

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Screening v průběhu gravidity

Marta Němcová

Bakalářská práce

2019

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Screening during pregnancy

Marta Němcová

Bachelor work

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Marta Němcová**
Osobní číslo: **C14310**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Screening v průběhu gravidity**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se screeningových vyšetření v těhotenství.
2. V úvodu krátce popsat, co to je screening a jaké jsou cíle screeningového vyšetření.
3. V další části se zaměřit na screening během jednotlivých trimestrů.
4. V závěru krátce nastínit etické aspekty.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **27. listopadu 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

Ve Frýdku-Místku dne: 25.6.2019

.....
Marta Němcová

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat své vedoucí bakalářské práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za její ochotu, trpělivost a cenné rady při zpracování této bakalářské práce.

ANOTACE

Tato bakalářská práce pojednává o screeningových vyšetřeních v průběhu těhotenství. Po shrnutí nejdůležitějších procesů vývoje plodu v každém trimestru následuje popis jednotlivých screeningových a diagnostických vyšetření, jejich indikací, provedení a interpretace výsledků. V poslední kapitole jsou krátce zmíněny etické aspekty prenatálního testování.

KLÍČOVÁ SLOVA

Screening, těhotenství, prenatální diagnostika

ANNOTATION

This bachelor work deals with screening tests during pregnancy. A summary of the most important fetal development processes in each trimester is followed by a description of each screening and diagnostic examinations - indication, performance and interpretation of results. In the last chapter, ethical aspects of prenatal testing are briefly mentioned.

KEY WORDS

Screening, pregnancy, prenatal diagnosis

SEZNAM ZKRATEK

AC	obvod břicha plodu (abdominal circumference)
AIDS	syndrom získaného selhání imunity (acquired immunodeficiency syndrome)
ALT	alaninaminotransferáza
ATB	antibiotika
BPD	biparietální průměr hlavičky plodu (biparietal diameter)
cccDNA	kovalentně uzavřená kruhová DNA (covalently closed circular DNA)
ccffDNA	cirkulující nebuněčná fetální DNA (circulating cell-free fetal DNA)
CNS	centrální nervový systém
CRL	temenokostrční délka plodu (crown rump length)
CRP	C-reaktivní protein
ČGPS	Česká gynekologicko-porodnická společnost
DM	diabetes mellitus
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
dsDNA	dvouvláknová DNA (double strenght deoxyribonukleotidic acid)
D ^{VI}	variantní antigen D (D variant)
D ^w	slabý antigen D (D weak)
DHEAS	dehydroepiandrosteron-sulfát
EFW	váhový odhad plodu (estimated fetal weight)
FGF8	fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor 8)
FISH	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
FL	délka stehenní kosti (femoral lenght)
GBS	streptokok skupiny B (group B streptococci)
GDM	gestační diabetes mellitus
HBcAg	kapsidový antigen viru HBV (hepatitis B core antigen)

HBsAg	povrchový antigen viru HBV (hepatitis B surface antigen)
HBV	virus hepatitidy B
HC	obvod hlavičky (head circumference)
hCG	lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin)
HIV	virus lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus)
HON	hemolytické onemocnění novorozence
IGF	inzulinu podobný růstový faktor (insulin-like growth factor)
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
IL-6	interleukin 6
LISS	roztok o nízké iontové síle (low-ionic strength solution)
MHA-TP	mikrohemaglutinace <i>T. pallidum</i> (<i>T. pallidum</i> microhemagglutination)
MoM	násobky mediánu (multiples of median among unaffected pregnancies)
NAT	nepřímý antiglobulinový test
NIPT	neinvazivní prenatální testování (non-invasive prenatal testing)
NT	šjové projasnění (nuchal translucency)
oGTT	orálně glukózový toleranční test
PAPP-A	plasmatický specifický těhotenstský protein (pregnancy associated plasma protein-A)
PCT	prolaktin (prolactin)
PEG	polyethylenglykol
PNS	periferní nervový systém
pro MBP	proforma hlavního eozinofilního bazického proteinu (proform of eosinophil major basic protein)
QF-PCR	kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce (quantitative fluorescence polymerase chain reaction)
RNA	ribonukleová kyselina (ribonucleic acid)

RPR	rychlá reaginová reakce (rapid plasma reagin)
SIRS	syndrom systémové zánětové odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)
TPHA	hemaglutinace <i>T. pallidum</i> (<i>T. pallidum</i> hemagglutination)
TPPA	částicová aglutinace <i>T. pallidum</i> (<i>T. pallidum</i> particle agglutination)
UZ	ultrazvuk

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1 Tři fáze penetrace oocyту	18
Obrázek 2 Lidská blastocysta přibližně 12 dnů stará	21
Obrázek 3 Příčný řez embryem - den 21	22
Obrázek 4 Nepřímý antiglobulinový test.....	27
Obrázek 5 Měření CRL (40 mm = 10 týdnů a 5 dní)	33
Obrázek 6 Měření nuchální translucence.....	36
Obrázek 7 Amniocentéza pod UZ kontrolou	43
Tabulka 1 Deriváty zárodečných listů	22
Tabulka 2 Určení krevních skupin.....	25

Obsah

ÚVOD	15
1 SCREENING	16
2 První trimestr	18
2.1 Vývoj embrya a plodu v 1. trimestru	18
2.1.1 Vznik a implantace blastocysty	19
2.1.2 8.–14. den.....	20
2.1.3 Embryonální perioda.....	21
2.1.4 Fetální perioda	23
2.2 Screeningová a diagnostická vyšetření 1. trimestru.....	23
2.2.1 Vstupní imunohematologická vyšetření	24
2.2.2 Sérologická vyšetření.....	27
2.2.3 Ultrazvukové vyšetření plodu do 14. týdne	32
2.2.4 Kombinovaný prvotrimestrální screening	33
2.2.5 Neinvazivní prenatální testování	36
2.2.6 Biopsie choria	37
3 Druhý trimestr	39
3.1 Vývoj plodu ve druhém trimestru	39
3.2 Screeningová a diagnostická vyšetření 2. trimestru.....	39
3.2.1 UZ ve 22. týdnu	39
3.2.2 Triple test	40
3.2.3 Amniocentéza	41
3.2.4 Kordocentéza	43
4 Třetí trimestr	44
4.1 Vývoj plodu ve 3. trimestru	44
4.2 Screeningová a diagnostická vyšetření 3. trimestru.....	44

4.2.1 Orálně glukózový toleranční test	44
4.2.2 Ultrazvukové vyšetření – biofyzikální profil.....	46
4.2.3 Vaginorektální detekce streptokoků skupiny B	46
5 Etické aspekty prenatálního testování.....	48
6 ZÁVĚR	49
Citovaná literatura.....	50

ÚVOD

Prenatální péče v České republice si klade za jeden z cílů poskytnout rodičům dostatečné informace o průběhu těhotenství a pomocí jednotlivých vyšetření zbavit rodiče možných obav, týkajících se zdraví jejich dítěte. Metody prenatálního genetického poradenství umožňují brzké určení rizika poškození plodu, čímž dávají možnost naplánovat včasnou postnatální péči (Calda, 2003; Čech et al., 2014).

Jednotlivá vyšetření v těhotenství lze dle frekvence rozdělit na pravidelná a nepravidelná. Pravidelná vyšetření žena podstupuje při každé návštěvě prenatální poradny – do 34. týdne těhotenství zpravidla každých 4-6 týdnů, od 34. týdne každé 1-2 týdny. Patří sem: sběr anamnestických údajů, zevní vyšetření těhotné, změření krevního tlaku, stanovení hmotnosti, chemické vyšetření moči testovacím proužkem (pro stanovení bílkoviny a cukru), detekce známek vitality plodu a dle uvážení lékaře též vaginální vyšetření. Nepravidelná vyšetření jsou prováděna v určeném týdnu těhotenství – zahrnují ultrazvuková vyšetření, sérologická a hematologická vyšetření krve, orálně glukózový toleranční test. K upřesnění či potvrzení výsledků obou skupin předchozích vyšetření mohou být indikována vyšetření diagnostická, jejichž popis je také součástí této práce (Unzeitig et al., 2015).

Délka fyziologického těhotenství je průměrně 280 dní – 40 týdnů. Jelikož jednotlivá časová období mají specifickou klinickou problematiku, je těhotenství rozděleno do 3 částí – trimestrů (Čech et al., 2014).

1 SCREENING

Termín screening obecně označuje systematický proces sloužící k vyhledávání osob se zvýšeným rizikem určitého onemocnění ještě před jeho klinickou manifestací. V případě pozitivního nálezu jsou indikovány další preventivní či diagnostické úkony. Screeningové vyšetření nelze zaměnit s vyšetřením diagnostickým. Screening pouze odkazuje k přítomnému riziku přítomnosti daného onemocnění, ale až diagnostický test jeho přítomnost může potvrdit (Matějka et al., 2008; Polák et al., 2017).

Ideální screeningový postup by měl být pro pacienta maximálně přínosný, avšak také ekonomický ve vztahu k systému zdravotní péče. K dalším požadavkům kladeným na screeningová vyšetření patří tyto:

- jasně definované hledané onemocnění/porucha (například Downův syndrom, defekty neurální trubice...),
- známá prevalence,
- vyhledávání takového závažného onemocnění, které je efektivně léčitelné, či je pro něj možnost medicínského zásahu,
- v případě oficiálně vyhlášeného screeningového programu by měl být zajištěn rovnocenný přístup ke screeningu pro všechny osoby sledované skupiny,
- ekonomičnost screeningu,
- vybavení k provádění vyšetření by mělo být dostatečně dostupné (ekonomičnost vs. regionální dostupnost vyšetření),
- přijatelnost – v případě pozitivního výsledku je nutná existence dalšího postupu akceptovatelného jak vyšetřujícími, tak pacienty (pozitivní screeningový test v těhotenství → další vyšetření → konzultace dalšího postupu: pokračování v těhotenství, terapeutický zásah, ukončení těhotenství...),
- jednoduchost a bezpečnost testu,
- známá distribuce hodnot u jedinců zdravých a nemocných a jejich nízký překryv; oddělení nízkorizikové a vysoce rizikové skupiny vhodně nastavenou hranicí (cut-off) (Matějka et al., 2008; Polák et al., 2017).

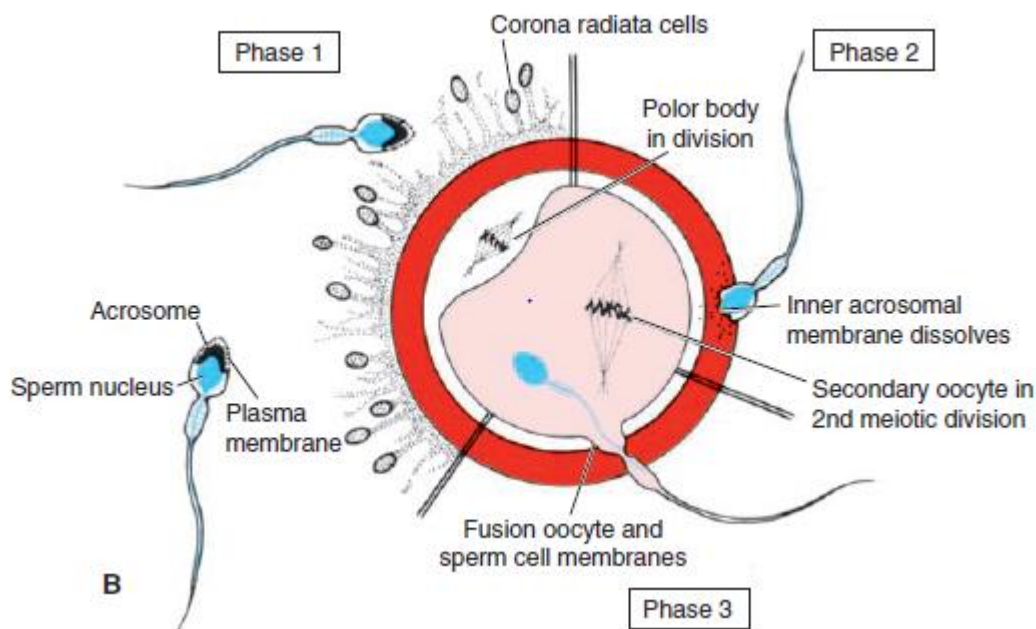
Efektivitu screeningu popisujeme prostřednictvím následujících ukazatelů: senzitivity, specificity, falešné positivity a pozitivní prediktivní hodnoty. Senzitivita označuje procentuální pravděpodobnost správného záchytu onemocnění. Falešná pozitivita je procentem výsledků označených jako pozitivní i přes to, že hledané onemocnění přítomno nebylo. Pozitivní prediktivní hodnota vyjadřuje počet správně pozitivních výsledků ze všech výsledků označených jako pozitivní (tj. i z výsledků falešně pozitivních). Specificita označuje procentuální pravděpodobnost správného určení negativity výsledku (onemocnění přítomno není, test je negativní) (Matějka et al., 2008; Polák et al., 2017).

2 PRVNÍ TRIMESTR

První trimestr začíná oplodněním vajíčka a končí 13. týdnem těhotenství (Čech et al., 2014).

