

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav porodní asistence

Bc. Klára Hrbáčová

**Diagnostický význam PartoSure testu při
hrozícím předčasném porodu**

Diplomová práce

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

Olomouc 2024

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

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

Olomouc 10. května 2024



.....
podpis

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala paní Mgr. Štěpánce Bubeníkové, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, cenné rady, trpělivost a podporu při zpracovávání diplomové práce. Dále také děkuji paní Mgr. Ivaně Petříkové za pomoc s vypracováním statistické části diplomové práce.

ANOTACE

Typ závěrečné práce:	Diplomová práce
Téma práce:	Předčasný porod
Název práce:	Diagnostický význam PartoSure testu při hrozícím předčasném porodu
Název práce v AJ:	Diagnostic significance of the PartoSure test in imminent preterm birth
Datum zadání:	31.1. 2022
Datum odevzdání:	10. 5. 2024
Vysoká škola, fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav porodní asistence
Autor práce:	Bc. Klára Hrbáčová
Vedoucí práce:	Mgr. Štěpánka Bubeníková, Ph.D.
Oponent práce:	MUDr. Radovan Vlk

Abstrakt v ČJ:

Diplomová práce se zabývá problematikou předčasného porodu. V praktické části byly selektovány ženy, které podstoupily test PartoSure po diagnostikované inkompetenci děložního hrdla.

Hlavním cílem práce bylo zjistit, zda má PartoSure test diagnostický význam při hrozícím předčasném porodu za účelem zamezení nadbytečného vystavení plodu kortikoidům. Zkoumány byly také vybrané rizikové faktory v anamnéze rodiček, například gestační diabetes mellitus a konizace děložního čípku.

Sběr dat potřebných k vypracování této diplomové práce probíhal ve Fakultní nemocnici Ostrava. Data byla sbírána z elektronické dokumentace od roku 2020 do roku 2023. Do zkoumaného souboru dat bylo zahrnuto 104 žen.

V diplomové práci byla použita metoda retrospektivního kvantitativního výzkumu. Výsledný soubor tvořilo 104 žen. Data získaná z elektronické dokumentace byla převedena do tabulky Microsoft Office Excel. Pro deskripci kategoriálních proměnných byly použity absolutní (n) a relativní (%) četnosti spolu se sloupcovými grafy. K popisu spojitých číselných proměnných byl použit průměr, směrodatná odchylka, minimum a maximum spolu s

histogramem. Hypotézy byly ověřeny pomocí Fisherova exaktního testu a binomického testu o podílu. Testy byly provedeny na hladině významnosti 0,05.

Podařilo se prokázat, že výsledek PartoSure testu má vliv na to, zda žena porodí do 7 dní. Ženy s pozitivním PartoSure testem porodí do 7 dnů s větší pravděpodobností než ženy s negativním výsledkem PartoSure. Dalším zjištěním výzkumu této diplomové práce je, že výsledek PartoSure testu má vliv na to, zda žena porodí do 14 dní. Ženy s pozitivním PartoSure testem porodí do 14 dnů s větší pravděpodobností než ženy s negativním výsledkem PartoSure. Co se týče vybraných rizikových faktorů, závěrem práce je, že většina rodiček s inkompetencí děložního hrdla nemá GDM v anamnéze. Mezi další rizikový faktor, který byl hodnocen, byla konizace děložního čípku. I v tomto případě bylo prokázáno, že většina rodiček s inkompetencí děložního hrdla nemá konizaci čípku v anamnéze.

Abstrakt v AJ:

The thesis deals with the issue of premature birth. In the practical part, women who underwent the PartoSure test after diagnosed cervical incompetence were selected.

The main aim of the thesis was to determine whether the PartoSure test has diagnostic significance in the setting of impending preterm birth in order to avoid overexposure of the fetus to corticosteroids. Selected risk factors in the maternal history such as gestational diabetes mellitus and conization were also investigated.

Data collection for this thesis was carried out at the University Hospital Ostrava. Data were collected from electronic records from 2020 to 2023 and 104 women were included.

The method of retrospective quantitative research was used in the thesis. The final sample consisted of 104 women. The data collected from the electronic documentation was converted into a Microsoft Office Excel spreadsheet. Absolute (n) and relative (%) frequencies along with bar graphs were used to describe the categorical variables. Mean, standard deviation, minimum and maximum along with histogram were used to describe continuous numerical variables. Hypotheses were tested using Fisher's exact test and binomial test on proportion. The tests were conducted at 0.05 level of significance.

It has been shown that the result of the PartoSure test has an effect on whether a woman gives birth within 7 days. Women with a positive PartoSure test are more likely to give birth within 7 days than women with a negative PartoSure result. Another result is that the PartoSure test affects whether a woman gives birth within 14 days. Women with a positive PartoSure test

are more likely to give birth within 14 days than women with a negative PartoSure result. Regarding the selected risk factors, the paper concludes that most women with cervical incompetence do not have a history of GDM. The other risk factor that was evaluated was conization. Again, it was shown that most of the parturients with cervical incompetence have no history of conization.

Klíčová slova v ČJ: předčasný porod, inkompetence děložního hrdla, diagnostika, PartoSure test, PAMG-1, rizikové faktory, gestační diabetes mellitus, konizace, kortikoterapie, komplikace, léčba, IVF

Klíčová slova v AJ: preterm birth, cervical incompetence, diagnosis, PartoSure test, PAMG-1, risk factors, gestational diabetes mellitus, conization, corticotherapy, complications, treatment, IVF

Rozsah: 81 stran / 3 přílohy

OBSAH

1	PŘEDČASNÝ POROD	13
2	RIZIKOVÉ FAKTORY	14
2.1	TĚLESNÁ HMOTNOST A VĚK MATKY	14
2.2	KOUŘENÍ	15
2.3	COVID - 19.....	15
2.4	PSYCHIKA	17
2.5	PŘEDČASNÝ POROD V ANAMNÉZE	18
2.6	OPERACE DĚLOŽNÍHO HRDLA	18
2.7	GESTAČNÍ DIABETES	19
2.8	INTRAAMNIALNÍ ZÁNĚT	20
2.9	DĚLKA DĚLOŽNÍHO HRDLA JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR.....	21
3	DIAGNOSTIKA PŘEDČASNÉHO PORODU	22
3.1	CERVIKOMETRIE.....	22
4	PARTOSURE TEST	25
5	LÉČBA	28
5.1	TOKOLYTIKA	28
5.2	SÍRAN HOŘEČNATÝ	29
5.3	ANTIBIOTIKA	29
5.4	KORTIKOSTEROIDY.....	30
5.4.1	<i>Vliv ACS na funkci ledvin</i>	34
	PRAKTICKÁ ČÁST	38
6	HLAVNÍ CÍL A HYPOTÉZY PRÁCE	38
6.1	VÝZKUMNÉ CÍLE.....	38
6.2	VÝZKUMNÉ HYPOTÉZY	38
6.3	METODIKA VÝZKUMU.....	39
6.4	CHARAKTERISTIKA SOUBORU	39
6.5	METODA SBĚRU DAT.....	39
6.6	REALIZACE VÝZKUMU	40
6.7	METODY ZPRACOVÁNÍ DAT	40

7	VÝSLEDKY VÝZKUMU	41
7.1	ANALÝZA A OVĚŘENÍ HYPOTÉZ	54
	DISKUZE	59
	ZÁVĚR	64
	REFERENČNÍ SEZNAM	66
	SEZNAM ZKRATEK	72
	SEZNAM TABULEK	74
	SEZNAM GRAFŮ	75
	SEZNAM PŘÍLOH	76
	PŘÍLOHY	78

Úvod

Trend předčasných porodů roste jak ve světě, tak i v České republice, kde se jejich výskyt pohybuje kolem 8 %. Jedná se o významnou příčinu úmrtnosti novorozenců, kteří se narodí předčasně, a jsou tak vystaveni závažným zdravotním komplikacím. (Procházka, Martin. 2020, s.459-465) Spontánní předčasné porody lze obecně rozdělit na spontánní porody s neporušenými plodovými obaly, nebo na porody po předčasném protržení plodových obalů (pPROM).

Jejich míra se v jednotlivých zemích liší. V zemích s nižšími příjmy je výskyt předčasných porodů vyšší a výsledky jsou horší. Předčasné porody jsou však celosvětovým problémem, který se týká i vyspělých zemí. Zlepšení perinatálních zdravotnických služeb vedlo v posledních dekádách k výraznému zlepšení výsledků u předčasně narozených dětí. I přesto výskyt předčasných porodů stále roste. Komplikace předčasného porodu jsou celosvětově přímo zodpovědné za 35 % všech úmrtí novorozenců a jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí dětí ve věku do 5 let. Morbidita spojená s předčasným porodem je akutní i chronická a může postihnout všechny orgánové systémy. Respirační potíže mohou přejít v bronchopulmonální dysplazii a mozkovou patologii. Například intravertikulární krvácení a ischemie mohou vést k neurologickým vývojovým poruchám včetně poruch učení a chování. Kromě toho jsou s předčasným porodem spojeny také gastrointestinální poruchy a imunodeficity. (Campbell, Varley, et al., 2019)

Zhruba polovina všech předčasných porodů představuje spontánní předčasný porod bez odtoku plodové vody (PTL). Ženy s PTL je možné identifikovat pomocí analýzy rizikových faktorů, cervikometrie a biomarkerů, což umožňuje odhadnout míru rizika předčasného porodu. V případě zvýšeného rizika je doporučeno přistoupit k aktivnímu managementu, včetně podání antenatálních kortikosteroidů pro indukci plicní zralosti. (Gregor, Miroslav. 2020, s.20-23)

Používání antenatálních kortikosteroidů (ACS) představuje vhodný terapeutický přístup k optimalizaci perinatálních výsledků u předčasně narozených novorozenců. Přestože ACS poskytují mnoho výhod, často v klinické praxi dochází k jejich předčasnému podávání. Podle dostupných studií je však zjištěno, že maximální přínos antenatálních kortikosteroidů je dosažen, pokud jsou aplikovány v období do 7 dnů před porodem, což bylo potvrzeno v rámci metaanalýzy zahrnující studie soustředěné v Cochrane databázi. Tento terapeutický efekt se tedy snižuje v případě, že žena po podání antenatálních kortikosteroidů porodí za déle než 7 dnů. Adams a spol. prokázali, že pouze 48 % pacientů, u nichž byl indikován předčasný porod, skutečně porodilo do 7 dnů po aplikaci antenatálních kortikosteroidů. Kanadská studie zjistila,

že s postupem času roste četnost špatného načasování podání antenatálních kortikosteroidů (ACS). Další nedávný výzkum naznačil, že optimální načasování bylo dosaženo pouze u 31 % pacientek, a pokud bylo použití ACS indikováno kvůli riziku předčasného porodu nebo asymptomatickému zkrácenému děložnímu čípku, pouze 5 % těchto pacientek porodilo do 7 dnů po podání ACS. Závěry všech těchto studií poukazují na potřebu diagnostických nástrojů pro identifikaci žen s rizikem porodu do 7 dnů. (Di Donato, Emmeline, et al., 2023)

V případě podezření na předčasný porod u matky je jednou z možností pro potvrzení diagnózy využití testu PartoSure™. PartoSure™ je test, který umožňuje rychlou detekci placentárního alfa mikroglobulinu-1 (PAMG-1) ve vaginálním sekretu. Tento test může poskytnout lékařům informace o pravděpodobnosti skutečného předčasného porodu. Vyhodnocení tohoto testu může lékařům také pomoci v rozhodnutí ohledně léčby, tedy i podání kortikosteroidů, potřeby převozu matky do specializovaného zdravotnického zařízení nebo eventuálně propuštění matky do domácí péče pod podmínkou sledování. (Campbell, Varley et al., 2019, s.1-108)

V jedné ze studií se uvádí, že na základě výsledků Fischerova exaktního testu existuje statisticky významná korelace mezi pozitivními výsledky testu PAMG-1 a délkou děložního hrdla kratšího než 25 mm na jedné straně a porodem v období do 7 dnů od dne hospitalizace na straně druhé. Tedy že 75 % těhotných žen s pozitivními výsledky testu PAMG-1 a délkou děložního čípku pod 25 mm porodilo v období do 7 dnů od dne hospitalizace. Různé studie zabývající se PAMG-1 dávají důvod k dalšímu použití testu PartoSure™. Navzdory uvedenému je třeba provést další detailní studie k potvrzení jeho použití v každodenní praxi. (Banicevic, Arnela C. et al., 2023, s. 118-121)

Vstupní literatura:

PROCHÁZKA, Martin. Porodní asistence. Jessenius. Praha: Maxdorf, [2020]. ISBN 978-80-7345-618-4. str. 459-465
(Procházka, Martin. 2020, s.459-465)

VARLEY-CAMPBELL, Jo, et al. Three biomarker tests to help diagnose preterm labour: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 2019, 23.13: 1. (Campbell, Varley, et al., 2019)

GREGOR, Miroslav. Predikce předčasného porodu–cervikometrie a biomarkery. *Actual Gynecology & Obstetrics/Aktuální Gynekologie a Porodnictví*, 2020, 12. str. 20-23.

DIDONATO, Emmeline, et al. A nomogram to optimize the timing of antenatal corticosteroids in threatened preterm delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2023, 5.7: 100955.

BANICEVIC, Arnela C., et al. Correlation of Qualitative Alpha1-microglobulin, Values of Interleukin 6, Cervicometry and Cervical Infection in Pregnant Women with Symptoms of Preterm Birth. *Materia Socio-Medica*, 2023, 35.2: 118.

POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI

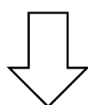
VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA

Klíčová slova v ČJ: předčasný porod, inkompetence děložního hrdla, diagnostika, PartoSure test, PAMG-1, rizikové faktory, gestační diabetes mellitus, konizace, kortikoterapie, komplikace, léčba, IVF

Klíčová slova v AJ: preterm birth, cervical incompetence, diagnosis, PartoSure test, PAMG-1, risk factors, gestational diabetes mellitus, conization, corticotherapy, complications, treatment, IVF

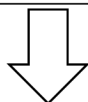
Jazyk: český, anglický

Období: 2006–2023

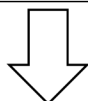


DATABÁZE

PUBMED, PMC, GOOGLE SCHOLAR, COHRANE

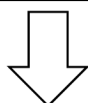


POČET NALEZENÝCH ČLÁNKŮ: 116



VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA:

duplicitní články, odlišná témata, články nesplňující zadaná kritéria a cíle



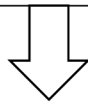
SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH ČLÁNKŮ

COHRANE: 2

PUBMED: 32

EBSCO: 13

GOOGLE SCHOLAR: 9



PRO TVORBU TEORETICKÝCH VÝCHODISEK BYLO POUŽITO 56 ZDROJŮ

Cizojazyčné články: 50

České články: 5

Knihy: 1

1 PŘEDČASNÝ POROD

Předčasným porodem se rozumí porod, který nastává před ukončením 37. týdne těhotenství. Trend předčasných porodů roste jak ve světě, tak i v České republice, kde se jejich výskyt pohybuje kolem 8 %. Předčasný porod se podle doby trvání těhotenství rozděluje do několika kategorií. Extrémně předčasný (před 28. týdnem), velmi předčasný (od 28+0 do 31+6), středně předčasný (od 32+0 do 33+6) a pozdní předčasný porod (od 34+0 do 36+6). Hranice, kdy je novorozenec považován za životaschopného, se liší v jednotlivých zemích. V České republice a mnoha dalších vyspělých zemích je aktuálně stanovena na 24+0 týdnů. (Procházka, Martin, 2020, s.459-465)

Dále lze spontánní předčasné porody obecně rozdělit na spontánní porody s neporušenými plodovými obaly nebo na porody s předčasným protržením plodových obalů (pPROM). Spontánní předčasný porod je multifaktoriální stav s různými základními patologiemi včetně infekce, poruchami tolerance plodu a matky, stresu, stárnutí deciduy a děložní distenze (běžně spojené s vícečetným těhotenstvím). Údaje z porodnické kohorty Anglie a Walesu za rok 2016 uvádějí 54 143 živě narozených předčasných porodů podle definice WHO (gestační věk <37 týdnů), což odpovídá 7,8 % všech živě narozených dětí. Z těchto porodů bylo 5,9 % kategorizováno jako extrémně předčasné (<28 týdnů těhotenství), 10,4% bylo velmi předčasně narozených (gestační stáří ≥ 28 až <32 týdnů) a 83,7 % bylo středně až pozdně předčasně narozených (≥ 32 až <37 týdnů těhotenství). (Campbell, Varley, et al., 2019)

Příčiny předčasného porodu zatím nejsou zcela objasněny. Tento jev obvykle nastává v důsledku dlouhodobých procesů, které jsou výsledkem různých etiologických faktorů. (Procházka, Martin. 2020, s.459-465)

Dle statistických údajů připadá každý rok v České republice na 100 000 porodů 8 000 porodů předčasných. Z tohoto počtu představuje iatrogenní (neúmyslně vyvolaný lékařem) předčasný porod 25 %, což představuje 2 000 porodů, zatímco spontánní předčasný porod tvoří 75 %, což je 6 000 porodů. Z těchto spontánních předčasných porodů připadá jedna třetina na pPROM, což je 2 000 porodů, a zbývající dvě třetiny na ženy se spontánním předčasným porodem bez odtoku plodové vody, což je 4 000 porodů. Incidence předčasného porodu zůstává dlouhodobě vysoká, což je způsobeno omezenými možnostmi identifikace žen s rizikem a nedostatečnou účinností preventivních opatření. (Gregor, Miroslav. 2020, s.20-23)

2 RIZIKOVÉ FAKTORY

Využití dobře známých rizikových faktorů při diagnóze spontánního předčasného porodu k správnému výběru těhotných žen pro cílené intervence je důležité jak z lékařského, tak z pečovatelského hlediska. Rizikové faktory lze klasifikovat jako demografické, porodnické, gynekologické a ty, které se vztahují k současnému těhotenství. Tato kapitola se podrobněji věnuje hlavním rizikovým faktorům a návazným studiím. (Cobo, T., et al., 2020)

2.1 Tělesná hmotnost a věk matky

Mezi významné rizikové faktory spontánního předčasného porodu řadíme například extrémní hodnoty indexu tělesné hmotnosti (BMI, vypočteného jako podíl hmotnosti v kilogramech a výšky v metrech). Ženy s nízkým BMI, definovaným jako BMI pod 18,5 (podváha), mají pro spontánní předčasný porod poměr šancí (OR=odds ratio) 1,3. Vyšší pravděpodobnost může souviset s chronickou podvýživou, s nedostatkem některých nutričních prvků. Nejvýznamnější z nich jsou železo nebo zinek. To může negativně zasahovat jak do porodní hmotnosti plodu, tak do vývoje jeho imunitního systému. Na druhou stranu u žen s vysokým BMI v rozmezí 30-35 (obezita I. a II. stupně) je OR 1,6 pro spontánní předčasný porod, což je 2,0 při BMI 35-40 a 3,0 při BMI vyšším než 40. (Cobo, T., et al., 2020)

Riziko předčasného porodu se zvyšuje také s věkem matky. U žen starších 35 let je tak poměr šancí (OR) pro spontánní předčasný porod 1,4. U žen ve věku ≥ 40 let a ≥ 45 let a více je tento poměr ještě o něco vyšší. (Cobo, T., et al., 2020)

Výčty rizik a příčiny předčasného porodu u žen v pokročilém mateřském věku však nejsou mezi studiemi jednotné.

Můžeme uvést příklad na následující metaanalýze. Jejím cílem bylo zjistit, zda ženy v pokročilém mateřském věku (≥ 35 let) mají horší porodnické a perinatální výsledky, než mladší ženy (věková kategorie 20-34 let). Zahrnuta byla těhotenství jednočetná a přirozeně počatá.

Metaanalýzou bylo zjištěno, že ženy v pokročilém věku měly horší perinatální výsledky. Kromě předčasných porodů se jednalo také o děti s nízkou porodní hmotností, vyšší počet přijetí na jednotku intenzivní péče pro novorozence a horší Apgar skóre I. Metaanalýza uvedla, že se u rodiček vyskytují některé rizikové faktory. Mezi nimi zejména nadváha, těhotenská cukrovka a těhotenská hypertenze. Tyto ženy také častěji podstupovaly indukované porody a porody

¹Apgar skóre se celosvětově používá jako nástroj pro hodnocení vitality novorozenců v prvních minutách jejich života. Hodnocení probíhá v 1., 5. a 10. minutě pomocí bodů. (Enrhardt, Harald, et al., 2023)

císařským řezem. Ženy v pokročilém věku matky měly také vyšší míru perinatální úmrtnosti a narození mrtvého plodu. (Pinheiro, R. L., et al., 2019)

2.2 Kouření

Dalším významným rizikem je kouření tabákových výrobků. To je spojeno se spontánním předčasným porodem s poměrem šancí předčasného porodu 1,4. Ženy, které kouří v prvním trimestru, mají nejen významně zvýšené riziko předčasného porodu, ale také o 20 % vyšší riziko extrémního předčasného porodu před 28. týdnem těhotenství. (Cobo, T., et al., 2020, s.17-23)

Většina žen, které kouří před těhotenstvím, pokračuje v kouření i během těhotenství a některé začnou kouřit až po otěhotnění, ačkoli stávající pokyny pro těhotenství doporučují, aby ženy, které kouří, přestaly kouřit ještě před otěhotněním. V další rozsáhlé populační studii bylo také zjištěno, že kouření matek, a to i pouhých 1-2 cigaret denně, během prvního nebo druhého trimestru bylo spojeno se zvýšeným rizikem předčasného porodu. Zajímavé je, že u žen, které kouřit v průběhu těhotenství přestaly, vzniklo významně zvýšené riziko předčasného porodu, a to i u těch, které kouřily pouze 1-2 cigarety denně.

