

ROČNÍK 22/2016

ČÍSLO 1

NEONATOLOGICKÉ LISTY



*Česká neonatologická společnost
Nemocnice Na Bulovce*

Registrační číslo MK ČR 7144

ISSN 1211-1600

PRO NÁROČNÝ START DO ŽIVOTA JE TŘEBA SPECIÁLNÍ VÝŽIVA



Složení produktů Nutrilon **pro předčasně narozené děti**
je přizpůsobeno jejich specifickým nárokům na výživu

Kojení je nejvhodnějším způsobem výživy kojenců. Kojenecká výživa by měla být používána na doporučení lékaře. Potravina pro zvláštní výživu - dietní potravina pro zvláštní lékařské účely. Způsob použití a další informace najdete na obalech a webových stránkách www.profuturaprogram.cz.
Infolinka: 800 110 000. Materiál pro odbornou veřejnost.

NEONATOLOGICKÉ LISTY

VEDOUcí REDAKTOR

prim. MUDr. Martin Čihař

Neonatologické oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha

REDAKČNÍ RADA

prim. MUDr. Lumír Kantor, PhD.

zástupce vedoucího redaktora

Novorozenecké oddělení,

Fakultní nemocnice Olomouc

doc. MUDr. Tomáš Binder, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika,

FN v Motole

prim. MUDr. Markéta Havlovicová

Ústav biologie a lékařské genetiky,

FN v Motole

doc. MUDr. Zdeněk Kokštein, CSc.

Novorozenecké oddělení s JIP,

Dětská klinika, FN Hradec Králové

MUDr. Jáchym Kučera

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

MUDr. Karel Liška

Neonatologické oddělení s JIRP,

VFN Praha

MUDr. Anna Mydlilová

NARLAC,

FTN Krč, Praha

prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

Pediatrická klinika,

FN v Motole, Praha

Mgr. Jaroslava Saxlová

Neonatologické oddělení,

Nemocnice Na Bulovce, Praha

prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

Klinika dětské chirurgie,

FN v Motole, Praha

prof. MUDr. Miloš Velemínský, CSc.

ZSF JČU, České Budějovice

doc. MUDr. Petr Zoban, CSc.

Novorozenecké oddělení s JIRP,

FN v Motole, Praha

ROČNÍK 22/2016

**ČESKÁ NEONATOLOGICKÁ SPOLEČNOST
NEMOCNICE NA BULOVCE**



Nemocnice Na Bulovce

OBSAH

SOUBORNÝ REFERÁT:

- 3 **Resuscitace a podpora poporodní adaptace novorozence – nová doporučení**
Liška K.
- 12 **Antibiotická léčba novorozeneckých bakteriálních infekcí**
Kolář M., Htoutou Sedláková M., Kantor L., Imwensi O. P.
- 16 **Dnešní pohled na vznik, vývoj a léčbu retinopatie nedonošených**
Odehnal M., Malec J., Malcová I.
- 20 **Neonatální tyreotoxikóza**
Dedková P., Čihař M., Klenková K., Al Taji
- 24 **Vulnerabilita diferenciačních procesů v maturujícím CNS – (molekulární interpretace)**
Mourek J.
- 28 **Autoinflamatorní onemocnění a monogenní vaskulitidy s možnými projevy v novorozeneckém věku**
Šedivá A.
- 34 **Biologické funkce oligosacharidů mateřského mléka**
Musilová Š., Rada V.

INFORMACE VÝBORU ČNeoS:

- 38 **Zápis jednání výboru ČNeoS ČLS JEP**
- 40 **Zápis jednání výboru ČNeoS ČLS**
- 42 **Volby do výboru**

POKYNY PRO AUTORY

44

© ČNeoS, Praha 2016

Neonatologické listy jsou časopisem České neonatologické společnosti vydávaným ve spolupráci s Nemocnicí Na Bulovce a vycházejí dvakrát ročně.

Jsou registrovány pod registračním číslem MK ČR 7144, ISSN 1211-1600

Časopis je distribuován členům České neonatologické společnosti, neonatologické sekci České asociace sester a staničním sestram vřech Novorozeneckých oddělení.

Žádná část časopisu nesmí být reprodukována a rozmnožována v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem za účelem dalšího rozšiřování bez písemného souhlasu redakce.

Časopis neprochází jazykovou úpravou v redakci.

Adresa redakce:

prim. MUDr. Martin Čihař, Neonatologické oddělení, Nemocnice Na Bulovce,
Budínova 2, 180 81 Praha 8

telefon a fax: 266 083 247, e-mail: cihamar@seznam.cz, www.novorozencibulovka.cz

Vytiskla Ottova tiskárna s. r. o., U Stavoservisu 1, Praha 10-Malešice

Resuscitace a podpora poporodní adaptace novorozence – nová doporučení

Liška K.

Neonatologické oddělení, Gynekologicko-porodnická klinika, VFN a 1. LF UK

ÚVOD

V článku je podán přehled resuscitace novorozence se zaměřením na hlavní změny za poslední 5-ti leté období. Vychází z nových doporučení ILCOR a Evropské rady pro resuscitaci publikovaných v roce 2015. Zohledněna jsou též doporučení Americké kardiologické asociace.

Klíčová slova: resuscitace, podpora poporodní adaptace, ventilace, kyslík, teplota.

Použité zkratky:

ILCOR – International Liaison Committee on Resuscitation

ERC – European Resuscitation Council

AHA – American Heart Association

UPV – umělá plicní ventilace

PPV – positive pressure ventilation (ventilace pozitivním přetlakem)

PEEP – positive end-expiratory pressure (pozitivní přetlak v dýchacích cestách na konci expirace)

CPAP – continuous positive airway pressure (kontinuální přetlak v dýchacích cestách)

RDS – respiratory distress syndrome (syndrom dechové tísně novorozence)

FRC – funkční reziduální kapacita

tt – týden těhotenství

AS – akce srdeční

HIE – hypoxicko ischemická encefalopatie

Souhrn hlavních změn v resuscitaci novorozence od roku 2010 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7):

• Podpora poporodní adaptace.

Již v samotném názvu ERC doporučení ("Resuscitation and support of transition of babies at birth") nalézáme v roce 2015 změnu. Snaha je rozlišovat resuscitaci a podporu poporodní adaptace novorozence. Jen málo novorozenců potřebuje po porodu resuscitaci s náhradou vitálních funkcí (jen málo novorozenců se rodí primárně těžce asfyktických). Většina novorozenců vyžaduje jen určitou podporu přechodu z intrauterinního do extrauterinního prostředí, nejčastěji podporu dýchání.

• Podvaz pupečnicku.

Pro donošené i nedonošené děti se doporučuje odložit podvaz pupečnicku alespoň 1 minutu po porodu. Toto doporučení se týká dobře se adaptujících neasfyktických novorozenců. Zatím nejsou dostatečné informace (důkazy), kdy podvázat pupečník u novorozenců, kteří vyžadují po porodu resuscitaci.

• Teplota

Velký důraz je kladen na kontrolu tělesné teploty v průběhu resuscitace a celé poporodní adaptace novorozence. U neasfyktických novorozenců udržujte po porodu teplotu v rozmezí 36,5 st C – 37,5 st. C. Existuje silná asociace mezi teplotou, mortalitou a morbiditou dětí.

• Udržování teploty u nedonošených novorozenců

Krytí plastickou fólií po porodu je nově doporučováno pro všechny nedonošené děti narozené před 32. týdnem těhotenství (tt).

Tabulka č. 1: Přehled změn v letech 2010 a 2015

ERC doporučení	2010	2015
Název	Resuscitation of babies et birth.	Resuscitation and support of transition of babies et birth. Rozlišovat: náhrada vitálních funkcí versus podpora poporodní adaptace.
Odložený podvaz pupečnicku (alespoň 1 min po porodu)	Doporučen pro donošené.	Doporučen pro donošené i nedonošené novorozence.
Teplota	Udržování normální teploty.	Důraz na udržování tělesné teploty 36,5-37,5 st C v průběhu celé resuscitace a stabilizace neasfyktických novorozenců
Teplota nedonošení – krytí plastickou fólií	Pod 28.tt	Pod 32.tt
Mekonium	Endotracheální odsátí u těžce deprimovaných novorozenců („floppy infants“) před zahájením ventilace.	Důraz kladen na rychlé zahájení ventilace . Endotracheální odsátí jen při známkách obstrukce dýchacích cest mekoniem.
Kyslík/vzduch	Donošení – zahájit ventilaci vzduchem. Nedonošení – neurčeno	Donošení – zahájit ventilaci vzduchem. Nedonošení pod 35.tt – zahájit ventilaci s FiO2 0,21 – 0,30.
Sledování akce srdeční	Auskultace, pulzní oxymetr	+ EKG (rychlé, přesné).
CPAP	Zvážit u spontánně dýchajících nedonošených novorozenců.	Zahájit u spontánně dýchajících nedonošených novorozenců s RDS (spíše než intubovat).
Zevní srdeční masáž (technika)	 Pomocí 2 palců, dolní třetina sternu	 Pomocí 2 palců přes sebe, dolní třetina sternu

V průběhu stabilizace nedonošených novorozenců slouží k udržení tělesné teploty 36,5–37,5 st. C soubor opatření: zvýšená teplota na porodním sále, krytí plastikovou fólií, vyhřevné lůžko, ohřáté a zvlhčené plyny.

• Hodnocení akce srdeční

U dětí vyžadujících resuscitaci se doporučuje hodnocení akce srdeční (AS) pomocí monitoru EKG. Je rychlejší a přesnější než auskultace či měření AS pulzním oxymetrem.

• Mekonium

Novorozence, kteří se rodí v přítomnosti mekoniem zkalené plodové vody, rutinně endotracheálně neodsáváme. U dětí, které se rodí apnoické, hypotonické nebo je spontánní ventilace nedostatečná, je kladen důraz na bezodkladné zahájení umělé plicní ventilace (UPV) maskou během 1. minuty života. Endotracheální odsávání je doporučováno jen při podezření na obstrukci dýchacích cest smolkou.

• Vzduch/kyslík

U donošených novorozenců zahajujeme ventilační podporu vzduchem, u nedonošených novorozenců se doporučuje iniciálně použít nízké koncentrace kyslíku v rozmezí FiO₂ 0,21–0,30. Pokud přes adekvátní ventilaci zůstává oxygenace nedostatečná (ideálně měření pulzním oxymetrem), zvážujeme podání vyšší koncentrace kyslíku.

• CPAP (kontinuální přetlak v dýchacích cestách)

U spontánně dýchajících nedonošených novorozenců s RDS se doporučuje jako úvodní ventilační podpora CPAP. Zahájit distenzní léčbu je lepší než děti primárně intubovat.

Beze změn zůstává:

- Poměr kompresí hrudníku : ventilaci 3:1.
- Podávání Adrenalinu 10–30 ug/kg **intravenózně**. Jen výjimečně (pokud se nepodaří zajistit žilní vstup) lze podat Adrenalin endotracheálně v dávce vyšší 50–100 ug/kg.
- Novorozenci nad 36. týden těhotenství se střední a těžkou hypoxicko-ischemickou encefalopatií jsou indikováni pro řízenou hypotermii. Hypotermii zahájí do 6-ti hodin po narození dítěte.

Nový algoritmus resuscitace novorozence podle doporučení ERC (obrázek 1)

SPECIFIKA RESUSCITACE NOVOROZENCŮ

Resuscitace novorozence po porodu se vyznačuje některými odlišnostmi starších dětí nebo dospělých (adaptace z nitroděložního prostředí).

Přechod z intrauterinního života charakterizuje řada fyziologických zvláštností: plíce plodu vyplněné tekutinou se s prvními dechy stávají vzdušnými, dochází k resorpci plicní tekutiny, klesá plicní cévní rezistence, dramaticky stoupá průtok krve plicemi, uzavírají se původně pravolevé zkraty přes foramen ovale a otevřenou tepennou dužej. Rozepjetí plic, ustavení funkční reziduální kapacity (FRC) a vzestup parciálního tlaku kyslíku v alveolech způsobí pokles plicní cévní rezistence s následným zvýšením průtoku plicemi. Tyto fyziologické změny ovlivňují též resuscitační postupy. Provzdušnění tekutinou vyplněných plic vyžaduje vyšší úvodní inspirační tlaky, než jaké jsou obvyklé u kojenčů. Důsledkem poruchy aerace plic jsou intrapulmonální pravolevé zkraty a hypoxémie. Opožděné vstřebávání plicní tekutiny může vést k tranzitorní tachypnoei novorozenců. Aspirace mekoniem zkalené plodové vody může způsobit obstrukci dýchacích cest, respirační insuficienci a plicní hypertenzi.

Specifické postupy vyžaduje stabilizace a resuscitace nedonošených novorozenců, zejména novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností pod 1500g. Nedonošené děti mají nezralé plíce, hůře se ventilují a plíce jsou snadno zranitelné při tlakově řízené ventilaci. Nezralé mozkové cévy jsou rizikem pro krvácení, tenká kůže a velký povrch těla představují riziko rychlé ztráty tepla a vzniku infekce. Častější bývá hypovolemický šok v důsledku malého objemu krve.

PŘÍPRAVA NA RESUSCITACI

Přibližně 5–10 % novorozenců vyžaduje intervenci na porodním sále, většina dětí jen podporu porodní adaptace, stimulaci nebo několik málo prodechů přes obličejovou masku.

Potřeba resuscitace donošených novorozenců s porodní hmotností nad 2500 g je relativně malá (kolem 1%), 8 dětí z 1000 vyžaduje ventilaci maskou, 2 děti z 1000 intubaci.

Speciální přípravu (personální i přístrojovou) vyžaduje stabilizace a resuscitace nedonošených novorozenců. V České republice v posledních letech stoupá počet nezralých novorozenců a pohybuje se v současné době kolem 8%.

Personální obsazení:

- u každého porodu přítomnost jedné osoby, která je schopna zahájit resuscitaci (PPV maskou)
- u každého porodu s vysokým rizikem přítomnost minimálně jedné osoby, která je kompletně vyškolená v resuscitaci novorozence (včetně intubace)
- po porodu těžce deprimovaného novorozence přítomnost 2–3 osob kompletně vyškolených v resuscitaci (1. osoba zajišťuje intubaci a ventilaci, 2. osoba monitoruje srdeční zvy ev. provádí zevní srdeční masáž, 3. osoba připravuje a podává léky)
- u vícečetných těhotenství přítomnost oddělených týmů.

VYBAVENÍ

Potřebné vybavení k resuscitaci novorozence musí být pravidelně kontrolováno a testováno.

RIZIKOVÉ FAKTORY

Existuje řada antepartálních a intrapartálních rizikových faktorů, které mohou zhoršit porodní adaptaci novorozence (tabulka 2). Elektivní císařské řezy před 39. tt jsou asociovány se zhoršením adaptace dýchání v tranzitorní fázi. Nejčastější příčinou závažné akutní porodní hypoxie jsou pupečnickové a placentární komplikace (komprese pupečnicku, uzal na pupečniku, odlučování placenty, krvácení). Ačkoliv je často možné podle rizikových faktorů predikovat poruchy porodní adaptace novorozenců, je třeba mít na paměti, že během každého porodu se mohou vyskytnout komplikace, které vyžadující intervenci a resuscitaci novorozence (a to i v případě, že celý průběh těhotenství byl fyziologický).

PLÁNOVANÉ PORODY DOMA

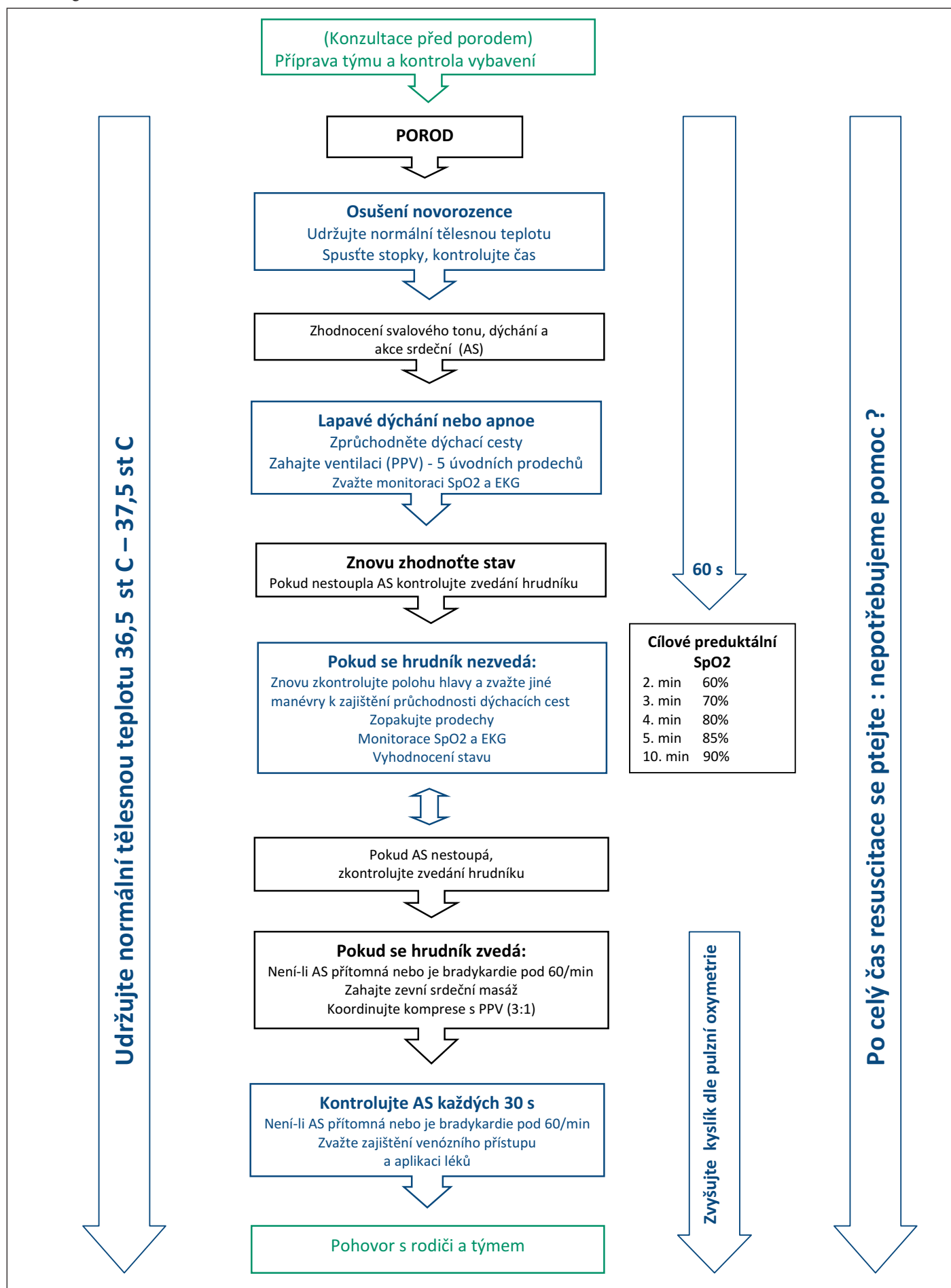
U každého porodu doma by měli být 2 zdravotníci, 1 plně vyškolen v resuscitaci novorozence včetně ventilace maskou a zevní srdeční masáže. Většina odborné veřejnosti v ČR plánované porody doma nedoporučuje. I při fyziologickém průběhu těhotenství se může narodit neočekávané dítě, které vyžaduje resuscitaci. Cca u 30 % novorozenců, kteří vyžadují resuscitaci, nenalezneme v průběhu těhotenství žádný rizikový faktor. Navíc rozsah resuscitace v domácím prostředí je vždy limitován. O všech rizicích porodu doma by měla být rodička plně informována.

ODLOŽENÝ PODVAZ PUPEČNÍKU (PLACENTÁRNÍ TRANFÚZE)

Odložený podvaz pupečnicku alespoň 1 minutu (2–3 minuty) po porodu je doporučován pro dobře se adaptující donošené i nedonošené novorozence, kteří nevyžadují bezprostředně po porodu resuscitaci.

U **donošených** novorozenců může odložený podvaz pupečnicku zlepšit porodní adaptaci. Zvyšuje také zásoby železa a některé hematologické parametry ve 3 až 6-ti měsících věku, předchází se tak časné i pozdní anemizaci dítěte.

Obr. 1: Algoritmus resuscitace novorozence ERC 2015



Tabulka č. 2: Vybrané rizikové faktory

Antepartální rizikové faktory	Intrapartální rizikové faktory
Diabetes matky Hypertenze v těhotenství Onemocnění matky (kardiovaskulární, štítné žlázy, neurologická, plicní, ledvin) Anémie nebo Rh izoimunizace V anamnéze potrat či úmrtí novorozence Krvácení ve 2. či 3. trimestru Infekční onemocnění matky Polyhydramnion, oligohydramnion Předčasný odtok plodové vody Přenášení Vícečetná těhotenství Intrauterinní růstová retardace Drogy a léky v těhotenství (např. beta blokátory, lithium) Malformace plodu Změna pohybů plodu Chybění prenatální péče Věk těhotné pod 16 nebo nad 35 let	Hypoxie plodu, patologický kardiokardiografický záznam Mekonium v plodové vodě Placenta previa, odlučování lůžka Výhrěz pupečníku Akutní císařský řez Elektivní císařský řez před 39.tt Klešťový porod nebo vakuum extrakce Poloha koncem pánevním Předčasný porod Výtok, chorioamnionitis Předčasný odtok plodové vody (více jak 18 hodin před porodem) Prolongovaný porod (trvajících déle než 24 hod.) Prodloužená II.doba porodní (více jak 2 hodiny) Celková anestezie Tetanie děložní Narkotika podaná matce do 4 hodin před porodem

U **nedonošených** novorozenců placentární transfúze zlepšuje oběhovou a ventilační stabilitu bezprostředně po porodu (včetně vyššího krevního tlaku a hemoglobinu při přijetí). Některé studie prokázaly nižší výskyt intrakraniálního krvácení, periventrikulární leukomalacie, pozdní sepse a nekrotizující enterokolitidy a také menší potřebu transfúzí v následujících týdnech života.

Alternativou pro odložený podvaz pupečníku u nedonošených novorozenců je **milking** = vytlačení krve z pupečníku do dítěte. Vlastní technika milkingu pupečníku spočívá ve 3–4 x expresích pupečníku do těla novorozence s přestávkami cca 2 vteřiny, celý výkon trvá cca 20 vteřin.

Pokud novorozenec vyžaduje bezprostředně po porodu resuscitaci, je prioritou **zahájení resuscitace** po časném podvazu pupečníku. Diskutovanou alternativou v těchto případech je milking pupečníku, vzhledem k nedostatku důkazů o pozitivním efektu nelze tento postup doporučit pro rutinní praxi (1,2). Kontraindikace placentární transfúze jsou uvedeny v tabulce č. 3.

TEPLOTA

Cílem je vyvarovat se chladového stresu, který snižuje parciální tlak kyslíku a zvyšuje metabolickou acidózu. Více jak století je známa asociace mezi hypotermií a mortalitou, vstupní teplota u neasfyktických novorozenců je silný prediktor mortality ve všech gestacích. Zvláště zranitelní jsou nedonošení novorozenci. Hypotermie u nich může způsobit vážné komplikace jako jsou intraventrikulární krvácení, potřeba ventilační podpory, hypoglykémie a pozdní sepse.

U neasfyktických novorozenců udržujte teplotu **36,5 – 37,5 st. C**. Každý pokles teploty při přijetí o 1 stupeň C pod toto rozmezí zvyšuje mortalitu až o 28 % (1,2).

Prevence ztráty tepla:

- Chraňte děti před průvanem na porodním sále, okna mají být zavřená, klimatizace správně nastavená.

Tabulka č. 3: Kontraindikace placentární transfúze

Kontraindikace opožděného podvazu pupečníku	Kontraindikace exprese pupečníku (milking)
Závažná porucha adaptace novorozence	Hydrops plodu (imunní i neimunní)
Hydrops plodu (imunní i neimunní)	Dvojče akceptor u fetu-fetální transfúze
Monochoriální dvojčata	Pupečnickové komplikace (pravý uzel, torze)
Abrupce placenty, transplacentární přístup	Relativní kontraindikace: Rh alloimunizace
Pupečnickové komplikace (pravý uzel, torze)	Relativní kontraindikace: Rh alloimunizace

- Teplota na porodním sále má být 23–25 st. C
- Po porodu dítě osušte, přikryjte suchým a teplým flanelem. Alternativou je přiložení skin-skin matce.
- Novorozence, kteří vyžadují podporu adaptace či resuscitaci uložte do vyhřevného lůžka s radičním zdrojem tepla.
- Tělesná teplota má být během celé resuscitace monitorována, abychom se vyhnuli přehřátí dítěte (>38,0 st. C). Hypertermie je spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Novorozenci febrilních matek mají vyšší incidenci perinatálních respiračních problémů, časné mortality, křeči a dětské mozkové obrny.

Specifika pro nedonošené:

- Teplota na porodním sále má být u porodu nedonošených novorozenců pod 28.tt alespoň 26 st.C
- Všechny nedonošené děti narozené **před 32.tt kryjeme igelitovou fólií** (obrázek 2) **bez předchozího osušení**. Kryjeme tělo a hlavičku s výjimkou obličeje, děti umístíme na vyhřevné lůžko pod radiční zdroj tepla.
- K udržení normální tělesné teploty (36,5–37,5 st.C) nedonošených novorozenců rozených před 32.tt je třeba během stabilizace kombinace opatření: ohřáté a zvlhčené plyny při ventilační podpoře, zvýšená teplota v místnosti, čepička, vyhřevná matrace a radiční zdroj tepla.

ÚVODNÍ VYŠETŘENÍ

Apgar skóre zahrnuje vyhodnocení dýchání, akce srdeční, barvy, svalového tonusu a reflexů. K potřebě zahájení resuscitace pomáhají zejména některé komponenty Apgar skóre (respirace, svalový tonus a hlavně srdeční frekvence).

Dýchání

Hodnotíme spontánní dechovou aktivitu (dýchá/nedýchá), dále pak dyspnoi, frekvenci dýchání, symetrické dýchání, gasping, grunting.



Obr. 2: Krytí nedonošených plastikovou folií – igelitem

Akce srdeční

Přítomnost akce srdeční je nejdůležitější komponentou pro hodnocení stavu dítěte bezprostředně po porodu, v dalším průběhu pak vypovídá o úspěšnosti jednotlivých intervencí během resuscitace. Akci srdeční hodnotíme těsně po porodu auskultací (fonendoskopem). Nově je doporučován monitor **EKG**, je rychlejší a přesnější při hodnocení srdeční frekvence než pulzní oxymetrie. Nenahrazuje však pulzní oxymetr, který slouží především ke sledování oxygenace dítěte v průběhu resuscitace.

Barva

U většiny novorozenců bývá taktilní stimulace osušením většinou dostatečným stimulem pro zahájení efektivní ventilace. Dle barvy dítěte lze špatně odhadnout oxygenaci. Zdravý, fyziologický, spontánně dýchající novorozenec zpravidla zrudne během 30 vteřin, ale lehká cyanóza může být patrná několik minut po porodu. Fyziologický donošený novorozenec má saturaci kyslíku během porodu kolem 60 %, postupně stoupá > 90 % během 10-ti minut. Periferní cyanóza je častá, sama neznamená hypoxémii. Přetrvávající centrální cyanóza je indikací k zahájení měření **pulzním oxymetrem** (preduktálně). Přetrvávající bledost přes adekvátní ventilaci může být známkou acidózy nebo hypovolémie.

Tonus

Těžce hypotonické hadrovité děti („foppy infants“) mívají poruchu vědomí, vyžadují rychlé zahájení ventilace (PPV).