2.1 Vývoj embrya a plodu v 1. trimestru

Oplodnění je proces, při kterém dochází ke splynutí samčí a samičí pohlavní buňky – tj. vajíčka a spermie. Dochází k němu v nejširší části vejcovodu – ampule, která je zároveň velmi blízko k vaječníku (Sadler, 2012). Samotné oplodnění má tři fáze: penetraci *corona radiata*, penetraci *zona pelucida* a samotné splynutí membrány vajíčka a spermie (viz obrázek 1).



Obrázek 1 Tři fáze penetrace oocyty (Sadler, 2012)

Rýhování je sérií opakovaných mitotických dělení zygoty, při kterých je její cytoplasma rozdělena. Vzniká tak, v relativně krátkém čase, velké množství buněk. Po prvním dělení vznikají dvě dceřiné buňky – blastomery. S každým dalším dělením se stávají menšími a menšími. Blastomery jsou nejprve uspořádány v trsu, který po třetím mitotickém dělení změní svůj tvar na kulovitý - třetí den po oplození tak vzniká morula. Ta je tvořena dvěma vrstvami – vnější buněčnou masou – trofoblastem, ze které se později formuje placenta a vnitřní buněčnou vrstvou-embryoblastem, který dává vznik samotnému embryu (Dudek, 2011; Moore et al., 2013).

2.1.1 Vznik a implantace blastocysty

Zhruba čtvrtý den po oplození morula vstoupí do dutiny děložní. Skrz *zona pelucida* začíná do mezibuněčných prostor embryoblastu pronikat tekutina. Tvoří se malé, oddělené dutinky, které postupně splývají, až vytvoří jednu souvislou. Vzniká tak blastocysta. Buňky vnitřní masy, embryoblastu, jsou v podobě kompaktního shluku na jednom pólu připojeny k vnitřnímu povrchu buněk, trofoblastu, které tvoří stěnu blastocysty (Dudek, 2011; Sadler, 2012).

Přibližně šestý den po oplození (20. den menstruačního cyklu) se *zona pelucida* začíná pomalu rozpadat, což dovolí zahájit proces nidace. Buňky trofoblastu z povrchu embryonálního pólu blastocysty postupně migrují mezi epitelové buňky děložního endometria. Migrace je pravděpodobně důsledkem vazby L-selektinu v membráně buněk trofoblastu s cukernými receptory na epitelu endometria (Moore et al., 2013; Sadler, 2012).

Endometrium je v okamžiku implantace v sekreční fázi menstruačního cyklu. Pro tuto fázi je charakteristická maximální výška endometria (5 mm), vinutý průběh žlázek s rozšířeným lumenem vyplněným glykogenem a významné prosáknutí tkáně. Endometrium můžeme v této fázi rozdělit na tři vrstvy: *stratum compactum endometrii* na povrchu, *stratum spongiosum endometrii* prodělávající cyklické změny a odlučující se během menstruační fáze uprostřed a *stratum basale endometrii* hraničící s myometriem (Dudek, 2011; Mescher, 2010).

Blastocysta se obvykle do endometria implantuje v horní třetině těla dělohy, a to na její zadní nebo přední ploše, mezi ústími žlázek, které zajišťují její výživu. Progesteron, produkovaný v této fázi žlutým tělískem (*corpus luteum*), udržuje dělohu v sekreční fázi, tlumí silné kontrakce myometria, které by mohly implantaci bránit a také se podílí na tvorbě placenty. Později v těhotenství roli žlutého tělíska přebírá placenta a *corpus luteum* degeneruje (Moore et al., 2013; Sadler, 2012).

Nedojde-li k oplození oocyty, *corpus luteum* zaniká, dochází k poklesu hladiny progesteronu a následně ke kontrakci arteriol, což má za následek ischemizaci *stratum functionale endometrii*. Po uvolnění kontrakce spirálních arterií vznikne náhlé překrvení, stěny cév popraskají a unikající krev odplaví rozpadlé části *stratum functionalis* (Mescher, 2010; Moore et al., 2013; Sadler, 2012).

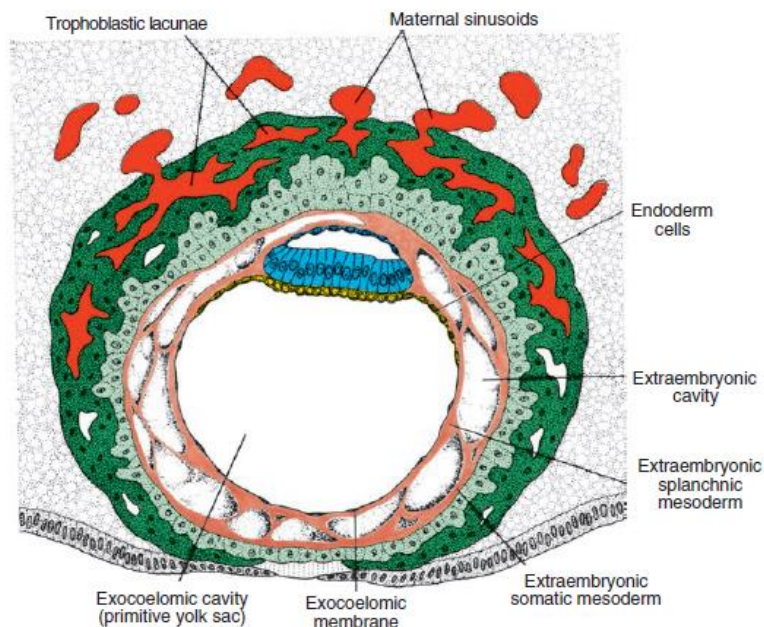
2.1.2 8.–14. den

Osmý den vývoje je blastocysta již částečně zapařena ve stromatu endometria a trofoblast se diferencuje do dvou vrstev. Vnitřní vrstva, cytotrofoblast, je tvořena jednojadernými buňkami, které se hojně mitoticky dělí a to tak, že jedna zůstává v cytotrofoblastu, zatímco druhá ztrácí své buněčné hranice a stává se součástí vrstvy vnější, totiž syncytiotrofoblastu. Vnější vrstvu, syncytiotrofoblast, tvoří souvislá cytoplasmatická masa s mnoha buněčnými jádry, avšak bez zřetelných hranic. Kromě trofoblastu se do dvou vrstev, hypoblastu a epiblastu, diferencuje také vnitřní buněčná masa, embryoblast. Hypoblast je tvořen malými kubickými buňkami embryoblastu sousedícími s dutinou blastocysty. Epiblast tvoří buňky cylindrické, přilehlé k amniové dutině. Dohromady obě vrstvy tvoří bilaminární embryonální disk (Dudek, 2011; Sadler, 2012).

Osmý den po oplodnění se také v krvi matky objevuje hCG – lidský choriový gonadotropin produkovaný syncytiotrofoblastem. Jedná se o hormon glykoproteinové povahy, který stimuluje produkci progesteronu žlutým tělískem, což je nezbytný předpoklad pro udržení těhotenství do 8. týdne, kdy roli producenta progesteronu přebírá placenta. V moči matky je tento hormon detekovatelný od 10. dne těhotenství (Dudek, 2011; Sadler, 2012).

V průběhu následujících dní se blastocysta stále hlouběji zanořuje do stromatu endometria. Defekt v jeho krycím epitelu v místě implantace je překryt fibrinovou zátkou. Na embryonálním pólu trofoblastu se začínají objevovat vakuoly, které splývají a vytváří lakuny. Buňky syncytiotrofoblastu postupem času pronikají stále hlouběji do stromatu, čímž poškozují endotel sinusoid matky (viz obr. 2). Lakuny syncytia se propojí se sinusoidami matky, což dává vznik uteroplacentární cirkulaci. Na anembryonálním pólu se z buněk hypoblastu vytváří tenká, exocoelomová membrána (Hauserova), která pokrývá vnitřní povrch cytotrofoblastu a zároveň spolu s hypoblastem tvoří ohraničení primitivního žlutkového váčku – exocoelomové dutiny. Současně se mezi vnitřním povrchem cytotrofoblastu a vnějším povrchem Hauserovy membrány formuje nová populace buněk, odvozených z buněk žlutkového váčku, extraembryonální mesoderm, ve kterém se postupem času vytvoří prostor známý jako exocoelom a rozdělí samotný mesoderm na extraembryonální mesoderm somatopleury a extraembryonální mesoderm splanchnopleury. Konec druhého týdne

vývoje je charakterizován začátkem tvorby primárních choriových klků, které vznikají proliferací buněk cytotrofoblastu do syncytiotrofoblastu (Moore et al., 2013; Sadler, 2012).



Obrázek 2 Lidská blastocysta přibližně 12 dnů stará (Sadler, 2012)

2.1.3 Embryonální perioda

Období od 15. do 56. dne (3.–8. týden těhotenství) je označováno jako embryonální perioda. Embryo roste, díky nerovnoměrnému růstu se ohýbá a vytváří záhyby – jak kраниokaudálně, tak i laterálně. Ze tří zárodečných listů se začínají vyvíjet všechny orgány, avšak funkce většiny z nich je minimální. Klíčový je vývoj kardiovaskulárního systému, neboť difuze živin časnou uteroplacentární cirkulací již nedokáže plně uspokojit nutriční potřeby rychle se vyvíjejícího embrya. Srdce začíná pracovat zhruba 22.–23. den vývoje. S růstem a diferenciací orgánů v tomto období také velmi úzce souvisí zvýšená citlivost k účinku teratogenních látek – expozice může způsobit vrozené vady až smrt (Dudek, 2011; Hill, 2019; Moore et al., 2013).

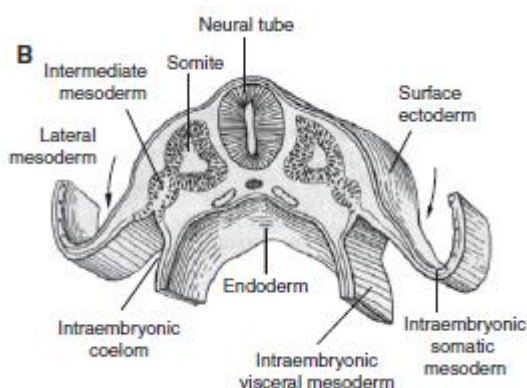
Nejdůležitějším procesem probíhajícím během 3. týdne těhotenství je jednoznačně gastrulace, kdy je v embryu vytvářen mesoderm – poslední ze tří zárodečných listů (ektoderm, entoderm, mesoderm). Jako její počátek je možno označit tvorbu primitivního proužku, k němuž buňky epiblastu migrují, postupně mění svůj tvar a pronikají pod něj – dochází k invaginaci. Migrace je řízena růstovým faktorem

fibroblastů 8 (FGF8), tvořeným právě buňkami primitivního proužku. FGF8 kontroluje speciaci buněk do mesodermu. Prvotně dochází ke specifické diferenciaci do třech zárodečných listů v kraniální části zárodku. V kaudální části gastrulace probíhá se zpožděním. Embryo se tak vyvíjí v kraniokaudálním gradientu. Na obou koncích zárodku se nachází oblasti, ve kterých dochází k přímému styku entodermu a ektodermu (mesoderm chybí). Označují se jako orofaryngová a kloakální membrána a později dochází k jejich perforaci. Jednotlivé listy trilaminárního terčíku (embryonální disku), následně dávají vzniknout všem orgánům – viz tabulka 1 (Dudek, 2011; Sadler, 2012).

Tabulka 1 Deriváty zárodečných listů (Dudek, 2011; Moore et al., 2013)

Zárodečný list	Derivát
Ektoderm	Epidermis a kožní adnexa, CNS, PNS, oko, vnitřní ucho
Entoderm	Gastrointestinální trakt (krom epitelu dutiny ústní a konečníku), trachea, bronchy, plíce
Mesoderm	Svaly, pojivové tkáně, erythrocyty, leukocyty, močový a pohlavní systém, kardiovaskulární systém, lymfatický systém

Nově vzniklý mesoderm je dle své lokalizace rozdělen do tří skupin: paraaxiální, intermediární a laterální – viz obrázek 3.



Obrázek 3 Příčný řez embryem – den 21 (Dudek, 2011)

Paraaxiální mesoderm je uložen ve dvou silných pruzích podél střední čáry. Postupně se organizuje do segmentů zvaných somitomery, které dále v kraniokaudální

sekvenci kondenzují, s výjimkou 1.–7., za vzniku 42-44 párů somitů. První pár somitů se tvoří 20. den, každý následující den vznikají 3 další. Jejich počet je jedním z kritérií pro stanovení věku embrya. 1.–7. somitomera se dále nediferencuje v somit, ale přispívá ke vzniku faryngových oblouků (vývojový základ obličeje a části cévního systému). Každý vzniklý somit se dále diferencuje do třech částí, z nichž každá dává vznik určitým strukturám daného segmentu: sklerotomu pro chrupavčité a kostěné části páteře, myotomu pro svaly a dermatomu pro kůži a podkoží (Dudek, 2011; Moore et al., 2013).

Intermediární mesoderm je tenký podélný hřeben mezi paraaxiálním a laterální mesodermem, dává vzniknout urogenitální liště – pro budoucí ledviny a gonády (Dudek, 2011).