Jeich zjištění podporují současné doporučení přestat kouřit před otěhotněním tím, že zdůrazňují, že neexistuje žádná bezpečná úroveň nebo bezpečné období pro kouření matek během těhotenství. V budoucnu by mělo být vyvinuto zvýšené úsilí, aby se ženám v reprodukčním věku, které kouří, pomohlo zcela přestat kouřit před otěhotněním a předejít tak předčasnému porodu. (Liu, Buyun, et al., 2020)

2.3 Covid - 19

Pneumonie neznámé příčiny byla identifikována v čínském městě Wuhan a poprvé byla nahlášena kanceláři WHO v Číně 31. prosince 2019. Dne 11. února 2020 WHO oznámila název nového koronavirového onemocnění: COVID-19 (též SARS-CoV-2). Situace se rychle zhoršila a stala se mezinárodním ohrožením veřejného zdraví. V souvislosti s tímto novým onemocněním se porodníci a mezinárodní porodnické orgány snažili v krátké době zjistit, jaký dopad bude mít toto onemocnění na těhotné ženy, zda jsou rodičky vystaveny vyššímu riziku nemoci a úmrtnosti a jaký vliv bude mít toto onemocnění případně na plod. (Ryan, Gillian A., et al., 2020)

Neexistují žádné specifické příznaky COVID-19 související s těhotenstvím. Uvádí se, že průběh infekce je ve velké většině případů asymptomatický. Jen několik sérií případů uvádí nižší počty asymptomatických těhotných žen.

Kašel a horečka se vyskytují přibližně u 40 % těhotných žen se symptomy infekce SARS-CoV-2, zatímco nejčastějšími laboratorními nálezy jsou lymfopenie (33 %) a zvýšená hladina C-reaktivního proteinu (49 %). Ve srovnání s netěhotnou populací je pravděpodobnost vzniku horečky v těhotenství nižší, což částečně vysvětluje relativně vysoký počet asymptomatických případů uváděných v některých sériích.

Riziko vertikálního přenosu, definovaného jako přenos SARS-CoV-2 z matky na plod nebo novorozence, je obecně nízké. Nedávný systematický přehled 39 kohortových studií nebo sérií případů zahrnujících 936 novorozenců od matek postižených COVID-19 ukázal, že souhrnný podíl vertikálního přenosu činil 3,2 %, přičemž 27 novorozenců bylo pozitivně testováno na infekci SARS-CoV-2 pomocí RT-PCR vzorků nasofaryngeálního výtěru.

Od počátku pandemie se několik studií zabývalo otázkou, zda je infekce SARS-CoV-2 během těhotenství spojena s vyšším rizikem nepříznivých perinatálních výsledků ve srovnání s nepostiženými těhotenstvími. (Di Mascio, et al., 2021) Předběžné přehledy uvádějí vysokou míru předčasných porodů, která se pohybuje od 41 do 47 %. Systematický přehled 33 studií následně popsal výsledky 385 těhotných žen s Covid-19 s gestačním věkem při porodu v rozmezí 30 až 41 týdnů těhotenství a mírou předčasných porodů 15,2 %. Ačkoli mnoho předčasných porodů bylo iatrogenních a z důvodů způsobených na straně matky, v některých případech jsou uváděny jako indikace tísňe plodu. V jiných případech je indikace k porodu nejasná. (Ryan, Gillian A., et al., 2020)

Jiný přehled uvádí, že u těhotných a nedávno těhotných žen s Covid-19 byla celková míra předčasného porodu 17 % a spontánního předčasného porodu 7 %. Allotey a spol. uvádí, že ve srovnání s těhotnými a nedávno těhotnými ženami bez tohoto onemocnění bylo u těhotných žen s Covid-19 vyšší riziko jakéhokoli předčasného porodu. (Allotey, John, et al., 2019)

U těhotných žen s COVID-19 by se dle aktuálních poznatků nemělo bránit použití kortikosteroidů, pokud je to klinicky indikováno. Upřednostňovaným postupem je dexametazon (6 mg intramuskulárně každých 12 hodin, čtyři dávky) následovaný metylprednisolonem (celkem 32 mg/den perorálně nebo intravenózně, jednou denně nebo v rozdělených dávkách) po dobu celkem 10 dnů. Těhotným ženám hospitalizovaným s těžkou formou COVID-19 by měla být nabídnuta tromboprofylaxe po celou dobu hospitalizace a nejméně do propuštění, nejlépe pomocí LMWH (nízkomolekulární hepariny).

Nastaly také otázky ohledně očkování těhotných. Mnoho těhotných žen již očkování podstoupilo. Americký lékařský sbor porodníků a gynekologů doporučuje, aby vakcína COVID-19 nebyla odepřena těhotným osobám, které splňují kritéria pro očkování. První zprávy z USA neukazují žádný významný rozdíl ve výsledcích těhotenství u žen, které byly v těhotenství očkovány vakcínou proti SARS-CoV-2, ve srovnání s rizikovým pozadím. Ve vzorcích pupečnickové krve a mateřského mléka těhotných a kojících žen, které dostaly vakcínu mRNA COVID-19, byly přítomny protilátky vytvořené vakcínou. Královský lékařský sbor porodníků a gynekologů (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) doporučuje předběžnou opatrnost, protože chybí údaje o bezpečnosti. Na základě dostupných omezených údajů o bezpečnosti vakcíny COVID-19 v těhotenství se zdá být rozumné nabídnout těhotným ženám možnost očkování po přesném poučení o možném riziku závažného průběhu onemocnění a neznámém riziku expozice plodu vakcíně. (Di Mascio, et al., 2021)

2.4 Psychika

Těhotenství je obdobím intenzivních fyziologických a psychologických změn, které s sebou nesou řadu adaptačních procesů. Pokud žena vnímá těhotenství jako ohrožující událost, může dojít k narušení jejích adaptačních mechanismů. Tak je tomu i v případě hrozícího předčasného porodu, který je pro ženu výzvou. Žena pak může prožívat silné emoce, jako je úzkost, smutek nebo pocity viny. Míra stresu a způsoby zvládnání stresu za těchto okolností závisí na struktuře osobnosti ženy, podpoře, které se jí dostává, a jejích zdrojích psychosociální odolnosti. (Bień, Agnieszka, et al., 2021)

Několik obecných faktorů je spojeno s předčasným porodem, jako jsou napětí, zánět nebo infekce, nadměrné zvětšení dělohy a osa hypothalamus-hypofýza-nadledvina (HPA).

Kortizol je klíčový hormon pro správný vývoj plodu a zrání orgánů. Tyto orgány jsou ovlivněny osou hypothalamus-hypofýza-nadledvina a reagují na stres. Osy HPA ovládají sekreci kortizolu. Hladiny kortizolu v mateřském séru se mění během těhotenství, dosahují vrcholu ve druhém trimestru a významně klesají ve třetím trimestru. Kortizol, který se produkuje, vyvolává expresi z cyklooxygenázy prostaglandinů, což vede k útlumu aktivity 15-keto-prostaglandin dehydrogenázy. V důsledku toho se tvoří prostaglandin E2 a prostaglandin F2 α , které stimulují kontrakce myometria a zahájení porodních kontrakcí. Metaanalýza, která posuzovala vztah hladin kortizolu s předčasným porodem, zjistila, že poměr plazmatického kortizolu ke kapacitě vázání kortikosteroidů u skupiny žen, které porodily mezi 24. a 36. týdnem těhotenství, byl významně vyšší než u kontrolní skupiny s termínovaným porodem.

Většina studií naznačuje, že hladiny mateřského kortizolu jsou pozitivně spojeny s předčasným porodem. Ve srovnání s ženami s termínovaným porodem měly ženy, které porodily předčasně, vyšší hladiny kortizolu. (Suwardewa, Tjokorda Gde Agung, et al., 2022)

Na základě výše uvedených údajů by mohlo být tedy v rámci prevence předčasného porodu také vhodné zvážit zařazení pravidelné psychologické intervence pro hospitalizované ženy s hrozícím předčasným porodem.

2.5 Předčasný porod v anamnéze

Jedním z nejčastěji uváděných rizikových faktorů předčasného porodu je předchozí předčasný porod v anamnéze. Ženy s předchozím předčasným porodem mají přibližně 4 až 6x vyšší riziko dalšího předčasného porodu v následujícím těhotenství. Riziko se zvyšuje také v případě, že matka sama byla předčasně porozena nebo pokud byla předčasně porozena sestra matky. Riziko opakování předčasného porodu je ovlivněno i tím, zda se v předchozím těhotenství jednalo o vícečetné těhotenství či nikoliv. Nedávno provedený systematický výzkum dospěl k závěru, že nejvyšší absolutní riziko recidivy bylo pozorováno u žen, které po předchozím předčasném porodu jednočetného těhotenství, nyní očekávaly dvojčata (riziko 57 %). Po předchozím jednočetném těhotenství, které skončilo porodem v termínu, bylo absolutní riziko 25 %. U těhotných žen s jednočetným těhotenstvím po předchozím předčasném dvojčetném těhotenství bylo riziko 10 %, zatímco jednočetné těhotenství po porodu předchozího dvojčetného těhotenství v termínu mělo riziko pouze 1,3 %. A na závěr těhotné ženy s jednočetným těhotenstvím po předchozím předčasném jednočetném těhotenství měly absolutní riziko 20,0 %. Co se týče povahy předchozího předčasného porodu, počet předchozích předčasných porodů a jejich gestační stáří, ovlivňují riziko opakování spontánního předčasného porodu. Každá epizoda předčasného porodu znamená 1,5 až dvojnásobné zvýšení rizika rekurence. Předchozí předčasný porod ve 28. týdnu zvyšuje riziko na 35 % a dva předchozí předčasné porody před 32. týdnem zvyšují riziko až na 70 %. (Cobo, T., et al., 2020)

2.6 Operace děložního hrdla

Operace děložního hrdla, jako je konizace nebo trachelektomie, zvyšuje riziko předčasného porodu s poměrem šancí 2,0. Toto riziko může souviset s chirurgickým zákrokem nebo infekcí vedoucí k dysplazii. Vliv předchozí excize děložního hrdla na spontánní předčasný porod v následujícím těhotenství se odráží v měření délky děložního hrdla v polovině těhotenství. (Cobo, T., et al., 2020) Retroaktivní analýza provedená Klaritsch et al. v roce 2006

vyhodnotila riziko předčasného porodu a porodnických komplikací u žen s historií konizace děložního hrdla ve srovnání s obecnou porodnickou populací v Rakousku. Předčasný porod byl hlášen u 22,4 % z 76 porodů ve skupině s konizací ve srovnání s 6,6 % z 29 711 porodů v obecné porodnické populaci. Dále hlásili téměř 8x větší riziko jak předčasné ruptury plodových obalů, tak i cervikálních trhlin. (Bevis, Kerri S., et al., 2011)

V jedné ze studií hodnotili změny délky děložního hrdla a nevhodnější čas pro těhotenství po cervikální konizaci u pacientek s cervikální intraepiteliální neoplazií (CIN). Jednalo se o retrospektivní studii zahrnující pacientky mladší 40 let s plánovaným rodičovstvím léčené cervikální konizací pro CIN. Pro hodnocení délky děložního hrdla byly pacientky rozděleny do 2 skupin podle různých operačních zákroků: elektrochirurgická excize pomocí smyčky (LEEP) a konizace studeným nožem (CKC). Pacientky s délkou děložního hrdla <2,5 cm ve skupině CKC byly rozděleny do 2 skupin podle toho, zda podstoupily cervikální cerkláž. V závěru autoři uvádí, že hloubka a rozsah excizovaného vzorku mohou ovlivnit výsledek těhotenství po cervikální konizaci. Podle výsledků tohoto výzkumu bylo doporučeno těhotenství 6 měsíců po excizi pomocí smyčky a 9 měsíců po konizaci studeným nožem. U pacientů s cervikální délkou menší než 2,5 cm, byla zvažována preventivní cerkláž, aby se podpořil růst děložního hrdla. Například studie Kindingerové zahrnující 725 pacientů na 3 londýnských univerzitních nemocnicích po dobu 10 let (2004–2014) ukázala, že cerkláž může významně snížit míru předčasného porodu u pacientek se zkráceným děložním hrdlem po konizaci děložního hrdla.

Doporučuje se, aby chirurgové prováděli operaci u pacientů s plánovaným rodičovstvím, z důvodu zabránění nejen reziduálním lézím, ale také nadměrné resekcí, zejména u hlubšího excizovaného vzorku a následné cervikální insuficienci. (Zhang, Xiao, et al., 2020)

2.7 Gestační diabetes

Gestační diabetes mellitus (GDM) je jednou z nejčastějších komplikací během těhotenství. Odhaduje se, že 16,2 % živě narozených novorozenců po celém světě se narodilo ženám s vysokou hladinou cukru v krvi, z nichž 86,4 % mělo GDM. (Boriboonthirunsarn, Dittakarn, et al., 2023) Tato těhotenská komplikace byla také spojena se zvýšeným rizikem předčasného porodu. (Sweeting, Arianne, et al., 2022)

Cílem jedné ze studií bylo porovnat míru spontánního předčasného porodu mezi těhotenstvím s gestačním diabetem (GDM) a normálním těhotenstvím. Byly zhodnoceny těhotenské výsledky a související rizikové faktory pro spontánní předčasný porod. Byla

provedena retrospektivní kohortová studie na 120 žen s gestačním diabetem (GDM) a 480 normálně těhotných žen. U 5 % případů GDM byla nutná insulinová terapie. Všechny případy GDM měly dobře kontrolovanou hladinu glykémie.

Incidence celkového předčasného porodu byla signifikantně vyšší u žen s GDM (17,5 % vs. 8,5 %), stejně jako incidence spontánního předčasného porodu (15,8 % vs. 7,1 %). Vyšší riziko předčasného porodu bylo také pozorováno u žen s GDM léčenými inzulinem než u těch, které byly léčeny dietou. Kromě předčasného porodu gestační diabetes také zvyšuje riziko LGA (velký plod vzhledem ke gestačnímu stáří, z angl. *large for gestational age*), makrosomie a neonatální hypoglykémie. Autoři v závěru uvádí, že je třeba, aby budoucí studie ještě potvrdily, zda je gestační diabetes mellitus a předčasný porod silně spjatý. Je také třeba zkoumat možná biologická vysvětlení. Pokud budou v budoucnu nalezeny silnější důkazy, doporučují autoři vyvinout preventivní program pro tuto skupinu žen, aby bylo možné minimalizovat neonatální morbiditu a mortalitu spojenou s předčasným porodem. (Boriboonhirunsarn, Dittakarn, et al., 2023)

2.8 Intraamniální zánět

Jednou z dalších hlavních příčin spontánního předčasného porodu je přítomnost intraamniálního zánětu, jehož prevalence je přibližně 30 % u žen s předčasným porodem a neporušenými plodovými blanami a až 60 % u žen s předčasným odtokem plodové vody. Čím dříve se v těhotenství objeví příznaky a komplikace, tím vyšší je podíl intraamniálního zánětu na patofyziologii spontánního předčasného porodu. Intraamniální zánět se může vyskytnout bez klinického podezření na chorioamnionitidu a může se vyvíjet různými způsoby. Nejčastějším způsobem je mikrobiální invaze do plodové dutiny (MIAC). MIAC se vyskytuje u 10-14 % žen s předčasným porodem a intaktními membránami a u 30-50 % žen s předčasným porodem s rupturou plodových obalů. Přítomnost mikroorganismů v plodové dutině vyvolává zánětlivou reakci, která je detekovatelná v plodové vodě. Tato zánětlivá reakce se nazývá intraamniální zánět. Bez ohledu na přítomnost mikroorganismů v plodové vodě přítomnost intraamniálního zánětu ukazuje, že ženy s vysokým rizikem nevyhnutelně porodí předčasně. Ženy s intraamniálním zánětem tedy rodí po krátké latenci.

Dosud je amniocentéza jedinou metodou používanou k identifikaci intraamniálního zánětu v klinické praxi. Jedná se o invazivní, i když bezpečný zákrok s velmi nízkým rizikem komplikací. (Cobo, T., et al., 2020)

2.9 Délka děložního hrdla jako rizikový faktor

Co se týče délky děložního hrdla, bylo zjištěno, že čím kratší děložní hrdlo je, tím větší je riziko spontánního předčasného porodu. Délka děložního hrdla kratší než 15 mm v polovině těhotenství u asymptomatických žen je tak spojena s rizikem předčasného porodu přibližně v 34 %. Zavedení plošného screeningu délky děložního hrdla u nízkorizikových žen je sporné. Důvodem je nízká prevalence krátké délky děložního hrdla v populaci s nízkým rizikem a nízká senzitivita při predikci výskytu předčasného porodu. U žen s předchozím předčasným porodem je však prevalence krátké délky děložního hrdla vyšší, přibližně 30 %, se senzitivitou při predikci spontánního předčasného porodu přibližně 70 %. (Cobo, T., et al., 2020)

3 DIAGNOSTIKA PŘEDČASNÉHO PORODU

Diagnóza hrozícího předčasného porodu je stanovena na základě splnění kritérií jako jsou například bolestivé kontrakce nebo křeče, bolesti břicha a zad, zvýšený vaginální výtok, progresse vaginálního nálezu, délka děložního hrdla pod 25 mm, předčasný odtok plodové vody nebo průkaz přítomnosti fibronektinu. (Campbell, Varley, et al., 2019; Procházka, Martin. 2020, s.459-465)

Pomocí cervikometrie, biomarkerů a rizikových faktorů lze ženy s hrozícím předčasným porodem identifikovat a současně u nich určit míru rizika předčasného porodu. (Gregor, Miroslav. 2020, s.20-23) Reicher a spol. ve svém článku uvádí, že dalším významným rizikem předčasného porodu může být existence intraamniálního kalu na transvaginální sonografii. Jedná se o intraamniální nečistotu, která se obvykle nachází v blízkosti vnitřního ústí dělohy. Jde o soubor částic složených z biofilmu a zánětlivých buněk, které pocházejí buď z ascendentní infekce nebo z placentárního mikrobiomu a svědčí o chronické intraamniální infekci. Jedna retrospektivní studie případů a kontrol 281 pacientek, jejímž cílem bylo posoudit význam kalů u asymptomatických žen, ukázala, že u žen s kaly byla vyšší pravděpodobnost spontánního předčasného porodu v <28 týdnu (46,5 vs. 5,8 %), <32 týdnu (55,6 % vs. 12,3 %) a <35 týdnu (62,2 % vs. 19,9 %). Kromě toho zjistili, že kombinace hodnocení délky děložního hrdla (CL) <25 mm a kalu vedla k poměru šancí 14,8 a 9,9 pro spontánní předčasný porod v <28 týdnech a <32 týdnech těhotenství. (Reicher, Lee, et al., 2021, s. 1-10)

Diagnostika skutečného předčasného porodu však zůstává nespolehlivá. Méně než 10 % těchto žen nakonec porodí do 1 týdne nebo před 35. týdnem těhotenství bez ohledu na léčbu. (Sotiriadis, Alexandros, et al., 2010) Hospitalizace pacientek, u nichž se nejedná o skutečný předčasný porod, pak často vede k užívání zbytečných a potenciálně škodlivých léků včetně tokolytik, kortikosteroidů a antibiotik. (Boots, Amy B., et al., 2014) Pro přesnější údaje je ovšem třeba provedení dalších výzkumů.