KLASIFIKACE NOVOROZENCŮ DLE ÚVODNÍHO VYŠETŘENÍ

Na základě úvodního vyšetření můžeme novorozence rozdělit do 3 skupin a rozhodnout o prvních opatřeních:

- 1. Vigilní dítě, křičí, dýchá, dobrý tonus, akce srdeční (AS) nad 100/min.**
Opatření: bez intervence, dítě osušíme, zabalíme a přiložíme k matce (skin to skin).
- 2. Dýchání nedostatečné nebo apnoe, normální nebo snížený tonus, AS pod 100/min.**
Opatření: inflace plic přes masku, kontrola AS.
- 3. Dýchání nedostatečné, gasping nebo apnoe, hypotonie („hadrovité dítě“), těžká bradykardie nebo AS nepřítomná, často bledost – porucha perfúze.**
Opatření: okamžitá kontrola průchodnosti dýchacích cest, inflace plic a zahájení ventilace (PPV).
Často je nutná zevní srdeční masáž, ev. aplikace léků.

Zůstává malá skupina spontánně dýchajících dětí s normální akcí srdeční a přetrvávající centrální cyanózou. V diferenciální diagnóze se může jednat o cyanotickou vrozenou srdeční vadu, kongenitální pneumonii,

pneumothorax, diafragmatickou hernii či deficienci surfaktantu. Spontánně dýchající nedonošené děti se známkami RDS podpoříme iniciálně distenzní léčbou (CPAP).

ROZDĚLENÍ RESUSCITACE

Vlastní resuscitaci novorozence můžeme rozdělit do 4 částí:

- 1. Úvodní kroky**
 - rychlé zhodnocení stavu
 - zabezpečení průchodnosti dýchacích cest
 - teplo
 - taktilní stimulace
- 2. Zajištění ventilace**
 - dýchání přes obličejovou masku
 - intubace
- 3. Podpora oběhu**
 - nepřímá srdeční masáž
- 4. Podání léků a tekutin**
 - adrenalin
 - bikarbonát
 - volumoexpanze

Prvních 60 vteřin po porodu („**první zlatá minuta**“) je vyhrazena pro dokončení úvodních kroků, opakované hodnocení stavu a zahájení ventilace, pokud je třeba (4).

PODPORA ŽIVOTNÍCH FUNKCÍ

Pokud se narodí dítě s poruchou dýchání nebo bradykardií pod 100/min., je základem úspěšné resuscitace zprůchodnění dýchacích cest a provzdušnění plic. Jestliže se nepodaří zajistit tyto 2 úvodní kroky, bývají další intervence neúspěšné.

Taktilní stimulace

Usušení dítěte po porodu je zpravidla dostatečnou stimulací pro zahájení efektivní spontánní ventilace. Pokud novorozenec nereaguje na krátkou periodu stimulace (má být šetrná), jsou nutné další resuscitační kroky.

Poloha, dýchací cesty

Správná poloha dítěte je na zádech v neutrálním postavení, raménka lze podložit flanelem do výšky 2 cm (obrázek 3). Odsávání je indikováno jen při známkách obstrukce dýchacích cest (mekoniem, krví nebo hlenem). Agresivní odsávání může způsobit oddálení spontánní ventilace, laryngeální spasmus a vagovou bradykardii. Běžný odsávací podtlak je 10–15 cm H₂O.

Donošené, fyziologické, dobře se adaptující novorozence rutinně neodsáváme.



Obr. 3: Správná poloha dítěte v neutrálním postavení

Mekonium v plodové vodě

Mekoniem zkalenou plodovou vodu nacházíme až u 12% porodů. Mekoniem lehce zkalená plodová voda je častá a většinou nevede ke zhoršení porodní adaptace. Plodová voda zkalená hustým mekoniem může být známkou závažné intrauterinní hypoxie s nutností resuscitace. Novorozence, kteří se rodí v přítomnosti mekoniem zkalené plodové vody, intrapartálně neodsáváme. Intrapartální odsávání (na perineu, před porodem ramének) nesnižuje incidenci aspirace mekonie, k té dochází již intrauterinně.

Po porodu s mekoniem zkalenou plodovou vodou kontrolujeme průchodnost horních cest dýchacích novorozence, při známkách jejich obstrukce odsáváme ústa a nos.

U těžce deprimovaných novorozenců se již nedoporučuje rutinní endotracheální odsávání. U dětí, které se rodí apnoické, hypotonické s bradykardií nebo je spontánní ventilace nedostatečná, je kladen důraz na bezodkladné **zahájení umělé plicní ventilace (UPV-PPV)** maskou hned po porodu (tzn. během 1. minuty života). Intubace a endotracheální odsávání jsou doporučovány jen při podezření na obstrukci trachey vazkým mekoniem. Při odsávání používáme katetr 12–14 FG, odsávací podtlak -15 cm H₂O. Rutinní podání surfaktantu či laváž fyziologickým roztokem nebo surfaktantem nejsou doporučovány (8,9).

Úvodní prodechy, umělá plicní ventilace pozitivním přetlakem (PPV)

Pokud po porodu dítě nedýchá nebo je spontánní dýchání nedostatečné, je prioritou rychlé provzdušnění plic a ustanovení FRC. U donošených novorozenců zahajujeme ventilaci vzduchem přes masku (obrázek 4), u nedonošených novorozenců používáme úvodní nastavení FiO₂ 0,21–0,30. Adekvátní ventilace a inflace plic vede obvykle k rychlé úpravě akce srdeční během 30-ti vteřin.

U 5 ti úvodní prodechů používáme delší inflační čas 2–3 vteřiny, dále **frekvenci 30/minutu** s inflačním časem **1 vteřina** (pozn: delšího inflačního tlaku dosáhneme při použití T spojky, nikoliv při dýchání ambuvakem). Ventilujeme do nástupu dostatečné spontánního dechové aktivity dítěte.

U donošených novorozenců nastavujeme úvodní inflační tlak kolem 30 cm H₂O, u nedonošených 20–25 cm H₂O. Pokud nedochází ke zlepšení stavu, je možnou příčinou špatná průchodnost dýchacích cest nebo špatně prováděná ventilace. Je třeba opakovaně kontrolovat správnou polohu dítěte, průchodnost dýchacích cest, přiložení masky (pozor na leaky- úniky vzduchu během ventilace) a pasivní zvedání hrudníku. Bez adekvátního provzdušnění plic je zevní srdeční masáž neefektivní.

Specifika asistovaná ventilace nedonošených novorozenců

Plice nedonošených novorozenců jsou bezprostředně po porodu lehce zranitelné vysokými dechovými objemy. Hyperinflace a opakované

kolapsy alveolů mohou poškodit plíci. Aplikace PEEPu hned po porodu chrání plíci proti poškození, zlepšuje její provzdušnění, compliance a výměnu plynů.

CPAP se doporučuje jako **úvodní ventilační podpora** u všech spontánně dýchajících nedonošených novorozenců s RDS (zahájit distenzní léčbu je lepší než primárně děti intubovat, iniciální použití CPAP snižuje potřebu endotracheální intubace, snižuje délku mechanické ventilace a výskyt bronchopulmonální dysplasie). Na porodním sále používáme T spojku (Neopuff), **PEEP** nastavujeme kolem **5–6 cm H₂O**, úvodní FiO₂ 0,21–0,30.

Při nutnosti PPV maskou používáme co nejnižší inspirační tlak (iniciálně kolem 20–25 cm H₂O), který vede ke zlepšení AS a oxygenace. Správná poloha dítěte, velikost, přiložení a držení masky mohou snižovat časté úniky vzduchu a obstrukce dýchacích cest (10,11).

Maska versus nostrily

Obě metody jsou při ventilační podpoře možné. Úniky vzduchu („leaky“) při použití masky vedly na některých pracovištích k používání nostril. Dvě velké randomizované studie neprokázaly rozdíly při použití masky a nostril u nedonošených novorozenců (12,13).

Inflační manévr > 5s

Jeho prospěšnost nebyla zatím v klinických studiích jednoznačně prokázána. Lze ho zvažovat v individuálních klinických situacích či výzkumu.

CPAP u donošených novorozenců

Není dostatek dat jak správně používat CPAP u donošených novorozenců, je třeba dalších klinických studií (14,15).

Ventilační přístroje

Efektivní ventilaci dítěte lze zajistit pomocí T-sojky (Neopuff) nebo samorozpínacího vaku (Ambuvak). Výhody T spojky spočívají v možnosti nastavení PEEPu, délky inspiračního času, vrcholového tlaku a koncentrace kyslíku. Větší zkušenosti s použitím T spojky jsou u nedonošených novorozenců, lze ji však dobře používat i u donošených.

Intubace

Indikace endotracheální intubace jsou:

- potřeba odsátí mekonie z trachey (aj. obstrukce trachey vazkým hlenem, krví)
- neefektivní nebo prolongovaná ventilace maskou
- nutnost nepřímé srdeční masáže
- speciální indikace (brániční kýla, podání surfaktantu).

Rozhodnutí o intubaci závisí na zkušenosti a dovednosti resuscitačního týmu. Důležitá je správná volba velikosti endotracheální cévky (ETC), hloubka zavedení a fixace u horního rtu. Těsně po porodu neznáme často porodní hmotnost a ETC fixujeme dle týdne těhotenství (tabulka 4).

Tabulka č. 4: Orotracheální intubace a fixace ETC podle týdne těhotenství

Týden těhotenství	Hloubka zavedení a fixace ETC u horního rtu (cm)
23–24	5,5
25–26	6,0
27–29	6,5
30–32	7,0
33–34	7,5
35–37	8,0
38–40	8,5
41–43	9,0



Obr. 4: Ventilace maskou (T spojka)

Tabulka č. 5: Orotracheální intubace: průsvit a fixace ETC dle hmotnosti a týdne těhotenství

Hmotnost (g)	Týden těhotenství	Průsvit ETC – vnitřní průměr (mm)	Hloubka zavedení ETC a fixace u horního rtu (cm)
500–750	23–24	(2,0)–2,5	5,5–6,0
750–1000	25–27	2,5	6,0–7,0
1000–2000	28–33	3,0	7,0–8,0
2000–3000	34–38	3,0–3,5	8,0–9,0
nad 3000	nad 38	3,5–4,0	9,0–9,5

V tabulce 5 jsou uvedeny vhodný průsvit ETC dle hmotnosti+ týdne těhotenství. Doporučena je oro-tracheální intubace, rovná laryngeální lžička : velikost 0 pro nedonošené (velikost 00 pro extrémně nezralé), velikost 1 pro donošené.

Ověření správné polohy ETC:

- symetrické zvedání hrudníku
- symetrický poslechový nález
- registrace proudu vzduchu z endotracheální kanyle během výdechu
- zlepšení AS a barvy novorozence.

Polohu endotracheální cévky lze ověřit také pomocí vydechovaného CO_2 , v ČR se tato metoda zatím příliš nepoužívá.

Pro fixaci ETC je možné použít vzorec: váha dítěte v kg + 6 = hloubka zavedení ETC v cm a její fixace u horního rtu (příklad: porodní hmotnost 3 kg + 6 = fixace ETC ve vzdálenosti 9 cm).

Laryngeální maska

Může být zvažována jako alternativa tracheální intubace u dětí s porodní hmotností nad 2000 g nebo ≥ 34 .tt. Jedná se o situace, kdy je PPV maskou neefektivní nebo se nedaří endotracheální intubace.

Kyslík, oxygenoterapie

Je známo, že hypoxie a ischemie vedou k multiorgánovému poškození. V posledních 30-ti letech byl popsán kyslíkový paradox – zvýšené poškození buněk a tkání, pokud jsou po prodělané hypoxii vystaveny vysokým koncentracím kyslíku. Byl popsán oxidativní stres, role volných kyslíkových radikálů, antioxidantů a jejich vztah k apoptóze a tkáňovému poškození v období reperfuze. I krátká expozice vysokými koncentracemi kyslíku po prodělané hypoxii může být riziková. Použití 100% kyslíku ve srovnání se vzduchem oddaluje spontánní ventilaci, prodlužuje dobu resuscitace, zvyšuje oxidativní stres, zvyšuje mortalitu a neurologickou morbiditu (16). Ve světle současných znalostí se doporučuje u **donošených** novorozenců zahájit resuscitaci vzduchem (**FiO₂ 0,21**). Pokud přes adekvátní ventilaci nestoupá akce srdeční a nezlepšuje se oxygenace, lze použít vyšší koncentraci kyslíku. U nedonošených novorozenců pod 32. tt používáme vždy směšovač kyslíku a vzduchu, kyslík dáváme nejlépe podle saturace kyslíku měřené pulzním oxymetrem. Úvodní nastavení koncentrace kyslíku u **nedonošených novorozenců je FiO₂ 0,21–0,30**. Pokud zůstává přes adekvátní ventilaci oxygenace nedostatečná, je třeba zvážit podání vyšší koncentrace kyslíku. Mnohem důležitější než úvodní nastavení je dávkování kyslíku v průběhu stabilizace/resuscitace nedonošeného dítěte tak, abychom dosáhli úpravy AS a cílových saturací. Během resuscitace bychom se měli vyvarovat jak hypoxie, tak hyperoxie.

Pulzní oxymetrie

Měření saturace kyslíku pulzním oxymetrem je indikováno u déletrvající resuscitace, přetrvávání centrální cyanózy a u všech nedonošených novorozenců pod 32. týden těhotenství. Senzor pulzního oxymetru umísťujeme standartně preduktálně na pravou horní končetinu. Kyslík dáváme tak, abychom dosáhli po porodu **cílových saturací** (tabulka 6).

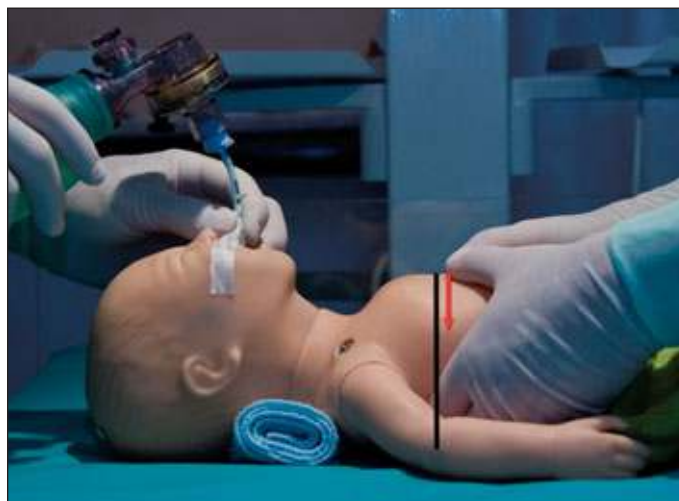
Zajištění cirkulace – nepřímá srdeční masáž

Indikace: přetrvávající bradykardie pod 60/min. při adekvátní ventilaci po dobu 30 sekund.

Technika: komprese hrudníku v dolní 1/3 sternu druhým a třetím prstem nebo pomocí 2 prstů (preferovaná technika), hloubka kompresí je do 1/3 předozadního průměru hrudníku (obrázek 5, 6).



Obr. 5: Zevní srdeční masáž (nově palce přes sebe)



Obr. 6: Hloubka kompresí do 1/3 předozadního průměru hrudníku

Tabulka č. 6: Cílové saturace (SpO₂) po porodu

2. minuta	60%
3. minuta	70%
4. minuta	80%
5. minuta	85%
10. minuta	90%

Poměr kompresí k ventilaci je 3:1 (t.j. 90 kompresí hrudníku/min. a 30 prodechů/min., celkový

počet je 120 cyklů/min.= cca 1/2 sekundy na každý cyklus). Kvalita kompresí je mnohem důležitější než přesné dodržení frekvencí.

AS kontrolujeme každých 30 vteřin nebo průběžně při použití EKG či pulzního oxymetru, nepřímou srdeční masáž ukončujeme při trvalé spontánní srdeční frekvenci nad 60/min.

Prodechy a komprese hrudníku provádíme **koordinovaně** (ne současně stlačení hrudníku a prodech).

Během zevní srdeční masáže se snažíme o efektivní ventilaci s nízkou koncentrací kyslíku. Pokud je nutné použít vysoké koncentrace kyslíku, je třeba po úpravě AS koncentraci kyslíku co nejrychleji snížit, abychom se vyhnuli hyperoxii.

Léky

Léky jsou během resuscitace indikovány zřídka. Bradykardie je zpravidla způsobena špatnou inflací plic a hypoxií. Pro její korekci je tedy nejdůležitější adekvátní ventilace. Podání léků zvažujeme, pokud přetrvává bradykardie pod 60/min. přes adekvátní ventilaci a zevní srdeční masáže. Nejrychlejším přístupem do cévního řečiště je katetrizace umbilikální žíly (obrázek 7).

Adrenalin

Indikace : bradykardie <60/min přes adekvátní ventilaci a zevní srdeční masáže, dávka 10–30 ug/kg intravenózně (endotracheální podání Adrenalinu není doporučováno, pokud nemáme cévní vstup a jsme nuceni podat Adrenalin endotracheálně, používáme vyšší dávku 50–100 ug/kg).

Bikarbonát

Indikován je výjimečně při špatném srdečním výdeji přes adekvátní ventilaci a zevní srdeční masáže hrudníku u déletrvajících resuscitací, kdy předpokládáme intrakardiální acidózu.

Dávkování: 1–2 mmol/kg 4,2% bikarbonátu pomalu intravenózně.

Tekutiny (volumoexpanze)

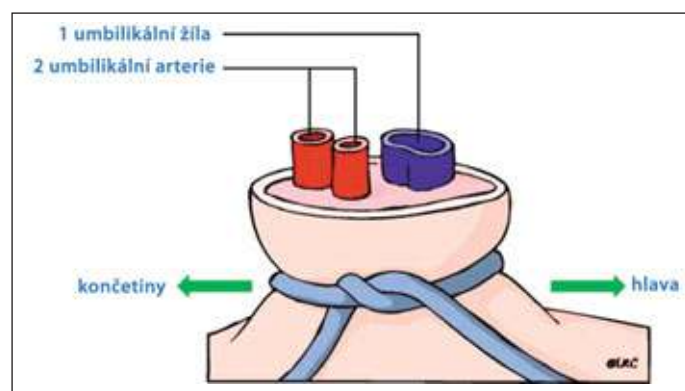
Indikace: při podezření na ztrátu krve, šokový stav (bledost, špatné prokrvení), kdy dítě nereaguje na běžnou resuscitaci. Preferujeme izotonické roztoky krystaloidů (spíše než koloidní roztoky, albumin), iniciálně bolus 10ml/kg i.v., dle reakce na léčbu a vývoje lze volumoexpanzi opakovat.

Při ztrátě krve lze podat ORh negativní krev (pokud ji máme k dispozici).

U nedonošených novorozenců je volumoexpanze potřebná zřídka kdy. Měli bychom se vyvarovat rychlého intravenózní podání velkého objemu tekutin, kde je popsána souvislost s vyšším výskytem intrakraniálního krvácení a plicního krvácení.

Nezahájení nebo ukončení resuscitace

Nezahájení a ukončení péče se považují za eticky rovnocenné. Přání rodičů by mělo hrát důležitou roli v rozhodování.



Obr. 7 : Pupečnickové cévy

Nezahájení resuscitace

Resuscitaci nezahajujeme:

- u vrozených vývojových vad s nepříznivou prognózou (např. trizomie 13. nebo 18. chromozomu, anencefalus)
- u extrémní nezralosti – děti narozené před 23. týdnem těhotenství a/nebo s porodní hmotností <400 g.

Zahajování resuscitace na hranici viability v tzv. **šedé zóně** (mezi 22+0 – 25+6 tt) záleží na lokálních doporučení v každé zemi a výsledcích mortality a morbidit daného pracoviště. U extrémně nezralých novorozenců na hranici viability s nejistou prognózou se doporučuje individuální přístup po konzultaci s rodiči a informovaném souhlasu. V klinické praxi se jedná zpravidla o rozhodování ve 23+0 – 24+6 tt (pozn: v ČR od 24+0 tt péči ve většině případů zahajujeme). ERC doporučuje resuscitaci a zahájení intenzivní péče obligatorně od 25.tt.

U hroziícího předčasněho porodu v šedé zóně je důležitý koordinovaný a konzistentní postup mezi týmy porodníků a neonatologů po konzultaci s rodiči. **Transport in utero** do perinatologického centra u hroziícího předčasněho porodu na hranici viability významně zvyšuje šanci na přežití a zlepšuje krátkodobou i dlouhodobou morbiditu.

Ukončení resuscitace

Ukončení resuscitace zvažujeme, pokud se dítě rodí bez AS a po 10–15 minutách adekvátně prováděné resuscitace zůstává AS nepřítomná. Rozhodnutí, zda pokračovat v resuscitaci po 10 minutách nedetekovatelné AS, by mělo být individuální. Mělo by zahrnovat komplexní hodnocení dané situace, předpokládanou etiologii, týden těhotenství, reversibilitu stavu a přání rodičů.

Ukončování resuscitace záleží na lokálních a národních doporučení v dané zemi.

Poresuscitační péče

- Monitorování glykémie.

Mezi základní sledování v poresuscitační péči patří monitorování glykémie. Hypoglykémie, která následuje po hypoxicko-ischemickém inzultu, může zhoršit neurologický vývoj.

- Indukovaná hypotermie.

Řízená hypotermie (33,5–34,5 st. C) je indikována u středně těžké a těžké hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE) donošených novorozenců. Snižuje úmrť a neurologická postižení v 18-ti měsících věku, z léčby profituje 1 z 5-ti až 6-ti léčených dětí. Řízenou hypotermii zahajujeme do 6-ti hodin po narození, ukončujeme po 72 hodinách chlazení.

Řízená hypotermie v České Republice (17)

Pokud se narodí hypoxický novorozenec se známkami HIE II. + III. stupně, měl by být zajištěn co nejdříve transport do některého z center, která poskytují řízenou hypotermii. Každé novorozenecké oddělení by mělo znát, na jaké centrum by se mělo v těchto případech obrátit.

Indikační kritéria pro léčbu HIE řízenou hypotermií v ČR:

- Gestační stáří a věk novorozence (obě kritéria musí být splněna)
 - Gestační týden ≥ 36
 - Věk do 6-ti hodin po porodu
- Anamnéza (alespoň 1 kritérium musí být splněno)
 - Apgar score ≤ 5 bodů v 10. minutě
 - Nutnost UPV v 10. minutě
 - pH < 7 (z pupečnicku nebo do 60 minut)
 - BE deficit >16 (do 60 minut)
- Známky HIE II.–III. stupně = alterace vědomí (stupor, koma, letargie) + 1 z následujících příznaků:
 - Hypotonie
 - Abnormita okulomotorického a pupilárního reflexu
 - Chybění nebo oslabení sacího reflexu
 - Křeče

Pokud jsou naplněna výše popsaná kritéria následuje transport dítěte a vyšetření aEEG.

Komunikace s rodiči

Rodiče by měli být informováni o stavu dítěte, případné resuscitaci a jejím průběhu. Evropská doporučení podporují přítomnost rodičů během resuscitace, pokud to podmínky dovolí.

Prognostické parametry

Apgar skóre bylo vytvořeno jako jednoduchá klasifikace novorozenců sloužící jako základ pro srovnání porodnické péče a efektu resuscitace. Přestože je Apgar skóre široce používané v klinické praxi, pro vědecké a prognostické účely, je jeho využitelnost často zpochybňována pro velké rozdíly při hodnocení („inter and intra observer variation“). Není shoda v hodnocení Apgar skóre u dětí, které vyžadují léčebnou intervenci (resuscitaci) a u dětí nedonošených. Proto bylo vytvořeno kombinované Apgar skóre, které zahrnuje hodnocení stavu dětí a léčebných intervencí k dosažení tohoto stavu s přihlédnutím ke gestačnímu věku. Kombinované Apgar skóre predikuje lépe vývoj nedonošených i donošených novorozenců (18,19).

Informační schůzka před a po resuscitaci

Schůzka týmu před resuscitací je důležitá pro rozdělení úloh a odpovědnosti každého člena resuscitačního týmu. Setkání po ukončení resuscitace by měla kriticky a konstruktivně vyhodnotit celý průběh resuscitace. Prospěšné je zpětné vyhodnocení videonahrávek. Ukazuje se, že zhodnocení celého perinatálního průběhu a zpětná vazba zlepšují průběh následných resuscitací.

Pokud to lze předvídat, je dobré připravit rodiče předem na možnou resuscitaci dítěte a informovat je po jejím ukončení. Informaci rodičům by měl podávat starší zkušený lékař.

Důležité je také následně zajistit časný kontakt mezi rodiči a dítětem.

ZÁVĚR

Nová doporučení resuscitace novorozence jsou vydávána Evropskou radou pro resuscitaci každých 5 let, v České republice jsou postupně zaváděna do praxe ve většině novorozeneckých oddělení. V následujícím období je třeba věnovat pozornost zejména edukačním programům neonatální resuscitace pro sestry a lékaře, kteří pracují na novorozeneckých odděleních.

LITERATURA

1. Wyllie J., Perlman J. M., Kattwinkel J., et al. Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2015; 95: e171–203.
2. Perlman J. M., Wyllie J., Kattwinkel J., et al. Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation*.
3. Wyllie J., Bruinenberg J., Roehe C., Rüdiger M., Trevisanuto D., Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015, Section 7: Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 2015; 249–263.
4. Myra H., Wyckoff, Chair; Khalid Aziz; Marilyn B. Escobedo; Vishal S. Kapadia; John Kattwinkel; Jeffrey M. Perlman; Wendy M. Simon; Gary M. Weiner; Jeanette G. Zaichkin Neonatal Resuscitation 2015, American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; 132: S543–S560.
5. Richmond S., Wylie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation* 2010; 81: 1389–1399.
6. Kattwinkel J., Perlman J., Aziz K. et al. Special Report Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics* 2010; 126,5: 1400–1413.
7. Kattwinkel J., Perlman J., Aziz K. et al. Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122 (suppl 3): 909–919.
8. Dargaville P. A., Copnell B., Mills J. F., et al. Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome. *J Pediatr* 2011; 158: e2383–9.
9. Dargaville P. A., Copnell B., Mills J. F., et al. Fluid recovery during lung lavage in meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr* 2013; 102: e90–3.
10. Schilleman K., Witlox R. R., Lopriore E. Leak and obstruction with mask ventilation during neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2010; 95: 398–402.
11. Finer N., Rich W., Wang C. et al. Airway Obstruction During Mask Ventilation of Very Low Birth Weight Infant During Neonatal Resuscitation. *Pediatrics* 2009; 123, 865–869.
12. McCarthy L. K., Twomey A. R., Molloy E. J., Murphy J. F., O'Donnell C. P. A randomized trial of nasal prong or face mask for respiratory support for preterm newborns. *Pediatrics* 2013; 132: e389–95.
13. Kamlin C. O., Schilleman K., Dawson J. A., et al. Mask versus nasal tube for stabilization of preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 132: e381–8.201.
14. Hishikawa K., Goishi K., Fujiwara T., Kaneshige M., Ito Y., Sago H. Pulmonary airleak associated with CPAP at term birth resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2015, pii: fetalneonatal-2014-307891.
15. Poets C. F., Rudiger M. Mask CPAP during neonatal transition: too much of a good thing for some term infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2015, pii: fetalneonatal-2015-308236.
16. Saugstad O., Ramji S., Vento M. Oxygen for Newborn Resuscitation: How Much Is Enough? *Pediatrics* 2006; 118: 789–792.
17. Kolářová R., Hálek J., Kantor L. et al. Řízená hypotermie v léčbě hypoxicko-ischemické encefalopatie. *Neonatologické Listy* 2011; 17,2: 19–27.
18. Rudiger M., Braun N., Aranda J., et al. Neonatal assessment in the delivery room—Trial to Evaluate a Specified Type of Apgar (TEST-Apgar). *BMC Pediatr* 2015; 15: 18.
19. Dalili H., Nili F., Sheikh M., Hardani A. K., Shariat M., Nayeri F. Comparison of the four proposed Apgar scoring systems in the assessment of birth asphyxia and adverse early neurologic outcomes. *PLoS One* 2015; 10: e0122116.305

Antibiotická léčba novorozeneckých bakteriálních infekcí

Kolář M.¹, Htoutou Sedláková M.¹, Kantor L.², Imwensi O. P.¹

¹Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
přednosta prof. MUDr. M. Kolář, Ph.D.

²Novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice Olomouc
primář MUDr. L. Kantor, Ph.D.

SOUHRN

V předloženém sdělení jsou formulovány základní východiska a přístupy k antibiotické léčbě neonatálních bakteriálních infekcí na základě vyhodnocení frekvence bakteriálních patogenů a jejich rezistence na Novorozeneckém oddělení Fakultní Nemocnice Olomouc.

SUMMARY

Antibiotic treatment of neonatal bacterial infections

The presented text is concerned with the basic principles of approaches to antibiotic treatment of neonatal bacterial infections according to the evaluation of bacterial pathogens and their resistance to antibiotics at Neonatal department of University hospital Olomouc.

Klíčová slova

novorozenecké infekce, bakteriální patogeny, antibiotická léčba, novorozenec

Key Words

neonatal infections, bacterial pathogens, antibiotic therapy, newborn

ÚVOD

V současné medicíně dochází k exponenciálnímu nárůstu poznatků ve všech lékařských oborech, který ve svém důsledku přináší významné zkvalitnění diagnostické i léčebné činnosti. Je však nutné poukázat na jednu oblast, která přes dosažené úspěchy neustále představuje problém. Touto oblastí jsou bakteriální infekce, jejichž význam se v posledních letech neustále zvyšuje a tato skutečnost se bohužel týká i neonatologie. Důležitým problémem je především stoupající odolnost bakteriálních patogenů k účinku antibiotické léčby [1-4]. Aplikace antimikrobních přípravků, resp. jejich selekční tlak, je důležitým faktorem tohoto nepříznivého faktu a v odborné literatuře jsou k dispozici sdělení dokladující uvedenou skutečnost [5-7]. Je však nutné poukázat na stoupající rezistenci i v případě snižování spotřeby antibiotik [8,9]. Vysvětlení tohoto jevu spočívá v šíření mobilních genetických elementů, především plasmidů a transpozonů, v bakteriálních populacích. Je nutné vzít na vědomí skutečnost, že více jak 70-letá éra masivního, v řadě případů nekontrolovaného a zbytečného podávání antibiotik způsobila současnou alarmující situaci spočívající ve vysoké odolnosti bakteriálních patogenů a významné limitaci ve výběru účinné antibiotické léčby.

Bakteriální infekce patří k důležitým onemocněním v novorozeneckém věku a především u nedonošených novorozenců představují velmi závažný problém. V roce 2013 zemřelo celosvětově zhruba 2,8 mil. novorozenců, přičemž v 15 % byla příčinou úmrtí novorozenecká seps, jejíž incidence se v globálním měřítku pohybuje mezi 7–38 na 1000 živých dětí narozených v nemocnici [10]. Adekvátní léčba novorozeneckých bakteriálních infekcí vyžaduje aplikaci antibiotik působících kauzálně na příslušná etiologická agens. Základní požadavky lze formulovat následujícími body:

- včasné zahájení antibiotické léčby,
- optimální výběr konkrétního antimikrobního přípravku, event. jejich kombinací,
- dostatečné dávkování,
- odpovídající délka antibioterapie.

Nejčastějšími příčinami infekcí novorozenců jsou infekce plodové vody při předčasné ruptuře vaku blan, aspirace plodové vody, umělá plicní ventilace, cévní katetrizace, poranění kůže v průběhu porodu

a imunodeficientní stavy. Jako etiologická bakteriální agens se uplatňují jak gramnegativní bakterie (především enterobakterie), tak gram-pozitivní (*Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp.).

Neonatální infekce mohou být rozděleny na časně (rozvoj v prvních 72 hodinách) a pozdní (získané po 72 hodinách života). Časně jsou způsobeny mikroorganismy získanými intrauterinně nebo při porodu, etiologickými agens jsou například kmeny *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* sp. a *Ureaplasma* sp. U pozdních infekcí se uplatňují ve větším měřítku nozokomiální bakterie, především enterobakterie, stafylokoky, enterokoky a kmeny *Pseudomonas aeruginosa* [11].

Cílem předložené práce byla definice nejčastějších bakteriálních původců neonatálních infekcí na Novorozeneckém oddělení Fakultní nemocnice Olomouc, stanovení jejich rezistence k antimikrobním přípravkům a zhodnocení možností iniciační antibiotické léčby.

METODY A MATERIÁL

Z klinického materiálu novorozenců (bronchoalveolární laváž, moč, stolice, hemokultura, cévní kanyla, likvor, stěry z axily, krku, nosu, ucha, spojivky a ran) hospitalizovaných na Novorozeneckém oddělení Fakultní nemocnice Olomouc v období 2012–2014 byly izolovány jednotlivé bakteriální kmeny. Identifikace izolovaných mikroorganismů byla provedena za použití standardních biochemických testů a MALDI-TOF MS (Biotyper Microflex, Bruker Daltonics). Atypické bakterie (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* sp., *Ureaplasma* sp.) byly určeny za použití PCR. Identifikovaný kmen z určitého novorozence byl do výsledků zařazen jen 1x, aby bylo vyloučeno jeho opakování v databázi.

Citlivost k antibiotikům byla testována diluční mikrometodou dle doporučení EUCAST [12]. Referenční kmeny *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 a *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 byly použity k protokolované kontrole kvality. Produkce širokospektrých beta-laktamáz typu ESBL a AmpC byla detekována příslušnými fenotypovými testy a konfirmována PCR detekující geny specifické pro daný typ beta-laktamázy [13,14].

VÝSLEDKY

Tabulka 1 uvádí výskyt jednotlivých bakteriálních druhů izolovaných z klinického materiálu novorozenců hospitalizovaných ve sledovaném období. Z výsledků vyplývá, že nejčastějšími izolovanými druhy byly enterobakterie (54 %), především kmeny *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* a *Klebsiella oxytoca*, stafylokoky (15 %), včetně *Staphylococcus aureus* (8 %) a enterokoků (13 %). Druh *Pseudomonas aeruginosa* tvořil 4 % z celkového počtu zachycených species. Ostatní gramnegativní nefermentující tyčky (*Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* komplex) byly zachyceny ve velmi nízké frekvenci (1–2 %). Atypické bakterie byly identifikovány ve 4 %. Je nutné zdůraznit, že izolované kmeny byly získány v rámci detekce etiologického agens konkrétní infekce nebo v rámci monitoringu bakteriální flóry novorozence. Nelze tedy jednoznačně předpokládat, že všechny izolované kmeny byly původcem infekce. Nicméně, vzhledem k identifikovanému species a konkrétnímu klinickému materiálu, se jednalo přinejmenším o potenciální bakteriální patogeny. Zajímavým výsledkem je zjištění, že kmeny *Streptococcus agalactiae* byly izolovány ve velmi nízké frekvenci (1 %) (tab.1).

Grafy 1–6 uvádějí rezistenci nejčastějších bakteriálních species k antibiotikům v jednotlivých letech. Je zřejmé, že odolnost *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli* k antimikrobním přípravkům rapidně vzrostla mezi lety 2013 a 2014. Ke kombinovaným aminopenicilinům se rezistence u těchto dvou species v roce 2014 pohybovala v rozmezí 24–31 %, v případě cefalosporinů 3. generace a piperacilin/tazobaktamu od 19 do 23 %. Produkce širokospektrých beta-laktamáz byla potvrzena u 18 % izolátů *Klebsiella pneumoniae*, resp. 21 % u *Escherichia coli*. Karbapenemy si v případě enterobakterií zachovávají 100% účinnost.

Z grampozitivních bakterií byly nejčastěji izolovány enterokoků a stafylokoků. Enterokoků vykazují výbornou citlivost k ampicilinu a gly-

kopeptidům, naopak velmi vysokou rezistenci k makrolidům. U *Staphylococcus aureus* byla prokázána dobrá citlivost k oxacilinu, fluorchinolonom, makrolidům, klindamycinu a glykopeptidům. Rezistence ke gentamicinu vzrostla v průběhu 3 let z 9 % na 37 %. Pro terapii infekcí způsobených koaguláza-negativními stafylokoky lze doporučit pouze glykopeptidy z důvodu značně vysoké rezistence k dalším antibiotikům. Kmeny *Streptococcus agalactiae* byly zachyceny minimálně (1,3 % všech izolovaných agens) a vykazovaly výbornou citlivost k penicilinu a glykopeptidům (graf 1, 2, 3, 4, 5 a 6).

DISKUZE

V léčbě akutních infekcí v neonatologii, především u nedonošených novorozenců, není většinou možné aplikovat antibiotika cíleně, na základě identifikace bakteriálního původce a stanovení jeho citlivosti. Novorozenecké infekce patří k závažným onemocněním a je nutné včas podat antibiotika, a to i bez konkrétní znalosti etiologického agens a jeho citlivosti. Přesto lze zvolit na základě znalosti výskytu nejčastějších bakteriálních patogenů, včetně rezistence a jejího vývoje, optimální schéma iniciační antibioterapie. Je vhodné zdůraznit, že důsledná rozvaha a racionální výběr režimu antibiotické léčby může mít v případě těžce probíhajících infekcí (např. novorozeneckých sepsí) pozitivní vliv na vlastní přežití dítěte.

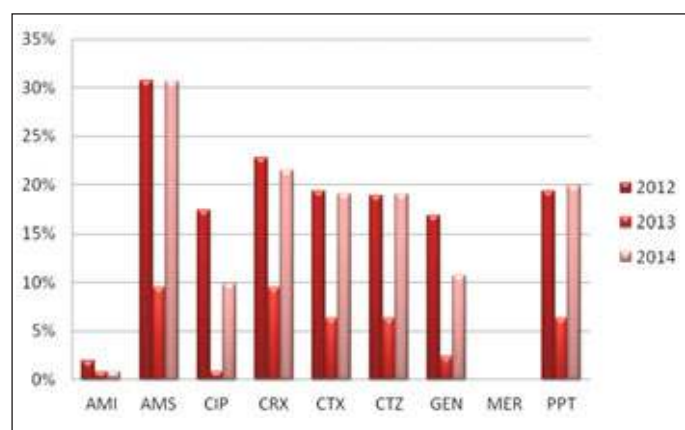
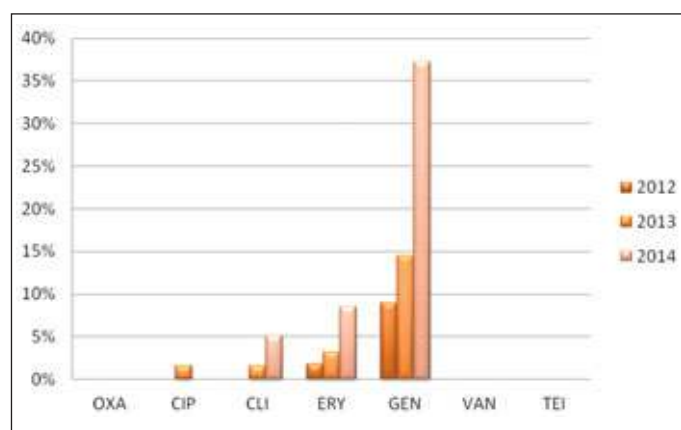
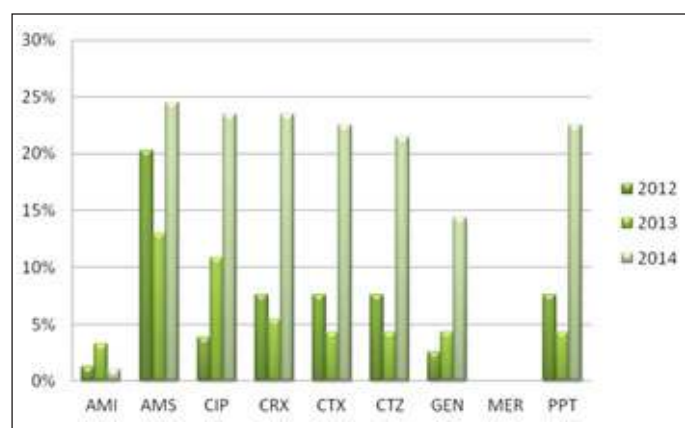
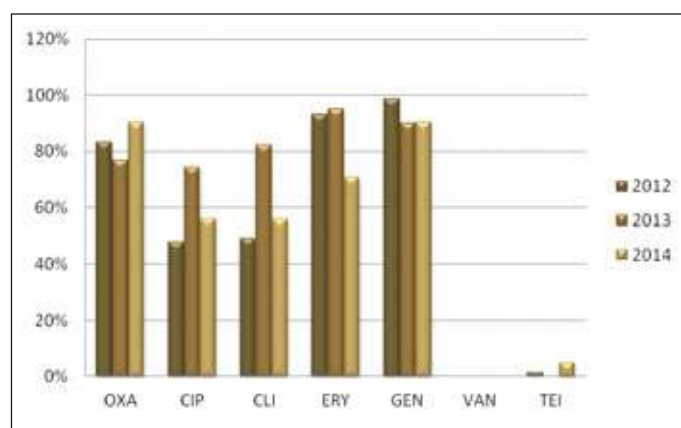
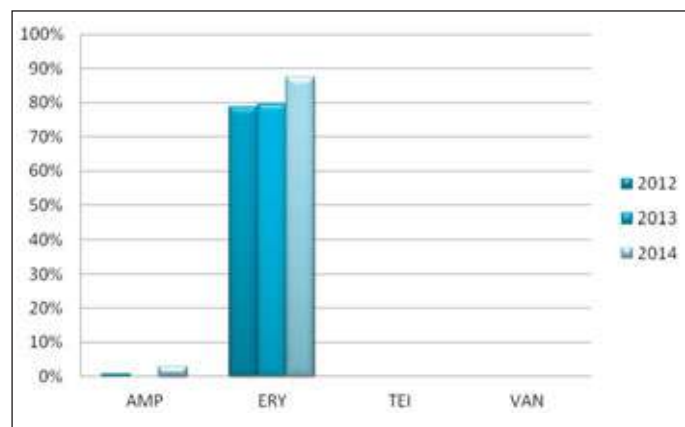
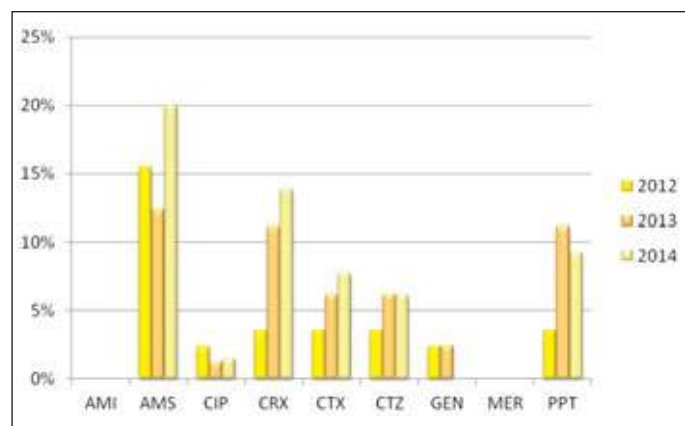
Z našich výsledků vyplývá, že k nejčastějším původcům novorozeneckých infekcí patří enterobakterie (především kmeny *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli*), stafylokoky a enterokoků. Ze spektra izolovaných bakteriálních species lze předpokládat, že většina novorozeneckých infekcí je pozdního typu, což potvrzuje nízké procento atypických bakterií a izolovaných kmenů *Streptococcus agalactiae*. Z těchto výsledků rovněž vyplývá, že současně používaný režim včasné detekce streptokoků skupiny B v graviditě a používaná profylaxe jsou velmi účinné [15].

Tabulka 1: Výskyt jednotlivých bakteriálních druhů v klinickém materiálu novorozenců

Bakteriální druh	2012		2013		2014		Celkem	
	Absolutní počet	Procento	Absolutní počet	Procento	Absolutní počet	Procento	Absolutní počet	Procento
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	202	22,7	126	18,4	121	18,9	449	20,3
<i>Escherichia coli</i>	108	12,1	115	16,8	123	19,2	346	15,6
<i>Enterococcus</i> sp.	136	15,3	78	11,4	72	11,2	286	12,9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	84	9,4	81	11,8	65	10,1	230	10,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	56	6,3	62	9,0	59	9,2	177	8,0
<i>Staphylococcus</i> sp.*	71	8,0	39	5,7	41	6,4	151	6,8
<i>Enterobacter</i> sp.	46	5,2	35	5,1	28	4,4	109	4,9
Atypické bakterie**	44	4,9	32	4,7	18	2,8	94	4,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44	4,9	31	4,5	15	2,3	90	4,1
<i>Serratia</i> sp.	21	2,4	14	2,0	17	2,7	52	2,3
<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	15	1,7	11	1,6	9	1,4	35	1,6
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	0,4	8	1,2	16	2,5	28	1,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	0,4	18	2,6	5	0,8	27	1,2
<i>Acinetobacter</i> sp.	9	1,0	11	1,6	5	0,8	25	1,1
<i>Citrobacter</i> sp.	5	0,6	5	0,7	8	1,2	18	0,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	0,2	0	0,0	3	0,5	5	0,2
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0,1	0	0,0	0	0,0	1	0,0
ostatní	37	4,2	20	2,9	36	5,6	93	4,2

* – jedná se o koaguláza-negativní druhy

** *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* sp., *Ureaplasma* sp.

Graf 1: Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k vybraným antibiotikůmGraf 5: Rezistence *Staphylococcus aureus* k vybraným antibiotikůmGraf 2: Rezistence *Escherichia coli* k vybraným antibiotikůmGraf 6: Rezistence *Staphylococcus* sp. (koaguláza-negativní druhy) k vybraným antibiotikůmGraf 3: Rezistence *Enterococcus* sp. k vybraným antibiotikůmGraf 4: Rezistence *Klebsiella oxytoca* k vybraným antibiotikům

Schématu antibiotické léčby novorozeneckých infekcí zahrnují především beta-laktamová antibiotika a aminoglykosidy, často doporučovanými režimy jsou ampicilin s gentamicinem nebo cefotaximem, a to především v případě časných infekcí. Možnosti iniciační antibiotické léčby novorozeneckých infekcí jsou uvedeny v tabulce 2. Antimykotickou léčbu (například flukonazol) je vhodné přidat při průkazu kvasinek nebo nelepšícím se klinickém stavu. V případě stanovení bakteriálního původce a jeho citlivosti či rezistence k antimikrobním přípravkům je nutné přejít na cílenou léčbu (tab. 2).

Tabulka 2: Iniciační antibiotická léčba novorozeneckých infekcí

Typ infekce	Režim antibiotické léčby
Časná	ampicilin + gentamicin ampicilin + cefotaxim v případě neefektu do 3 dní přidat klaritromycin z důvodu možné etiologické role atypických bakterií (<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma</i> sp., <i>Ureaplasma</i> sp.)
Pozdní	amoxicilin/kys. klavulanová + gentamicin ampicilin/sulbaktam + gentamicin imipenem nebo meropenem imipenem nebo meropenem + gentamicin* imipenem nebo meropenem + vankomycin nebo teikoplanin* imipenem nebo meropenem + gentamicin + vankomycin nebo teikoplanin*
Meningitida	ampicilin + cefotaxim
Kanylová infekce	vankomycin nebo teikoplanin + gentamicin

* – především v případě novorozeneckých sepsí

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NT/14263.

LITERATURA

1. **Kolář M.** Problematika bakteriální rezistence k antibiotické léčbě. *Postgrad Med* 2013, 15: 817–821.
2. **Global Risks 2013**, Eighth Edition. World Economic Forum. http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2013.pdf
3. **European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)**. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx
4. **Walsh T. R., Toleman M. A.** The emergence of pan-resistant Gram-negative pathogens merits a rapid global political response. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67: 1–3.
5. **Kolář M., Štrbová P.** Vývoj rezistence invazivních bakterií v souvislosti se spotřebou antibiotik. *Klin Farmakol Farm* 2015, 29: 49–52.
6. **Urbánek K., Kolář M., Lovečková Y., Strojil J., Šantavá L.** Influence of 3rd generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Therap* 2007, 32: 403–408.
7. **Kolář M., Htoutou Sedláková M., Suchánková H., Hanulík V.** Vliv selekčního tlaku karbapenemů na bakteriální rezistenci. *Klin Mikrobiol Inf Léč* 2013, 19: 4–7.
8. **Htoutou Sedláková M., Vojtová V., Hanulík V., Suchánková H., Kolář M.** Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. *Klin Farmakol Farm* 2012, 26: 61–66.
9. **Bosso J. A., Mauldin P. D., Salgado C. D.** The association between antibiotic use and resistance: the role of secondary antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010, 29: 1125–1129.
10. **Liu L., Oza S, Hogan D, et al.** Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015, 385: 430–440.
11. **Kolář M., Kantor L.** Iniciální antibiotická léčba bakteriálních infekcí novorozence. *Neonatal Listy* 2000, 6: 3–8.
12. **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints
13. **Htoutou-Sedlakova M., Hanulik V., Chroma M., et al.** Phenotypic detection of broad-spectrum beta-lactamases in microbiological practice. *Med Sci Monit* 2011, 17: BR147–152.
14. **Chroma M., Kolar M.** Genetic methods for detection of antibiotic resistance: focus on extended-spectrum β -lactamases. *Biomed Papers* 2010, 154: 289–296.
15. **Měchurová A., Vlk R., Unzeitig V.** Diagnostika a léčba streptokoků skupiny B v těhotenství a za porodu – doporučený postup. *Čes Gynek* 2013, 78: Supplementum 11–14.

Dnešní pohled na vznik, vývoj a léčbu retinopatie nedonošených

Odehnal M., Malec J., Malcová I., Dotřelová D.

Oční klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN v Motole

SOUHRN

Nedonošené děti s nízkým gestačním věkem a s prolongovanou oxygenoterapií představují vysoké riziko pro vznik a vývoj retinopatie nedonošených (ROP). Screeningové algoritmy určené k včasné detekci ROP jsou nastaveny optimálně a „zlatý“ léčebný standard ROP představuje laserová fotokoagulace sítnice. Efektivita laserové terapie sítnice je vysoká, ale dochází při ní ke značné destrukci ošetřené sítnice. Dnešní léčebné modality, především u agresivních forem ROP u velmi nezralých dětí, se soustřeďují na nitrooční aplikaci anti-VEGF preparátů. Výhodou těchto léků je jejich rychlý účinek a minimum nežádoucích očních problémů. Nicméně stále existuje nepředvídatelné riziko systémového ovlivnění celkových hladin VEGF ve vyvíjejícím se organismu. U nedonošených dětí nelze proto vyloučit poškození vyvíjejícího se mozku, plic a jiných orgánů. Probíhající studie a dlouhodobé sledování musí vnést do této problematiky více světla.

ÚVOD

Retinopatie nedonošených je multifaktoriální vazoproliferativní onemocnění vyvíjející se sítnice u dětí nízkých porodních hmotností. V ČR je odhadem každý rok vyšetřeno cca 900 nedonošených dětí a z nich asi 2–5 % potřebuje intervenční terapii z důvodu vzniku akutní ROP. Na první pohled relativně malé číslo odráží drama poškození sítnice obou očí s následnou nevidomostí nebo těžkou slabozrakostí. Asi 12 dětí ročně má těžké zrakové postižení jako následek ROP. Další, i úspěšně léčené děti, mají po provedené oční terapii zvýšenou incidenci krátkozrakosti, omezení zorného pole a strabismus. Stále se proto hledá optimální léčebná modalita.

RIZIKOVÉ FAKTORY ROP

Mezi epidemiologicky identifikované hlavní rizikové faktory patří gestační věk při narození, APGAR skóre a délka trvání postnatální oxygenoterapie.

Nedávno se ukázaly nová fakta o vzniku a vývoji ROP, např. léčba kyslíčnickem dusným (NO), pomalé přibírání na váze a nízké hladiny inzulinového růstového faktoru (IGF1).

Posledně jmenované dva faktory patří podle studie WINROP prokazatelně mezi důležité predikční faktory pro vývoj ROP (senzitivita mezi 65 %–100 % a specifita od 54 do 59 %).

Laboratorní výzkumy prokázaly, že nízké postnatální hladiny IGF-1 zpomalují vaskularizaci sítnice u všech dětí. Proto se současný výzkum

zaměřuje na to zda by nebylo možné podáváním IGF-1 pozitivně ovlivnit vaskularizaci nezralé sítnice. V této souvislosti probíhají již 4 klinické studie (USA, Německo, Japonsko, Čína).

VZNIK A VÝVOJ ROP

Klíčovým faktorem při vzniku a vývoji ROP je nevyvinutá a neúplně vaskularizovaná sítnice. U donošených dětí, které mají vyvinutou a normálně vaskularizovanou sítnici, tento typ retinopatie nenacházíme.

Sítnicové cévy po porodu nedonošeného dítěte rostou pomaleji než v děloze, protože placentární oxygenace je náhle nahrazena dýcháním a sítnice je exponována vyššímu parciálnímu tlaku kyslíku než před porodem. U nedonošených dětí je také redukována fyziologická hypoxie tkání, která aktivuje vaskularizaci. Centrální a mediální část sítnice, resp. lokalita kolem zřetelného terče a makuly (zona I sítnice), je většinou dobře vaskularizována, ale periferie sítnice je ještě nezralá a sítnicové cévy v ní chybí (zona II a III sítnice). **Schema č. 1** ukazuje vývoj vaskularizace sítnice. Právě na hranici bezcévné a vaskularizované sítnice se většinou odehrává drama vzniku a dalšího progresu, ale i regrese ROP.

Tvorba sítnicových cév a jejich další vývoj přivádí do hry mediátory modulace vaskularizace sítnice. Hlavní roli představuje především VEGF (vascular endothelial growth factor). Tento regulační protein stimuluje vaskulogenezi, angiogenní remodelaci, tvorbu cévních výhonků a udržuje přežívání endotelií. U nedonošeného dítěte i vývoj retinálních cév závisí na tom, zda kontrolní mechanismy VEGF faktorů nastaví fyziologickou vaskularizaci sítnice nebo zda se proces dozrávání cév sítnice vymkne kontrole a dojde progresi onemocnění. Nutno ale říci, a z klinického pozorování to vyplývá, že až u 80 % dětí s ROP dochází ke spontánní regresi onemocnění (to je obecně vzácný jev v medicíně).

ROP u nedonošeného dítěte prochází dvěma fázemi vývoje. **Fáze I ROP** (počínající, časná fáze ROP) je charakterizována prvotním zpožděním vaskularizace sítnice, která se týká především její periferie. Drtivá většina dětí ale toto zpoždění v několika týdnech po narození „dožene“ a průběh vaskularizace celé sítnice probíhá pak fyziologicky. Léčba iniciálních forem ROP proto není většinou indikována.