Laterální mesoderm je tenká destička po obou stranách embrya. Postupně je v něm vznikající dutinou, coelomem, rozdělen na dva listy: somatopleuru, tvořící v budoucnu stěnu tělní, a splachnopleuru, která je základem budoucích orgánů. Coelomové dutiny pravé a levé strany se v kraniální části spojují a tvoří dutinu perikardovou – osrdečník (Moore et al., 2013; Sadler, 2012).

2.1.4 Fetální perioda

Období od počátku 9. týdne do narození je označováno jako fetální perioda. Tkáně i orgány plodu dozrávají, tělo velmi rychle roste. Tvář plodu získává lidský vzhled, oči i uši se přesouvají na svá místa. Během 10. týdne se na koncovém mozku objevují první zářezy, sulci, vyvíjí se gastrointestinální trakt, končetiny. V kostech lebky a kostech dlouhých přibývá primárních osifikačních center. Pokračuje vývoj vnějšího genitálu – od 12. týdne je možno určit pohlaví plodu (spolehlivě až však po 16. týdnu). Podráždění plodu vyvolá reflexní pohyb. V játrech se začínají tvořit erytrocyty. Na konci toho období se temenokostrční délka plodu pohybuje mezi 6-8 cm a hmotnost v rozmezí 14-20 gramů (Dudek, 2011; Hill, 2019; Sadler, 2012).

2.2 Screeningová a diagnostická vyšetření v 1. trimestru

Mezi diagnostická vyšetření v 1. trimestru gravidity patří metody ultrazvuková a laboratorní. Laboratorně je vyšetřována krevní skupina v systému RhD, přítomnost nepravidelných antierytrocytárních protilátek, krevní obraz, sérologické

vyšetření a hladina glykémie nalačno. Dále je také ženě v prvním trimestru nabídnuta možnost podstoupit kombinovaný prvotrimestrální screening k záchytu nejčastějších chromosomálních a morfologických vrozených vývojových vad plodu. Ačkoliv ČGPS tento screening doporučuje, zdravotní pojišťovny jej nehradí. Alternativou kombinovaného prvotrimestrálního screeningu mohou být metody neinvazivního prenatalního testování, které jsou založeny na izolaci fetální DNA z krve matky. Na základě výsledků předchozích zmíněných vyšetření může být lékařem indikována biopsie choriových klků (Breveglieri et al., 2019; Rooney and Czepulowski, 2001; Unzeitig et al., 2015).

2.2.1 Vstupní imunohematologická vyšetření

Vstupní imunohematologické vyšetření je rutinně prováděno ve 12. týdnu těhotenství (v 10.–16. týdnu). Vyšetřují se: krevní skupina matky v systému AB0, přítomnost či nepřítomnost antigenu D a také případné nepravidelné antierytrocytární protilátky v séru. Jsou-li nalezeny některé z klinicky významných protilátek, stanovuje se jejich titr, což je vlastně vyjádření stupně zředění vyšetřovaného krevního séra, při němž jsou sérové protilátky ještě schopny viditelně reagovat s příslušným antigenem (Dušková et al., 2010; Gooch et al., 2007).

Účelem testování je určení potenciálně rizikových těhotných žen vzhledem k možnému rozvoji hemolytického onemocnění novorozence (HON). Skupinou s vysokým rizikem jsou ženy Rh negativní a také ženy s přítomnými potenciálně klinicky významnými aloprotilátkami proti erytrocytovým antigenům (Dušková et al., 2010).

Krevní systém AB0

Krevní systém AB0 byl objeven rakouským vědcem Karlem Landsteinerem v roce 1901. Na základě jednoduchého experimentu, při kterém pozoroval vzájemnou aglutinaci různých kombinací vzorků erytrocytů a plazmy, popsal tři typy krve: A, B a C (to bylo poté nahrazeno písmenem O nebo nulou, čímž poukázal na nulovou reakci erytrocytů s plazmou) (Branch, 2015).

Krevní skupinu určuje přítomnost antigenu A nebo B (aglutinogeny) na povrchu červených krvinek a protilátek anti-A a anti-B v séru (aglutininy). Aglutininy

anti-A a anti-B jsou většinou typu IgM, při narození na erythrocytech nejsou přítomny, objevují se až v prvním roce života (Hosoi, 2008).

Samotné určení provádíme dvěma způsoby. Prvním je takzvané křížení přímé, kdy k detekci krevně-skupinových antigenů na povrchu erythrocytů používáme komerčně vyráběná, známá antiséra (anti-A a anti-B). Druhým způsobem je takzvané křížení zpětné, kdy v pacientově séru detekujeme přítomnost protilátek proti antigenům AB0 systému. V tomto případě používáme typové erythrocyty – konkrétně A₁ a B. V obou případech určíme výsledek na základě přítomnosti či nepřítomnosti aglutinace (viz tabulka 2) (Harmening, 2012). Pokud máme k dispozici záznamy z minulých vyšetření, porovnáváme je – měla by zde panovat shoda (Dušková et al., 2010).

Tabulka 2 Určení krevních skupin

Přímé křížení Pacientovy erythrocyty s antiséry				Zpětné křížení Pacientovo sérum s dg. erythrocyty		
Krevní skupina	Anti-A	Anti-B	Antigeny na ERY	Krvinky A₁	Krvinky B	Protilátky v séru
0	0	0	A, B nepřítomny	4+	4+	A a B
A	4+	0	A	0	2+	B
B	0	4+	B	3+	0	A
AB	3+	3+	A a B	0	0	A, B nepřítomny

0...negativní (žádná aglutinace), +...viditelná aglutinace

Rh systém

Rh systém je druhým nejdůležitějším krevně skupinovým systémem. Aktuálně je popsáno 50 antigenů tohoto systému, vyšetřuje se však pouze 5 nejvýznamnějších: D, C, E, c, e. Na základě přítomnosti či nepřítomnosti imunogenního D-antigenu na povrchu erythrocytu určíme, zda je daná osoba Rh-pozitivní (antigen D je přítomen) nebo Rh-negativní (antigen D chybí). Antigeny C, E, c, e nemají takovou sílu jako antigen D, avšak v případě inkompatibility jsou schopny vyvolat tvorbu protilátek. Na rozdíl od systému AB0, nejsou v krvi normálně přítomny anti-Rh protilátky (Rath et al., 2014).

S těhotenstvím spojená aloimunizace D-negativních matek je nejčastější příčinou hemolytické nemoci plodu a novorozence neboli též fetální erythroblastózy. Toto onemocnění se projevuje fetální hemolytickou anémií vedoucí k hydropsu plodu, jádrovému ikteru a může vést až ke smrti novorozence. Tvorba anti-D protilátek může být následkem feto-maternálního krvácení v průběhu těhotenství, dále také může být spojena s již proběhlým porodem, potratem, mimoděložním těhotenstvím nebo transfuzí Rh pozitivní krve a může komplikovat právě probíhající či budoucí těhotenství, kdy plod je D-pozitivní. Podstatou „problému“ je přestup anti-D protilátek, charakteru IgG skrz placentu a destrukce fetálních erytrocytů (Clausen et al., 2014).

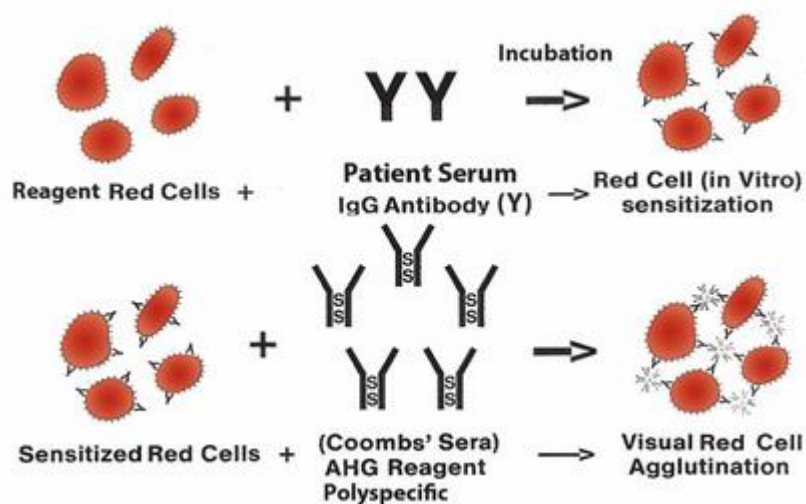
Antigen D se detekuje reakcí s minimálně dvěma monoklonálními diagnostickými séry anti-D třídy IgM s různými klony. Je-li reakce slabá či nespecifická a není-li její provedení ověřeno molekulárně geneticky jako slabé D (D^w), pak k takovému vzorku přistupujeme jako k D-negativnímu. Rutinní testování fenotypové varianty D^w se neprovádí. Osoby s fenotypem D^w (kvantitativní varianta D) anti-D protilátky nevytváří, zatímco osoby s fenotypem D^{VI} aloprotilátky anti-D produkovat můžou (Avent and Marion, 2000; Dušková et al., 2010).

Screening antierytrocytárních protilátek

Screening antierytrocytárních protilátek je dalším z vyšetření krve, které se provádí ve 12. týdnu těhotenství. Slouží ke stanovení a identifikaci nepravidelných antierytrocytárních protilátek, které by mohly přispět k rozvoji HON. V klinické praxi se detekuje přítomnost protilátek v séru, a to pomocí nepřímého antiglobulinového testu v prostředí o nízké iontové síle při 37 °C (LISS-NAT). Používají se minimálně 3 populace diagnostických erytrocytů s různě navázanými antigeny C, c, D, E, e, K, k, Fy^a , Fy^b , Jk^a , Jk^b , S, s, M, N, Le^a . Erytrocyty by měly být skupiny 0. Je doporučeno, aby fenotyp jedné populace byl R_1R_1 a fenotyp druhé R_2R_2 . Antigeny Fy^a , Fy^b , Jk^a , Jk^b , S a s by měly být testovány na nepoolovaných buňkách s homozygotní expresí těchto antigenů (Gooch et al., 2007).

Sled jednotlivých úkonů při provádění LISS-NAT (viz obr. 3) je následující: k erytrocytům je přidáno vyšetřované sérum. Během inkubace dochází k navázání přítomných protilátek na erytrocytární antigeny. Po promytí, kterým se odstraní volné globulinové molekuly, je k takto senzibilizovaným erytrocytům přidán polyspecifický

antiglobulin. Ten se naváže na erythrocyty a způsobí viditelnou aglutinaci. Po centrifugaci je odečten výsledek testu a u pozitivního výsledku určena také síla reakce. Test se provádí v gelovém prostředí. Reakční médium obsahuje albumin, LISS a polyethylenglykol (PEG). Albumin napomáhá erythrocytům dostat se do bližšího kontaktu, čímž umožňuje agregaci. LISS – roztok o nízké iontové síle usnadňuje (redukci zeta potenciálu obklopujícího erythrocyty) navázání protilátky na antigen, čímž zkracuje inkubační dobu. PEG je makromolekulární látka, s podobnými účinky jako LISS, který k sobě vzájemně přibližuje sensibilizované erythrocyty a usnadňuje tak síťovité navázání protilátky a následnou aglutinační reakci. Díky své schopnosti poskytovat jen velmi málo falešně pozitivních či nespecifických reakcí je použití PEG v detekci slabých protilátek považováno za mnohem efektivnější, než použití albuminu nebo polybrenu (Harmening, 2012).



Obrázek 4 Nepřímý antiglobulinový test (Harmening, 2012)

2.2.2 Sérologická vyšetření

Sérologická vyšetření jsou součástí komplexního prenatalního vyšetření prováděného do 14. týdne těhotenství. Rutinně se u všech žen sérologicky vyšetřuje HIV, povrchový antigen hepatitidy B a přítomnost protilátek proti syfilis (Unzeitig et al., 2015).

HIV

Virus lidské imunodeficiency (HIV) je etiologickým původcem syndromu získaného selhání imunity, zkráceně AIDS. HIV-1 a HIV-2 náleží mezi obalené RNA

viry, konkrétně do čeledi *Retroviridae*. Jedná se o viry schopné pomocí enzymu reverzní transkriptázy reverzně transkribovat svůj genom a vytvořit tak dvouvláknovou DNA, kterou pomocí integráz začleňují do DNA hostitele. Virus samotný měří v průměru zhruba 100 až 150 nm. Struktura je patrná elektronovým mikroskopem. Jádro obklopené lipidovou obálkou obsahuje dvě kopie jednovláknové RNA, z nichž každá kóduje kompletní genom viru. Typ HIV-1 je zodpovědný za vznik infekce u většiny pacientů. Dále jej můžeme dle genetické výbavy rozdělit do tří hlavních skupin M, N a O lišících se také v geografickém rozšíření. Typ HIV-2 je obecně méně infekční a jeho výskyt je omezen pouze na určité oblasti – převážně západní Afriku. Přírodními hostiteli virů HIV-1 a HIV-2 je člověk, experimentálně byla zjištěna jeho přítomnost i u opic (Guatelli et al., 2009; Mühlbacher et al., 2013).