3.1 Cervikometrie

Cervikometrie je metoda, kterou používáme k detekci zkráceného děložního hrdla. (Gregor, Miroslav. 2020, s.20-23) V současné době je hodnocení délky děložního hrdla (CL) v polovině těhotenství pomocí transvaginálního ultrazvuku (TVUS) jedním z nejčastěji používaných nástrojů pro predikci spontánního předčasného porodu. (Reicher, Lee, et al., 2021, s. 1-10)

Tato technika vykazuje senzitivitu 78 % a specificku 82 % a měříme u ní tzv. funkční délku, což je vzdálenost mezi vnější a vnitřní brankou. (Gregor, Miroslav. 2020, s.20-23) Existují tři běžné metody sonografického hodnocení děložního hrdla. Kromě transvaginálního ultrazvuku je to také ultrazvuk transabdominální a transperineální. Délka děložního hrdla měřena pomocí TVUS je ovšem spojena s lepší predikcí předčasného porodu než ostatní přístupy, a proto je tedy aktuální praxí považován za zlatý standard pro měření CL. (Reicher, Lee, et al., 2021, s. 1-10)

Klíčovým nálezem cervikometrie je krátké děložní hrdlo, které je definováno jako zkrácení děložního hrdla mezi 20. až 30. týdnem těhotenství pod 25 mm. (Kacerovský, M., et al., 2017; Gregor, Miroslav. 2020, s.20-23)

Většina klinických doporučení zabývajících se touto problematikou doporučuje provádět screening délky děložního hrdla mezi 16.-24. týdnem těhotenství u asymptomatických žen s anamnézou předčasného porodu. Rutinní screening CL se nedoporučuje u asymptomatických žen po 24. týdnu těhotenství, neboť většina studií zkoumajících různé intervence zaměřené na prevenci předčasného porodu (např. cervikální cerkláž, vaginální progesteron) nejčastěji používala 24. týden těhotenství jako maximální hranici pro screening a zahájení terapie nebo intervence. (Reicher, Lee, et al., 2021, s. 1-10)

Pravděpodobnost předčasného porodu se prokazatelně zvyšuje se zkrácením délky děložního čípku. Pokud se děložní čípek zkrátí pod 25 mm, ale je delší než 15 mm, zvyšuje se pravděpodobnost předčasného porodu o 50 %, zatímco pokud délka děložního čípku klesne pod 15 mm, pak se pravděpodobnost předčasného porodu zvyšuje o 16,7 %. (Banicevic, Arnela C. et al., 2023, s. 118-121)

Pokud jde o porody, které nastaly do 7 dnů od detekce délky děložního hrdla <15 mm (šest studií, 1781 žen, 197 žen s předčasným porodem do jednoho týdne (11,1 %)), mohla předpovědět 59,9 % předčasných porodů do jednoho týdne se souhrnnou specificku 90,5 %. Při zvýšení hraniční délky děložního hrdla na 25 mm (čtyři studie, 856 žen, 83 případů předčasného porodu do 7 dnů (9,7 %)) se senzitivita zvýšila na 78,3 % a specificku na 70,8 %. Hranice 15 mm pro délku děložního hrdla (tři studie, 1266 žen, míra předčasného porodu do 48 h 7,1 %) předpověděla 71,1 % předčasných porodů v době <48 h se specificku 86,6 %. (Sotiriadis, Alexandros, et al., 2010)

Krátký děložní čípek je dobře známým rizikovým faktorem předčasného porodu. Předmětem diskuse však zůstává vymezení hranice pro stanovení krátkého děložního čípku. Metaanalýza prokázala zvýšené riziko porodu u prahu 15 nebo 25 mm. Jiné studie navrhy, aby

se prahová hodnota měnila s gestačním věkem nebo aby se délka děložního čípku používala jako spojitá proměnná. (Di Donato, Emmeline, et al., 2023)

Různé mechanismy mohou efektivně záviset na rozmanitých iniciátorech a rizikových faktorech. Vedle tohoto aspektu představuje aktuální výzkumný soubor heterogenní populaci s různorodými rizikovými faktory pro předčasný porod, z nichž některé dosud nebyly podrobně studovány. Tato skutečnost může vysvětlit, proč se měření délky děložního hrdla stále jeví jako důležitý, avšak nepřesný prediktor předčasného porodu u žen s vysokým rizikem. Za předpokladu, že předčasný je důsledkem různých komplexních dějů, bude pro důkladné posouzení rizika pravděpodobně zapotřebí kombinace různých metod. (Reicher, Lee, et al., 2021, s. 1-10)

4 PARTOSURE TEST

Jedním z problémů moderního porodnictví je, jak identifikovat a vybrat těhotné ženy, u nichž je největší pravděpodobnost předčasného porodu. V posledních deseti letech dochází v důsledku falešně pozitivních výsledků testů, tj. testů s nízkou pozitivní prediktivní hodnotou, k nárůstu počtu dnů zbytečné hospitalizace i zbytečné terapie. Pravděpodobnost předčasného porodu je v populaci těhotných žen s příznaky předčasného porodu 25 %. (Banicevic, Arnela C., et al., 2023) Předčasný porod představuje hlavní důvod hospitalizace během těhotenství a představuje komplikaci v přibližně 30 % těhotenství. Tato situace nastává mezi 22. a 36. týdnem amenorey, kdy se pozorují cervikální změny a děložní kontrakce s délkou děložního hrdla ≤ 25 mm. Hlavním rizikem je předčasný porod, který představuje hlavní faktor perinatální morbidit a druhou příčinu úmrtí dětí před dosažením věku 5 let. (Marie, Emillie, et al., 2020)

Existuje několik testů s různou přesností pro predikci spontánního předčasného porodu, které se používají u žen s příznaky naznačujícími spontánní předčasný porod, jako jsou biofyzikální markery (digitální cervikální vyšetření pro hodnocení dilatace děložního hrdla a transvaginální ultrazvuk pro měření délky děložního hrdla) a biomarkery včetně fetálního fibronektinu (fFN) ve vaginálním sekretu a fosforylovaného proteinu vázajícího inzulinu podobný růstový faktor 1 (phIGFBP-1). (Pirjani, Reihaneh, et al., 2021)

Různé již používané testy, jako je fetální fibronektin nebo již zmíněný phIGFBP-1, nejsou dostatečně relevantní k doporučení jejich použití v běžné praxi, neboť jejich přesnost je omezená. Mají sice dobrou citlivost (která je již dosažena transvaginálním ultrazvukem), ale nízkou specificitu (<80 %). Proto je nutné hledat lepší diagnostické metody. (Marie, Emillie, et al., 2020)

PartoSure test detekuje placentární alfa mikroglobulin-1 (PAMG-1) ve vaginálním sekretu. (Campbell, Varley et al., 2019, s.1-108) PAMG-1 je lidský protein, který byl poprvé izolován v roce 1975 z plodové vody. (Banicevic, Arnela C. et al., 2023, s. 118-121) Je produkován deciduálními buňkami vystylajícími dělohu a je vylučován do plodové vody. Jeho koncentrace ve vaginálním výtoku je obvykle nízká a studie prokázaly, že přítomnost PAMG-1 ve vaginálním výtoku předpovídá blížící se porod. (Campbell, Varley et al., 2019, s.1-108)

Doporučený postup vydaný Českou gynekologickou a porodnickou společností uvádí, že u těhotných žen s děložním hrdlem o délce kratší než 15 mm je riziko předčasného porodu do 7 dnů až 50 %. Z tohoto důvodu není doporučeno doplňovat biochemické parametry. Stejně tak není doporučeno doplňovat biochemické parametry u žen s děložním hrdlem delším než 30 mm, jelikož riziko předčasného porodu do 7 dnů je nižší než 5 %. Pokud je nicméně délka

děložního hrdla mezi 15 a 30 mm, je vhodné využít biochemické parametry k upřesnění rizika předčasného porodu. (Kacerovský, Marian, et al., 2017, s.160-165)

Podle nejnovějšího výzkumu je přítomnost proteinu vysvětlována transudací skrz chorionové póry během kontrakce dělohy nebo degradací extracelulární matrix plodových obalů během zánětlivého procesu. Koncentrace v plodové vodě se pohybuje od 2000,0 do 25000,0 mg/l, zatímco koncentrace v mateřské krvi se pohybuje mezi 0,5 a 2,0 mg/l. PartoSure test obsahuje monoklonální protilátky, které odhalují velmi malé množství proteinu přítomného ve vaginálních tekutinách. Limit citlivosti testu PartoSure je 5,0 mg/l. (Banicevic, Arnela C. et al., 2023, s. 118-121)

Placentární alfa mikroglobulin-1 (PAMG-1) v cervikálním sekretu by mohl identifikovat symptomatické ženy s rizikem předčasného porodu. Od té doby několik autorů uvedlo, že cervikální PAMG-1 může přesně predikovat předčasný porod u žen s epizodou předčasných porodů a intaktními membránami. Ve srovnání s cervikovaginálním fetálním fibronektinem není ovlivněn nedávným pohlavním stykem nebo kontaminací močí, má nižší náklady a rychlejší testování.

V průzkumu, který uvádí Pirjani a spol. bylo zahrnuto 17 studií. Ukázalo se, že cervikální PAMG-1 má velmi vysokou specificitu, poměr pravděpodobnosti a diagnostický poměr šancí pro predikci předčasného porodu do 7 a 14 dnů od testování. Pro detekci předčasného porodu do 7 dnů od testování prokázaly spojené bivariační analýzy z 1906 vzorků (198 potvrzených porodů) senzitivitu 66,2 % a specificitu 96,1 %. Pro detekci předčasného porodu do 14 dnů od testování prokázaly spojené bivariační analýzy z 1508 vzorků (174 potvrzených porodů) senzitivitu 64,4 % a specificitu 96,9 %. Autor naznačuje, že tento test může být v budoucnu znám jako bedside (prováděný u lůžka pacienta), neinvazivní a přesný pro predikci předčasného porodu. (Pirjani, Reihaneh, et al., 2021)

I přes dodržení přísných kritérií pro diagnostiku skutečného předčasného porodu se velké části případů nedostane adekvátní léčby. To se ukázalo ve studii ALPS, kde ačkoli byly z náhodného výběru vyloučeny případy, u nichž se očekávalo, že porodí za méně než 24 hodin (tvořily 31,7 % screeningovaných, což je dvojnásobek počtu náhodně vybraných), 38,3 % náhodně vybraných žen přesto do 24 hodin porodilo, než mohla být podána druhá dávka kortikosteroidů. (Dagklis, Themistoklis, et al., 2023)

Další studie posoudila účinnost testu PartoSure při detekci PAMG-1 pro předpověď doby do spontánního předčasného porodu u žen s příznaky předčasného porodu s neporušenými membránami a děložním hrdlem menším než 3 cm. Jeho citlivost při předpovídání porodu do 7 dnů byla 90 % a jeho speciřičnost 93,8 %.

Různé studie PAMG-1 popsané výše tedy poskytují podporu pro použití této látky, testované pomocí PartoSure, pro management a diagnózu předčasného porodu. Nicméně jsou nezbytné další rozsáhlejší studie k ověření jejího použití v běžné praxi. (Marie, Emillie, et al., 2020)

Test PartoSure je jednoduchý, rychlý a neinvazivní, ve formě dipsticku (reagenčního proužku), který ukáže výsledek téměř okamžitě. (Marie, Emillie, et al., 2020) Postup je následující: Prvním krokem je odběr vzorku. Odebere se tedy vzorek vaginálního výtoku sterilním odběrovým tamponem po dobu 3 sekund (sterilním tampónem není nutno aktivně otáčet a není ani nutno použít spekulum). Dále se opláchne tampón se vzorkem v lahvičce s rozpouštědlem po dobu 30 sekund. Tampón se následně zlikviduje. Poté vložíme testovací proužek do lahvičky. Test je pozitivní, jakmile jsou na proužku viditelné dvě čárky. Pozitivní výsledek je indikován dvěma čárkami v testovací oblasti, zatímco negativní výsledek je indikován jednou kontrolní čárkou v testovací oblasti. Do deseti minut od vložení testovacího proužku do lahvičky by se výsledek neměl číst ani interpretovat. (PartoSure Test Instructions for Use. QIAGEN, 2018. Dostupné z: <https://herqiagen.com/partosure/>)

5 LÉČBA

Při ohrožení předčasným porodem je cílem rozpoznat příznaky porodu. Nemělo by k němu však dojít příliš brzy, což by vedlo k tomu, že žena neporodí do 7 dnů. Ovšem ani příliš pozdě, což by neumožnilo dostatečný čas na převoz pacientky a v případě potřeby podání síranu hořečnatého ($MgSO_4$) a kortikosteroidů. (Dagklis, Themistoklis, et al., 2023)

Zhruba polovina všech předčasných porodů představuje spontánní předčasný porod bez odtoku plodové vody. Identifikace žen trpících touto komplikací je možná pomocí analýzy rizikových faktorů, cervikometrie a biomarkerů, což zároveň umožňuje odhadnout míru rizika předčasného porodu. V případě zvýšeného rizika je doporučen aktivní management, včetně podání indukce plicní zralosti. U asymptomatických žen s předčasným porodem je možné v rámci prevence zvážit podávání progesteronu nebo cerkláž. (Gregor, Miroslav. 2020, s.20-23) Progesteron snižuje svalovou aktivitu dělohy a má protizánětlivé účinky, zejména při vaginálním podání. Je indikován u těhotných žen, které nemají žádné symptomy a mají krátké děložní hrdlo. Cerkláž děložního hrdla je další možností prevence předčasného porodu. Je indikována například na základě výsledků transvaginálního ultrazvuku (cervikometrii), anamnézy a při dilataci děložního hrdla s prolabujícím vakem blan do pochvy. Cerkláž může prodloužit těhotenství v průměru o pět týdnů a snížit výskyt předčasného porodu před 34. týdnem těhotenství až o polovinu. (Procházka, Martin. 2020, s.459-465)

5.1 Tokolytika

V případě, že se jedná o vysoké riziko předčasného porodu v následujících 7 dnech, je žádoucí podání antenatálních kortikosteroidů, které zlepšují perinatální a dlouhodobé výsledky pro potomka, a proto by měla být léčba zahájena co nejdříve. Vzhledem k tomu, že kortikosteroidy jsou neúčinnější, pokud jsou podány ≥ 48 h (ale méně než 7 dní) před porodem, doporučuje se podání tokolýzy se záměrem oddálit porod alespoň o 48 h. Tokolýza může také sloužit k tomu, aby se poskytl čas potřebný pro převoz in utero do neonatologických center příslušné úrovně. (Dagklis, Themistoklis, et al., 2023) Tokolytika, které se využívají jsou antagonisté oxytocinových receptorů, β_2 -sympatomimetika, blokátory kalciových kanálů a inhibitory syntézy prostaglandinů. (Kacerovský, Marian, et al., 2017, s.160-165)

Je třeba poznamenat, že tokolytika přináší také rizika. Protože je určena pouze pro získání času za účelem působení kortikosteroidů nebo pro převoz do neonatologického zařízení vhodné úrovně, neměla by být další epizoda hrozícího předčasného porodu v době kratší než 2 týdny léčena tokolytiky. Blokátory kalciových kanálů lze použít jako tokolytickou léčbu první

linie. Metaanalýza ukázala, že ve srovnání s jinými tokolytiky nesou jisté výhody. Přehled Cochrane dospěl k závěru, že tyto látky mají méně nežádoucích účinků na matku a nižší míru závažné neonatální morbidity ve srovnání s betamimetiky. Také je menší riziko hospitalizace na novorozenecké jednotce intenzivní péče ve srovnání s antagonisty oxytocinových receptorů. Antagonisté oxytocinových receptorů jsou přijatelnou alternativou, neboť mají ve srovnání s ostatními tokolytiky méně nežádoucích účinků. (Dagklis, Themistoklis, et al., 2023)

Několik nedávných studií zkoumalo nízké dávky aspirinu jako tokolytika pro prevenci předčasného porodu. Aspirin se používá k prevenci preeklampsie, což je stav, který je ve vysoké míře s předčasným porodem spojen. To platilo i pro srovnání výskytu předčasného porodu před 28. a 34. týdnem těhotenství. Navíc bylo prokázáno, že perorální aspirin snižuje perinatální úmrtnost, ztrátu plodu a předčasného porodu před 34. týdnem těhotenství. Ačkoli jsou tyto výsledky slibné, jsou zapotřebí další studie. (Zierden, Hannah C., et al., 2021)

5.2 Síran hořečnatý

Také Síran hořečnatý ($MgSO_4$) je v léčbě předčasného porodu využíván k stabilizaci těhotné ženy, aby umožnil časně podání kortikosteroidů. (Griggs, Kellie M., et al., 2020) Poskytuje ovšem i neuroprotektu plodu, pokud je u porodu před 32. gestačním týdnem podáván po dobu nejméně 4 hodin. Cochrane přehled ukázal, že tato léčba u předčasně narozených novorozenců významně snižuje riziko mozkové obrny, poruch hrubé motorické dysfunkce, chrání mozek před poškozením stabilizací neuronálních axonů a předchází intrakraniálnímu krvácení. Úvodní a udržovací dávky se stanovují na základě individuálního hodnocení pacienta a gestačního věku v souladu se zvyklostmi zdravotnického zařízení. (Griggs, Kellie M., et al., 2020; Dagklis, Themistoklis, et al., 2023)

5.3 Antibiotika

Cílem podávání antibiotické léčby při hrozícím předčasném porodu je minimalizace výskytu jak časných, tak pozdních infekcí u novorozenců a matek. Užití antibiotik během porodu významně snižuje riziko časně neonatální sepse. Pokud těhotné ženě hrozí předčasný porod, provede se odběr vzorku z pochvy k mikrobiologické analýze a ke stanovení kolonizace streptokokem skupiny B (GBS). Pokud je předčasný porod nevyhnutelný a výsledky testu na GBS nejsou k dispozici, nebo pokud je těhotná žena GBS pozitivní, zahájí se ATB profylaxe pro GBS. Dle doporučeného postupu vydaného Českou gynekologickou a porodnickou společností je první volbou antibiotik penicilin G v dávce 5 mil. IU intravenózně (i.v.) a poté

2,5 mil. IU i.v. každé 4 hodiny. Pokud nedojde k porodu do 8 hodin od první dávky, doporučuje se prodloužení intervalu mezi dávkami na 6 hodin. Jako alternativu lze použít ampicilin v dávce 2 g i.v. a poté 1 g i.v. každých 6 hodin až do porodu. U pacientek alergických na penicilinová antibiotika, které mají nízké riziko anafylaxe, se volí cefalosporiny 1. generace v dávce 2 g i.v. následované dávkou 1 g i.v. každých 8 hodin až do porodu. U pacientek s vysokým rizikem anafylaxe se podává klindamycin v dávce 900 mg i.v. každých 8 hodin až do porodu. Vankomycin se využívá pro pacientky s vysokým rizikem anafylaxe a prokázanou rezistencí k jiným antibiotikům, s dávkou 1 g i.v. každých 12 hodin až do porodu. (Kacerovský, Marian, et al., 2017, s.160-165)

Dle Dagklise se ovšem profylaktická antibiotická léčba u žen s předčasným porodem s neporušenými plodovými obaly a bez známek infekce rutinně nedoporučuje. V Cochrane přehledu použití antibiotik u předčasného porodu snížilo výskyt mateřské infekce, ale nebylo dosaženo žádného přínosu pro perinatální výsledky. Naopak bylo pozorováno zvýšení novorozenecké úmrtnosti v případech, kdy byla podávána antibiotika, ve srovnání s placebem. Podle studie Oracle II byla navíc léčba erytromycinem v případech spontánního předčasného porodu s intaktními membránami spojena s vyšším rizikem funkčního postižení potomků v 7 letech věku. Omezením těchto studií bylo, že nehodnotily plodovou vodu z hlediska infekce. Probíhají studie, které zkoumají potenciální přínos antibiotik pro mikrobiální invazi nebo zánět plodové vody (Dagklis, Themistoklis, et al., 2023)

5.4 Kortikosteroidy

Předporodní kortikoidy snižují novorozenecké komplikace a úmrtnost, pokud jsou podávány ženám s rizikem předčasného porodu. (Navlón, Pablo, et al., 2023) Systematický přehled zahrnující 18 studií zjistil 34% relativní snížení výskytu syndromu dechové tísně (RDS), 46% relativní snížení intraventrikulárního krvácení a 31% relativní snížení novorozenecké mortality. Tyto výhody byly potvrzeny bez ohledu na kojenecké pohlaví nebo rasu. (Althabe, Fernando, et al., 2012)

Diskutuje se však o nejvhodnější frekvenci a přesném načasování podávání dalších předporodních dávek kortikoidů, protože existují potenciální dlouhodobé negativní účinky na neurovývoj a fyziologickou zátěžovou funkci kojenců. (Navlón, Pablo, et al., 2023) Mezi vedlejší účinky patří také kardiovaskulární a metabolické abnormality, jako je novorozenecká hypoglykemie, abnormality systému renin-angiotenzin-aldosteron a rozdíly v krevním tlaku. Kromě toho byly zdůrazněny psychiatrické vedlejší účinky, včetně vyšší úrovně úzkosti a

deprese a zvýšeného rizika duševních poruch a poruch chování. Neurokognitivní a neurosenzorické poruchy byly také identifikovány jako vedlejší účinky antenatálních kortikosteroidů. (Di Donato, Emmeline, et al., 2023)

V přesném hodnocení přínosů předporodních kortikoidů jsou mezery, protože randomizované kontrolované studie byly prováděny přibližně před rokem 1990 u těhotných obecně >28 týdnů těhotenství. (Alexander, Nina, et al., 2012) Vliv předporodních kortikosteroidů na snížení úmrtnosti a nemocnosti předčasně narozených dětí v nemocničním prostředí ve vyspělých zemích s vysokým využitím je dobře prokázán, přesto se v rozvojových zemích běžně nepoužívají. (Althabe, Fernando, et al., 2012)

Je běžné, že děti léčené antenatálními kortikosteroidy (ACS) se nerodí předčasně, jak se předpokládalo. Ve finské studii registru porodů o expozici ACS byla průměrná délka těhotenství při porodu 35 (± 4) týdnů a 44 % žen porodilo po 37. týdnu těhotenství. Kanadská studie 250 000 porodů ukázala, že v letech 1998-2012 se zvýšil podíl žen, které dostaly optimální léčbu ACS podanou mezi 24. a 34. týdnem těhotenství do 24 hodin až 7 dnů po porodu (10 % vs. 23 %). To však bylo doprovázeno větší expozicí kortikosteroidů po 34. týdnu těhotenství (0,2 % vs. 1,7 %) a současným zvýšením podílu léčených žen s rizikem porodu EPT (EPT: po 25. a před 34. týdnem), které neporodily v optimálním časovém okně (7 % vs. 34 %). Problém předvídaní hrozícího předčasného porodu zvyšuje riziko zbytečné léčby kortikosteroidy. V této studii bylo totiž 3,2 % všech porodů v letech 2008-2012 vystaveno léčbě ACS a 52 % těchto žen porodilo ve 35. týdnu těhotenství nebo později. Novější švédská retrospektivní studie do svého výzkumu zařadila 500 novorozenců narozených v letech 2013-2016 v rámci EPT a rovněž ukázala, že 29 % z nich se narodilo mimo optimální okno více než 7 dní po podání kortikosteroidů. Australská studie z let 2014-2015 uvádí, že 9,6 % všech žen v jednom centru dostalo antenatální kortikosteroidy (ACS) a méně, než třetina z nich dostala vhodně načasovanou léčbu.

To je znepokojivé nejen z hlediska ztráty účinnosti léčby, ale také jako potenciální příčina poškození, přičemž retrospektivní kohortová studie naznačuje zvýšení perinatální úmrtnosti, pokud léčba ACS byla podána více než 7 dní před porodem. Je zapotřebí lepších prediktivních modelů, které by poskytly přesnější pravděpodobnost načasování porodu. Aby se snížila významná zátěž nežádoucích účinků u zbytečně nebo nevhodně léčených novorozenců, doporučují pokyny Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO), aby se u žen zvážilo měření délky děložního hrdla a fibronektinu či placentárního alfa mikroglobulinu 1 (PAMG1), aby se lépe posoudila pravděpodobnost předčasného porodu. (Wynne, Katie, et al., 2020)

Podle dostupných studií je zjištěno, že maximální přínos antenatálních kortikosteroidů (ACS) je dosažen, pokud jsou aplikovány v období do 7 dnů před předčasným porodem, což bylo potvrzeno v rámci metaanalýzy zahrnující studie soustředěné v Cochrane databázi. Avšak jak ukazují výzkumy, tento terapeutický efekt se snižuje v případě, že podání ACS předchází porodu delší dobu než 7 dnů. Z tohoto důvodu doporučují mezinárodní směrnice podávání ACS ženám, které čelí riziku předčasného porodu, před 34. týdnem těhotenství a udržují interval mezi podáními 7 dní. (Di Donato, Emmeline, et al., 2023)

Adams a spol. prokázali, že pouze 48 % pacientů, u nichž bylo diagnostikováno riziko předčasného porodu, skutečně porodilo do 7 dnů po aplikaci ACS.

