



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze

Júlia Guothová

Předčasný odtok plodové vody
Premature rupture of membranes

Diplomová práce

Praha, květen 2010

Autor práce: Júlia Guothová

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Alena Měchurová, Csc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav pro péči o matku a dítě
v Praze Podolí**

Datum a rok obhajoby: 9.června 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval/a samostatně a použil/a jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová/ bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 28.května 2010

Júlia Guothová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce paní Doc.MUDr.Aleně Měchurové za její laskavý přístup při konzultaci moji diplomové práci.

Obsah

OBSAH.....	4
ÚVOD.....	7
1. PŘEDČASNÝ ODTOK PLODOVÉ VODY	8
1.1. Definice.....	8
2. EPIDEMIOLOGIE PŘEDČASNÉHO ODTOKU PLODOVÉ VODY	8
2.1. Rizikové faktory předčasného odtoku plodové vody.....	9
2.1.1. Maternální faktory	9
2.1.2. Fetální faktory.....	10
2.1.3. Uteroplacentární faktory	10
3. ANATOMIE A PATOFYZIOLOGIE PLODOVÝCH OBALŮ	10
3.1. Amnion	10
3.2. Chorion.....	11
3.3. Decidua.....	11
3.4. Amniová tekutina	12
4. PATOGENEZE VZNIKU PŘEDČASNÉHO ODTOKU PLODOVÉ	13
VODY.....	13
4.1. Infekcí zprostředkovaný předčasný odtok plodové vody.....	14
4.1.1. Streptokoky skupiny B-tzv.GBS skupina	15
4.2. PROM v důsledku nerovnováhy mezi tvorbou extracelulární matrix a jejím	15
odbouráváním.....	15
4.3. PROM v důsledku poruchy mechanických vlastností amniochoriové membrány ..	16
4.4. Kouření a nutriční faktory jako možné příčiny vzniku PROM	17
4.4.1. Kouření	17
4.4.2.Nutriční faktory	17

4.4.2.1. Vitamín C	17
4.4.2.2. Zinek.....	18
4.4.2.3.Měď	18
4.5. Koitus a PROM	18
4.6. Krvácení v graviditě a PROM.....	19
4.7. Cervikální insuficience, cerkláž , palpační vaginální vyšetření a PROM.....	19
4.8. Amniocéza a PROM.....	20
4.9. Porodnícka anamnéza a PROM.....	21
4.10. Nadměrná děložní distenze	21
5. KOMPLIKACE PŘEDČASNÉHO ODTOKU PLODOVÉ VODY	21
5.1. Neonatální komplikace.....	21
5.2. Maternální komplikace	22
6. DIAGNOSTIKA PŘEDČASNÉHO ODTOKU PLODOVÉ VODY	22
6.1. Klinické vyšetření	22
6.2. Detekce plodové vody	23
6.3. Zobrazovací metody a PROM.....	24
6.4. Diagnostika PROM z infekčních příčin.....	24
7. DOPORUČENÉ POSTUPY PŘI PŘEDČASNÉM ODTOKU PLODOVÉ VODY	25
7.1. Předčasný odtok plodové vody a cerkláž.....	27
7.2. Předčasný odtok plodové vody a tokolýza.....	27
8. TERAPIE PŘEDČASNÉHO ODTOKU PLODOVÉ VODY	27
8.1. Předčasný odtok plodové vody a antibiotika.....	27
8.1.1. Antibiotická strategie u PROM u gravidity s pozitivními zánětlivými markery.....	28
8.1.2. Antibiotická profylaxe GBS u PROM	29

8.2. Léčba kortikosteroidy a PROM.....	29
8.3. Tokolýza a předčasný odtok plodové vody.....	30
8.4. Provokace porodu u PROM	30
8.5. Předčasný odtok plodové vody a sectio caesarea, resp. ukončení těhotenství.....	31
9. PERSPEKTIVNÍ TERAPEUTICKÉ METODY PŘEDČASNÉHO ODTOKU PLODOVÉ VODY	32
9.1. PROM a amnioinfuze.....	32
9.2. Použití chirurgických lepidel u PROM.....	32
ZÁVĚR.....	34
SOUHRN	35
SUMMARY	36
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJE CITACI.....	37
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	42
SEZNAM PŘÍLOH.....	43

Úvod

Za téma svoji diplomové práce jsem si zvolila problematiku předčasného odtoku plodové vody. Předčasný odtok plodové vody neboli PROM (Premature rupture of membranes) představuje jednu z nejčastějších příčin předčasného porodu a každý porodník se s PROM musí potýkat. Výrazně se podílí na neonatální mortalitě a morbiditě.

Vzhledem na rozsáhlou literární a publikační činnost na toto téma, jsem se ve svoji práci rozhodla sjednotit dosavadní relevantní informace a předložit tak ucelený pohled na danou problematiku.

Ve svoji diplomové práci chci poukázat na důležitost rizikových faktorů vzniku PROM v spojitosti s patofyziologickými mechanizmy předčasného odtoku plodové vody a možnosti prevence ovlivnitelných rizikových faktorů.

Dále bych chtěla poukázat na rozvíjející se možnosti nových diagnostických metod a terapeutických postupů, konzervativních, ale i těch invazivních/ experimentálních .

1. Předčasný odtok plodové vody

1.1. Definice

Předčasný odtok plodové vody (PROM= Premature Rupture Of Membranes) je definován jako odtok plodové vody po prasknutí plodových obalů bez předchozí děložní činnosti před stanoveným termínem, nebo v termínu porodu. Představuje jeden z nejzávažnějších rizikových faktorů předčasného porodu a zvyšuje mateřskou a perinatální mortalitu i morbiditu.

Podle toho, ve kterém gestačním týdnu dochází k ruptuře plodových obalů a odtoku plodové vody, dělíme PROM na: PROM mezi 37.-40.týdnem gravidity (tzv.*term*PROM) a PROM před 37.týdnem gravidity (tzv. *preterm*PROM). Po PROM obvykle následují děložní kontrakce, které vedou k předčasnému porodu obvykle do 24 hodin od prasknutí plodových obalů. V případě, že k porodu dochází až za dobu delší než 24 hodin mluvíme o protrahovaném PROM, který je často komplikován chorioamnitidou. Spontánním odtokem plodové vody se rozumí ruptura plodových obalů po zahájení děložní činnosti, jedná se teda o fyziologický děj porodu.

2. Epidemiologie předčasného odtoku plodové vody

PROM představuje nejčastěji rizikový faktor předčasného porodu. Předčasný odtok plodové vody komplikuje podle různých literárních zdrojů 5 až 15 % všech gravidit a je spojený s 18-20 % perinatální mortalitou (1). V současné době je procento výskytu PROM v České republice stabilizované a činí 3,7 %, (z toho 0,8 % je PROM déle než 48 hod.), což dokazuje aktivní přístup z hlediska prevence rizika intraovulární infekce při déletrvajícím odtoku (2). Výskyt předčasných porodů v anamnéze rodiček pozvolna narůstá a činí 7,76 % i navzdory dobré preventivní péči o těhotné ženy zatížené tímto rizikovým faktorem.

Tab.č.1: Rodičky podle odtoku plodové vody a věku

Hodiny odtoku plod.vody před porodem	Věk rodičky(roky)						Celkem
	Do 17 let	18-19	20-24	25-29	30-34	35+	
0-12	856	2 380	14 400	35 423	37 801	12 755	103 673
13-24	54	174	1 288	3 018	2 822	860	8 220
25-47	23	87	447	1 166	1 275	404	3406
48+	16	24	114	277	346	121	900
neuveдено	4	12	90	299	505	208	1118
celkem	953	2 677	16 339	40 183	42 749	14 348	117 317

Zdroj: *Rodička a novorozenec 2008* str.67, Praha : ÚZIS ČR, 2009. 126 s.

