

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav porodní asistence

Lenka Klemešová

Downův syndrom

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Soňa Šuláková

Olomouc 2020

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

Olomouc 15. června 2020

.....

podpis

Děkuji vedoucí mé bakalářské práce, MUDr. Soně Šulákové, za odborné vedení a za cenné rady, podněty a připomínky. Děkuji také všem ostatním za pomoc, kterou mi poskytli při tvorbě této práce, a celé své rodině za podporu během studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Downův syndrom

Název práce: Downův syndrom

Název práce v AJ: Morbus Down

Datum zadání: 2019-11-30

Datum odevzdání: 2020-6-15

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav porodní asistence

Autor práce: Klemešová, Lenka

Vedoucí práce: MUDr. Soňa Šuláková

Abstrakt v ČJ: Downův syndrom je nejčastější vrozená genetická anomálie. Přehledová bakalářská práce popisuje průběh vzniku a vývoje plodu s touto genetickou anomálií. S využitím odborných publikovaných poznatků, z relevantních periodik, knižních a internetových zdrojů, popisuje kompletní vývoj jedince. V čase od splynutí spermie s vajíčkem až do prvního roku života dítěte. Popisuje i možné zdravotní komplikace spojené s Downovým syndromem. Poznatky jsou dohledatelné v odborných databázích PubMed (MEDLINE), Medvik, EBSCO, Obgyn.

Abstrakt v AJ: Down syndrome is the most common congenital genetic anomaly. The bachelor's thesis describes the course of fetal formation and development with this genetic anomaly. Using professional published knowledge, from relevant periodicals, book and internet sources, he describes the complete development of the individual. In time from the merging of sperm with the egg to one year of his life. It also describe possible health complications associated with Down syndrome. The findings are traceable in professional databases PubMed (MEDLINE), Medvik, EBSCO, Obgyn.

Klíčová slova v ČJ: Downův syndrom, druhy Downova syndromu, trizomie 21, předporodní vyšetření, klinické projevy, péče, volná trizomie, translokace 21, mosaicismus,

Klíčová slova v AJ: Down syndrom, Down syndrome types, trisomy 21, prenatal screening, clinical manifestations, care, free trisomy 21, translocation trisomy 21, mosaic trisomy 21, chromosomal aberrations

Rozsah: 41 stran, 3 přílohy

Obsah

ÚVOD.....	7
1. POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE.....	9
2. TIPY DS	11
2.1. Volná trizomie	11
2.2. Translokace.....	12
2.3. Mozaicismus.....	13
3 OVLIVŇUJÍCÍ FAKTORY VZNIKU DS.....	13
4. VYŠETŘENÍ NA ZJIŠTĚNÍ DS	14
4.1 Prenatální vyšetření	15
4.1.1 Neinvazivní.....	16
4.1.2 Invazivní	19
4.2 Postnatální vyšetření.....	21
5. KLINICKÉ PROJEVY.....	22
5.1 Fyziologické rysy	23
5.2 Zdravotní stav	24
6. PŘEDČASNÉ UKONČENÍ TĚHOTENSTVÍ.....	30
7.1 Kojení	32
7.2 Shrnutí teoretických východisek, jejich význam a limitace dohledaných poznatků	33
ZÁVĚR.....	34
REFERENČNÍ SEZNAM	36
SEZNAM ZKRATEK	39
SEZNAM PŘÍLOH	40

ÚVOD

Downův syndrom je nejčastější chromozomální abnormalita u novorozenců a zároveň nejčastější příčina mentálního postižení. První komplexní popis Downova syndromu vystihl ve své knize britský lékař John Langdon Down v díle s názvem „*Observations on an Ethnic Classification of Idiots*“ již roku 1866 (Wajuihian, S. O., 2016, s. 1–2).

V 19. století se jednalo spíše o spekulace, co je příčinou vzniku Downova syndromu. Konkrétní způsob vzniku Downova syndromu objevil až roku 1959 Jerome Lejeune (Arumugam, A. et al., 2016, s. 569).

Tato anomálie se vyznačuje tím, že se buňky plodu vyvíjí s odlišným počtem chromozomů. Abnormalita vzniká na chromozomovém páru 21, který se pojí nesprávným způsobem a ovlivňuje tím vývoj plod jak po stránce fyzické, tak i duševní (Wajuihian, S. O., 2016, s. 1).

Výsledné projevy Downova syndromu se ale mohou u různých pacientů lišit v závislosti na rozsahu a způsobu poškození chromozomu. Pravděpodobnost výskytu Downova syndromu se pohybuje zhruba od 0,1 % do 0,15 % u živě narozených dětí (PLAIASU, V., 2017, s. 208).

Největší závislost na vzniku této abnormality má věk matky a familiární výskyt. Tato chromozomální abnormalita postihuje plod bez jakékoli spojitosti s rasovou, či geografickou závislostí (Wajuihian, S. O., 2016, s. 1–2).

Jediné, co výrazně ovlivňuje počet narozených dětí s touto genetickou anomálií, je možnost detekce vrozených vad v dané zemi a její legislativa v oblasti potratů. Downův syndrom je také spojen s vyšším rizikem vzniku kardiologických, endokrinologických, hematologických a respiračních onemocnění (Glivetic, T. et al., 2015, s. 2–3,5).

Díky velkému pokroku v medicíně jak v oblasti kardiologie, neonatologie či péči o nemocné se výrazně zvýšila doba přežití u lidí s Downovým syndromem, až na přibližně 60 let (Arumugam, A. et al., 2016, s. 569).

Cíl 1: Sumarizovat aktuální dohledatelné informace o způsobu vzniku Downovu syndromu.

Cíl 2: Zmapovat používané způsoby diagnostiky Downova syndromu.

Cíl 3: Zmapovat vývojové vady spojené s Downovým syndromem.

Vstupní literatura:

MAREŠOVÁ, Pavlína a Luděk FIALA. *Moderní postupy v gynekologii a porodnictví*. Druhé, přepracované a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta, 2018. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4852-1.

Selikowitz, Mark: *Downův syndrom*. Portál, Praha, 2005, ISBN: 80-7178-973-9

POLÁK, Petr, Jaroslav LOUCKÝ a Viktor TOMEK. *Prenatální diagnostika vrozených vývojových vad*. Praha: Maxdorf, [2017]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-499-9.

DORT, Jiří, Eva DORTOVÁ a Petr JEHLIČKA. *Neonatologie*. 3. vydání. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-3936-9.

Jarošová, Jana: *Lidský rozměr 21*. Ovečka, o.p.s., České Budějovice

PROCHÁZKA, Martin a Radovan PILKA. *Porodnictví: pro studenty všeobecného lékařství a porodní asistence*. 2. přepracované vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2018. ISBN 978-80-244-5322-4.

1. POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE

Vyhledávací kritéria:

klíčová slova v ČJ: Downův syndrom, druhy Downova syndromu, trizomie 21, předporodní vyšetření, klinické projevy, péče, volná trizomie, translokace, mozaicismus, chromozomální aberace

klíčová slova v AJ: Down syndrom, Down syndrome types, trisomy 21, prenatal screening, clinical manifestations, care, free trisomy 21, translocation trisomy 21, mosaic trisomy 21, chromosomal aberrations

jazyk: angličtina, čeština, slovenština

období: 2014–2020

Databáze: PubMed, Medvik, EBSCO, Obgyn

Celkem nalezeno 63 dokumentů. Z toho vyřazeno 48 dokumentů.

Vyřazující kritéria:

duplicitní dokumenty

dokumenty nespĺňující kritéria

dokumenty netýkající se cílů

kvalifikační práce

Sumarizace využitých databází a dohledaných dokumentů:

PubMed – 4

Medvik – 3

EBSCO – 7

Obgyn – 1

Sumarizace využitých periodik a dohledaných dokumentů:

African Vision & Eye Health – 1 dokument

PLoS ONE- 1 dokument

Maedica – a Journal of Clinical Medicine- 1 dokument

American Journal Of Medical Genetics- 2 dokumenty

Clinical Anatomy- 1 dokument

IMAJ- 1 dokument

Actual Gyn – 3 dokumenty

Ital J Pediatr- 1 dokument

Journal of Biomedical Science – 1 dokument

Care, Health & Developmen – 1 dokument

Biomedical Research– 1 dokument

Birth Defects Res A Clin Mol Teratol – 1 dokument

European Journal Of Obstetrics, Gynecology, And Reproductive Biology- 1 dokument

Český statistický úřad – 1 dokument

ÚZIS ČR – 1 dokument

Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 18 dokumentů.

Pro tvorbu bakalářské práce byly dále použity 4 odborné knihy. Celkem tedy bylo použito 22 podkladů.

2. TIPY DS

Rozlišujeme tři cytogenetické formy Downova syndromu (s karyotypem 47 XX, + 21 pro ženy a 47XY, + 21 pro muže), které dělíme podle způsobu vzniku této abnormality a to na tzv. volnou trizomii (trizomie 21), která je označována jako soubor tří chromozomů 21, v souboru všech chromozomů jedince. Dále na mozaiku, která je častou chybou mitotického dělení, díky kterému má část buněk normální složení chromozomu a část buněk s jedním nadbytečným chromozomem. Poslední udávaná forma Downova syndromu je translokace, která se vyznačuje připojením nadbytečného chromozomu na jiný nežli 21. chromozom (PLAIASU, V., 2017, s. 209).

Nositeli chromozomů jsou oocyty ženy a spermie muže. Každá z těchto pohlavních buněk nese 23 jednotlivých chromozomů. Aby po vzájemném spojení vytvořili zygotu se 46 chromozomy, konkrétně 22 homologních párů a jedním párem, který určuje pohlaví plodu. Řazení chromozomů je dle jejich velikosti od 1 do 22. Chyba zapříčiňující vznik Downova syndromu je nesprávná separace chromozomů. Abnormalita začíná již ve fázi migrace meiózy. Spermie nebo vajíčka, která jsou nesená, mají již v tu chvíli chybný počet a to 24 jednotlivých chromozomů, kvůli čemuž vznikají buňky s celkovým počtem 47 chromozomů, místo obvyklých 46 (Wajuihian, S. O., 2016, s. 2–3).

Pokud se v genomu jedince vyskytují tři chromozomy 21 místo klasických dvou hovoříme tedy o trizomii 21 (PLAIASU, V., 2017, s. 208). Tato chyba nejčastěji vzniká hned v první buňce, která se dále dělí. Tím zapříčiňuje, že všechny buňky embrya mají jistým způsobem abnormální počet chromozomů. Z toho vyplývá, že je odlišný i karyotyp jedince (Wajuihian, S. O., 2016, s. 3).

21. chromozom, na kterém vzniká tato genetická chyba nejčastěji, je nejmenším ze všech lidských chromozomů a obsahuje přes dvoustovku genů (PLAIASU, V., 2017, s. 208).

Výše popsaná genetická nehoda charakteristicky ovlivňuje vývoj plodu po stránce fyzické, intelektuální i zdravotní (Wajuihian, S. O., 2016, s. 1).