Fáze II ROP (rychlá fáze vaskulogeneze) je charakterizována akcelerací fyziologické vaskularizace v prvních týdnech po narození, protože sítnice má zvýšené metabolické nároky probíhající v její periférii. V tomto kritickém období záleží na tom jakým způsobem tkáňová hypoxie podnítila tvorbu a aktivitu vaskulárních růstových faktorů. Při jejich extrémní aktivitě dojde k nefyziologickému a nekontrolovatelnému

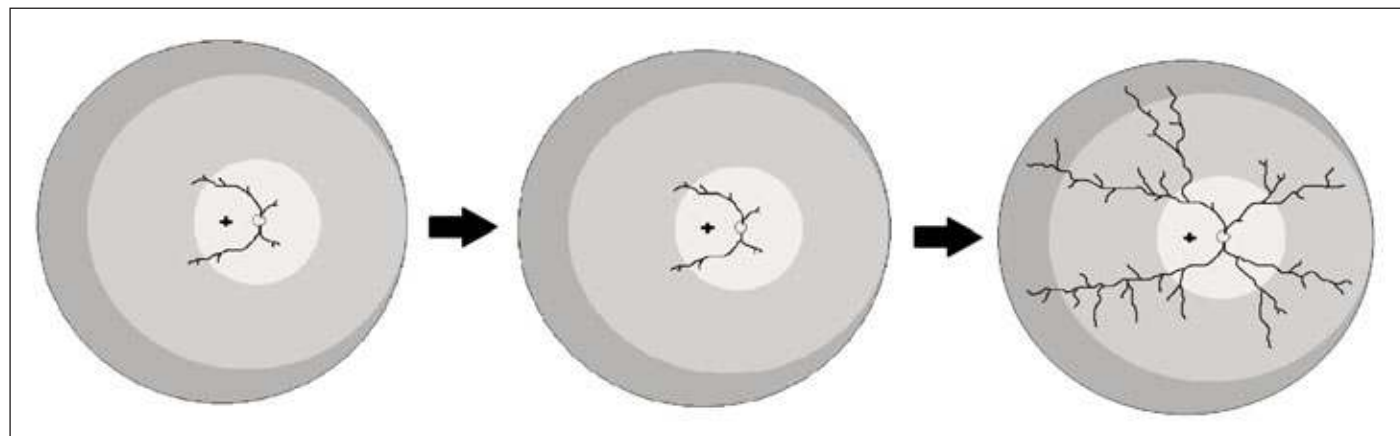


Schéma č. 1 Vývoj vaskularizace sítnice

„bujení“ cév, které vrůstají do sklivce. **Tento diagnostický nález je patologickým korelátem vzniku a progresu ROP a je indikací k terapii.**

SCREENING ROP

Cílem dnešního screeningu ROP je včasná detekce vysoce rizikových předprahových stádií (typ 1 ROP), prahových stádií (dnes CRYO-ROP Threshold = 3. stupeň ROP) a agresivních forem (agresive posterior ROP resp. AP-ROP).

Jako optimální kritérium k zahájení prvního vyšetření je dnes preferován postmenstruační věk (pmt). Je doporučeno zahájit vyšetřování v 31. postmenstruačním týdnu, což zajišťuje téměř 99 % detekci vzniku ROP různých hmotnostních kategorií. Další sledování vývoje ROP se řídí podle stupně onemocnění, jeho lokalizace a také podle typu retinopatie (např. u agresivních forem ROP je vyšetření dítěte téměř každodenní).

VYŠETŘENÍ NEDONOŠENÉHO DÍTĚTE

Vyšetřování očního pozadí u nedonošených dětí vyžaduje zkušenost nejen při hodnocení očních nálezů, ale i při vlastní technice vyšetření. Zásadně je třeba minimalizovat diskomfort a bolest. Při použití rozvěrače a sklerální imprese je vhodná aplikace lokálního anestetika. Je také nutno zvážit možné kardiální problémy, dechovou zástavu i riziko nozokomiální infekce, především u dětí nemocných, ventilovaných a těžce nezralých. U aplikace mydriatika Phenylephrinu jsou popisovány tachykardie, systémová hypertenze nebo paralytický ileus a to i několik dní po vyšetření. Proto je dobrá u rizikových dětí při vlastním vyšetření přítomnost neonatologa.

Z oftalmologického pohledu může být diagnostickým úskalím vyšetření a detekce ROP v zóně I sítnice (oblast blízko makulární krajiny sítnice), což je dnes důležitým indikátorem při rozhodování o aplikaci anti-VEGF preparátů. Diagnostika plus formy resp. pre-plus formy (tortuozita a rozšíření cév sítnice) v jakémkoliv stadiu ROP je známkou hypoxie sítnice a představuje příznak hrozící progresu ROP. Hodnocení stavu retinálních cév ale může být obtížné, protože při vyšetření hraje roli subjektivní zkušenost oftalmologa. Ne vždy máme k dispozici počítačový software, který by objektivně zhodnotil šíři a tortuozitu cév. Platí, že tortuozita cév je při hodnocení cennějším kritériem než kalibr sítnicových cév. Moderní pomůckou při vyšetření ROP představuje sítnicová digitální kamera (přístroj RetCam), která umožňuje zachytit širokoúhlý obraz sítnice. Fotodokumentace, videosekvence, přenos obrazových dat ke konzultaci nálezů (telemedicina) jsou moderní atributy tohoto typu vyšetření. Oftalmolog může nálezy konzultovat „on-line“ a nakonec i z forenzního hlediska má tato foto a video dokumentace

svůj význam. Nicméně vyšetřování přístrojem RetCam vyžaduje zkušenost. Nezapomínejme, že se jedná o kontaktní metodu u které dochází při styku kamerové sondy s okem k mírné kompresi a tím i ke změně kalibru cév (pozor při hodnocení formy plus!). Nezanedbatelné je i riziko přenosu infekce na oko a riziko vzniku okulokardiálního reflexu při vyšetření. RetCam vyšetření je výrazným krokem vpřed v objektivní diagnostice ROP, ale nenahrazuje vyšetření nepřímým oftalmoskopem zkušeným oftalmologem.

LÉČEBNÉ MODALITY U ROP

Profylaktická léčba ROP spočívá v redukci rizikových faktorů jako je umělá ventilace nebo nekontrolovatelná oxygenoterapie, ale možnosti jsou omezené. Studie s aplikací sildenafilu, rekombinantního lidského erythropoietinu nebo laboratorní pokusy s aplikací Guiby–Tang (rostlinná směs k potlačení neovaskularizace používaná s úspěchem v léčbě cukrovky v oblasti Číny, Japonska, Tchajwanu a Jižní Koreje) ukazují na výrazný benefit u myši a u primátů. Rovněž se zkouší Diacylglycerolkinazaba (inhibitor neovaskularizace), který je zatím v laboratorním stadiu. Ve hře jsou také aplikace vitamínů E a C jako antioxidantů, kmenových buněk a nenasycených omega mastných kyselin.

LASEROVÁ FOTOKOAGULACE A KRYOPEXE

V případě progresu ROP je dnes k dispozici osvědčená léčebná modalita a tou je laserová fotokoagulace sítnice případně kryopexe (zmrazení sítnice) nebo kombinace obou metod. Laserová fotokoagulace je zlatým standardem terapie ROP.

Principem léčby je ošetření periferních oblastí neovaskularizované sítnice, které produkují růstové faktory a nahrazení této části sítnice pooperační jizvou.

Efektivita léčby laserovou koagulací je u tradičních forem ROP až 80%. To znamená, že tato terapie výrazně zmírňuje aktivitu onemocnění. Bohužel, jak bylo výše uvedeno, je při zákroku cenná část sítnice ireverzibilně změněna resp. téměř zničena. U laserové fotokoagulace se aplikuje až 1000 laserových bodů a je postiženo 70–80 % tloušťky stěny oka (ještě více je sítnice ovlivněna kryopexí sítnice – až 90 % tloušťky oka). U retinopatií lokalizovaných v zóně I sítnice (patologické změny jsou v blízkosti makulární krajiny sítnice) je třeba ošetřit ještě širší část sítnice, často cirkulárně celou sítnici. Taková léčba má za následek zúžení zorného pole (u 20 % dětí), tvorbu trakčních pruhů na sítnici (u 30 % dětí), poruchy binokulárního vidění (u 25 % dětí), zvýšenou incidenci krátkozrakosti (incidence mezi 18–34 % u dětí po léčbě ROP oproti 8% dětí v „normální“ populaci) a další specifické změny.

Tabulka č. 1 ukazuje jednotlivá stadia ROP a indikaci k terapii.

Tabulka 1: Stupně a indikace terapie u retinopatie nedonošených

Stupeň	Klíčové vlastnosti	Četnost	Léčba
1	Plochý pás vymezující vaskularizovanou a avaskulární sítnici	9%	Pouze v zóně I, přítomnost plus známek (ROP 1 + v zóně I)
2	Prominující val mezi vaskularizovanou a avaskulární sítnicí	5%	Pouze v zóně I, přítomnost plus známek (ROP 2 + v zóně I)
3	Prominující val s extraretinálním růstem cév	4%	V zóně I, přítomny nebo nepřítomny plus známky (ROP 3 –/+ v zóně I) nebo V zóně II, přítomnost plus známky (ROP 3 –/+ v zóně II *)
4	Částečné odchlípení sítnice	0%	Chirurgická léčba
5	Úplné odchlípení sítnice	0%	Chirurgická léčba
Agresivní posteriorní forma ROP (AP-ROP)	Speciální forma s mnoha cévními změnami na zadním pólu oka	nejsou data	Nutná okamžitá léčba
Plus onemocnění	Vrůstající tortuozita a dilatace cév zadního pólu	nejsou data	Důležité kritérium pro rozhodnutí kdy léčit (podívej se do textu)

* V zóně II, ROP stupeň 3 musí být přítomno v rozsahu 5 souvislých, nebo 8 kumulativních „hodin“

ANTI-VEGF TERAPIE U ROP

Anti-VEGF terapie je nová farmaceutická alternativa léčby ROP. V poslední době získává rozšíření a převyšuje, v některých zemích, četností výkonů laserovou fotokoagulaci sítnice. Intravitreální (aplikace preparátu do sklivce) léčba anti-VEGF léků se v oftalmologii uplatnila v roce 2005 při léčbě makulárních degenerací sítnice u dospělých. Studie prokázaly efektivitu této „biologické“ terapie. V roce 2007 se poprvé uplatnila léčba anti-VEGF inhibitorů v léčbě ROP u nedonošených dětí především u **prognosticky nepříznivých forem ROP lokalizovaných v zóně I sítnice (AP-ROP)**. Léčba u těchto typů ROP byla úspěšná. Nicméně dosud nejsou k dispozici důležitá dlouhodobější data, která by ukázala jak působí tato terapie na organismus jako celek a to je u nezralého dítěte klíčová otázka. Je to proto stále křehký a diskutabilní problém včetně toho, že tyto léky nejsou schváleny k užití pro pediatrickou praxi.

V současnosti se u nedonošených dětí aplikuje preparát bevacizumab (Avastin) což je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka, která blokuje vaskulární endoteliální faktor. Bevacizumab je lék původně užívaný při léčbě kolorektálního karcinomu (intravenózní aplikace) kde pozitivně ovlivňoval rozvoj patologické neovaskularizace tumoru. Z oftalmologického pohledu je lék „off label“. V oftalmologii se bevacizumab používá, jak bylo výše uvedeno, u dospělých pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací, u neovaskularizace sítnice při proliferativní diabetické retinopatii, u diabetického otoku makulární krajiny a při sítnicové žilní okluzi. Komplikace u aplikace bevacizumabu nejsou časté a většinou odezní (otok spojivky, krvácení pod spojivku, hemoragie ve sklivci). Velmi vzácná je bakteriální endoftalmitida. Není doporučeno lék aplikovat lidem s kardiovaskulárním a cerebrovaskulárním onemocněním a těhotným ženám. Indikace aplikace bevacizumabu není zřejmá u dětských pacientů, resp. není doporučena.

U dětí s ROP se bevacizumab aplikuje intravitreálně, v dávce poloviční oproti dospělým pacientům. Dalšími anti-VEGF léky, které jsou ve hře při terapii u ROP, jsou ranicizumab (Lucentis) a pegaptanib (Macugen). Nutno dodat, že léčba těmito preparáty je finančně značně náročná.

Podívejme se na významné studie hodnotící anti-VEGF léčbu u ROP a jejich závěry.

STUDIE BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity)

Tato multicentrická studie proběhla v USA v roce 2011 a zabývala se účinkem aplikace léku bevacizumabu (Avastin) na léčbu ROP. Bevacizumab byl aplikován v poloviční dávce pro dospělé a porovnávala se efektivita této léčby oproti standardní léčbě laserovou fotokoagulací. Studie se týkala 150 dětí s ROP a délka sledování byla v průměru 20 týdnů (endpoints – hranice výskytu recidivy onemocnění byla stanovená na 54 postmenstruální týden).

Tabulka č. 2: Pravděpodobnost ROP vyžadující léčbu v závislosti na gestačním věku

Gestační věk při narození	Pravděpodobnost ROP vyžadující léčbu (Švédsko)	Pravděpodobnost ROP vyžadující léčbu (Německo)
22 týdnů	72%	33%
23 týdnů	51%	23%
24 týdnů	15%	17%
25 týdnů	17%	7%
26 týdnů	6%	4%

VÝSLEDKY A POZNATKY STUDIE BEAT-ROP

Léčebný efekt bevacizumabu se ukázal signifikantně lepší oproti laserové fotokoagulaci a to při léčbě ROP v zóně I (atypické, agresivní formy retinopatií vznikající blízko makulární krajiny sítnice). Recidiva ROP (nebo další progresse) v této skupině byla zaznamenána u aplikace bevacizumabu u 4,3 % dětí oproti 22 % dětí léčených fotokoagulací.

Naopak při terapii ROP lokalizované v zóně II sítnice (lokalita, která je dále od makulární krajiny) již nebylo statistických rozdílů v porovnání u aplikací bevacizumabu oproti laserové fotokoagulaci.

Nedostatkem studie bylo konstatování, že v jiných podobných studiích nebylo po laserové fotokoagulaci nalezeno tak velké zhoršení nálezu při léčbě ROP v zóně I sítnice.

ZÁVĚRY STUDIE BEAT-ROP

1. Intravitreální Aplikace Bevacizumabu zastavila progresi ROP u 90 % dětí bez ztuhlosti žilní sítnice.
2. Aplikace Bevacizumabu vedla k žádané podpoře normálního růstu cév ze zadního polu sítnice k její periferii.
3. Základní výhodou aplikace anti-VEGF léků jsou, oproti laserové fotokoagulaci, lepší výsledky u centrálně lokalizovaných forem ROP a u agresivních forem ROP (AP-ROP).

Zdá se, že anti-VEGF terapie má příznivý vliv na výslednou krátkozrakost u léčených dětí. U anti-VEGF léčených dětí s ROP mělo krátkozrakost 2,7 % dětí oproti 42 % dětí léčených fotokoagulací sítnice.

Je ale podezření, byt žádná studie toto zatím nepublikuje, že terapie pomocí anti-VEGF léků mohla mít negativní vliv na vývoj mozku, plic a jiných orgánů u nedonošených dětí. Možné negativní ovlivnění důležitých faktorů VEGF, které stimulují a ovlivňují normální rozvoj vaskulatury těchto orgánů, je stále v diskuzi. Jak bylo výše řečeno, VEGF je regulační protein který stimuluje vaskulogenezi, angiogenní remodelaci, stimuluje tvorbu cévních výhonků a udržuje přežívání endotelií (zabraňuje její apoptoze). U vysoce nezralých dětí, pokud se aplikované anti-VEGF léky dostanou mimo oko do tělesných orgánů nelze vyloučit negativní změny.

Systémové postižení po aplikaci bevacizumabu j tedy stále ve hře a navíc není také k dispozici nebo konsensus pro přesné dozování dávky anti-VEGF léků. Je proto důležité delší sledování takto léčených dětí.

STUDIE CARE-ROP

Studie CARE-ROP je dvojité slepá, randomizovaná a multicentrická studie probíhající v současnosti v Německu, která porovnává účinek a bezpečnost léčby ROP při aplikaci anti-VEGF inhibitoru ranibizumabu (Lucentis). Porovnává se účinek dvou různých dávek ranicizumabu. Ranibizumab je lék, který je používán (aplikován intravitreálně) u dospělých pacientů v léčbě makulárního otoku při diabetické retinopatii, u okluzních uzávěrů retinálních věn a při léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace sítnice.

Ranibizumab má podobně jako bevacizumab stejnou kinetiku a efektivitu, je ale rychleji vylučován a metabolizován systémovou cirkulací a neměl by proto představovat tak velké riziko pro vyvíjející se tělesné orgány. Tento lék je ovšem dosti drahý (dávka jedné injekce stojí 1000 euro, oproti jedné dávce bevacizumabu která stojí 50 euro).

Hlavním cílem studie CARE-ROP (identifikační číslo výzkumu NCT02134457) je zjistit počet dětí, které již nepotřebují do 24 týdnů od aplikace ranibizumabu žádnou další doplňující léčbu. Sledovací období bude 5 let. Dozování resp. velikost dávky je klíčovou otázkou při aplikaci anti-VEGF léků u ROP. Dalším cílem studie je zjistit zda ještě menší než dosud užívaná (normálně poloviční dávka u dospělých pacientů) je dostatečná k terapii dětí s ROP.

Dvě další obdobné studie probíhají v USA a Mexiku (identifikační čísla výzkumu NCT02390531 a NCT02090322)

DISPENZÁRNÍ PÉČE O DĚTI S ROP

Je známou klinickou zkušeností, že u dětí po spontánně regredované nebo i úspěšně léčené ROP je nalézána 3x vyšší incidence strabismu, krátkozrakosti a amblyopie. U dětí s vážnými následky ROP se setkáváme s různě odstupňovaným postižením zrakových funkcí, se sekundárním glaukomem, dystrofiemi předního segmentu oka či atrofií bulbu.

Z těchto důvodů je žádoucí, aby všechny nedonošené děti byly po propuštění dispenzarizovány specialistou – dětským oftalmologem (např. první prohlídka u dětí bez známek ROP v jednom roce, u dětí s ROP do 5 měsíců od propuštění z oddělení neonatologie).

Těžce zrakově postižené děti (oblast slabozrakosti až nevidomosti) patří co nejdříve do zařízení mající specializovaný statut (např. Centrum pro péči o děti s ROP v Motole, Centrum zrakových vad v Motole nebo Střediska ranné péče). Tato Centra zajišťují nejen medicínskou, ale i sociální, právní, psychologickou a další pomoc pro zrakově postižené děti.

KLÍČOVÉ BODY DNEŠNÍHO POHLEDU NA ROP

1. Optimálně načasovaný a zkušeným oftalmologem prováděný screening u nedonošených dětí je zásadní krok k prevenci těžkého zrakového postižení u dětí.
2. Přejít z fáze I (včasná fáze ROP) do fáze II (akcelerace vaskularizace sítnice) u retinopatie nedonošených je kritickou periodou kdy je vlivem VEGF indukovan vývoj cév sítnice nedonošeného dítěte. Úkolem oftalmologa je včas detekovat patologickou reaktivaci vaskularizace sítnice.
3. Laserová terapie sítnice u ROP je zavedenou a efektivní metodou léčby. Její nevýhodou je tvorba jizevnatých změn sítnice, často postihující rozsáhlou oblast sítnice, a také výrazně zvýšenou incidenci krátkozrakosti u takto léčených dětí.
4. Užití anti-VEGF preparátů je novým směrem v léčbě ROP. Tato terapie není zatížena nežádoucí destrukcí ošetřené sítnice ani rostoucí incidencí krátkozrakosti. Zatím ale není upřesněno přesné dozování této terapie a také nejsou k dispozici dlouhodobější data o lokálních a systémových vedlejších účinků této léčby.
5. Trendem je titrace nízkých dávek VEGF inhibitorů s minimální systémovou expozicí pro nezralý organismus nedonošených dětí. Cílem je efektivně bojovat proti agresivním typům ROP, které špatně reagují na standardní léčebné postupy.

ZÁVĚR

ROP je potencionálně oslepující onemocnění a je mu věnována velká pozornost.

Je nutno připomenout, že poslední dobou je ve vyspělých zemích patřena stabilizace celkové incidence ROP a to díky pokrokům v neonatologii, mezi které patří např. monitoring základních funkcí, aplikace surfaktantu, antenatální podávání kortikoidů matce, kontrolování a uvážlivá oxygenoterapie a další postupy.

Oftalmologický pohled se soustřeďuje na standardní a zavedené léčebné postupy mezi které patří laserová fotokoagulace nebo kryopexie sítnice a v budoucnu snad nadějná léčba anti- VEGF preparáty.

Vitreoretinální operace u ROP jsou dnes rezervovány pouze pro vyšší stadia onemocnění, ale od těchto velmi náročných zákroků lze očekávat pouze anatomický nikoliv funkční výsledek.

Optimistická je snad zpráva, že připravované nové studie s podporou WHO -Vision 2020- předpokládají, že v budoucnosti může být ROP preventivně léčitelné onemocnění.

LITERATURA

1. AQUA-Institut angewandte Qualitätsforderung und Forschung im Gesundheitswesen: Bundesauswertung Neonatologie, 2014
2. Hu J., Blair M. P., Shapiro M. J., Lechtenstein S. J., Galasso J. M., Kapur R.: Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. Arch.Ophthalmol 2012., 130: 1000–6
3. Ko CH., Kuo H. K., Chen C. C., et al.: Using WINROP as an adjunct screening tool for retinopathy of prematurity in southern Taiwan. Am. J. Perinatol. 2015, 30: 149–54
4. Yang C. S., Wang A. G., Sung C. S., Lee S. M.: Long-term visual outcomes of laser-treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years, Eye (Lond) 2010, 24: 14–20
5. Fierson W. M. : Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2013, 131: 189–95
6. Rui-Hong, Jia-Qing Zhang, Xiao-Yun Ke, Xiao-He Lu.: Spontaneous regression of retinopathy of prematurity: incidence and predictive factors. Int J Ophtha, Vol. 6, No 4, Aug 18, 2013

milan.odehnal@fnmotol.cz

Podpořeno

CZ.2.16/3.1.00/24022

MZ.ČR –RVO,FN v Motole 00064203



Vývoj zrakových funkcí (nikoliv dioptrických vad) je ukončen mezi pátým a šestým rokem věku

Neonatální tyreotoxikóza

Dedková P.¹, Čihař M.¹, Klenková K.¹, Al Taji E.²

¹NNB, Neonatologické oddělení, Praha

²FNKV a 3. LF UK Klinika dětí a dorostu, Praha

Neonatální tyreotoxikóza je vzácné onemocnění novorozence způsobené přestupem mateřských protilátek proti TSH receptoru štítné žlázy. Jeho incidence je nízká, Graves Basedowova choroba komplikuje 0,1–0,2% těhotenství a jen každé sedmdesáté dítě má klinické respektive laboratorní známky onemocnění. Jeho mortalita však může dosáhnout až k 25%, nejčastěji pod obrazem městnavého srdečního selhání.

V loňském roce jsme případ neonatální tyreotoxikózy diagnostikovali na našem oddělení, proto souhrn doplňujeme o kazuistiku tohoto případu.

PATOGENEZE

Nejčastější příčinou novorozenecké tyreotoxikózy je Gravesova-Basedowova choroba matky, při níž dochází k transplacentárnímu přestupu maternálních protilátek stimulujících TSH receptor štítné žlázy plodu (TRAb, aTSHR). Důsledkem je zvýšená funkce štítné žlázy plodu a novorozence tj. nadprodukce jeho tyreoidálních hormonů, (T3 a T4) a zpětnovazebně potlačení vlastní tvorby TSH. K neonatální hypertyreóze může dojít i u novorozenců matek, u nichž byla pro Gravesovu-Basedowovu chorobu v minulosti provedena tyreoidektomie či podán radiojód. Důvod je přetrvávající zvýšená hladina protilátek proti TSH receptorům štítné žlázy v těle matky.

U novorozence se štítná žláza zakládá okolo 24. gestačního dne. Ve 12. týdnu se objevují folikuly s koloidní substancí a od 25. gestačního týdne již dokáže plnit svoji funkci – syntézu, regulaci a uvolňování tyreoidálních hormonů. Ve stejném období je již funkčně založena i hypotalamo - hypofyzární osa a regulace štítné žlázy pomocí TSH – tyreostimulačního hormonu.

K prostupu mateřských protilátek placentou dochází během celého těhotenství, ale až od 25. gestačního týdne může dojít k nadměrné stimulaci štítné žlázy plodu a k rozvoji klinických příznaků.

Zpočátku je nápadná změna ze zrychleného metabolismu plodu – tedy zaostávání růstu, s přibývajícím gestačním stářím i zvýšení frekvence pohybů plodu či zrychlení srdeční akce plodu.

Transplacentární průnik imunoglobulinů stimulujících štítnou žlázu narůstá spolu s gestačním týdnem těhotenství a proto dochází k fetální tachykardii často až v posledním trimestru. Před porodem jsou hodnoty protilátek stimulujících štítnou žlázu novorozence srovnatelné s hodnotami matky. Míra klinických obtíží novorozence obvykle odpovídá hladině protilátek matky. Je-li jejich koncentrace 3–5x vyšší než je norma, dochází u novorozence k projevům tyreotoxikózy.

KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Fetální tyreotoxikóza představuje zvýšené riziko předčasného porodu i porodu novorozence o nízké porodní hmotnosti. Další příznaky se objevují po 24 hodinách od narození dítěte. Spektrum vyjádření klinických příznaků je velice široké dle míry stimulace štítné žlázy – od izolovaného zvýšení laboratorních hodnot až po život ohrožující stav novorozence s plně vyjádřenými symptomy. Mortalita tohoto onemocnění se udává mezi 21–25%, zejména v důsledku městnavého srdečního selhání, vzácně v důsledku trombocytopenie či útlaku dýchacích cest strumou. Ostatní klinické znaky zahrnují zvýšenou dráždivost, motorický neklid, třes, pocení, supraventrikulární tachykardii, strumu a exoftalmus. Nápadná je velká chuť k jídlu v kontrastu s nedostatečnými váhovými přírůstky či dokonce váhovým úbytkem. Velmi vzácně lze pozorovat generalizovanou lymfadenopatii doprovázenou hepatosplenomegalií a trombocytopenií.

Četnost výskytu je stejná u chlapců i děvčat.

V případě, že byla matce podávána tyreostatická léčba můžeme – v důsledku přechodu tyreostatik přes placentární bariéru – očekávat nástup klinických obtíží s latencí několika dnů až týdnů.

DIAGNOSTIKA

Na toto onemocnění bychom měli myslet při tachykardii plodu, fetální či neonatální strumě, iritabilitě či hypertermii novorozence. Dle aktuálních doporučení by u rizikové skupiny žen – tj. zejména žen s floridní Gravesovou-Basedowovou tyreotoxikózou a také žen po proběhlé tyreoidektomii nebo léčbě radiojódem pro tuto diagnózu, měly být monitorovány protilátky proti TSH receptoru v těhotenství, nejpozději kolem 22. týdne gravidity. Při jejich pozitivitě je doporučeno pravidelné sledování plodu se zaměřením na možné symptomy fetální tyreotoxikózy (růst, srdeční akce, struma, příp. rychlost osifikace, případně stanovení tyreoidálních hormonů z kordocentézy). U novorozence s prenatálně vyjádřenou tachykardií a známým onemocněním matky lze provést odběr na protilátky proti TSH receptoru již z pupečnickové krve. Po porodu u všech novorozenců matek s pozitivitou protilátek proti TSH receptoru je nutné stanovit hladinu fT4, TSH, fT3.

Pro neonatální tyreotoxikózu svědčí nízké hladiny TSH, elevace fT3 a fT4 a průkaz protilátek.

LÉČBA

Nemoc patří mezi takzvané self-limiting onemocnění, dítě si vlastní protilátky proti TSH receptorům netvoří, klinické hodnoty jsou závislé na cirkulujících maternálních protilátkách. Jejich postupnou degradací dochází ke zmírňování klinických projevů a mezi 3–6 měsícem věku života je kojenec již bez obtíží.

V případě prokázané tyreotoxikózy u plodu je doporučena léčba tyreostatiky podávanými matce. Léky prostupují placentární bariérou a snižují akci srdeční plodu. Zcela nezbytné je ale vyvarovat se nežádoucí hypofunkce štítné žlázy u matky i plodu. Nutné jsou týdenní kontroly plodu ultrazvukem a správná titrace dávek tyreostatik.

V případě tyreotoxikózy u novorozence zahajujeme též léčbu tyreostatiky – lékem volby je thiamazol/methimazol. Po iniciálním podání tyreostatik lze použít po několika dni Lugolův roztok, který svým vysokým obsahem jódu vede zejména ke snížení uvolňování již preformovaných hormonů štítné žlázy do krevního oběhu.

V případě tachykardie se zahajuje terapie beta blokátory – Propranolol v dávce 0,5–2 mg/kg denně rozdělených do 3 denních dávek.