Kanadská studie ukázala, že frekvence suboptimálního načasování podání antenatálních kortikosteroidů se s časem zvyšuje. Další nedávný výzkum naznačil, že optimální načasování bylo dosaženo pouze u 31 % pacientek, a pokud bylo podání antenatálních kortikosteroidů indikováno kvůli riziku předčasného porodu nebo asymptomatickému zkrácenému děložnímu čípku, pouze 5 % těchto pacientek porodilo do 7 dnů. Závěry všech těchto studií poukazují na potřebu diagnostických nástrojů pro identifikaci žen s rizikem porodu do 7 dnů. (Di Donato, Emmeline, et al., 2023)

Doporučenými možnostmi léčby jsou jednotlivé cykly dvou 12 mg dávek směsi betametazonu beta-fosfát (P) a beta-acetát (Ac) v poměru 1:1, které jsou odděleny 24 hodinami, nebo čtyři 6mg dávky dexamethasonu (Dex)-P podané ve 12hodinových intervalech. Světová zdravotnická organizace (WHO) podporuje používání Dex-P, který je na jejich seznamu základních léků, je levný a je široce dostupný. (Jobe, Alan h., et al., 2018)

Dle WAPM (Světová asociace perinatálního lékařství – The World Association of Perinatal medicine), v případě vysokého rizika předčasného porodu v následujících 7 dnech se doporučuje jednorázové podání v období mezi 24+0 a 33+6 týdnem těhotenství. Na základě lokálních hranic viability lze zvážit podání již od 22. týdne těhotenství. Účinek léčby je optimální, pokud k porodu dojde po nejméně 24 h (ideálně 48 h), ale ne déle než 7 dní po první dávce, a nemá žádný přínos, pokud se tak stane za více než 14 dní.

Přehled Cochrane databáze a metaanalýza 30 studií jasně prokázaly, že touto léčbou se dosahuje významného snížení závažných nežádoucích účinků souvisejících s prematuritou. Jednorázový cyklus kortikosteroidů (ACS) se rutinně nedoporučuje mezi 34+0 a 36+6 gestačním týdnem u žen s vysokým rizikem předčasného porodu během následujících sedmi dnů, a to z důvodu současné nejistoty ohledně poměru přínosu a rizika. Opakované dávky ACS po úvodní dávce ACS se nedoporučují. Jednorázový záchranný cyklus kortikosteroidů se taktéž rutinně nedoporučuje. Může být podán do 33+6 gestačního týdne u

žen s vysokým rizikem předčasného porodu během následujících sedmi dnů, pokud byla předtím podána kúra ACS nejméně 14 dní. Dále kortikosteroidy není doporučováno rutinně podávat před plánovaným císařským řezem v termínu porodu, a to z důvodu současné nejistoty ohledně poměru přínosu a rizika. Při absenci jiných indikací by neměl být plánovaný císařský řez proveden před 39+0 týdnem těhotenství. U vícečetných těhotenství by se kortikosteroidy (ACS) měly podávat ve stejném dávkování a indikacích jako u jednočetných těhotenství.

U obézních žen by se ACS měla podávat ve stejném dávkování a indikacích jako u žen bez obezity. V době diagnózy předčasného odtoku plodové vody se při splnění kritérií gestačního věku doporučuje podat jeden cyklus kortikosteroidů. V případech komplikovaných růstovou restrikcí plodu by se kortikosteroidy měly podávat ve stejném dávkování a indikacích jako u plodů odpovídajících gestačnímu věku. U žen s diabetem by se kortikosteroidy měly podávat ve stejných dávkách a indikacích jako u žen bez diabetu. Avšak u žen s diabetem je následně doporučeno pravidelně monitorovat hladinu glukózy v krvi v dalších dnech po podání kortikosteroidů. Provedení glukózového tolerančního testu by mělo být odloženo nejméně o jeden týden po podání kortikosteroidů. (Dagklis, Themistoklis, et al., 2023)

Zjištění jedné ze studií posiluje hypotézu, že další dávky předporodních kortikoidů poskytované po úvodním cyklu mohou mít dlouhodobé účinky na neurovývoj a metabolismus glukokortikoidů potomstva. Pokud je těhotná žena stále v bezprostředním riziku předčasného porodu, je doporučeno podání záchranné léčby kortikosteroidů po úvodní kúře podání. Expozice záchrannými kúrami ACS však může mít v některých podskupinách nežádoucí účinky na neurovývoj potomka. Do dnešního dne je adekvátní léčebný režim pro záchranné podání kortikosteroidů stále kontroverzní. Na jedné straně doporučuje American College of Obstetrics and Gynecology opakovanou kúru s odstupem 14 dnů od počátečního cyklu. Naopak jiné pokyny doporučují aplikovat opakovaný cyklus nebo záchrannou dávku ACS 7 dní po úvodním cyklu. Pro stanovení nejvhodnějšího režimu podávání záchranných dávek ACS je proto důležité objasnit dlouhodobé účinky ACS na neurovývoj. (Navlón, Pablo, et al., 2023)

Je možné, že u plodů, kteří měli riziko předčasného porodu, ale nakonec se narodili v termínu (≥ 37 týdnů), a kde podání kortikosteroidů nepřináší mnoho výhod, může být pravděpodobnost výskytu dlouhodobých nepříznivých účinků kortikosteroidů (ACS) vyšší. U donošených dětí byly zjištěny souvislosti mezi expozicí ACS během těhotenství a využíváním zdravotní péče v dětství v souvislosti s podezřením na neurokognitivní a neurosenzorické poruchy. Několik randomizovaných kontrolovaných studií zjistilo, že novorozenci vystavení in utero více dávkám ACS mají nižší porodní hmotnost, délku a obvod hlavy ve srovnání s novorozenci vystavenými pouze jedné dávce ACS. Ve věku 5 let byla kumulativní míra výskytu

primárního výsledku vyšší u dětí, kteří byli vystaveni působení kortikosteroidů ve srovnání s kojenci, kteří jimi vystaveni nebyli (61,7 % oproti 57,8 %). (Melamed, Nir, et al., 2019)

Kortikoidy jsou silné léky se skutečným rizikem nezávislým na těhotenství a je žádoucí zhodnotit účinky expozice plodu v pozdějším životě.

Jedna ze studií uvádí, že hrozící předčasný porod léčený antibiotiky, síranem hořečnatým, tokolytickou a ACS léčbou následovanou porodem v termínu byl spojen s poruchou kognitivního vývoje ve 2 letech v porovnání s termínovými porody bez hrozícího předčasného porodu. Dospělí z klinické kohorty novorozenců s velmi nízkou porodní váhou v letech 1977 až 1982 měli podstatně více psychopatologie ve věku 29-36 let, pokud byli ACS vystaveni. Expozice kortikoidům plodu je běžně značně omezena, protože placenta omezuje přístup mateřského kortizolu k plodu a syntéza kortizolu u plodu je do termínu nízká.

Glukokortikoidy trvale snižují růst a podporují diferenciaci ve vývoji systémů a jsou vývojovým modulátorem stresových reakcí. Klinický příklad, kdy antenatální kortikosteroidy modulují pozdější stresové reakce, uvedl Alexander a kol. (Alexander, Nina, et al., 2012)

5.4.1 Vliv ACS na funkci ledvin

Expozice antenatálními kortikosteroidy (ACS) u předčasně narozených dětí může napomoci dozrání funkcí ledvin, avšak později v životě může také vést ke snížené funkci ledvin.

Existují určité informace o dlouhodobých výsledcích ledvin u předčasně narozených dětí vystavených ACS. V kohortní studii měli mladiství, kteří byli vystaveni antenatálním kortikosteroidům a narodili se předčasně, abnormální funkci renin-angiotenzinového systému ve srovnání s předčasně narozenou kohortou, která ACS vystavena nebyla. Dalziel a kol. při třicetiletém sledování naopak nenalezli žádné rozdíly v růstu, krevním tlaku, krevních lipidech ani kortizolu. Diabetes nebo kardiovaskulární onemocnění se nelišily, ale test tolerance glukózy přinesl vyšší hladiny inzulínu po 30 minutách u osob s expozicí antenatálních kortikosteroidů, což naznačuje, že u dospělých s průměrnou porodní váhou 2,3 kg došlo k určité rezistenci inzulínu. Kelly a kol. také identifikovali změněný metabolismus glukózy ve věku 23-28 let. V kohortní studii předčasně narozených dětí s porodní hmotností v průměru 1,1 kg měly 14leté děti vystavené ACS vyšší systolický a diastolický krevní tlak než neexponované děti, ale jen málo dětí bylo hypertenzních. V další nedávné kohortní studii měli mladí dospělí, kteří byli vystaveni antenatálním kortikosteroidům ve věku 23-28 let a s průměrnou porodní hmotností 1,2 kg, sníženou aortální distenzibilitu vzhledem ke kontrolním skupinám, což by mohlo přinést obavy z budoucího kardiovaskulárního onemocnění.

Většina z těchto studií hodnotila směs dvou přípravků, beta-fosfátu (beta-p) a beta-acetátu (beta-ac). Jedná se o léky, které prochází placentou a vyvolávají tak účinky na plod. Těhotným ženám bylo v první dávce podáno 12 mg beta-p a beta-ac při rozpoznání rizika předčasného porodu a druhá 12mg dávka o 24 hodin později. Tato léčba byla nejtestovanějším lékem v nedávné randomizované kontrolované studii s jednotlivými dávkami a byla používána výhradně pro tuto studii s opakovanou léčbou. (Jobe, Alan h., et al., 2018)

Antenatální expozice glukokortikoidům (GC) byla diskutována jako silný programovací faktor aktivity osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA), který způsobuje trvalé změny v sekreci kortizolu po celý život. Cílem jedné ze studií bylo prozkoumat reaktivitu osy HPA u dětí narozených v termínu porodu s prenatalní expozicí GC na větším vzorku, což umožnilo dále se zabývat účinky specifickými pro pohlaví a typ léčiva. Jednalo se o průřezovou studii zahrnující 209 dětí narozených v termínu porodu ve věku od 6 do 11 let. U dětí s prenatalní expozicí GC (jednorázové podání dexametazonu nebo betametazonu) byly hodnoceny vzorce sekrece kortizolu v reakci na standardizovaný laboratorní stresor (Trierův test sociálního stresu pro děti) a porovnávány s různými kontrolními skupinami.

U 6-11letých dětí narozených v termínu porodu, které byly vystaveny antenatální léčbě syntetickým GC (sGC), bylo pozorováno významně zvýšenou reaktivitu kortizolu na akutní psychosociální stres ve srovnání s kontrolními skupinami. Tato studie poskytuje první důkaz o dlouhodobých účincích antenatální expozice syntetickými glukokortikoidy na reaktivitu osy HPA u dětí narozených v termínu. Tato zjištění mohou mít důležité důsledky, pokud jde o předpoklad tělesných a psychiatrických poruch souvisejících se stresem, u nichž je dysregulace osy HPA diskutována jako potenciální příčinný faktor.

Jako hlavní výsledek studie byla uvedena významně zvýšená reaktivita kortizolu na akutní psychosociální stres u 6-11letých dětí narozených v termínu, které byly vystaveny předporodní léčbě syntetickým glukokortikoidům (sGC). Bylo uvedeno, že toto zjištění je nezávislé na typu použitého sGC. Důležité je, že prenatalní stres u matek hospitalizovaných kvůli závažným těhotenským komplikacím, nebyl tak výrazný, aby vyvolal interindividuální rozdíly v reakci potomků na kortizol. Tato poslední zjištění naznačují, že pozorované změny reaktivity osy HPA lze pravděpodobně připsat léčbě sGC nebo kombinaci prenatalního stresu a expozice glukokortikoidy.

Byly také široce zdokumentovány přetrvávající změny v neuroendokrinním fungování potomků. V souladu se zjištěními studie Alexandera a spol. uvádí prospektivní longitudinální studie zvýšenou sekreci kortizolu během prvního školního dne u dětí matek se zvýšenou hladinou kortizolu během těhotenství. Výzkumy ukázaly, že prenatalní stres představuje

významný prediktor zvýšené reaktivity kortizolu na akutní stres u 6měsíčních, 5letých a dospělých potomků.

Zvýšená reaktivita osy HPA je spojována s patogenezí celé řady fyzických a psychiatrických poruch, jako je metabolický syndrom nebo deprese. Tato studie poskytla první důkazy o dlouhodobých účincích antenatální expozice syntetickými kortikosteroidy na reaktivitu osy HPA trvající deset a více let. (Alexander, Nina, et al., 2012)

V jiné retrospektivní kohortní studii, ve které bylo 14 868 dětí vystaveno maternální prenatalní léčbě kortikosteroidy, je uvedeno, že měly děti vystavené léčbě signifikantně vyšší kumulativní incidence a riziko pro jakoukoli duševní a behaviorální poruchu během sledování až do 11 let v porovnání s dětmi nevystavenými léčbě. Tato zjištění naznačují, že zatímco maternální prenatalní kortikosteroidová léčba snižuje riziko neonatální morbidity a mortality, snížení krátkodobého rizika může být vyváženo vyšším dlouhodobým rizikem duševních a behaviorálních poruch, alespoň u dětí narozených v termínu po expozici léčby. Riziko spojené s expozicí léčby se zdá být srovnatelné s rizikem klíčové kovariace, jako je kouření matky během těhotenství. (Räikkönen, Katri, et al., 2020)

Sto dva mladých dospělých ve věku 23 až 28 let, kteří se narodili předčasně, a 95 dospělých narozených v termínu po nekomplikovaném těhotenství, podstoupilo kardiovaskulární MRI. Data byla sbírána od jejich narození. V této studii byla srovnávána struktura, funkce srdce a aorty, a také profil kardiovaskulárního rizika. Ve studii případů a kontrol šestnácti účastníků, kteří byli vystaveni prenatalnímu podávání kortikosteroidů, a třiceti dvou účastníků, kteří jimi vystaveni nebyli, bylo zjištěno, že antenatální expozice kortikosteroidům u předčasně narozených dětí je spojena se zvýšenou tuhostí aortálního oblouku a změněným metabolismem glukózy v časně dospělosti. (Kelly, Brenda A., et al., 2012)

Osteen ve svém přehledu uvádí, že děti narozené v termínu, které byly vystaveny působení prenatalních kortikosteroidů, mohou mít zvýšenou pravděpodobnost, že budou mít nižší percentil růstu než děti, které kortikosteroidům vystaveny nebyly. Míra výskytu diagnóz, jako je astma, opoždění vývoje a poruchy pozornosti, se však nelišila. (Osteen, Samantha J., et al., 2023)

Prenatální kortikosteroidová léčba může být nicméně doprovázena dlouhodobými riziky. U novorozenců žen s rizikem porodu v pozdním předtermínu (34. až 36. týden těhotenství) vystavených léčbě kortikosteroidy bylo prokázáno významně vyšší riziko hypoglykémie, což může být spojeno s dlouhodobým rizikem vývojového opoždění dítěte. Tato studie rozšiřuje dlouhodobá rizika prenatalní kortikosteroidové léčby na duševní a behaviorální poruchy dětství.

Tyto poruchy nejsou přechodné, mají tendenci jedince doprovázet až do dospělosti a jsou spojeny s nepříznivými zdravotními, právními, finančními a sociálními problémy. Během výzkumu, který se týkal finské směrnice, doporučovaly maternální kortikosteroidovou léčbu, když hrozil předčasný porod před 34+6 týdne těhotenství (34+0 v předchozích směrnících před rokem 2009). Přesto bylo 45,27 % dětí vystavených léčbě narozeno v termínu. V této populační kohortové studii byla expozice matky předporodní léčbě kortikosteroidy významně spojena s duševními poruchami a poruchami chování u dětí. Tato zjištění mohou pomoci při rozhodování o předporodní léčbě kortikosteroidy u matek.

I když jsou známy krátkodobé výhody pro morbiditu a mortalitu novorozenců, dlouhodobé výsledky expozice léčbě zůstávají nejisté. Účinky na neurovývoj dítěte jsou zvláště znepokojivé, protože kortikosteroidy procházejí placentou a krevně-mozkovou bariérou a mohou poškodit vývoj mozku plodu. Navíc, jelikož je obtížné předpovědět čas porodu, mnoho dětí vystavených léčbě není narozeno do 7 dnů, ale v termínu (≥ 37 týdnů). V retrospektivní kohortní studii se zkoumalo 14 868 dětí, které byly vystaveny maternální prenatální léčbě kortikosteroidy. Ukázalo se, že děti, které byly této léčbě podrobeny, měly významně vyšší pravděpodobnost výskytu jakékoliv duševní či behaviorální poruchy během sledovaného období až do 11 let věku ve srovnání s dětmi, které této léčbě nebyly vystaveny. Toto zjištění naznačuje, že prenatální kortikosteroidová léčba může být spojena s rizikem vývoje duševních a behaviorálních poruch, aniž by zde hrály roli komplikace a nemoci spojené s předčasným porodem.

Tato výše uvedená zjištění tedy naznačují, že zatímco maternální prenatální kortikosteroidová léčba snižuje riziko neonatální morbidity a mortality, toto snížení krátkodobého rizika může být vyváženo vyšším dlouhodobým rizikem duševních a behaviorálních poruch, alespoň u dětí narozených v termínu po expozici léčbě. Riziko spojené s expozicí léčby se zdá být srovnatelné s rizikem klíčových kovariací, jako je kouření matky během těhotenství. (Räikkönen, Katri, et al., 2020)

PRAKTICKÁ ČÁST

6 HLAVNÍ CÍL A HYPOTÉZY PRÁCE

Diplomová práce se zabývá problematikou předčasného porodu. V praktické části byly selektovány ženy, které podstoupily test PartoSure po diagnostikované inkompetenci děložního hrdla. Níže jsou uvedeny hypotézy a cíle této diplomové práce.

6.1 Výzkumné cíle

Hlavním cílem této diplomové práce bylo zjistit diagnostický význam PartoSure testu při hrozícím předčasném porodu v rámci zamezení nadbytečného vystavení plodu kortikoidy.

Hlavní cíl:

Deskripce diagnostického významu PartoSure testu při hrozícím předčasném porodu v rámci zamezení nadbytečného vystavení plodu kortikoidy.

Dílčí cíle:

1. Zjistit, zda PartoSure test zlepšuje predikci porodu u žen s hrozícím předčasným porodem.
2. Zjistit, zda hrozící předčasný porod souvisí s některým rizikovým faktorem v anamnéze rodičky.

6.2 Výzkumné hypotézy

H1₀: Výsledek PartoSure testu nemá vliv na to, zda žena porodí do 7 dní.

H1_A: Výsledek PartoSure testu má vliv na to, zda žena porodí do 7 dní.

H2₀: Výsledek PartoSure testu nemá vliv na to, zda žena porodí do 14 dní.

H2_A: Výsledek PartoSure testu má vliv na to, zda žena porodí do 14 dní.

H3₀: Polovina rodiček, které mají inkompetenci děložního hrdla, má GDM v anamnéze.

H3_A: Většina rodiček s inkompetencí děložního hrdla (>50 %), nemá GDM v anamnéze.

H4₀: Polovina rodiček, které mají inkompetenci děložního hrdla, má konizaci děložního čípku v anamnéze.

H4_A: Většina rodiček s inkompetencí děložního hrdla (>50 %), nemá konizaci děložního čípku v anamnéze.

6.3 METODIKA VÝZKUMU

V této části diplomové práce je podrobně popsána metodika výzkumu včetně jednotlivých informací ohledně sběru dat, místě a době jeho trvání a okolnostech, jež výzkum doprovázely.

6.4 Charakteristika souboru

Do výzkumného souboru byly vybrány těhotné ženy od 24. do 37. týdne těhotenství, kterým byl diagnostikován hrozící předčasný porod. Subjektem výzkumu byly ženy hospitalizovány s inkompetencí děložního hrdla od 15 do 25 mm, a kterým byl proveden PartoSure test pro zjištění pravděpodobnosti porodu do 7 dní. Celkem bylo do výzkumu vybráno 104 těhotných žen. U každé ženy byly zjišťovány rizikové faktory v anamnéze, ve kterém týdnu gestačního stáří byla inkompetence diagnostikována, na kolik milimetrů bylo děložní hrdlo zkráceno a za jak dlouho pak žena porodila. Data byla sbírána retrospektivně z dokumentace ve Fakultní nemocnici Ostrava. Vyřazovacím kritériem byl odtok plodové vody, ukončení těhotenství z důvodu patologie nesouvisející s inkompetencí děložního hrdla, porod v jiném zdravotnickém zařízení nebo nesouhlas rodičky s nahlížením do zdravotnické dokumentace a nesouhlas se zpracováním dat.

6.5 Metoda sběru dat

Výzkumné šetření bylo provedeno pomocí retrospektivního typu výzkumu. Data byla získávána z elektronické dokumentace pacientek na Gynekologicko-porodnické klinice ve Fakultní nemocnici Ostrava, která je perinatologickým centrem a zajišťuje tak péči o rizikové a patologické těhotenství. Data z dokumentace byla použita pouze v případě, že byl v dokumentaci obsažen i informovaný souhlas se souhlasem s nahlížením do zdravotnické dokumentace a zpracováním dat pro výzkumné účely. Veškerá získaná data byla využita pouze pro účely výzkumu. Z vybrané dokumentace byl vytvořen soubor žen, kterým byla diagnostikována inkompetence děložního hrdla a byl proveden PartoSure test. Vybraná data, která sloužila ke statistickému zpracování a ověření hypotéz, byla následně analyzována

pomocí statistických metod s využitím tabulek a grafů. Každé jednotlivé pacientce bylo přiřazeno číslo, čímž byla zajištěna anonymita.

6.6 Realizace výzkumu

Na základě souhlasného stanoviska etické komise Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci (viz příloha 1) s realizací výzkumného šetření byla zaslána žádost o umožnění sběru dat do Fakultní nemocnice Ostrava na Gynekologicko-porodnickou kliniku, která byla schválena (viz příloha 2). Toto zdravotnické zařízení bylo vybráno z toho důvodu, že se jedná o perinatologické centrum, které poskytuje péči o rizikové a patologické těhotenství. Výběr byl také založen na osobní vazbě autorky s touto institucí. Následně byla retrospektivně sbíraná data z elektronické dokumentace od roku 2020 do roku 2023 a zaznamenávaná do tabulky. Z důvodu nesplnění některých z podmínek pro provedení výzkumného šetření bylo vyřazeno 38 dokumentací. Pro konečné statistické zpracování bylo využito dat ze 104 dokumentací.