ISBN 978-80-7280-853-3

2.1. Rizikové faktory předčasného odtoku plodové vody

Existuje mnoho rizikových faktorů, které zvyšují pravděpodobnost PROM. Tyto faktory můžeme dělit z různých hledisek. A to na faktory *maternální, fetální a uteroplacentární.*

2.1.1. Maternální faktory

Z maternálních faktorů je to především *infekce* těhotných žen, která představuje nejvýznamnější riziko pro vznik předčasného odtoku plodové vody. Jedná se zejména o infekci GBS-skupinou. Jiným rizikovým faktorem je kouření. Podíl rodiček- kuřáček v České republice v roce 2008 tvořil 5,6 % (3). Ze všech rodiček, nejvíc těhotných kuřáček je přítom mezi 20.-24. rokem života. Kromě kouření je to i abusus jiných návykových látek, který je

rizikovým faktorem nejen pro PROM. Nízká hmotnost, malnutrice, nedostatečná suplementace makronutrientů i mikronutrientů představuje další preventabilní rizikové faktory. Ze sociologických faktorů hraje významnou roli status svobodné rodičky a nižší sociální zázemí. Co se týče neovlivnitelných faktorů je to zejména PROM v předcházející graviditě, spontánní antepartální krvácení, systémové nemoci matky-DM, kolagenózy a jiné.

2.1.2. Fetální faktory

Předčasný odtok plodové vody je komplikací 7-10 % porodů dvojčat, tedy multigravidita je považována za rizikový faktor PROM.

2.1.3. Uteroplacentární faktory

Mezi rizikové faktory předčasného odtoku plodové vody, které vycházejí z dělohy nebo placenty patří chorioamnitis, nadměrná děložní distenze, cervikální insuficience, konizace a vývojové anomálie dělohy.

3. Anatomie a patofyziologie plodových obalů

Plodové obaly představují ochranu vyvíjejícího se embrya a plodu. Mezi zárodečné blány patří chorion, amnion, žloutkový váček a alantois (4). Plodové obaly v užším významu jsou amnion a chorion, které společně tvoří amniochoriální membránu, která představuje ochrannou bariéru. Na plodové obaly naléhají děložní stěny a sliznice označována jako decidua.

3.1. Amnion

Amnion je vakovitý obal, který vystýlá amniovou dutinu. Ta vzniká přibližně 9.-10.den po oplození mezi ektodermem a cytotrofoblastem. Vzniká

vycestováním tzv.amnioblastů, které se oddělí od ektodermu a tím vytvoří dutinu a současně dochází taky k formaci zárodečného terčíku na epiblast (= dno amniové dutiny) a hypoblast (=dno exocoelomové dutiny). Mezi cytotrofoblastem a amniovou dutinou se vmezeří extraembryonální mezoderm, který zvětšuje odstup choria (=vznikne z cytotrofoblastu) a amnia. Plodové vejce se vyklenuje do amniové dutiny, která produkuje amniovou tekutinu. Samotný amnion je bez inervace a neobsahuje žádné krevní nebo lymfatické cévy. Z histologického hlediska má amniová blána pět vrstev: kubický epitel, bazální membrána, kompaktní vrstva z extraembryonálního mezodermu, vrstva fibroblastu a spongióza z mukoidní tkáně.

3.2. Chorion

Podkladem jeho vzniku je cytotrofoblast. Koncem druhého týdne vzniknou primární choriové klky proliferací cytotrofoblastu. Z hypoblastu vzniká endoderm žloutkového váčku a ten produkuje extraembryonální mezoderm, který pak nalehne na cytotrofoblast a vytvoří choriovou dutinu, t.j exocoelomovou dutinu. Choriové klky (*chorion frondosum*) jsou součástí fetální části placenty a hladká část choria (*chorion leave*) spolu s amniovou dutinou splývá a vytvoří tzv.amniochoriovou membránu, která při porodu puká. Předčasná ruptura této blány je příčinou PROM a předčasného porodu.

3.3. Decidua

Decidua je označení těhotensky změněného endometria. Dle vztahu membrana decidua k místu implantace rozlišujeme *decidua basalis*, *capsularis* a *parietalis*. *Decidua parietalis* je nejzevnějším obalem plodového vejce a vystýlá celou děložní dutinu. *Decidua basalis* je mateřskou částí placenty a *decidua capsularis* naléhá přímo na plodové vejce. V druhém

trimestru pak dochází k splynutí *decidua capsularis* s *decidua parietalis* v dvouvrstevný obal.

3.4. Amniová tekutina

Amniová tekutina neboli plodová voda je produkována amniocyty, později je tvořena z tkáňového intersticiálního moku matky, který přestupuje difúzí přes *decidua parietalis* do amniové dutiny. Dalším zdrojem plodové vody je tekutina secernovaná dýchacím ústrojím o objemu zhruba 300-400ml. Od 11.týdne počíná fétus přispívat i vyměšováním moči. V třetím trimestru je každý den vytvořeno cca 500 ml plodové vody. Plodová voda cirkuluje a to tak, že většina proniká přes amniochoriovou membránu a zpátky je absorbována do tkáňového moku matky. Další část je spolýkána samotným plodem a absorbována v jeho respiračním a trávicím traktu. Plod spolýká cca 400 ml tekutiny, která je pak filtrována přes placentární membránu a část je filtrována ledvinami zpátky do amniové dutiny. Hlavní složkou amniové tekutiny je voda (až 99 %) (5). Její součástí jsou deskvamované fetální epitelie, bílkoviny, cukry, enzymy, fetální moč. Plodová voda má alkalické pH v rozmezí 7,1-7,3. Vyšetření z plodové vody- amniocentéza, umožňuje zhodnotit pohlaví plodu a chromozomální abnormality z vyšetřovaných epitelíí. V plodové vodě taky hodnotíme hladiny α -fetoproteinu, lecitinu, urey, kreatininu. Vysoké hladiny α -fetoproteinu svědčí pro defekty neurální trubice. Nízké hodnoty lecitinu svědčí o nezralosti fetálních plic. Funkce fetálních ledvin lze vyšetřit pomocí hladiny urey, kreatinu v plodové vodě. Význam plodové vody spočívá v mechanickém nadnášení plodu a tlumení nárazu, dále představuje účinnou bariéru proti infekci, vede k normálnímu vývoji fetálních plic. Udržuje stabilní teplotní a vnitřní prostředí pro plod. Taky umožňuje volní fetální pohyby. Amniová tekutina má antibakteriální efekt.

Tab.č 2: Fyziologické množství plodové vody dle gestačního stáří

Fyziologické množství plodové vody	
Týdny gravidity	Množství plodové vody[ml]
8	10
12	50
16	150
38	900-1000
40	800-900
>42	300

Zdroj:Čech,Evžen;Hájek,Zdeněk et al.,2.vyd.Praha:Grada publishing a.s, 2006.544s,2 barevné přílohy. ISBN 978-80-247-1303-8

4. Patogeneze vzniku předčasného odtoku plodové vody.

Pro pochopení vzniku PROM je potřeba znát jak makroskopickou tak i mikroskopickou strukturu amniochoriové membrány. Jedná se o vícevrstevnou strukturu, jejíž vrstvy na sebe velmi těsně naléhají. Amnion je tvořen 5 vrstvami: vrstvou *kubických buněk*, *bazální membránou*, *kompaktní vrstvou*, *fibrogenní vrstvou* a vrstvou *spongiózy*. U choria jsou tyto vrstvy: *buněčná vrstva*, *retikulární vrstva*, tzv.*pseudobazální membrána* a buňky *trofoblastu*. Jednotlivé buňky jsou propojeny systémem desmozomů a zabezpečují intercelulární komunikaci a představují mechanickou bariéru proti mikroorganismům. Součástí amniochoriové membrány je také extracelulární matrix, ve které nacházíme četné glykoproteiny a taky fetální fibronectín, fibrilín, integrin, laminin a ostatní proteoglykany. Pevnost a integrita amniochoriové membrány záleží od regulace rovnováhy mezi produkcí a odbouráváním pojivové tkáně- tedy extracelulární matrix a kolagenových a elastických vláken. Produkce extracelulární matrix a jejích komponent je

katabolizována tzv. metaloproteinázami (MMP) (6). Před termínem porodu dochází k posunu ve směru proteolytického působení a tím k oslabení plodových obalů, které lépe praskají. Existuje několik studií a hypotéz vysvětlujících PROM, které by jsme mohli rozdělit do několika skupin patofyziologických příčin PROM. Nejdůležitější je infekční příčina vzniku PROM.

