



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze Podolí

**Katarína Pastoráková**

**Předčasný odtok plodové vody**  
*Premature rupture of membranes*

*Diplomová práce*

Praha, říjen 2007

Autor práce: Katarína Pastoráková

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

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

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

Datum a rok obhajoby:

## **Prohlášení**

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

V Praze dne 28.října 2007

Katarína Pastoráková

## **Poděkování**

V první řadě bych se chtěla poděkovat své školitelce paní Doc. MUDr. Aleně Měchurové, Csc. za její odborné konzultace a milý přístup v průběhu psaní mé diplomové práce. Dále děkuji paní MUDr. Evě Maňákové, Csc. z ústavu histologie a embryologie 3. lékařské fakulty za laskavou konzultaci v oblasti embryologie.

## Obsah

### **1. OBALY PLODOVÉHO VEJCE**

1.1. Vývoj plodových blan.....	6
1.2. Amnion.....	7
1.3. Chorion.....	7
1.4. Decidua.....	7

### **2. PLODOVÁ VODA**

2.1. Fyziologie plodové vody.....	8
2.2. Složení a vlastnosti plodové vody.....	8

### **3. PŘEDČASNÝ ODTOK PLODOVÉ VODY**

3.1. Etiologie.....	11
3.1.1. Socioekonomický status a nutriční deficit jako rizikové faktory předčasného odtoku plodové vody.....	12
3.1.1.1. Vitaminy a pPROM.....	13
3.1.1.2. Nutriční a socioekonomický status a pPROM.....	13
3.2. Patofyziologie.....	14
3.3. Předčasný odtok plodové vody v termínu.....	14
3.4. Odtok plodové vody po amniocentéze.....	15
3.5. Předčasný odtok plodové vody před termínem – pPROM.....	16
3.6. Previabilní předčasný odtok plodové vody.....	17
3.6.1. Detekce odtoku plodové vody.....	18
3.6.1.1. Diagnostické metody předčasného odtoku plodové vody.....	18
3.6.1.2. Aktivita slinné proteinázy jako potencionálního biomarkeru pPROM.....	19
3.6.2. Postup při prokázaném odtoku plodové vody .....	20
3.6.3. Rozhodnutí o dalším vedení porodu .....	21
3.6.4. Doporučené postupy při předčasném odtoku plodové vody dle The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007.....	22
3.6.4.1. Předčasný odtok plodové vody a cerkláž.....	23
3.6.4.2. Předčasný odtok plodové vody a tokolýza.....	23

3.6.4.3. Předčasný odtok plodové vody a antibiotika.....	24
3.6.4.4. Předčasný odtok plodové vody a kortikosteroidy.....	24
3.6.4.5. Předčasný odtok plodové vody a provokace porodu.....	25
3.6.4.6. Předčasný odtok plodové vody a sectio caesarea resp. ukončení těhotenství.....	25
3.6.4.7. Transabdominalní amnioinfuze u předčasného odtoku plodové vody.....	26

## Úvod

Jako téma pro svou diplomovou práci jsem si vybrala předčasný odtok plodové vody, protože toto porodnické téma je neustále aktuální pro výzkum a studie jak v oblasti rizikových faktorů, nových diagnostických metod, tak i nových terapeutických postupů .

Předčasný odtok plodové vody je nutno mít na zřeteli v průběhu trvání celého těhotenství až do porodu v řádném termínu, protože se může objevit v jakékoliv jeho fázi. Bezprostředně tím dochází k ohrožení dalšího průběhu těhotenství, života plodu a matky. Přibližně ve 30 % je příčinou předčasného porodu a podílí se tak významně na perinatální a kojenecké morbiditě a mortalitě.

Ve své práci jsem se proto rozhodla zkompletizovat momentálně platné a v klinické praxi využívané poznatky, vztahující se k dané problematice a to jednak z hlediska etiologie, rizikových faktorů, vhodných léčebných postupů, doplnit je o ty nejnovější a zároveň je porovnat s poznatky zahraničními, na základě studií týkajících se hlavně některých diagnostických a léčebných metod a jejich využití.

# 1. Obaly plodového vejce

Plod je v děloze obklopen plodovými obaly, **amnion** a **chorion**, obsahujícími plodovou vodu, do které je plod ponořen. Vnitřní obal je amnion a na něj naléhá chorion. Plodové vejce je zevně obklopeno **deciduou**, těhotensky změněnou děložní sliznicí.

Tab. 1 Obaly plodového vejce

	<i>Vznik</i>	<i>Skladba</i>
<b>A. plodové blány</b>		
1. amnion	kavitací mezi ektodermem a trofoblastem	ektoderm + extraembryonální mezoderm
2. chorion	z trofoblastu blastocysty	ektoderm + extraembryonální mezoderm
<b>B. mateřská tkáň</b>		
1. decidua parietalis	z děložní sliznice vystylající děložní dutinu	deciduálně změněné endometrium
2. decidua capsularis	z části děložní sliznice zvednuté implantovaným vejcem (na straně do děložní dutiny)	povrchní část stratum compactum deciduy
3. decidua basalis	z části děložní sliznice pod implantovaným vejcem (na strane k děložní stěně)	spodní část stratum compactum deciduy

\*decidua parietalis a decidua capsularis se spojují

## 1.1 Vývoj plodových blan

Amniová dutina se objevuje 9- 10 dnů po oplodnění jako skulina mezi ektodermem embrya a okolním cytotrofoblastem. Dvanáctý den po oplodnění je již amniová dutina rozeznatelná jako malý váček jehož bázi je ektoderm zárodečného terčíku a stěny tvořící cytotrofoblast. Postupně vzniká



extraembryonální mezenchym mezi trofoblastem a stropem amniové dutiny a zvětšující se extraembryonální coelom oddělí amnion od choria. Jediné spojení zůstává v blízkosti kaudálního embrya, kde přetrvávající extraembryonální mezenchym vytváří zárodečný stvol s vývodem žlutkového váčku a alantois. Ze stvolu se později vyvine pupečník. V dalším vývoji plodového vejce se embryo vyklenuje do amniové dutiny, která se zvětšuje na úkor extraembryonálního coelomu. Později je extraembryonální coelom zcela obliterován a dojde ke spojení extraembryonálního mezenchymu kryjícího zevní stranu amnia s mezenchymem pokrývajícím vnitřní stranu choria. Chorion přestalo ve své mimoplacentární části tvořit syncytiotrofoblast a změnilo se v chorion laeve.