2.1. Volná trizomie

Volná trizomie, označována také jako trizomie 21. chromozomu, je nejběžnější typ Downova syndromu. Vyskytuje se asi v 95 % všech případů. Chyba je v neseném počtu chromozomů u spermie nebo vajíčka. Procesu, při kterém vznikne jeden nadbytečný chromozom 21, se také říká nondisjunkce. Nondisjunkci můžeme popsat tak, že chromozomy při vytváření oocyty nebo spermie se při buněčném dělení neoddělí. Z důvodu

chyby v zárodečném dělení, vznikají buňky s nadbytečným chromozomem 21 (Arumugam, A. et al., 2016, s. 568–569).

Označení 21 u trizomie znamená číslo chybného chromozomu nebo místo kde se připojil jeden chromozom navíc. Volná trizomie je způsobena přítomností tří chromozomů, místo klasických dvou, ve 21. chromozomovém páru. U zdravého jedince obsahuje, každá gameta haploidní počet chromozomů, to ale neplatí v případě trizomie (Wajuihian, S. O., 2016, s. 3).

Důvod proč chyba nastává častěji ve vajíčku, než ve spermii je ten, že ženy se již rodí s oocyty takřka vyvinutými, kdežto mužům se jejich pohlavní buňky začínají tvořit, až okolo 13 let života. Není se tedy čemu divit, že se procesem stárnutí v oocytech vyskytují chyby častěji než ve spermii (Selikowitz, M., 2011, s. 49–51).

2.2. Translokace

Často označována jako Robertsonova translokace. Tento druh Downova syndromu je méně častý, protože je důvodem pouze ve 2–4 % ze všech případů tohoto syndromu. Rozlišujeme dvě formy Robertsonovy translokace, a to jsou familiární a de novo forma. Rozdíl mezi těmito formami je v tom, že u familiární formy je nositelem translokace jeden z rodičů, který tak může přímo ovlivnit vývoj embrya. Naopak u formy de novo mají rodiče karyotyp bezchybný a chromozom vznikne spontánně v mateřské meióze. Proto se v takových případech doporučuje oběma rodičům podstoupit genetickou analýzu karyotypu. Pokud ani jeden z rodičů není nositelem translokace, jedná se o formu de novo, u které je při opakovaném těhotenství pravděpodobnost Downova syndromu stejná jako u běžného těhotenství (PLAIASU, V., 2017, s. 209,211).

Na tuto chromozomální abnormalitu jako jedinou nemá žádný vliv věk matky, ale karyotyp obou rodičů. U tzv. nositelů může nastat jev, který nazýváme vyvážená translokace. Tito lidé nemusí mít žádné zdravotní problémy, nebo ukazatele na tuto abnormalitu, avšak mají zvýšené riziko narození potomka s Downovým syndromem. Robertsonova translokace se také liší tím, že špatné zařazení chromozomů se děje mezi chromozomy 13,14,15,21 a 22. V případě, že dochází k chybné výměně mezi kterýmikoli jinými chromozomy, nazýváme tuto translokaci reciproční (Wajuihian, S. O., 2016, s. 3).

2.3. Mozaicismus

Nejméně běžným způsobem vzniku Downova syndromu je tzv. mozaika, která je zjištěna pouze u 1–2 % živě narozených novorozenců. K této abnormalitě dochází, až při chybném dělení buněk po splnutí vajíčka se spermií, takže stejně jako v případě volné trizomie 21 nemá na vznik vliv dědičnost ze strany rodičů (Wajuihian, S. O., 2016, s. 3).

Tento způsob se liší tak, že během dělení buněk se vytvoří dvě buněčné linie. První linie se pojí normálním běžným způsobem, ale ve druhé linii nastává abnormalita opět na chromozomu 21. Dochází k ní několika způsoby, buď pomocí anafázového zpoždění, nebo segregací homologických chromozomů (PLAIASU, V., 2017, s. 209).

Vývoj dále pokračuje tím způsobem, že některé buňky mají obvyklých 46 chromozomů a některé chybných 47 chromozomů. Procentuální poměr abnormálních buněk vůči těm normálním ve výsledku určuje míru projevu Downova syndromu ovlivňující dítě, jak po fyzické, tak i mentální stránce (Wajuihian, S. O., 2016, s. 3).

Většina dětí postižených mozaikovým typem Downova syndromu nemá proto tak nápadně viditelné obličejové a fyzické defekty, což je právě dáno zastoupením i normálních buněk s běžným počtem chromozomů (Selikowitz, M., 2011, s. 54).

3 OVLIVŇUJÍCÍ FAKTORY VZNIKU DS

Mezi nejvýznamnější rizikové faktory ovlivňující vznik Downova syndromu je výše věku matky dítěte. Což je samo o sobě důvodem ke zvýšené pozornosti a podnět k důkladnému prenatalnímu vyšetření na zjištění této abnormality (Zhao, W. et al., 2015, s. 2).

Nebezpečí vzniku těhotenství s trizomií roste v závislosti s věkem matky a to tak, že ženy ve věku 20 let mají nebezpečí vzniku jen 1:925, dále u těhotných ve věku 30 let je riziko spočteno na 1:885, načež se po 35. roku života riziko rapidně zvýší a to na 1:365. Ve 40 letech je pak nebezpečí vyčísleno již na 1:110 a po překročení 45 roku je dokonce šance na narození dítěte s Downovým syndromem 1:50 (Mürsel, K. et al., 2019, s. 109).

Genetická chyba se vyskytuje častěji ve starších buňkách, a tak je spojována s biologickým stárnutím vaječnicků. Až v 88 procentech případů Downova syndromu je zjištěna chyba v počtu chromozomů u vajíčka matky. Věk jako rizikový faktor pro vznik Downova syndromu platí hlavně pro nejčastější variantu Downova syndromu, kterou je volná trizomie 21. Až 80 % dětí s Downovým syndromem se sice rodí ženám ve věku do 35 let života, avšak tento ukazatel je nerelevantní, kvůli průměrně nižšímu věku rodiček. Jediným

relevantním ukazatelem zůstává tedy poměr počtu zdravě narozených dětí, vůči novorozencům s Downovým syndromem přiřazeném k věku matky.

Dalším faktorem je dědičnost, ta je ale příčinou této abnormality jen v méně než 5 % případů. Riziko vzniku Downova syndromu se ale zvyšuje v případě, že se ženě již někdy narodilo dítě s Downovým syndromem či jiným defektem a to přibližně o 1 % (Wajuihian, S. O., 2016, s. 2,4).

Významné procento vrozených vývojových vad vzniká bez jakékoliv objevené příčiny či varování. Jsou zde ale i faktory, u kterých je přece jen vyšší prevalence genetických vad. Těmi mohou být např. těhotné diabetičky, u těhotenství s více jak jedním plodem v děloze nebo u žen po opakovaných zamklých graviditách, nebo samovolném potracení (Polák, Loucký, Tomek, 2017, s. 17).

Cytogenetické a epidemiologické studie naznačují, že vznik Downova syndromu by mohly ovlivňovat i jiné faktory, jako je například užívání alkoholu, omamných látek, nebo léků, jako je například orální antikoncepce, hormonální léčba, nebo léky na plodnost, ale do jaké míry ovlivňují tyto látky vznik genetických anomálií, bohužel ještě nikdo neprokázal (Wajuihian, S. O., 2016, s. 4).

4. VYŠETŘENÍ NA ZJIŠTĚNÍ DS

Chromozomální nepravidelnosti se objevují, až u necelého procenta živě narozených dětí. Z tohoto množství dětí narozených s chromozomální abnormalitou se v největším počtu vyskytuje právě Downův syndrom. Chromozomální aneuploidie neboli nesprávný počet chromozomů má velký vliv na vlastnosti a znaky jedince.

Ve všech zemích s vyspělým zdravotnictvím se provádí screeningové testování na zjištění nejrůznějších onemocnění a chromozomálních abnormalit. Vyšetření se dělá u všech těhotných žen bez rozdílu věku, socioekonomické situace či předchozí genetické indikace (Krofta, L., 2017, s. 148).

Studie z roku 2016 uvádí, že trend živě narozených jedinců s Downovým syndromem klesá, zatímco počet prenatalně diagnostikovaných trizomií stoupá (Kurtovic-Kozaric, A., 2016, s. 80).

V prvním trimestru se testování provádí mezi 11–14 tt a zachytí velké množství vrozených vývojových vad. Screening druhého trimestru se ideálně koná v rozmezí 20–21 tt a je důležitý pro kontrolu správného vývoje miminka (Arumugam, A. et al., 2016, s. 569).

V případě nejasného výsledku screeningových testů je možné si vybrat spolehlivější metodu prenatalní diagnostiky. Jako je například CVS (biopsie choriových klků placenty) nebo aminocentéza. Tyto invazivní metody bývají velmi přesné, ale nesou s sebou až 1% riziko potratu, a proto se provádí jen v případě velkého podezření na aneuploidii (Ambreen, A. et al., 2015, s. 4).

Všechny prenatalní diagnostické metody je nutné provádět, pokud možno v nižších týdnech těhotenství. Výsledky by měly být sdělovány tak, aby bylo časově možné případné ukončení těhotenství. To lze v případě závažného postižení nebo vady plodu do 24.týdne (Krofta, L., 2017, s. 148).

I přes nespočetné množství prenatalních vyšetření je možné, že se bez varování prenatalních testů narodí novorozenec s Downovým syndromem. V tomto případě se v nejbližší době na základě podezření lékařů musí provést postnatální testování nejen k potvrzení diagnózy, ale i určení přesného typu Downova syndromu (PLAIASU, V., 2017, s. 209).

Podle výsledků studie, se nejvíce osob s Downovým syndromem diagnostikuje do jednoho roku věku. K postnatálnímu vyšetření se odebírá periferní krev, pomocí které se stanoví karyotyp jedince (Kurtovic-Kozaric, A., 2016, s. 80).

4.1 Prenatální vyšetření

V prenatalní diagnostice na přítomnost vrozených vývojových vad se využívají metody jak invazivní, tak i neinvazivní (Sysák, R. et al., 2014, s. 2).

Prenatální screeniny se neustále zdokonalují a také zavedení rutinního testování umožňuje ženám a jejich partnerům lépe se rozhodnout a připravit na narození dítěte s Downovým syndromem. Ve spoustě zemí Evropy se zvýšil počet interrupcí po předešlém pozitivním screeningu, což snížilo prevalenci dětí narozených s vývojovými vadami (Glivetic, T. et al., 2015, s. 5).

Na prenatalním testování se podílí spolupráce několika zdravotnických/medicinských oborů, jako jsou například klinická biochemie, genetika, ultrazvuková diagnostika, gynekologie porodnictví. Hlavním úkolem prenatalního vyšetření je zjistit genetické předpoklady k dědičně podmíněným onemocněním a také vyloučit, případně potvrdit vrozenou vývojovou vadu (Sysák, R. et al., 2014, s. 2).

Rychlost a čas hrají velkou roli nejen u prenatalního screeningu. Pokud by se přece jenom prokázala vrozená vývojová vada či jiná závažná abnormalita plodu, rodiče by pak

měli mít dostatek času na zvážení svého rozhodnutí. Zda podstoupí přerušení těhotenství či v něm budou pokračovat. Musí se tak připravovat na narození dítěte, které bude potřebovat daleko více péče než dítě zdravé (Krofta, L., 2017, s. 13).

