodu .....	53
Graf 14: Indikace ukončení těhotenství.....	54

# Seznam příloh

## Příloha 1: Vyjádření Etické komise Univerzity Palackého v Olomouci



Fakulta  
zdravotnických věd

UPOL - 238143-FZV-2023

Vážená paní  
Bc. Dominika Kalichová

2023-10-03

Vyjádření Etické komise FZV UP

Vážená paní bakalářko,

na základě Vaší Žádosti o stanovisko Etické komise FZV UP byla Vaše výzkumná část diplomové práce posouzena a po vyhodnocení všech zaslaných dokumentů Vám sdělujeme, že diplomové práci s názvem: „**Význam angiogenních markerů v diagnostice pre eklampsie**“, jehož jste hlavní řešitelkou, bylo uděleno

**souhlasné stanovisko Etické komise FZV UP.**

S pozdravem,

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
Fakulta zdravotnických věd  
Etická komise  
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Mgr. Simona Dobešová Cakirpaloglu, Ph.D.  
předsedkyně  
Etické komise FZV UP

## Příloha 2: Žádost o sběr dat/poskytnutí informace pro studijní účely v souvislosti se závěrečnou prací studentů škol ve FN Brno



FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO  
Ahačská 20, 602 03 Brno  
IČO: 602 89 705

ODDĚLENÍ ORGANIZACE ŘÍZENÍ  
Tel: 532 232 687

### ŽÁDOST O SBĚR DAT/POSKYTNUTÍ INFORMACE PRO STUDIJNÍ ÚČELY v souvislosti se závěrečnou diplomovou (adbornou) prací studentů škol

#### Vyplňuje žadatel:

Jméno a příjmení žadatele: Bc. Dominika Kalichová

Datum narození: 1.4.1999 Telefon: 773010499 E-mail: dominikakalichova@igmail.cz

Adresa trvalého bydliště: Hodslavice 87, 74271

Přesný název školy/fakulty: Univerzita Palackého v Olomouci, Fakulta zdravotnických věd

Obor studia: Intenzivní péče v porodní asistenci

Vyplňte, prosím, zodpovědně a úplně všechny údaje a otázky. **Správnou odpověď zakřížkujte!**

Forma studia:  prezenční  kombinovaná

Téma závěrečné práce: význam angiogenních markerů v diagnostice preeklampsie

#### Účel žádosti:

sběr dat/zjišťování informací pro zpracování diplomové/bakalářské práce

sběr dat/zjišťování informací pro zpracování seminární/odborné práce

sběr dat/zjišťování informací pro jiný účel (uveďte):

Vedoucí práce (jméno a příjmení vedoucího práce a název školy/instituce, ve které je zaměstnán)

Mgr. Sváčarová Kateřina – Univerzita Palackého v Olomouci, Fakulta zdravotnických věd

Žadatel je zaměstnancem/rodinným příslušníkem zaměstnance FN Brno:

ANO Pracoviště/Jméno zaměstnance FN Brno: GPK – Dominika Kalichová

NE

(informace slouží k posouzení žádosti v případě dotazníkové akce – bořit se pro zaměstnance FN Brno a rodinné příslušný)

#### Požadavek na (zaskrtněte):

V případě, že žadatel potřebuje získat informaci o počtech vyšetření/šetření u předem má snahu konkrétněho pracoviště, že tato data mu budou poskytnuta vedením tohoto pracoviště bez nutnosti jeho nahlížení do zdravotnické dokumentace pacientů, vyplní oddíl „Ostatní – statistická data“. Jinak vyplní oddíl „Nahlížení do zdr. dokumentace“.

Dotazníková akce  pro pacienty FN Brno  pro zaměstnance FN Brno

Počet respondentů, kteří budou vyplňovat dotazník: .....

Termín, kdy proběhne vyplnění dotazníků: od: ..... do: .....

Pracoviště, kde bude dotazníková akce probíhat: .....

K vyplnění žádosti je nutné doložit svou vašího dotazníku!

Nahlížení do zdravotnické dokumentace

Předpokládaný počet kusů zdravotnické dokumentace, do které bude žadatel nahlížet: .. 50-100 .....

Termín, ve kterém bude žadatel nahlížet do zdravotnické dokumentace: od září 2023 ..... do ... červen 2024 .....