6.7 Metody zpracování dat

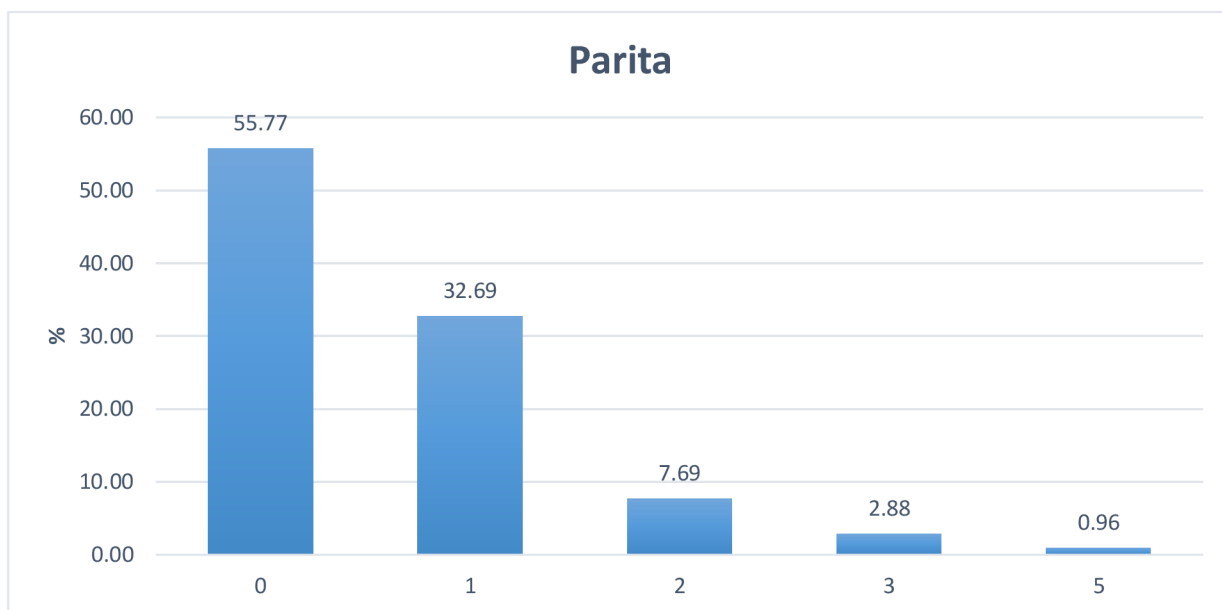
Data získaná z elektronické dokumentace byla převedena do tabulky Microsoft Office Excel. Pro deskripci kategoriálních proměnných byly použity absolutní (n) a relativní (%) četnosti spolu se sloupcovými grafy. K popisu spojitých číselných proměnných byl použit průměr, směrodatná odchylka, minimum a maximum spolu s histogramem. Hypotézy byly ověřeny pomocí Fisherova exaktního testu a binomického testu o podílu. Testy byly provedeny na hladině významnosti 0,05.

7 VÝSLEDKY VÝZKUMU

Ve Fakultní nemocnici Ostrava bylo v období od roku 2020 do roku 2023 pro výzkum vybráno 104 žen, které byly hospitalizovány s inkompetencí děložního hrdla. Tabulka č.1 ukazuje, že největší skupinu tvořily primipary, kterých bylo 58 (55,77 %). 34 žen tvořily sekundipary (32,69 %) a 8 žen představovalo tercipary (7,69 %). Čtyřikrát a vícekrát pak rodily pouze 4 ženy (3,84 %).

Tabulka 1 Parita

Parita	n	%
0	58	55,77
1	34	32,69
2	8	7,69
3	3	2,88
5	1	0,96
Celkem	104	100



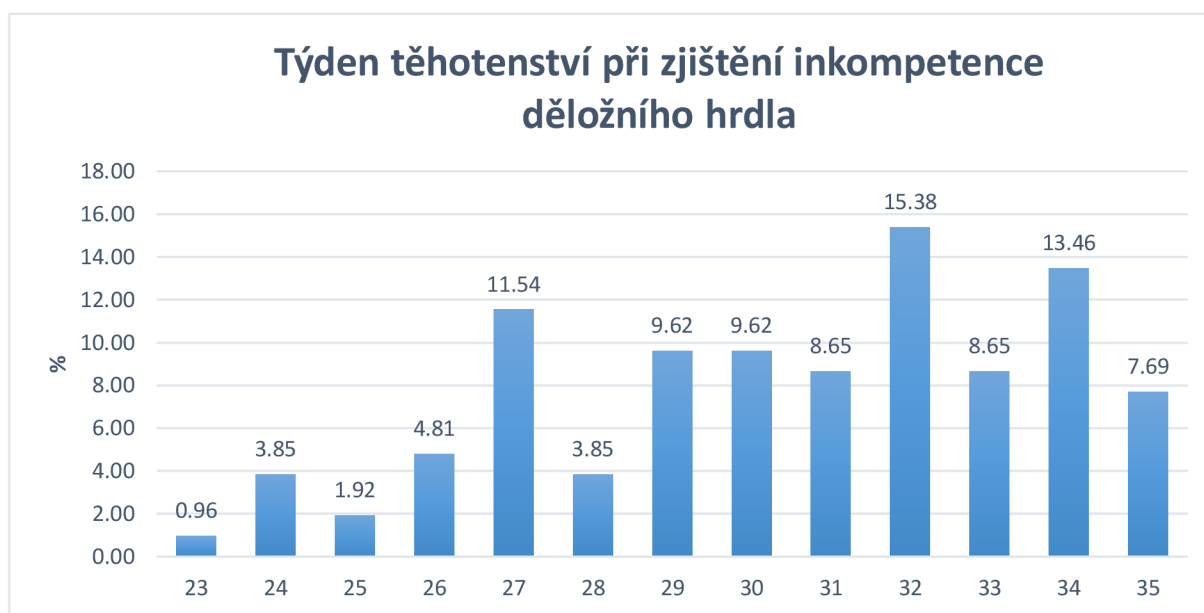
Graf 1 Parita

Inkompetence děložního hrdla

V nejčastějších případech se na zkrácené děložní hrdlo přijde náhodně v rámci prenatalní poradny. V jiných případech si žena stěžuje na neurčité pobolívání v podbřišku nebo zádech. Následně proběhne vyšetření, kdy je diagnóza hrozícího předčasného porodu potvrzena. Nejčastěji byla inkompetence děložního hrdla zjištěna mezi 28.-32. týdnem těhotenství (24,03 %).

Tabulka 2 Týden těhotenství při zjištění inkompetence děložního hrdla

Týden těhotenství při zjištění zkrácení děložního hrdla	n	%
<26 tt	7	6,73
26+0–27+6	17	12,35
28+0–31+6	33	31,74
32+0–33+6	25	24,03
34+0–36+6	22	21,15
Celkem	104	100



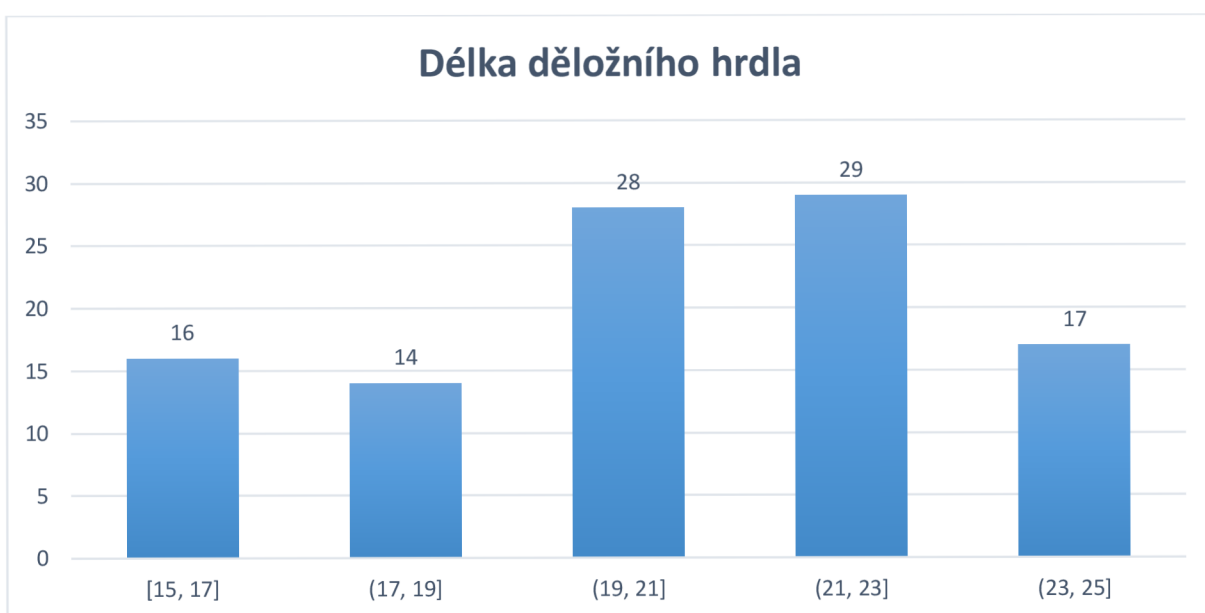
Graf 2 Týden těhotenství při zjištění inkompetence děložního hrdla

Průměrná délka děložního hrdla

Do výzkumu byly vybrány ženy se zkráceným děložním hrdlem od 15–25 mm, neboť pokud je délka děložního čípku pod 25 mm, ale je vyšší než 15 mm, zvyšuje se pravděpodobnost předčasného porodu o 50 %. (Banicevic, Arnela C. et al., 2023, s. 118-121) Průměrná délka děložního hrdla byla při zjištění diagnózy 20,62 mm.

Tabulka 3 Délka děložního hrdla

	Průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
Délka děložního hrdla	20,62	2,85	11	26



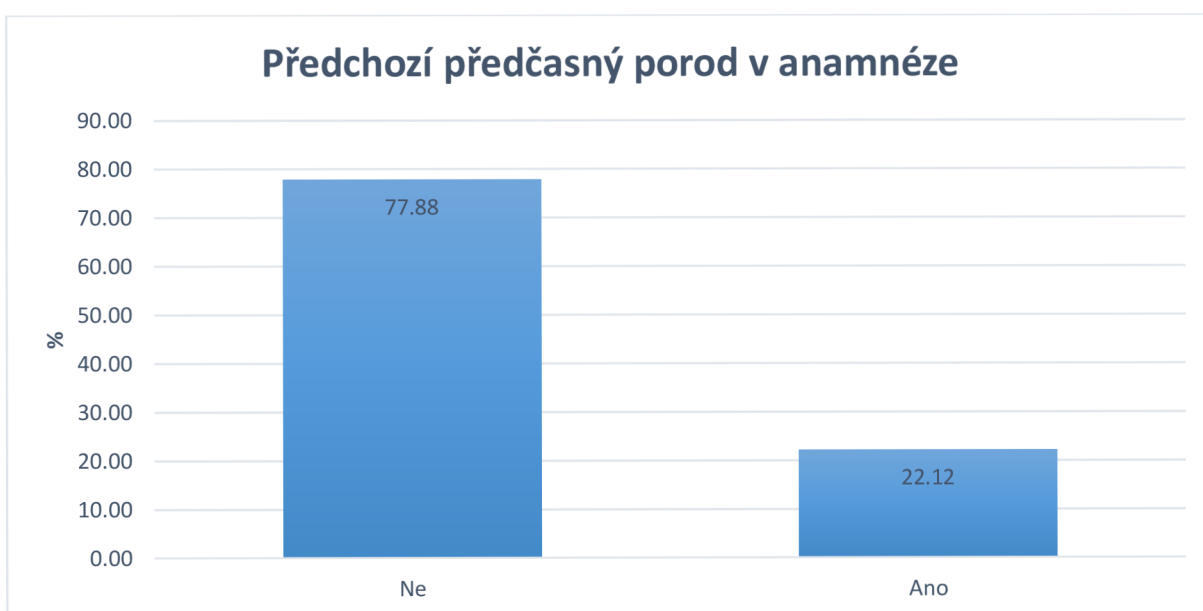
Graf 3 Délka děložního hrdla

Předchozí předčasný porod v anamnéze

Významným rizikovým faktorem pro předčasný porod je přítomnost předchozího předčasného porodu v anamnéze těhotné. Z celkového počtu 104 těhotných žen, mělo předchozí předčasný porod v anamnéze 23 žen (22,12 %). Většina z nich tedy předčasný porod v anamnéze neměla (77,88 %).

Tabulka 4 Předchozí předčasný porod v anamnéze

Předchozí předčasný porod v anamnéze	n	%
Ne	81	77,88
Ano	23	22,12
Celkem	104	100



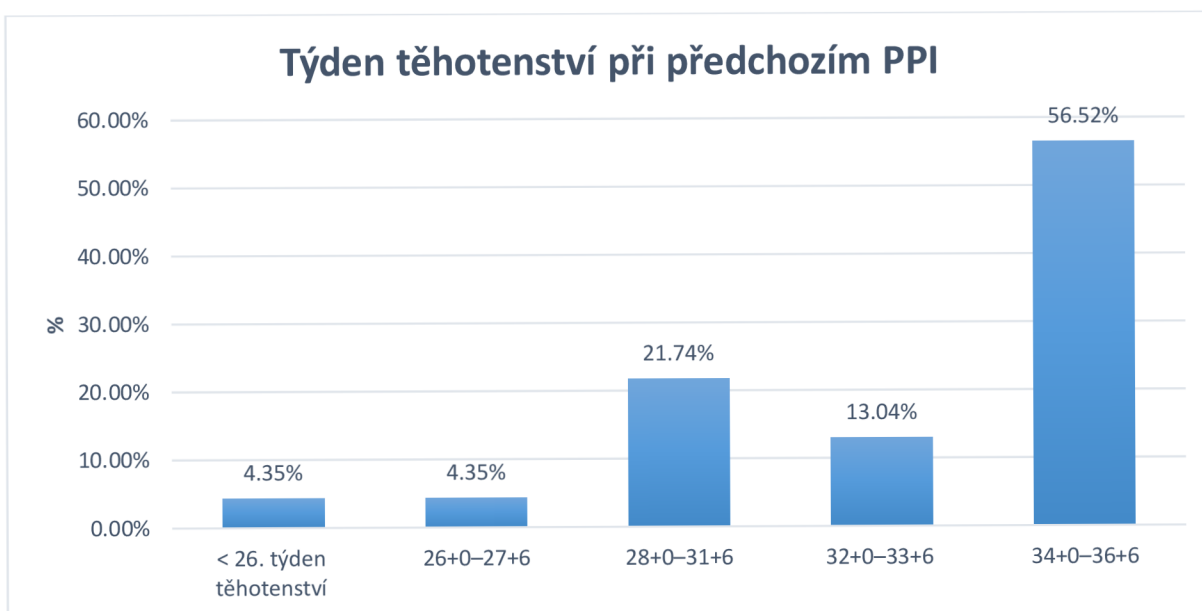
Graf 4 Předchozí předčasný porod v anamnéze

Týden těhotenství při předchozím předčasném porodu

23 žen s předchozím předčasným porodem v anamnéze, v minulosti nejčastěji porodily mezi 34+0 a 36+6 týdnem těhotenství (56,52 %).

Tabulka 5 Týden těhotenství při předchozím PPI

Týden těhotenství při předchozím PPI	n	%
< 26. týden těhotenství	1	4,35
26+0–27+6	1	4,35
28+0–31+6	5	21,74
32+0–33+6	3	13,04
34+0–36+6	13	56,52
Celkem	23	100



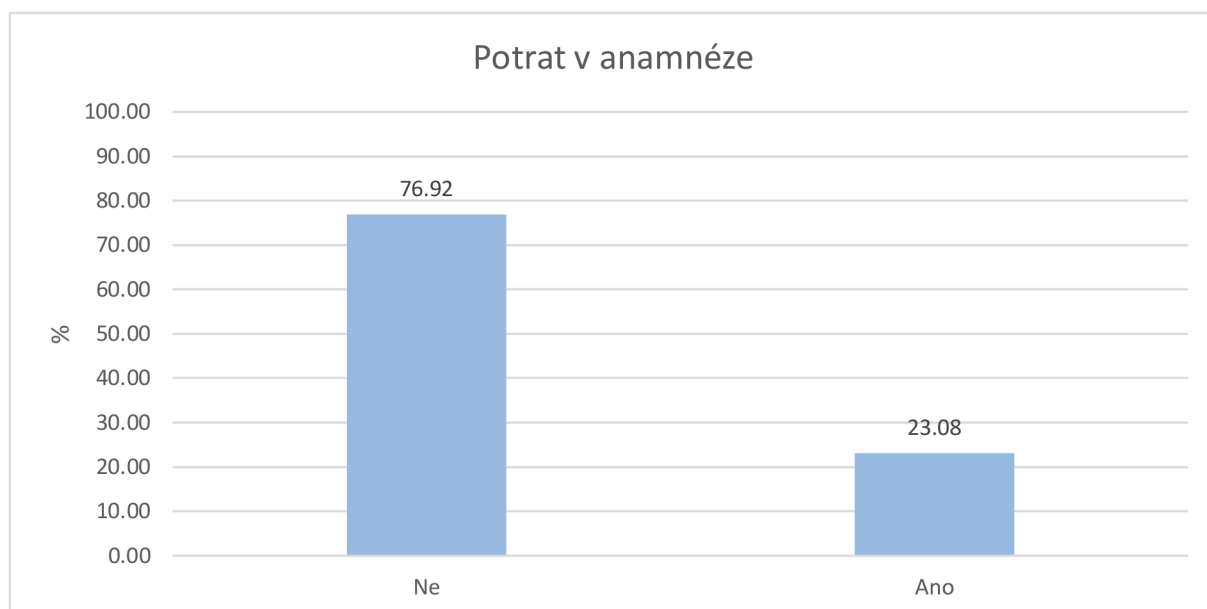
Graf 5 Týden těhotenství při předchozím PPI

Potrat v anamnéze

Byly sledovány také informace ohledně přítomnosti spontánního abortu (potratu) v anamnéze těhotných žen, které byly v nynějším těhotenství identifikovány pro hrozící předčasný porod. Z tabulky a grafu vyplývá, že většina žen spontánní abort v minulosti neprodělala (76,92 %). Ze 104 žen se jednalo o 24 (23,08 %) z nich, které v minulosti potratily.

Tabulka 6 Potrat v anamnéze

Potrat v anamnéze	n	%
Ne	80	76,92
Ano	24	23,08
Celkem	104	100,00



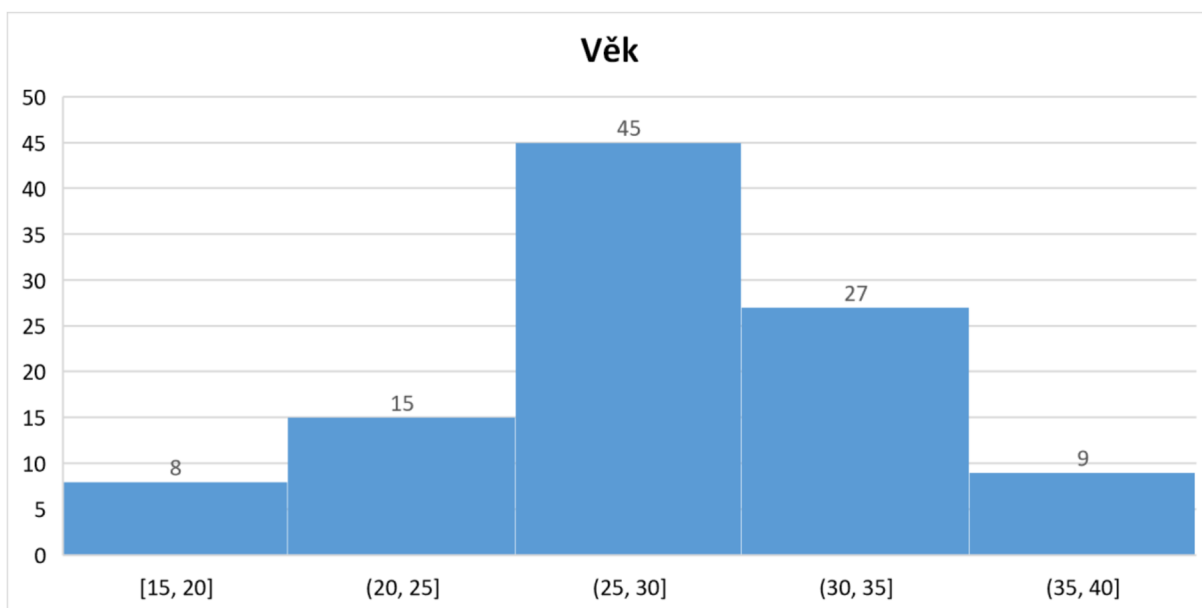
Graf 6 Potrat v anamnéze

Věk

Mezi rizikovými faktory může hrát roli také věk. Ukázalo se, že průměrný věk těhotných s inkompetencí děložního hrdla, byl 28,73 let. Nejmladší respondentka měla 15 let a nejstarší 39 let.