4.1.1 Neinvazivní

Metody neinvazivního testování pro detekci vrozených vad, zejména Downova syndromu jsou stále více zdokonalovány. Jejich obliba roste u těhotných hlavně z důvodu jejich bezpečných a bezbolestných postupů. Například komplikací spojených s potratem jako u aminocentézy nebo choriocentézy se těhotné obávat vůbec nemusí. Existují, už i relativně přesné neinvazivní metody, které nenesou riziko potratu. Například mateřský serologický screening (MSS), který byl již překonán dokonalejším a přesnějším neinvazivním prenatalním screeningem – NIPS. Od roku 2011 je NIPS novou metodou diagnostiky, která vyniká svou přesností. Odebírá se vzorek mateřské plazmy, ze kterých získáme volné buněčné DNA. Tuto techniku diagnostiky můžeme využít již od 10.týdne (Higuchi E. C. et al., 2015, s. 375–376).

Tzv. prvotrimetriální screening se provádí od 11. týdne gravidity. Vyšetření je založeno na hodnotách biochemických markerů a ultrazvukovém měření.

V průběhu gestace se v mateřské krvi vyplavují biochemické látky a jejich odchylka od normálních hladin může znamenat embryonální postižení. V současné době se pracuje s celkem 6 biochemickými parametry (hCG-, AFP, PAPP-A, inhibin a a uE3) a 6 ultrazvukovými ukazateli a věkem matky. V prvním trimestru se u plodu pomocí UZ sleduje šíjové projasnění, nosní kůstka, temeno-kostrční délka (CRL), fronto-maxilo-faciální uhel, krevní průtoky a srdeční frekvence. Díky tomuto kombinovanému testování se zvýšila detekce Downova syndromu, až na 95 % s 5 % mírou falešné pozitivivity.

Další metodou k vyloučení Downova syndromu je screening prováděný ve druhém trimestru. Screening 2. trimestru je starší a podstatně dříve používaný než screening prvního trimestru. Časově je screening proveditelný od 15. do 22. týdne, ovšem optimální je testovat mezi 15.–16.týdnem. Tento interval je ideální v případě potvrzení závažné vady, protože rodiče mají dostatek času se rozhodnout, zda využijí možnosti umělého ukončení těhotenství do 24. týdne těhotenství (Polák, Loucký, Tomek, 2017, s. 37).

Ultrazvuk

Ultrazvukové vyšetření patří mezi základní a nejdůležitější metody neinvazivní prenatalní diagnostiky. Ultrazvuk však nemůžeme brát jako samostatnou metodu. V České republice platí od roku 2006 zákon o prenatalním screeningu anomálii a vrozených vývojových vad. Ten kromě biochemických markerů využívá také ultrazvukové měření plodu (Sysák, R. et al., 2014, s. 2).

Ultrazvukové vyšetření nemusí být bráno pouze jako vyhledávání odchylek plodu. Díky sonografickému vyšetření můžeme stanovovat stáří gestace, umístění a počet plodů/embryí, nebo určení polohy plodu při nejrůznějších operačních úkonech (Krofta, L., 2017, s. 14).

V současnosti se provádí 3 ultrazvuková vyšetření, a to v těchto obdobích:

- 11. až 14. týden těhotenství: největší senzitivita pro zachycení abnormalit a jiných nepravidelností
- 18. až 22. týden těhotenství: v tomto období je možné zaměřit se na jednotlivé fetální orgány a srdce a tím pádem i zachytit abnormality
- 30. až 32. týden těhotenství: kontrola placentární funkce, polohy plodu a některých defektů vznikajících v pozdějším období jako například hydrocefalie

(Polák, Loucký, Tomek, 2017, s. 27).

Sledované abnormality u Downova syndromu na UZ

Downův syndrom můžeme pomocí ultrazvuku odhalit sledováním těchto dysmorfii: velikost nosní kůstky, sledování prostoru v oblasti zátylku tzv. nuchální translucence (NT), srdeční abnormality (atrioventrikulární kanál či septum nebo hypoplazie levého srdce), neprůchodností duodena, často zkrácená kost pažní a stehenní, menší boltce ucha, dilatace ledvinových pánviček, velký jazyk, odchylný průběh podklíčkové arterie oproti zdravému plodu, hydrocephalus nebo hyperechogenita kliček střeva (Polák, Loucký, Tomek, 2017, s. 240).

- Nuchální translucence neboli šíjové projasnění znamená větší množství nahromaděné tekutiny v oblasti záhlaví plodu. U plodu bez chromozomálních odchylek se NT zvětšuje v závislosti na CRL (Krofta, L., 2017, s. 253–255).

V prvním trimestru je šíjové projasnění nejběžnějším ukazatelem Downova syndromu. V 70 % dokáže tento parametr odhalit trizomii, a to i bez použití biochemických markerů. Pokud je $NT \geq 3$ mm je považována za patologii.

- Hydrocephalus rozšíření laterální komory o více než 12 mm.

- Pyelektázie dilatace ledvinové pánvičky v přední části ≥ 3 mm.
- Nosní kůstka a její hypoplazie nebo úplná absence nosní kůstky není spolehlivým ukazatelem, a proto se bere jen jako jeden z markerů do celkových výsledků kombinovaných testů (Bronshtein, E. et al., 2017, s.8–10).

Nosní kost je poměrně nově měřený parametr. Studie, která proběhla v roce 2001, dokazuje, že velikost nosní kosti závisí i na rase (Krofta, L., 2017, s. 272).

Vyšetření z mateřské krve

Extracelulární mateřská DNA

Genetické vyšetření plodu z mateřské krve bylo předmětem zkoumání mnoha let. Až ve 21. století se začala používat metoda fetální extracelulární DNA (cffDNA) (Polák, Loucký, Tomek, 2017, s. 254).

V mateřském krevním řečišti jsou fragmenty volné fetální DNA prokazatelné asi od 4. týdne gravidity. Obsah extracelulární DNA plodu v poměru k volné mateřské DNA je v průměru okolo 10 %. Nevýhodou je skutečnost, že fetální DNA plodu je v mateřském oběhu přítomna asi jen 24 hodin. Za zajímavost se bere skutečnost, že po porodu zůstávají v krevním oběhu matky fetální buňky, které jsou zde dalších až 27 let zastoupeny. Jejich množství je ale v daleko menším množství než v DNA plodu. Z tohoto důvodu nemůžeme využít neinvazivního vyšetření fetálních buněk v případě dalšího těhotenství, protože nelze rozlišit, z kterého těhotenství tyto abnormální buňky pochází.

Před vyšetřením cff-DNA by měly těhotné ženy nejdříve absolvovat genetickou konzultaci. Zde jsou lékařem informovány, že detekce volných fragmentů DNA není schopna zachytit všechny chromozomální a genetické abnormality. V případě výsledku zvýšeného rizika by těhotná měla zvážit invazivní metodu prenatalní diagnostiky (Sysák, R. et al., 2014, s. 2–3).

Metoda neinvazivní prenatalní testování (NIPT)

Jedná se o velmi citlivý prenatalní screening, který můžeme brát jako kompromis mezi bezpečností pro plod a přesností výsledků. Velkou výhodou je jeho přesnost blížíící se k hodnotám invazivního testování. Metoda je finančně dosti nákladná, proto může být pro spoustu těhotných žen neakceptovatelná (Bronshtein, E. et al., 2017, s. 11).

Od 10. týdne těhotenství lze odebrat vzorek mateřské plazmy na analýzu extrahovaného bezbuněčného screeningu fetální DNA (PLAIASU, V., 2017, s. 209).

V krevním vzorku se izoluje volná extracelulární DNA plodu a získaný vzorek se následně vyšetří na nejobvyklejší aberace jako je trizomie 21. chromozomu (Higuchi, E. C. et al., 2015, s. 376).

Přesnost NIPT lze považovat za téměř 100%, ale i přes tuto hodnotu přesnosti by měla těhotná v případě positivity podstoupit jinou z metod prenatalní diagnostiky. Falešná pozitivita se blíží hodnotám invazivního testování (Polák, Loucký, Tomek, 2017, s. 260–261).

Stále však musíme brát v potaz skutečnost, že testovaná DNA nepochází z plodu, nýbrž z placenty. A tedy nemusí být zcela totožná dopadem mozaicismu placenty (Putzová, M. at al., 2017, s. 12).

Falešnou pozitivitu způsobuje ještě tumor, nebo syndrom mizejícího dvojčete. Také by se mělo pamatovat na to, že NIPT vylučuje jen některé genetické vady a tím pádem není schopen vyloučit jiná onemocnění. Pokud je s pomocí NIPT určeno pohlaví nenarozeného dítěte, z morálních důvodů mělo by být sděleno rodičům, až po ukončení 12. týdne těhotenství (Polák, Loucký, Tomek, 2017, s. 264).

Mezinárodní společnost prenatalní diagnostiky doporučuje, aby metoda testování NIPT byla nabízena všem těhotným bez výjimky, a to i ženám bez rizika narození dítěte s vrozenou vadou (Higuchi, E. C. at al., 2015, s. 376).

Pokud se někdy stane metoda NIPT v nadcházejících letech normou prenatalního testování, bude se jednat o velký pokrok. Metoda NIPT však nemůže nikdy kompenzovat výhody ultrazvukového screeningu v prvním a druhém trimestru, nýbrž by toto testování dokonale doplnila (Putzová, M. at al., 2017, s. 12).

Díky studii bylo zjištěno, že pokud by se toto relativně přesné prenatalní testování dostalo do rutinní diagnostiky, mohlo by to mít negativní dopad. Mohl by se změnit postoj a pohled veřejnosti vůči osobám s Downův syndrom, nebo lidem s jinými vývojovými vadami. Další obavou, proč se NIPT nestane součástí pravidelného testování je negativní vyjádření obhájců zdravotního postižení a bioetiků (Higuchi, E. C. at al., 2015, s. 382).

4.1.2 Invazivní

Invazivní metody prenatalní diagnostiky jsou nabízeny ženám hlavně na základě nějakého podezření, například na chromozomální aberaci či geneticky podmíněnou chorobu. Tato vyšetření jsou spojena s jistým rizikem ztráty těhotenství. Udává se riziko potratu 0,5-1 %. Mezi další nevýhody patří finanční nákladnost těchto metod. Pro nastávající maminky bývají invazivní vyšetření velkou psychickou zátěží a mimo to jsou také dosti nepříjemné.

Z tohoto důvodu je snahou dnešní doby vytvořit co nejpřesnější screeningové vyšetření. Jednou ze zajímavostí ohledně invazivního testování je, že v mnoha státech světa je zakázáno z etických důvodů sdělovat pohlaví plodu, jelikož by mohlo ovlivnit rozhodnutí rodičů o ukončení těhotenství (Sysák, R. et al., 2014, s. 2).

Amniocentéza

Nejpoužívanější metoda invazivní prenatalní diagnostiky je odběr plodové vody neboli amniocentéza. Odběr plodové vody podstupují nastávající matky nejčastěji po vyslovení podezření genetika na možnou chromozomální odchylku nebo na vlastní přání (Sysák, R. et al., 2014, s. 2).