4.1. Infekcí zprostředkovaný předčasný odtok plodové vody.

„ V současné době je všeobecně akceptován názor, že předčasný odtok plodové vody je důsledkem infekce a pouze v malém procentu je to predispoziční faktor pro vznik infekce“ (15). Cesta šíření infekce je hlavně ascendentním způsobem z dolního genitálního traktu. Dalším způsobem je transplacentární, hematogenní šíření, retrogradní šíření z peritoneální dutiny, nebo iatrogeně způsobená infekce při amniocentéze, kordocentéze, CVS. Nejčastějšími infekčními agens, které vedou k PROM jsou Streptokoky skupiny B, tzv. GBS skupina. Dále se jedná o Bakteriální vaginózu, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Bacteroides. Tyto infekční agens způsobí zánět deciduy a amniochoriové membrány, což vede k tzv. chorioamnitis. Progresí chorioamnitidy vzniká zánět plodové vody a přenos infekce na plod, která může u plodu způsobit tzv. FIRS syndrom (= fetal inflammatory response syndrome). Podstatou vzniku PROM v důsledku infekce je zánět, při kterém se ve zvýšené míře produkují zánětlivé cytokíny: IL-1, IL-6 a TNF. Jsou odpovědí imunitního organismu na bakteriální lipopolysacharidy a endotoxíny. IL-1 spolu s TNF pak stimuluje vznik IL-6 a ten vede k tvorbě proteinů akutní fáze (C-reaktivní protein), NK buněk a protilátek. Zejména IL-6 představují velmi specifický a citlivý marker k určení mikrobiologické invaze. Kromě toho IL-1, společně s IL-6 vedou k tvorbě prostaglandinů v amniálních a deciduálních buňkách. V plodové vodě pak nacházíme jejich zvýšenou hladinu. Prostaglandíny mají na dělohu kontraktilní účinek, vedou k zkracování a dilataci cervixu a samotné

zánětlivé změny v amniochoriální membráne vedou k jejímu oslabení. Dysbalance mezi MMP a TIMMP, aktivace fibroblastů, vede ke zvýšení tvorby proteáz a následně k ruptuře obalů, předčasnému odtoku plodové vody vytvoří tak cestu k předčasnému porodu. Při odtoku plodové vody dochází k naléhání hlavičky plodu na vnitřní branku a podráždění receptorů, které vede k vyplavení prostaglandinů, aktivaci Frankenhauserova ganglia a to vede k aktivaci Fergussonova reflexu. Fergussonův reflex vede k zvýšenému vyplavení oxytocínu a tím se zvýší děložní činnost a kontrakce, vedoucí k vypuzení plodu.

4.1.1. Streptokoky skupiny B-tzv.GBS skupina

Představují nejčastější infekční agens, vedoucí k PROM a zvyšují zejména perinatální mortalitu a morbiditu. V literatuře se uvádí jejich 70% podíl ze všech agens. U žen s předčasným odtokem plodové vody se podařilo izolovat z plodové vody právě toto agens a prokázat jeho příčinnou souvislost v mnoha studiích. Například Aleger a spol. ve své studii poukázali na to, že ženy s PROM byly ženy s častější kolonizací genitálního traktu streptokoky skupiny B(16). V in vitro studiích, které zkoumali kolonizaci plodových obalů se zjistilo, že u těch plodových obalů, které byly kolonizovány streptokoky produkující kolagenózu, došlo k ztečení a oslabení plodových obalů, výsledkem čeho byla jejich ruptura(17).

4.2. PROM v důsledku nerovnováhy mezi tvorbou extracelulární matrix a jejím odbouráváním

Tato hypotéza se opírá o studie, které prokázali signifikantní snížení hladiny kolagenu v amniové tekutině po dobu posledních 8 týdnů gravidity (7). Jiné studie zase poukázali na korelaci mezi nízkou hladinou kolagenu v plodové vodě a časným nástupem porodu při PROM (8). Draper a spol. doplňuje tato tvrzení o zjištění, že dochází k zvýšení aktivity proteolytických enzymů 10-

40krát v tzv.PROM sledovaných membránách oproti kontrolnímu vzorku(9). Za významného činitele v působení proteolýzy kolagenových vláken v amniochoriové membráně se považuje tzv.MMP-9, což je kolagenáza neboli gelatináza. MMP-9 se našla v epitelu buněk amniové blány,choria a trofoblastu a její zvýšené hodnoty byly prokázány v místě ruptury amniochoriové membrány. MMP-9 degraduje kolagen typu IV a V a pravděpodobně má velký význam v přípravě plodových obalů k ruptuře(10).

4.3. PROM v důsledku poruchy mechanických vlastností amniochoriové membrány

Studie podporující tento způsob vzniku PROM poukazují zejména na pozoruhodné mechanické vlastnosti amniochoriové membrány. Navzdory těmto vlastnostem dochází k ruptuře plodových obalů při lokálním snížení tažné síly a elasticity membrány. Oxlund a spol.uvádějí, že amnion je šestkrát až devětkrát pevnější než chorion(11). Paradoxně při ruptuře dochází nejdříve k prasknutí silnějšího amnion, který je pak následován rupturou choria, které je roztažitelnější(12). Mechanické vlastnosti membrány jsou narušovány i fyziologickými kontrakcemi dělohy, které po delším působení vedou k přestavbě plodových obalů v místě tenze.Tato přestavba vede k delaminaci a ztenčení membrány, která pak puká pod vlivem už nižšího tlaku děložní kontrakce (13). V místě ruptury dochází hlavně k lokálnímu ztenčení a snížení tažné síly. Současně byly v tomto místě objeveny změny ve smyslu mediátorů zánětu, zánětlivých buněk a procesu nekrózy. Už Knox a Hoerner ve své studii z roku 1950 poukazují na to že sedm z osmi žen s patologií PROM, měli v lokálním histopatologickém nálezu plodových obalů přítomny zánětlivé změny (14).

4.4. Kouření a nutriční faktory jako možné příčiny vzniku PROM

Tyto faktory vzhledem ke vzniku PROM je těžko hodnotit a nepředstavují primární příčinu předčasně odteklé vody. Každopádně se jedná o zajímavé studie, které se snaží zjistit korelaci mezi těmito faktory a PROM a proto jsou zde uvedeny, i když v praxi nehrají velkou roli.

4.4.1. Kouření

Kouření je známý rizikový faktor. Je možné, že zvyšuje riziko předčasného porodu, ale jeho vliv na vznik předčasného odtoku plodové vody není markantní ačkoli existuje množství studií, které se snaží dokázat tuto souvislost (19).

4.4.2. Nutriční faktory

Hodnocení vlivů nutričních faktorů na vznik PROM je nesmírně obtížné, protože ovlivňují nejenom vývoj a stabilizaci plodových obalů, ale i jiné oblasti. Kromě toho se s jinými rizikovými faktory vzájemně ovlivňují a proto je těžké poukázat právě jenom na jedinou přímou souvislost se vznikem PROM. Roli hraje celková zvýšená spotřeba makronutrientů i mikronutrientů během gravidity, jejich dodávka, hodnota BMI (zejména jedná-li se o BMI < 20), délka gestace a jiné faktory.

4.4.2.1. Vitamín C

Vitamín C je důležitý k syntéze kolagenu. Při jeho extrémním nedostatku by mohlo docházet k nedostatečné tvorbě kolagenu i v plodových obalech, což by ulehčovalo PROM. Snížená hladina kyseliny askorbové byla zjištěna u

kuřáček (19). Kromě syntézy kolagenu má taky antioxidační účinky a ničí volné radikály. S takovými příčinami PROM se v praxi často nesetkáváme.

4.4.2.2. Zinek

Zinek stabilizuje amniochoriovou membránu a je součástí matrixových metaloproteináz. Zabezpečuje antibakteriální účinek amniové tekutiny. Jeho potřeba v graviditě stoupá, největší je v třetím trimestru, kvůli zvýšenému vychytávání a ukládání zinku ve fetálních játrech a skeletu. Snížené hladiny zinku v séru byly objeveny u žen s preterm-PROM (20).

4.4.2.3. Měď

Měď je kofaktorem lysosomálních oxidáz a odpovídá za integritu pojivové tkáně. U žen s nízkou hladinou mědi v séru byl zvýšen výskyt PROM.

4.5. Koitus a PROM

Riziko předčasného porodu a PROM vlivem pohlavního styku během těhotenství bylo a je předmětem mnoha studií a není ještě zcela uzavřeno. Současné studie potvrzují, že ženy, které jsou během těhotenství sexuálně aktivní nezvyšují svoje riziko pro předčasný odtok plodové vody a předčasného porodu. Tyto studie zkoumali ženy v 23. až 26. týdnu gestace a frekvence pohlavního styku byla minimálně jedenkrát za týden (21). Jiné studie (22) zjistili, že pohlavní aktivita během gravidity může být v určitých případech vstupní bránou infekce. Tato studie byla prováděna na dvou skupinách gravidních žen, ve které jedna skupina použila během koitu mechanické bariérové způsoby antikoncepce kondom a druhá skupina nepoužila. V skupině bez mechanické bariérové antikoncepce bylo riziko PROM v důsledku infekce zvýšené.