## **1.2 Amnion**

Amnion je průsvitná blána spojená řídkou vazivovou vrstvou s chorion laeve. Je bez inervace a neobsahuje žádné krevní ani lymfatické cévy. Amnion pokrývá také fetální plochu placenty a tvoří i obal pupečníku. Amniová blána má pět vrstev : nejbližší amniové dutině je vrstva kubického epitelu (vzniklého z ektodermu) s intracelulárními kanálky a četnými vakuolami, dále bazální membrána, kompaktní vrstva vzniklá z extraembryonálního mezodermu, vrstva fibroblastů a spongiózní vrstva mukoidní tkáně.

## **1.3 Chorion**

Mimoplacentární chorion neobsahuje žádné cévy ani nervy a sestává ze čtyř vrstev: vrstvy fibroblastů, retikulární vrstvy, bazální membrány a trofoblastu. Trofoblast je zevní vrstvou plodových blan, která je v kontaktu s deciduou. Trofoblastová vrstva je 2- 10 buněk silná a pokračuje přímo z trofoblastu placenty.

## **1.4 Decidua**

Decidua je nejzevnější vrstvou obalů plodového vejce. Je změněnou děložní sliznicí, a tedy mateřského původu. Decidua vystylající děložní dutinu se nazývá *decidua parietalis* . Část deciduy, která kryje povrch plodového vejce,

vyklenující se do děložní dutiny, je *decidua capsularis*. Počátkem druhého trimestru těhotenství, když plodové vejce vyplní celou děložní dutinu, dostává se decidua parietalis do kontaktu se ztenčenou decidua capsularis a obě vrstvy deciduy se spojují. Vrstva deciduy pod plodovým vejcem, v níž se vytváří placenta, se nazývá *decidua basalis*

## **2. Plodová voda**

### ***2.1 Fyziologie plodové vody***

Množství plodové vody se během těhotenství zvětšuje a dosahuje maxima kolem 38 týdnů. Poté se její množství zmenšuje a po 42 týdnech nalézáme pouze cca 300 ml. V první polovině těhotenství je plodová voda v poměru k velikosti plodu hodně a to plodu umožňuje volně se pohybovat a měnit polohu. V časných stádiích vývoje embrya je amniová tekutina tvořena primitivními buňkami obklopujícími amniový váček. Později je plodová voda transsudátem extracelulární tekutiny, který prostupuje kůži plodu a obal pupečníku. Určitá difuze nastává přes amnion i z mateřských tkání a placenty. Když se v druhém trimestru kůže plodu stává nepropustnou pro vodu, začíná plod přispívat k tvorbě plodové vody močí a sekretem z dýchacích cest. Nastává cirkulace plodové vody – plod ji polyká, vstřebává z trávicího ústrojí a vylučuje ledvinami. I nadále existuje určitý přenos vody přes amniovou blánu. Koncem těhotenství je celková výměna plodové vody přibližně 500 ml za 24 hodin. Plodová voda chrání plod před nárazy a tlakem zvenčí, rozpíná dělohu, napomáhá k jejímu normálnímu růstu a k formaci dolního děložního segmentu. Při porodu přispívá plodová voda dolního pólu vaku blan k šetrné dilataci porodních cest.

### ***2.2 Složení a vlastnosti plodové vody***

Plodová voda má heterogenní složení, obsahuje buňky, buněčný detritus a nerozpustné látky suspendované v tekutině s osmolaritou cca 275 osm/l. V plodové vodě jsou jednak epitelové buňky plodu amnia, jednak fibroblasty fetální kůže. Fibroblastů získaných amniocentézou, je možno použít pro

určení karyotypu plodu. Koncentrace urey, kreatininu a močové kyseliny v plodové vodě stoupají s postupujícím těhotenstvím a odrážejí vyvíjející se funkci ledvin plodu. Aminové kyseliny jsou v plodové vodě ve stejné koncentraci jako v plazmě matky. Bílkoviny přibývají do 30. týdne těhotenství, pak jich opět ubývá. Albumin a globuliny jsou v plodové vodě v poměru 6:4, alfa-fetoprotein se nachází v plodové vodě v časném těhotenství v koncentracích desetkrát nižších než v krvi plodu. Zvýšená hladina alfa-fetoproteinu v plodové vodě svědčí o defektu neurální trubice, abnormálně nízká hladina se pak může vyskytovat při morbus Down. Lipidy v plodové vodě přibývají během těhotenství a u donošeného plodu je jejich koncentrace 400 mg/l. Z poloviny jsou lipidy tvořeny volnými mastnými kyselinami. Lecitin, vylučovaný plícemi plodu, se nachází v plodové vodě v malém množství, jeho analýzy je možno použít pro posouzení zralosti plic plodu. Uhlovodíky jsou v plodové vodě v koncentracích odpovídajících polovině koncentrací v mateřské plazmě a elektrolyty ve stejných koncentracích jako v mateřské extracelulární tekutině. Natrium a chloridy nacházíme tedy v poměrně vysoké koncentraci, kalium, kalcium, fosfor a magnezium naopak v nízké koncentraci, zvýšená je rovněž hladina tkáňového tromboplastinu. Amniová tekutina může být zbarvena pigmentem bilirubinu nebo mekonium. Bilirubin v plodové tekutině normálně ubývá s postupujícím těhotenstvím; výjimkou jsou případy fetální hemolýzy při izoimunizaci. Mekonium se může dostat do plodové vody při fetální hypoxii. Přítomnost mekonium v plodové vodě je však velmi nejistou známkou hypoxie, protože mekonium někdy uniká ze střev i u zcela zdravých plodů. Parciální napětí kyslíku plodové vody ( $p\text{CO}_2 = 2-15 \text{ mmHg}$ ) a je nižší a parciální napětí  $\text{CO}_2$  ( $p\text{CO}_2 = 55-60 \text{ mmHg}$ ) vyšší než odpovídající hodnoty arteriální krve matky. Ph plodové vody je lehce acidotické (pH méně než 7), čehož lze využít při diagnostice předčasného odtoku plodové vody. Plodová voda má určitý antibakteriální efekt, pravděpodobně díky vlivu nízkého pH a působení enzymů obsažených v plodové vodě.(1)

Tab. 2 Fyziologické množství plodové vody (1)