Přenos HIV závisí na biologických vlastnostech viru, jeho koncentraci v tělesných tekutinách a také na buněčné a imunologické citlivosti hostitele. V případě integrace viru do chromozomu hostitelské buňky, se tyto napadené buňky množí a vytváří tak další zdroje šíření. Mohou tak HIV přenést do dalších buněk imunitního systému (T-lymfocytů, makrofágů, dendritických buněk...), stejně tak, jako do mukózních buněk lemujících anální či vaginální kanál (Levy, 2009).

Virus se přenáší kontaktem s tělními tekutinami infikované osoby – krví, spermatem, vaginálním sekretem. Člověk tak může být nakažen například prostřednictvím nechráněného pohlavního styku, nevyšetřené a infikované krevní transfuze či prostřednictvím sdílených jehel. Další možností je přenos z matky na dítě během porodu nebo kojení (Fenales-Belasio et al., 2010).

V praxi se k detekci onemocnění používá test kombinovaný, detekující zároveň přítomnost HIV-1 antigenu p24 a sérových protilátek proti HIV-1,2. Test funguje na principu elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy. Během první inkubace patientského séra jsou všechny případně přítomné částice HIV lyzovány, což má za následek uvolnění antigenu p24. Během druhé inkubace je vytvořen sendvičový komplex mezi anti-HIV protilátkami a monoklonální protilátkou anti-p24 značenou biotinem a rutheniem. Při třetí inkubaci jsou přidány strepavidinem pokryté mikročástice, na něž se vážou vzniklé komplexy jako výsledek interakce mezi biotinem a streptavidinem. Mikročástice s navázaným komplexem jsou magneticky separovány a komplex oddělen. Připojením napětí na elektrody je indukována

chemiluminiscenční emise. Výsledky jsou vyhodnoceny softwarem (Mühlbacher, et al. 2013).

Povrchový antigen hepatitidy B

Povrchový antigen hepatitidy B (HBsAg), také známý jako australský antigen, je prvním objeveným proteinem hepatitidy B. Detekce přítomnosti tohoto antigenu v séru je základním markerem diagnostiky HBV infekce. HBsAg je secernován infikovanými buňkami jako subvirová částice v daleko větší míře než samotné infekční viriony (Jaroszewicz et al., 2010).

Virus hepatitidy B řadíme do rodu *Orthohepadnaviridae*. Je zástupcem malých, obalených DNA virů napadajících savce a ptáky. Virion má sférický tvar s průměrem 42 nm a je tvořen dvěma vrstvami – vnější obálkou pokrytou HBsAg a vnitřní nukleokapsidou tvořenou dimery HBcAg (hepatitis B core antigen). Nukleokapsida uzavírá volně loženou dvouvláknovou dsDNA, kde 5' konec negativního (antikódujícího) vlákna je kovalentně vázán na virovou reverzní transkriptázu, zatímco 5' konec pozitivního (kódujícího) vlákna nese oligoribonukleotidy. Po vstupu virionu do hepatocytu je genomová HBV DNA transportována nukleokapsidou do jádra, kde je konvertována na kovalentně uzavřenou kruhovou DNA (cccDNA). Ta funguje jako templát pro transkripci 4 virových RNA, které jsou exportovány do cytoplasmy (Husa et al., 2009; Kao and Chen, 2018; Petersen et al., 2008; Rehermann and Nascimbeni, 2005).

Hepatitida B je přenášena primárně perinatálně – to jest z matky na dítě při porodu, dále pohlavním stykem, stejně tak jako i přímým kontaktem s otevřenými ranami nebo vředy infikované osoby. Virus HBV dokáže relativně dlouhou dobu přežívat mimo tělo hostitele (Lok and McMahon, 2007; Rehermann and Nascimbeni, 2005).

Následky infekce virem HBV zahrnují fázi akutní, která může přejít až do fáze chronické a způsobit cirhózu jater či jejich karcinom. Inkubační doba akutní hepatitidy B je zhruba 2-3 měsíce po expozici. Až u dvou třetin pacientů tato fáze proběhne mírně, asymptomaticky. U zbylé třetiny se klinické příznaky rozvinou. Na počátku jako krátké, až týden trvající období prodromální nebo též preikterické, které je charakterizováno nespecifickými symptomy jako horečka, únava, nechutenství,

nauzea, či bolesti kloubů. Během této fáze se zvyšuje hladina alaninaminotransferázy (ALT) v séru a také jsou detekovatelné zvýšené hodnoty HBsAg a HBV DNA. Na konci se může projevit ikterus a tmavé zbarvení moči, což jsou známky přechodu z fáze prodromální do fáze ikterické, trvající 1-2 týdny, během kteréžto dochází k poklesu virových hladin, snížení hladiny HBsAg a postupnému vymizení HBV DNA ze séra. Při nadměrné imunitní odpovědi může dojít k rozvoji fulminantní hepatitidy, která vede k rozvoji akutního jaterního selhání až smrti. Trvá-li hepatitida déle než 6 měsíců, označujeme ji jako hepatitidu chronickou (Liang, 2009; Lok and McMahon, 2009; Ott et al., 2012).

Screening matek spolu s aktivní a pasivní imunoprophylaxí výrazně zredukoval riziko perinatálního přenosu HBV, stejně tak jako aplikace antivirální terapie během třetího trimestru těhotenství u vysoce rizikových žen s chronickou HBV infekcí (Tran, 2009).

Přítomnost HBsAg se v praxi nejčastěji stanovuje sendvičovou metodou ELISA na automatických analyzátoch. V prvním kroku je k patientskému vzorku přidána směs specifických značených monoklonálních a polyklonálních HBsAg protilátek, značených ruthenem, které vytvoří komplex. Během druhé inkubace, po přidání streptavidinem pokrytých mikročástic dochází k navázání komplexu na mikročástice a nasátí této reakční směsi do měřicí cely, kde jsou mikročástice magneticky zachyceny na povrchu elektrody. Nenačtené látky jsou odmyty pufrům. Připojení napětí na elektrodu indukuje chemiluminiscenční emisi, která je zaznamenána fotonásobičem. Výsledek je vyhodnocen programem, který porovnává signál měřeného vzorku se signálem hodnoty cut off získané při kalibraci (Wurstorn et al., 2011).

Syfilis

Syfilis je pohlavně přenosné onemocnění způsobené spirochétou *Treponema pallidum*. Jedná se o chronické infekční onemocnění s množstvím různých klinických příznaků odlišných dle stádia, v němž se pacient aktuálně nachází. Lékem první volby je penicilin, alternativně doxycyklin nebo tetracyklin (Duchková, 2007; LaFond and Lukehart, 2006; Kent and Romanelli, 2008).

Průběh onemocnění je možné rozdělit do tří stádií. Primární stádium trvá zhruba první tři měsíce. Může proběhnout bezpříznakově. Většinou se však do 3 týdnů

po expozici treponemám objeví v místě jejich vstupu do organismu malý, tvrdý, nebolestivý, nehnisavý vřed, *ulcus durum*, který se sám, v průběhu osmi týdnů, spontánně zahojí i bez léčby. Obvyklá lokace je na genitáliích, v oblasti konečníku či v ústní dutině. Po 6 týdnech od infekce zduří lymfatické uzliny – dle lokalizace buďto tříselné (vřed na zevním genitálu) nebo v malé pánvi (při lokalizaci na cervixu ženy) (Duchková, 2007; Kent and Romanelli, 2008).

Sekundární stádium, též nazývané stádiem generalizace, nastává zpravidla po 9 týdnech od vniku treponem do organismu pacienta. Charakterizováno je generalizovanými kožními změnami – v časné fázi exantémem, později je na těle možno pozorovat červenohnědé skvrny (makuly) a také *condylomata lata* – plošné papuly s bělo-šedavým povlakem především v perianální oblasti. První i druhé stádium je charakterizováno vysokou infekčností. Neléčené sekundární stádium může přejít do stádia třetího, latentního, které je již neinfekční, avšak sérologicky lze přítomnost treponem prokázat. Otěhotní-li nakažená žena v tomto stádiu, je velmi vysoká pravděpodobnost, že se její dítě narodí také nemocné. Třetí stádium často probíhá asymptomaticky, rozvíjí se poškození orgánů, mohou se tvořit specifické, ostře ohraničené granulomy-*gummata* postihující prakticky kterýkoliv orgán (kost, kůži ...). Může také dojít k postižení kardiovaskulárního nebo nervového systému – neurosyfilis (Alexander et al., 1999; Duchková, 2007; LaFond and Lukehart, 2006; Kent and Romanelli, 2008).

Jako syfilis vrozená – *lues connata* je označována infekce plodu nebo novorozence způsobená *Treponema pallidum*, získaná od nemocné či nedostatečně doléčené matky intrauterinně nebo při porodu. Od 14. týdne těhotenství mohou treponemy přecházet přes placentu a infikovat plod. Riziko infekce se zvyšuje s vyšším gestačním věkem. Je-li matka infikována ještě před početím dítěte, plod obvykle odumírá v 5. nebo 6. měsíci. Nejčastější příčinou úmrtí plodu je infekce placenty spojená s poklesem průtoků krve placentou, nicméně přímá infekce plodu hraje také určitou roli. Je-li matka infikována ve druhém nebo třetím trimestru, dítě se obvykle narodí nemocné (Muntau, 2014; Walker and Walker, 2007).

Základní diagnostika infekce *Treponema pallidum* je založena na sérologických testech, protože treponemy není možno kultivovat *in vitro*. V běžné praxi se pro screening používají dva typy testů: treponemové a netreponemové. V případě, že je

vzorek shledán pozitivním, je odeslán ke confirmaci do národní referenční laboratoře (Larsen et al., 1995).

Netreponemové testy jsou založeny na reakci specifických sérových protilátek IgG a IgM s antigenem obsahujícím kardiolipin spolu s lecitinem a cholesterolem. Pozitivita se projeví vytvořením drobných vloček – flokulací. Antitreponemové protilátky IgM jsou produkovány zhruba 2 týdny po expozici, IgG je následují za další, přibližně dva týdny. V praxi je obvykle tento test zastoupen takzvaným RPR testem (Seňa et al., 2010).

Z treponemových testů je nejčastěji používaný test mikrohemaglutinační MHA-TP a částicově-aglutinační TPPA test. MHA-TP je založený na pasivní hemaglutinaci senzibilizovaných erytrocytů s navázanou *T. pallidum* subsp. *pallidum*, takzvaným Nicholsovým kmenem, se sérovými antitreponemálními protilátkami IgG a IgM. TPPA je založen na aglutinaci se stejnými antigeny, avšak namísto erytrocytů jsou použity barevné želatinové částice (Seňa et al., 2010).

2.2.3 Ultrazvukové vyšetření plodu do 14. týdne

Dle doporučených postupů ČGPS jsou v těhotenství prováděna minimálně 3 ultrazvuková vyšetření – do 14. týdne, mezi 20.–22. týdnem a poslední mezi 30.–32. týdnem těhotenství. Během prvního vyšetření musí být zhodnocen: počet plodů a je-li jich více, také jejich chorionicita a amnionicita, dále pak viabilita plodu a velikost - temenkostrční délka (CRL), podle níž se následně dopočítává termín porodu (Nicolaidis, 2004; Unzeitig et al., 2015).

Viabilita plodu je určitelná na základě viditelné srdeční akce plodu, která je však zjistitelná nejdříve v 5. týdnu těhotenství. CRL (viz obr. 4) je velmi přesným ukazatelem stáří plodu, a to díky rychlému růstu embrya na počátku těhotenství a relativně malým odchýlkám u pacientek ve stejném stádiu těhotenství (Polák et al., 2017; Smith and Smith, 2006).



Obrázek 5 Měření CRL (40 mm = 10 týdnů a 5 dní) (Smith and Smith, 2006)

2.2.4 Kombinovaný prvotrimestrální screening

Kombinovaný prvotrimestrální screening je souborem několika testů prováděných mezi 11.–14. týdnem těhotenství, s cílem stanovit riziko vrozených vývojových vad, především Downova syndromu. Test se skládá ze dvou částí – odběru krve pro stanovení hladiny volné beta podjednotky choriového gonadotropinu (free β -hCG) a specifického těhotenského proteinu a (PAPP-A) mezi 11.–12. týdnem těhotenství, na který navazuje ultrazvukové měření šíjového projasnění (NT – nuchální translucence) plodu mezi 10.–14. týdnem těhotenství. Na základě získaných hodnot a informací o věku a hmotnosti matky, je softwarem vypočítáno riziko chromozomálních aberací (Matějka, et al.2008; Shiefa et al., 2013; Unzeitig et al., 2015).

hCG

hCG je heterodimerní placentární hormon glykoproteinové povahy nezbytný pro udržení těhotenství. Alfa-podjednotka tohoto hormonu je stejná jako u ostatních glykoproteinových hormonů (thyreotropní hormon, folikulostimulační hormon, luteinizační hormon), zatímco beta-podjednotka, kódovaná šesti odlišnými geny lokalizovanými na 19. chromosomu, je pro hCG specifická (Schumacher et al., 2009; Unzeitig et al., 2015).