4.6. Krvácení v graviditě a PROM

Krvácení z dělohy se v 1.a 2.trimestru vyskytuje přibližně u 15 % všech těhotenství (23). Příčinami tohoto krvácení je předčasné odlučování lůžka, poruchy placentace, cervicitídy, trauma, infekce. Výsledkem velké multicentrické studie v USA bylo zjištění, že u žen s výskytem krvácení během 1. trimestru gravidity se pojí i riziko předčasného odtoku plodové vody před 37.týdnem gestace, přičemž riziko bylo 2,4krát větší než u vzorku gravidních žen bez epizod prvotrimestrálního krvácení (24). V posledních letech byl identifikován deciduální a amniochoriální hemosiderín, který vzniká u retroplacentárního hematomu. Jeho přítomnost působí na deciduu a plodové obaly iritačně a vede k zánětlivým změnám, které mohou nastartovat proces PROM (25). Míra rizika vzniku PROM v důsledků krvácení je ovlivněná i jinými faktory, které byly popsány v předcházejícím textu.

4.7. Cervikální insuficience, cerkláž , palpační vaginální vyšetření a PROM

Operační zákroky na cervixu představují rizikový faktor pro PROM, předčasný porod a chorioamniititis. Mezi tyto zákroky patří umělé ukončení těhotenství, opakované spontánní potraty, konizace čípku, rozsáhle ruptury cervixu po porodu, vrozené poruchy jako hypoplazie cervixu a jiné. Collaborative perinatal project vyhodnotil svoji studii, ve které zkoumal riziko PROM a preterm PROM u žen, které měli v gynekologické anamnéze předchozí zásahy na cervixu, se skupinou žen bez anamnézy cervikálního operačního zákroku. U první gravidity žen s pozitivní anamnézou bylo toto riziko zvýšené o 5 % než kontrolní vzorky, u druhé gravidity už o 12 %. Při

konizačních výkonech, které jsou nejčastější výkony na cervixu dochází k odstranění části cervixu ve formě konizátu a tím k insuficienci cervixu-zkrácení a dilatace cervixu. Taky se odstraňuje část cervikálních žlázek, které produkují hlen, který představuje účinnou bariéru proti vzestupu mikroorganismů z dolního genitálního traktu. Prokázalo se, že zkrácení děložního hrdla pod 25 mm mezi 24. a 28. týdnem gestace je významným rizikovým faktorem předčasného porodu, s 6-10krát zvýšeným rizikem.

U gravidních s insuficiencí cervixu a prolapsem vaku blan, při absenci infekce a děložní činnosti se provádí tzv.cerkláž, při které se založí hedvábný steh dle McDonalda a odstraní se tři až čtyři týdny před porodem. Komplikací tohoto výkonu může být PROM vzniklý perioperačně nebo postoperačně. Týdenní vaginální vyšetření cervikální zralosti bylo taky identifikováno jako rizikový faktor PROM a proto by mělo být redukováno na co nejnutnější potřebné kontroly cervikální zralosti (26). Při vaginálním vyšetření je oblast choria vystavená relativně kyselému poševní pH při vstupu vyšetřujícího prstu do oblasti cervixu. Taky vyšetřující prst může být zdrojem inokulace poševní flory do oblasti cervixu, ačkoliv byl zevní genitál dezinfikován.

4.8. Amniocentéza a PROM

Amniocentéza je druhotrimestrální (od 15.týdne) prenatalní metoda, která umožňuje vyšetřit plodovou vodu a epitelie plodu, které jsou ve vodě rozptýleny. Její indikací je pozitivní vysoké riziko z tzv.Trippe testu (α FP,hCG,E2) a ultrazvukového screeningu vrozených vývojových vad. Komplikací amniocentézy je předčasný odtok plodové vody a to přibližně do 1 % ze všech vyšetření. Jedna se tedy o iatrogeně navozený PROM.

4.9. Porodnická anamnéza a PROM

Outcome z předcházejících gravidit představuje potenciální rizikový faktor pro vznik PROM. U žen, které mají v porodnické anamnéze předčasný odtok plodové vody se zjistilo až 4,5krát zvýšené riziko pPROM v následující graviditě.

4.10. Nadměrná děložní distenze

Dalším rizikovým faktorem je vícečetná gravidita a nadměrná děložní distenze, která u ní vzniká, podobně jako u polyhydramnia. Děložní distenze vede ke zvýšené kontraktilitě a napnutí plodových blan s následnou pravidelnou děložní činností, vyplavením cytokínů a rizikem ruptury plodových obalů.

5. Komplikace předčasného odtoku plodové vody

Plodové obaly slouží k ochraně vyvíjejícího se plodu a při poruše integrity dochází k narušení bariérového mechanismu a odtoku plodové vody. Tím může vzniknout nejenom oligohydramnion, ale i jiné komplikace ohrožující plod a matku, včetně těch nejzávažnějších-úmrť. Komplikace PROM dělíme na neonatální a maternální .

5.1. Neonatální komplikace

Neonatální komplikace souvisí s týdnem gestace ve, které došlo k PROM. PretermPROM vede až ke čtyřnásobnému zvýšení neonatální mortality a třinásobnému zvýšení neonatální morbidity (27) a je největší příčinou předčasného porodu. K rizikům předčasného odtoku plodové vody pro plod patří především infekční komplikace-sepse, prematurita (RDS,

intraventrikulární krvácení, nekrotizující enterocolitis), komprese pupečníku, u oligo- až anhydramnia potom možné deformity končetin, plicní hypoplazie a též i fetální úmrtí. Syndrom dechové tísně (RDS) se vyskytuje u pretermPROM v 10 %-40 % a infekce v 15 %-30 %. Uvádí se, že riziko sepse při expektačním postupu vzrůstá z 2,5 % na 7,5 % (28,29).

5.2. Maternální komplikace

Komplikace předčasného odtoku plodové vody pro matku představují hlavně intraamniální infekce, sepse, endometritidy a chorioamnitida, sectio caesarea, retence placenty a nejzávažnější komplikací představuje úmrtí rodičky.

6. Diagnostika předčasného odtoku plodové vody

Hlavním cílem diagnostiky PROM je detekce amniorrhexe plodové vody a potvrzení nebo vyloučení hlavní příčiny vzniku PROM a to je infekce. Časná diagnostika předčasného odtoku plodové vody je nejdůležitějším preventivním krokem v eliminaci následných neonatálních a maternálních komplikací. K diagnostice předčasného odtoku plodové vody využíváme několik standardních postupů- klinické vyšetření v zrcadlech, vizualizace přítomnosti plodové vody v poševní klenbě, biochemické vyšetření plodové vody a zobrazovací vyšetření.

6.1. Klinické vyšetření

Přítomnost plodové vody lze detekovat při vyšetření vaginálními zrcadly. Tato uniklá plodová voda se hromadí v zadní poševní klenbě. Vždy je nutno provést stěry z hrdla a pochvy ke kultivaci. Po předčasném odtoku plodové vody by se měla minimalizovat frekvence vaginálního vyšetření na nezbytně nutnou, aby se nezkracovala doba mezi přechodem asymptomatické infekce

v symptomatickou. Někdy může být za plodovou vodu mylně považován hojný vaginální fluor, sperma, únik moči.