Amniocentéza se provádí v rozmezí mezi 15. až 22. týdnem těhotenství za účelem podrobného genetického vyšetření plodu. Celý výkon se provádí ambulantně pod ultrazvukovou kontrolou, aby nedošlo k poranění plodu. Tenká sterilní jehla o délce (9–12 cm) se zavádí přes stěnu břišní, kterou se pomocí punktování odebere 10–20 ml plodové vody. Odebraný materiál se odesílá na cytogenetickou nebo molekulární analýzu DNA. Žena je poučena porodní asistentkou o riziku potratu, které je u tohoto způsobu diagnostiky cca 0,5–1 % a také o tom, že by se měla minimálně 14 dnů vyhnout tělesné zátěži a odpočívat. Pokud je těhotná Rh negativní, podává se jí před odchodem ze zdravotnického zařízení anti-D (Polák, Loucký, Tomek, 2017, s. 251).

Kordocentéza

Odběr fetální pupečnickové krve se provádí za účelem vyloučení vad plodu, jako je právě Downův syndrom. Nejlepší doba pro odběr z pupečnickové vény je po 20. týdnu gravidity. Po tomto týdnu mají vény pupečnicku již dostatečnou šířku pro odběr. Punkce se vykonává přes stěnu břišní, co nejbližší vstupu pupečnicku do placenty pod kontrolou sonografisty. Odebírá se 2–4 ml fetální krve. Riziko intrauterinního úmrtí plodu po kordocentéze činí 1–2 %. Před výkonem je velmi důležité, těhotnou poučit o dvou týdním klidu bez fyzické zátěže (Polák, Loucký, Tomek, 2017, s. 251).

Odběr choriových klků

Odběr choriových klků (CVS) se ve většině případů provádí po pozitivních výsledcích screeningu a následné genetické konzultaci, nebo na vlastní žádost těhotné ženy. Výhodou CVS je, že jí lze provádět dříve než amniocentézu.

CVS se řadí mezi punkční metody, při níž získáváme cenný materiál pro genetické vyšetření nenarozeného dítěte. Metoda se provádí v období mezi 11. až 14. týdnem těhotenství. V tomto časovém rozmezí je chorion (vnější obal embrya) zřetelně rozdělený na tzv. „chorion leave“ a „chorion frondosum“ a není zde ještě mnoho plodové vody, která by výkon komplikovala. Zákrok se provádí tenkou sterilní jehlou pod ultrazvukovou kontrolou. Výkon je možné provádět buď skrz děložní hrdlo nebo přes stěnu břišní, který je pro CVS typičtější (Polák, Loucký, Tomek, 2017, s. 247–249).

Získané vzorky se dají vyhodnotit těmito způsoby:

- Cytogenetická analýza
- Metoda QF-PCR při níž známe výsledek již do 24 hodin po provedení výkonu.
(v dnešní době se jedná o nejpoužívanější metodu)
- Metoda FISH u které známe výsledek do 5 dnů od odběru (málo používaná metoda)
(Sysák, R. et al., 2014, s. 2).

Před výkonem by žena měla být vždy řádně informována o riziku potratu. Potratovost po tomto výkonu je 0,5–1 %. Je tu i riziko neúspěšné punkce či maternální kontaminace, které je velmi nízké, přesto by těhotné mělo být sděleno. Samotný zákrok se provádí ambulantně. Po následné ultrazvukové kontrole životaschopnosti plodu a poučení gynekologem či porodní asistentkou, je žena propuštěna domů. Měla by absolvovat minimálně dvoutýdenní klidový režim. (Polák, Loucký, Tomek, 2017, s. 247).

4.2 Postnatální vyšetření

Postnatální testování se provádí u každého jedince s podezřením na Downův syndrom. Prvním podmětem k vyšetření karyotypu dítěte bývá přítomnost některých z typických rysů pro Downův syndrom. Malému pacientovi se odebere periferní krev, ze které se stanoví karyotyp (PLAIASU, V., 2017, s. 208).

Analýza karyotypu pomocí cytogenetického vyšetření se standardně provádí u všech jedinců podezřelých na některou z aneuploidií (Ambreen, A. et al., 2015, s. 4).

Cytogenetické vyšetření zjišťuje vlastnosti a struktury chromozomů. Sleduje chování chromozomů při dělení somatických a zárodečných buněk a v neposlední řadě fenotyp a chromozomální odlišnosti jedince (Pandey, P. et al., 2018, s. 3557).

Každý typ Downova syndromu s sebou nese jiné predispozice k nemocem. Cytogenetické vyšetření je nejen důležité pro stanovení diagnózy „Downův syndrom“, ale i

pro zjištění jeho typu, dědičnosti a procentuální vyčíslení předpokladu narození dalšího potomka s Downovým syndromem (Zhao, W. et al., 2015, s. 2).

V současné době se používají dvě formy cytogenetického vyšetření. Jednou metodou je metoda FISH, která umožňuje detekovat chromozomální odlišnost pomocí malých segmentů DNA v tkáních.

Běžně používané je vyšetření karyotypu. Principem této metody je působení trypsinu, kdy dochází k částečné degradaci proteinových složek u odebraného materiálu a následné barvení Giemsovým barvivem. (Pandey, P. et al., 2018, s. 3557).

5. KLINICKÉ PROJEVY

Downův syndrom je charakteristický nejrůznějším množstvím klinických nepravidelností i nezaměnitelných rysů týkajících se kardiovaskulárního, dýchacího, hematologického, endokrinního, muskuloskeletálního, gastrointestinálního, renálního, smyslového, neurologického i pohlavního systému (Arumugam, A. et al., 2016, s. 570,574).

Všechny tyto anatomické, fyziologické i biochemické jedinečnosti vyplývají z DS vyvolaného nondisjunkcí, translokací nebo mozaikou. Jednotlivé hendikepy jsou navzájem propojeny a úzce spolu souvisí. Například mentální postižení výrazně ovlivňuje řeč, uchovávání vjemů, projevování se ve společnosti i schopnost se učit novým věcem. Endokrinní hypofunkce či naopak hyperfunkce může mít za následek obezitu, diabetes, omezení plodnosti nebo dokáže zřetelně ovlivnit růst. I horší imunitní obrana má u Downova syndromu vliv na spoustu onemocnění například: vypadávání vlasů, vitiligo, zánětlivé choroby kloubů, i nespecifické záněty střev (Wajuihian, S. O., 2016, s. 3,5).

Každý jedinec trpící Downovým syndromem se značně odlišuje nejen svým nezaměnitelným vzhledem, ale i povahovými vlastnostmi a vlohami. I dítě s Downovým syndromem je jedinečné a nedá se přesně popsat to, jak se takové dítě chová a jak vypadá. Některé děti s Downovým syndromem jsou klidné jiné naopak nezvladatelné. Vývojové etapy postupují vůči zdravým dětem pomaleji, proto často jejich chování neodpovídá jejich stáří (Selikowitz, M., 2011, s. 105).

V důsledku zdravotních komplikací, které vznikají u osob s Downovým syndromem je těmto osobám poskytována nejlepší možná péče, jak ze strany zdravotníků, tak i odborníků přes sociální sféru. Cílem je co možná nejvíce zmírnit projevy Downova syndromu a tím i zlepšit kvalitu jejich života. (Mürsel, K. et al., 2019, s. 113).

5.1 Fyziologické rysy

Vzhled jedinců postižených Downovým syndromem je charakteristický. Downův syndrom je typický až 120. rysy. Přesto neexistuje jediný symptom objevující se u každého z postižených. Již v době hospitalizace dítěte po narození, můžeme pozorovat některé s určujícími rysy. Děti nejsou zcela podobny na své rodiče ani jiné předky, nýbrž jsou podobny samy sobě. S rodiči a sourozenci se shodují možná jen v barvě očí a vlasů. (Selikowitz, M., 2011, s. 39, 40).

Kraniofaciální abnormality jsou pro Downův syndrom velmi obvyklé. Menší hlava, která je až neobvykle kulatá a v zadní části lehce zploštělá. Toto zploštění na dorzální straně hlavy je patrné hlavně při pohledu z boku. Obličej bývá kulatý a při pohledu z profilu je tvář plochá s neobvykle malou bradičkou. Oči jsou mandlovitého tvaru. Tento tvar je způsoben epikantem, což je záhyb z kůže horního víčka. Ten překrývá vnitřní koutek oka (Wajuihian, S. O., 2016, s. 2, 5).

Vnitřní koutky očí jsou vzdálenější od sebe, nežli je to typické u zdravých jedinců, tzv. hypertelorismus. Podle studie se vyskytuje tato fyzická abnormalita, až u 84 % osob s Downovým syndromem (Arumugam, A. et al., 2016, s. 571).

Na duhovkách se u některých novorozenců vyskytují žluto-bílé tečkovité skvrny tzv. Brushfieldovy skvrny, ty mohou s rostoucím věkem vymizet. Ústa bývají menší, velmi často pootvřená s vyčnívajícím mohutným jazykem, který se nevejde do dutiny ústní. Nos má též odlišný vzhled, je plochý a krátký, zato čelo je na poměr velikosti hlavy nepřiměřeně vysoké. Uši jsou malé a nízko posazené. Hlava nasedá na mohutný krátký krk, na kterém je jakoby přebytek kůže, ten je označován jako nuchální řasa. Dolní i horní končetiny jsou kratší oproti zdravým osobám a na dlaních mají pouze jeden příčný záhyb, oproti klasickým dvěma. Záhyb se nese přes celou dlaň tzv. opičí rýha. Prsty na ruce i nohou jsou výrazně kratší a silnější tzv. brachydaktylie (Wajuihian, S. O., 2016, s. 5).

Malíček na ruce může být nakloněný směrem k prsteníku. Výjimkou není ani přítomnost jednoho malíkového kloubu na ruce místo klasických dvou. Ke zvláštnostem patří i otisky prstů. Otisky prstů dříve sloužily jako jeden z prostředků k odhalení syndromu. V důsledku špatného svalového tonu bývají u dětí s Downovým syndromem často vidána plochá chodidla. Také mezi palcem a ukazovákem na chodidlech je výrazně větší volný prostor (Selikowitz, M., 2011, s. 40,43).

Deficit kolagenu, špatný svalový tonus, laxní vazy to vše má vliv na držení těla. Acetabulární dysplazie se vyskytuje u necelých 10 % osob s Downovým syndromem (Arumugam, A. et al., 2016, s. 573).

Novorozenci při narození trpí nejen špatným svalovým tonem, ale průměrně i nižší porodní hmotností. Z důvodu velké hybnosti kloubů a nižšího svalového tonu vypadají děti s Downovým syndromem jako „gumové panenky“. Během růstu se svalový tonus vlivem rehabilitací může upravit. Tyto potíže by se měly postupně upravovat do 10. roku věku dítěte (Selikowitz, M., 2011, s. 41–43, 87). Kůže celého těla je sušší, může svědit, praskat nebo se loupat (Wajuihian, S. O., 2016, s. 5).

V dospělém věku je postava mohutnější, ale nižší vzrůstem. U mužů se konečná výška pohybuje jen mezi 145–168 cm a u žen je to ještě méně a to 132–155 cm. (Selikowitz, M., 2011, s. 41–43, 87).

5.2 Zdravotní stav

Osoby postiženy Downovým syndromem trpí často velkým množstvím chorob. Hlavním důvodem, proč jsou lidé s Downovým syndromem více predisponováni k nemocem jsou anatomické, fyziologické a biochemické odlišnosti těchto pacientů (Wajuihian, S. O., 2016, s. 3).