KAZUISTIKA

Jednalo se o chlapce narozeného z I/I gravidity 29-leté matce u nás v Nemocnici Na Bulovce, v Praze. Matka se léčila pro anémii, dále interně byla zdráva, zvýšenou únavu přičítala vysokému stupni těhotenství. Před těhotenstvím kouřila.

Gravidita probíhala fyziologicky až do 32+4g.t., kdy došlo ke spontánnímu odtoku žlutě zkalené plodové vody. Byla nasazena ATB a plíce plodu maturovány antenatální kúrou kortikoidů. Laboratoř matky byla opakovaně nezanětlivá. V kultivačním vyšetření z pochvy byla prokázána pouze běžná flóra. Po dvou dnech bylo pro tachykardii plodu (170/min) indikováno ukončení těhotenství císařským řezem.

Byl porozen chlapec (32+6 gestační týden) s porodní hmotností 1990 g a porodní délkou 44 cm. Poporodní adaptace byla výtečná, skóre dle Apgarové 10-10-10. Chlapec byl uložen do inkubátoru a zajištěn kapací infuzí. Současně byl zahájen perorální příjem potravy.

Od 4. dne byl chlapec na plném perorálním příjmu, prospíval na váze. Nicméně i po porodu přetrvávala tachykardie 160 – 180 pulzů za minutu. Trpěl na řídkou stolici, opakovaně byl subfebrilní. Trvale se jevil neklidný a roztřesený při normálních hodnotách glykémie a iontů.

Laboratoř byla nezávadná, kultivace bez klinického významu. Na EKG patrný sinusový rytmus s tachykardií 170 – 190/min. Struma nebyla patrná, lehce byl naznačen exoftalmus (obrázek č. 1).



Obr. č. 1

6.–7. den věku chlapce jsme se z cílené anamnézy od matky dozvěděli o onemocnění v širší rodině. Vyskytovala se zde autoimunitní onemocnění štítné žlázy. Následně byl u chlapce proveden odběr na vyšetření štítné žlázy, s patrnou elevací fT3 a fT4 a supresí TSH. Protilátky proti TSH byly značně zvýšeny.

9. den věku byla stanovena diagnóza u novorozence – neonatální tyreotoxikóza.

Laboratorní hodnoty hormonů štítné žlázy u chlapce

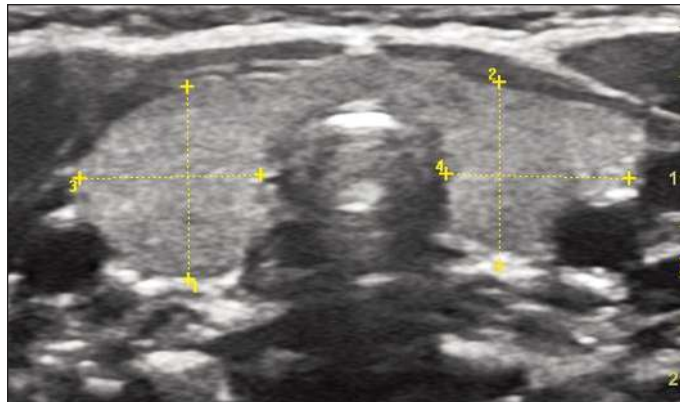
Den života	TSH	fT4	fT3	Protilátky proti TH receptoru
	Norma 0,5 – 10,8 mU/l	Norma 19 – 39 pmol/l	Norma 2,2 – 9,0 pmol/l	Norma pod 1,8 U/l
9. den	0,003	59,9	46,8	31
22. den	0,026	28,6	13,09	18,4
80. den	3,72	17,92	6,49	0,88

Laboratorní hodnoty hormonů štítné žlázy u matky

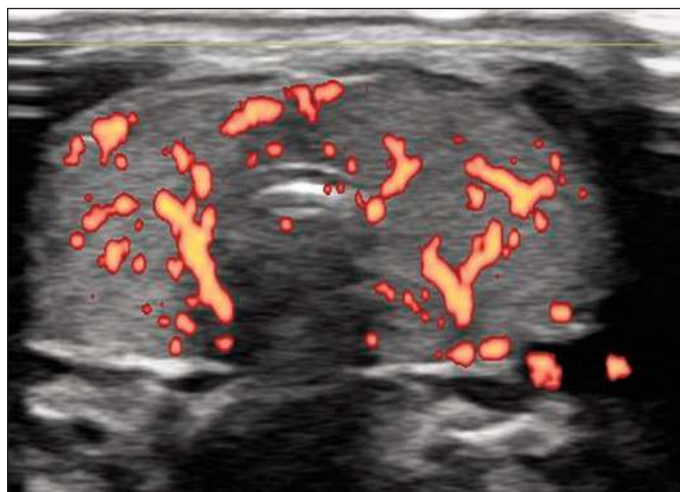
	TSH	fT4	fT3	Anti TSH receptory
	Norma 0,27 – 4,2 mU/l	Norma 12 – 22 pmol/l		Norma po 1,8 U/l
11. den po porodu	0,01	100	neprovedeno	35

Oční vyšetření potvrdilo mírný axiální exoftalmus.

Opakovaně bylo prováděno UZ vyšetření štítné žlázy – velikost obou laloků byla při horní hranici normy (11x14 mm vpravo, 12x12 mm vlevo) (obrázek č. 2). Prokrvení štítné žlázy bylo homogenní, parenchym bez ložiskových změn (obrázek č. 3).



Obr. č. 2



Obr. č. 3

11. den po konzultaci s dětským endokrinologem FNKV byla zahájena terapie thiamazolem (preparát Thyrozol) v jedné denní dávce 0,34 mg/kg p.o. a Lugolovým roztokem. Pro přetrvávající tachykardii byl 13. den života přidán propranolol, v postupně se zvyšujících dávkách (0,5 do 2 mg/kg/den ve 3 dávkách p.o.).

Chlapec dále prospíval na váze, AS se zklidnila, chlapec byl propuštěn do domácí péče 30. den života.

80. den života byla chlapci ukončena terapie thiamazolem. Propranolol byl vysazen 105. den života. Chlapec je nyní klinicky i laboratorně eutyroidní. Další sledování v probíhá na dětské kardiologii, endokrinologii a neurologii. Přikládáme obrázek chlapce po propuštění (obrázek č.4).

Matce bylo doporučeno endokrinologické vyšetření, byla u ní diagnostikována hyperfunkční struma na podkladě Gravesovy-Basedowovy choroby. Terapie ji byla nasazena 11. den po porodu (Thyrozol tbl. 10mg 3x1 p.o., Vasocardin). 50. den po porodu došlo i u ní k normalizaci hodnot tyreoidálních hormonů. Následně podstoupila tyreodektomii.



Obr. č. 4

ZÁVĚR

Ačkoliv je novorozenecká tyreotoxikóza vzácné onemocnění, je v případě známé tyreopatie matky jeho diagnostika snadná.

Na toto onemocnění je ovšem nutno myslet i v širší diferenciální diagnostice nejasné tachykardie plodu a novorozence.

Náš případ je zajímavý tím, že se o onemocnění matky nevědělo. Nicméně diagnóza byla u chlapce stanovena časně. Při vhodné terapii došlo rychle k úpravě jeho klinického stavu.

Díky rozpoznání onemocnění novorozence bylo následně diagnostikováno a залéčeno i onemocnění jeho matky.

POUŽITÁ LITERATURA

1. Fetal and neonatal thyrotoxicosis, Batra Ch. M., Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2013 Oct 17: S50–S54
2. Management of neonates born to women with Grave's disease : a cohort study, Besancon A., Beltrand J., Le Gac I., Luton D., Polak M., European Journal of Endocrinology, 2014, 170, 855–862
3. Severe neonatal hyperthyroidism which reveals a maternal Graves, Guérin B., Vautier V., Boin-Gay V., Estrade G., Choulot J. J., Doireau V., Annales D'endocrinologie 2004, 65(2): 125–130
4. Congenital thyrotoxicosis in premature infants, Smith Ch., Thomsett M., Choong C., Rodda Ch., McIntyre H. R., Cotterill A. M., Clinical Endocrinology (2001) 54, 371–376
5. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 2-Volume Set, 10th Edition, Martin R. J., Fanaroff A. A., Walsh M. C. 1490–1516



NO-A NO Terapeutický přístroj

Dávkovací přístroj NO-A je určen pro aplikaci oxidu dusnatého (NO) do ventilačního okruhu v rámci intenzivní péče o pacienta. Přístroj umožňuje přesné a pohodlné dávkování NO a tím výrazně snižuje nutnost mimotělní membránové oxygenace. Oxid dusnatý je přidáván do respiračního plynu při léčbě novorozenců s plicním selháním s vysokým krevním tlakem v plicích. Kromě této aplikace je přístroj používán také v kardiokirurgii (onemocnění srdeční chlopně, transplantace srdce) k léčbě zvýšeného krevního tlaku pro zajištění dilatačního efektu krevních cév v plicích.

- integrovaný monitorovací modul
- režimy použití pro neonatologii, pediatrii, dospělé
- provoz s jednou nebo dvěma láhvemi s automatickým přepnutím bez přerušení dávkování
- nastavitelné parametry
 - cílová koncentrace
 - minutový objem 0,1 až 40 l/min
 - alarmové hodnoty NO, NO₂
 - koncentrace vstupní směsi 50 až 1000 ppm NO
- normální dávkovací režim (kontinuální dávkování 0,1 - 99,9 ppm)
- rozšířený dávkovací režim pro elektronické měření průtoku
 - (13 µl/min – 17 l/min)
- integrovaná záložní dobíjecí baterie
- externí 12V zdroj pro mobilní aplikace



MESSER 
Gases for Life

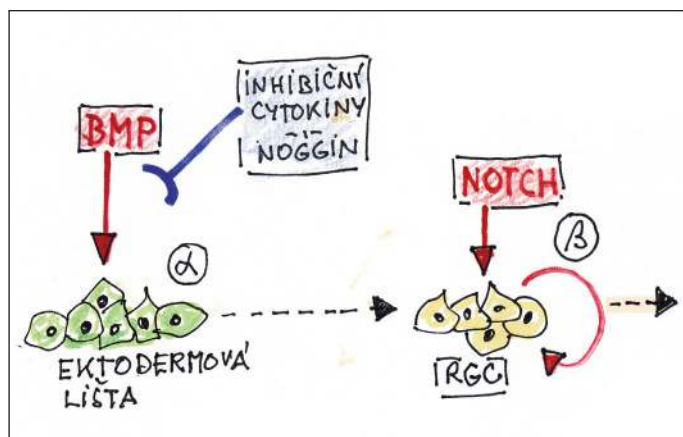
Messer Technogas s. r. o.
Zelený pruh 99
140 02 Praha 4
Tel.: +420 241 008 100
info.cz@messergroup.com
www.messer.cz

Odborné dotazy:
Ing. Josef Heřmanský

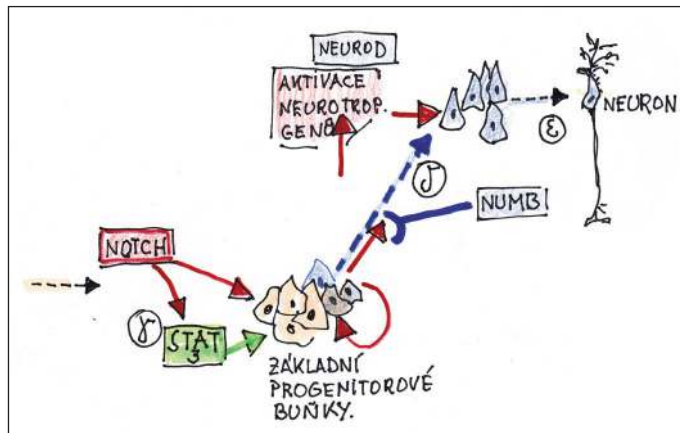
Tel.: +420 241 008 220
josef.hermsky@messergroup.com
Part of the Messer World 

Fyziologický ústav 1. lékařské fakulty UK, Praha 2, Albertov 5, 128 00

Takzvaný proces neurulace je zahájen působením BMP (Bone-Morphogenetic-Protein). Těchto regulativních cytokinů rozeznáváme celou řadu. Zde se jedná o BMP č. 4. Tento faktor ale musí být ve vhodný čas inhibován, a to z jednoduchého důvodu. Musí totiž „uvolnit“ cestu pro působení dalších informačních molekul nutných k postupné gradaci diferenciačního procesu. BMP je inhibován faktorem NOGGIN. Tato inhibice je tedy nutným předpokladem pro nástup diferenciačního procesu do dalšího stupně. To se děje uvolněním pro akci cytokinu tzv. NOTCH tj. jeho aktivací. Ta je podmíněna přítomností a vlivem další-



Počáteční fáze diferenciálního procesu. Na buňky ektodermální listy působí cytokin BMP (Bone-Morphogenic-Protein No. 4) vyvolávající jejich tzv. neurulaci. Následně je pak inhibován inhibičně působícími molekulami, z nichž nejznámější je NOGGIN. Tím je uvolněna cesta pro akci další informační molekuly (cytokinu) tzv. NOTCH. Následně vznikají RGC (Radial-Glia-Cells) a tzv. kmenové-progenitorové buňky. NOTCH iniciuje a realizuje jejich množení.



Cytokín NOTCH rovněž aktivuje transkripční faktor STAT (viz text), v tomto případě má číslo 3. Dochází k dalšímu množení buněk, ale toto množení má asymetrický charakter. Ty buňky, které jsou ovlivněny inhibičním cytokínem-NUMB – směřují dále v diferenciálním procesu ke generaci vlastních neuronů (označených modře). K tomuto stupni je třeba aktivace genů pro vlastní neurogenezu (E-BOX aktivovaný tzv. Neurodem 1). Gliogeneza je blokována příslušnou metylací. Posledním stupněm diferenciálního procesu je pak již v textu zmiňovaná maturace vlastní membrány (bilaeru), růst axonu, dendrifikace, synaptogeneze, příslušná syntéza neurotransmiterů, růst axonálních kolaterál až k finálnímu zapojení do neuronální (funkční-účelné) sítě. Písmeny řecké abecedy (alfa, beta atd.) jsou označeny jednotlivé stupně diferenciálního procesu.

NOTCH je silné konzervativní systém (existuje již u hmyzu!). V procesu diferenciacie má niekoľko funkcií. Predevším je aktivátorem proliferácie, a to stávajících i budoucích tzv. radiálnych gliálnych a následne i tzv. progenitorových buniek. Proliferácia – čili geneza (delením – vznik nových buniek) sa uskutočňuje (a je iniciovaná) priamym vzájomným kontaktom jednotlivých buniek. Dochádza tak k exponenciálnemu nárastu počtu zmienaných buněčných elementů. RGC (Radial-Glial-Cells) predstavujú ďalší stupeň, ve ktorom je prevládajúcim-tj. určujúcim faktorom zmienaný NOTCH. Dochádza teda k množeniu buniek (viz obr. č. 1a) (1). Z RGC (označení radial predznamenuje jejich schopnosť migrovat) sa vlivom a pôsobením faktoru STAT (Signal-Transducer-and Activator-of Transcription – v tomto prípade sa jedná o STAT no 3) stávajú tzv. progenitorové bunky. Nutno dodať, že STAT je spoliaktivovaný práve pôsobením NOTChe a zahrnuje v sobe ešte ďalší „subfaktory“. Tieto progenitorové bunky sú v podstate pluripotentní – kmenové – bunky, ze ktorých vznikajú jak neurony, tak gliálny sektor. (viz obr. č. 1b). (1).

Dalším stupněm je kaskáda procesů, která je zahájena útlumem aktivity NOTCh. Tento útlum realizuje molekula zvaná NUMB a děje se tzv. ubiquitinizací. Tento útlum se ovšem dotýká pouze určité části (počtu) progenitorových buněk. Cytokin NUMB je tedy de facto určovatelem (na tomto stupni) binárního osudu progenitorových buněk (v písemnictví se velmi často mluví o tzv. asymetrickém dělení buněk).

Ty, které zůstávají dále pod vlivem NOTCHe, se dále množí. Ty, kde se realizovala inhibice NOTCHe, postupují dále v procesu diferenciace (viz. obr. č. 1b). Je zajímavé, že cytokiny NOTCH i NUMB jsou významnými spoluúčastníky diferenciačního procesu prekursorů senzorálních buněk. Podílí se tedy současně na maturaci finálně percepčních procesů.

Další etapou maturačního programu je uvolnění (spíše aktivizace) transkripčních faktorů pro expresi neurotrofních molekul. Jedná se tzv. NEUROD 1 (Neuronal-Differentiation-Factor 1), který iniciuje transkripci tzv. E-BOX genů (jedná se o soubor genů realizujících další stupeň diferenciace). Gliogeneze je přitom (současně) blokována methyloací příslušných cytokinů. Tak dochází k vytvoření vlastního somatu neuronu a předpokladů pro jeho morfologickou zralost (dokončení maturace=dokončení diferenciace=zapojení do funkčních sítí). Tato poslední část diferenciačního procesu představuje rovněž několika-stupňový a rovněž sofistikovaný děj. Jde především o lokalizaci daného neuronu-tedy o příslušný migrační proces. Ten je opětně podmíněn řadou informačních molekul (tzv. chemokinů, adhezivních molekul, souběhem s vaskularizačním procesem). Dále, a to se velmi často opomíjí, u každého neuronu musí „dozrát“ jeho membrána (bilayer). Znamená to standartizovat poměr, počet i lokalizaci jednotlivých fosfolipidových hlavic, molekul cholesterolu a složení (tj. zastoupení) jednotlivých řad mastných kyselin (!). Průběžně pak dochází k nidaci funkčních proteinů. To jsou především receptory (opětne selektivní proces), kanály, enzymové systémy (např. Na^+/K^+ ATPáza atd.) Paralelně musí „dozrát“ i mitochondriální pool (počet i kvalita mitochondrií). Následuje růst axonů, jejich myelinizace, růst a vývoj dendritů (dendrifikace) a účelná synaptogeneze. Tyto procesy jsou mj. závislé nejen na adekvátním přísunu substrátů na dostatečné pozitivní energetické bilanci, na fyziologickém stimulačním poli, ale i na širších podmínkách (homeostáza, zevní podmínky). Převážná část těchto procesů se realizuje již postnatálně a zde jsou velmi důležité tzv. neurotrofní faktory. Jeden z nejvýznamnějších je BDNF (Brain-Derived-Neurotrophic-Factor) a další. Tyto faktory se na shora zmíněných diferenciačních procesech nejen podílejí, ale dokonce je i podmiňují. Jejich význam je potvrzen skutečností, že jsou všechny obsaženy jak v kolostru, tak v mateřském mléce.

Složitý, a dosud ne zcela vyjasněný, zůstává proces a mechanismus maturace biochemicko-enzymatických – procesů pro genezi neurotransmiterů. Ty jsou totiž produkovány přesně lokalizovanými neurony. Rovněž geneze adekvátního počtu mitochondrií a způsobu jejich maturace je cílem současného i budoucího výzkumu.

Funkční a zralý neuron je producentem (a to se opětne opomíjí) dalších důležitých molekul, které vesměs představují jeho vlastní protekci. Jsou to neurotrofní faktory včetně již zmíněného BDNF, ale i VEGF (Vascular-Endothel-Growth-Factor), adhezivní molekuly nebo tzv. FRATALKIN. V tomto případě se jedná o chemokin, kterým si neuron „v tísni“ může „přivolat“ nejbližší lokalizovanou mikroglii. Nefunkční neuron (tj. takový, který ztratil funkční spojení-„vypadl ze sítě“) – je dříve nebo později odsouzen k zániku-apoptoze. Ta se skutečně aktivizací kaspás, a to opětne na základě příslušné signalizace. Samotný BDNF vykazuje asi 17 protektivních aktivit. Jedná se opětne o velmi konzervativní molekulu. Lze ji detekovat již u ryb(!). Z nejdůležitějších funkcí vybírám: je faktorem, který výrazně podporuje přežití neuronů. Podporuje synaptogenezu. Podporuje růst a vývoj nových nervových buněk (neurogenezu – významnou v gyrus dentatus hippocampu). Absence BDNF nebo jeho nedostatečná aktivita se projeví negativně např. v oblasti paměti, prostorové orientace atd. Neovlivňuje přitom růst axonů do délky, ale pozitivně ovlivní vznik a bohatost finálních kolaterál. Mezi významné pozitivní působení patří také jeho vliv na pool neurotransmiterů v synaptických vezikulech.

V této souvislosti je nutné se zmínit o tzv. NF-kappa-B (Nukleární-Faktor-kappa-B). Je přítomen v cytosolu a aktivován různými podněty (např. UV-zářením, kyslíkovými radikály, některými cytokiny atd.). Jedná se o transkripční faktor. Po své aktivizaci vstupuje do jádra, kde stimuluje expresi genů, které napomáhají k přežití. Tento mechanismus se

uskutečňuje mj. bloádou kaspás. NF-kappaB má rovněž význam při vývoji senzoriálních drah v CNS a má spoluúčast při procesu programovaných apoptozách.

Znalost uvedených molekulárních dějů realizujících maturaci CNS má své praktické, tj. terapeutické, dopady. Např. hypoxie plodu či novorozence patří v podstatě k běžným starostem a údělům jak porodníka, tak především neonatologa. V postiženém organismu probíhají v podstatě dva proudy změn: hypoxií evokovaný molekulární faktor HIF (Hypoxia-Induced-Factor – rovněž velmi konzervativní molekula, detekovatelná u všech savců závislých na respiraci), aktivuje jednak několik procesů protektivní povahy, jednak vykazuje negativa. Mezi ty první počítáme: podporuje vaskularizaci tkání (včetně CNS), stimuluje expresi enzymů glykolýzy a konečně stimuluje rovněž expresi erythropoetinu. Na straně druhé ale současně dochází ke zvýšené produkci proinflatorních cytokinů-tedy „prohlubuje se stav chronického zánětu“. Zvyšuje se produkce ROS (Reactive-Oxygen-Substances) a snižuje se výrazně hladina BDNF, klesá aktivita NF-kappa-B. Hypoxie sice na jednu stranu vyvolává mechanismy umožňující přežití, na stranu druhou se tak děje na úkor diferenciačních-maturačních procesů. Interpretace z energetického pohledu: ty procesy (diferenciace-syntézy-migrace), které vyžadují přísun energie a nejsou nezbytně nutné pro přežití organismu při kyslíkové nouzi, ty lze oželeť.

Rovněž tzv. MIA (Maternal-Immune-Activation) vede nebo může vést k disbalanci řady uvedených cytokinů. Tato disbalance je opětne charakteristická mj. vzestupem proinflatorních cytokinů (TNF-alfa, IL-6, IL-1-beta, PGE2 event. LTB4 atd.). Velká řada autorů v těchto souvislostech upozorňuje na zřetelně zvýšená rizika pro vznik nejen např. periventrikulárních krvácení, ale i kognitivních deficitů, vzniku autismu či schizofrenie. I když molekulární mechanismy, jejich sled (timing) a lokalizace nejsou dosud známy (existují dnes pouze bodové znalosti), můžeme reálně předpokládat, že právě některé stupně diferenciačních procesů (a následných migrací) mohou být zmíněnou disbalancí tangovány.

Jedním z dalších (a bohužel dnes běžných) stavů, se kterými se neonatolog setkává, je předčasný porod, tj. nízká porodní hmotnost a nezralost novorozence. Diskrepance mezi vývojovou etapou novorozence, a tedy zcela novými a proto inadekvátními podmínkami jeho existence (zevní prostředí, výživa a způsob výživy, stimulační pole) jsou právě příčinou terapeutických problémů. Souběh těchto skutečností znamená opoždění maturačních procesů s možnými následnými většími či menšími defekty. To jako důsledek narušení sekvencí časově programovaných expresí.

Údaje, které zde byly uvedeny o diferenciačních pochodech, by ale neměly vést k defetismu a terapeutickému pesimismu. Poznání molekulárních dějů a jejich analýza jsou totiž prvním předpokladem pro utilizaci těchto znalostí ku prospěchu novorozence. Mimo to existují v organismu současně účinné mechanismy mající protektivní či opravný charakter. Nemyslím tím např. antioxidanty. Mám na mysli takové molekuly, které mohou např. blokovat účinky proinflatorních cytokinů. Ty-jak bylo již několikrát uvedeno shora-mohou v průběhu maturace (diferenciace) působit jako negativum. Mezi takové molekuly lze počítat PUFA-OMEGA 3, konkrétně kyselinu eikosapentaenovou (20:5 EPA) a kyselinu dokosaheptaenovou (22:6 DHA). Zejména DHA má prokazatelně tlumivý vliv na expresi zmíněných cytokinů (2). Mechanismus, kterým se tak děje, je prozatím neznámý. Jednou z možností je nekovalentní vazba zmíněných kyselin na uracil příslušné mesenžerové RNA (mRNA). Domníváme se, že jednou z možných příčin benigního působení uvedených mastných kyselin na lidský organismus je skutečnost, že jsou-nebo měly by být-součástí buněčných membrán. Podíl DHA v průběhu postnatálního života např. v kortexu CNS stoupá, až dosahuje 20% (!) všech přítomných mastných kyselin. V minulosti jsme prokázali, že velká většina rizikových stavů (nedonošenost, hypotrofie, gestační diabetes, nízká porodní hmotnost) doprovází výrazný a vysoký signifikantní nedostatek PUFA-OMEGA-3 (3,5,4) Význam těchto kyselin je dále akcentován faktem, že jsou přítomny jak v kolostru, tak v mateřském mléce (6).

Je zde ještě jeden významný a možná rozhodující pomocník v terapii rizikových novorozenců. Je to vlastnost zejména méně diferencovaných tkání přizpůsobovat se, regenerovat či přímo vytvářet možnosti téměř dokonalé rekuperace. Tou vlastností je PLASTICITA. To ovšem představuje další -velkou- kapitolu a další výzkumné programy (7,8).

LITERATURA

1. Deverman, B. E., Patterson, P. H.: Cytokines and CNS development. *Neuron*, 64, 2009, s. 61–78.
2. Chalon S.: Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins, Leukotriens, Essential Fatty acids*. 73, 2006, s. 259–269.
3. Mourek J.: Význam mastných kyselin v časných vývojových etapách. *Neonat. Listy*, 1: 1995, s. 7–19.
4. Mourek J., Dohnalová A.: Relationship between birth weight of newborns and unsaturated fatty acids n-3 proportion in their blood serum. *Physiol. Res.*, 45, 1995, s. 165–168.
5. Mourek J. a kolektiv: Mastné kyseliny omega-3. *Zdraví a vývoj*. Ed. TRITON. 2. rozšířené vydání. Praha 2009 (s. 187).
6. Mydlilová A., Mourek J., Baše J.: Spektrum mastných kyselin v průběhu laktace u ženy. *Sbor. lék.*: 94, 1993, s. 19–24.
7. Mourek J.: Plasticita. 26. *Neonat. dny*, Olomouc, 10.–12. 11. 2010
8. Mourek J.: Plasticita procesů generujících energii ve vyvíjejícím se organismu. 27. *Neonat. dny*, Plzeň, 23.–25. 11. 2011.

fabian

Novorozenecké ventilátory a generátory Infant Flow nCPAP

ochrana nezralých plic

protektivní ventilace nezralých plic díky optimalizaci objemu. Garance dechového objemu ve všech režimech včetně HFO

automatická úprava FiO₂

Closed Loop oxygenace PRICO kontinuálně reguluje koncentraci kyslíku v bezpečném rozmezí dle monitorované hodnoty SpO₂

HFO ventilace

aktivní membránová technologie Acutronic poskytuje výjimečný výkon (až do 20 kg hmotnosti) a je přitom nezvykle tichá

neinvazivní ventilace

jen ventilátory fabian nabízí Infant Flow® nCPAP + DuoPAP s automatickou kompenzací úniku a O₂ terapii - HFNC

mobilita & transport

integrováný akumulátor zabezpečí provoz ventilátoru bez vnějšího zdroje. Fabian je tak dokonale vybaven pro transport v rámci nemocnice i mimo ni



Autoinflatorní onemocnění a monogenní vaskulitidy s možnými projevy v novorozenekém věku

Šedivá A.