6.2. Detekce plodové vody

Přítomnost plodové vody si objasníme tzv. *Temesváryho zkouškou*. Její podstatou je změna pH, která se vizualizuje barevnou změnou 5% bromthymolu v alkalickém prostředí plodové vody. Dalším způsobem je mikroskopické vyšetření plodové vody tzv. *Kittrichovou zkouškou*, při které se 1% roztokem nilské modři prokazuje fetální mázek a fetální buňky. Toto vyšetření je pracné a zdlouhavé, rutinně se proto nepoužívá. Další možné vyšetření plodové vody využívá její schopnost krystalizovat po zaschnutí, což je podstatou mikroskopického tzv. fern testu (fern=kapradina). Z těchto testů je nejvíce rozšířený *Temesváryho test*, který má vysokou senzitivitu ale jeho specifita kolísá v rozmezí 16-70 %. Uvádí se, že je při něm je mnoho falešně pozitivních výsledků (ovlivnění vaginálním výtokem, spermatickou tekutinou, cervicitidou...). Zjistilo se, že největší výtěžnost mají tyto testy, když jsou uskutečněny do 1 hodiny od ruptury plodových obalů. Jinou možnost detekce PROM představují tzv. *rychlou testy*, které mají výhodu minimální invaze a rychlosti diagnostiky. Lze je použít k tzv. bedside monitoringu. Je to například *PROM-test*, který pomocí imunochromatografie detekuje (vazebný protein pro IGF). Jeho koncentrace v plodové vodě je 100-1000krát větší než v séru matky. Jiným velice efektivním rychlým testem, který se používá hlavně v USA je tzv. *AmniSure®ROM test*, využívan k bedside monitoringu. Detekuje hladinu PAMG-1 (placentární alfa-mikroglobulin-1). Za normálních okolností je jeho obsah v cervikálním hlenu 0.05-0.2 ng/mL. V amniální tekutině je jeho obsah 1000 až 10 000krát vyšší. Při ruptuře plodových obalů se logicky jeho hladina v cerviko-vaginálním hlenu zvýší a lze ho tak snadno detekovat. To z něho činí velice zajímavý předmět mnoha studií ohledně diagnostiky PROM.

6.3. Zobrazovací metody a PROM

K diagnostice PROM taky patří i zobrazovací metody, hlavně ultrasonografické vyšetření. V rámci USG vyšetření, se určí množství plodové vody, dále uložení plodu, gestační týden. Při extrémním oligohydramniu na USG obrazu vidíme snížené množství plodové vody (tzv.amniální index), plod je fixován apozicí děložních stěn. Při měření hloubky a šíře největšího depa tak hodnoty nedosahují 20 mm. Samotné ultrazvukové vyšetření nám nestanoví diagnózu PROM, ale je jedním ze způsobů jak naše podezření nasměrovat k dalším vyšetřením.

6.4. Diagnostika PROM z infekčních příčin

Chorioamnionitida se projeví vzestupem tělesné teploty, C-reaktivního proteinu, leukocytózou, tachykardií plodu a matky a dráždivou dělohou. Diagnostikujeme ji u 12 % žen s kulturačně prokázanou intraamniální infekcí. Proto je potřeba monitorovat i tyto zánětlivé parametry. Diagnosticky závažný problém představuje subklinická intrauterinní infekce, která je běžně diagnostikována u 30-40 % těhotenství s PROM. Hrozí u ní rychlý přechod od asymptomatické formy ke klinické chorioamnionitidě. Standardně odebíráme kultivaci z hrdla a vagíny. Velmi sporným diagnostickým přístupem je amniocentéza. Umožní detekovat subklinickou chorioamnitidu, dříve než vznikne FIRS. V plodové vodě odebrané pomocí amniocentézy stanovujeme sníženou hladinu glukózy (<15 mg/dl), leukocytózu ($\geq 50/\text{mm}^3$) a zvýšenou hladinu laktát dehydrogenázy. Některé studie, ale naopak poukazují na to, že amniocentéza nepřinesla zvýšený záchyt intraamniální infekce za cenu rizika (do 1 %) , které sama pro vznik PROM představuje. Je kontraindikována u žen s oligohydramniem po masivním odtoku plodové vody. Mezi nejnovější zánětlivé parametry, které se vyhodnocují ve vztahu k PROM patří i IL-6. Stanovuje se z fetální plazmy pomocí kordocentézy. Jiné studie se zabývají

hodnocením přítomnosti fibronektínu jako predikčním faktorem předčasného odtoku plodové vody a předčasného porodu. Fetální fibronektín se nachází v plodové vodě, plodových obalech a placentě. V cerviko-vaginálním sekretu po 20.týdnu gestace, jeho hodnoty mají být minimální a zvýšení hladiny po tomto týdnu naznačuje proteolytické poškození plodových obalů (PROM) v souvislosti s infekcí a předčasnou děložní činností. V termínu porodu je jeho přítomnost opět fyziologická. Fibronektin je přítomen v endocervikálním a chorio-deciduálním rozhraní a uvolňuje se do cerviko-vaginálního sekretu jako odpověď na chorio-deciduální proteázovou aktivitu, která je součástí teorie vzniku PROM. Diagnosticky cenná je jeho negativní prediktivní hodnota, protože jeho hladina je zvýšená jak při PROM, tak při předčasném porodu z jiných příčin (30).

7. Doporučené postupy při předčasném odtoku plodové vody

Při průkazu PROM je nutná hospitalizace gravidní ženy, kvůli vysokému riziku předčasného porodu a komplikacím z toho plynoucích. Hlavní strategií diagnostického postupu je při symptomatickém odtoku plodové vody potvrdit diagnózu, při asymptomatickém na tuto možnost myslet. Vždy se musíme snažit o potvrzení nebo vyloučení hlavní příčiny PROM a to je infekce. Nutností je stanovení gestačního týdne, uložení plodu, množství plodové vody. Pacientku vyšetříme vaginálně, zhodnotíme přítomnost/nepřítomnost výtoku v zadní poševní klenbě, pak stanovíme cervikální nález. Odebereme stěry z pochvy a cervixu ke kultivaci. Pomocí diagnostických metod výše popsaných stanovíme diagnózu. U plodu zhodnotíme známky distresu (CTG, NST, fetální pulzní oxymetrie). Co se týče postupu existují dva přístupy plynoucí ze stanovení gestačního týdne, klinického a laboratorního nálezu - expektační postup a aktivní postup. V současné době je expektační přístup na ústupu a dominuje aktivní management terapie PROM.

Tab.č.3: Management PROM dle gestačního týdne

<i>PROM u gravidity gestačního stáří</i>	<i>Algoritmus</i>
≥37.týden	Nejsou-li přítomny známky infekce či distresu plodu či infekce matky nebo pozitivní kultivace streptokoků skupiny B, provokujeme porod za 24 hodin po odtoku plodové vody. Aplikujeme ATB po 12 hodinách po odtoku
ve 32. – 36. týdnu těhotenství	Transferujeme do perinatologického centra do 34. týdne těhotenství. Nejsou-li přítomny známky infekce či distresu plodu či infekce matky nebo pozitivní kultivace streptokoků skupiny B, provokujeme porod u 32. až 34. gestačního týdne za 48 hodin, u 35. až 36. týdne těhotenství za 24 hodin. Preventivní tokolýzu aplikujeme do 34. týdne po dobu maturace plic. Kortikosteroidy podáváme do 34. týdne těhotenství. Profylakticky podáváme antibiotika.
28.–31. týdnu těhotenství (transferujeme in utero do perinatologického centra)	Nejsou-li přítomny známky infekce či distresu plodu, infekce matky nebo pozitivní kultivace streptokoků skupiny B, provokujeme porod za 72 hodin po odtoku plodové vody, tj. 24 hodin po ukončení indukce plicní zralosti. Aplikujeme preventivní tokolýzu. Podáváme kortikosteroidy. Profylakticky podáváme antibiotika
≤ 28.týden (transferujeme in utero do perinatologického centra)	Nejsou-li přítomny známky infekce či distresu plodu, infekce matky nebo pozitivní kultivace streptokoků skupiny B, volíme expektační postoj, vždy individuální postup po konzultaci s pediatry. Aplikujeme preventivní tokolýzu. Podáváme kortikosteroidy. Profylakticky podáváme antibiotika. Je možno zvážit amnioinfuzi

Zdroj:Hájek Zdeněk a kol. Rizikové a patologické těhotenství, 1.vyd.Praha: Grada Publishing a.s, 2004.,444 s., ISBN 80-247-0418-8

7.1. Předčasný odtok plodové vody a cerkláž

Je nutné provést extrakci stehu a ten následně odeslat k mikrobiologické kultivaci. další postup pak volíme podle gestačního stáří a polohy plodu.

7.2. Předčasný odtok plodové vody a tokolýza

Cílem tokolytické léčby je udržet latenci mezi dobou PROM a aktivací děložní činnosti. Preventivní podání je před aktivací děložní činnosti, terapeutické při známkách děložní činnosti. Tokolytika podáváme do 34. týdne gravidity.