<i>Týdny gravidity</i>	<i>Množství plodové vody (v ml)</i>
8	10
12	50
16	150
38	900- 1000
40	800- 900
více než 42	300

### **3. Předčasný odtok plodové vody**

**Předčasný odtok plodové vody ( flucus praematurus)** neboli- premature rupture of membranes (PROM) je definován jako amniorrhexe před počátkem těhotenství. Odtok plodové vody, který se objeví před 37. týdnem těhotenství , se označuje jako pPROM – preterm premature rupture of membranes. Ačkoli v PROM v termínu je důsledkem normálního fyziologického procesu progresivního oslabování vaku blan, pPROM může být důsledkem širokého seskupení patologických mechanismů působících jednotlivě nebo ve shodě. Management může být určován přítomností zřetelné intrauterinní infekce, pokročilého porodu nebo fetálního ohrožení. Pro pečlivé stanovení gestačního stáří a zjištění rizika pro matku, plod a novorozence je esenciální zhodnocení, poradenství a péče o pacientky s předčasným odtokem plodové vody.

#### **3.1 Etiologie**

V termínu se mohou na předčasném odtoku plodové vody podílet fyziologické změny síly vaku blan, ke kterým dochází v důsledku změn obsahu kolagenu a apoptózy. Předpokládá se zvýšená aktivita matrixové metaloproteázy (MMP), která degraduje extracelulární matrix. Aktivitu MMP regulují přirozené inhibitory, tkáňové inhibitory proteázy (TIMP). Při zvýšení aktivity MMP se tedy zvýšeně odbourává extracelulární matrix. U žen s předčasným odtokem plodové vody byla prokázána zvýšená hladina MMP a snížená koncentrace

TIMP. Další fyziologickou příčinou předčasného odtoku plodové vody může být tah, který vzniká děložními kontrakcemi před počátkem porodu. Rizikové faktory pPROM jsou : intraamniální infekce, obzvláště u těhotenství nižšího gestačního stáří, dále pak faktory jako nízký socioekonomický status, krvácení ve druhém nebo třetím trimestru, nízký BMI a to méně než 19,8, nutriční deficity mědi a kyseliny askorbové, vrozené poruchy pojivové tkáně (Ehlers-Danlos syndrom), kouření matky, cervikální konizace nebo cerkláž, plicní onemocnění v těhotenství, nadměrná distenze dělohy, vícečetná těhotenství a amniocentéza.

Ženy s předešlým předčasným porodem (hlavne kvůli PROM), s nižší cervikální délkou (méně než 25 mm) v druhém trimestru a ženy s předčasným porodem nebo symptomatickými kontrakcemi v nynějším těhotenství mají zvýšené riziko PROM. Ačkoliv může kterýkoli ze spomínaných rizikových faktorů působit jednotlivě nebo ve shodě s ostatními vézt k PROM, v mnoha případech se PROM objevuje bez rizikových faktorů.

Je pořád obtížné stanovit efektivní léčebné strategie prevence PROM. Poslední studie předpokládají snížení rizika opakovaného spontánního předčasného narození následkem předčasného porodu nebo PROM s preventivní progesteronovou terapií.

Základem péče ale nadále zůstává terapie potom, co se objeví PROM. (2)

### **3.1.1 Socioekonomický status a nutriční deficit jako rizikové faktory předčasného odtoku plodové vody**

Tematice socioekonomického statusu a nutričního deficitu jako rizikových faktorů PROM se věnovala studie případ- kontrola, v řadě kanadských fakultních nemocnic, v roce 2002. Cílem této studie bylo zjistit asociaci mezi spomenutými rizikovými faktory a pPROM.

Ženy s pPROM byli porovnány se zdravými těhotnými ženami a spárovány na základě gestačního stáří a vitaminové suplementace. Měření zahrnovali homocystein na lačno, folát obsažený v erytrocytech, albumin, kreatinin a kompletní krevní obraz. Dietetický příjem byl určen pomocí dotazníku frekvence jídla. Byli zaznamenány socioekonomické a demografické faktory.

Nebyl zjištěn rozdíl mezi hodnotami homocysteinu na lačno, folátu, albuminu, vitamínu B12 a dietetickým příjmem mezi pacientkami a kontrolami. Hodnota hemoglobinu u žen s pPROM byla nižší v porovnání s kontrolami. pPROM se objevil častěji u žen z rodin s nižším socioekonomickým statusem (celkový rodinný příjem nepřesahoval měsíčně 25.000 CAD). Nebyla zjištěna spojitost s nutričním příjmem. Nižší hodnota hemoglobinu může být markerem subklinické infekce.

#### 3.1.1.1 Vitaminy a pPROM

Pevnost kolagenu je udržována prostřednictvím jeho sítí, které jsou tvořeny řadou reakcí sprostředkovanými lysyl oxidázou. Lysyl-oxidáza je železo-dependentní enzym. U žen s pPROM byli zjištěny nižší hodnoty železa jako u žen s předčasným porodem. Vitamin C je kofaktorem hydroxylace prolínu a je esenciální pro tvorbu trojzávitnicové struktury kolagenu. 2 studie poukázali na spojitost mezi nízkými hodnotami vitamínu C a pPROM.

Vysoké hodnoty homocysteinu jsou také spojovány s abnormalitami v zesílení kolagenu. Hyperhomocysteinemie se může objevit u geneticky podmíněného nebo získaného nutričního deficitu. Nejčastější příčiny mírné hyperhomocysteinemie jsou výsledkem mutace termolabilní metylenetetrahydrofolát reduktázy, deficitu vitamínu B12 a folátu. Vitamin B12 a folát jsou důležitými kofaktory v metabolismu homocysteinu. Mutace termolabilní metylenetetrahydrofolát reduktázy u homozygotů vedou ke snížení její aktivity, které vede k mírnému zvýšení homocysteinu, i když je přísun folátu potravou nízký.

#### 3.1.1.2 Nutriční a socioekonomický status a pPROM

Neexistují studie, které by přibližovali asociaci mezi pPROM a nízkým nutričním statutem využívajíc biochemické markery a přísun mikronutrientů v potravě. Studie ke zhodnocení nutričního stavu porovnávali hmotnost před těhotenstvím a přírůstek hmotnosti v průběhu těhotenství. Studie, které zjistili asociaci mezi nízkým socioekonomickým statutem a pPROM předpokládají, že nízký socioekonomický status odráží nízký nutriční status těchto pacientek.