Prvotně je během těhotenství hCG produkován samotnou blastocystou a to zhruba 6.–8. den po oplození. Později je již produkován syncytiotrofoblastem. V průběhu prvního trimestru se hladina hCG zvyšuje typickým způsobem – narůstá dvojnásobně během každých 2-3 dnů a svého maxima dosahuje ve 12. týdnu těhotenství. V následujících trimestrech klesá až na 10 % své maximální hodnoty. Sledování dynamiky růstu hodnot se také využívá v diagnostice patologií v časném těhotenství – např. zamlklý potrat či mimoděložní těhotenství. hCG má imunoregulační účinky, usnadňuje diferenciaci a invazi trofoblastu pomocí up-regulačních molekul a indukci exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a metaloproteinázy 9 usnadňuje angiogenezi (Čech et al., 2014; Licht et al., 2007; Schumacher et al., 2009).

Jedním z možných vysvětlení zvýšené koncentrace hCG u embryí s Downovým syndromem je nezralost cytotrofoblastu, který není schopen formulovat syncytia a tlumit tak svou vlastní syntézu hormonů (Knofler, 1999).

PAPP-A

Plasmatický specifický těhotenský protein je glykoprotein, secernován jako disulfidicky vázaný homodimer. Každá podjednotka je odvozena z prepro PAPP-A dále zpracovávaného na zralý PAPP-A. V plazmě cirkuluje PAPP-A buď jako volná forma nebo jako heterotetramerní komplex proformy eosinofilního hlavního bazického proteinu (proMBP) (Overgaard et al., 2003; Shiefa et al., 2013).

PAPP-A je produkován syncytiotrofoblastem a deciduálními buňkami placenty. Zvyšuje biologickou dostupnost růstového faktoru podobného inzulinu (IGF), který zprostředkovává invazi trofoblastů a moduluje transport glukózy a aminokyselin v placentě. Dále má klíčovou roli ve vaskularizaci placenty. PAPP-A je také exprimován v buňkách ovariální granulózy a v nereproduktivních tkáních, jako jsou fibroblasty, osteoblasty a buňky hladkého svalstva cév. V průběhu těhotenství se koncentrace PAPP-A v mateřském oběhu zvyšuje s gestačním věkem. Během prvního trimestru se koncentrace exponenciálně zvyšuje každé 3-4 dny, pak se hladina pozvolna postupně zvyšuje až do porodu. Právě rychlý nárůst hladin PAPP-A způsobuje, že interpretace dané hodnoty je velmi závislá na gestačním stáří. V porovnání s mateřskou krví jsou koncentrace PAPP-A v krvi plodu 100krát

nižší a v plodové vodě dokonce 1000krát nižší (Hands Schuh et al., 2006; Shiefa et al., 2013).

Snížené hladiny PAPP-A se vyskytují v souvislosti s abnormální placentární funkcí. Nízké hladiny v mateřském séru v prvním trimestru se vyskytují nejen v trisomii 21, trisomii 18 a trisomii 13, ale také u dalších fetálních aneuploidí. V případě mimoděložního těhotenství hodnoty PAPP-A v krevním oběhu vykazují klesající tendenci. Mezi komplikace spojené s nevysvětlitelným izolovaným nízkým PAPP-A patří předčasný porod, intrauterinní růstová restrikce nebo gestační hypertenze (Hands Schuh et al., 2006; Overgaard et al., 2003; Shiefa et al., 2013).

Vyšetření nuchální translucence

Nuchální translucence, šíjové projasnění, je základním ultrazvukovým markerem prvotrimestrálního screeningu. Jeho měření se provádí od 11. týdne, nejzazším termínem je pak 13. týden a 6. den (13+6) těhotenství. CRL by měla být minimálně 45 mm, maximálně pak 84 mm (Nicolaidés, 2004; Polák et al., 2017).

Na ultrazvuku je NT patrná jako tenká vrstva tekutiny v podkoží zátylku plodu (viz obr. 5), jejíž šířka plynule roste s gestačním věkem plodu. Naměřená hodnota je poté převedena na násobky mediánu (MoM) vztažené k dané temenokostrční délce plodu. Obecně lze říci, že vysoká hodnota NT je průkazem nefyziologického vývoje (chromozomální aberace, genetické syndromy...). Pro účely kombinovaného testu mohou měření provádět pouze sonografisté mající certifikaci Fetal Medicine Foundation (Nicolaidés, 2004; Polák et al., 2017).



Obrázek 6 Měření nuchální translucence (Polák et al., 2017)

2.2.5 Neinvazivní prenatalní testování

Neinvazivní prenatalní testování (NIPT), je metodou relativně novou, v klinické praxi používanou od roku 2011. NIPT je založeno na analýze cirkulující nebuněčné fetální DNA (ccffDNA), která je přítomna v krvi matky. Koncentrace ccffDNA v séru i plasmě jsou velmi podobné, pro analýzu je však používána plasma, a to z důvodu menšího obsahu mateřské DNA, která by mohla výsledky stanovení ovlivnit (Breveglieri et al., 2019; Fiddler, 2014)

Přítomnost ccffDNA v krvi matky je hlavně následek destrukce buněk trofoblastu, dále pak apoptózy fetálních hematopoetických kmenových buněk a v neposlední řadě též následek transportu ccffDNA přes placentu. Během těhotenství množství ccffDNA každým dnem narůstá až na 3-13 % celkového objemu volné DNA v plasmě matky. Testování je možné provádět od ukončeného 11. týdne těhotenství. Po odběru je ccffDNA je separována, purifikována a následně sekvenována (Breveglieri et al., 2019; Hartwig et al., 2017).

K sekvenování jsou využívány tzv. nové metody genomového sekvenování (NGS). Zatímco běžné metody sekvenují jednotlivé sekvence postupně, metody NGS umožňují současné paralelní sekvenování velkého množství sekvencí najednou. Celý proces je tak výrazně rychlejší (Ansorge, 2009).

Všechny aktuálně dostupné testy umožňují detekci přítomnosti nejčastějších aneuploidií (trisomie 13., 18., a 21. chromozomu). Dále je v jednotlivých variantách

testu možná detekce pohlaví plodu, aneuploidie autozomů i gonozomů a některých mikrodlečnic syndromů. Testy nedetekují balancované translokace nebo inverze (Breveglieri et al., 2019).

Velkou výhodou NIPT je právě neinvazivita – pro analýzu stačí pouze vzorek periferní krve. Ačkoliv je metoda vysoce senzitivní i specifická, v případě nálezu jakékoliv abnormality je pacientka pro jeho potvrzení odesílána na další vyšetření. V současné době testy nejsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění (Breveglieri et al., 2019; Hartwig et al., 2017; Fiddler, 2014).

2.2.6 Biopsie choria

Biopsie choriových klků (chorionic villus sampling, CVS) je invazivním vyšetřením prováděným mezi 11.–14. týdnem těhotenství. Hlavní indikací k tomuto vyšetření je diagnostika aneuploidií, především trisomie 21. chromosomu – Downova syndromu. Mezi další indikace patří: nosičství familiární translokace, přítomnost choroby vázané na pohlaví, aktuálnímu těhotenství předcházející potrat ve druhém trimestru těhotenství nebo věk matky v době početí vyšší než 40 let (Akolekar et al., 2015; Rooney and Czepulowski, 2001).

Během tohoto vyšetření je transabdominálně, či transcervikálně, pod ultrazvukovou kontrolou, odebrána z dělohy část choriových klků, které jsou následně v transportním médiu obsahujícím heparin odeslány do laboratoře ke zpracování. Pro získání validního výsledku je nutné odebrat minimálně 5 mg tkáně (Young et al., 2013).

Skutečnost, že choriové klky poskytují velké množství metabolicky aktivních buněk, umožňuje přímé stanovení množství dědičných metabolických poruch, či extrakci DNA. Vzhledem ke složení choriových klků z několika vrstev tkáně je možné z nich izolovat dvě buněčné linie: spontánně se dělící buňky cytotrofoblastu, které mohou být zastaveny v metafázi a pozorovány tak v krátkodobé kultuře a buňky mesenchymální, které bývají pěstovány v kulturách dlouhodobých. Prvním krokem v přípravě jakékoliv kultury, je očištění buněk od kontaminace, která by mohla ovlivnit výsledky. V případě choriových klků jsou nejčastější kontaminací krevní elementy a mateřské deciduální buňky. Pro krátkodobé kultury jsou používány mitoticky aktivní buňky zastaveny kolcemidem v metafázi, z nichž jsou následně

připraveny chromozomální preparáty. Dlouhodobé kultury CVS mohou být tvořeny buď enzymatickou disociací tkáně za vzniku buněčné suspenze, nebo macerací tkáně za vzniku malých explantátů. Oba způsoby jsou použitelné jak pro uzavřený, tak pro otevřený systém kultivace buněk. Zpravidla po 5 dnech bývají zhotoveny preparáty a růst kultury vyhodnocen (Rooney and Czepulowski, 2001).

Vyšetření by nemělo být prováděno před ukončeným desátým týdnem těhotenství, a to z důvodu zvýšeného rizika potratu a dalších možných komplikací (ACOG Practice Bulletin No. 88, 2007; Rooney and Czepulowski, 2001).

3 DRUHÝ TRIMESTR

Druhý trimestr trvá od 14. týdne těhotenství do 27. týdne těhotenství (Čech et al., 2014).

3.1 Vývoj plodu ve druhém trimestru

Druhý trimestr je charakteristický intenzivním růstem plodu a postupnou maturací jednotlivých orgánů. Společně s rostoucím plodem se zvětšuje i děloha – na konci 16. týdne těhotenství je její fundus palpovatelný nad stydkou sponou. Od 16. týdne je také možno pomocí ultrazvuku spolehlivě rozlišit pohlaví plodu. Objevují se základy zubů – nejdříve stoliček, poté i řezáků a špičáků. Pokračuje gyrifikace koncového mozku, ke konci druhého trimestru je plod schopen slyšet některé zvuky. Kůže je tenká, průsvitná, pokryta jemným ochlupením – lanugem, objevuje se obočí, řasy, nehty na nohou i rukou. Pankreas a játra začínají fungovat. Je možno pozorovat dýchací a sací pohyby, od 18. týdne matka začíná cítit pohyby plodu. Postupně se dokončuje vývoj plic – z původních větvených kanálků vznikají alveolární chodbičky a váčky, které se postupně přibližují kapilární síti. V jejich epitelu se objevují pneumocyty typu II produkující surfaktant, což dává novorozencům narozeným na konci druhého trimestru 70-80% šanci na přežití (Dudek, 2011; Sadler, 2012).

3.2 Screeningová a diagnostická vyšetření 2. trimestru

K zásadním ultrazvukovým vyšetření během těhotenství patří podrobné morfologické hodnocení plodu mezi 20.–22. týdnem. V návaznosti na jeho výsledky může ošetřující gynekolog indikovat některé z invazivních vyšetření – aminocentézu nebo kordocentézu. Při pozdě zjištěné graviditě, či v případě, že se žena nedostaví včas na vyšetření v 1. trimestru, je možné provést biochemický screening vrozených vývojových vad – triple test (Čech et al., 2014; Loucký, 2012; Unzeitig et al., 2015).

3.2.1 Ultrazvukové vyšetření ve 22. týdnu

Rutinní ultrazvuk je prováděn mezi 20.–22. týdnem těhotenství. Dle doporučených postupů ČGPS je hodnocen počet plodů a jejich vitalita, podrobná morfologie systematicky hodnotící vývoj jednotlivých orgánů a částí těla plodu (tvar hlavy, vývoj postranních komor, mozečku, cisterna magna, orbity, nosních kůstek,

nosu a horní čelisti, krku, hrudníku, stavba srdce a cév, srdeční akce, jednotlivé orgány dutiny břišní – žaludek, střevo, ledviny, močový měchýř, pupečník a jeho cévy, páteř a končetiny a další). Součástí tohoto vyšetření je také hodnocení biometrie plodu, které zahrnuje: biparietální průměr hlavičky (BPD), obvod lebky (HC), obvod břicha (AC), délku diafýzy stehenní kosti (FL) a vypočtena odhadovaná hmotnost plodu (EFW). Naměřené hodnoty by měly odpovídat délce trvání těhotenství a hodnotě CRL určené v 1. trimestru. Neodpovídající nález může značit patologii a je indikací k podrobnějšímu vyšetření. Dále je určena lokalizace placenty a množství plodové vody (Krofta et al., 2014; Polák et al., 2017; Smith and Smith, 2006; Unzeitig et al., 2015).

3.2.2 Triple test

Alternativou kombinovaného prvotrimestrálního screeningu je triple test. Prováděn je mezi 16. a 18. týdnem těhotenství. Principem je stanovení hladiny alfa-fetoproteinu, choriového gonadotropinu a nekonjugovaného estriolu v krvi matky. Vzhledem k závislosti těchto hodnot na gestačním stáří plodu jsou hodnoty převedeny na odpovídající násobky mediánu (MoM), které jsou následně spolu s dalšími informacemi o matce (věk, hmotnost...) zadány do softwaru k vyhodnocení rizika. Výsledky tohoto testu jsou s matkou konzultovány ve vztahu k dalšímu postupu (Novotný et al., 2011; Polák et al., 2017).