Ústav imunologie 2.LF UK a FN v Motole

ABSTRAKT

Hereditární poruchy imunitního systému spadají pod širší název primární imunodeficiencie. Jedná se o vzácná onemocnění, z nichž některá tvoří již klasické diagnostické jednotky, jako například vůbec první popsáná imunodeficiencie Brutonova agamaglobulinémie. Nicméně zvláště v posledním desetiletí, hlavně s rozvojem genetických metod, se objevuje celá řada onemocnění, která tvoří zcela nové kategorie dosud neznámých vzácných jednotek. Nově se v tomto kontextu do primárních imunodeficiencií řadí kapitola Autoinflatorní onemocnění, jejichž podstata spočívá v mutacích jednotlivých molekul účastnících se složité regulace zánětu. Oblast autoinflatorních onemocnění je předmětem překotného nárůstu znalostí, objevení nových nemocí a nových etiopatogenetických mechanismů rozvoje onemocnění. Řada z těchto jednotek se může klinicky projevit již v novorozenekém a časném kojeneckém věku. Následující přehled se bude věnovat právě těmto jednotkám. Velmi časný nástup příznaků je charakteristický pro skupinu onemocnění nazývaných kryopyrinopatie, jejichž podstata tkví v poruchách inflamasyonu, základního mechanismu řetězových reakcí uvnitř buňky které iniciují a regulují zánět. Onemocnění nazývané NOMID nebo CINCA (Neonatal onset multisystem inflammatory disease / chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome) je již klasickou jednotkou v oblasti autoinflatorních stavů. Jeho název přímo zahrnuje neonatální začátek příznaků. Poruchy inflamasyonu a interleukinu-1 jsou charakteristické i pro další jednotky, jako je DIRA (Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist). Postupně se objevují další onemocnění související s mnoha složkami, které se účastní zánětu, z nichž mnohé se mohou projevat již u novorozence. Patří sem poruchy mitochondriálních proteinů (SIFD, Congenital sideroplastic anemia with immunodeficiency and developmental delay), dále poruchy lipidových cest, poruchy intracelulárních procesů jako je ubiquitinace a syntéza proteasomu. Zcela zvláštní kapitolu potom tvoří vaskulitidy s příznaky v neonatálním věku, kde se kromě neonatálního SLE mohou objevit monogenní vaskulitidy, což je zcela nový, neočekávaný fenomén. Mezi první popsáné jednotky v této kapitole se řadí onemocnění SAVI (STING associated vasculopathy in infancy) a DADA2 (deficiency adenosine deaminase 2). Neobvyklým projevem těchto onemocnění mohou být i projevy iktu asociovaného s vaskulitidou a trombózou, s klinickou prezentací v novorozenekém a kojeneckém věku.

Níže uvedený přehledový článek se dotýká těchto neobvyklých klinických jednotek a upozorňuje na jejich možný výskyt v novorozeneké populaci. Informace o těchto jednotkách jsou velmi důležité, neboť u řady z nich je možné léčebně zasáhnout razantní protizánětlivou terapií, jako je například blokáda interleukinu 1.

ÚVOD

Autoinflatorní onemocnění se jako definovaná kategorie začala velmi pomalu formulovat v 80. a 90. letech 20. století tím, že se postupně odhalovaly příčiny jednotlivých známých nemocí, jako je Familiární středozevní horečka, nebo hyperIgD syndrom. Samotný termín „autoinflammation“ se poprvé objevil v roce 1999, ve shrnujícím článku, který dal posléze hranice celé problematice autoinflatorních onemocnění (1). Velký rozmach výzkumu v této oblasti přinesl velmi významné poznatky o úloze vrozené imunity v rozvoji zánětu. Přibližně ve stejné době, na přelomu tisíciletí, byl objeven inflamazom jako zcela zásadní jednotka nutná pro spuštění a regulaci zánětu (2). Od té doby proběhl bouřlivý rozvoj vědomostí, které dnes určují úlohu přirozené imunity

v zánětlivých procesech. Zmíněný inflamazom je nakupení řady molekul v cytoplasmě hlavně buněk vrozené imunity, které se zformuje po aktivaci buněk některým ze signálů nebezpečí, obvykle infekcí, ale i dalšími signály vycházejícími i z buněk samotných či z okolních vlastních tkání. Taková aktivace buňky spustí řetězec reakcí, vedoucí k výrazné aktivaci zánětu, mohutné sekreci hlavně prozánětlivých cytokinů a posléze spuštění klinických projevů zánětu, které jsou již dlouho známé a zahrnují hlavně horečku a další příznaky specifické pro dané jednotky. Přehled autoinflatorních onemocnění, včetně popisu základní etiopatogeneze, již byl v české literatuře prezentován (3), a základní monogenní jednotky ze skupiny autoinflatorních onemocnění jsou uvedeny v Tabulce 1.

V tomto sdělení se soustředíme na vzácná autoinflatorní onemocnění, která se mohou projevit v novorozenekém a časném kojeneckém věku.

KLASICKÁ AUTOINFLAMATORNÍ ONEMOCNĚNÍ

Klasická autoinflatorní onemocnění se obvykle projevují v dětství, některá dokonce až v dospělosti. Pro ucelený přehled jsou uvedena v tabulce 1. Ze všech těchto jednotek se klinicky může projevit v novorozenekém věku prakticky pouze onemocnění nazývané „Neonatal-onset multisystem inflammatory disease“, neboli NOMID. Onemocnění můžeme také najít pod synonymem CINCA, „chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrom“. Jedná se o nejtěžší formu s nejbližšími projevy z třídy jednotek, které dohromady tvoří skupinu onemocnění nazývaných kryopyrinopatie. Tato onemocnění jsou spojena svou genovou podstatou, mutacemi genu pro protein kryopyrin, nazývaný také NLRP3. Tato molekula je základní součástí tak zvaného inflamasyonu. Inflamasyon je funkční seskupení několika molekul v buňce, které se k sobě aktivně přiblíží při aktivaci buňky, ke které dojde některým z aktivních signálů, typicky v odpovědi na infekci. U pacientů s danými mutacemi se inflamasyon aktivuje nekontrolovaně a vede k výrazným projevům zánětu, aniž by byl vyprovokován infekcí či jiným spouštěčem, nebo k jeho aktivaci stačí minimální, normálně podprahový signál.

NOMID/CINCA

Syndrom NOMID/CINCA je spojen s časným často neonatálním typickým postižením kůže ve formě urtikariálních až vaskulitických lézí, s neurologickými a osteoartikulárními projevy. Neurologické příznaky se přidávají později, jsou způsobeny aseptickou meningitidou, která podle tíže vede k bolestem hlavy až ke křečím či spasticitě. Projevy sensorineurální hluchoty a oční projevy až se ztrátou visu v důsledku edému papily, atrofie optiku či uveitidy jsou taktéž typickými většinou pozdějšími projevy. Artopatie je těžká a deformující, progresivní, s předčasnou epifyseální osifikací a dále s deformující artopatií. Onemocnění je nejzávažnější formou z celé skupiny periodických horeček a má významnou úmrtnost již v dětském věku (Obr. 1). V současné době je dobře známa patogeneze, vyplývající právě z poruch inflamasyonu (4). Všechny formy kryopyrinopatií (Tab. 1) jsou schválenou indikací aplikace blokátorů IL-1.

DIRA

Do nyní již klasických autoinflatorních syndromů se řadí i onemocnění nazývané DIRA, deficit antagonisty receptoru pro IL-1, ve zkrat-

Tab.1 Přehled autoinflamatorních onemocnění

onemocnění	gen	diagnostika	terapie
Hereditární periodické horečky Většinou spojené s poruchou funkce inflamazomu			
Familiární středozeemní horečka	<i>MEFV</i> (pyrin)	Typické klinické příznaky, rodinná anamnéza, genetické vyšetření	Kolchicin, nově jsou zprávy o účinku IL-1 blokády
TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome)	<i>TNFRSF1A</i> (TNFR1)	Klinické příznaky, rodinná anamnéza, AD dědičnost, genetické vyšetření	kortikoidy blokáda prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, TNFα)
Hyper IgD syndrom (HIDS)	<i>MVK</i> (mevalonate kinase)	Klinické příznaky, vysoké IgD a hlavně IgA, genetické vyšetření	Nesteroidní antirevmatika, kortikoidy, blokáda IL-1
Familiární chladová urtika (FCAS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Urtika po celkové expozici chladu, artralgie, myalgie, konjunktivitidy	Blokáda IL-1
Muckle-Wells syndrom (MWS)		Horečky, hluchota, amyloidóza. Artralige, myalgie, uveitidy, afty	
NOMID (Neonatal-onset multi-system inflammatory disease)		Urtikariální dermatitida až vaskulitida kožní, hypersotóza, artritidy, aseptická meningitida, hluchota, oční projevy, poruchy růstu, těžké postižení	
Idiopatické syndromy Etiologie většinou neznámí, možná účast poruchy funkce inflamazomu			
Juvenilní idiopatická artritida, systémová forma (Systemic onset juvenile idiopathic arthritis, So-JIA) a Stillova choroba dospělých	Komplexní genetické pozadí	Horečka spojená s artritidou, systémové projevy, serositidy, komplikující syndrom aktivace makrofágů	Blokáda Il-1, imunosuprese, kortikoidy, doplňující terapie
Schnitzler syndrom	nejasné	Horečka spojená s urtikariálními projevy, artralgiemi, bolestmi kostí a s monoklonální komponentou	Blokáda IL-1
Pyogenní onemocnění			
Pyogenní artritida, pyoderma gangrenosum, akné (PAPA)	<i>PSTPIP1/CD2BP1</i> (PSTPIP1/CD2BP1)	Hnisavé projevy kůže a hlubokých tkání	Potlačení zánětu, kortikoidy a blokáda prozánětlivých cytokinů
Granulomatózní onemocnění Porucha aktivace NF-κB			
Blau syndrome (juvenilní sarkoidóza)	<i>NOD2/CARD15</i> (NOD2/CARD15)	Dominantní oční postižení, granulomatózní zánět oka a dalších struktur, artritidy u juvenilní sarkoidózy	Sympomatická terapie, imunosuprese, blokáda TNFα
Crohnova choroba	komplexní (<i>NOD2, ATG16L1, IRGM</i>)	Granulomatozní zánět střevní, klinická diagnostika, genetické vyšetření	Imunosuprese, blokáda TNFα
Autoinflamatorní onemocnění kůže a kostí			
Deficit IL-1 receptor antagonisty (DIRA)	<i>IL1RN</i> (IL-1Ra)	Těžké neonatální postižení, hnisavé projevy, osteomyelitidy	Blokáda IL-1 substitucí IL1RA
CRMO (chronická rekurentní osteomyelitida), SAPHO (synovitis, acne pustulosis, hyperostosis a osteitis) a Majeed syndrom	LPIN2 u Majeed syndromu	Chronické osmeomyelitidy, hnisavé projevy na kůži, palmo-plantární pustulóza, u Majeed syndromu provázející dyserythropoetická anémie	Symptomatická terapie, blokáda IL-1

ce DIRA, je nově popsané vzácné onemocnění s první publikací v roce 2009 (5). Onemocnění se projevuje velmi časným až neonatálním začátkem příznaků, s hlavními projevy na kůži a kostech, ve formě pustulózy a sterilní multifokální osteomyelitidy a ostitidy (Obr. 2). Empirická léčebná aplikace IL-1RA (Anakinra) vedla k promptnímu efektu, který

priměřl výzkumnou skupinu k hledání možné příčiny v signálních cestách spojených s IL-1. Mutace byly nalezeny v genu, který kóduje přirozeného antagonistu IL-1, se nazývá IL1RN, je kódován na 2. chromozomu a dědí se autozomálně recesivně. Efekt léčby blokádou IL-1 je promptní a byl pozorován u všech popsaných pacientů.



Obr. 1 NOMID/CINCA

Velmi podobnou genezi má onemocnění obdobné etiologie, ale týkající se receptoru pro IL-36 nazývané DITRA (deficiency of the IL-36 receptor) (Obr. 3) I toto onemocnění reaguje na včasné podávání IL-1RA (Anakinra).

NOVÁ AUTOINFLAMATORNÍ ONEMOCNĚNÍ, INTERFERONOPATIE A MONOGENNÍ VASKULITIDY

S pokračujícím výzkumem v oblasti autoinflatorních onemocnění se ukázalo, že ne všechny stavy se dají vysvětlit aktivací inflamazomu a ne všechny klinické projevy jsou podmíněny IL-1. V literatuře se nyní postupně objevují nové kategorie těchto vzácných onemocnění, které



Obr. 2 DIRA



Obr. 3 DITRA

souhrnně spadají pod poruchy regulace a produkce interferonu (interferonopatie). Ty se částečně překrývají s další skupinou, která je pro neonatální věk obzvláště důležitá a zahrnuje monogenní vaskulitidy (6).

SAVI

První popsanou monogenní vaskulitidou bylo pozorování kasuistického sdělení, posléze uzavřené jako onemocnění nazývané SAVI (7). Průlomová kasuistika popisuje dívku s velmi časnými projevy hlavně kož-



Obr. 4 SAVI

ni a plicní vaskulitidy, jejíž příčinou je aktivační mutace v genu pro STING, což je zkratka pro „stimulator of interferon genes“. Uvedená mutace způsobí konstituční aktivaci zánětu, vedoucí ke klinickým projevům (Obr. 4). Samo onemocnění se potom nazývá SAVI, STING-associated vasculopathy with onset in infancy. Patogeneze onemocnění neumožňuje, jako v případě klasických poruch inflamazomu, léčbu bloádou IL-1. V současné době se u těchto stavů zkouší zatím na výzkumném základě bloády aktivovaných signálních drah, hlavně JAK inhibitory.

DADA

Dalším onemocněním provázeným zánětem a vaskulární komponentou je DADA, deficit adenosindeaminázy 2 (ADA má izotypy ADA1 a ADA2, deficit ADA1 způsobuje SCID, těžký kombinovaný imunodeficit, mutace v ADA2 vedou k onemocnění zde popisovanému a nazývanému DADA). Jedná se o velmi časnou vaskulitidu, která se může projevit i v neonatálním věku nebo velmi časném dětství. Klinickými projevy jsou rekurentní horečky, kožní projevy postižení cév, livedo, rash, hepatosplenomegalie, vaskulitida malých cév, která se může projevit jako iktus, ale může zasahovat i koronární arterie, střeva nebo ledviny. Syndrom je spojen s aktivací makrofágů. Léčebně se zasahuje bloádou TNF alfa nebo IL-6 (8). V těžkých případech je indikována i transplantace hematopoetických buněk kostní dřeně.

Neonatální SLE

Klasická forma neonatálního SLE, vzniklá jako důsledek přenosu mateřských autoprotilátek novorozenci, doplňuje obrazy možné neonatální vaskulitidy, i když zde je mechanismus etiopatogeneze jiný a prognóza pro novorozence příznivá (Obr. 5). Vaskulitida je v tomto případě jenom



Obr. 5 neonatální SLE

pasivním projevem autoimunitního onemocnění matky. Jednotka tedy nepatří do zde diskutovaných autoinflamatorních onemocnění a uvádíme ji z diferenciálně diagnostických důvodů a pro její vaskulární komponentu s kožními projevy.

Kawasaki

Velmi vzácně se může i v neonatálním věku objevit klasický syndrom Kawasaki, který doplňuje kategorii neonatálních vaskulitid.

DALŠÍ AUTOINFLAMATORNÍ ONEMOCNĚNÍ S ČASNÝM ZAČÁTKEM

Seznam jednotek, které se mohou projevit poruchou regulace zánětu v novorozeneckém či velmi časném věku vzrůstá. Jedná se o velmi vzácné až raritní onemocnění. Zde na příkladu vlastní kasuistiky upozorňujeme na možnost setkat se s pacienty s těmito diagnosticky velmi složitými situacemi i v našich podmínkách.

SIFD

Onemocnění SIFD (Sideroblastická anémie, B lymfopenie, Recidivující febrilní stavy, Gastrointestinální poruchy a Neurologické postižení) představujeme jako kasuistiku pacienta léčeného a posléze diagnostikovaného v České republice.

Pacient je ze smíšeného nepřibuzenského česko-anglického manželství, starší bratr má homocysteinurii (heterozygot pro *MTHFR*). Dítě je z II. gravidity, která byla sledována pro dilataci kolon na UZ, porod 36+6, SC pro deceleraci ozev, PH 2630g, AS 3-5-6, iniciální intubace a ventilace. V 1. týdnu se přidávají střevní obtíže, distenze kliček střeva, v 6. týdnu nekrotizující enterokolitida. Pacient měl také následně abscesy okcipitálně. Od 2 měsíců věku poruchy pasáže, nastupují recidivující vysoké horečky, vysoké zánětlivé parametry, vysoký feritin. Vždy bez průkazu infekčního agens. Ve vyšetřeních zjištěny výrazné abnormality v imunologickém vyšetření, výrazná hypogamaglobulinémie a výrazné snížení B lymfocytů. Stav dále komplikován známkami hemofagocytující lymfohistiocytózy, nicméně nesplňující plně kritéria HLH. V dalším průběhu další komplikace, pyelonefritida s fasciitidou, ARDS až obraz rozpadové pneumonie. Symptomatická léčba imunoglobuliny, antibiotiky, kortikosteroidy a imunosupresí neřeší klinický stav, stejně tak je stav beze změny po bloádě IL-1 aplikací IL-1RA. Pro závažný nevysvětlitelný stav spojený s imunodeficiencí nakonec provedena transplantace kmenových buněk, nicméně pacient umírá ve spojení s komplikacemi transplantace.

Další pátrání po možné příčině bylo provedeno na zahraničním pracovišti, kombinací metod nakonec zjištěna mutace v genu *TRNT1*, který kóduje protein důležitý pro maturaci jaderné i mitochondriální tRNA. Simultánně byla popsána klinická jednotka nazývaná SIFD, Sideroblastická anémie, B lymfopenie, Recidivující febrilní stavy, Gastrointestinální poruchy a Neurologické postižení, která klinicky po ověření povahy anémie, hodnoceně zpětně jako aplastická, plně odpovídá

la i klinickému stavu. Onemocnění se tak zařadilo mezi autoinflatorní stavy s počátkem v novorozeneckém či velmi časném věku (10).

ZÁVĚR

Článek je koncipován jako upozornění na onemocnění z oblasti autoinflatorních stavů, které jsou známy až v posledních 15 letech a jejichž spektrum se velmi rychle rozšiřuje. Poukazujeme na ty jednotky z celé skupiny, které se mohou projevit už v neonatálním věku. Klinické příznaky zahrnují celé spektrum známek zánětu, kožní a kloubní projevy, gastrointestinální projevy ale překvapivě i nečekané klinické komplikace jako je velmi časný iktus a tvorba trombů, či kombinace trombů a krvácení. Diagnostika těchto onemocnění spočívá v klinických projevech a ve známkách zánětu. Potvrzení diagnózy je potom prokázáno mutací v daných genech. Je dobré mít možnost těchto stavů na mysli v diferenciální diagnostice a velmi brzy na možnost těchto onemocnění pomyslet, neboť alespoň u některých jednotek je možno velmi účinně zasáhnout, zejména blokádou cesty IL-1.

REFERENCE

- McDermott M. F., Aksentijevich I., Galon J., McDermott E. M., Ogunkolade B. W., Centola M., Mansfield E., Gadina M., Karenko L., Pettersson T., McCarthy J., Frucht D. M., Aringer M., Torosyan Y., Teppo A. M., Wilson M., Karaarslan H. M., Wan Y., Todd I., Wood G., Schlimgen R., Kumarajeewa T. R., Cooper S. M., Vella J. P., Amos C. I., Mulley J., Quane K. A., Molloy M. G., Ranki A., Powell R. J., Hitman G. A., O'Shea J. J., Kastner D. L. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97 (1): 133–44.
- Martinon F., Burns K., Tschopp J. (2002). "The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta." *Mol Cell* 10 (2): 417–26.
- Šedivá A. Periodické horečky a autoinflatorní onemocnění – klinický přístup. *Postgraduální medicína* 2012, 14 (2), 174–179
- Koné-Paut I., Galeotti C. Current treatment recommendations and considerations for cryopyrin-associated periodicity syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015; 11(10): 1083–9
- Aksentijevich I., et al., An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*, 2009. 360 (23): 2426–37
- Canna S. W., Goldbach-Mansky R. New monogenic autoinflammatory diseases-a clinical overview. *Semin Immunopathol*. 2015 Jul; 37(4): 387–94
- Liu Y., Jesus A. A., Marrero B., Yang D., Ramsey S. E., Montealegre Sanchez G. A., Tenbrock K., Wittkowski H., Jones O. Y., Kuehn H. S., Lee C. C., DiMattia M. A., Cowen E. W., Gonzalez B., Palmer I., DiGiovanna J. J., Biancotto A., Kim H., Tsai W. L., Trier A. M., Huang Y., Stone D. L., Hill S., Kim H. J., St Hilaire C., Guprasad S., Plass N., Chapelle D., Horkayne-Szakaly I., Foell D., Barysenka A., Candotti F., Holland S. M., Hughes J. D., Mehmet H., Issekutz A. C., Raffeld M., McElwee J., Fontana J. R., Minniti C. P., Moir S., Kastner D. L., Gadina M., Steven A. C., Wingfield P. T., Brooks S. R., Rosenzweig S. D., Fleisher T. A., Deng Z., Boehm M., Paller A. S., Goldbach-Mansky R. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7; 371(6): 507–18.
- Van Montfrans J. M., Hartman E. A., Braun K. P., Hennekam E. A., Hak E. A., Nederkoorn P. J., Westendorp W. F., Bredius R. G., Kollen W. J., Schölvink E. H., Legger G. E., Meyts I., Liston A., Lichtenbelt K. D., Giltay J. C., Van Haaften G., De Vries Simons G. M., Leavis H., Sanders C. J., Bierings M. B., Nierkens S., Van Gijn M. E. Phenotypic variability in patients with ADA2 deficiency due to identical homozygous R169Q mutations. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May; 55(5): 902–10
- Rossi-Semerano L., Piram M., Chiaverini C., De Ricaud D., Smahi A., Koné-Paut I. First clinical description of an infant with interleukin-36-receptor antagonist deficiency successfully treated with anakinra. *Pediatrics*. 2013 Oct; 132(4): e1043–7
- Wiseman D. H., May A., Jolles S., Connor P., Powell C., Heeney M. M., Giardina P. J., Klaassen R. J., Chakraborty P., Geraghty M. T., Major-Cook N., Kannengiesser C., Thuret I., Thompson A. A., Marques L., Hughes S., Bonney D. K., Bottomley S. S., Fleming M. D., Wynn R. F. A novel syndrome of congenital sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood*. 2013 Jul 4; 122(1): 112–23

LiLLY

Fototerapeutická LED lampa

Fototerapeutická lampa Lilly představuje špičku ve své třídě. K léčbě neonatální hyperbilirubinemie využívá nejmodernější LED technologii. Unikátní přístroj kombinuje bezpečnou terapii, ultradlouhou životnost zářičů, efektivitu léčby a úspornost provozu.



LED technologie

LED technologie umožňuje vyšší účinnost léčby v kratším časovém úseku, úsporný provoz, minimální hluchost a velmi dlouhou životnost zářičů, které vydrží v nepřetržitém provozu min. 60 tisíc hodin.

Dvojití užití

Jednoduché a bezpečné uchycení zářiče zajišťovací maticí umožňuje použití volně na víku inkubátoru. Protiskluzové podložky jsou zárukou stabilního umístění. Zavěšení na stojanu je vhodné pro užití nad novorozeneckou postýlkou nebo vyhřívaným lůžkem.

Manuální režim

Umožňuje zvolit požadovanou intenzitu vyzařovaného světla. Počítadlo času na hlavní obrazovce pak zobrazuje celkovou dobu léčby. Počítadlo se automaticky zastaví vždy při přerušení léčby a rozběhne při jejím opětovném spuštění.

Terapeutický režim

Umožňuje volbu terapeutických programů, které lze libovolně měnit a ukládat. Každý terapeutický program se skládá ze tří léčebných sekvencí. Sekvence má nastavenou svoji intenzitu i dobu léčby, jakmile je ukončena jedna sekvence, přístroj přejde automaticky na další, dokud není dosaženo konce programu.

Automatická regulace intenzity záření

Přístroj po spuštění terapie v obou režimech provede přesné doladění intenzity záření v závislosti na vzdálenosti mezi zářičem a pacientem. Zajistí tak maximální efektivitu léčby a zjednoduší práci zdravotnickému personálu.

Více informací na

www.tse.cz

nebo nás kontaktujte:

T: 386 721 117

F: 386 721 102

medical@tse.cz



Biologické funkce oligosacharidů mateřského mléka

Musilová Š., Rada V.

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky, Česká zemědělská univerzita v Praze

ABSTRAKT

Mateřské mléko je právem považováno za nejlepší výživu pro novorozence a to díky správnému složení obsahu proteinů, tuků a sacharidů a zejména oligosacharidů. Je výsledkem evoluce milionů let, zajišťující nejen potřebné živiny novorozenci a zároveň poskytující ochranu před nemocemi, zatímco jeho imunitní systém teprve dozrává. Jeho ochranný účinek je v poslední době velmi často spojován s oligosacharidy mateřského mléka, o kterých toho víme stále ještě málo. Víme jen, že velmi zásadně zasahují do kolonizace střeva kojeného novorozence a že je těžko doplníme z jiných zdrojů než z mateřského mléka. Tento komplex složitých cukrů ještě nebyl zcela definován a pouze některé jeho vlastnosti a funkce byly doposud objasněny. Oligosacharidy mateřského mléka se právem řadí mezi prebiotika, vzhledem k tomu že selektivně podporují potenciálně prospěšnou mikrobiotu kojených dětí, na rozdíl od některých komerčních prebiotik, zároveň ale plní mnoho dalších důležitých funkcí jako je především obranná a imunostimulační.

Klíčová slova: oligosacharidy mateřského mléka, střevní mikrobiota, prebiotika, kojenec

Biological function of human milk oligosaccharides

ABSTRACT

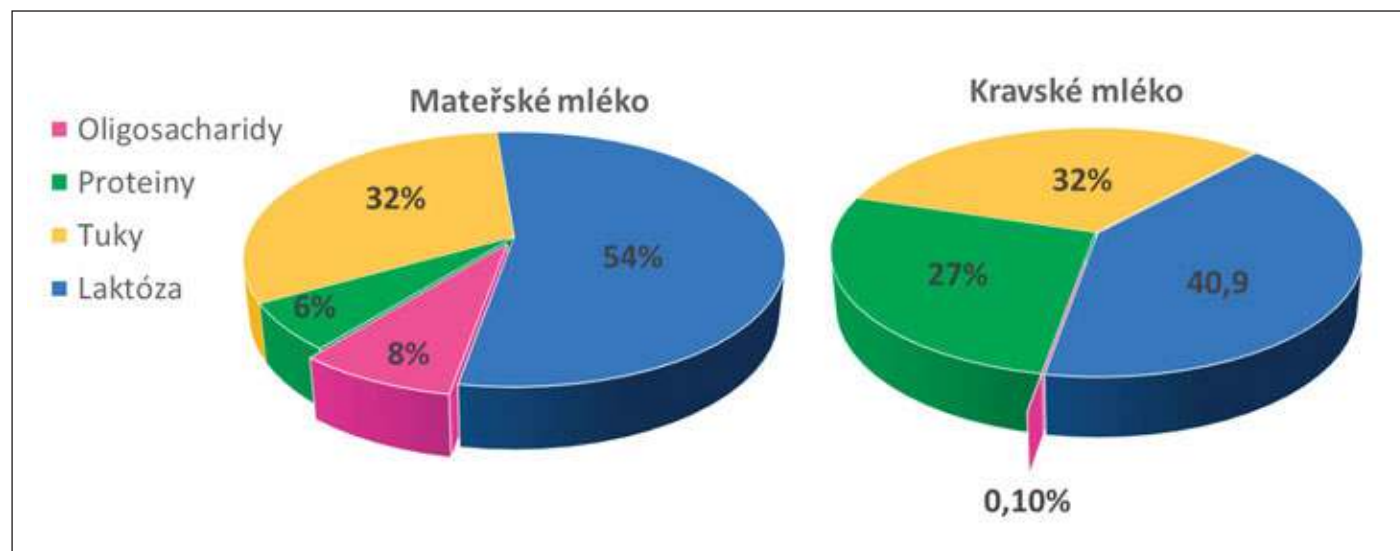
Breast milk is the perfect nutrition for infants due to the balanced composition of protein, fats and carbohydrates, and especially oligosaccharides. It is a result of millions of years of evolution, not only to supply the nutritional needs of new-borns and protect them from disease whilst their own immune system matures. The protective effect is recently most frequently associated with human milk oligosaccharides. These molecules guide the development of the infant's immune system and shape intestinal microbiota. It is difficult to replace them from other sources than from breast milk. This complex carbohydrate has not been fully defined and only some of its features and functions have so far been clarified. HMOs is rightly considered prebiotics, given that selectively support potentially beneficial microbiota of breast-fed children, unlike some commercial prebiotics, but also performs many other important functions, such as defensive and immunostimulatory function.