8. Terapie předčasného odtoku plodové vody

Terapie předčasného odtoku plodové vody záleží především od gestačního stáří plodu. V léčbě PROM se můžeme obrátit na konzervativní metody nebo zvolit metody nekonvenční a většinou invazivní. Farmakoterapie PROM zahrnují antibiotika, tokolytika a kortikosteroidy. U PROM po 37. týdnu porod indukujeme.

8.1. Předčasný odtok plodové vody a antibiotika

Antibiotická profylaxe při PROM je velice diskutovaným problémem. V České republice se běžně doporučuje. V současnosti platí doporučné postupy, při kterých antibiotika aplikujeme intravenózně jako profylaxi antepartální a intrapartální infekce, přičemž je prokázáno snížení množství chorioamniitid, neonatálních sepsí, adnatních pneumonií, intraventrikulárního krvácení, postpartálních endomyometritid. Při PROM postupujeme s antibakteriální terapií empiricky a až po výsledku kultivace, nasazujeme cíleně antibiotika.

Antibiotika však musíme aplikovat individuálně pro každý případ a ne rutinně. Při jejich aplikaci taky musíme zvážit možnost zamaskování infekce.

Tab.č.4: Antibiotická léčba v managementu PROM

Gestační stáří	Doba odtoku plodové vody	Doporučený postup a antibiotická profylaxe/terapie
> 36. týden	PROM > 12 hod.	Neg.zánětlivé markery-indukce do 24 hodin ATB profylaxe: Aplikujeme PNC G 5 mil. IU v infuzi 100 ml fyziologického roztoku, dále 2,5 mil. IU v infuzi za 4 hodiny a dále 2,5 mil. IU v infuzi po 6 hodinách.Při alergii můžeme použít erythromycin,nebo klindamycin,azitromycin
< 36. týden	PROM	Provokace porodu po 24 hodinách, do 34. týdne těhotenství po ukončení aplikace kortikosteroidů, tj. za 48 až 72 hodin – podle gestačního týdne a dynamiky zánětlivých markerů). ATB profylaxe: Azitromycin amp. 500 mg i.v. po 24 hodinách).
< 26. týden	PROM	Indikaci ATB individualizujeme po konzultaci s neonatologem, porada s pacientkou ATB profylaxe: - profylaxe infekce streptokokem skupiny B není doporučena antibiotika- nekompletní data u použití u prodloužení latence

8.1.1. Antibiotická strategie u PROM u gravidity s pozitivními zánětlivými markery

U zjevné infekční příčiny PROM je nutno zahájit intervenci. Ta spočívá v antibiotické terapii, která by v konečném důsledku měla být vždy cílená a indukcí porodu. Sledujeme dynamiku procesu a aplikujeme nejčastěji azitromycin 500mg intravenózně v kontinuální infuzi. Při septickém stavu se

podává kombinace ampicillin 1g v infuzi a gentamycin 240 mg v infuzi po 24 hodinách, graviditu ukončujeme co nejdříve. Nedoporučuje se podávat amoxicilín s klavulonátem, u kterého bylo zjištěné zvýšené riziko novorozenecké nekrotizující enterokolitidy. Taky četné podávání ampicilínu vede k časným neonatálním koliformním sepsím. Ampicilín je tak rezervován pro léčbu septických stavů u PROM. U nosokomiálních kmenů gramnegativních bakterií nepodáváme cefalosporíny třetí generace z důvodu zvýšeného rizika resistance u klebsielové sepse (31).

8.1.2. Antibiotická profylaxe GBS u PROM .

Intrapartální podání antibiotik u kolonizace GBS skupinou bylo v mnoha studiích popsáno jako významný preventivní krok ke snížení zejména neonatální mortality a pozdních komplikací. V případě negativní kolonizace není preventivní podání penicilínu indikováno. V doporučeném postupu léčby vaginální kolonizace streptokoky skupiny B v těhotenství a za porodu je antibiotikem první volby Penicilin G v infuzi – 5 mil. IU, dále 2,5 mil. IU po 4 hod. do porodu plodu. Při alergii na penicilinová antibiotika lze použít cefalosporiny I. generace i.v. – Cefazolin 2 g v infuzi a dále 1 g po 8 hodinách do porodu. Při vysokém riziku anafylaxe podáváme Klindamycin 600 (900) mg v infuzi po 8 hodinách do porodu plodu, nebo makrolid Azitromycin 500 mg Vankomycin je určen pouze pro pacientky s vysokým rizikem anafylaxe a prokázanou rezistencí k předchozím antibiotikům. Streptokoková sepse je léčena dvojkombinací antibiotik– Ampicillinem 1 g v infuzi po 6 hod a Gentamycinem 240 mg v infuzi po 24 hodinách (32).

8.2. Léčba kortikosteroidy a PROM

Jednoznačný postoj k použití kortikosteroidů není zcela vyřešen. Mnohé studie přinášejí informace o zlepšení neonatálního outcomu při PROM s použitím kortikosteroidů, jiné tuto skutečnost neprokazují. V každém

případě je u předčasného odtoku plodové vody před obdobím viability t.j 24.-26.týden plod ohrožen nezralostí plicního surfaktantu a plicního parenchymu. Z tohoto důvodu je matkám do 34.týdne gestace aplikován parenterálně beklometazon 14 mg i.m(=2 amp.), po 24 hodinách zopakujeme dávku, nebo můžeme podat dexametazon 8 mg(= 1 amp.) po 12 hodinách. Největší efekt této strategie dosahuje prvních 24-48 hodin po první dávce. Kortikosteroidy aplikujeme jenom při negativitě zánětlivých markerů. Kortikosteroidy snižují riziko RDS, pulmonální dysplázie, intraventrikulárního krvácení, nekrotizující enterokolitidy a neonatální mortality (33) .

8.3. Tokolýza a předčasný odtok plodové vody

Z terapie tokolytiky je potřeba vyloučit stavy s aktivními znaky infekce a co nejrychleji indukovat porod. Panuje konsensus podávat tokolytika do 33+6 týdnů. Dolní hranice je diskutabilní, měla by to být hranice viability plodu. Tokolytika oddalují dobu děložní kontrakce po dobu 24-48 hodin. Přinášejí sebou však i řadu nežádoucích účinků. Tokolytika oddálí porod u PROM za účelem získání časového prostoru pro aplikaci kortikosteroidů nutných k dozrání plic plodu. A proto by u PROM před 37.týdnem měli být podávány pouze s tím, že za jejich podáním bude následovat podání kortikosteroidů. V současnosti patří k používaným tokolytikům zejména β 2-sympatomimetika, magnesium sulfát, antagonisté syntézy prostagladninů, blokátory kalciových kanálů, antagonisté oxytocínu, gestageny, donory oxidu dusného a jiné. Jejich příklady jsou uvedeny v tabulce č.5. (viz příloha).

8.4. Provokace porodu u PROM

Provokace porodu je vyvolání děložních kontrakcí v případech předčasného nebo předtermínového odtoku plodové vody u viabilního plodu. Co se týče PROM tak porod provokujeme po 37.týdnů do 24 hodin a vždy při infekci, protože dlouhodobé působení infekce je rizikem vzniku FIRS. K provokaci

porodu užíváme prostaglandiny (při zohlednění kontraindikací). Při nezralém hrdle, tj. při cervix skóre (CS) 5 a méně aplikujeme vaginální tabletu dinoprostonu (1,5 až 3 mg) do zadní klenby, lze opakovat za 6 hodin nebo zavádíme depotní pesar uvolňující kontinuálně dinoproston po dobu 12 hodin. Při CS větším než 5 zavedeme 1 tabletu dinoprostonu 0,5 mg endocervikálně. Nenastoupí-li děložní činnost, podání zopakujeme za 2 hodiny. Dále provokaci přerušíme do druhého dne (jsou-li stále markery infekce negativní). U zralého hrdla je možné provokovat porod také infuzí s oxytocinem.(34)

8.5. Předčasný odtok plodové vody a sectio caesarea, resp. ukončení těhotenství

Při známkách infekce matky nebo infekce či distresu plodu je nutný radikální postup v kterékoli fázi těhotenství. U extrémně nezralého plodu, resp. do 26. týdne těhotenství se volí vždy individuální postup po rozmluvě porodníků a neonatologů s těhotnou. Elektivní (profylaktický, primární) císařský řez je indikován, pokud je plod v poloze koncem pánevním do hmotnosti 2500 gramů a u vícečetného těhotenství do 32.týdne, u starších těhotenství potom, nejsou-li plody v poloze podélné hlavičkou. Provedení císařského řezu v nízkém gestačním týdnu je mnohdy technicky náročné. Dolní děložní segment není rozvinut, volíme proto řez ve tvaru širokého U (35) .