Zdravotní stav dle výzkumu závisí na mnoha faktorech. Mezi kterými je typ trizomie, rasa, životní styl a péče poskytovaná v dané zemi (Zhao, W. et al., 2015, s. 2).

V současné době, díky vyspělé medicíně a včasnému odhalení přidružených chorob mají tito lidé lepší vyhlídky na delší a kvalitnější život. Ve vyspělých zemích se dožití jedinců s Downovým syndromem pohybuje, až okolo 55let (Ambreen, A. et al., 2015, s. 1).

Nejčastějšími zdravotními problémy vedoucí k hospitalizaci pacienta jsou respirační problémy, které jsou infekčního původu z důvodů horší imunitní obrany (Arumugam, A. et al., 2016, s. 570).

Mozek

Již pouhým pohledem na dítě s Downovým syndromem můžeme pozorovat výrazně menší hlavu. Mozek má až o 20 % menší objem než u zdravého jedince. Velikostně menší jsou i týlní, čelní a spánkové laloky dále pak mozkový kmen, mozeček, kalózní tělo nebo hippocampus. Tyto morfologické změny s sebou nesou specifické problémy. Následkem menšího mozečku u osob s Downovým syndromem je špatná artikulace, motorické

koordinace pohybů, horší svalový tonus a samozřejmě snížená inteligence. Proporcionálně menší kalózní tělo odpovídá za menší kapacitu paměti a problémy s vyjadřováním (Wajuihian, S. O., 2016, s. 3).

Průměrná hodnota inteligence zdravého člověka netrpícím žádným syndromem se pohybuje v rozmezí mezi 90–109 IQ. Za nadprůměrné IQ můžeme brát hodnoty mezi 110–130. Inteligenční kvocient mezi 89–80 považujeme za podprůměrný dále pak rozmezí 80–70 je uváděno jako hranice mezi normálem a mentální retardací (Selikowitz, M., 2011, s. 123–125).

Intelligenční kvocient se u jedinců s Downovým syndromem často pohybuje okolo 35–70, ale i přesto se najdou osoby u kterých je IQ o něco vyšší. Inteligence jako taková nemusí mít vliv na sociální chování a dovednosti. Tyto vlastnosti bývají u osob s Downovým syndromem na pokročilejší úrovni (Mürsel, K. at al., 2019, s. 109, 112).

Po 50. roku života se zvyšuje pravděpodobnost demence. Ta se vyskytuje, až u 70 % jedinců s Downovým syndromem (Ambreen, A. et al., 2015, s. 2).

Demence a zapomínání může být jedním z mnoha příznaků Alzheimerovy choroby, při níž dochází k patologickým změnám na mozku. Ačkoliv přesný důvod vzniku Alzheimerovy choroby není znám, je pravděpodobné, že nemoc vzniká v závislosti na více faktorech. Predispozice k nemoci jsou různé, od genetické faktorů, přes životní prostředí až ke zdvojení chromozomu 21. Na 21. chromozomu se vyskytuje gen zvyšující náchylnost k Alzheimerově nemoci. To je důvodem proč lidé s trizomií častěji trpí Alzheimerovou chorobou (Selikowitz, M., 2011, s. 175).

Psychiatrické poruchy též nejsou žádnou výjimkou. Vyskytují se ve všech věkových skupinách. Prevalence výskytu se pohybuje mezi 22–38 %. Důvodem je spousta predisponujících faktorů jako například: dysfunkce serotoninu, hypotyreóza nebo metabolický syndrom. Děti často trpí širokým spektrem fobií. U adolescentů jsou ve vysoké míře hlášeny psychózy a deprese. Dále se mohou vyskytovat problémy se spánkem, poruchy příjmu potravy (např. anorexie), obsedantně kompulzivní poruchy, sexuální deviace a jiné psychopatologie (Arumugam, A. et al., 2016, s. 574).

Srdce

Výskyt vrozených srdečních vad u dětí s Downovým syndromem se pohybuje kolem 40 až 50 %. U těchto dětí se vyskytují nejčastěji kardiální poruchy, jako jsou atrioventrikulární

defekty tzv. defekt endokraniálního polštáře 45 %, ventrikulární septální defekty 35 %, nebo méně často pak Fallotova tetralogie a otevřená Botallova dučej.

Častou potíží ventrikulárního septálního defektu u osob s Downovým syndromem je arteriální plicní hypertenze, která může vést až ke kardiogennímu šoku. V nejhorším případě i smrti. Plicní hypertenze vzniká díky komorovému septu (Arumugam, A. et al., 2016, s. 571).

Skrze nepoměr mezi vstupem a výstupem levé komory se dostává částečné množství krve z komory levé do komory pravé, což způsobí její přetížení a následnou plicní hypertenzi (Ambreen, A. et al., 2015, s. 3).

Podle studie je větší incidence vrozených srdečních ve vyšších nadmořských výškách. To je následek nižší koncentrace kyslíku ve vzduchu. Během nízkého stupně gravidity se vlivem nedostatku kyslíku samovolně uzavírá komorové septum. Z tohoto důvodu je v zemích s vysokou nadmořskou výškou více vrozených srdečních vad (Arumugam, A. et al., 2016, s. 571).

Tvorba sept začíná od 4. týdne života embrya v děloze. Dle výzkumu Downův syndrom sám o sobě srdeční vadu nezpůsobí. K riziku vzniku srdeční vady může přispět ve spojení s vlivem prostředí či další genetickou variací (PLAIASU, V., 2017, s. 211–212).

Již v děloze je možné odhalit vrozenou srdeční vadu. V České republice těhotné ženy podstupují screeningové vyšetření srdce plodu, které je prováděno gynekologem. Po zjištění chromozomální vady je těhotná odeslána na prenatalní vyšetření u dětského kardiologa (Tomek, V. et al., 2014, s. 69).

Pokud se závažná srdeční vada diagnostikuje ještě v děloze matky, většinou se řeší do prvních 6 měsíců od porodu chirurgickou korekcí. Operací v nízkém věku můžeme zabránit závažným život ohrožujícím komplikacím (Arumugam, A. et al., 2016, s. 571).

Oči

Typické pro tento syndrom je mandlovitý vzhled očí, tudíž mírné zešíkmení, které způsobuje epikantická kožní řasa překrývající vnitřní koutky oka. (Wajuihian, S. O., 2016, s. 5).

Často se vyskytují problémy s viděním. Refrakční vady oka se objevují, až u 50 % osob s Downovým syndromem. Asi v 15 % můžeme diagnostikovat kataraktu – šedý zakal oční čočky (Arumugam, A. et al., 2016, s. 572).

Počínající katarakta se léčí konzervativně, pokročilé formy vyžadují operační řešení (Selikowitz, M., 2011, s. 87).

Strabismus, tzv. šilhání či sbíhavost očí k vnitřnímu koutku, obstrukce nasolakrimálního kanálu, nekontrolovatelné kmitavé pohyby očí, tupozrakost, pokles víčka překážející vidění, vzácně i krvácení ze sítnice jsou další potíže lidí s Downovým syndromem. Velmi důležitá je včasná diagnostika a léčba očního postižení, nejlépe v dětském věku. U dětí s Downovým syndromem se již ve věku 3 let provádí oftalmologické vyšetření, které zahrnuje prohlídku oftalmoskopem, ortoptické vyšetření a cykloplegickou refrakci. Pokud to stav očí vyžaduje, dítě dochází na pravidelné kontroly (Arumugam, A. et al., 2016, s. 572).

Zaživací a vylučovací trakt

Problémy s trávením potravy se u dětí s DS vyskytují dle studie 33x častěji, oproti zdravé populaci. (Ambreen, A. et al., 2015, s. 3).

Studie dokazují, že neexistuje žádná spojitost mezi pohlavím novorozence, věkem matky a gastrointestinálními problémy pacienta s Downovým syndromem. Mezi časté potíže patří duodenální stenóza/atrézie, kterou trpí 3,9 % jedinců s Downovým syndromem (Arumugam, A. et al., 2016, s. 572).

Velmi často se duodenální atrezie odhalí již u malých dětí, mnohdy v kojeneckém věku. Projevuje se častým zvracením, které může zapříčinit dehydrataci a elektrolytovou nerovnováhu kojence. Dalším střevním onemocněním vyskytující se častěji u Downovým syndromem je Hirschsprungova choroba (Ambreen, A. et al., 2015, s. 3–4).

Hirschsprungova choroba se objevuje u 0,8 % osob s Downovým syndromem (Arumugam, A. et al., 2016, s. 572).

Toto onemocnění je typické nepřítomností myenterických gangliových buněk v místě esovité kličky tlustého střeva. Absence myenterických gangliových buněk má za příčinu nevytváření peristaltických vln. Ty mají posouvat natrávenou potravu směrem k anu. Projevem onemocnění může být nafouklé břicho, zvracení či enterokolitida. Je nutná okamžitá chirurgická léčba, vytvoření tzv. vývodu (Selikowitz, M., 2011, s. 94).

Častým zaživacím problémem bývá i celiakie, tedy nesnášenlivost lepku (glutenu). Vyskytuje se u 5 % pacientů s Downovým syndromem. Celiakie má různé projevy, nejčastější známkou průjem a zvracení (65 % případů). Častá je i asymptomatická forma a v 11 % případů se objevují zvláštní symptomy jako třeba anémie. U dětí s Downovým syndromem se doporučuje průběžně provádět screening na včasné zjištění celiakie, aby se předešlo

navazujícím problémům. Těmi mohou být chudokrevnost nebo podvýživa (Arumugam, A. et al., 2016, s. 572).

U osob s Downovým syndromem by se měla věnovat velká pozornost na složení stravy, která by měla obsahovat velké množství luštěnin a vlákniny. Strava bohatá na vlákninu může pozitivně ovlivnit zácpu, kterou tito lidé často trpí. Nejen špatné stravování může vést k problémům s defekací. Špatná funkce břišních svalů má také velký vliv na vyprazdňování (Selikowitz, M., 2011, s. 95).

Vrozené vývojové vady (VVV) cest močových a ledvin patří aktuálně k nejčastějším anomáliím u dětí. Ultrazvukové postnatální vyšetření pak odhalí přesný typ postižení. Lékaři se zaměřují na velikost ledvinové pánvičky, velikost močové trubice a jak moc je redukován parenchym ledviny. Ke stanovení diagnózy a vyšetření funkčnosti ledvin slouží podrobnější urodynamická prohlídka v prvních 6 týdnech věku dítěte (Dort, J. et al., 2018, s. 93).

U Downova syndromu se uvádí prevalence výskytu malformace ledvin a močových cest 3,2 %. Obecně je u Downova syndromu vyšší riziko renální ageneze, hypoplazie ledviny, cystické dysplastické ledviny, obstrukce přední strany močové trubice, glomerulární mikrocysty či hydronefrozy. Méně se vyskytuje dystopická ledvina nebo obstrukce uretropolvicové funkce. Dalším urologickým problémem může být neurogenní nebo non-neurogenní dysfunkce močového měchýře. Urologické anomálie je vhodné řešit co nejdříve. Lehčí vady můžeme léčit konzervativně, těžší dle potřeby i chirurgicky (Arumugam, A. et al., 2016, s. 572).