Hlavním cílem této studie případ-kontrola bylo zhodnotit, jestli pacientky s pPROM mají vyšší sérové hodnoty homocysteinu v porovnání s pacientkami s fyziologickým těhotenstvím. Předpokládalo se, že tyto vyšší hodnoty homocysteinu budou odrážet nutriční deficit sérového folátu a vitamínu B12. Sekundárním cílem bylo zhodnotit, jestli měli pacientky s předtermínovým PROM i další nutriční deficity s ohledem na kalorický příjem, příjem tuků a proteinů a na příjem vitamínů. Socioekonomický status určen vzděláním a rodinným příjmem byl zhodnocen jako kofaktor pPROM. (6)

### ***3.2 Patofyziologie***

Po odtoku plodové vody dochází ke kontaktu naléhající části plodu a oblasti vnitřní branky. To vede ke zvýšení sekrece endogenních prostaglandinů a aktivací Frankenhauserova ganglia k vyvolání Fergusonova reflexu, který vede ke zvýšené sekreci oxytocinu z hypofýzy, tím se mohou začít děložní kontrakce. (3)

### ***3.3 Předčasný odtok plodové vody v termínu***

Předčasný odtok plodové vody komplikuje přibližně 8 % těhotenství a všeobecně je následován okamžitým začátkem spontánního porodu. Ve velkých randomizovaných studiích porodila polovina pacientek s PROM (s adekvátní péčí) během 5 hodin a 95 % během 28 hodin po amniorhexi.(2)

### ***3.4 Odtok plodové vody po amniocentéze***

Když se objeví únik plodové vody po amniocenteze, výsledek je lepší než po spontánním pPROM.

Předčasný odtok plodové vody komplikuje amniocentezu u 1- 2 % pacientek. Většinou dochází ke „znovuslepení“ neboli „resealingu“ plodových obalů. Pozitivní zkušenosti se objevují v souvislosti s použitím fibrinového lepidla.

Fibrinové lepidlo napodobňuje poslední krok koagulační kaskády. Obsahuje fibrinogen, trombin, f. XIII, které po vzájemném kontaktu, při tělesné teplotě vytvoří fibrinovou sraženinu. Dále obsahuje chlorid vápenatý k aktivaci f. XIII a aprotinin, který inhibuje fibrinolytickou aktivitu a tím prodlužuje životnost koagula. Po aplikaci do cervixu lze očekávat od fibrinové sraženiny především dva účinky:

Sraženina funguje jako mechanická bariéra proti ascendentní infekci a zároveň podstatně mění podmínky pro vývoj plodu. Perinatální a následný postnatální vývoj nepotvrzují žádné negativní následky pro plod.

Po použití fibrinového lepidla po spontánním odtoku plodové vody mezi 18.- 24. týdnem těhotenství bylo u 12- ti členné skupiny pacientek dosaženo přežití plodů až u 53, 8 %. Ve 14- ti členné skupině pacientek s pPROM mezi 15.- 24. týdnem bylo dosaženo přežití plodů u 64,3 %. (2) (4)

### ***3.5 Předčasný odtok plodové vody před termínem – pPROM***

Bez podpůrné léčby je důsledkem pPROM porod do 1 týdnu u většiny pacientek. Čím dříve se v těhotenství PROM objeví, tím delší je doba latence. S očekávaným managementem , u 2,8- 13 % žen se může předpokládat zastavení vytékání a možné obnovení normálního objemu amniotické tekutiny.

Incidence infekce u ruptury vaku blan vzrůstá s klesajícím gestačním stářím a vzrůstá u digitálního vaginálního vyšetření. Nesprávná poloha plodu se zvyšuje s pPROM. Abrupce placenty postihuje 4- 12 % těhotenství s pPROM.



Nejvýznamnějším rizikem po pPROM pro plod jsou komplikace spojené s nezralostí. V jakémkoliv gestačním stádiu se jako nejčastější komplikace předčasného porodu udává respirační distres. Jiné závažné formy morbidit, zahrnující neonatální infekci, intraventrikulární hemoragii a nekrotizující enterokolitidu jsou rovněž spojeny s nezralostí, ale méně časté s přibližujícím se termínem porodu. pPROM a expozice intrauterinnímu zánětu jsou asociovány se zvýšeným rizikem poškození nervového vývoje. Infekce, poruchy pupečníku a jiné faktory přispívají k 1- 2 % riziku prenatálního fetálního úmrtí po pPROM. (2)

### ***3.6 Previabilní předčasný odtok plodové vody***

Míra fetálního přežití následující po pPROM ve 24.- 26. týdnu gestace se udává 57 %. Menší počet pacientek s previablem PROM budou mít prodlouženou dobu latence. V zhodnocení 12 studií se u pacientek s předčasným odtokem plodové vody ve druhém trimestru pohybovala doba latence od 10,6 do 21,5 dní, 57 % pacientek porodilo během 1 týdne a 22 % zůstalo těhotných 1 měsíc nebo déle. Incidence prtvě narozených plodů následujících po předčasném odtoku plodové vody ve 16.- 28. týdnu gestace se pohybuje od 3,8- 22 % v porovnání s 0- 2 % ve 30.- 36. týdnu. Tato zvýšená míra úmrtí může být vysvětlena zvýšenou vnímavostí pupečníku ke kompresi nebo plodu k hypoxii a intrauterinní infekci.

Za významné maternální komplikace objevující se po druhém trimestru a previablem předčasném odtoku plodové vody se udávají intraamniotická infekce, endometritis, abrupce placenty, zadržaná placenta a poporodní hemoragie. Maternální sepse je vzácná, ale závažná komplikace udávaná přibližně u 1 % případů. Vyhlídky na přežití u pPROM závisí na gestačním stádiu, přítomnosti infekce, délce latence a na dalších komplikacích u matky a

plodu. Z rozmanitosti podmínek spojených s fetální plicní kompresí nebo oligohydramnia nebo obou může vyplynout plicní hypoplazie.

