

ROČNÍK 24/2018

ČÍSLO 1

NEONATOLOGICKÉ LISTY



*Česká neonatologická společnost
Nemocnice Na Bulovce*

Registrační číslo MK ČR 7144

ISSN 1211-1600

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,

UJEP, Ústí nad Labem

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 24/2018

**ČESKÁ NEONATOLOGICKÁ SPOLEČNOST
NEMOCNICE NA BULOVCE**



Nemocnice Na Bulovce

OBSAH

VOLNÉ SDĚLENÍ:

- 3 **Změny obsahu bílkoviny v mateřském mléce po předčasném porodu**
Burianová I., Malý J., Navrátilová M., Tichá E., Vítková V., Kudláčková J., Zlatohlávková B., Vokurková E., Boráková K., Brožová T., Pánek M., Pánková J., Kantor L., Vránová I., Bronský J.
- 8 **Central core disease – kazuistika novorozence s vrozenou oboustrannou luxací kyčlí**
Gabzdylová Z., Wiedermannová H., Grečmalová D., Weber M.
- 12 **Neonatální cholestáza u Downova syndromu**
Skálová G., Čihař M., Klenková K., Haruštiaková L., Kotalová R.
- 16 **Porucha sexuální diferenciacie u nezralého novorozence**
Strnadlová K., Wiedermannová H., Strnadel J., Černá J., Jahodová A., Skalka R., Grečmalová D.
- 18 **Kongenitální kožní kandidóza u novorozence**
Karádyová V., Čápková Š., Černý M.
- 20 **Shprintzen-Goldbergův syndrom**
Dorňáková J., Balašáková M., Zemková D., Fencel F., Vaculík M., Černý M.
- 24 **Edémy boltců – pomocný symptom diagnostiky?**
Skokanová M., Balašáková M., Zemková D., Dvořáková H., Martinkovičová H., Mařík I., Černý M.
- 28 **Vrozená tracheo-esofageální píštěl typu H manifestovaná v časném novorozeneckém věku**
Mlčochová G., Frýbová B., Trojanová B., Fišerová H., Janec P., Omelková Z., Černý M.
- 32 **Použití kontinuálního měření glukózy při léčbě novorozenecké hypoglykémie**
Tabery K., Černý M., Zoban P., Štechova K.
- 34 **Tuky ve výživě novorozenců**
Malý J.
- 36 **Využití interleukinu-6 u novorozenecké sepse**
Malina P., Chytrý K.
- 38 **Od migrace k funkci**
(Závěrečný finiš diferenciačních procesů nervových buněk a možná vulnerabilita těchto dějů)
Mourek J.
- 42 **Stručný životopis prof. MUDr. Jindřicha Mourka DrSc., zaměřený především na jeho profesionální dráhu**
- 43 **Návrh doporučeného postupu profylaxe a léčby varicely u těhotných a novorozenců**
Rozsypal H., Blechová, Z., Krbková L., Labská K.
- 49 **Návrh doporučeného postupu profylaxe a léčby varicely u těhotných a novorozenců**
Rozsypal H., Blechová, Z., Krbková L., Labská K.
- 50 **Jednání výboru ČNeoS ČLS JEP dne 27. září 2017**
- 52 **Jednání výboru ČNeoS ČLS JEP dne 24.–26. ledna 2018**
- 54 **Jednání výboru ČNeoS ČLS JEP dne 28. března 2018**
- 57 **Jednání výboru ČNeoS ČLS JEP dne 6. června 2018**
- 58 **Nové zdravotní výkony v neonatologii – novinky**
Čihař M.
- 59 **Vzpomínka na MUDr. Janu Melkovou**
- 59 **Odešel prof. MUDr. Zdeněk Štembera, DrSc.**

prof. MUDr. Jindřich Mourek, DrSc:

DOPORUČENÉ POSTUPY:

INFORMACE VÝBORU ČNeoS:

POKYNY PRO AUTORY

60

© ČNeoS, Praha 2018

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 všech 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

Změny obsahu bílkoviny v mateřském mléce po předčasném porodu

Burianová I.¹, Malý J.², Navrátilová M.², Tichá E.², Vítková V.^{1,3}, Kudláčková J.¹, Zlatohlávková B.⁵, Vokurková E.⁵, Boráková K.⁶, Brožová T.⁶, Pánek M.⁷, Pánková J.⁷, Kantor L.⁸, Vránová I.⁸, Bronský J.⁴