Key words: human milk oligosaccharides, gut microbiota, prebiotics, breast-fed infant

CO JSOU OLIGOSACHARIDY MATEŘSKÉHO MLÉKA A ČÍM JSOU TVOŘENY

Oligosacharidy mateřského mléka (OMM) jsou třetím nejvíce zastoupeným komponentem v mateřském mléce (MM) po laktóze (~70g/l) a lipidech (~38g/l). Jejich průměrný obsah je 12–15 g/l ve zralém mléce a 20–23 g/l v kolostru (1). Tvoří skupinu složitých glykanů (přes 200 různých druhů), které jsou složeny pouze z pěti základních stavebních kamenů L-fukosy, D-glukosy, D-galaktosy, N-acetylglukosaminu a N-acetylneuraminové kyseliny (kyseliny sialové). Společnou vlastností OMM je také laktosa na jejich redukujícím konci (2). Dle jejich

složení je můžeme rozdělit na kyselé a neutrální. Kyselé OMM obsahují kyselinu sialovou (N-acetyl-neuraminovou kyselinu) připojenou na galaktosu nebo na zbytek N-acetyl glukosaminu. Neutrální oligosacharidy neobsahují kyselinu sialovou a většina z nich je fukosylována (3, 4). Tyto frakce OMM jsou považovány za významný faktor pro rozvoj střevní mikrobioty kojených dětí (5, 6). *In vitro* byly studovány krevní T buňky a bylo zjištěno, že OMM také ovlivňují aktivaci těchto buněk a cytokinetickou produkci (7).



LIŠÍ SE OMM MATKY OD MATKY?

Každá žena má unikátní složení oligosacharidů mateřského mléka a v průběhu laktace se toto složení mění (8, 9). Matky předčasně porozených dětí mají ve svém mateřském mléce vyšší koncentraci oligosacharidů než matky, které porodily v očekávaném termínu (1). Množství oligosacharidů v mateřském mléce je též ovlivněno tělesnou hmotností, ženy s BMI (body mass index) v rozmezí 14 až 18 mají nižší koncentraci OMM než ženy s BMI v rozmezí 24 až 28 (10).

Bylo prokázáno, že složení OMM není závislé na dietě kojící matky, ale jejich produkce je geneticky řízena (11). Odlišné profily OMM jsou výsledkem činnosti specifických transferáz exprimovaných v laktocytech. Dva geny, které určují profily oligosacharidů, jsou Sekretorická a Lewis krevní skupina genů (12). Více jak 70 % žen patří mezi Sekretorické (13) a jsou schopny exprimovat α 1-2-fukosyltransferasu FUT2, díky které jejich mléko obsahuje charakteristické α 1-2-fukosylované oligosacharidy (například fukosyllaktosu nebo lakto-N-fukopentaosu). Kojenci, kteří jsou krmeni neseekretorickým mlékem jsou více náchylné na virové a bakteriální infekce (14). FUT3 je gen kodující Lewisův krevní systém, katalyzující reakci mezi fukosou a vazbou 1-3/4 vazby a tvoří další fukosylované oligosacharidy. Výsledkem těchto odlišných expresí jsou čtyři hlavní profily OMM: Se+/Le+, Se-/Le+, Se+/Le- a Se-/Le- (12). Matky, které vlastní Se+/Le+ jsou schopny produkovat všechny typy fukosylovaných oligosacharidů, zatímco matky s Se-/Le+ neprodukují α 1-2 fukosylované struktury jako jsou například 2'-fukosyllaktosa a matky s Se+/Le- sekretují α 1-2 a α 1-3 fukosylované OMM, ale ne α 1-4 fukosylované OMM. Bylo zjištěno, že mléko matek s Se-/Le-, obsahuje stejnou koncentraci OMM jako u pozitivních, a to proto, že je u nich zvýšena aktivita FucT3 zajišťující syntézu 3'-fukosyllaktosy, která koncentraci oligosacharidů dorovnává.

Funkce OMM závisí na jejich struktuře, jak vyplývá ze studií (15–19). Příkladem mohou být i data získaná z animální studie, kde disialyllakto-N-tetraosa je OMM, který chrání před nekrotizující enterokolitidou (19).

JE MOŽNÉ OMM DOPLNIT DO UMĚLÉ VÝŽIVY Z JINÝCH ZDROJŮ NEŽ Z MATEŘSKÉHO MLÉKA?

Ve srovnání s mateřským mlékem je koncentrace oligosacharidů v mléce domácích savců mnohem nižší (20). Kvalitativní a kvantitativní složení oligosacharidů v mléce různých druhů je variabilní (20, 21). Oligosacharidy mléka domácích savců se liší také ve struktuře, kterou mají mnohem méně komplexní než OMM.

Bylo zjištěno, že mléka monogastrických zvířat obsahují více oligosacharidů než mléka přežvýkavců. Jak ale vyplývá z Tabulky č.1. OMM jen stěží nahradíme z těchto zdrojů, protože některé oligosacharidy se v mléce ostatních savců nevyskytují. Například fukosylované oligosacharidy jsou hlavními oligosacharidy mateřského mléka, ale v mléce krávy, kozy, ovce a koně nebyly detekovány (22). Zato 3'-a 6'-galaktosyl-laktosa a 3'- a 6'-sialyllaktosa byly objeveny ve všech zvířecích mlékách stejně tak i v mateřském mléce. OMM se vyznačují mnohem komplikovanější strukturou ve srovnání s oligosacharidy z ostatních savčích mlék (4, 23).

Nízký obsah oligosacharidů s kyselinou sialovou v kravském mléce vysvětluje i studii proč u plně kojených dětí je celková koncentrace kyseliny sialové v mozku téměř dvojnásobná oproti dětem, kterým byla podávána umělá výživa (24). Kyselina sialová v mateřském mléce významně přispívá k vyšší sialylaci mozkových gangliosidů, glykoproteinů, tělních tekutin, tkání a tím přispívá k lepšímu neurologickému a intelektuálnímu vývoji (25–27).

Tabulka 1: Obsah kyselých oligosacharidů v mléce různých druhů v μ g/ml (ND-nedetekováno) (28)

Druh mléka	Vzorek	3'-sialyllaktosa	6'-sialyllaktosa	disialyl-lacto-N-tetraosa
Osí	1	16,9	12,9	11,8
	2	14,3	23,3	5,0
	3	12,4	20,0	ND
Kobylí	1	77,2	0,9	3,8
	2	55,7	0,4	ND
	3	72,5	2,6	ND
Lidské	1	196,3	98,0	455,5
	2	839,6	46,4	805,7
Kozí	1	67,4	ND	ND
Kravské	1	27,9	ND	ND

PŮSOBNÍ OMM V TRÁVICÍM TRAKTU KOJENCE

OMM se díky své rezistenci vůči nízkému pH žaludku a trávicím enzymům dostávají do distální části tenkého a tlustého střeva, kde jsou následně hydrolyzovány a zpracovány střevními mikroorganismy (29). Pouze procento z OMM je vstřebáno v tenkém střevě a je vyloučeno močí, zbytek OMM zastává v trávicím traktu prebiotickou funkci (30).

Nedávné studie potvrdily, že právě rozložitelnost OMM hraje klíčovou roli ve vytváření struktury a funkce bakteriálních populací v gastrointestinálním traktu (31–36). OMM jsou využívány v gastrointestinálním traktu hlavně bifidobakteriálními druhy. Tyto druhy představují hlavní mikrobiotu kojenců kojených mateřským mlékem a mohou hrát důležitou roli v udržování jejich celkového zdraví (37). Právě komplex OMM zajišťuje kojeným dětem vyšší počty bifidobakterií v trávicím traktu a nižší riziko bakteriálních infekcí oproti dětem na umělé výživě (38). Ukazuje se, že kojené děti mají vyšší zastoupení bifidobakterií ve střevní mikrobiotě než děti přijímající umělou výživu (39, 40). U dětí uměle živěných se vyvíjí mnohem pestřejší střevní mikrobiota, která obsahuje vedle bifidobakterií, *Bacteroides*, enterobakterie, enterokoky a klostridie. Tyto bakterie mohou způsobovat nežádoucí onemocnění.

OMM jsou přisuzovány kromě prebiotické funkce i další, které vyplývají z jejich složení. Chemická struktura OMM je podobná jako struktura buněčných povrchových glykanů, jako je mucin a glykolipidy, které slouží jako receptory pro vazbu patogenních bakterií a virů (23). OMM mohou bránit uchycení patogenů na epitelových buňkách střeva, a tím chrání hostitele proti kolonizaci patogenními mikroorganismy a rozvoji onemocnění (18, 41, 42). OMM působí jako antimikrobiální a antiadhezní látky. Jsou umístěny na slizničních receptorech a předcházejí ulpění patogenů na slizničním epitelu kojence, což výrazně snižuje riziko rozvinutí virových, bakteriálních a protozoálních infekcí. Navíc oligosacharidy mateřského mléka mohou vytvářet epitelální a imunitní buněčné odpovědi, které snižují nadměrnou slizniční infiltraci a aktivaci leukocytů, snižují riziko nekrotizující enterokolitidy a poskytují kyselinu sialovou jako potenciálně esenciální živinu pro rozvoj mozku kojence.

ZÁVĚR

Oligosacharidy mateřského mléka jsou jedním z důležitých faktorů, které ovlivňují rozvoj mikrobioty kojence. U kojených dětí dochází k rozvoji prospěšných bakterií, jako jsou bifidobakterie, zejména díky jejich bifidogenním účinkům. Jejich benefitem není pouze jejich prebiotická funkce, ale také stimulují imunitní systém, přispívají k rozvoji mozku a zlepšení kognitivních funkcí kojence. Zároveň přispívají k ochraně novorozence před infekcemi v době, kdy se jeho imunitní systém adaptuje. Jejich syntéza OMM není dostatečně objasněna a proto je třeba vyvinout nové metody detekce OMM a strukturální analýzy, které by

mohly pomoci při pochopení jejich syntézy. Je možné, že každý z 200 oligosacharidů plní svou specifickou úlohu v trávicím traktu kojence. Zatím bohužel nejsou na trhu prebiotika, která by byla schopna všechny funkce OMM napodobit.

Poděkování: Publikace vznikla za podpory GAČR 14-31501P

LITERATURA

- Gabrielli O., Zampini L., Galeazzi T., Padella L., Santoro L., Peila C., et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics*. 2011; 128(6): e1520–e31.
- German J., Freeman S., Lebrilla C., Mills D. Human milk oligosaccharides: evolution, structures and bioselectivity as substrates for intestinal bacteria. 2008.
- Boehm G., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Marini A. Prebiotic concept for infant nutrition. *Acta Paediatrica*. 2003; 92(s441): 64–7.
- Newburg D. S., Neubauer S. H. Carbohydrates in Milks: Analysis, Quantities. *Handbook of milk composition*. 1995: 273.
- Boehm G., Stahl B., Mattila-Sandholm T., Saarela M. Oligosaccharides. *Functional dairy products*. 2003: 203–43.
- Harmsen H. J., Wildeboer-Veloo A. C., Raangs G. C., Wagendorp A. A., Klijn N., Bindels J. G., et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000; 30(1): 61–7.
- Eiwegger T., Stahl B., Schmitt J., Boehm G., Gerstmayr M., Pichler J., et al. Human milk-derived oligosaccharides and plant-derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro. *Pediatric research*. 2004; 56(4): 536–40.
- Chaturvedi P., Warren C. D., Altaye M., Morrow A. L., Ruiz-Palacios G., Pickering L. K., et al. Fucosylated human milk oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation. *Glycobiology*. 2001; 11(5): 365–72.
- Miller J. B., Bull S., Miller J., McVeagh P. The oligosaccharide composition of human milk: temporal and individual variations in monosaccharide components. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1994; 19(4): 371–6.
- Bode L., Jantscher-Krenn E. Structure-function relationships of human milk oligosaccharides. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2012; 3(3): 383S–91S.
- Erney R., Hilty M., Pickering L., Ruiz-Palacios G., Prieto P. Human Milk Oligosaccharides. *Bioactive Components of Human Milk*: Springer; 2001. p. 285–97.
- Thurl S., Henker J., Siegel M., Tovar K., Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconjugate journal*. 1997; 14(7): 795–9.
- Stahl B., Thurl S., Henker J., Siegel M., Finke B., Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis-bloodgroup-dependent oligosaccharides by serologic and chromatographic analysis. *Bioactive Components of Human Milk*: Springer; 2001. p. 299–306.
- Morrow A. L., Ruiz-Palacios G. M., Altaye M., Jiang X., Lourdes Guerrero M., Meinzen-Derr J. K., et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *The Journal of pediatrics*. 2004; 145(3): 297–303.
- Bode L., Rudloff S., Kunz C., Strobel S., Klein N. Human milk oligosaccharides reduce platelet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil β 2 integrin expression. *Journal of Leukocyte Biology*. 2004; 76(4): 820–6.
- Bode L., Kunz C., Muhly-Reinholz M., Mayer K., Seeger W., Rudloff S. Inhibition of monocyte, lymphocyte, and neutrophil adhesion to endothelial cells by human milk oligosaccharides. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*. 2004; 92: 1402–10.
- Morrow A. L., Ruiz-Palacios G. M., Jiang X., Newburg D. S. Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *The Journal of nutrition*. 2005; 135(5): 1304–7.
- Ruiz-Palacios G. M., Cervantes L. E., Ramos P., Chavez-Munguia B., Newburg D. S. *Campylobacter jejuni* binds intestinal H (O) antigen (Fuc α 1, 2Gal β 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *Journal of biological chemistry*. 2003; 278(16): 14112–20.
- Jantscher-Krenn E., Zharebtsov M., Nissan C., Goth K., Guner Y. S., Naidu N., et al. The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotising enterocolitis in neonatal rats. *Gut*. 2012; 61(10): 1417–25.
- Urashima T., Saito T., Nakamura T., Messer M. Oligosaccharides of milk and colostrum in non-human mammals. *Glycoconjugate journal*. 2001; 18(5): 357–71.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22(9): 1147–62.
- Finke B. Isolierung und Charakterisierung von Oligosacchariden aus humanen und tierischen Milchen: Shaker; 2000.
- Kunz C., Rudloff S., Baier W., Klein N., Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annual review of nutrition*. 2000; 20(1): 699–722.
- Wang B., Brand-Miller J., McVeagh P., Petocz P. Concentration and distribution of sialic acid in human milk and infant formulas. *The American journal of clinical nutrition*. 2001; 74(4): 510–5.
- Wang B., Brand-Miller J. The role and potential of sialic acid in human nutrition. *European journal of clinical nutrition*. 2003; 57(11): 1351–69.
- Wang B., Yu B., Karim M., Hu H., Sun Y., McGreevy P., et al. Dietary sialic acid supplementation improves learning and memory in piglets. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 85(2): 561–9.
- Wang B., McVeagh P., Petocz P., Brand-Miller J. Brain ganglioside and glycoprotein sialic acid in breastfed compared with formula-fed infants. *The American journal of clinical nutrition*. 2003; 78(5): 1024–9.
- Monti L., Cattaneo T. M. P., Orlandi M., Curadi M. C. Capillary electrophoresis of sialylated oligosaccharides in milk from different species. *Journal of Chromatography A*. 2015; 1409: 288–91.
- Gnoth M. J., Kunz C., Kinne-Saffran E., Rudloff S. Human milk oligosaccharides are minimally digested in vitro. *The Journal of nutrition*. 2000; 130(12): 3014–20.
- Rudloff S., Pohlentz G., Borsch C., Lentze M. J., Kunz C. Urinary excretion of in vivo ^{13}C -labelled milk oligosaccharides in breast-fed infants. *British Journal of Nutrition*. 2012; 107(07): 957–63.
- Asakuma S., Hatakeyama E., Urashima T., Yoshida E., Katayama T., Yamamoto K., et al. Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria. *Journal of Biological Chemistry*. 2011; 286(40): 34583–92.
- Garrido D., Dallas D. C., Mills D. A. Consumption of human milk glycoconjugates by infant-associated bifidobacteria: mechanisms and implications. *Microbiology (Reading, England)*. 2013; 159(Pt 4): 649–64.
- LoCascio R. G., Ninonuevo M. R., Freeman S. L., Sela D. A., Grimm R., Lebrilla C. B., et al. Glycoprofiling of bifidobacterial consumption of human milk oligosaccharides demonstrates strain specific, preferential consumption of small chain glycans secreted in early human lactation. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007; 55(22): 8914–9.
- Marcobal A., Barboza M., Froehlich J. W., Block D. E., German J. B., Lebrilla C. B., et al. Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010; 58(9): 5334–40.
- Sela D. A., Li Y., Lerno L., Wu S., Marcobal A. M., German J. B., et al. An infant-associated bacterial commensal utilizes breast milk sialyloligosaccharides. *Journal of Biological Chemistry*. 2011; 286(14): 11909–18.

36. Zivkovic A. M., German J. B., Lebrilla C. B., Mills D. A. Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108(Supplement 1): 4653–8.
37. Musilova S., Rada V., Vlkova E., Bunesova V. Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Beneficial microbes*. 2014; 5(3): 273–83.
38. Barile D., Rastall R. A. Human milk and related oligosaccharides as prebiotics. *Current opinion in biotechnology*. 2013.
39. Coppa G., Zampini L., Galeazzi T., Gabrielli O. Prebiotics in human milk: a review. *Digestive and Liver Disease*. 2006; 38: S291–S4.
40. Fallani M., Young D., Scott J., Norin E., Amarri S., Adam R., et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: Geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010; 51(1): 77–84.
41. Hong P., Ninonuevo M. R., Lee B., Lebrilla C., Bode L. Human milk oligosaccharides reduce HIV-1-gp120 binding to dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-SIGN). *British Journal of Nutrition*. 2009; 101(4): 482–6.
42. Martín-Sosa S., Martín M.-J., Hueso P. The sialylated fraction of milk oligosaccharides is partially responsible for binding to enterotoxigenic and uropathogenic *Escherichia coli* human strains. *The Journal of nutrition*. 2002; 132(10): 3067–72.

Ing. Šárka Musilová, Ph.D.

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie potravinových a přírodních zdrojů

Kamýčká 129, 165 21 Praha 6-Suchbát

tel: +420 224 382 761

+420 602 336 834

e-mail: musilovas@af.czu.cz

medela 

Limitované nabídky na sestavu odsávačky Symphony

Přirozená podpora kojení

2-fázová, vysoce výkonná a účinná odsávačka určená pro odsávání z jednoho nebo obou prsů současně. Ideální v případě potřeby stimulace tvorby mléka a vysoké četnosti odsávání. Využití odsávačky na novorozenecké JIP, intermediárním oddělení a oddělení fyziologických novorozenců.

Odsávačka včetně vozíku.

- varianta 1: Karta Preemie+, Calmita 100 ks
- varianta 2: SymphonySet Single 10x

Cenová nabídka platná do 31.12.2015
Více informací na www.medela.cz



Zápis jednání výboru ČNeoS ČLS JEP dne 20.–22. 1. 2016

Přítomní členové výboru (v abecedním pořadí): Biolek, Borek, Čihař, Dort, Kantor, Kokštein, Liška, Macko, Mydlilová, Plavka, Straňák, Zoban

Omluven: 0

Členové revizní komise: Hanzl, Poláčková, Janota

Zástupci regionů: Černý, Janec

Hosté: Doc. JUDr. Z. Králíková, Ph.D., Právnická fakulta, MU Brno; Doc. RNDr. Dušek, CSc., ÚZIS; MUDr. J. Smíšek

Místo: Bořetice

Zapsal: Dort

Schválil: Kantor

Program

1. Kontrola zápisu
2. IROP –současný stav a plány jednotlivých PC, NF – realizované projekty (Kantor)
3. DRG relativních vah v roce 2016 (Liška, Macko, Kantor)
4. Pracovní skupina pro porodnictví, Babyboxy (Čihař, Kantor, Dort)
5. Komise pro děti a dorost MZ, vzdělávání (Dort)
6. Členská základna, schválení nových členů (Čihař)
7. Volby – aktuální stav a plán (Čihař, Kantor)
8. Personální situace na PC, příprava zákona (Jirka D.)
9. e-Newborn – Czech Neonatal Network – aktuální stav (Plavka)
10. Doporučení (Hanzl)
11. Resuscitace – kurzy dle ERC – souhrn dosavadních aktivit, event. plány (Straňák)
12. Konference: Neonatologické dny 2016 (Borek)
Neonatologické dny 2017
13. Zprávy – Česká pediatriká společnost (Biolek)
Zprávy z Purpurový den 2015 (Kantor), Miss Face (Dort, Čihař)
14. Jiné
15. Diskuze o právních otázkách v neonatologii (Dort, Hanzl + právnička) cca 13,30–15,30
16. Registry v neonatologii – souhrn, možnosti a diskuze (doc. Dušek), 17,00–19,00

1. KONTROLA ZÁPISU

2. IROP –současný stav a plány jednotlivých PC, NF – realizované projekty (Kantor)

Projekty z IROP jsou v počáteční fázi přípravy.

Stav realizace dotace z NF – přehled situace na jednotlivých pracovištích. Některá pracoviště jsou už v závěrečné fázi, některá naopak ještě nemají ukončena výběrová řízení.

3. DRG relativních vah v roce 2016 (Liška, Macko, Kantor)

Navýšeny rel. váhy v neonatologii na 93% původní situace (r. 2014).

DRG Restart pokračuje, probíhá sběr referenčních dat.

V r. 2016 je dále rozhodující porodní hmotnost.

Vliv UPV a neinvazivní ventilační podpory? Signální marker 90955.

Shoda výboru: **Všechny formy ventilační podpory novorozence jsou rovnocenné.** Výbor bude usilovat o změnu Metodiky pro příští rok. Navrhnout definici ventilační podpory novorozence.

Úhrada vyjmutá z platby případovým paušálem: novorozenec s PH 1000g a méně, 1000–1499 g, 1500–1999 g, 2000–2499 g.

4. Pracovní skupina pro porodnictví, Babyboxy (Čihař, Kantor, Dort) + příloha

Námítka ČNeoS proti složení Pracovní skupiny. Odpověď ministra Dienstbiera, který podporuje alternativy porodů, nic nového nepřinesla. Zdravotní výbor parlamentu doporučil, aby takováto skupina byla v gesce MZ.

Babyboxy – stanovisko 4 pediatrických OS proti vyznamenání pana Hesse nebylo respektováno, prezident stanovisko ignoroval. Rozhovor v ČRo skončil odchodem p.Hesse ze studia v průběhu relace.

Hes rozeslal hanlivé dopisy o prim. Biolkovi na mnoho institucí včetně vedení ČLS JEP prof. Svačinovi.

Výbor schvaluje odpověď ČNeoS prof. Svačinovi.

Výbor se rozhodl seznámit s problematikou BB vědeckou radu ČLK (Čihař, Dort, Biolek, Kantor).

5. Komise pro děti a dorost MZ (Dort)

Jedním z bodů programu jednání dne 30. 11. 2015 byla otázka, zda předávání novorozence zájemcům o adopci dítěte ještě v porodnici je v souladu s platnými předpisy. Komise konstatuje, že předání novorozence v porodnici do péče jiné ženě než matce je postup, který není v souladu s platnou právní úpravou. Komise nesouhlasí s předáním dítěte v porodnici jiné ženě než té, která dítě porodila.

6. Vzdělávání (Dort)

– novela zákona o vzdělávání se připravuje do parlamentu. Zástupce ČNeoS bude přizván spolu s ČPS při přípravě vyhlášky o vzdělávacích programech dětské lékařství a neonatologie – Mgr. Z. Podhrázký. Stav kolem zákona o vzdělávání je velmi komplikovaný.

7. Stanovisko ČNeoS, ČSAKI a OSPDL k očkování nedonošených dětí (Dort)

Společné stanovisko uvedených tří OS bylo předáno NIKO MZ k připomínkám a vydání. Poté může být stanovisko publikováno v odborných časopisech (tisk v NeoListech a Voxu).

8. Členská základna, schválení nových členů (Čihař)

Počet členů je 332.

Výbor schvaluje nové členy: MUDr. M. Škývarová, MUDr. T. Třeštíková, MUDr. J. Děrkasová, MUDr. V. Zajíčková, MUDr. M. Pospíšilová, Mgr. M. Kupková, Mgr. J. Kučová, Mgr. D. Hamplová, J. Kudláčková

9. Zpráva o hospodaření (Čihař)

Výdaje jsou standardní a nízké: odměna sekretářky, cestovní výdaje. Kompletní zpráva bude rozeslána dodatečně po obdržení podkladů z ČLS.

10. Volby – aktuální stav a plán (Čihař, Kantor)

Volby do výboru ČNeoS proběhnou v tomto roce podel nových stanov. Volební komise - 3 členové, kteří nebudou kandidovat do žádného orgánu – navržena ve složení: Kokštein, Kučera, Podešvová. Hlasování výboru: pro 12, proti 0, zdržel se 0. Volební komise byla schválena. Kandidátka do voleb – každý člen může být volen, kandidáti musí vyjádřit souhlas s volbou a budou zapsáni na seznam.

11. Personální situace na PC (Dort)

PC jsou stran lékařů dle průzkumu saturována dostatečně. Hraniční je stav ohledně kvalifikace. Zdá se, že zájem absolventů o práci na neonatologii klesá, ekonomické důvody nabývají na významu.

12. e-Newborn – Czech Neonatal Network – aktuální stav (Plavka, Smíšek)

Česká neonatologická databáze – první zkušenosti a výstupy
– spolupracuje 11 center
– prohlížeč Mozilla Firefox
– unit report – srovná pracoviště s průměrem ČR (má 150 stran) – plán: dokončit rok 2015, schůzka zástupců pracovišť – květen 2016

13. Doporučení ČNeoS (Hanzl)

Počet doporučení: 14, jsou na www.neonatology.cz
Současně probíhá aktualizace.
Plán aktualizací pro 2016: Novorozenecké křeče, Kojení donošených dětí, Péče o donošeného novorozence po resuscitaci.
změna platnosti doporučení: místo data platnosti bude platnost „do příští revize“.
Kontrola platnosti probíhá 1x ročně na jednání výboru v lednu.

14. Resuscitace – kurzy dle ERC - Newborn life support course– zkušenosti ÚPMD (Straňák)

8 vyškolených instruktorů je k dispozici, materiální nároky jsou vysoké – několik místností, množství materiálu, cena kurzu 5000 Kč. V této fázi je třeba dokončit vzdělávání instruktorů. Kurzy ERC samy o sobě mohou začít po složitých administrativních postupech. Kontaktní osobou za ČNeoS v České resusc. radě je MUDr. Sylva Šebková.