Poruchy cest dýchacích

Děti s Downovým syndromem trpí rozmanitými respiračními problémy. A to nejen v důsledku odlišné stavby horních cest dýchacích, zúžených cest dýchacích, zvětšených nosních a krčních mandlí. Velký jazyk, zúžení nosohltanu, laryngomalácie, tracheální stenóza. To vše může způsobit obstrukci v dýchacích cestách. Osoby s Downovým syndromem často postihuje rýma, kašel, angína, astma bronchiale, nebo alergické potíže. Výjimkou nejsou ani infekce horních a dolních cest dýchacích jako je pneumonie, sinusitida, bronchiolitida. Dopadem špatné nervové koordinace a dystonie ústních svalů bývá u dětí častá spánková apnoe a aspirace. Ta se vyskytuje, až u 50 % jedinců s Downovým syndromem (Arumugam, A. et al., 2016, s. 570–571).

Porodní asistentka, by rodiče měla edukovat o využití apnoe podložky k monitoraci apnoických pauz dítěte. Novorozenci s Downovým syndromem častěji potřebují respirační

podporu kyslíkem, a to až v 13 % případů. Asi u 11 % novorozeneých dětí s Downovým syndromem je oxygenoterapie potřeba i po příchodu z neonatologické jednotky do domácího prostředí (Mann, J. P. et al., 2016, s. 471–471).

Štítná žláza

Štítná žláza je endokrinní orgán laločnatého tvaru, který se nachází na přední straně krku a produkuje hormon tyroxin (Selikowitz, M., 2011, s. 91).

Špatná funkce štítné žlázy se daleko častěji vyskytuje u osob s Downovým syndromem. Prevalence se pohybuje od 3 % až do 54 % a velmi se liší v závislosti na věku a pohlaví. Daleko častěji je porucha štítné žlázy objevuje u ženského pohlaví. Dle studie se u novorozenců s Downovým syndromem snížená funkce štítné žlázy vyskytuje 28krát častěji než u zdravých jedinců. Ve věku 10 let života se incidence onemocnění štítné žlázy zvýšila na 49 % z původních 30 %, které byly zjištěny hned po narození.

Vyšší výskyt poruch štítné žlázy u Downova syndromu se vysvětluje nezralostí hypotalamo-hypofyzární osy, necitlivostí a nepřiměřenou sekrecí TSH. Důležitá je včasná diagnostika v raném věku dítěte na základě vyšetření z krevního vzorku. Hypotyreóza může závažně ovlivnit vývoj a růst dítěte. Léčba se provádí substitucí chybějícího hormonu a také průběžným sledováním jeho hladiny (Arumugam, A. et al., 2016, s. 572).

Sluch

Poruchy uší a sluchu jsou pro Downův syndrom časté. Studie udávají výskyt, až rozmezí 60–80 %. Vrozené poruchy sluchu plynou z odlišného tvaru a velikosti hlavy dětí postižených Downovým syndromem. Zkrácený zvukovod, hypoplázie, dysplázie vnitřního ucha, vestibulární malformace nebo neurosenzorické poruchy, to vše může mít za následek ztrátu sluchu. Kromě toho je u Downova syndromu vysoká prevalence chronického zánětu středního ucha s výpotkem, který také může vést až ke ztrátě sluchu. Eustachova trubice je u osob s Downovým syndromem užší, tudíž se zde hromadí ušní maz a tekutina vedoucí k zánětu (Arumugam, A. et al., 2016, s. 571).

Jako příčina zánětu se uvádí alergie, někdy také zvětšení nosních mandlí, které mohou způsobit útlak Eustachovy trubice. Častěji na zánětlivé potíže uší trpí děti do 10 let věku. Závět je většinou nutné řešit antibiotiky. Pokud je léčba neúspěšná nebo se záněty často opakují, lékař volí jiné varianty terapie jako je třeba drenáž ucha nebo podávání antihistaminik (Dort, J. et al., 2018, s. 83–84).

Důležitá je edukace rodičů o důkladné ušní hygieně novorozence buď porodní asistentkou nebo pediatrem, aby nedocházelo k recidivujícím zánětům (Selikowitz, M., 2011, s. 80, 83–84).

Krev

Ihned po narození dítěte s Downovým syndromem se provádí odběr krve na zjištění hematologických odchylek krevních buněk a odhalení hematologických abnormalit. Studie, která se prováděla v letech 2009–2015 zjistila, že 74 % dětí postižených Downovým syndromem trpí alespoň jedním z následujících patologických krevních nálezů. Mezi ty nejčastější poruchy patří neutrofilie, trombocytopenie, polycytémie nebo leukocytóza. Naopak trombocytóza, neutropenie a makrocytóza se u novorozenců s Downovým syndromem vyskytují velmi ojediněle (MARTÍNEZ-MACÍAS, F. J. at al., 2017, s. 897–898, 901).

Studie potvrzují, že lidé s Downovým syndromem trpí 10krát až 20krát častěji zhoubnými onemocněními krve. Poprvé se začalo mluvit o spojitosti mezi touto chromozomální abnormalitou a leukémií v roce 1930 (Ambreen, A. et al., 2015, s. 3).

Je zjištěný častější výskyt akutní lymfoblastické leukemie, která je typická pro hlavně děti. Dle studie se sice tato akutní lymfoblastické leukemie častěji vyskytují u dětí s Downovým syndromem, ale paradoxně tito pacienti mají lepší prognózu pro přežití než děti bez Downova syndromu (Arumugam, A. et al., 2016, s. 572).

Dále pak jsou časté akutní myeloidní leukemie a akutní megakaryoblastická leukemie. Riziko onemocnění některou z leukemií roste v závislosti na věku osoby s Downovým syndromem. Například v pěti letech života je riziko asi 2 %, avšak ve 30 letech už je toto riziko 2,7 % (Ambreen, A. et al., 2015, s. 3).

Projevy malignit krve mohou být různé, od bolesti kloubů a kostí, přes zvýšenou krvácivost a podlitiny, až k únavě a bledosti. Při podezření na toto onemocnění se odebírá krev na zjištění množství leukocytů. Včasná a správná léčba může pomoci vyléčit více jak 50 % pacientů (Selikowitz, M., 2011, s. 95).

6. PŘEDČASNÉ UKONČENÍ TĚHOTENSTVÍ

Přibližně 80 % těhotenství s Downovým syndromem končí spontánním potratem, nebo intrauterinním úmrtím plodu před 10 týdnem těhotenství (Zhao, W. et al., 2015, s. 2).

Tyto těhotenské ztráty jsou vázány na závažné anomálie ve stavbě plodu a malformace. Zejména srdce nebo růstová omezení (Mürsel, K. at al., 2019, s. 109).

Nově zákon definuje potrat jako ukončení těhotenství vypuzením nebo vynětím plodu z matčina těla, při němž má plod hmotnost nižší jak 500 g a nevykazuje ani jednu ze známek života (ČSÚ, 2015, s. 4).

Umělé ukončení gravidity je pro spoustu rodin citlivé a psychicky náročné na rozhodnutí a pro některé dokonce i eticky nepřijatelné (Selikowitz, M., 2011, s. 185).

V České republice je ze zákona povoleno, v případě závažného život ohrožujícího onemocnění matky či plodu, ukončit těhotenství do 24 týdne gravidity. Seznam veškerých závažných chorob, chromozomálních aberací a těžkých vad plodu, které jsou brány jako legální podnět k vyvolání umělého ukončení těhotenství, se uvádí ve vyhlášce ministerstva zdravotnictví ČSR v příloze číslo 75/ 1986 Sb (ČSÚ, 2015, s. 4).

7. PÉČE

Anglická studie dokazuje, že děti narozené s Downovým syndromem zůstávají mnohem déle v péči neonatologů, pediatriů, dětských sester či porodních asistentek v porovnání se zdravými novorozenci. Dle studie průměrně jedna čtvrtina novorozenců s Downovým syndromem tráví 11 dní na jednotce intenzivní péče. Významné procento těchto novorozenců potřebuje respirační podporu a asi 10 % dětí s Downovým syndromem je propuštěno domů s podporou kyslíku. Přes veškerou péči je úmrtnost těchto dětí v novorozeneckém věku okolo 3 % a to hlavně kvůli častému výskytu vrozených srdečních vad a respiračním problémům (Mann, J. P. at al., 2016, s. 471–472).

První vyšetření dítěte s vrozenou vadou se provádí ještě na novorozeneckém oddělení. Pediatr má za úkol pečlivě vyšetřit dítě a vše zkontrolovat s jeho rodiči. Součástí této první novorozenecké prohlídky je důkladné ultrazvukové vyšetření srdce a jeho cév. Dále pak vyšetření krve k diagnóze chromozomální odchylky a vyšetřujeme také hladinu hormonu štítné žlázy tyroxinu (Selikowitz, M., 2011, s. 61).

U všech nově narozených dětí s Downovým syndromem se klade důraz na kompletní vyšetření krve a krevních buněk. Děti často trpí hematologickými problémy jako je trombocytopenie, neutrofilie, leukocytóza nebo polycytémie. (MARTÍNEZ-MACÍAS, F. J. at al., 2017, s. 902).

Podle průzkumu náklady na léčbu dětí s Downovým syndromem jsou od narození do věku 4 let, až 13krát vyšší oproti nákladům na péči dítěte bez Downova syndromu. Rodiny vyhledávají častěji jak odborné lékaře, tak i terapeuty (Marshall, J. et al., 2015, s. 365).

Stejně jako, každý zdravý člověk potřebuje dostatek pohybové aktivity, komplexní živiny a milující rodinu, která mu dá pocit bezpečí a jistoty. To vše potřebuje i dítě trpící Downovým syndromem.

Každý z pacientů s Downovým syndromem musí podstupovat řadu pravidelných zdravotních vyšetření. Patří k nim prohlídka praktickým/dětským lékařem v 6 týdnech života a pak každý rok života. Dále oftalmologické a ušní vyšetření, které se provádí každý rok do věku 10 let a poté s frekvencí co 2 roky. Kontrolní vyšetření funkce štítné žlázy se provádí 1x ročně. Posledním a velmi důležitým pravidelným vyšetření je rentgenové snímkování krční páteře. To se provádí od 3 let věku dítěte 1x ročně (Selikowitz, M., 2011, s. 80).

7.1 Kojení

Kojení je nejideálnější forma výživy novorozeneckých dětí. Přispívá k lepšímu prospěchu a vývinu dítěte. Sání mateřského mléka je důležité i pro pěstování vztahu mezi novorozencem a jeho matkou. Dle světové zdravotnické organizace (WHO) je dobré především kojit do půl roku věku dítěte, a dále pak pokračovat s postupným přidáváním příkrmů do dvou let věku dítěte. Mateřské mléko obsahuje přesně ty složky, které dítě potřebuje. Jeho složení se mění s požadavky kojence a působí protektivně proti infekcím, alergiím a onemocněním dnešní moderní doby, jako je kornatění tepen, vysoký krevní tlak či cukrovka. Neposlední výhodou je zcela určitě finanční výhodnost a dostupnost (Dort, J. et al., 2018, s. 23).

Novorozenci s Downovým syndromem jsou prokazatelně méně kojeni oproti zdravým dětem. Tato skutečnost je ovlivněna spousty faktory. Jedním z nich je důsledek obličejových anomálií souvisejících s Downovým syndromem (Glivetic, T. et al., 2015, s. 5).