Alfa-fetoprotein

Alfa-fetoprotein (AFP) je plazmatickým proteinem, svou strukturou blízké podobným lidskému albuminu. Produkován je v embryonálním žloutkovém vaku a játrech plodu. Do 14. týdne těhotenství se hladina AFP postupně zvyšuje, po 21. týdnu jeho syntéza slábne. V praxi jsou používány jednotky MoM, jakožto násobky mediánu specifické pro daný gestační týden. Snížené hladiny mohou svědčit pro chromozomální aberaci – nejčastěji Downův syndrom. Naopak ke zvýšení hodnot (nad 2,5 MoM) dochází většinou u plodů s defekty neurální trubice. V případě patologického výsledku je k upřesnění diagnózy indikováno podrobné ultrazvukové vyšetření a také aminocentéza (Adigun and Bhimji, 2018; Milunsky and Milunsky, 2016; Stejskal, 2004).

AFP je screeningovým markerem defektů kožního krytu. Nejdůležitějšími z nich jsou pak defekty neurální trubice (NTD) a defekty břišní stěny. Právě NTD jsou jedny z nejčastějších vrozených vývojových vad. Řadí se mezi ně anencefalie (stav neslučitelný se životem, kdy není kompletně vyvinut mozek spolu s mozkovou částí lebky) a rachischizy, které lze zjednodušeně označit jako poruchy uzávěru páteřního kanálu. Nejčastějším zástupcem rachischiz je defekt neurální trubice v bederní oblasti – *spina bifida*. Vznik NTD je velmi často spojen s poruchami metabolismu kyseliny listové (Milunsky and Milunsky, 2016; Stejskal, 2004).

hCG

hCG může být vyšetřováno v prvním trimestru v rámci kombinovaného prvotrimestrálního screeningu nebo ve druhém trimestru v rámci triple testu. Podstata je popsána v kapitole 2.2.4

Nekonjugovaný estriol

Nekonjugovaný estriol je steroidním hormonem produkovaným placentou. Z cholesterolu přijatého z mateřské cirkulace nebo syntetizovaného *de novo* vzniká pregnenolon, který je v kůře fetálních nadledvin konvertován na dehydroepiandrosterion sulfát (DHEAS). Následně je DHEAS transportován do fetálních jater, kde dochází k jeho hydroxylaci, po níž je transportován do placenty. V placentě je odštěpen sulfát a volný steroidní meziprodukt je tak konvertován na estriol. Protože je při vzniku estriolu nutná spolupráce placenty i plodu, je hladina estriolu ukazatelem funkce celé fetoplacentární jednotky (Stecová, 2014).

Výrazné snížení hodnot, stejně jako u AFP, odkazuje k možné přítomnosti chromozomální aberace – nejčastěji Downova a Edwardsova syndromu, vzácně pak také Smith-Lemli-Opitz syndromu (dědičný metabolicko-malformační syndrom spojený s poruchou biosyntézy cholesterolu). Mírně sníženou hladinu lze prokázat u plodů počatých metodami asistované reprodukce (Polák, 2017; Schoen, 2003; Stecová, 2014).

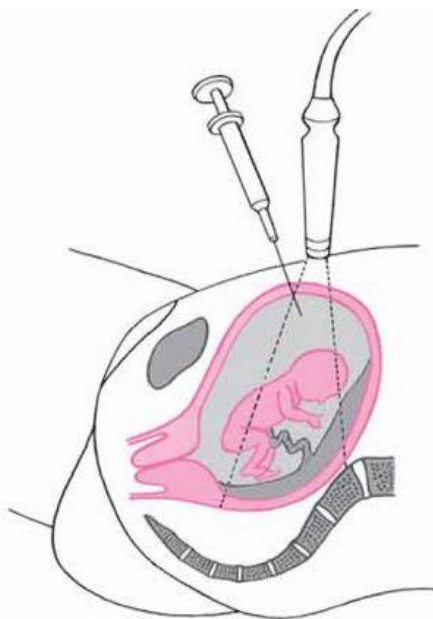
3.2.3 Amniocentéza

Amniocentéza, odběr plodové vody, je invazivním vyšetřením indikovaným u gravidních žen nad 35 let, dále také při familiárním výskytu dědičných

onemocnění, a k upřesnění abnormálního nálezu screeningového vyšetření vrozených vývojových vad. Prováděna je od počátku 15. až do 22. týdne těhotenství. Vyšetření je bezpečné, ke komplikacím dochází přibližně u 1 % žen. Před 15. týdnem vyšetření prováděno není, a to z důvodu zvýšeného rizika pro plod (ACOG Practice Bulletin No. 88, 2007; Čech et al., 2014; Akolekar et al., 2015).

Samotné vyšetření se provádí ambulantně. Pod ultrazvukovou kontrolou je do amniální dutiny přes břišní stěnu zavedena tenká, sterilní punkční jehla (viz obr. 7), kterou je následně odebráno 10-20 ml plodové vody. První mililitr odebraného vzorku se k dalšímu vyšetření nepoužívá, neboť zde hrozí zvýšená kontaminace mateřskými buňkami, která by mohla ovlivnit výsledek vyšetření. Získaný materiál, amniocyty a odloupané epitelie plodu, je odeslán do cytogenetické laboratoře ke kultivaci za účelem získání kompletního karyotypu plodu. Ten je následně fixován, obarven a mikroskopicky vyhodnocen na přítomnost numerických a strukturních chromozomálních aberací. Dále mohou být amniocyty využívány k molekulárně-biologické analýze DNA (FISH, PCR...) s cílem vyloučení, či potvrzení například vrozených metabolických vad, cystické fibrózy, hemofilie a dalších (Čech et al., 2014; Ghi et al., 2016).

Krom klasického kultivačního zpracování amniální tekutiny bývají k rychlé detekci fetálních aneuploidií u chromozomů 13, 18, 21, X a Y používány i metody rychlé molekulární diagnostiky – například kvantitativní fluorescenční polymerázová reakce (QF-PCR) či fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH). Hlavní výhodou těchto metod je rychlá dostupnost výsledku (zpravidla do 48 h). Rutinní používání je však limitováno, oproti běžně používanému kultivačnímu vyšetření, vyšší cenou (Čech et al., 2014; Langlois et al., 2011; Loucký, 2012).



Obrázek 7 Amniocentéza pod UZ kontrolou (Čech et al., 2014)

3.2.4 Kordocentéza

Kordocentéza, jinak též punkce pupečníku, je odběr fetální krve z pupečnickové žíly (v. *umbilicalis*), která slouží pro další vyšetření (genetické, biochemické, hematologické, imunologické nebo mikrobiologické). Indikací k provedení výkonu je: erytrocytární aloimunizace, karyotypizace plodu (po předchozí neúspěšné amniocentéze či amniocentéze s nespecifickým nálezem nebo při nálezu chromozomální mozaiky), diagnostika intrauterinní infekce, hematologické choroby či potřeba intrauterinní transfuze plodu. Kordocentéza je prováděna ambulantně, v lokální anestézii, avšak až po ukončeném 20. týdnu těhotenství - z důvodu dostatečného průměru v. *umbilicalis* důležitého pro bezpečné provedení výkonu. *Vena umbilicalis* je blízko svého odstupu z placenty punktována transabdominálně tenkou punkční jehlou za stálé ultrazvukové kontroly. Do stříkačky, předem propláchnuté heparinem, jsou odebrány 2-4 ml fetální krve. Ačkoliv je riziko komplikací srovnatelné s amniocentézou (přibližně 1 %), je po provedeném výkonu znovu zkontrolována vitalita plodu. Indikací kordocentézy je potřeba rychlé karyotypizace plodu při nespecifickém výsledku amniocentézy či časové tísni při pozitivním výsledku prvotrimestrálního screeningu nebo UZ vyšetření ve 20.–22. týdnu, stanovení karyotypu u monozygotních dvojčat a stanovení infekčního agens (Čech et al., 2014; Hájek, 2004; Polák et al., 2017).

4 TŘETÍ TRIMESTR

Třetí trimestr trvá od ukončeného 27. týdne až do porodu (Čech et al., 2014).

4.1 Vývoj plodu ve 3. trimestru

Třetí trimestr těhotenství je v embryologii charakterizován dokončováním vývoje jednotlivých soustav a intenzivním růstem. Během posledních 2,5 měsíce přibývá plod 50 % své konečné hmotnosti, která činí 3000 – 3400 g. Mozek je plně gyrifikován, dokončuje se vývoj oka, u plodu se objevuje pupilární reflex. U plodů mužského pohlaví dochází ve 30. týdnu k sestupu varlat z peritoneální dutiny do šourku. Nehty přesahují špičky jednotlivých prstů, kůže se pokrývá sekretem mazových žláz smíšeným s odloupanými epitelii – *vernix caseosa*. Kostí jsou měkké a ohebné. Hlavička plodu sestupuje do pánve. Trimestr je ukončen porodem, jehož termín se stanovuje jako 280. den od poslední menstruace (Dudek, 2011; Hill, 2019; Sadler, 2012).

4.2 Screeningová a diagnostická vyšetření 3. trimestru

K vyšetřením 3. trimestru patří: orálně glukózový toleranční test, laboratorní vyšetření ve 28.–34. týdnu zahrnující stanovení hladiny hemoglobinu, hematokritu, vyšetření krevního obrazu a sérologické vyšetření na syfilis. K záchytu abnormalit plodu či placenty je mezi 30.–32. týdnem prováděno vyšetření ultrazvukové, které je následováno vaginorektální detekcí streptokoků skupiny B – prevenci nákazy novorozence při porodu a kardiografickým non-stress testem k paralelní monitoraci děložní činnosti a srdeční frekvence plodu (Lubušký et al., 2019; Unzeitig et al., 2015).

4.2.1 Orálně glukózový toleranční test

Gestační diabetes mellitus (GDM) je porucha metabolismu glukózy která vede k hyperglykémii. Poprvé se objevuje v těhotenství, po šestinedělí spontánně odeznívá. Riziko výskytu roste se stoupajícím věkem matky v době těhotenství a též s obezitou a fyzickou neaktivitou (Farrar, 2016; Šimják et al., 2018).

Fyziologicky je těhotenství spojeno s inzulínovou rezistencí podobnou rezistenci u diabetu mellitu II. typu. Tato fyziologická rezistence se začíná projevovat ve druhém trimestru a stupňuje se s blížícím se termínem porodu. Důvodem těchto

změn je usnadnění transportu glukózy přes placentu – glukóza stimuluje sekreci inzulínu pankreatu plodu a tím i jeho růst – inzulín působí jako růstový faktor. Je-li však tato rezistence vůči působení mateřského inzulínu příliš vysoká, dochází u matky k hyperglykémii – což je projev GDM (Farrar, 2016; Šimják et al., 2018).

Screening GDM probíhá dvoufázově – 1. fáze ve 14. týdnu, 2. fáze mezi 24.–28. týdnem těhotenství. 1. fáze zahrnuje stanovení glykémie na lačno, ze žilní plasmy. Dle výsledku odběru mohou nastat následující situace:

- Je-li její hodnota $< 5,1$ mmol/l, nález je v normě, žena podstupuje 2. fázi screeningu.
- Je-li hodnota $\geq 5,1$ mmol/l, odběr je v následujících dnech proveden znovu. Pokud je hodnota opakovaného odběru $< 5,1$ mmol/l, žena by měla podstoupit orálně glukózový toleranční test (oGTT). Pokud je hodnota v rozmezí 5,1 – 6,9 mmol/l, jedná se o GDM, žena je odeslána na diabetologii.
- Je-li hodnota opakovaného odběru $\geq 7,0$ mmol/l, je ženě diagnostikován zjevný diabetes mellitus (DM) a je odeslána na diabetologickou konzultaci.

Ve 2. fázi screeningu je opět stanovována glykémie na lačno ze žilní plasmy. Dle výsledku odběru mohou nastat 3 situace:

- Je-li hodnota glykémie $< 5,1$ mmol/l žena podstupuje oGTT.
- Je-li hodnota $\geq 5,1$ mmol/l, odběr je v následujících dnech opakován. Při hodnotách $< 5,1$ mmol/l žena podstupuje oGTT, při hodnotách v rozmezí 5,1 – 6,9 mmol/l je ženě diagnostikován GDM a žena je odeslána na diabetologii.
- Je-li hodnota $\geq 7,0$ mmol/l jedná se o zjevný DM a žena je odeslána na diabetologii (Andělová et al., 2017).

K diagnostice GDM je využíván oGTT. Testu předchází příprava: 3 dny před testem je ženě doporučeno stravovat se dle svých obvyklých návyků, 24 hodin před testem omezení fyzické aktivity a osmi hodinové lačnění s vynecháním léků s antiinzulinovým efektem. V den testu v ranních hodinách je ženě odebrána z žíly krev. Z plasmy je stanovena hodnota glykémie. Dle výsledku mohou nastat situace zmíněné v předcházejícím odstavci. Je-li na základě výsledků glykémie vyšetření indikováno, je ženě podán perorálně roztok obsahující 75 g glukózy ve 300 ml vody.

Roztok je nutno vypít během 3-5 minut. Po 60 a 120 minutách je ženě opět odebrána krev ke stanovení glykémie. Jsou-li hodnoty v 60. minutě <10,0 mmol/l a ve 120. min <8,5 mmol/l je nález hodnocen jako fyziologický. Jsou-li hodnoty v 60. minutě ≥ 10 mmol/l nebo ve 120. minutě $\geq 8,5$ mmol/l, je žena odeslána na konzultaci k diabetologovi (Andělová et al., 2017; Šimják et al., 2018).