Letální plicní hypoplazie se vzácně objevuje s rupturou vaku blan po 24. týdnu gestace, pravděpodobně protože se ještě neobjevuje alveolární růst adekvátně podporující postnatální vývoj. Ruptura vaku blan v časném druhém trimestru, závažné oligohydramnion a trvání ruptury vaku blan déle než 14 dní jsou primární determinanty rizika plicní hypoplazie. Prodloužené oligohydramnion je též asociováno s nitroděložními malformacemi, zahrnujícími abnormální tvář (např. nízko položené uši, epikantální rýhy), končetinové kontraktury a další poziční abnormality. (2)

### **3.6.1 Detekce odtoku plodové vody**

Detekce odtoku plodové vody má zásadní význam pro další postup, kdy opožděná diagnostika může znamenat promarněnou příležitost pro vhodnou intervenci. Ve většině případů nečiní diagnostika větších obtíží, v malém procentu ale není možné stanovit klinicky jasnou diagnózu. Při subjektivním podezření těhotné ženy na odtok plodové vody může diferenciatně diagnosticky připadat v úvahu excesivní vaginální fluor, únik moči, sperma, či krvácení. (3)

#### 3.6.1.1 Diagnostické metody předčasného odtoku plodové vody

Diagnostické metody, které máme k dispozici, mají různou specifitu a senzitivitu, některé z nich jsou citlivé na vlivy interferujících látek :

*Klinické vyšetření* : jednoduchá metoda pomocí vizualizace plodové vody v zadní klenbě, či odtoku z cervikálního kanálu.

*Zkouška Temesváryho činidlem* : tato zkouška je založená na změně kyselého pH pochvy na zásadité při odtoku plodové vody, takže dochází k barevné reakci

bromtymolu v zásaditém prostředí (při odtoku malého množství plodové vody je výhodné zavést tampon do zadní klenby a s časovým odstupem zkoušku zopakovat). Falešně pozitivní výsledek můžeme získat v přítomnosti krve, spermatu, alkalických antiseptik i bakteriální vaginózy, falešně negativní výsledek při anhydramniu.

*Stanovení pH pomocí indikačního papírku* : pH pochvy se pohybuje v rozmezí 4,5 až 6 pH plodové vody mezi 7,1- 7, 3. Metoda se běžně nepoužívá, je zatížena nízkou specificitou.

*UZ vyšetření* : jde o metodu orientační, kdy při oligo- či anhydramniu (při vyloučení malformace fetálních močových cest a/nebo IUGR) je její výpovědní hodnota vyšší.

*Diagnostika pomocí inlab proužku* : vysoce citlivá a specifická metoda. Jde o proužkový imunochromatický (kvalitativní) test k detekci plodové vody ve vaginální sekreci. Přítomnost plodové vody se určuje stanovením insulin like growth factor binding protein – 1 (IGFBP-1), jehož

koncentrace v plodové vodě je 100- 1000 krát vyšší než v séru matky. Za normálních okolností IGFBP-1 není ve vagíně přítomen. Po ruptuře plodových obalů se plodová voda s vysokou koncentrací IGFBP-1 mísí s vaginální sekrecí. Detekční limit je 25 mikrog/l, tato koncentrace poskytuje za 5 minut slabě pozitivní výsledek. Koncentrace IGFBP-1 v extrahovaném vzorku vyšší než 50 mikrog /l poskytuje silně pozitivní výsledek.

Některé z dalších testů byly opuštěny, ať pro časovou náročnost, či nízkou senzitivitu – Kittrichův test pomocí nilské modři, krystalizační (arborizační fenomén) test na sklíčku, průkaz lanuga v nativním nátěru. (3)

### 3.6.1.2 Aktivita slinné proteinázy jako potencionálního biomarkeru pPROM

Cílem této studie z roku 2006 bylo navrhnout metodu na identifikaci pacientek s rizikem pPROM, využívající jednoduchý vzorek aktivity slinné proteinázy.

Vzorky slin byli odebrány 5 skupinám žen s použitím Salivette:

#### 1. Netěhotná kontrolní skupina

2. Pacientky v druhém trimestru gravidity
3. V průběhu aktivního porodu v termínu
4. U pacientek s pPROM před předčasným porodem
5. U pacientek po porodu, během prvních 3 hodin po porodu v termínu

Celková proteolytická aktivita ve vzorcích slin byla měřena fluorometrií za použití generického substrátu DQ- gelatinu, za přítomnosti specifických inhibitorů, které by selektivně detekovali aktivitu matrixové metaloproteinázy. Koncentrace různých matrixových metaloproteináz v slinných vzorcích byli rovněž měřeny pomocí perličkové zkoušky s použitím Luminexového základu.

Všechny vzorky slin vykazovali detekovatelnou aktivitu matrixové metaloproteinázy. Aktivita slinné matrixové metaloproteinázy byla nízká u 1. skupiny a zvyšovala se ve vzorcích odebraných ve 2. a ve 3. skupině. Vzorky u pacientek s pPROM před předčasným porodem měli nejvyšší aktivitu, sledovány hodnotami aktivity ve skupině 5. Aktivita matrixové metaloproteinázy byla vyšší ve vzorcích pacientek s pPROM před předčasným porodem v porovnání se všemi ostatními stadii těhotenství. Mnohočetná analýza matrixové metaloproteinázy ukázala významné zvýšení celkové koncentrace matrixové metaloproteinázy-9 ve vzorcích ze 4. skupiny v porovnání s jakoukoli další skupinou. Taktéž byla aktivita matrixové metaloproteinázy-9 významně zvýšená ve skupině 4. v porovnání s ostatními.

Tento jednoduchý test umožňuje monitorovat aktivitu proteolytického enzymu v slinách v průběhu těhotenství. Pokračující studie se usilují o bližší vymezení aktivity slinné proteinázy u pacientek s nejvyšším rizikem pPROM před předčasným porodem a zhodnocení jejího potenciálu jako prediktivního testu pro pPROM před předčasným porodem. (5)

### **3.6.2 Postup při prokázáném odtoku plodové vody**

Při průkazu odtoku plodové vody je nezbytná hospitalizace a:

- mikrobiologické vyšetření s odebráním kultivace z hrdla a pochvy (aerobní, anaerobní),

- laboratorní stanovení markerů infekce (leukocyty, CRP, event. cytokiny- IL – 6),
- ke klinickým známkám infekce patří zvýšení teploty nad 38 C, tachykardie matky, tachykardie plodu (dif.dg. Nezralost), nereaktivní kardiokogram (dif.dg. extrémní nezralost- do 28. týdne těhotenství), vzácně pak palpační bolestivost dělohy,
- vyloučení distresu plodu pro nebezpečí komprese pupečníku (kardiokografie)
- ultrazvukové vyšetření, při němž určujeme polohu plodu, biometrii, množství plodové vody a event. flowmetrické vyšetření, stanovujeme- li biofyzikální profil, pak hodnota 6 bodů a méně koreluje s intraovulární infekcí,
- vaginální vyšetření omezit na nejmenší možnou míru pro snížení rizika infekce. (3)