Orální defekty nejsou výjimkou, novorozenci s Downovým syndromem trpí vysoce klenutým patrem, viditelně menší bradou, makroglosií, nebo rozštěpy jazyka, a to vše může zapříčinit problémy se sáním a polykáním (Arumugam, A. et al., 2016, s. 571).

Kojenci trpící Downovým syndromem nebo jiným onemocněním mohou také častěji pospávat a to i při krmení. V takovém případě je důležité stanovit si přesný režim krmení a dítě pravidelně probouzet. Ale i přes obtížnosti spojené s faciálními defekty a únavou kojenců s Downovým syndromem můžeme pomocí dobré polohy a techniky kojení, dosáhnout správné výživy novorozence (Dort, J. et al., 2018, s. 25).

Dalším ukazatelem, proč jsou děti s Downovým syndromem méně kojeny je průměrně nižší porodní hmotnost, až o 600 g a délka novorozence, až o 3 cm kratší ve srovnání se zdravou populací. Za tuto skutečnost může i gestační stáří porodů, které u Downova syndromu bývá v průměru 37 týdnů. Také lékařské zákroky a časté hospitalizace, které jsou u těchto dětí běžné, mohou narušit laktaci. V případě problémů s kojením by, matka měla vyhledat vyškolenou porodní asistentku či laktační poradkyni (Glivetic, T. et al., 2015, s. 2).

7.2 Shrnutí teoretických východisek, jejich význam a limitace dohledaných poznatků

Poznatky uváděné v této přehledové práci mohou sloužit jako informace jak pro těhotné ženy, kterým hrozí, že jejich ještě nenarozený potomek bude trpět Downovým syndromem, tak i pro rodiče dětí postižených Downovým syndromem. Práce může sloužit i jako studijní materiál pro porodní asistentky, které chtějí blíže porozumět problematice spojené s Downovým syndromem a být tak správnou oporou rodičům těchto dětí, případně jim poskytovat jim cenné rady na časté dotazy spojené s péčí o takto nemocné novorozence.

Těhotným ženám pak mohou informace uvedené v práci pomoci se lépe rozhodnout, které z prenatalních vyšetření podstoupit, podle toho, jaká jsou rizika prováděných výkonů či jaká je jejich spolehlivost.

Poskytované údaje informují rodiče dětí s Downovým syndromem, na jaké zdravotní problémy by si měli dát větší pozor, která vyšetření absolvovat a s jakými zdravotními komplikacemi se mohou děti v průběhu života potýkat. Spousta z nalezených a použitých studií uvádí procentuální zastoupení jednotlivých zdravotních komplikací, ale žádná neuvádí zdravotní potíže v závislosti na typu Downova syndromu (volná trizomie, translokace, mozaika). Není tedy možné objektivně zhodnotit míru fyziologických odlišností mezi jednotlivými druhy Downova syndromu. Studie zaměřené na toto téma by jistě vedly k lepšímu porozumění a k podstatným pokrokům v rámci péče o dítě s Downovým syndromem.

ZÁVĚR

Downův syndrom je vrozená chromozomální aberace s přítomností jednoho nadbytečného chromozomu 21. Práce sumarizuje aktuálně dohledané informace o vzniku, zjištění a péči věnované jedincům s Downovým syndromem. Také udává nejčastější příčiny způsobující trizomii 21 či pravděpodobnost pro vznik této abnormality.

Faktorů mající podíl na vytvoření trizomie 21 je celé množství, od genetických predispozic po způsob životního stylu. V dnešní době se hodně diskutuje o častém odkládání těhotenství na pozdější věk. Vyšší mateřský věk je také jedním z hlavních příčin vzniku Downova syndromu. I přes stále se zvyšující věk rodiček, počet živě narozených dětí s Downovým syndromem dlouhodobě klesá. Tento klesající fakt je dán stále se zdokonalujícími technikami prenatalní diagnostiky, jak invazivními, tak neinvazivními. Například díky vyspělé sonografické technice je již v děloze matky možné na plodu pozorovat nejrůznější anomálie (např. menší či absence nosní kůstka, větší prostor v záhlaví, srdeční anomálie, nebo kratší délka končetin) způsobené trizomii 21.

Dalším z důvodů, proč počet živě narozených dětí s Downovým syndromem klesá, je možnost vlastního rozhodnutí o umělém ukončení těhotenství. V této problematice hraje velkou roli i otázka etiky a náboženského vyznání partnerů.

Prvním cílem této práce bylo sumarizovat všechny aktuálně dohledatelné poznatky o vzniku a diagnostice Downova syndromu. Jsou zde důkladně popsány všechny 3 formy Downova syndromu. Nejčastější formou je tzv. volná trizomie, která se vyskytuje, až u 95 % všech pacientů s Downovým syndromem.

V dnešní době mají těhotné ženy na výběr široké množství prenatalních vyšetření. Není tedy divu, že roste obliba těch méně invazivních, jako je například NIPT. Pro matku je velkou výhodou bezbolestnost a pro plod zase bezpečnost prováděného testu. Co se týče spolehlivosti tohoto neinvazivního testu, je téměř srovnatelný s invazivními výkony jako je např. aminocentéza.

Druhým cílem práce bylo předložit poznatky o postnatálním vývoji a péči o dítě s Downovým syndromem.

Podle nejnovějších poznatků studií, předkládám v práci nejrůznější zdravotní potíže a fyziologické abnormality spojené s trizomií 21. Nejde jen o známou a se syndromem spojovanou mentální retardaci. Potíží je celé množství od závažných kardiologických abnormalit, které je nutné řešit neodkladně chirurgickou korekcí, až po potíže s trávením či

problémy smyslového ustrojí, za kterými stojí časté preventivní prohlídky, rehabilitace nebo konzervativní léčba do konce života.

Péče jako taková spočívá i ve výživě novorozence s Downovým syndromem. Nejlepší výživa je pro novorozence zajisté kojení, avšak samotné kojení dítěte s Downovým syndromem není tak jednoduché jako u fyziologického novorozence. Kojení vyžaduje spoustu trpělivosti jak od matky, tak i spousty rad a zkušeností ze strany laktačních poradkyň.

REFERENČNÍ SEZNAM

- 1) Wajuihian, S. O. Down syndrome: An overview. *African Vision & Eye Health* [online]. 2016, 75(1), 1–6 s. [cit. 2019-12-18]. DOI: 10.4102/aveh.v75i1.346. ISSN: 2413-3183. Dostupné z: <https://avehjournal.org/index.php/aveh/article/view/346>
- 2) Zhao, W. et al. Postnatal Identification of Trisomy 21: An Overview of 7,133 Postnatal Trisomy 21 Cases Identified in a Diagnostic Reference Laboratory in China. *PLoS ONE* [online]. 2015, 10(7). 1–13 s. [cit. 2019-12-18]. DOI:10.1371/journal.pone.0133151. ISSN:1932-6203. Dostupné z: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133151>
- 3) PLAIASU, V. Down Syndrome -- Genetics and Cardiogenetics. *Maedica - a Journal of Clinical Medicine* [online]. 2017, 12(3). 208–213 s. [cit. 2020-01-18]. ISSN:1841-9038. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706761/>
- 4) Higuchi E. C. et al. Non-Invasive Prenatal Screening for Trisomy 21: Consumers' Perspectives. *American Journal Of Medical Genetics* [online]. 2015, 170A(2), 375–385 s. [cit. 2020-01-28]. DOI:10.1002/ajmg.a.37460, ISSN: 1552-4833, Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.37460>
- 5) Arumugam, A. et al. Down syndrome-A narrative review with a focus on anatomical features. *Clinical Anatomy* [online]. 2016, 29(5). 568–577 s. [cit. 2020-01-29]. ISSN: 1098-2353. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ca.22672>
- 6) Bronshtein, E. et al., Detection Rate and Sonographic Signs of Trisomy 21 Fetuses at 14-17 Weeks of Gestation. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ.* [online]. 2017, 19(1). 8–12 s. [cit. 2020-01-3]. ISSN: 1565-1088 Dostupné z: <https://www.ima.org.il/MedicineIMAJ/viewarticle.aspx?year=2017&month=01&page=8>
- 7) Sysák, R, Štencl P, Vlková BI, Greksová K, Oroszová V, Hrebenár M. Genetická analýza z krvi matky. *Actual Gyn.* 2014; 6 : 1–4 s. [cit. 2019-12-27]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: <https://www.actualgyn.com/2014/111>
- 8) Glivetic, T., Rodin, U., Milosevic, M. et al., Prevalence, prenatal screening and neonatal features in children with Down syndrome: a registry- based national study. *Ital J Pediatr.*

[online] 2015, 14. 1–7 s. [cit. 2020-02-02]. ISSN: 1824-7288, DOI: 10.1186/s13052-015-0192-9 Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0192-9>

- 9) Polák, Petr, Jaroslav Loucký a Viktor Tomek. *Prenatální diagnostika vrozených vývojových vad*. Praha: Maxdorf, [2017], s. 27-37, 247-264. Jessenius. ISBN 978-80-7345-499-9.
- 10) Ambreen, A. et al. "Down syndrome: an insight of the disease". *Journal of Biomedical Science* [online]. 2015, 22(1), 1–9 s. [cit. 2020-02-28]. ISSN: 1021-7770, DOI: 10.1186/s12929-015-0138-y Dostupné z: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-015-0138-y>
- 11) Marshall, J. et al. Services and supports for young children with Down syndrome: parent and provider perspectives. *Child: Care, Health & Development* [online]. 2015, 41(3), 365–373 s. [cit. 2020-02-02]. ISSN: 0305-1862, DOI: 10.1111/cch.12162, Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cch.12162>
- 12) Mann, J. P. at al. Management And Outcomes of Neonates with Down Syndrome Admitted to Neonatal Units. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [online]. 2016, 106(6), 468–474 s. [cit. 2020-03-02]. DOI:10.1002/bdra.23513, ISSN: 1542-0760, Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bdra.23513>
- 13) MARTÍNEZ-MACÍAS, F. J., L. BOBADILLA-MORALES, J. GONZÁLEZ-CRUZ, et al. Descriptive study of the complete blood count in newborn infants with Down syndrome. *American Journal Of Medical Genetics. Part A* [online]. 2017, 173(4), 897–904 s. [cit. 2020-02-29]. DOI: 10.1002/ajmg.a.38097. ISSN 15524833. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.38097>
- 14) PANDEY, Priyanka, Rakesh Kumar VERMA, Navneet KUMAR a Sciddhartha KOONWAR. Down syndrome: a cytogenetic study in North Indian population. *Biomedical Research (0970-938X)* [online]. 2018, 29(19), 3556–3560 s. [cit. 2020-02-29]. ISSN: 0970-938X.
- 15) Tomek, V, Jičínská H, Gilík J, Škovránek J, Navrátil J, Janoušek J. Prenatální diagnostika vrozených srdečních vad v České republice 1986-2012. *Actual Gyn* [online]. 2014, 6, 67–72 s. [cit. 2020-02-27]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: <https://www.actualgyn.com/2014/136>