Tabulka 7 Věk

	Průměr	Sm. odchylka	Minimum	Maximum
Věk	28,73	4,74	15	39



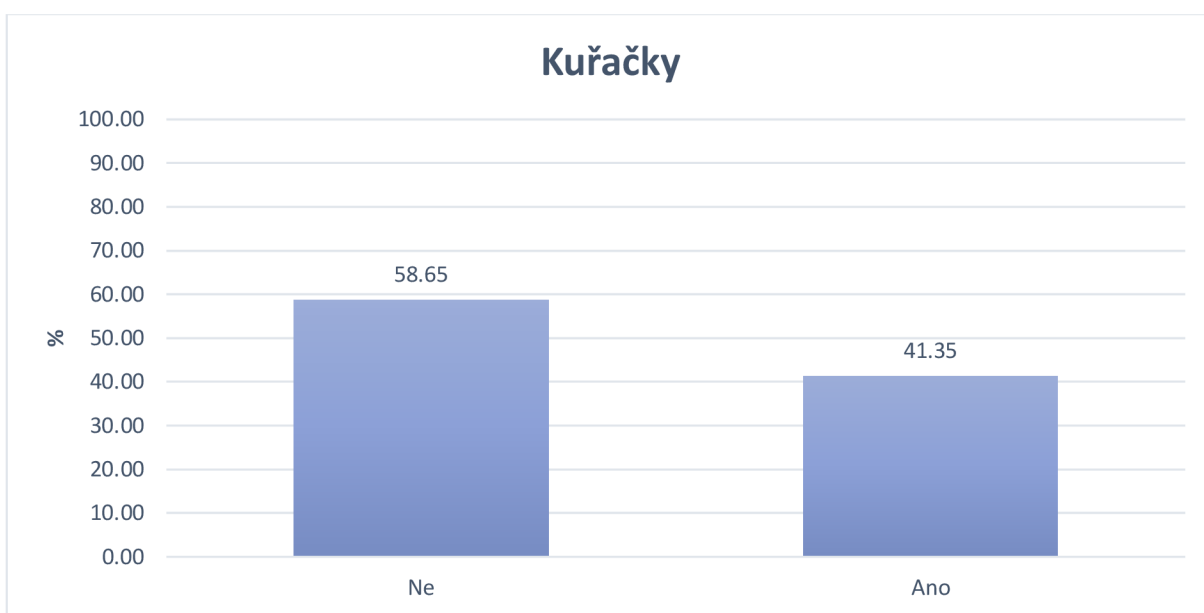
Graf 7 Věk

Kouření

Zda těhotné byly kuřačky či nikoli byl jeden z rizikových faktorů, které byly zjišťovány. Dle našich výsledků 43 ze 104 žen kouřily v těhotenství (41,35 %). Více než polovina nebyly kuřačky, konkrétně 61 žen (58,65 %).

Tabulka 8 Kuřačky

Kuřačky	n	%
Ne	61	58,65
Ano	43	41,35
Celkem	104	100,00



Graf 8 Kuřačky

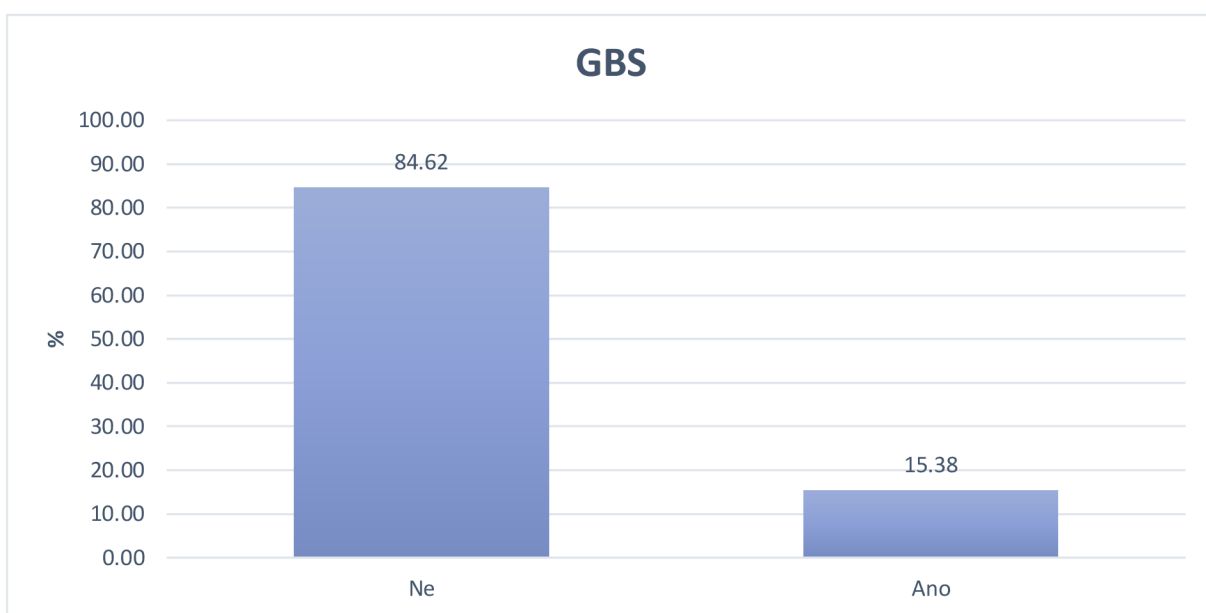
GBS

Dalším zkoumaným faktorem bylo, zda ženy měly pozitivní GBS (streptokok skupiny B, *Streptococcus agalactiae*) či nikoli. GBS infekce představuje významnou hrozbu pro perinatální zdraví s vysokou mírou úmrtnosti a nemocnosti. Prevalence kolonizace GBS se pohybuje od 6 do 35 %, zatímco novorozenecká úmrtnost dosahuje hodnot mezi 5 a 20 %. Gastrointestinální trakt slouží jako hlavní zdroj infekce s možností šíření do urogenitálního systému. (Měchurová, A., et al., 2013)

Z našich dat vyplývá, že ze 104 těhotných žen, ohrožených předčasným porodem z důvodu inkompetence děložního hrdla, mělo 16 z nich (15,38 %) pozitivní GBS a 88 (84,62 %) nikoli.

Tabulka 9 GBS

GBS	n	%
Ne	88	84,62
Ano	16	15,38
Celkem	104	100,00



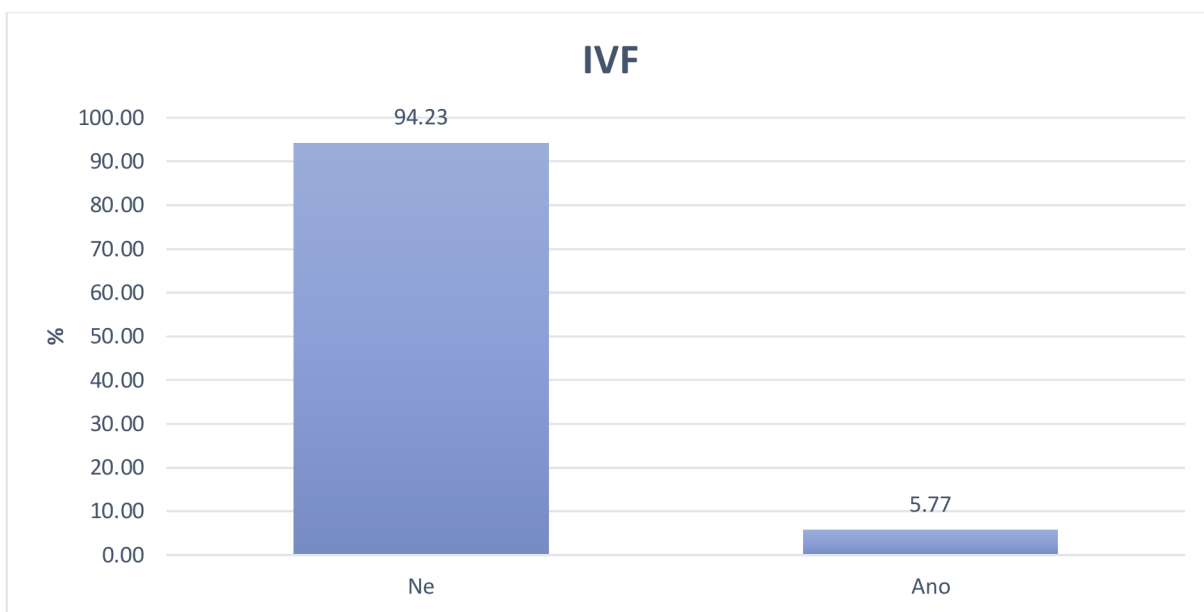
Graf 9 GBS

IVF

Nahlíženo bylo také na skutečnost, zda ženy podstoupily IVF cyklus. 98 ze 104 těhotných žen IVF cyklus nepodstoupily (94,23 %). Jednalo se pouze o 6 žen, které si jím tedy prošly (5,77 %). V roce 2018 bylo více než 8 milionů občanů světa výsledkem úspěšného oplodnění in vitro (IVF). V současné době se toto číslo musí blížit 10 milionům, čímž se IVF stává jedním z nejdůslednějších lékařských zákroků, které kdy byly zavedeny. (Von Schondorf-Gleicher, Anja, et al., 2022)

Tabulka 10 IVF

IVF	n	%
Ne	98	94,23
Ano	6	5,77
Celkem	104	100,00



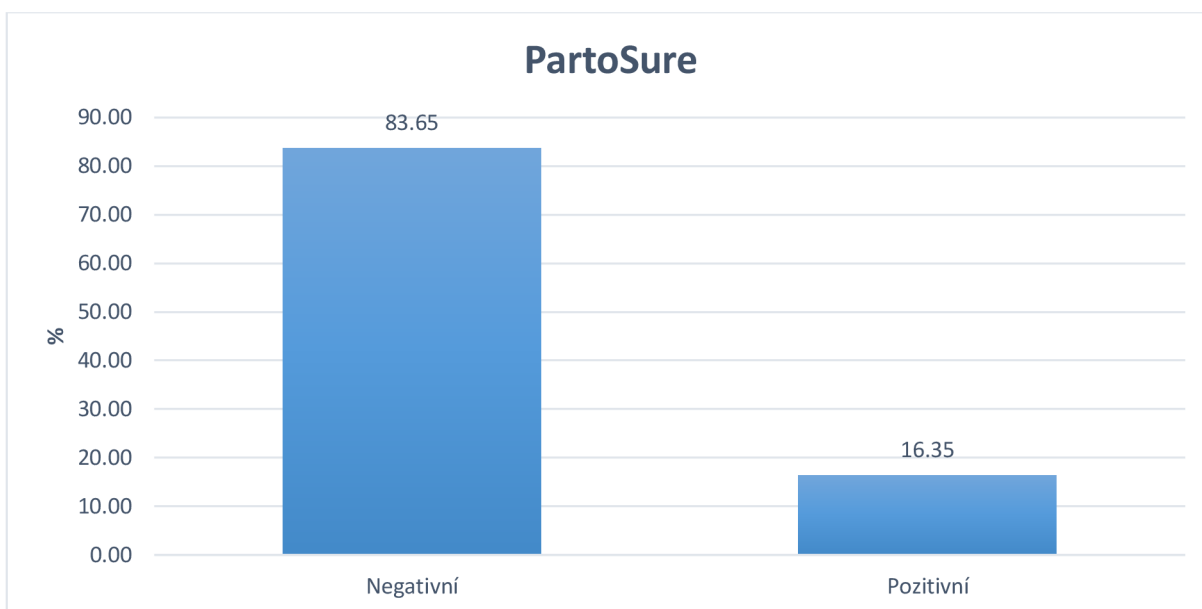
Graf 10 IVF

PartoSure

Ženám, které měly zkrácené děložní hrdlo od 15-25 mm, byl proveden test PartoSure, který má za úkol předpovědět, zda žena porodí do 7 dnů či nikoliv. V 87 případech vyšel test jako negativní (83,65 %). Jako pozitivní potom vyšel u 17 žen (16,35 %).

Tabulka 11 PartoSure

PartoSure	n	%
Negativní	87	83,65
Pozitivní	17	16,35
Celkem	104	100



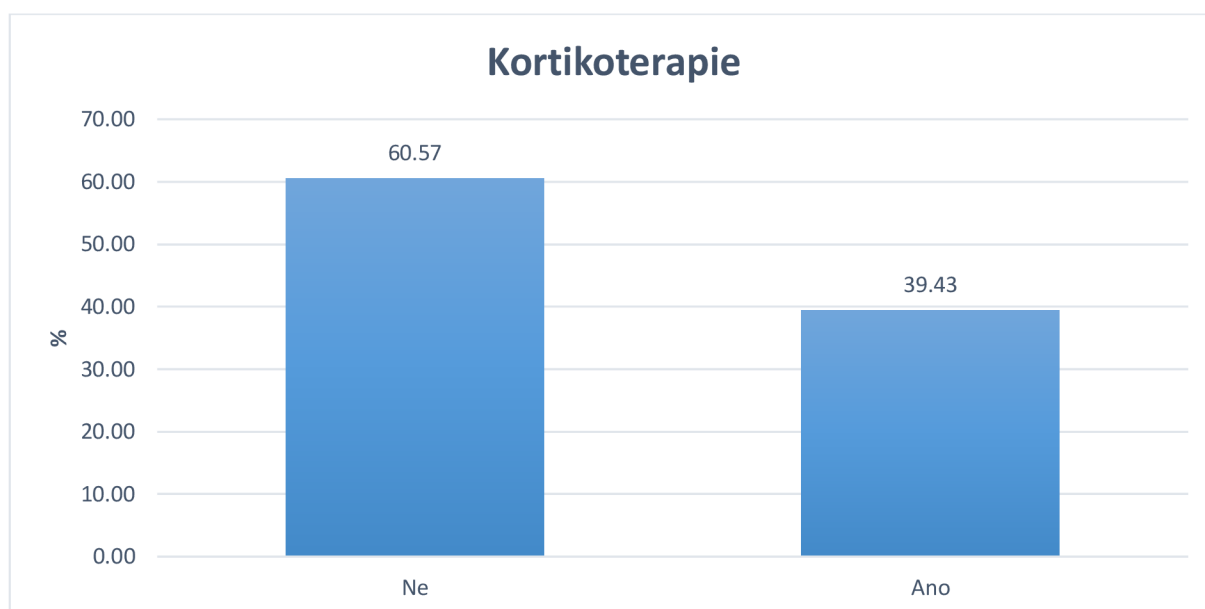
Graf 11 PartoSure

Kortikoterapie

Na základě pozitivního výsledku PartoSure testu, a tedy hrozícího předčasného porodu v následujících 7 dnech, je lékaři indikováno podání kortikosteroidů pro maturaci plic plodu. I přes to, že pozitivní výsledek PartoSure testu vyšel u 17, kortikoterapie byla zahájena u 41 žen (39,43 %).

Tabulka 12 Kortikoterapie

Kortikoterapie	n	%
Ne	63	60,57
Ano	41	39,43
Celkem	104	100



Graf 12 Kortikoterapie

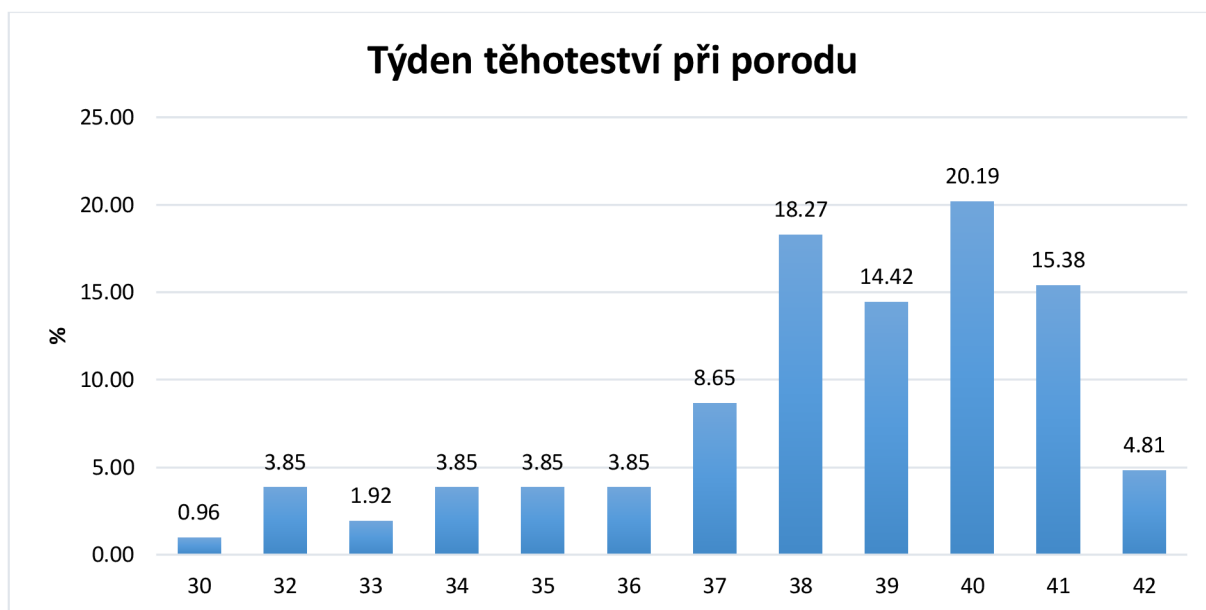
Porod

Ze 104 žen, kterým byla diagnostikována inkompetence děložního hrdla, a tedy hrozící předčasný porod, nakonec předčasně (před 37. týdnem těhotenství) porodilo 19 žen (18,28 %). Většina žen tedy rodila v termínu. Konkrétnější přehled je uveden v tabulce č. 13.

Kortikoterapii podstoupilo 42 žen, jak je uvedeno výše. Z toho tedy vyplývá, že u 22 žen byla aplikace kortikoidů nedůvodná.

Tabulka 13 Týden těhotenství při porodu

Týden těhotenství při porodu	n	%
30	1	0,96
32	4	3,85
33	2	1,92
34	4	3,85
35	4	3,85
36	4	3,85
37	9	8,65
38	19	18,27
39	15	14,42
40	21	20,19
41	16	15,38
42	5	4,81
Celkem	104	100



Graf 13 Týden těhotenství při porodu

7.1 Analýza a ověření hypotéz

Dílčí cíl č.1:

1. Zjistit, zda PartoSure test zlepšuje predikci porodu u žen s hrozícím předčasným porodem.

Hypotéza č.1

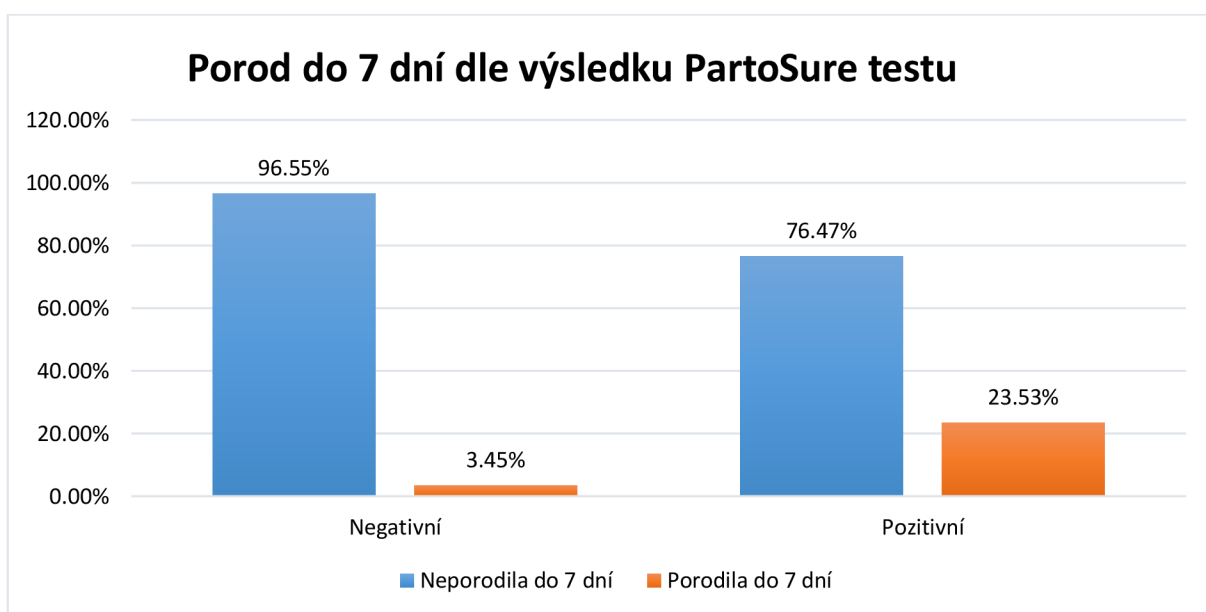
H1₀: Výsledek PartoSure testu nemá vliv na to, zda žena porodí do 7 dní.

H1_A: Výsledek PartoSure testu má vliv na to, zda žena porodí do 7 dní.

První a druhá hypotéza byla ověřena pomocí Fisherova exaktního testu, protože hypotézy sledují vždy vztah dvou kategoriálních proměnných. Pro ověření vztahu dvou kategoriálních proměnných lze použít Pearsonův chí-kvadrát test nezávislosti, který však vyžaduje splnění podmínek dobré aproximace. Tento předpoklad se na našich datech nepotvrdil. Testy byly provedeny na 5 % hladině významnosti.

Tabulka 14 Závislost výsledku PartoSure a porodu do 7 dnů

Fisherův exaktní test, p=0,013	Porod do 7 dnů		
	Ne	Ano	Celkem
Partosure			
Negativní	84	3	87
%	96,55 %	3,45 %	100 %
Pozitivní	13	4	17
%	76,47 %	23,53 %	100 %
Celkem	97	7	104



Graf 14 Závislost výsledku PartoSure a porodu do 7 dnů

Ženy s pozitivním výsledkem PartoSure porodily do 7 dnů zhruba ve čtvrtině případů (23,53 %). Ženy s negativním výsledkem PartoSure porodily do 7 dnů pouze v 3,45 % případů. P-hodnota testu je nižší než zvolená hladina významnosti, nulovou hypotézu tedy zamítáme. **Podařilo se nám prokázat, že výsledek PartoSure testu má vliv na to, zda žena porodí do 7 dní. Ženy s pozitivním PartoSure testem porodí do 7 dnů s větší pravděpodobností než ženy s negativním výsledkem PartoSure.**

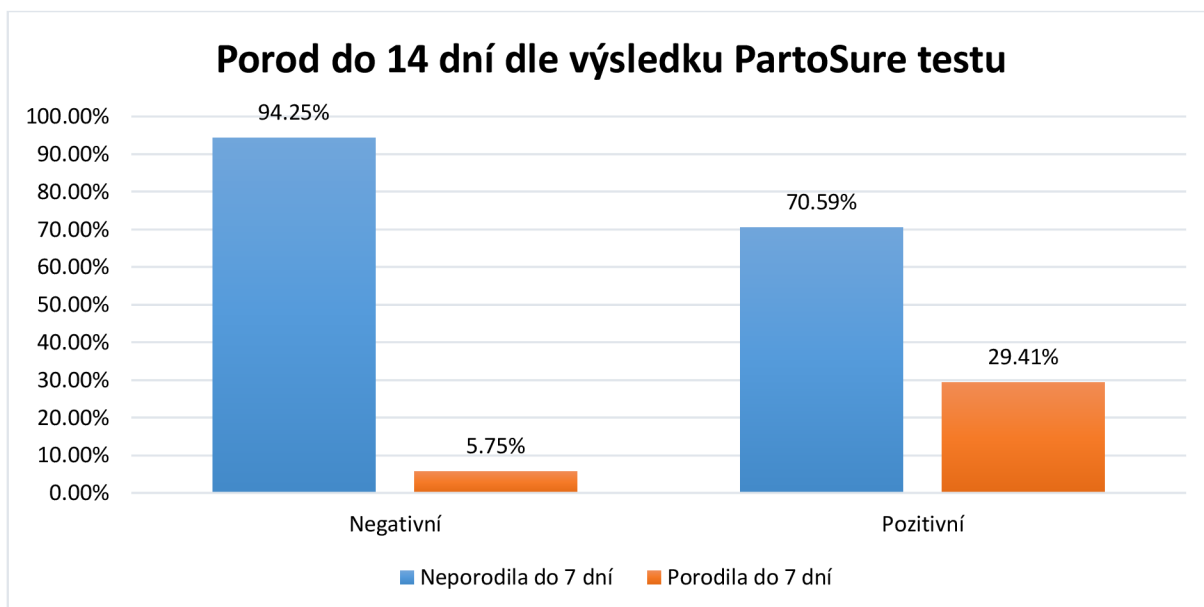
Hypotéza č.2

H2₀: Výsledek PartoSure testu nemá vliv na to, zda žena porodí do 14 dní.