9. Perspektivní terapeutické metody předčasného odtoku plodové vody

Je na místě, aby se na začátku tyto kapitoly zdůraznilo, že se jedná o metody alternativní a experimentální, které nejsou rutinně užívané v léčbě PROM.

9.1. PROM a amnioinfuze

Dnes se tento způsob léčby využívá ojediněle, kvůli vysokým rizikům zavlečení infekce a malému terapeutickému efektu. Každopádně se jedná o zajímavou metodu, při které se transcervikálně (36) anebo transabdominálně (37) vpraví do děložní dutiny větší množství fyziologického roztoku, Ringer-laktátu nebo Normofudinu ohřátého na tělesnou teplotu a o objemu asi 250 ml. Je to prevence při masivním odtoku plodové vody, který vede k oligohydramniu a tím pádem k riziku hypoplazie fetálních plic a skeletálních deformit a kompresi pupečníku. V studiích, které hodnotili neonatální mortalitu/morbidity v závislosti na amnioinfuzi jako terapeutickém prostředku se zjistilo, že v některých případech, zejména u *term*PROM, amnioinfuze snížila riziko neonatálních komplikací, zejména při kompresi pupečníku.

9.2. Použití chirurgických lepidel u PROM.

Iatrogeně navozený PROM je jednou z mnoha komplikací chirurgie fetální medicíny. Fetoskopický přístup přes plodové obaly zákonitě vede k narušení integrity plodových obalů a proto vývoj těsnících struktur k reparaci plodových obalů je v této oblasti medicíny velice přitažlivým tématem. Několik studií poukázalo na možnost využití tkáňových lepidel a cervikálních zátek jako možnost léčby PROM. Cílem léčby je reparace plodových obalů a doplnění amniálního objemu. V roce 2010 byla v *American Journal of obstetrics and gynecology* publikována studie, která srovnávala vlastnosti a

nežádoucí účinky jednotlivých tkáňových lepidel a jejich terapeutické výsledky. Byly vybrány syntetické tkáňové lepidla. *Alkyl-kyanoakrylové lepidlo*, *PEG (polyethylenglykol)-polymerovaný hydrogel-SprayGel* a *fotopolymerizovaný-PEG gel (pPEG)*, *katecholaminem modifikovaný PEG(cPEG)* představují komerčně vyrobené syntetické lepidla. Druhou skupinou byly 2 experimentálně vyrobené syntetické lepidla. Obe skupiny se aplikovali na amniální povrch 15 plodových obalů z třetího trimestru, které pocházeli z gravidit ukončených císařským řezem. Aplikace probíhala s fibrinovým lepidlem a v podmínkách *ex vivo*. Blány se perforovali fetoskopickým troakarem o průměru 3,5mm a pak se na ně aplikovali tyto adhezivní látky. Studovala se vlastnost adheze, cytotoxicita po dobu 24 hodin. Až 4 látky z pěti selhaly ve svých adhezivních vlastnostech nebo kvůli cytotoxicitě. Vlastnosti cytotoxicity se zkoumali pomocí apoptózy buněk v oblasti aplikovaných adhezivních látek. Ze studie nejlépe vyšel *cPEG*, který byl modifikovaný přítomností DOPA a polymerizován pomocí jodistanu sodného, který je poměrně silným iritačním činidlem. *cPEG* představuje slibnou látku, které další vývoj může v dohlední době přinést pokrok v invazivní léčbě PROM (38) .

Závěr

Předčasný odtok plodové vody je jedna z nejčastějších příčin předčasného porodu. Představuje výrazné riziko komplikací jak pro vyvíjející se plod, tak pro matku. V současné době je trend předčasných porodů v České republice stoupající a pohybuje se kolem 7,76 %. Po dobu intrauterinního vývoje plodu, je jeho ochrana před infekcí a mechanickým porušením zabezpečena plodovými obaly, jejichž poškozením dochází k předčasnému odtoku plodové vody. Nejčastější příčinou je infekce způsobená streptokoky skupiny G-tzv.GBS. V současnosti je diagnostika PROM založena na klinickém vyšetření, detekci přítomnosti plodové vody-*Temesváryho zkouškou*, speciálními rychlotesty, které stanovují hladiny např. IGFBP-1(tzv.PROM-test). Vždy se odebírají stěry ke kultivaci k vyloučení nebo potvrzení infekční příčiny. Ultrazvukové vyšetření nám taky pomůže nasměrovat k správné diagnóze. V diagnostice se především snažíme při symptomatickém průběhu potvrdit nebo vyloučit infekční příčinu, při asymptomatickém průběhu vždy myslet na možnost subklinické infekce. V léčbě PROM se držíme doporučených postupů, které zveřejňuje Česká gynekologicko-porodnická společnost. V případě že se jedná o PROM po 37.týdnu indukujeme porod. Před 37.týdnem se snažíme získat dobu pro aplikaci kortikosteroidů k urychlení zrání plicního surfaktantu a to pomocí tokolytické léčby. Tyto rodičky transferujeme do perinatologického centra. Profylakticky se antenatálně aplikují antibiotika. K invazivním výzkumným metodám patří amniotomie a použití fibrinových anebo synteticky připravených lepidel, zejména v oblasti fetální chirurgie

Souhrn

Svoji diplomovou práci, kterou jsem věnovala problematice „Předčasného odtoku plodové vody“, jsem rozdělila do devíti kapitol. Celou problematiku jsem pojala jako možnost ucelit rozsáhlou problematiku PROM. Na začátek jsem definovala termín PROM a popsala základní klasifikaci dle gestačního týdne. V další kapitole jsem uvedla morfologické, anatomické a histologické skutečnosti složení plodových obalů, které jsou nutná pro pochopení dané problematiky. Největší důraz svoji práci jsem kladla na vysvětlení patofyziologie vzniku předčasného odtoku plodové vody v souvislosti s jednotlivými rizikovými faktory, snažila jsem se poukázat na hlavní příčinu – infekci. Kapitola o diagnostice PROM opisuje nejnovější současné diagnostické metody, které jsou k dispozici pro diagnostiku PROM a neustále se vyvíjejí. Obsahem dalších kapitol jsou doporučené postupy v „managementu“ PROM, standardní možnosti léčby. Důležitost doporučených postupů je zřejmá, pomocí ní standardizujeme léčbu PROM ve většině lékařských zařízení, což je klíčové pro srovnávání výsledků léčby. Samostatnou kapitolu jsem věnovala alternativním, invazivním výzkumným léčebným metodám předčasného odtoku plodové vody.

Summary

I divided my thesis about „Premature rupture of membranes“ into nine chapters. I tried to integrate all important informations into the one thesis. In the introducing of the first chapter I defined PROM-definiton and PROM-classification according the term of delivery. In next chapters I wrote about morphologic,anatomic and histologic structure of fetal membranes-amnion, chorion and decidua. It is required for complete comprenhesive. I placed emphasis on patophysiology of PROM in context of risk factors. In the chapter about diagnosis I wrote about the most used and new diagnostic methodes. In the next chapter I wrote about management and standard therapy. Recommended management in PROM is important for comparision of therapy . Final chapter is about alternative, experimental and invasive therapy of premature rupture of membranes.