4.2.2 Ultrazvukové vyšetření – biofyzikální profil

UZ vyšetření ve 30.–32. týdnu je dalším z vyšetření doporučených ČGPS. Hodnocen je, podobně jako u předchozího UZ vyšetření ve druhém trimestru, počet plodů a jejich vitalita, poloha, morfologie a biometrie - BPD, HC, AC, FL, EFW. Dále se zjišťuje lokalizace placenty a množství plodové vody. V případě nesouladu biometrie s datací těhotenství dle CRL z 1. trimestru je doporučeno konziliární vyšetření na vyšších pracovištích (Lubušký et al., 2019; Polák et al., 2017).

4.2.3 Vaginorektální detekce streptokoků skupiny B

Screening je prováděn u všech těhotných žen mezi 35. až 37. týdnem těhotenství. Pomocí štětičky je nejprve odebrán stěr z postranních stěn dolní třetiny pochvy a poté z rektu. Štětička je umístěna do transportního média a odeslána do laboratoře, kde je vzorek vyočkován na příslušná kultivační média. Zpravidla po 48 hodinách bývá odečten výsledek. V případě pozitivního screeningu, je výsledek zapsán do těhotenské průkazky a žena poučena o nutnosti intrapartální antibiotické profylaxe. Indikací k profylaxi je rovněž přítomnost GBS bakteriurie kdykoli během aktuálního těhotenství, předcházející porod dítěte s invazivní GBS infekcí v novorozeneckém věku a také neznámý výsledek screeningu v době začátku průběhu porodu, probíhá-li samotný před 37. gestačním týdnem těhotenství nebo horečky matky (Měchurová et al., 2013; Verani et al., 2010).

Lékem první volby je v tomto případě penicilin G podávaný intravenózně, alternativně ampicilin, v případě alergie na penicilínová antibiotika (ATB) pak klindamycin s vankomycinem. Perorálně podávaná ATB nejsou pro profylaxi GBS infekce dostačujícími (Stoll et al., 2011; Verani et al., 2010).

Streptococcus skupiny B – *Streptococcus agalactiae* je gram pozitivní bakterie, napadající zejména novorozence, těhotné ženy a ženy po porodu, a osoby starší. Vrchol

své infekitivity však má okolo 19 let věku. Infekce u novorozenců vyskytující se během prvního týdne života jsou označovány jako nemoci časně. Pozdní nástup infekcí se vyskytuje u kojenců ve věku vyšším než 1 týden, přičemž většina infekcí se projeví během prvních 3 měsíců života (Verani et al., 2010).

5 ETICKÉ ASPEKTY PRENATÁLNÍHO TESTOVÁNÍ

Pojem etika má původ v řeckém slově *ethos*, znamenajícím mrav. Tato vědní disciplína se zabývá morálkou a morálním jednáním. Jejím cílem není pouze definovat mravní povinnosti, ale především pomáhat nacházet platná kritéria, dle kterých by mohl člověk spolehlivě rozlišit dobré od zlého. Tyto normy mají své základy v historické a kulturní tradici. Beauchamp a Childress ve své práci, zabývající se lékařskou etikou, definovali čtyři základní etické univerzálně platné principy:

- Princip nonmaleficence – zakazuje zabít, ublížit nebo poškodit
- Princip beneficence – předcházet poškození, dělat vše pro dobro pacienta
- Princip autonomie – respekt k rozhodnutím člověka

Princip justice – spravedlivé rozdělení prostředků a služeb (Beauchamp and Childress, 2013; Bužgová, 2013; Ptáček et al., 2011).

Prenatální diagnostika je vědní obor, který během posledních 3 desetiletí prošel velmi rychlým vývojem, z čehož vyplývají mnohé etické otázky. Některé z nich jsou společné vícero lékařským oborům – informovaný souhlas těhotné s výkonem, správná indikace vyšetření, zachování soukromí, mlčenlivosti a mnohá další. Jelikož obor gynekologie a porodnictví zahrnuje matku i plod, vzniká prostor pro další etické otázky, jako je problematika umělého přerušování těhotenství, antikoncepce, léčba neplodnosti pomocí metod asistované reprodukce, oblast mimoděložního těhotenství, potratů, stanovení hranice životaschopnosti plodu, život ohrožující stavy matky, péči o gravidní ženu v kómatu a manipulaci s fetálními tkáněmi (Calda, 2003; Ptáček et al., 2011). Dále je otázkou, zda například „Můžeme považovat plod za pacienta s vlastními právy, i když je součástí matčina těla? Pokud ano, může těhotná žena rozhodovat o veškerých aktivitách, které se budou týkat zejména plodu?“ (Calda, 2003). Na tyto otázky se pokouší odpovědět bioetika, zaměřující se na problematiku lidského života od jeho vzniku, přes vývoj až po umírání a smrt (Calda, 2003; Černý, 2011; Ptáček et al., 2011).

6 ZÁVĚR

Bakalářská práce se zaměřuje na problematiku screeningových vyšetření prováděných v průběhu těhotenství.

V první kapitole je definován screening jako proces, sloužící k vyhledávání osob s rizikem vzniku určitého onemocnění, a to ještě před jeho klinickými projevy. Dále jsou zde uvedeny jeho cíle a obecné požadavky na něj.

Následující kapitola popisuje vývoj plodu v prvním trimestru. První podkapitola je zaměřena na embryo; od vzniku zygoty oplozením, rýhováním, přes stádium blastocysty a její implantaci. Důraz je kladen na popis embryonální periody (období mezi 3.–8. týdnem těhotenství) charakteristické diferenciací třech zárodečných listů a následným vývojem všech orgánových soustav. Druhá část této kapitoly uvádí nejprve vyšetření diagnostická, která zahrnují metody laboratorní (krevní skupina v systému RhD, přítomnost nepravidelných antierytrocytárních protilátek, krevní obraz, sérologické vyšetření a hladina glykémie nalačno a serologické vyšetření na HIV, HBsAg a syfilis) a metody ultrazvukové, popisující počet plodů v děloze, jejich viabilitu a rovněž stanovuje délku temenokostřční, podle níž je následně určen termín porodu. Dále může být ženě nabídnut kombinovaný prvotrimestrální screening k zachytu nejčastějších vrozených vývojových vad plodu. Pro zpřesnění výsledku výše uvedených vyšetření mohou být prováděna další invazivní či neinvazivní vyšetření.

První část třetí kapitoly shrnuje vývoj plodu do 27. týdne těhotenství. V další podkapitole je z diagnostických metod popsáno ultrazvukové vyšetření, prováděné mezi 20.–22. týdnem, ve kterém je hodnocena podrobná morfolgie plodu. V případě, že žena z nějakého důvodu nepodstoupila prvotrimestrální screening, je možné provést Triple test. Dále dle výsledků lze indikovat aminocentézu, či kordocentézu.

Čtvrtá kapitola rovněž shrnuje vývoj plodu ve třetím trimestru. Vedle ultrazvukového vyšetření se dále věnuje jednotlivým nepravidelným vyšetřením tohoto trimestru: orálně glukozovému tolerančnímu testu a vaginorektální detekci streptokoků skupiny B.

V poslední kapitole jsou krátce zmíněné etické aspekty, související s těhotenstvím a prenatální péčí.

CITOVANÁ LITERATURA

ACOG Practice Bulletin No. 88: Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy, 2007. *Obstetrics & Gynecology* [online]. **110**(6), 1459-1467 [cit. 2018-07-02]. DOI: 10.1097/01.AOG.0000291570.63450.44. ISSN 0029-7844. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-200712000-00050>

ADIGUN, O. and S. BHIMJI, 2018. Alpha Fetoprotein (AFP, Maternal Serum Alpha Fetoprotein, MSAFP). *Stat Parls* [online]. [cit. 2018-09-07]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430750/#_ncbi_dlg_citbx_NBK430750

AKOLEKAR, R. et al, 2015. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [online]. **45**(1), 16-26 [cit. 2018-07-01]. DOI: 10.1002/uog.14636. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.14636>

ALEXANDER, J. et al, 1999. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* [online]. **93**(1), 5-8 [cit. 2018-06-27]. DOI: 10.1016/S0029-7844(98)00338-X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002978449800338X>

ANDĚLOVÁ, K. et al, 2017. Gestační diabetes mellitus: Doporučený postup ČGPS ČLS JEP. *Česká gynekologie* [online]. **82**(1), 79-81 [cit. 2019-06-22]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-gynekologie/2017-1/gestacni-diabetes-mellitus-doporuceny-postup-60471>

ANSORGE, W., 2009. Next-generation DNA sequencing techniques. *New Biotechnology* [online]. **25**(4), 195-203 [cit. 2019-05-01]. DOI: 10.1016/j.nbt.2008.12.009. ISSN 18716784. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871678409000089>

AVENT, N. and R. MARION, 2000. The Rh blood group system:: a review. *Blood* [online]. **95**(2), 375-387 [cit. 2018-05-30]. Dostupné z: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/95/2/375.full.pdf?sso-checked=true>

BEAUCHAMP, T. and J. CHILDRESS, 2013. *Principles of biomedical ethics*. 7th ed. New York: Oxford University Press. ISBN 978-0-19-992458-5.

BRANCH, D., 2015. Anti-A and anti-B: what are they and where do they come from?. *Transfusion* [online]. **55**(2), 74-79 [cit. 2018-05-27]. DOI: 10.1111/trf.13087. ISSN 00411132. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/trf.13087>

BREVEGLIERI, G. et al, 2019. Non-invasive Prenatal Testing Using Fetal DNA. *Molecular Diagnosis & Therapy* [online]. **23**(2), 291-299 [cit. 2019-03-01]. DOI: 10.1007/s40291-019-00385-2. ISSN 1177-1062. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40291-019-00385-2>

BUŽGOVÁ, R., 2013. *Etika ve zdravotnictví*. 1. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě. ISBN 978-80-7464-409-2.

CLAUSEN, F. et al, 2014. Noninvasive fetal RhD genotyping. *Transfusion and Apheresis Science* [online]. **50**(2), 154-162 [cit. 2018-05-30]. DOI: 10.1016/j.transci.2014.02.008. ISSN 14730502. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473050214000482>

ČECH, E. et al, 2014. *Porodnictví*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4529-9.

ČERNÝ, D., 2011. *Lidské embryo v perspektivě bioetiky*. Vyd. 1. Praha: Wolters Kluwer Česká republika. ISBN 978-80-7357-648-6.

DUDEK, R., 2011. *Embryology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. Board review series. ISBN 978-1-60547-901-9.

DUCHKOVÁ, H., 2007. Syfilis. *Moderní babičství* [online]. **2007**(14), 1-7 [cit. 2018-06-27]. Dostupné z: <https://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2007-14/?pdf=27>

DUŠKOVÁ, D. et al, 2010. *Imunohematologická vyšetření v těhotenství a po porodu: Doporučení Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP* [online]. 41 [cit. 2018-05-18]. Dostupné z: http://www.transfuznispolcnost.cz/index.php?page=dokumenty&identifikator_kategorie=DOPORUCENE_POSTUPY

FARRAR, D., 2016. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. *International Journal of Women's Health* [online]. **8**, 519-527

[cit. 2019-06-22]. DOI: 10.2147/IJWH.S102117. ISSN 1179-1411. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/hyperglycemia-in-pregnancy-prevalence-impact-and-management-challenges-peer-reviewed-article-IJWH>

FENALES-BELASIO, E. et al, 2010. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto superiore di sanita* [online]. **46**(1), 5-14 [cit. 2018-06-24]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348614>

FIDDLER, M., 2014. Fetal Cell Based Prenatal Diagnosis: Perspectives on the Present and Future. *Journal of Clinical Medicine* [online]. **3**(3), 972-985 [cit. 2019-05-21]. DOI: 10.3390/jcm3030972. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2077-0383/3/3/972>

GHI, T. et al, 2016. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [online]. **48**(2), 256-268 [cit. 2018-07-01]. DOI: 10.1002/uog.15945. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.15945>

GOOCH, A. et al, 2007. Guideline for blood grouping and antibody testing in pregnancy. *Transfusion Medicine* [online]. **17**(4), 252-262 [cit. 2018-05-18]. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2007.00767.x. ISSN 0958-7578. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3148.2007.00767.x>

GUATELLI, J. et al, 2009. Human Immunodeficiency Virus. HAYDEN, Frederick G., ed., Richard J. WHITLEY, ed. a Douglas D. RICHMAN, ed. *Clinical Virology, Third Edition* [online]. Washington DC: American Society of Microbiology, 737-783 [cit. 2018-06-15]. DOI: 10.1128/9781555815981.ch33. ISBN 9781555814250. Dostupné z: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555815981.ch33>

HÁJEK, Z., 2004. *Rizikové a patologické těhotenství*. Vyd. 1. české. Praha: Grada. ISBN 80-247-0418-8.

HANDSCHUH, K. et al, 2006. Modulation of PAPP-A Expression By PPAR γ in Human First Trimester Trophoblast \star . *Placenta* [online]. **27**, 127-134 [cit. 2018-09-01]. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.10.012. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400405002882>

HARMENING, D., 2012. *Modern Blood Banking & Transfusion Practices*. 6th ed. Philadelphia: F.A. Davis. ISBN 0803637934.