- 16) Putzová, M, Hasch M, Gomolčáková B, Šubrt I, Michal M. Výhody využití cíleného sekvenování v neinvazivním prenatálním testování. *Actual Gyn* [online]. 2017, 9, 10–13 s. [cit. 2020-02-29]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: https://www.actualgyn.com/pdf/cz_2017_208.pdf
- 17) KURTOVIC-KOZARIC, A., L. MEHINOVIC, R. MALESEVIC, et al. Ten-year trends in prevalence of Down syndrome in a developing country: impact of the maternal age and prenatal screening. *European Journal Of Obstetrics, Gynecology, And Reproductive Biology* [online]. 2016, 206, 79–83 s. [cit. 2020-03-04]. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.038. ISSN 1872-7654. Dostupné z: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(16\)30894-6/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(16)30894-6/fulltext)
- 18) SELIKOWITZ, Mark. *Downův syndrom: definice a příčiny, vývoj dítěte, výchova a vzdělání, dospělost*. Vyd. 2. Přeložil Dagmar TOMKOVÁ. Praha: Portál, 2011, s. 39-61,90-175. Rádcí pro zdraví. ISBN 978-80-7367-882-1.
- 19) DORT, Jiří, Eva DORTOVÁ a Petr JEHLIČKA. *Neonatologie*. 3. vydání. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2018. s.23-25, 83-93 ISBN 978-80-246-3936-9.
- 20) KROFTA, Ladislav. *Ultrazvuk prvního trimestru*. Praha: Maxdorf, 2017, s. 253-272. Jessenius. ISBN 978-80-7345-528-6.
- 21) ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. *ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD: Vývoj potratovosti v České republice - 2003–2014* [online]. Český statistický úřad, 2015, s.4 [cit. 2020-03-30]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/20562549/13008315a.pdf/7833dad4-0cbd-42ee-8e4f-91d717eb53a8?version=1.1>
- 22) ÚZIS ČR. *Vrozené vady u novorozenců v roce 2015*. Praha: ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky, 2018. s. 28-36. ISBN 978-80-7472-174-8.

SEZNAM ZKRATEK

- DS – Downův syndrom
- CVS – Choriocentéza
- CffDNA – Mimobuněčná volná DNA
- FISH – Fluorescenční in situ hybridizace
- NIPT – neinvazivní prenatální testování
- NT – nuchální translucence
- NB – velikost nosní kůstky
- UZ – ultrazvuk
- CRL – temeno-kostrční délka
- DNA – Deoxyribonukleová kyselina
- tt – týden těhotenství
- VVV – vrozená vývojová vada
- MSS – mateřský serologický screening
- AFT – alfa fetu protein
- WHO– světová zdravotnická organizace

SEZNAM PŘÍLOH

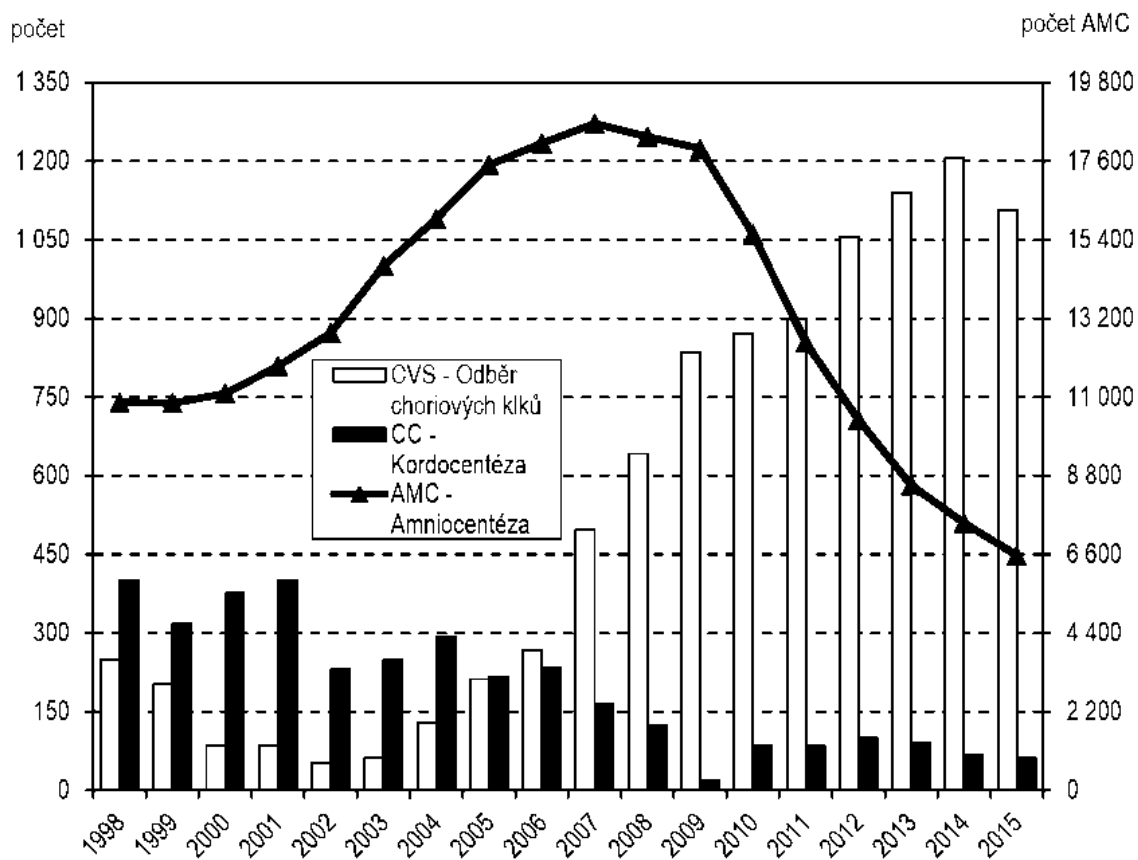
Příloha 1 – Graf vývoj prenatalní diagnostiky v ČR.

Příloha 2 – Graf efektivity prenatalní diagnostiky Downova syndromu.

Příloha 3 – Graf živě narozených dětí s vrozenou vývojovou vadou podle věku matky.

Příloha 1

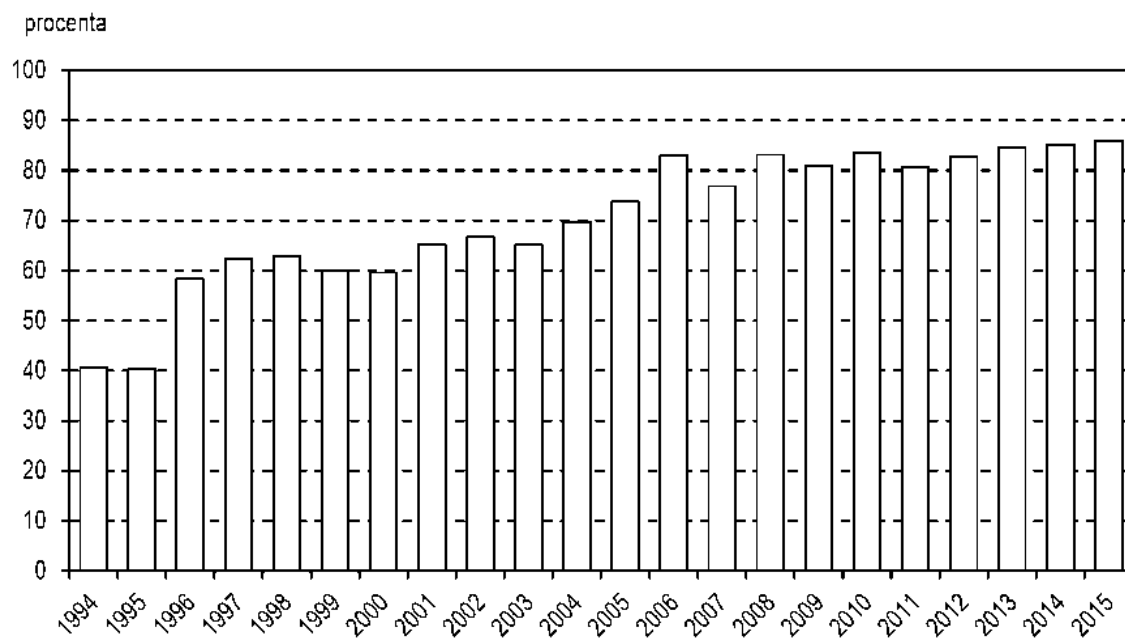
Graf III. Vývoj prenatalní diagnostiky vrožených vad v ČR, 1998–2015



(ÚZIS, 2018, s. 28)

Příloha 2

Graf XI. Efektivita prenatalní diagnostiky Downova syndromu, ČR, 1994–2015

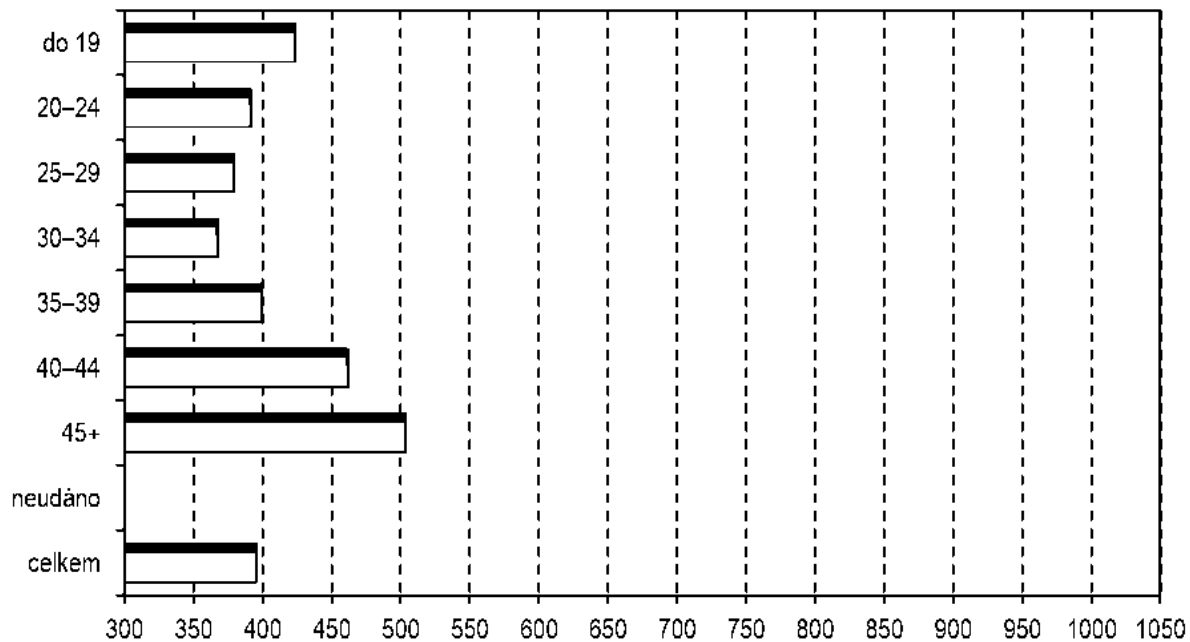


(ÚZIS, 2018, s. 32)

Příloha 3

4. Živě narození s vrozenou vadou podle věku matky, v roce 2015

na 10 000 živě narozených



(ÚZIS, 2018, s. 35)