Pracoviště, ze kterého/ktorých bude zdravotnická dokumentace pacientů: GPK Porodnice, Obilní ul. 11, Porodnice Jihlavská 20 .....

Přesná specifikace, co bude žadatel vyhledávat ve zdravotnické dokumentaci: Pacientky s diagnózou preeklampsie, průběh těhotenství, průběh porodu, výsledky diagnostických vyšetření .....

Ostatní

5-292/21/10

- kauzistika – počet: .....
- vedení rozhovoru s pacientem FN Brno – počet pacientů: ..... z kterého pracoviště: .....
- vedení rozhovoru se zaměstnancem FN Brno – počet zaměstnanců: ..... příslušní: .....
- z kterého pracoviště: .....

*K vyplnění žádosti je nutno doložit veškeré rozhovory (orientační otázky oddělení)*

- statistická data – informace o pečovateli např. zdravotnických výkonů, vyšetření, nižší agendy (např. porodnosti), příslušných
- jiné (specifikujte): .....

Za které období budou data zjišťována: .....

Kdy proběhne sběr dat žadatelem: od: ..... do: .....

Pracoviště, kde bude sběr dat probíhat: .....

Přesná specifikace co bude žadatel zjišťovat: .....

Budete FN Brno uvádět jako „zdroj dat“ ve své práci?  ANO  NE


**Poznání:** Žadatel bere na vědomí, získaná data mohou být použita pouze pro účel uvedený v této žádosti. Další publikování s úcty, bez souhlasu FN Brno pro jiný účel je považováno za neoprávněné.

Žadatel souhlasí se zpracováním jeho osobních údajů dle čl. 6 odst. 1 písm. e) GDPR pro účely evidování této žádosti. Závazek se zachovávat mlčenlivost o skutečnostech, o nichž se dozví v souvislosti s prováděním výzkumu a systémem udržování. V případě, že žadatel uvádí FN Brno jako „zdroj informací“, je jeho povinností předložit zprávu o výsledcích ke schválení vedoucími zaměstnanci v plné podřízenosti příslušného zdravotnického zařízení FN Brno, který žadatel o sběr dat poskytl informuje ve FN Brno povolit. Přezkouška výsledků s uvedením jména Fakultní nemocnice Brno je možná pouze s jeho souhlasem.

**Vyplněnou žádost odešlete do FN Brno:**

a) **elektronicky** (bez vašeho podpisu, který je nahrazen tím, že odesíláte žádost ze své e-mailové adresy) na adresu: [Baštařova.Jana@fnbrno.cz](mailto:Baštařova.Jana@fnbrno.cz)

b) nebo v **listinné formě** (s vaším podpisem na žádosti) na adresu:  
Fakultní nemocnice Brno  
Oddělení organizace řízení – Jana Baštařová, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Datum: 5.9.2023 ..... Podpis: 

**Vyplňuje a potvrzuje FN Brno: Oddělení organizace řízení:**  
Zaevidováno ra OOR dne: 11. 09. 2023 ..... pod číslem: 2020/143201/FN Brno - 2045

Vyjadření vedoucího zaměstnance příslušného útvaru, kde bude probíhat sběr dat/informací:

souhlasí/souhlas - útvar: **BPk - VROHNÍ SEBIRA** ..... 12. 09. 2023

Vedoucími zaměstnanci v plné podřízenosti příslušného náměstka FN Brno postoupeno dne: .....


Žadatel je zaměstnancem FN Brno od: 1. 9. 2022 ..... útvaru: **BPk** ..... na pozici: **PORODNÍ APARTENKA**

Žadatel je rodinným příslušníkem zaměstnance FN Brno: ..... útvaru: .....

V případě placené služby poplatky dle Ceníku FO viz [www.fnbrno.cz/Odborná veřejnost/](http://www.fnbrno.cz/Odborná_veřejnost/) informace pro studijní účely.

- souhlas žadatele s placenou službou
- nevouhlas žadatele s placenou službou, požadavek na stornování žádosti ze strany žadatele
- Způsob platby:  na pokladně FN Brno
- fakturou na účet FN Brno

Částka ..... připsána na účet FN Brno dne: .....

V Brně dne: 14. 09. 2023 .....  
Fakultní nemocnice Brno  
Jihlavská 20, 625 00 Brno  
  
referent/vedoucí OOR