H2_A: Výsledek PartoSure testu má vliv na to, zda žena porodí do 14 dní.

Tabulka 15 Závislost výsledku PartoSure a porodu do 14 dnů

Fisherův exaktní test, p=0,010	Porod do 14 dnů		
	Ne	Ano	Celkem
PartoSure			
Negativní	82	5	87
%	94,25 %	5,75 %	100 %
Pozitivní	12	5	17
%	70,59 %	29,41 %	100 %
Celkem	94	10	104



Graf 15 Porod do 14 dní dle výsledku PartoSure testu

Ženy s pozitivním výsledkem PartoSure porodily do 14 dnů zhruba ve více než čtvrtině případů (29,41 %). Ženy s negativním výsledkem PartoSure porodily do 14 dnů pouze v 5,75 % případů. P-hodnota testu je nižší než zvolená hladina významnosti, nulovou hypotézu tedy zamítáme. **Podařilo se nám prokázat, že výsledek PartoSure testu má vliv na to, zda žena porodí do 14 dní. Ženy s pozitivním PartoSure testem porodí do 14 dnů s větší pravděpodobností než ženy s negativním výsledkem PartoSure testu.**

Dílčí cíl č. 2

2. Zjistit, zda hrozící předčasný porod souvisí s některým rizikovým faktorem v anamnéze rodičky.

Hypotéza č.3

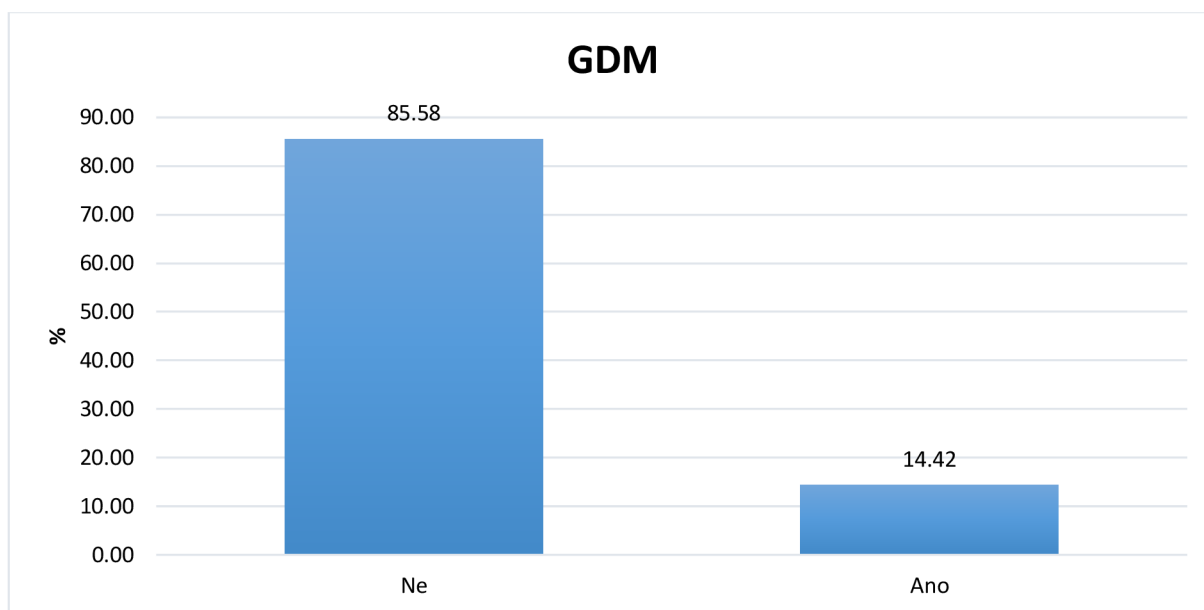
Třetí a čtvrtá hypotéza byla ověřena pomocí binomického testu o podílů, kde testovaným podílem je 50 %.

H3₀: Polovina rodiček, které mají inkompetenci děložního hrdla, má GDM v anamnéze

H3_A: Většina rodiček s inkompetencí děložního hrdla (>50 %), nemá GDM v anamnéze

Tabulka 16 GDM v anamnéze

GDM		n	%	Binomický test, p-hodnota
Ne		89	85,58	<0,001
Ano		15	14,42	
Celkem		104	100	



Graf 16 GDM v anamnéze

Rodičky s inkompetencí děložního hrdla mají v anamnéze GDM ve 14,42 % případů. Dle p-hodnoty, která je nižší než zvolená hladina významnosti, je tento podíl statisticky významně nižší než 50 %. **Většina rodiček s inkompetencí děložního hrdla tudíž nemá GDM v anamnéze.**

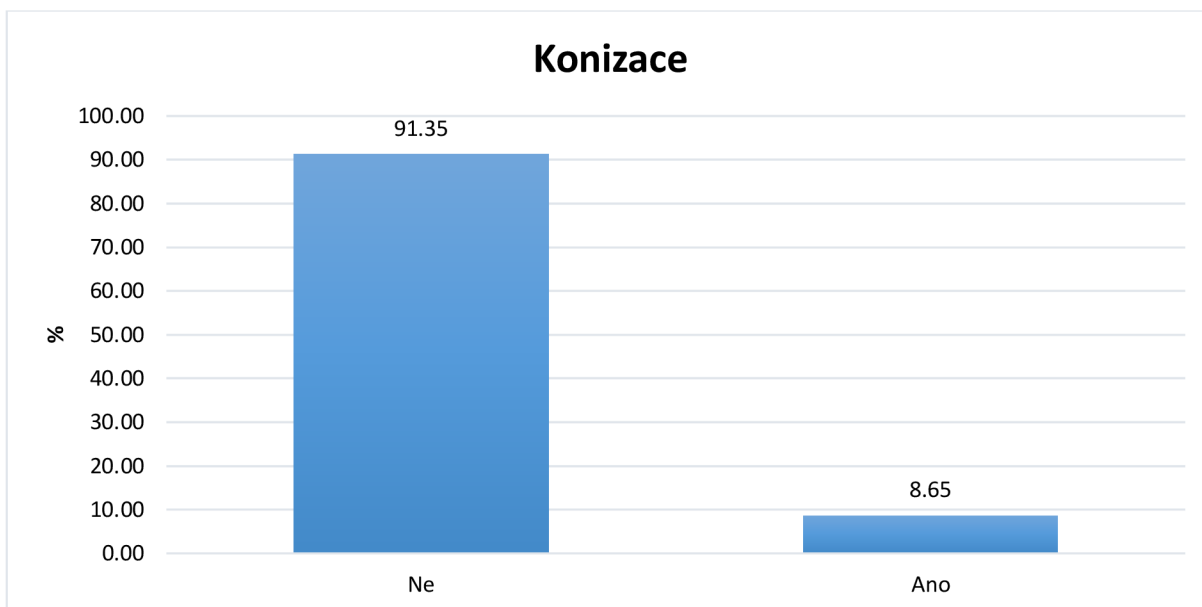
Hypotéza č.4

H4₀: Polovina rodiček, které mají inkompetenci děložního hrdla, má konizaci děložního čípku v anamnéze.

H4_A: Většina rodiček s inkompetencí děložního hrdla (>50 %), nemá konizaci děložního čípku v anamnéze.

Tabulka 17 Konizace děložního čípku v anamnéze

Konizace děložního čípku	n	%	Binomický test, p-hodnota
Ne	95	91,35	<0,001
Ano	9	8,65	
Celkem	104	100	



Graf 17 Konizace děložního čípku v anamnéze

Rodičky s inkompetencí děložního hrdla mají v anamnéze konizaci děložního čípku ve 8,65 % případů. Dle p-hodnoty, která je nižší než zvolená hladina významnosti, je tento podíl statisticky významně nižší než 50 %. **Většina rodiček s inkompetencí hrdla tudíž nemá konizaci děložního čípku v anamnéze.**

DISKUZE

Diplomová práce se zabývala problematikou validního vyhodnocení predikce předčasného porodu u žen s diagnostikovanou inkompetencí děložního hrdla, a tudíž hrozícím předčasným porodem pro správné rozhodování o načasování kortikoterapie.

Práce se zabírala v odborných kruzích široce diskutovaným tématem nejvhodnější frekvence a načasování podávání předporodních dávek kortikoidů, protože existují potenciální dlouhodobé negativní účinky na neurovývoj, fyziologickou zátěžovou funkci kojenců. Opakování léčby kortikosteroidy by mohlo být také zodpovědné za zvýšení inzulínové rezistence a kardiovaskulárních rizik v dospělosti, stejně jako za obezitu. Kromě toho se zdá, že opakované podávání kortikosteroidů nemá žádný přínos pro morbiditu nebo mortalitu ve věku 5 let. (Navlón, Pablo, et al., 2023; (Marie, Emillie, et al., 2020)) V přesném hodnocení přínosů předporodních kortikoidů brání limitované sady výzkumů a dat, neboť nejčastěji citované randomizované kontrolované studie byly prováděny zejména před rokem 1990 u těhotných obecně >28 týdnů těhotenství. (Alexander, Nina, et al., 2012)

Tato práce přišla s následujícími zjištěními na základě uvedených výzkumů. Podle několika z nich uvedených v této diplomové práci není žádoucí podávat kortikosteroidy, pokud není podstatná příčina obávat se předčasného porodu do 7 dnů, což může indikovat například test PartoSure. Účinek léčby je podle nich optimální, pokud k porodu dojde po nejméně 24 h (ideálně 48 hodin), ale ne déle než 7 dní po první dávce. Zároveň nemá žádný zjištěný přínos, pokud se tak stane za více než 14 dní. (Dagklis, Themistoklis, et al., 2023)

U donošených dětí byly zjištěny souvislosti mezi expozicí kortikoidy během těhotenství a využíváním zdravotní péče v dětství v souvislosti s podezřením na neurokognitivní a neurosenzorické poruchy. (Melamed, Nir, et al., 2019) V kohortní studii měli mladiství, kteří byli vystaveni kortikoidy a narodili se předčasně, abnormální funkci renin-angiotensinového systému ve srovnání s předčasně narozenou kohortou, která nebyla vystavena kortikoidům. (Jobe, Alan h., et al., 2018)

Nejlepší výsledky přináší aplikace kortikosteroidů mezi 12. hodinou a 7. dnem před porodem, což vede ke snížení novorozeneckých komplikací. Nicméně, účinnost této terapie klesá, pokud je porod odložen o více než 7 dní po aplikaci kortikosteroidů.

Je klíčové nalézt metody umožňující identifikovat pacientky, které porodí předčasně, s cílem poskytnout jim účinnou preventivní léčbu a zamezit nepotřebným hospitalizacím a komplikacím spojeným s neúčinnou léčbou. Nedávný výzkum ukazuje, že detekce

placentárního alfa mikroglobulinu 1 (PAMG-1) vaginálním odběrem je nejlepší metodou pro predikci předčasného porodu za 7 dní ve srovnání s ostatními diagnostickými metodami.

Pokud by byla tato metoda validována, mohla by vést k optimalizaci léčby a snížení nežádoucích účinků spojených s předčasným porodem. To by umožnilo lékařům poskytovat kortikosteroidní terapii v optimálním čase pro maximalizaci přínosu pro novorozence. (Marie, Emillie, et al., 2020)

Ve výzkumu této diplomové práce bylo proto zkoumáno, zda PartoSure test zlepšuje predikci porodu a umožňuje tak lékařům zvolit správné načasování podání kortikoidů. Do výzkumu bylo vybráno 104 žen, které byly hospitalizovány s inkompetencí děložního hrdla délky 15-25 mm.

Délka děložního hrdla kratší než 15 mm v polovině těhotenství, tedy v druhém trimestru, u asymptomatických žen je všeobecně spojována s rizikem předčasného porodu přibližně 34 %. (Cobo, T., et al., 2020) Průměrný věk pacientek byl 28,73 let.

Nejmladší hospitalizované bylo 15 let a naopak nejstarší 39 let. Největší skupinu žen tvořily prvorodičky (55,77 %) a nejčastěji byly identifikovány pro hrozící předčasný porod mezi 28. a 32. týdnem těhotenství (31,74 %) s průměrnou délkou děložního hrdla 20,64 mm. Těmto ženám byl následně proveden test PartoSure, který vyšel pozitivní u 17 (16,35 %) a negativní u 87 (83,65 %) žen.

Prvním závěrem, který z výzkumu vyplývá, je, že ženy s pozitivním výsledkem PartoSure testu porodí do 7 dnů s větší pravděpodobností než ženy s negativním výsledkem. Ženy s pozitivním výsledkem PartoSure porodily do 7 dnů zhruba ve čtvrtině případů (23,53 %), zatímco ženy s negativním výsledkem PartoSure porodily do 7 dnů pouze v 3,45 % případů.

Stejně tak byly výsledky vyhodnoceny v rozmezí 14 dnů. Také tady bylo dosaženo obdobných výsledků.

Ženy s pozitivním výsledkem PartoSure porodily do 14 dnů zhruba ve více než čtvrtině případů (29,41 %). Ženy s negativním výsledkem PartoSure porodily do 14 dnů pouze v 5,75 % případů.

Závěrem je zjištění, že PartoSure test má vliv na to, zda žena porodí do 7 či 14 dní.

Provedený výzkum byl omezen některými faktory. Mezi hlavními faktory byly komplikace žen, jako například akutní cisařský řez pro těžkou preeklampsii, zhoršení průtoků umbilikálními cévami nebo předčasným odtokem plodové vody. Tyto ženy byly z výzkumu vyřazeny.

Výsledky výzkumu souhlasí s jinými existujícími zjištěními. Jeden ze zahraničních výzkumů také dospěl ke shodnému závěru, že existuje statisticky významná korelace mezi

pozitivním výsledkem testu PAMG-1 a délkou děložního hrdla kratší než 25 mm na jedné straně a porodem v období do 7 dnů ode dne hospitalizace na straně druhé. 75 % těhotných žen s pozitivním výsledkem testu PAMG-1 a délkou děložního hrdla pod 25 mm porodilo v období do 7 dnů ode dne hospitalizace. (Banicevic, Arnela C., et al., 2023)

Ze 104 žen, kterým byla diagnostikována inkompetence děložního hrdla, a byly tedy ohroženy předčasným porodem, nakonec předčasně porodilo 19 žen (18,28 %). Kortikoterapie byla zahájena u 42 žen. Z toho tedy vyplývá, že u 22 žen byla aplikace kortikoidů bezpředmětná a dle některých výzkumů také potencionálně škodlivá pro pozdější život potomka.

Výsledky výzkumného šetření diplomové práce podporují závěry jiného výzkumu, který naznačil, že optimální načasování bylo dosaženo pouze u 31 % pacientek, a pokud bylo použití kortikoterapie indikováno kvůli riziku předčasného porodu nebo asymptomatickému zkrácenému děložnímu čípku, pouze 5 % těchto pacientek porodilo do 7 dnů po podání kortikoidů. (Di Donato, Emmeline, et al., 2023)

Tereza Plojharová z Univerzity Karlovy ve své bakalářské práci pod vedením prof. MUDr. Antonína Pařízka, Csc. srovnávala k predikci předčasného porodu jiné metody, a to hladiny fetálního fibronektinu v cervikovaginální tekutině. Dospěli k závěru, že také tato metoda se zdá při inkompetenci děložního hrdla (15-25 mm) vhodná pro identifikaci žen, kterým hrozí porod před 34. týdnem těhotenství. (Plojharová, Tereza, 2020, s.52-53)

Druhou zkoumanou problematikou byla přítomnost rizikových faktorů v anamnéze. Konkrétně byl výzkum zaměřen na gestační diabetes mellitus a konizaci děložního čípku. Gestační diabetes mellitus (GDM) je jednou z nejčastějších komplikací během těhotenství. Odhaduje se, že 16,2 % živě narozených novorozenců po celém světě se narodilo ženám s vysokou hladinou cukru v krvi, z nichž 86,4 % mělo GDM. (Boriboonthirunsarn, Dittakarn, et al., 2023) Výsledky našeho výzkumu ukázaly, že rodičky s inkompetencí děložního hrdla mají v anamnéze GDM ve 14,42 % případů. Dle p-hodnoty, která je nižší než zvolená hladina významnosti, je tento podíl statisticky významně nižší než 50 %. Většina rodiček s inkompetencí děložního hrdla tudíž GDM nemá.

Jiná zahraniční studie, vedena v nemocnici Siriraj v Bangkoku, měla naopak výsledky rozdílné. Ta uvádí, že incidence předčasného porodu byla u žen s GDM vyšší (17,5 % vs. 8,5 %). (Boriboonthirunsarn, Dittakarn, et al., 2023)

Další klinická analýza z roku 2022 rozdělovala pacientky také do skupiny s dobrou a špatnou glykemickou kontrolou. Došli k závěru, že ženy s dobrou monitorací glykemií, kterých bylo 1446, porodilo předčasně 290 (20,06 %). Žen se špatnou monitorací pak bylo 1074 a 295 (27,47 %) z nich porodilo předčasně. (Chen, Jia, et al., 2022, s.10)

Další hypotézou bylo zjistit, zda většina rodiček s inkompetencí děložního hrdla má či nemá konizaci děložního čípku v anamnéze. Ročně v České republice podstoupí tento zákrok přibližně 16 000 žen, z nichž přibližně 45 % je v reprodukčním věku. Tato léčebná metoda je důležitou anamnestickou informací, neboť dochází ke zkrácení děložního hrdla a snížení produkce hlenu žlázami, což zhoršuje obranyschopnost proti ascendující infekci. (Dudášová, J, et al., 2019, s.356)

V našem výzkumu, rodičky s inkompetencí děložního hrdla, měly v anamnéze konizaci děložního čípku ve 14,42 % případů. Dle p-hodnoty, která je nižší než zvolená hladina významnosti, je tento podíl statisticky významně nižší než 50 %. Většina rodiček s inkompetencí hrdla tudíž nemá konizaci děložního čípku v anamnéze.

Pro srovnání lze uvést závěr Terezy Plojharové, která ve své práci také zkoumala přítomnost konizace u žen s rizikem předčasného porodu. Uvádí, že konizaci hrdla děložního prodělaly pouze 4 (8 %) z 50 asymptomatických žen. Z těchto čtyř žen potom předčasně porodily 2. Polovina žen po konizaci děložního hrdla tedy porodila předčasně. (Plojharová, Tereza, 2020, s. 44)

V závěru lze říct, že vybrané rizikové faktory v našem výzkumu neukázaly významnou spojitost s inkompetencí děložního hrdla, a tedy hrozícím předčasným porodem.

Na základě zjištění této studie a aktuálních poznatků v oblasti predikce předčasného porodu pomocí PartoSure testu doporučujeme zavedení PartoSure testu jako rutinního screeningu v gynekologicko-porodnicích zařízeních s cílem identifikovat ženy s vysokým rizikem předčasného porodu.

Toto zavedení by mělo být provázeno vytvořením jasných směrnic pro interpretaci výsledků testu PartoSure a rozhodování o následných krocích. Dále navrhuje vytvoření kritérií pro rozhodování a zahájení kortikoterapie na základě výsledku PartoSure testu a dalších klinických faktorů. Tato kritéria by měla zahrnovat situace, ve kterých je podání kortikoidů nezbytné pro ochranu novorozence a situace, ve kterých je nevhodné a může být potencionálně škodlivé. Je důležité sledování a vyhodnocování účinnosti PartoSure testu a rozhodování o podání kortikoidů. Tato doporučení by měla být zvažena při implementaci PartoSure testu do klinické praxe s cílem zlepšit predikci předčasného porodu a minimalizovat potencionální rizika s podáním kortikoidů.

Navrhujeme pokračovat ve sledování účinnosti PartoSure testu a rozhodování o podání kortikoidů na základě širšího vzorku participantů. To umožní posouzení dlouhodobých výsledků a potencionálních změn v klinické praxi v závislosti na výsledcích většího výzkumu.

Provedený výzkum byl limitován pouze na jedno zdravotnické zařízení. Proto doporučujeme rozšířit výzkum do dalších zdravotnických zařízení. Tímto způsobem lze získat širší reprezentativní vzorkování populace a snížit vliv faktorů specifických pro jedno zařízení, což posílí obecnost a spolehlivost výsledků.

ZÁVĚR

Počty předčasných porodů celosvětově roste a je častou příčinou úmrtí a závažných zdravotních komplikací novorozenců. Péče perinatologů zahrnuje snahu o předcházení veškerých možných komplikací a zajištění nejlepší péče pro matku i novorozence. K tomu také patří schopnost a informace k vyhodnocení situace a udělat včas patřičná rozhodnutí.