15. Konference

Neonatologické dny Zlín 2015 – Macko

kritika posterové sekce
– el. forma nevyhovovala: rušivé prostředí, příliš malá obrazovka,
– Firmy musí dodržovat dohodnutá pravidla. Vyrušování během přestávky v jednání hudebním vystoupením bylo krajně nevhodné a neko-legiální vůči ostatním.

Neonatologické dny zámek Valeč 5.–7. 10. 2016 (Borek)

místo dostupné po D1, dostatečná kapacita sálu a ubytování
organizační výbor již pracuje.
Vědecký výbor: Borek, Plavka, Dort, Janota, Straňák, Kantor Program:
Středa: presymposium
čtvrtek: hlavní program, posterová sekce bude místo jednoho bloku
pátek program jen dopoledne
Tématem by měly být spolupracující obory.

Neonatologické dny 2017

Předběžný zájem – České Budějovice, organizátor prim. Hanzl

Konference sester ČB 11.–12. 5. 2016

včetně jednání odborné společnosti sester

16. Návrh multicentrické studie dětí s posthemorhydrocefalem (Poláčková)

Porovnání skupiny s VP shuntem a skupiny s endoskopickým řešením ETV, dlouhodobý vývoj do 2 let.
Šlo jen o prvotní informaci. Je nezbytné, aby NCH poslal přesný popis operační metody a protokol studie.

17. World Prematurity Day 2015 (Kantor)

Večer organizovaný Nedoklubkem v listopadu na Žofíně byl velmi úspěšný. Odborný a společenský program byl organizován velmi dobře. ZA ČNeos byly uděleny ceny Purpurové srdce : Prof. Z. Štembera – osobnost ČNeoS, Doc. L. Dušek – osobnost veřejného života. Výbor ČNeoS děkuje paní ředitelce Žáčkové za podporu neonatologie. Ředitelka Nedoklubka paní L. Žáčková napomáhá svými aktivitami pozitivní propagací neonatologie.
Miss Face (Kantor, Čihař , Dort) – odloženo na příští výbor

18. Diskuze o právních otázkách v neonatologii (Hanzl, Dort + Doc. JUDr. Králíčková, Ph.D., MU Brno)

A/ Babyboxy – situace dítěte: Dítě je osvojitelné brzy, protože nemá matku. Slabinou je , že matka kdykoli později může dítě žádat zpět. Není znám původ, zdravotní anamneza. To vše způsobuje, že o děti z BB je mezi potenciálními adoptivními rodiči malý zájem.
B/ Předání novorozence v porodnici. NOZ výslovně nezakazuje, ale stanovuje podmínku dobrého zdravotního stavu, předání vždy se souhlasem soudu. Viz také bod 5.

19. Registry v neonatologii – souhrn, možnosti a diskuze (doc. Dušek – Institut biostatistiky a analýz, Masarykova universita Brno, t. č. ředitel ÚZIS)

Existují mezinárodní, národní státní nebo jiné databáze, výhodou je vlastnictví ČNeoS. Data jsou uložena na pracovišti MU, ale nejsou jejím vlastnictvím. O datech rozhoduje ČNeoS.

Proč klinický registr? Hodnocení vysoce specializované péče, vědecké využití, podpora klinických studií, hodnocení kvality péče, mezinárodní spolupráce, jednání s plátcí ...

Financování – práce cca na dva měsíce pro 3 lidi. Odhad databáze pro 12 center : vytvoření cca 150 000 , údržba podle náročnosti úkolů. Zdroje – firmy, granty, IROP ? ...

Úkoly:

- definovat přesně co chceme sledovat, u každé položky je třeba umět vysvětlit, proč ji chceme !
 - registr může čerpat data z existujících registrů – hospitalizace, zpráva o novorozenci, hlášení VVV
 - název : Národní informační systém pro neonatologii.
 - v první fázi zapojena PCIP, dle úspěchu pak PCIMP pak v druhé fázi. Aktuální úkoly – ihned:
 - návrh sledovaných dat rozeslat mailem – Smíšek,
 - navrhnout zástupce z každého pracoviště do pracovní skupiny,
 - dalším jednáním výbor pověřuje předsedu.
- Výbor jednohlasně odhlasoval možnost jednat dál v oblasti databáze s doc. Duškem.

Příští jednání výboru bude ve středu 30. 3. 2016, místo bude upřesněno.

Lumír Kantor,
Předseda ČNeoS

Martin Čihař
Místopředseda

Jiří Dort
Vědecký sekretář

Zápis jednání výboru ČNeoS ČLS JEP dne 30. března 2016

Přítomní členové výboru (v abecedním pořadí): Biolek, Borek, Čihař, Dort, Kantor, Liška, Macko, Plavka

Omluven: Kokštein, Mydlilová, Straňák, Zoban

Členové revizní komise: Hanzl, Poláčková, omluven Janota

Zástupci regionů: Černý, Janec

Hosté:

Místo: Knihovna GPK VFN Apolinářská ul., Praha

Zapsal: Dort

Schválil: Kantor

PROGRAM

1. Kontrola zápisu
2. IROP –současný stav (Kantor)
3. DRG (Kantor, Čihař, Macko)
4. Pracovní skupina pro porodnictví, vyznamenání p. Hess (Kantor, Čihař)
5. e-Newborn – Czech Neonatal Network, databáze (Plavka, Smíšek, Kantor)
6. Pracovní skupina pro paliativní péči – hospice pro děti (Kantor)
7. Očkování, Dotaz ze sdružení poockovani.cz (Dort, Kantor) – viz příloha
8. Volby – aktuální stav a plán (Čihař)
9. Purpurový den – výstava (Kantor)
10. Konference: Neonatologické dny 2016 (Borek)
11. Zprávy – Česká pediatrická společnost (Biolek)
- Komise pro děti a dorost MZ, vzdělávání (Dort)
12. Různé: Avastin (Macko)
13. Vědecký a organizační výbor Neonatol. dny (Borek)

1. Kontrola zápisu

2. IROP – současný stav (Kantor)

Program přístrojového vybavení PCIP se rozjíždí.

Brzy má být vyhlášen program následné péče. Oddělení spolupracující s perinatolog. Centry by mohly získat peníze na následnou péči prostřednictvím Evropských fondů IROP. Je možné zajímat se o věc u svých ředitelů či zodpovědných osob. V případě zájmu je možné obrátit se o informaci na lumir.kantor@fnol.cz

3. DRG (Kantor, Čihař, Macko)

Nejsou nové zprávy ze strany ÚZIS.

4. Pracovní skupina pro porodnictví, písemné napadení prim. Biolka p. Hessem (Kantor, Čihař)

Kantor odeslal vysvětlující dopis prof. Svačinovi (předseda ČLS) ohledně Hessova pomlouvačného dopisu. Předseda ČLS odpověděl, že předsednictvo ČLS se s poskytnutým vysvětlením ztotožnilo.

Pracovní skupina pro porodnictví při Radě vlády– nejsou zprávy o činnosti komise, je možné, že se nesešla.

5. e-Newborn – Czech Neonatal Network, databáze (Plavka, Smíšek, Kantor)

e-Newborn pokračuje sběrem dat. 1286 dětí zadáno za rok 2015, z toho 422 pod 1000 g, celkem v ČR narozeno 450.

Naše data, odesílaná Plavkovi za rok 2015, vykazují stacionární výsledky. Další rozvoj oboru může vycházet ze srovnávání výsledků mezi centry. Ovšem to je možné již pomocí dat, získávaných každý rok stávajícím „ručním“ způsobem. Data budou proto dostupná na www.neonatology.cz

6. Pracovní skupina pro paliativní péči – hospice pro děti (Kantor)

Dr. Mojžíšová vyzvala výbor o spolupráci s Pracovní skupinou pro dětskou paliativní medicínu. Konference v Jihlavě 12. května přinese další poznatky, účastní se Kantor, Macko ev. další.

Dotazníkové šetření situace o paliativní péči by byla po letech opět vhodná – provede Kantor.

7. Očkování, Dotaz ze sdružení poockovani.cz (Dort, Kantor)

Dotaz V. Hrabáka (OS rodičů dětí s komplikacemi po očkování) ohledně očkování gravidních žen ve 3. trimestru proti pertusi. Je známou skutečností, že některé mateřské cytokiny, uvolněné při imunitní reakci, mohou orgány plodu poškodit. Validní vědecká data o bezpečnosti očkování v těhotenství z hlediska dlouhodobého vývoje dítěte nám nejsou známa.

Příloha: Doporučení NIKO

8. Volby – aktuální stav a plán (Čihař)

Výbor dnes vyhláší volby do výboru ČNeoS. Vyjde zvláštní číslo NeoListů s obsahem aktuálního seznamu členů. Kterýkoli člen může být navržen do orgánů společnosti, musí s návrhem souhlasit. Souhlas s nominací si vyžádá sekretariát. Sestavené kandidátky budou rozeslány ČLS členům současně s označenými obálkami.

9. Purpurový den – výstava (Kantor)

Žádost paní Žáčkové o spolupráci jednotlivých pracovišť se zajištěním materiálu pro reprezentaci jednotlivých pracovišť na výstavě. Perinatologická centra by měla podklady k posterům dodat paní ředitelce do konce června.

10. Konference: Neonatologické dny 2016 (Borek)

Ubytování zajištěno na 3 místech, bude zajištěna doprava.

www stránky jsou průběžně doplňovány, registrace bude otevřena asi v polovině května

Program: Středa – presymposium – pro partnerské firmy, celkem 5 přednášek

čtvrtek: 2 bloky dopoledne, 2 bloky odpoledne, z toho poslední blok bude vyplněn prezentacemi vybraných posterů. Klasický posterwalk bude v přílehlých prostorách.

Křest nové knihy L. Janáčkové.

Kulturní program společenského večera

pátek: 2 bloky: Fyziologický novorozenec a Varia

Termín pro aktivní přihlášky do 15. 9.

11. Zprávy – Česká pediatrická společnost (Biolek)

Pokračuje polemika s OSPLD o jeden společný obor dětské lékařství. Biolek připravil stanovisko ČPS a ČNeoS pro MUDr. Kasala z PS.

12. Komise pro děti a dorost MZ, vzdělávání (Dort)

Novela zákona 96/2004 o vzdělávání sester – znovu zaváděn obor dětská sestra. Dvě cesty studia:

1. střední škola s maturitou, pak bakalářské studium 3 roky,
2. Vyšší zdravotnická škola s maturitou 4 roky, pak kurz pro dětské sestry 1 rok.

ÚZIS sbírá informace o výkonech dle sazebníku, které nejsou nemocnicím hrazené. Podán návrh na úhradu novorozeneckého screeningu.

13. Různé: Avastin (Macko)

Neřešitelná situace marketingového charakteru. Avastin je používán k léčbě ROP off-label. VZP přestala proplácet.

Příští Neo Dny: ČB 8.-10. listopadu 2017

Jednání vědeckého a organizačního výboru Neonatol. dnů

(Plavka, Kantor, Borek, Dort) – provedena revize stávajícího odborného programu, příprava dobře pokračuje. Organizační struktura kongresu – viz výše.

Programové bloky:

1. Blok: Stabilizace nedonošeného dítěte – zajistí Plavka se spolupracovníky, 4 přednášky+ panelová diskuse.
2. Blok: Porodnicko-neonatologická problematika – elektivní sekce, monochorioncita. 3 přednášky+ panelová diskuse. Neonatolog ?
3. blok: Přednášky z jiných oborů.
4. blok: Prezentace vybraných posterů
5. blok: Fyziologický novorozenec
6. blok: Varia

Příští jednání výboru bude ve středu ... 2016, místo bude upřesněno

Lumír Kantor,
Předseda ČNeoS

Martin Čihař
Místopředseda

Jiří Dort
Vědecký sekretář



Pro získání informací věnujte, prosím, pozornost stránkám www.neonatologickedny2016.cz, které budou během roku 2016 průběžně aktualizovány.



Kandidátní listina do výboru a do revizní komise ČNeoS

Pozor: jedná se pouze o seznam kandidátů, kteří přijali svou nominaci. Vlastní volební lístky obdrží všichni řádní členové ČNeoS poštou (na adresu bydliště uvedenou v registru ČNeoS ČLS- JEP).

Kandidáti do výboru	
Jméno	Pracoviště
Biolek Jiří	Nemocnice Most
Brabec Radim	FN Motol
Burianová Iva	Thomayerova nemocnice
Černý Miloš	FN Motol
Čihař Martin	Nemocnice Na Bulovce
Dokoupilová Milena	Nemocnice Hořovice
Dort Jiří	FN Plzeň
Dubrava Lubomír	FN Olomouc
Fridrichová Věra	FN Brno
Hálek Jan	FN Olomouc
Hanzl Milan	Masarykova nemocnice Ústí nad Labem
Huml Pavel	FN Plzeň
Hrdlička René	Nemocnice Kolín
Janec Petr	Masarykova nemocnice Ústí nad Labem
Janota Jan	Thomayerova nemocnice
Juren Tomáš	FN Brno
Kantor Lumír	FN Olomouc
Klosová Renáta	Městská nemocnice Ostrava
Kopecký Pavel	VFN Praha
Kučera Marek	FN Brno
Macko Jozef	Baťova nemocnice Zlín
Malý Jan	FN Hradec Králové
Matušková Dana	FN Brno
Melichar Jan	Nemocnice Na Bulovce
Mydlilová Anna	Thomayerova nemocnice
Pánek Martin	Masarykova nemocnice Ústí nad Labem
Pánek Milan	Nemocnice Děčín
Pazderová Libuše	VFN Praha
Plavka Richard	VFN Praha
Pokorná Pavla	VFN Praha
Poláček Renata	FN Ostrava
Roškotová Michaela	nemocnice Mladá Boleslav
Staníková Andrea	FN Brno
Straňák Zbyněk	ÚPMD
Šebková Sylva	Thomayerova nemocnice
Tesařová Barbora	Baťova nemocnice Zlín
Tkaczyk Jakub	FN Motol
Weberová Magdalena	Nemocnice Havlíčkův Brod
Wechsler Dan	FN Brno
Wiedermannová Hana	FN Ostrava
Zavřelová Zuzana	FN Brno
Zapadlo Miloš	VFN Praha
Zlatohlávková Blanka	VFN Praha

Kandidáti do revizní komise	
Jméno	Pracoviště
Biolek Jiří	Nemocnice Most
Burianová Iva	Thomayerova nemocnice
Černý Miloš	FN Motol
Čihař Martin	Nemocnice Na Bulovce
Dokoupilová Milena	Nemocnice Hořovice
Hanzl Milan	Nemocnice České Budějovice
Janec Petr	Masarykova nemocnice Ústí nad Labem
Janota Jan	Thomayerova nemocnice
Kopecký Pavel	VFN Praha
Kučera Marek	FN Brno
Macko Jozef	Baťova nemocnice Zlín
Malý Jan	FN Hradec Králové
Matas Martin	FN Plzeň
Melichar Jan	Nemocnice Na Bulovce
Mydlilová Anna	Thomayerova nemocnice
Navrátilová Martina	FN Hradec Králové
Pánek Martin	Masarykova nemocnice Ústí nad Labem
Pokorná Pavla	VFN Praha
Poláček Renata	FN Ostrava
Staníková Andrea	FN Brno
Šebková Sylva	Thomayerova nemocnice
Tesařová Barbora	Baťova nemocnice Zlín
Tkaczyk Jakub	FN Motol
Weberová Magdalena	Nemocnice Havlíčkův Brod
Wiedermannová Hana	FN Ostrava
Wechsler Dan	FN Brno
Zlatohlávková Blanka	VFN Praha

Mateřské mléko - zlatý standard...

Prebiotika

Mateřské mléko je bohaté na *oligosacharidy s prebiotickým účinkem*, které podporují zdravou střevní mikroflóru^{1,2}

Probiotika

Mateřské mléko obsahuje *bakteriální kultury s pozitivním účinkem*, které kolonizují střevní mikroflóru kojení³⁻⁶

Laktóza

Podporuje *růst bakteriálních kultur střeva s pozitivním účinkem*⁷

Bílkoviny

Mateřské mléko obsahuje *optimální (nízké) množství bílkovin* (cca 1,7 g/100 kcal)⁸

LCP

Podporují *vývoj mozku, nervových buněk a zraku*⁹

Další hodnotné složky¹⁰



HiPP
IS THE WORLD'S
No. 1
ORGANIC
BABY FOOD BRAND

... speciální složení optimálně **podporuje zdravý vývoj kojení.**



HIPP 1 BIO Combiotik®

► Unikátní kombinace

PROBIOTIK® + PRAEBIOTIK®

► LCP

► Optimalizovaný obsah kvalitních bílkovin - příjem bílkovin podobný kojeným dětem¹¹

► BIO kvalita



www.hipp.cz

Reference: 1. Kunz C et al. Annu Rev Nutr. 2000; 20: 699–722; 2. Gibson GR, Roberfroid MB. J Nutr 1995; 125: 1401–1412; 3. Martin R et al. J Pediatr 2003; 143: 754–758; 4. Martin R et al. J Hum Lact, 2005; 21(1): 8–17; 1821, 413; 5. Gueimonde M et al. Neonatal 2007; 92: 64–66; 6. Heikkilä MP & Saris PEJ. J Appl Microbiol 2003; 95: 471–478; 7. Heine W et al. Monatsschr. Kinderheilkd. 1998; 146 (1): 21–25; 8. Nommsen LA et al. Am J Clin Nutr 1991; 53: 457–465; 9. Koletzko et al. J Perinat Med 2008; 36: 5–14; 10. Lawrence RA & Lawrence RM: Breastfeeding. A guide for the medical profession. 6th Ed.; 11. Fleddermann M et al. Clin Nutr 2014; 33(4): 588–595. **Maldonado et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 55–61; Gil-Campos et al. Pharmacol Res 2012; 65: 231–238.

Důležité upozornění: Mateřské mléko je nejlepší způsob výživy kojení. Počáteční kojeneckou výživu doporučuje lékař nebo osoby kvalifikované v oblasti výživy, farmacie nebo péče o matku a dítě. Materiál je určen pro odbornou veřejnost. Potravina pro zvláštní výživu.

Pokyny pro autory

Důsledné respektování těchto pokynů ulehčí redakci mnoho času a autorům zajistí co nejlepší a nejrychlejší prezentaci jejich práce. Dodržujte důsledně všechny níže uvedené body. Zvláštní pozornost věnujte sestavení seznamu literatury, kde jsou možnosti redakce v opravování případných chyb omezené. Čtěte pokyny vždy z co nejnovějšího čísla NL.

Práce musí být napsána v souladu s novými pravidly českého pravopisu. Výrazy, u nichž se připouští více tvarů, je nutné psát v celém sdělení jednotně. Viceslovný pojem je třeba psát jediným jazykem (česky, latinsky, nebo anglicky). Za původnost, obsah a stylistickou úroveň práce zodpovídají autoři. Pošlete jeden výtisk práce, včetně tabulek, grafů a zdrojových dat pro sestrojení grafů. Práce nadepisujte výstižným názvem, pod ním uveďte jméno a pracoviště všech autorů. Případnou příslušnost autorů k různým pracovištím označte. Na konci práce uveďte plné jméno autora, určeného ke kontaktu s redakcí, přesnou adresu pracoviště, ev. bydliště s telefonním číslem, faxem a e-mailovou adresou.

Kromě výtisku práce je nutné redakci dodat také počítačový soubor s textem, zásadně pořízený ve formátu Microsoft Word a zvlášť soubor s grafy vždy ve formátu Microsoft Excel (nikoliv jako soubor PowerPoint!!!). Soubory odešlete elektronickou poštou na adresu **ciharmar@seznam.cz**. V případě pochybností o doručení e-mailu je vhodné se s redakcí spojit telefonicky.

Při psaní nepoužívejte dělení slov, nikdy neodděluje jednotlivé řádky pomocí ENTER, k odsazení odstavců používejte klávesy TAB, na konci každého odstavce ENTER, po čárce a tečce následuje mezera. Nezaměňujte při psaní nulu a písmeno velké O (0/O). Očíslujte stránky, tabulky, obrázky, grafy i přílohy. Všechny použité zkratky musí být vysvětleny. U laboratorních hodnot používejte důsledně jednotky SI a správnou transkripci jednotek, včetně znaků řecké abecedy (např. nikoliv umol, ale mol). Užívejte horních a dolních indexů a speciálních znaků (např., 10^9 , H_2O , $\pm$, Δ , $\%$, $\%_c$, $\text{\AA}$, $\text{\O}$...). Jednotky hodnot uvádějte též v grafech a tabulkách. Pacienty označujte zásadně pouze pořadovými čísly a nikoliv jmény či iniciálami.

Doporučujeme uvádět, do které z rubrik NL příspěvek zasíláte, jinak zařazení provede redakce.

Rubriky NL:

Původní práce
Souborné referáty
Péče o novorozence
Kazuistiky
Diskuse
Krátká sdělení
Informace
Referátový výběr
Zprávy z cest
Korespondence
Osobní zprávy
Informace ČNeoS
Odborné akce
Inzerce
Komerční sdělení

Původní práce zahajuje výstižný **souhrn** psaný ve třetí osobě a klíčová slova (3–6), dále následují oddíly: **úvod**, charakteristika **souboru**, **metodika**, **výsledky**, **diskuse**, **závěr a literatura**. V pracích zaslaných do rubrik **Souborný referát**, **Péče o novorozence** (tj. z neonatologické praxe plus vše pro praxi) a **Kazuistiky** napište vždy alespoň úvod a klíčová slova.

Nad **tabulkou**, **grafem**, **obrázkem**, či **schématem** uveďte její označení číslem a popis (např. Tab. 1. Hodnoty hemoglobinu), pod tabulkou uveďte ev. vysvětlivky.

V oddíle **Literatura** (citace z posledních 10 let, ev. starší jen při klíčovém významu pro sdělení) pište každou citaci na nový řádek s pořadovým číslem citace. Číselný odkaz uvedený v textu pište arabskou číslicí v kulaté závorce, bez tečky, např. (6). Neuvádějte literaturu, na kterou není číselný odkaz v textu práce.

Příklad pro citaci článku:

1. Gold, J.M., Kennedy, J.F., Smith, N.J.: Hyaline membrane disease. Amer. J. Dis. Child., 92, 1992, s. 201–206.

Příklad pro citaci z monografie:

1. Avery, M.E., Ballard, R.E.: Diseases of the newborn, 6th ed., Philadelphia, Saunders Company, 1990, s. 515–537.

Používejte zkratky časopisů podle *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



Pre BEBA®

**Pro kojence s nízkou porodní hmotností
a nedonošené děti^{1,2}**

preemie



discharge



v úhradě

**Speciálně přizpůsobena potřebám
dětí s velmi nízkou a/nebo nízkou
porodní hmotností (<1800 g)
v průběhu hospitalizace v nemocnici**

- ✓ **Vysoká energetická hodnota**
 - 80 kcal/100 ml
- ✓ **Částečně hydrolyzovaná bílkovina**
 - 2,9 g/100 ml
 - pro snadnou stravitelnost
- ✓ **LC-PUFA (DHA/ARA v poměru 1:1)**
 - podpora rozvoje zraku a CNS³
- ✓ **MCT olej**
 - rychle vstřebatelné
- ✓ **Optimální poměr Ca/P**

**Speciálně přizpůsobena
potřebám dětí s nízkou porodní
hmotností (> 1800 g) do 9 měsíců
korigovaného věku**

- ✓ **Střední energetická hodnota**
 - 73 kcal/100 ml
- ✓ **Částečně hydrolyzovaná bílkovina**
 - 2 g/100 ml
 - pro snadnou stravitelnost
- ✓ **LC-PUFA (DHA/ARA v poměru 1:1)**
 - podpora rozvoje zraku a CNS
- ✓ **Optimální poměr Ca/P**
- ✓ **Bifidus B_L (pouze v sušině)**
 - podporuje rozvoj střevní flóry jako u kojených dětí⁴
 - urychluje zrání střevní sliznice⁵
 - má pozitivní vliv na střevní imunitu a zmírňuje zánětlivé reakce⁶

Jediná na trhu s částečně hydrolyzovanou bílkovinou!

Oznamujeme uvedení na trh:

Synagis® 100 mg/ml injekční roztok

Nová léková forma, stejná účinná látka.

Synagis® – nyní dostupný jako injekční roztok – stojí již více než 15 let v přední linii boje za prevenci závažného RSV onemocnění dolních cest dýchacích u vysoce rizikových skupin dětí.^{1,2} Nová léková forma, stejná účinná látka, nemusí se rozpouštět.

Nyní dostupný
v nové formě!

RSV = respirační syncytiální virus



Synagis® 100 mg/ml injekční roztok (Palivizumabum). Zkrácená informace o léčivém přípravku

Složení: 1 ml roztoku obsahuje palivizumabum 100 mg. Jedna 0,5 ml injekční lahvička obsahuje palivizumabum 50 mg. Jedna 1 ml injekční lahvička obsahuje palivizumabum 100 mg. **Indikace:** Prevence závažného onemocnění dolních cest dýchacích vyžadujícího hospitalizaci, které je způsobeno respiračním syncytiálním virem u dětí, jež se narodily v 35. týdnu těhotenství nebo dříve a jsou v době začátku sezóny RSV mladší než 6 měsíců, nebo u dětí mladších než 2 roky, u nichž byla v posledních 6 měsících nutná léčba pro bronchopulmonální dysplasii a u dětí mladších než 2 roky s hemodynamicky významnou srdeční vadou. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na palivizumab, jinou složku přípravku nebo na jiné humanizované monoklonální protilátky. **Nežádoucí účinky:** Nejzávažnější nežádoucí reakce vyskytující se u palivizumabu jsou anafylaxe a jiné akutní hypersenzitivní reakce. Časté nežádoucí reakce vyskytující se u palivizumabu jsou horečka, vyrážka a reakce v místě vpichu injekce. *V observační postmarketingové databázové studii bylo pozorováno malé zvýšení frekvence astmatu u předčasně narozených dětí, které dostávaly palivizumab; příčinná souvislost je nicméně nejistá. **Interakce:** Nebyly dosud popsány. **Zvláštní upozornění:** Byly hlášeny alergické reakce. Při středně těžkých až těžkých akutních infekcích nebo horečnatém onemocnění je oprávněné odložení aplikace palivizumabu. Lék je nutno aplikovat opatrně u pacientů s trombocytopenií nebo jinou poruchou hemokoagulace. Nemíchejte kapalnou a lyofilizovanou formu palivizumabu. **Doporučené dávkování:** 15 mg/kg hmotnosti jednou měsíčně v období rizika RSV v komunitě; účinnost v dávkách jiných než 15 mg/kg nebo při dávkování jiném než v měsíčních intervalech během RSV sezóny nebyla hodnocena. První dávka by měla být podána před začátkem sezóny RSV, další v měsíčních intervalech během sezóny. Většina zkušeností byla získána s 5 injekcemi podanými během jedné sezóny. Během postmarketingových zkušeností bylo hlášeno předávkování dávkami až do výše 85 mg/kg, nežádoucí reakce se neliší od nežádoucích reakcí pozorovaných v dávce 15 mg/kg. **Způsob podání:** Intramuskulárně do oblasti stehna. Objem větší než 1 ml musí být aplikován v rozdělených dávkách. **Balení:** Lahvičky k jednorázovému použití obsahující 0,5 ml nebo 1 ml injekčního roztoku. **Podmínky uchování:** V chladničce (2 – 8 °C), chránit před mrazem. **Poslední revize textu:** 04/2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Ltd., Maidenhead, Velká Británie. **Registrační číslo:** 0,5 ml: EU/1/99/117/003, 1 ml: EU/1/99/117/004. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění smluvním zdravotnickým zařízením formou ZULP. *Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku. *Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku.*

Reference: 1. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanised respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998; 102: 531-537. 2. Homaira N et al. Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective; *Int J Ped*; Vol 2014, Art 571609, 13 pgs.

CZSYN150087



AbbVie s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6
tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

abbvie