### **3.6.3 Rozhodnutí o dalším vedení porodu**

Při rozhodování o dalším vedení porodu je nutno zohlednit gestační stáří , polohu plodu, jeho stav a stav matky. Jsou- li přítomny známky infekce či je přítomna kolonizace pochvy streptokoky skupiny B (GBS) porod ihned provokujeme, při kontraindikaci k vaginálnímu vedení porodu ukončujeme těhotenství elektivním císařským řezem (při aplikaci antibiotik v obou případech). (3)

### **3.6.4 Doporučené postupy při předčasném odtoku plodové vody dle The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007**

Nastane- li předčasný odtok plodové vody u těhotenství gestačního stáří 37 týdnů a více a nejsou-li přítomny známky infekce či distresu plodu, infekce matky nebo pozitivní kultivace streptokoků skupiny B, provokujeme porod do 24 hodin po odtoku plodové vody. Aplikujeme antibiotika po 12 hodinách po odtoku.

Při předčasném odtoku plodové vody v 32. až 36. týdnu těhotenství transferujeme in utero do perinatologického centra do 34. týdne těhotenství.

Nejsou- li přítomny známky infekce či distresu plodu, infekce matky nebo pozitivní kultivace streptokoků skupiny B, provokujeme porod u 32. až 34.

gestačního týdne za 48 hodin , u 35. až 36. týdne těhotenství za 24 hodin.

Preventivní tokolýzu aplikujeme do 34. týdne po dobu maturace plic.

Kortikosteroidy podáváme do 34. týdne těhotenství.

Profylakticky podáváme antibiotika.

Při předčasném odtoku plodové vody v 28. až 31. týdnu těhotenství transferujeme in utero do perinatologického centra a nejsou- li přítomny známky infekce či distresu plodu, infekce matky nebo pozitivní kultivace streptokoků skupiny B, provokujeme porod za 72 hodin po odtoku plodové vody, tj. 24 hodin po ukončení indukce plicní zralosti. Aplikujeme preventivní tokolýzu, podáváme kortikosteroidy a profylakticky antibiotika.

Při předčasném odtoku plodové vody před 24. týdnem těhotenství transferujeme in utero do perinatologického centra a nejsou- li přítomny známky infekce či distresu plodu, infekce matky nebo pozitivní kultivace streptokoků skupiny B, volíme expektační postoj, vždy individuální postup po konzultaci s pediatry. Aplikujeme preventivní tokolýzu, podáváme kortikosteroidy a profylakticky antibiotika. Je možné zvážit amnioinfuzi.

Tab. 3 Chronologický přehled managementu předčasného odtoku plodové vody (2)

<b>Gestační stáří</b>	<b>Management</b>
V termínu (37. týden a víc)	- indukce porodu - doporučená profylaxe infekce streptokokem skupiny B
Těsně před termínem (34.- 36. ukončený týden)	- stejný postup jako v termínu
Předčasně (32.- 33. ukončený týden)	- očekávaný management, když je průkazná plicní zralost plodu - doporučená profylaxe infekce streptokokem skupiny B - kortikosteroidy- neexistuje společný konsenzus, ale doporučován experty - antibiotika doporučeny k prodloužení latence v případě, že nejsou

	kontraindikace
Předčasně (24.- 31. ukončený týden)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- očekávaný management</li> <li>- doporučená profylaxe infekce streptokokem skupiny B</li> <li>- doporučena jedna dávka kortikosteroidů</li> <li>- tokolýza- není společný konsenzus</li> <li>- antibiotika doporučeny k prodloužení latence v případě, že neexistují kontraindikace</li> </ul>
Méně než 24 týdnů*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- porada s pacientkou</li> <li>- očekávaný management nebo indukce porodu</li> <li>- profylaxe infekce streptokokem skupiny B není doporučena</li> <li>- kortikosteroidy nejsou doporučeny</li> <li>- antibiotika- nekompletní data u použití u prodloužení latence</li> </ul>

\*Kombinace porodní hmotnosti, gestačního stáří a pohlaví poskytují nejlepší odhad šancí na přežití a měli by být zvažovány v individuálních případech

#### 3.6.4.1 Předčasný odtok plodové vody a cerkláž

Retrospektivní studie udávají, že odstranění cerkláže po PROM je spojeno s podobnými výsledky pro těhotenství jako ty s PROM, ale bez cerkláže. Provádíme extrakci stehu, který odešleme na kultivaci. Další postup volíme podle gestačního stáří a polohy plodu.

Rizika a výhody krátkodobé cerkláže během ukončování antenatální kortikosteroidní terapie zvyšující maturaci plodu, ještě nebyli zhodnoceny.(2) (3)

#### 3.6.4.2 Předčasný odtok plodové vody a tokolýza

Profylaktické (preventivní) podání tokolytika prodlužuje latentní období, terapeuticky aplikujeme tokolýzu při děložní činnosti. Oba způsoby umožňují

antenatální podání antibiotik a kortikosteroidů. Tokolytika podáváme do 34. týdne těhotenství.

Retrospektivní studie porovnali použití agresivní tokolýzy s limitovanou tokolýzou potřebnou jenom během prvních 48 hodin. Agresivní tokolýza se neukázala jako významně prodloužující období latence před porodem.

Nedávná retrospektivní studie porovнала prodloužené použití tokolýzy na více než 48 hodin s antibiotiky a kortikosteroidy s těhotenstvími stejného gestačního stáří bez předčasného odtoku plodové vody. Vyšetřující usoudili, že chorioamnionitida a období latence delší než 1 týden, dosažené prodlouženým použitím tokolýzy, snižuje výhody prodloužení těhotenství a snižuje předvýboj novorozenecké morbidity. (2) (3)

#### 3.6.4.3 Předčasný odtok plodové vody a antibiotika

Antibiotika aplikujeme jako profylaxi prepartální a intrapartální infekce. Je prokázáno snížení frekvence chorioamnionitidy, neonatálních sepsí, adnatálních pneumónií, intraventrikulárního krvácení, postpartálních endomyometritid. Antibiotika podáváme podle některého z doporučených schémat:

- ampicilin 1g v infuzi po 6 hodinách,
- cefuroxim 1,5 g v infuzi a dále 750 mg i. m. po 8 hodinách,
- amoxicilin s kyselinou klavulanovou 1,2 g v infuzi po 8 hodinách,
- ampicilin 1 g v infuzi po 6 hodinách + erytromycin (efekt na *Mycoplasma hominis*) 15 až 20 mg/kg/den rozděleně ve 4 dílčích dávkách po 6 hodinách,
- při profylaxi GBS je doporučen PNCG v úvodní dávce 5 mU i.v. a dále 2,5 mU po 4 hodinách do porodu.