- HARTWIG, T. et al, 2017. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review. *Prenatal Diagnosis* [online]. **37**(6), 527-539 [cit. 2019-03-01]. DOI: 10.1002/pd.5049. ISSN 01973851. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pd.5049>
- HILL, M., 2019. *UNSW Embryology* [online]. [cit. 2019-06-21]. ISBN 9780733426094. Dostupné z: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Main_Page
- HOSOI, E., 2008. Biological and clinical aspects of ABO blood group system. *The Journal of Medical Investigation* [online]. **55**(34), 174-182 [cit. 2018-05-27]. DOI: 10.2152/jmi.55.174. ISSN 1343-1420. Dostupné z: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jmi/55/3,4/55_3,4_174/_article
- HUSA, P. et al, 2009. *Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B: Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství* [online]. Společnost infekčního lékařství ČLS JEP, **2009** [cit. 2018-06-28]. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/DoporVHB09.htm>
- JAROSZEWICZ, J. et al, 2010. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: A European perspective. *Journal of Hepatology* [online]. **52**(4), 514-522 [cit. 2018-06-28]. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.014. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882781000022X>
- KAO, J. and D. CHEN, 2018. *Hepatitis B Virus and Liver Disease* [online]. 1. Singapore: Springer Singapore [cit. 2018-06-28]. ISBN 978-981-10-4843-2. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=jbRGDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=cs&source=gbs_atb#v=onepage&q&f=false
- KENT, M. and F. ROMANELLI, 2008. Reexamining Syphilis: An Update on Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management. *Annals of Pharmacotherapy* [online]. **42**(2), 226-236 [cit. 2018-06-27]. DOI: 10.1345/aph.1K086. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1K086>
- KNOFLER, M., 1999. What factors regulate HCG production in Down's syndrome pregnancies?: Regulation of HCG during normal gestation and in pregnancies affected by Down's syndrome. *Molecular Human Reproduction* [online]. **5**(10), 895-897 [cit.

2018-07-01]. DOI: 10.1093/molehr/5.10.895. ISSN 14602407. Dostupné z: <https://academic.oup.com/molehr/article-lookup/doi/10.1093/molehr/5.10.895>

KROFTA, L. et al, 2014. Podrobné hodnocení morfologie plodu při ultrazvukovém vyšetření ve 20.–22. týdnu těhotenství: Doporučený postup ČGPS ČLS JEP. *Česká gynekologie* [online]. **79**(2), 169-170 [cit. 2019-06-23]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/2019-04-podrobne-hodnoceni-morfologie-plodu-pri-uz-vysetreni-ve-20-22-tydnu-tehotenstvi-dp-cgps-cls-jep-revize.pdf>

LAFOND, R. and S. LUKEHART, 2006. Biological Basis for Syphilis. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. **19**(1), 29-49 [cit. 2018-06-27]. DOI: 10.1128/CMR.19.1.29-49.2006. ISSN 0893-8512. Dostupné z: <http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.19.1.29-49.2006>

LANGLOIS, S. et al, 2011. Use of a DNA Method, QF-PCR, in the Prenatal Diagnosis of Fetal Aneuploidies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* [online]. **33**(9), 955-960 [cit. 2018-09-20]. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1701216316350228>

LARSEN, S. et al, 1995. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clinical Microbiology Review* [online]. **8**(1), 1-21 [cit. 2018-06-25]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7704889>

LEVY, J., 2009. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS* [online]. **23**(2), 147-160 [cit. 2018-06-16]. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283217f9f. ISSN 0269-9370. Dostupné z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-200901140-00001>

LIANG, T., 2009. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology* [online]. **49**(5), 13-21 [cit. 2018-06-28]. DOI: 10.1002/hep.22881. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.22881>

LICHT, P. et al, 2007. Is human chorionic gonadotropin directly involved in the regulation of human implantation?. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. **269**(1-2), 85-92 [cit. 2018-06-30]. DOI: 10.1016/j.mce.2006.09.016. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720707000536>

LOK, A. and B. MCMAHON, 2007. Chronic hepatitis B. *Hepatology* [online]. **45**(2), 507-539 [cit. 2018-06-28]. DOI: 10.1002/hep.21513. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.21513>

LOK, A. and B. MCMAHON, 2009. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* [online]. **50**(3), 661-662 [cit. 2018-06-28]. DOI: 10.1002/hep.23190. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.23190>

LOUCKÝ, J., 2012. *Prenatální screening vrožených vývojových vad plodu a biochemická diagnostika* [online]. 1-24 [cit. 2018-09-20]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/staticky-text/1/dokumenty/raabe-16el-pln-c5-5-bez.pdf>

ĽUBUŠKÝ, M. et al, 2019. Pravidelná ultrazvuková vyšetření v průběhu prenatální péče: revize doporučeného postupu. *Ultrazvuk v porodnictví a gynekologii: Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS ČLS JEP* [online]. [cit. 2019-06-22]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/2019-03-pravidelna-uz-vysetreni-v-prubehu-prenatalni-pece-dp-cgps-cls-jep-revize.pdf>

MATĚJKA, P. et al, 2008. Prenatální skrínink vrožených vývojových vad v I. trimestru a nové soupravy Roche Diagnostics. *Labor Aktuell* [online]. (4), 9-13 [cit. 2018-09-17]. Dostupné z: http://www.roche-diagnostics.cz/content/dam/diagnostics_czechrepublic/cs_CZ/documents/Labor_Aktuell/LA2008/LA0408/Prenatalni.pdf

MĚCHUROVÁ, A. et al, 2013. Diagnostika a léčba streptokoků skupiny B v těhotenství: Doporučený postup. *Česká gynekologie* [online]. **78**(), 11-14 [cit. 2018-07-03]. Dostupné z: <http://www.perinatologie.cz/dokumenty/doc/doporucene-postupy/p-2013-diagnostika-a-lecba-streptokoku-skupiny-b-v-tehotenstvi.pdf>

MESCHER, A., 2010. *Junqueira's basic histology: text and atlas*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 978-0-07-127190-5.

MILUNSKY, A. and J. MILUNSKY, 2016. *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment*. 7th ed. Hoboken, New Jersey: Wiley Blackwell, 1208 s. ISBN 9781118981528.

MOORE, K. et al, 2013. *The developing human: clinically oriented embryology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. ISBN 978-1-4377-2002-0.

- MÜHLBACHER, A. et al, 2013. Performance evaluation of a new fourth-generation HIV combination antigen–antibody assay. *Medical Microbiology and Immunology* [online]. **202**(1), 77-86 [cit. 2018-06-24]. DOI: 10.1007/s00430-012-0250-5. ISSN 0300-8584. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00430-012-0250-5>
- MUNTAU, A., 2014. *Pediatric*. 6. vydání. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4588-6.
- NICOLAIDES, K., 2004. *UZ screening v 11.-13+6. gestačním týdnu*. 1. české vyd. Olomouc: Univerzita Palackého. ISBN 80-244-0885-6.
- NOVOTNÝ, D. et al, 2011. *Prenatální a perinatální laboratorní diagnostika: [od fyziologie k medicíně : integrace vědy, výzkumu odborného vzdělávání a praxe]*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-2913-7.
- OTT, J.J. et al, 2012. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* [online]. **30**(12), 2212-2219 [cit. 2018-06-28]. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X11020779>
- OVERGAARD, M. et al, 2003. Complex of Pregnancy-associated Plasma Protein-A and the Proform of Eosinophil Major Basic Protein. *Journal of Biological Chemistry* [online]. **278**(4), 2106-2117 [cit. 2018-09-01]. DOI: 10.1074/jbc.M208777200. Dostupné z: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M208777200>
- PETERSEN, J. et al, 2008. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope protein. *Nature Biotechnology* [online]. **26**(3), 335-341 [cit. 2018-06-28]. DOI: 10.1038/nbt1389. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nbt1389>
- POLÁK, P. et al, 2017. *Prenatální diagnostika vrozených vývojových vad*. 1. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-499-9.
- PTÁČEK, R. et al, 2011. *Etika a komunikace v medicíně*. 1. Praha: Grada. Edice celoživotního vzdělávání ČLK. ISBN 978-80-247-3976-2.
- RATH, G. et al, 2014. Blood groups systems. *Indian Journal of Anaesthesia* [online]. **58**(5), 524-528 [cit. 2018-05-27]. DOI: 10.4103/0019-5049.144645. ISSN 0019-5049. Dostupné z: <http://www.ijaweb.org/text.asp?2014/58/5/524/144645>

- REHERMANN, B. and M. NASCIMBENI, 2005. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Immunology* [online]. **5**(3), 215-229 [cit. 2018-06-28]. DOI: 10.1038/nri1573. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nri1573>
- ROONEY, D. and B. CZEPULOWSKI, 2001. *Human cytogenetics: Constitutional analysis*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press. ISBN 9780199638390.
- SADLER, T., 2012. *Langman's medical embryology*. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 978-1451113426.
- SEÑA, A. et al, 2010. Novel Treponema pallidum Serologic Tests: A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. *Clinical Infectious Diseases* [online]. **51**(6), 700-708 [cit. 2018-06-25]. DOI: 10.1086/655832. Dostupné z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/655832>
- SHIEFA, S. et al, 2013. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free β -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* [online]. **28**(1), 3-12 [cit. 2018-08-30]. DOI: 10.1007/s12291-012-0269-9. ISSN 0970-1915. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12291-012-0269-9>
- SCHOEN, E., 2003. Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith–Lemli–Opitz syndrome and other fetal conditions. *Obstetrics & Gynecology* [online]. **102**(1), 167-172 [cit. 2018-09-19]. DOI: 10.1016/S0029-7844(03)00370-3. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029784403003703>
- SCHUMACHER, A. et al, 2009. Human Chorionic Gonadotropin Attracts Regulatory T Cells into the Fetal-Maternal Interface during Early Human Pregnancy. *The Journal of Immunology* [online]. **182**(9), 5488-5497 [cit. 2018-06-29]. DOI: 10.4049/jimmunol.0803177. Dostupné z: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.0803177>
- SMITH, N. and A. SMITH, 2006. *Obstetric and Gynaecological Ultrasound Made Easy*. 2nd ed. London: Elsevier Health Sciences. ISBN 9780443100550.
- STECOVÁ, A., 2014. Zmeny v prenatalnej diagnostike, nekonjugovaný estriol – uE3: Metodický list k prenatalnému skríningu vrodených vývojových chýb [online]. 1-3 [cit. 2018-09-16]. Dostupné z:

https://www.laboratornadiagnostika.sk/subor/ca07e948b565ea9371616932d1ee763cb9be4a75/zmeny-v-prenatalnej-diagnostike_nekonjugovany-estriol

STEJSKAL, D., 2004. Prenatální screening vrozeých vývojových vad. *Moderní babičtvi: odborný časopis pro porodnictví a gynekologii* [online]. (4), 1-4 [cit. 2018-09-07]. Dostupné z: https://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2004-4/?pdf=130&utm_campaign=Aktualne&redirected=1536317081

STOLL, B. et al, 2011. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *PEDIATRICS* [online]. **127**(5), 817-826 [cit. 2018-07-03]. DOI: 10.1542/peds.2010-2217. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2217>

ŠIMJÁK, P. et al, 2018. Pitfalls in screening for gestational diabetes in the Czech Republic – patient survey. *Česká gynekologie* [online]. **83**(5), 348-353 [cit. 2019-06-21]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-gynekologie/2018-5-12/uskali-screeningu-gestacniho-diabetu-v-ceske-republice-pruzkum-mezipacienty-107322/download?hl=cs>

TRAN, T., 2009. Management of hepatitis B in pregnancy: Weighing the options. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [online]. **76**(3), 25-29 [cit. 2018-06-29]. DOI: 10.3949/ccjm.76.s3.06. Dostupné z: <https://www.mdedge.com/ccjm/article/161296/hepatology/management-hepatitis-b-pregnancy-weighing-options>

UNZEITIG, V. et al, 2015. Zásady dispenzární péče ve fyziologickém těhotenství: Doporučený postup. *Česká gynekologie* [online]. **80**(6), 393-395 [cit. 2018-06-16]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/p-2015-zasady-dispenzarni-pece-ve-fyziologickem-tehotenstvi.pdf>

VERANI, J. et al, 2010. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guidelines from CDC. *Morbidity and Mortality Weekly Report* [online]. 1-53 [cit. 2018-07-04]. Dostupné z: http://www.sparkspeds.com/Information/Educational_Library/student_handouts/handout_library/gbs%20prophylaxis%20mmwr%202010.pdf

WALKER, G. and D. WALKER, 2007. Congenital syphilis: A continuing but neglected problem. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [online]. **12**(3), 198-206 [cit. 2018-

06-26]. DOI: 10.1016/j.siny.2007.01.019. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X07000200>

WURSTHORN, K. et al, 2011. Correlation between the Elecsys HBsAg II assay and the Architect assay for the quantification of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum. *Journal of Clinical Virology* [online]. **50**(4), 292-296 [cit. 2018-06-29]. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.12.008. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653211000229>

YOUNG, C. et al, 2013. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 1-67 [cit. 2018-07-01]. DOI: 10.1002/14651858.CD000114.pub2. Dostupné z:
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000114.pub2>