Seznam použité literatury a zdroje citací

Monografie:

Čech E. et al.: Porodnictví, 2.vyd.Praha: Grada publishing a.s., 2006,544 s.+ 2 přílohy,978-80-247-1303-8

Mašata J.,Jedličková A., et al. :Infekce v gynekologii a porodnictví. 1. vyd., Praha: MAXDORF , 2004. 371 s. ISBN 80-7345-038-0

Moore,L.K., Persuad,T.V.N, 1.vyd.,Praha: ISV nakladatelství,2002.565 s, ISBN 80-85866-94-3

Rodička a novorozenec 2008 ,Praha : ÚZIS ČR, 2009. 126 s. ISBN 978-80-7280-853-3

Roztočil Aleš et al.: Moderní porodnictví,1.vyd.,Praha: Grada Publishing a.s,2008, 408 s.,ISBN 978-80-247-1941-2

Článek ve sborníku, kapitola z knihy

Měchurová, A.: Předčasný odtok plodové vody. In HÁJEK Z. et al.: Rizikové a patologické těhotenství, Praha : Grada a.s, 2004, s. 281, ISBN 80-247-0418-8

Článek v on-line časopisu

Caughey B. Aaron, Robinson N Julian., Norwitz I R. Errol,et al.:Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture

of Membranes ,Reviews in obstetrics and gynecology [online].2008,vol.1,no.1
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/667/>, ISSN 1941-2797

French I. J., McGregor A. J.: The Pathobiology of Premature Rupture
of Membranes. Seminars in Perinatology, [online]. 1996,vol 20, no .5 [1996-
10] <http://www.sciencedirect.com/science/journal/01460005>, ISSN 1558-
075X

Puertas A., Tirado P. et al.: Transcervical intrapartum amnioinfusion for
preterm premature rupture of the membranes. European Journal of Obstetrics
& Gynecology and Reproductive Biology [online].vol.131,2007,issue 1
[cit.2007-03]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03012115>,
ISSN1872-7654

Ogunyemi,D.;Thompson W.: A case controlled study of serial transabdominal
amnioinfusions in the management of second trimester oligohydramnios due
to premature rupture of membranes. European Journal of Obstetrics &
Gynecology and Reproductive Biology [online].vol.102, 2002, issue 2
[cit.2002-05-10]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03012115>,
ISSN1872-7654

Bilic G., Brubaker C., Messersmith P.B., et al: Injectable candidate sealants
for fetal membrane repair: bonding and toxicity in vitro. American journal of
obstetrics and gynecology[online].2010;vol.202,no.1[cit.2010-01].
<http://www.sciencedirect.com/science/journal/00029378>

Webové zdroje

<http://emedicine.medscape.com/article/261137-overview>

Zdroje citací

(1),(27),(28), (29),(30), Caughey B. A., Robinson N.J., Norwitz I. Errol R., et al.: Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes , *Reviews in obstetrics and gynecology* [online]. 2008 ,vol.1, no.1 s. 11-22.

(2) Štenbera,Z. Zpráva o rodičce 2008. In *Rodička a novorozenec 2008*. Praha : ÚZIS ČR, 2009. s.15

(3) *Rodička a novorozenec 2008* str.60,Praha : ÚZIS ČR, 2009. s.60

(4) Moore,L.Keith,Persuad,T.V.N, 1.vyd.,Praha: ISV nakladatelství,2002. s.131

(5) Moore,L.Keith,Persuad,T.V.N, 1.vyd.,Praha: ISV nakladatelství,2002. s.152

(6),(7),(8),(9),(10), (17),(18),(21),(22), (23),(24),(26), French I. J., McGregor A. J.: The Pathobiology of Premature Rupture of Membranes. *Seminars in Perinatology*, [online]. October, 1996,vol 20, no .5 s.344-368

(11),(12) ,(13),(14) Helmig R., Oxlund H., Petersen L.K., Ulbjerg N.: Different biomechanical properties of human fetal membranes obtained before and after delivery. *European journal of obstetrics ,gynecology and reproductive biology*[online]. 1993,vol.48,s.183-189

Helmig R., Halaburt J.T., Oxlund H., Ulbjerg N.: Biomechanical analysis of human chorioamniotic membranes. *European journal of obstetrics ,gynecology and reproductive biology*[online] 1990,vol.34,no.3., s.247-255

(15) Mašata J.,Jedličková A., et al. :Infekce v gynekologii a porodnictví. 1. vyd., Praha: MAXDORF , 2004,s .177

(16) Mašata J.,Jedličková A., et al. :Infekce v gynekologii a porodnictví. 1. vyd., Praha: MAXDORF , 2004,s .173

(19) Barrett B., Gunter E., Jenkins J., Wang M.: Ascorbic acid concentration in amniotic fluid in late pregnancy. *Biology of the neonate* [online] , 1991 vol. 60,no.6., s.333-335

(20) Külholma P., Grönroos M., Erkkola R., et al.: The role of calcium, copper, iron and zinc in preterm delivery and premature rupture of fetal membranes. *Gynecologic and obstetric investigations* [online] , 1984. vol.17,no.17:194-201

(25) Salafia C.M., Lopez-Zeno J.A., Shereer D.M., et al.: Histologic evidence of old intrauterine bleeding is not frequent in prematurity. *American journal of obstetrics and gynecology*, [online] 1995 ,vol.173,no.4., s.1065-1070

(31) ,(32),(33),(34),(35) A. Měchurová, V. Rokytová: DOPORUČENÝ POSTUP –Předčasný odtok plodové vody.In *Moderní gynekologie a porodnictví* [online], 2007, ročník 16., č. 1, supplementum A, březen, s.9-11

(36) Puertas A., Tirado P. et al.: Transcervical intrapartum amnioinfusion for preterm premature rupture of the membranes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. 2007, vol.131, ,no. 1, s.40-44

(37) Ogunyemi,D.; Thompson W.: A case controlled study of serial transabdominal amnioinfusions in the management of second trimester oligohydramnios due to premature rupture of membranes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. 2002, vol.102, no. 2, s.167-172

(38) Bilic G., Brubaker C., Messersmith P.B., et al.: Injectable candidate sealants for fetal membrane repair: bonding and toxicity in vitro. *American journal of obstetrics and gynecology* [online]. 2010;vol. 202, no. 1., s.85 e1-9.

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Tab.č.1 Tab.č.1: Rodičky podle odtoku plodové vody a věku	9
Tab.č 2: Fyziologické množství plodové vody dle gestačního stáří	13
Tab.č.3: Management PROM dle gestačního týdne	25
Tab.č.4: Antibiotická léčba v managmentu PROM	28
Tab.č.5: Přehled tokolytik používaných v léčbě PROM	41

Seznam příloh

Příloha č.1

tab.č.5: Přehled tokolytik používaných v léčbě PROM

Tokolytikum	Příklad používané látky	Mechanismus účinku	Nežádoucí účinky
β2-sympatomimetika	ritodrin, terbutalin, fenoterol, hexoprenalin	Stimulace β2-adrenergických receptorů vede k relaxaci hladkého děložního svalstva	Matka: plicní edém(4%), ischemie myokardu a hypokalemie, arytmie, inhibici antidiuretického hormonu, hyperglykemie Plod: arytmie, tachykardie
Magnézium sulfát	MgSO ₄	antagonista kalcia, odsun kalcia z buněk, tím tlumí možnosti kontrakce, blokáda ATPázy=nedostatek energie pro kontrakci	Matka: nevolnost, cefalea, poruchy vidění, mdloby, plicní edém Hyporeflexie, respirační insuficience Plod: suprese dých.pohybů, respirační insuficience, letargie plodu, hypotonie
Antagonisté syntézy prostagladninů	indomethacin, sulindac, nimesulid	Prostaglandiny zvyšují intracelulární hladinu kalcia, aktivují kinázu lehkých řetězců myozinu, podporují tvorbu <i>gap-junction</i> a děložní kontrakce.	Plod: postižení renálního systému vedoucí k redukcii amniové tekutiny (oligohydramnion), při terapii indometacinem nad 48 hodin po 32. gestačním týdnu se zvyšuje riziko výskytu nekrotizující enterokolitidy
Blokátory kalciových kanálů	nifedipin	Relaxuje hladké svalstvo, inhibuje děložní aktivitu snížením vstupu kalcia do buněk zablokováním kalcium dependentních kanálů	Matka: tachykardii, bolest hlavy, nauzeu, vertigo a hypotenzi u hypovolemických pacientů Plod: Nežádoucí účinky pro plod byly prokázány pouze ve studiích na zvířatech, nebyly potvrzeny na lidských plodech

Antagonisté oxytocinu	atosiban	kompetitivním antagonistou lidského oxytocinu na receptorové úrovni. Má reverzibilní tokolytický účinek.	velmi časté – nausea časté – bolest hlavy, závratě, návaly tepla, zvracení, tachykardie, hypotenze, místní reakce na injekci, hyperglykemie ojedinělé – horečka, nespavost, pruritus, vyrážka vzácné – děložní krvácení/atonie děložní, alergická reakce Atosiban je možno aplikovat jen v případě, že hrozící předčasný porod byl diagnostikován mezi ukončeným 24. a 33. gestačním týdnem.
Gestageny	progesteron		
Inhibitory fosfodiesterázy	aminophyllin		
Donory oxidu dusnatého	nitroglycerin		

Zdroj: Pašková, A. Současná tokolytická léčba. Praktická gynekologie, 2004, č.1, str.29-32