Při diagnostikované infekci aplikujeme antibiotika podle citlivosti, při závažnějších infekcích- nemáme-li k dispozici kultivační vyšetření s citlivostí, aplikujeme trojkombinaci antibiotik v infuzích a ukončujeme neprodleně těhotenství : ampicilin 1 g po 6 hodinách, clindamycin 300- 600 mg po 8 hodinách a ornidazol (metronidazol) 500 mg po 12 hodinách. (2) (3)



#### 3.6.4.4 Předčasný odtok plodové vody a kortikosteroidy

Kortikosteroidy aplikujeme jen při negativních infekčních markerech. Po jejich podání je prokázána snížená incidence RDS, intraventrikulárního krvácení, nekrotizující enterokolitidy a neonatálních úmrtí. Podáváme je do 34. týdne gravidity, obvykle jednu, maximálně dvě kúry, vždy jen glukokortikoidy (betametazon- 14 mg, tj. 2 amp. i.m., po 24 hodinách, další 2 amp. i. m. event. opakovat za týden, či dexametazon- 8 mg, tj. 1 amp. i. m. po 12 hodinách, celkem 4 dávky, event. opakovat za týden). (2) (3)

#### 3.6.4.5 Předčasný odtok plodové vody a provokace porodu

K provokaci porodu užíváme prostaglandiny (při zohlednění kontraindikací). Při nezralém hrdle, tj. při cervix skóre (CS) 5 a méně, aplikujeme 3 mg vaginální tabletu Prostinu E2 (Diproston 3 mg) do zadní klenby, podání lze opakovat za 6 hodin.

Při CS větším než 5 zavedeme 1 tabletu Prostinu E2 (Diproston 0,5 mg) endocervikálně, nenastoupí-li děložní činnost, podání zopakujeme za 2 hodiny.

Dále provokaci přerušíme do druhého dne (jsou-li stále markery infekce negativní). U zralého hrdla můžeme provokovat porod infuzí s oxytocinem.(3)

#### 3.6.4.6 Předčasný odtok plodové vody a sectio caesarea resp. ukončení těhotenství

Při známkách infekce matky nebo infekce či distresu plodu je nutný radikální postup v kterékoliv fázi těhotenství. U extrémně nezralého plodu, resp. do 26. týdne těhotenství, volíme vždy individuální postup po konzultaci s neonatologem a po rozmluvě s těhotnou.

Elektivní (profylaktický, primární) císařský řez je indikován, pokud je plod v poloze koncem pánevním do hmotnosti 2500 g a u vícečetného těhotenství do 32. týdne, u starších těhotenství potom, nejsou-li plody v poloze podélně hlavičkou. Provedení císařského řezu v nízkém gestačním týdnu je mnohdy technicky náročné. Dolní děložní segment není rozvinut, volíme proto řez ve tvaru širokého U. (3)

#### 3.6.4.7 Transabdominální amnioinfuze u předčasného odtoku plodové vody

Cílem této randomizované kontrolované studie bylo zhodnotit úlohu transabdominální amnioinfuze v zlepšení perinálních výsledků těhotenství komplikovaných předtermínovým předčasným odtokem plodové vody (pPROM). Populace pacientek s jednopočetným těhotenstvím komplikovaným pPROM, mezi 24. + 0 a 32. + 6 týdnem gestace. Pacientky byly randomizovány 24 hodin po přijetí do referenční nemocnice na ty, u kterých byl vykonán očekávaný management s transabdominální amnioinfuzí a ty s očekávaným managementem bez amnioinfuze. V průběhu studie byli sledovány efekty transabdominální amnioinfuze na interval pPROM-porod a perinální výsledky. Ze 65 pacientek s pPROM 34 vyhovělo kritériím zahrnutí do studie. 17 pacientek bylo přidělených do skupiny s amnioinfuzí a dalších 17 do skupiny bez amnioinfuze. V porovnání s kontrolní skupinou (medián: 8 dní; v rozmezí: 3-14), interval pPROM-porod byla signifikantně delší u pacientek, které podstoupili amnioinfuzi (medián: 21 days; v rozmezí: 15-29). Pacientky s amnioinfuzí by s největší pravděpodobností porodily v

průběhu 7 dnů od pPROM nebo v průběhu 2 týdnů. Ve skupině s amnioinfuzí bylo neonatální přežití signifikantně vyšší v každém gestačním stádiu s redukcí plicní hypoplazie. V porovnání se standardním očekávaným managementem léčba transabdominální amnioinfuzí po pPROM vedla k signifikantnímu prodloužení těhotenství a lepšími výsledky pro plod. (7)

## Závěr

Předčasný odtok plodové vody je před termínem řádného porodu jevem ohrožujícím další průběh těhotenství, život matky, ale v největší míře právě život plodu. Častou je právě otázka, jaký dopad má předčasný odtok plodové vody na život plodu v případě hned následujícího porodu a jaké je potenciaální riziko a benefit očekávaného managementu tohoto stavu. V daném případě by měl být další postup založen na realistickém zhodnocení výsledků pro plod, zahrnující dostupnou monitoraci a možnosti intenzivní péče.

V oblasti managementu předčasného odtoku plodové vody existují různá doporučení a závěry, které byli rozděleny do třech úrovní, podle míry doložení vědeckými důkazy.