Nejčastěji jsou ženy s hrozícím předčasným porodem identifikovány buď z důvodu inkompetence děložního hrdla (zkrácené děložní hrdlo) nebo předčasného odtoku plodové vody. Tato práce se zaměřila na těhotné, které měly právě zmíněnou inkompetenci děložního hrdla od 15 do 25 mm. Jednalo se o případy, kdy je důležité vyhodnotit míru rizika předčasného porodu s časovým rozsahem. K tomu mohou pomáhat některé vyšetření, mezi které patří také PartoSure test, na který se výzkum v této diplomové práci zaměřoval.

Skrze včasnou diagnózu rizika předčasného porodu a podání kortikoidů je tento výzkum důležitý proto, že pomáhá řešit správné načasování jejich podávání a minimalizovat tak potencionálně možné dopady na pozdější zdraví novorozence v případě, že by byly kortikoidy podány bezpředmětně. Kortikoidy slouží k maturaci plic plodu a v první řadě tak předchází komplikacím nebo úmrtím předčasně narozeného novorozence. O správném načasování podání kortikoidů se nicméně i nadále diskutuje. Existují ovšem studie, které poukazují na to, že nejlepší efekt mají, pokud žena porodí do 7 dnů. Po 14 dnech se efekt kortikoidů vytrácí.

Z tohoto důvodu, bylo prvním cílem tedy zjistit, zda PartoSure test zlepšuje predikci porodu. Do výzkumu bylo zařazeno 104 žen. Ukázalo se, že ženy s pozitivním výsledkem PartoSure testu porodily do 7 dnů s větší pravděpodobností než ženy s negativním výsledkem (23, 53 % vs 3,45 %). Stejně tak porodily ženy s pozitivním výsledkem PartoSure testu i do 14 dní (29,41 %) s větší pravděpodobností. PartoSure test tedy má vliv na správnou predikci porodu.

Dalším cílem diplomové práce bylo zjistit, zda má některý z rizikových faktorů spojitost s předčasným porodem. Konkrétně byl výzkum zaměřen na gestační diabetes mellitus a konizaci děložního čípku. Ukázalo se, že ve většině případů se tyto dva rizikové faktory v anamnéze žen s hrozícím předčasným porodem nevyskytovaly. Rodičky s inkompetencí děložního hrdla měly v anamnéze GDM ve 14,42 % případů a konizaci děložního čípku ve 8,65 % případů. Významná spojitost tudíž nebyla prokázána.

Metoda identifikace hrozícího předčasného porodu do 7 nebo 14 dnů pomocí PartoSure testu není rutinně zavedena ve všech porodnicích. Na základě zjištění této práce a výzkumu

proto doporučujeme jeho využívání v klinické praxi na gynekologicko-porodnických odděleních.

REFERENČNÍ SEZNAM

ALEXANDER, Nina, et al. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97.10: 3538-3544.

ALLOTEY, John, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *bmj*, 2020, 370.

ALTHABE, Fernando, et al. Antenatal corticosteroids trial in preterm births to increase neonatal survival in developing countries: study protocol. *Reproductive health*, 2012, 9: 1-12.

BANICEVIC, Arnela C., et al. Correlation of Qualitative Alpha1-microglobulin, Values of Interleukin 6, Cervicometry and Cervical Infection in Pregnant Women with Symptoms of Preterm Birth. *Materia Socio-Medica*, 2023, 35.2: 118. str. 118-121

BEVIS, Kerri S.; BIGGIO, Joseph R. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2011, 205.1: 19-27.

BIEN, Agnieszka, et al. Determinants of Psychosocial Resilience Resources in Obese Pregnant Women with Threatened Preterm Labor—A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18.20: 10590.

BOOTS, Amy B., et al. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2014, 210.1: 54. e1-54. e10.

BORIBOONHIRUNSARN, Dittakarn; TANPONG, Sirikul. Rate of spontaneous preterm delivery between pregnant women with and without gestational diabetes. *Cureus*, 2023, 15.2.

CHEN, Jia, et al. Clinical analysis of 2860 cases of diabetes in pregnancy: a single-center retrospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2022, 22.1: 418.

COBO, Teresa; KACEROVSKY, Marian; JACOBSSON, Bo. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2020, 150.1: 17-23.

COCHRANE PREGNANCY AND CHILDBIRTH GROUP, et al. Strategies for optimising antenatal corticosteroid administration for women with anticipated preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1996, 2020.5.

CROWTHER, Caroline A., et al. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: an individual participant data meta-analysis. *PLoS medicine*, 2019, 16.4: e1002771.

DA FONSECA, Eduardo B.; DAMIÃO, Rievani; MOREIRA, Daniela Aires. Preterm birth prevention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2020, 69: 40-49.

DAGKLIS, Themistoklis, et al. Management of preterm labor: Clinical practice guideline and recommendation by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine Foundation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2023.

DESHMUKH, Mangesh; PATOLE, Sanjay. Antenatal corticosteroids for impending late preterm (34-36+ 6 weeks) deliveries—A systematic review and meta-analysis of RCTs. *PLoS One*, 2021, 16.3: e0248774.

DI DONATO, Emmeline, et al. A nomogram to optimize the timing of antenatal corticosteroids in threatened preterm delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2023, 5.7: 100955.

DI MASCIO, D., et al. Counseling in maternal–fetal medicine: SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2021, 57.5: 687-697.

DUDÁŠOVÁ, J. et al. Současné možnosti predikce předčasného porodu. *Česká gynekologie*. [online]. 2019, roč. 84, č. 5 s. 355-360 [cit. 2020-02-15]. ISSN 1805-4455, Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-gynekologie/2019-5-8/soucasne-moznosti-predikce-predcasneho-porodu-118522>

EHRHARDT, Harald, et al. Apgar score and neurodevelopmental outcomes at age 5 years in infants born extremely preterm. *JAMA network open*, 2023, 6.9: e2332413-e2332413.

GREGOR, Miroslav. Predikce předčasného porodu–cervikometrie a biomarkery. *Actual Gynecology & Obstetrics/Aktuální Gynekologie a Porodnictví*, 2020, 12. str. 20-23

GRIGGS, Kellie M., et al. Preterm labor and birth: a clinical review. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 2020, 45.6: 328-337.

JOBE, Alan H.; GOLDENBERG, Robert L. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2018, 219.1: 62-74.

KACEROVSKÝ, Marian, et al. Spontánní předčasný porod: Doporučený postup. *Česká gynekologie*, 2017, 82.2: 160-165.

KELLY, Brenda A., et al. Antenatal glucocorticoid exposure and long-term alterations in aortic function and glucose metabolism. *Pediatrics*, 2012, 129.5: e1282-e1290.

LIU, Buyun, et al. Maternal cigarette smoking before and during pregnancy and the risk of preterm birth: a dose–response analysis of 25 million mother–infant pairs. *PLoS medicine*, 2020, 17.8: e1003158.

LOOPIK, Diede L., et al. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: A Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes. *PLoS medicine*, 2021, 18.6: e1003665.

MARIE, Emilie, et al. The value of a vaginal sample for detecting PAMG-1 (Partosure®) in women with a threatened preterm delivery (the MAPOSURE Study): protocol for a multicenter prospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2020, 20: 1-7.

MC GOLDRICK, E. L., et al. Identifying the barriers and enablers in the implementation of the New Zealand and Australian Antenatal Corticosteroid Clinical Practice Guidelines. *BMC Health Services Research*, 2016, 16.1: 1-14.

MELAMED, Nir, et al. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ open*, 2019, 9.9. str. 1-7

MĚCHUROVÁ, A., et al. Diagnostika a léčba streptokoků skupiny B v těhotenství a za porodu – doporučený postup. *Čes Gynec*, 2013, 78: 11-14.

NAVALÓN, Pablo, et al. Rescue doses of antenatal corticosteroids, children's neurodevelopment, and salivary cortisol after a threatened preterm labor: a 30-month follow-up study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2023, 5.7: 100918.

NORBERG, H., et al. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2017, 124.10: 1567-1574.

OSTEEN, Samantha J., et al. Long-term childhood outcomes for babies born at term who were exposed to antenatal corticosteroids. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2023, 228.1: 80. e1-80. e6.

PartoSure Test Instructions for Use. QIAGEN, 2018. Dostupné z: <https://herqiagen.com/partosure/>

PINHEIRO, Rosa Lomelino, et al. Advanced maternal age: adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis. *Acta medica portuguesa*, 2019, 32.3: 219-226.

PIRJANI, Reihaneh, et al. Placental alpha microglobulin-1 (PartoSure) test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2021, 34.20: 3445-3457.

PLOJHAROVÁ, Tereza. Predikce spontánního předčasného porodu-role porodní asistentky. 2020.

PROCHÁZKA, Martin. Porodní asistence. Jessenius. Praha: Maxdorf, [2020]. ISBN 978-80-7345-618-4. str. 459-465 (Procházka, Martin. 2020, s.459-465).

RÄIKKÖNEN, Katri; GISSLER, Mika; KAJANTIE, Eero. Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children. *Jama*, 2020, 323.19: 1924-1933.

REICHER, Lee; FOUKS, Yuval; YOGEV, Yariv. Cervical assessment for predicting preterm birth—cervical length and beyond. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10.4: 627. str. 1-10 (Reicher, Lee, et al., 2021, s. 1-10)

ROBERTS, Devender, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database of systematic reviews*, 2017, 3. str. 1-10

ROMERO, Roberto, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2006, 113: 17-42. str. 1-22

RYAN, Gillian A., et al. Clinical update on COVID-19 in pregnancy: A review article. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2020, 46.8: 1235-1245.

SOTIRIADIS, Alexandros, et al. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2010, 35.1: 54-64.

SOUTH, Andrew M., et al. Antenatal corticosteroids and the renin-angiotensin-aldosterone system in adolescents born preterm. *Pediatric research*, 2017, 81.1: 88-93.

SUWARDEWA, Tjokorda Gde Agung, et al. High Maternal Cortisol Serum Levels as A Risk Factor for Preterm Labor. *European Journal of Medical and Health Sciences*, 2022, 4.3: 75-77.

SWEETING, Arianne, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, 2022, 43.5: 763-793.

VARLEY-CAMPBELL, Jo, et al. Three biomarker tests to help diagnose preterm labour: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester,*

England), 2019, 23.13: 1. Str. 220-222

VARLEY-CAMPBELL, Jo, et al. Three biomarker tests to help diagnose preterm labour: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 2019, 23.13: 1. str. 78

VON SCHONDORF-GLEICHER, Anja, et al. Revisiting selected ethical aspects of current clinical in vitro fertilization (IVF) practice. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2022, 39.3: 591-604.

WYNNE, Katie, et al. Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation. *F1000Research*, 2020, 9.

ZHANG, Xiao, et al. Evaluation of cervical length and optimal timing for pregnancy after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective study. *Medicine*, 2020, 99.49: e23411.

ZIERDEN, Hannah C., et al. Next generation strategies for preventing preterm birth. *Advanced drug delivery reviews*, 2021, 174: 190-209.

SEZNAM ZKRATEK

ACS	Antenatální kortikosteroidy
ATB	Antibiotika
BMI	Index tělesné hmotnosti (body mass index)
CIN	Cervikální intraepiteliální neoplazie
CKC	Konizace studeným nožem
CL	Délka děložního hrdla
Dex-P	Dexamethason
DOR	Diagnostický poměr šancí
EPT	Early preterm
fFN	Fetální fibronektin
FGR	Fetal growth restriction
FIGO	Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví
GBS	Streptokok skupiny B
GC	Glukokortikoidy
GDM	Gestační diabetes mellitus
HPA	Osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny
IVF	In vitro fertilization
IVH	Intravertikulární krvácení
LEEP	Elektrochirurgická excize pomocí smyčky
LGA	velký plod vzhledem ke gestačnímu stáří (z angl. large for gestational age)
LR+	poměr pravděpodobnosti
MgSO ₄	Síran hořečnatý
MIAC	Mikrobiální invaze do plodové dutiny
MRI	Magnetická rezonance
OR	Poměr šancí (odds ratio)
PAMG-1	Placentární alfa mikroglobulin-1
phIGFBP-1	Fosforylovaný proteinu vázající inzulín podobný růstovému faktoru 1
pPROM	Předčasný odtok plodové vody
PTB	Preterm birth
PTL	Spontánní předčasný porod bez odtoku plodové vody
sGC	Syntetické glukokortikoidy
TAUS	Ultrazvuk transabdominální

TPUS	Transperineální
TVUS	Transvaginální ultrazvuk
WAPM	The World Association of Perinatal medicine
WHO	Světová zdravotnická organizace

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Parita.....	41
Tabulka 2 Týden těhotenství při zjištění inkompetence děložního hrdla	42
Tabulka 3 Délka děložního hrdla.....	43
Tabulka 4 Předchozí předčasný porod v anamnéze.....	44
Tabulka 5 Týden těhotenství při předchozím PPI	45
Tabulka 6 Potrat v anamnéze.....	46
Tabulka 7 Věk	47
Tabulka 8 Kuřačky	48
Tabulka 9 GBS	49
Tabulka 10 IVF.....	50
Tabulka 11 PartoSure	51
Tabulka 12 Kortikoterapie.....	52
Tabulka 13 Týden těhotenství při porodu.....	53
Tabulka 14 Závislost výsledku PartoSure a porodu do 7 dnů	54
Tabulka 15 Závislost výsledku PartoSure a porodu do 14 dnů	55
Tabulka 16 GDM v anamnéze.....	57
Tabulka 17 Konizace děložního čípku v anamnéze	58

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Parita.....	41
Graf 2 Týden těhotenství při zjištění inkompetence děložního hrdla.....	42
Graf 3 Délka děložního hrdla	43
Graf 4 Předchozí předčasný porod v anamnéze	44
Graf 5 Týden těhotenství při předchozím PPI.....	45
Graf 6 Potrat v anamnéze	46
Graf 7 Věk	47
Graf 8 Kuřačky	48
Graf 9 GBS	49
Graf 10 IVF	50
Graf 11 PartoSure	51
Graf 12 Kortikoterapie.....	52
Graf 13 Týden těhotenství při porodu	53
Graf 14 Závislost výsledku PartoSure a porodu do 7 dnů.....	54
Graf 15 Porod do 14 dní dle výsledku PartoSure testu.....	55
Graf 16 GDM v anamnéze.....	57
Graf 17 Konizace děložního čípku v anamnéze	58

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 Vyjádření etické komise.....	77
Příloha 2 Žádost o sběr dat pro studijní účely	78
Příloha 3 Žádost o vyjádření etické komise.....	79

PŘÍLOHY

Příloha 1 Vyjádření etické komise



Fakulta
zdravotnických věd

UPOL - 149548/FZV-2023

Vážená paní
Bc. Klára Hrbáčová

2023-05-25

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 „**Inkompetence děložního hrdla**“, 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. Renáta Váverková
předsedkyně
Etické komise FZV UP

FNO 027620/20
16-05-2023
SPT

Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Žádost o sběr dat pro studijní účely

Jméno a příjmení, titul:	Klára Hrbáčová, Bc.
Kontaktní údaje:	tel.: 730 144 777, email: klara.hrbacova@fno.cz
Jste zaměstnancem FNO?	<input checked="" type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE Pokud ano, na jakém pracovišti ve FNO pracujete: Gynekologicko-porodnická klinika
Pokud jste zaměstnancem jiné organizace než FNO, uveďte jaké?	
Název vysoké / vyšší odborné školy	<input type="checkbox"/> Ostravská univerzita <input checked="" type="checkbox"/> Jiná vysoká / vyšší odborná škola Adresa jiné vysoké / vyšší odborné školy: Univerzita Palackého v Olomouci Hněvotínská 976/3, Olomouc, 775 15
Název fakulty:	Fakulta zdravotnických věd
Název studovaného oboru:	Intenzivní péče v porodní asistenci
Ročník studia:	2.
Sběr dat je za účelem	<input type="checkbox"/> bakalářské práce <input type="checkbox"/> absolventské práce <input checked="" type="checkbox"/> diplomové práce <input type="checkbox"/> rigorózní práce <input type="checkbox"/> dizertační práce <input type="checkbox"/> jiný typ práce: upřesnění jiného typu práce:
Název práce:	Téma práce - inkompetence děložního hrdla
Jméno a příjmení vedoucího odborné práce:	Bubeníková Štěpánka, Mgr. Ph.D.
Název pracoviště FNO, kde má být sběr dat proveden:	Gynekologicko-porodnická klinika
Termín zahájení a ukončení sběru dat:	1.6. 2023 - 30.11. 2023

Datum: 10.5. 2023

Klára Hrbáčová
podpis žadatele

Mgr. Ph.D. Štěpánka Bubeníková
podpis vedoucího odborné práce nebo ved. katedry

Vyjádření FNO: souhlasím nesouhlasím

FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA
PhDr. Andrej Polanský, MBA
ředitel klinické školy pro ošetrovatelskou péči
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Andrej Polanský
podpis a razítko

Povinné přílohy žádosti:

1. Potvrzení o studiu *POTVRZUJI TÍMTO, ŽE PANÍ KLÁRA HRBÁČOVÁ, RČ: 9959-9594-1, STUDUJE NA FZU UP V OLOMOUCI 2. ROČNÍK OBORU INTENZIVNÍ PÉČE V PORODNÍ ASISTENCI OD 1.9.2022 AŽ DOPOSUD*
datum, razítko a podpis studijního oddělení *V OLOMOUCI 12.5.2023*
2. Stručná anotace odborné práce *DYADOTA*
3. V případě dotazníkového šetření vzor dotazníku, v případě rozhovoru návrh otázek

Žádost potvrzenou studentem i vedoucím odborné práce zašlete ve 2 originálech pro **nelékařské obory** na sekretariát náměstkyně pro ošetrovatelskou péči, nebo pro **lékařské obory** na sekretariát náměstka pro léčebnou péči, Fakultní nemocnice Ostrava (Domov sester), 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Katalog tiskopisů FNO - složka NPR, Kód MTZ: 3601872 Strana 1 (celkem 2)

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
studijní oddělení
Hněvotínská 976/3, Olomouc
Tel.: 585 632 860
IČ: 01469521, DIČ: CZ61989592



Fakulta
zdravotnických věd

Genius loci ...

**Žádost o vyjádření Etické komise FZV UP v Olomouci
k výzkumné části diplomové práce**

Téma diplomové práce: Inkompetence děložního hrdla

Student/autor: Bc. Klára Hrbáčová

mailová adresa studenta: klara.hrbacova01@upol.cz

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

Výzkumná část diplomové práce:

1. Cíl/e:

Cílem diplomové práce je zjistit diagnostický význam Partosure testu u těhotných žen s inkompetencí děložního hrdla.

2. Metodika:

Retrospektivní studie ze zdravotnické dokumentace z let 2020 – 2023

3. Popis výběru subjektů výzkumu, charakteristiky výzkumného souboru:

Pro účely výzkumného šelření byla vybrána gynekologicko-porodnická klinika ve zdravotnickém zařízení Fakultní nemocnice Ostrava. Výzkumný soubor budou představovat pacientky s inkompetencí děložního hrdla od 15 do 25 mm a do 34+6 týdne těhotenství, které podstoupily test Partosure a při hospitalizaci udělily souhlas s nahlížením do zdravotnické dokumentace pro účely vědecko-výzkumné činnosti. Vyřazení budou respondenti, kteří výše uvedené podmínky nespĺňují. Dolní hranice věkového rozmezí pacientek je 18 let, nezletilé nebudou ve výzkumu zahrnuty. Horní hranice zatím není vymezena. Předpoklad pro výzkumné šelření je zhruba 80 respondentů.

4. popis sběru dat, jejich zpracování, uchování a prezentace, způsob zajištění anonymity dat:

Sběr dat bude probíhat retrospektivně ze zdravotnické dokumentace ve Fakultní nemocnici Ostrava v období od roku 2020 do prosince 2023. Ze zjištěných dat bude vytvořen přehled o diagnostickém významu Partosure testu u těhotných žen s hrozícím předčasným porodem. Tedy za jak dlouho od pozitivního či negativního výsledku žena porodí. Ze zdravotnické dokumentace budou autorkou zjišťovány informace pouze ohledně zjištěné diagnóze inkompetence děložního hrdla, zda byl proveden Partosure test, jeho výsledek a následně gestační týden v den porodu. Vybrány budou pouze pacientky se souhlasem o nahlížení do zdravotnické dokumentace pro vědecko-výzkumné účely.

Všechny informace budou uváděny zcela anonymně. Výsledky výzkumu budou prezentovány v praktické části diplomové práce. Všechna získaná data budou pečlivě uschována u autorky.

5. Možná rizika či zátěž pro účastníky výzkumného šetření, uvedení délky zátěže (testování):

Z účasti na výzkumném šetření neplynou žádná výrazná rizika či zátěž. Sběr informací ze zdravotnické dokumentace bude probíhat tak, aby nenarušovalo soukromí účastníku výzkumu.

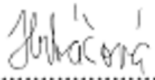
6. Etické aspekty studie (respektování osobní svobody, rasové, etnické tolerance, zařazení do studie osob neschopných udělit souhlas apod.):

Rasové a etnické rozdíly nejsou předmětem zkoumání a budou plně respektovány. Bude respektována osobní svoboda žen. Do studie budou zařazeny pouze ženy, které daly souhlas s nahlížením do dokumentace a s využitím dat pro zdravotnický výzkum.

7. Vyjádření vedoucího práce k etickým aspektům diplomové práce, vyjádření souhlasu s uvedeným popisem výzkumné části diplomové práce:

Povinné přílohy Žádosti:

1. Souhlas pracoviště s realizací výzkumu.
2. A. Informovaný souhlas poskytovaný subjektům výzkumu, který musí být vytvořen dle Vzoru informovaného souhlasu pro výzkumná šetření, viz <https://www.fzv.upol.cz/veda-a-vyzkum/eticka-komise/>

V.....Ostravě..... dne.....15.5.2023..... Podpis žadatele.....

Žádost spolu s přílohami zasílejte v elektronické podobě a 1x v tištěném vyhotovení **nejpozději 5 dní** před jednáním na adresu sekretářky Etické komise FZV UP Dagmar Pešátová, dagmar.pesatova@upol.cz,

EK FZV UP
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc

O stanovisku Etické komise budete vyrozuměni elektronicky.