### Úroveň A :

- u pacientek s PROM v termínu by měl být indukován porod v čase jeho objevení, všeobecně aplikací infuze oxytocinu, aby se redukovalo riziko chorioamnionitid
- pacientky s PROM před 32. týdnem gestace by měli být adekvátně sledovány až do 33. ukončeného gestačního týdne, pokud neexistuje žádná kontraindikace u matky ani u plodu

- 48-hodinové intravenózní podávání ampicilinu a erytromycinu, následováno 5- denním podáváním amoxicilinu a erytromycinu se doporučuje jako součást očekávaného managementu u PROM před termínem porodu k prodloužení těhotenství a redukcí infekční a na gestačním stáří závislé novorozenecké morbidity
- Všechny pacientky s předčasným odtokem plodové vody a životaschopným plodem, vrátaně těch, které jsou přenašečkami streptokoka skupiny B a těch, u kterých může být termín porodu stanoven, by měli dostat během porodu chemoprophylaxi, aby se předešlo vertikálnímu přenosu streptokoka skupiny B bez odhadu na předešlou léčbu.

- Jednorázové antenatální podání kortikosteroidů je stanoveno u pacientek s předčasným odtokem plodové vody před 32. týdnem těhotenství , aby se redukovalo riziko RDS, perinatální mortality a dalších morbidit.

Úroveň B: omezené a rozporuplné vědecké důkazy :

- porod je doporučen, případě, že se předčasný odtok plodové vody objeví v nebo po 34. týdnu těhotenství
- O indukci porodu při předčasném odtoku plodové vody v 32.- 33. dokončeném týdnu těhotenství se uvažuje, když je prokázána plicní zralost plodu.
- U pacientek s předčasným odtokem plodové vody by jsme se měli vyhýbat digitálnímu cervikálnímu vyšetření, jestliže již probíhá porod nebo porod hrozí.

Úroveň C: zejména na základě konsenzu a názorů odborníků

- neexistuje specifické doporučení pro nebo proti nasazení tokolytické léčby
- účinnost použití kortikosteroidů ve 32.- 33. ukončeném týdnu je nejasně podložena dostupnými faktami, ale léčba může být výhodná
- U pacientek s pPROM a životaschopným plodem ještě nebyla stanovena bezpečnost očekávaného managementu v domácí péči

## Souhrn

V úvodní kapitole své diplomové práce jsem se věnovala vývoji plodových obalů: amnia, choria a decidui a dále fyziologii, složení a vlastnostem plodové vody. Zároveň jsem tyto kapitoly doplnila o přehlednou tabulku, kde jsem uvedla počet týdnů těhotenství a jemu odpovídající množství plodové vody.

Hlavnou část práce jsem věnovala popisu předčasného odtoku plodové vody, jeho etiologii, rizikovým faktorům, a to obzvlášť socioekonomickému statusu, nutričnímu deficitu, dále pak roli vitamínů u předčasného odtoku plodové vody. Neméně důležitou kapitolou je popis patofyziologie a klasifikace předčasného odtoku plodové vody na PROM v termínu, po amniocentéze, před termínem a previabilní. Zmínila jsem se o možnostech detekce, diagnostických metodách a vhodnosti jejich použití. Připojila jsem kapitolu a aktivitu slinné proteinázy jako potencionálního markru u PROM.

V závěru práce jsem shrnula terapeutické postupy po předčasném odtoku plodové vody, jak jsou používány v ČR a jak je doporučuje American College of Obstetricians and Gynecologists pro rok 2007. Možnosti terapie PROM jako je cerkláž, tokolýza, antibiotická léčba, léčba kortikosteroidy, provokace porodu, sectio caesarea, ukončení těhotenství a transabdominální amnioinfuze jsem rozdělila do jednotlivých podkapitol.

## Summary

In the introducing chapter of my thesis I followed the development of membranes : amnion, chorion and decidual membrane as well as the physiology, compound and characteristics of the amniotic fluid. Herewith I integrated this chapter with a synoptic table where I introduced the number of gestational weeks with corresponding amounts of amniotic fluid.

In the main chapter I introduced the premature rupture of membranes (PROM), its etiology, risk factors, particularly socioeconomical status, nutritional deficit, as well as the role of vitamins by PROM. No less important chapter is the one dedicated to pathophysiology and classification of PROM (PROM in term, after amniocentesis, preterm PROM- pPROM and previable PROM). I mentioned detection, diagnostic methods and eligibility of their usage. I added a chapter about the salivary proteinase activity as a potential marker by PROM.

At the close of my thesis I summarized the therapeutical procedures after PROM, how they are used in the Czech Republic and recommended by the American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007. I divided therapeutical options by PROM such as cerclage, tocolysis, antibiotic treatment, corticosteroid usage, provoked labour, sectio caesarea, pregnancy termination and transabdominal amnioinfusion into separate chapters.

## Seznam použité literatury

- (1)MARŠÁL, K. Vznik a vývoj těhotenství. In ČECH E. et al *Porodnictví*. Praha : Grada Publishing s.r.o., 1999, s 51- 52
- (3)MĚCHUROVÁ, A. Předčasný odtok plodové vody. In HÁJEK Z. et al *Rizikové a patologické těhotenství* Praha : Grada Publishing s.r.o., 2004, s 281
- 4)JANEK, L., KRIŽKO, M. FERIANIČ,V. HOLOMAŇ, K. ČIŽMÁR, B. Předčasný odtok plodové vody po amniocentéze v II. trimestri a úspěšné využití fibrinového lepidla- kazuistika. *Česká gynekologie*, 2002, roč. 67, č. 2, s. 71- 73
- (2)MERCER, D. et al. Premature Rupture of Membranes. *ACOG Practice Bulletin*, 2007, vol. 109, no. 4, p. 1007- 1014
- (5)MENON, R. et al. Salivary proteinase activity: A potential biomarker for preterm premature rupture of the membranes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2006, vol. 194, p. 1609- 1615
- FERGUSON, S. et al. Preterm Premature Rupture of Membranes: Nutritional and Socioeconomic Factors. *Obstetrics & Gynecology*, 2002, vol. 100, p. 1250- 1256
- (7)Tranquilli AL, Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Scagnoli C. Transabdominal Amnioinfusion in Preterm Premature Rupture of Membranes: A randomised controlled trial. [on-line]. Ancona : *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2005. [www.bjog.com](http://www.bjog.com), [www.medline.com](http://www.medline.com). PMID: 15924533 (Pubmed)



## **Seznam obrázků, tabulek a grafů**

<b>Tab. č. 1 Obaly plodového vejce</b>	<b>6</b>
<b>Tab č. 2 Fyziologické množství plodové vody</b>	<b>10</b>
<b>Tab č. 3 Chronologický přehled managementu předčasného odtoku plodové vody</b>	<b>21</b>