¹ Novorozenecké oddělení s JIP, Thomayerova nemocnice, Praha, primář doc. MUDr. J. Janota, Ph.D.,

² Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednostka doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.,

³ 1. LF UK Praha, Ústav patologické fyziologie, přednostka doc. MUDr. M. Vokurka, CSc.,

⁴ Pediatrická klinika, FN Motol a 2. LF UK Praha, přednostka prof. MUDr. J. Lebl, CSc.,

⁵ Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha, primář prof. MUDr. R. Plavka, CSc.,

⁶ Ústav péče o matku a dítě, Praha, primář doc. MUDr. Z. Straňák, CSc., MBA,

⁷ Novorozenecké oddělení, Krajská zdravotní a.s., Ústí nad Labem, primář MUDr. P. Janec, MHA,

⁸ Novorozenecké oddělení FN Olomouc, primář MUDr. L. Kantor, PhD.

ÚVOD

Výživa mateřským mlékem (MM) je podle současných poznatků nejoptimálnější výživou pro nedonošené novorozence.^{1,2,3} Jeho nutritivní a nenutritivní složky zásadním způsobem ovlivňují nejenom optimální hmotnostní přírůstky, ale svoji komplexností se podílí na maturaci nezralého centrálního nervového systému, stimulují a edukují imunitní systém a v neposlední řadě urychlují zrání gastrointestinálního traktu. Nedonošení novorozenci s velmi nízkou a extrémně nízkou porodní hmotností (VLBW, ELBW) jsou rizikovou skupinou pro postnatální růstové zaostávání. Postnatální růstová restrikce (EUGR) ohrožuje dítě nejen neprospíváním a výrazným zpomalením růstu, ale i zvýšeným rizikem abnormálního vývoje CNS (narušená neuronální migrace, opožděná myelinizace, synaptogeneze) včetně zvýšené morbidit a mortalit nedonošených.^{4,5,6,7,8}

Pokud vycházíme z předpokladu, že by měla dynamika růstu nedonošeného dítěte z kategorie ELBW a VLBW napodobovat růst intrauterinní, potom by měl dosáhnout příjem energie 110–130 kcal/kg/den (pro ELBW 130–150 kcal/kg/den) s příjmem bílkovin 3,8–4,4 g/kg/den (pro ELBW 4–4,5 g/kg/d), což by znamenalo navýšení denního objemu mateřského mléka na 190–200 ml/kg/den i více. Takový příjem je pro nedonošeného novorozence buď nedosažitelný (pro funkční a mechanickou nezralost GIT, intoleranci stravy) nebo nevhodný (objemové přetížení při perzistující tepenné dučeji či známkách bronchopulmonální dysplazie). Bílkovinný deficit prohlubuje také postupný pokles obsahu bílkoviny v MM v prvním měsíci života nebo dokrmování dárčovským mateřským mlékem z mléčné banky.^{9–14}

Složení MM obecně je typické svou inter a intra-individuální variabilitou hlavně v obsahu tuků, ale i bílkoviny. Fortifikace mateřského mléka částečně kompenzuje proteino-energetický deficit, recentní studie ale upozorňují na nedostatečný příjem bílkoviny i při plné fortifikaci (suplementace mléka 1g bílkoviny/100 ml). Může to být jeden z důvodů, proč i při uplatňování moderní strategie enterální výživy riziko postnatální růstové restrikce pro skupinu ELBW a VLBW stále přetrvává.^{5,15,16,17}

Nový koncept „individuálně cílené“ strategie výživy nedonošených, který vychází z možnosti analyzovat v pravidelných intervalech MM, respektuje variabilitu mléka a byl již vyzkoušen v několika málo studiích. Podle současných poznatků má potenciál ovlivnit postnatální růstovou restrikci.^{18,19,20} Standardní biochemické metody analýzy MM jsou v klinické praxi časově i finančně náročné. V posledních 10 letech se začaly využívat bed-side analyzátoři, které činí biochemickou analýzu MM dostupnější. Původní biochemické studie, které měly jednoduchou metodiku analýzy a vycházely z menších souborů, se shodovaly pouze v závěru, že obsah bílkoviny je v mléce matek, které porodily předčasně, odlišný. Někteří autoři popsali vyšší koncentraci bílkoviny u matek po předčasném porodu, jiní toto vyvraceli.^{9,12,13} Cílem prezen-

tované studie bylo zhodnotit dynamiku změn obsahu bílkoviny v mateřském mléce u skupiny matek, které porodily předčasně, během prvních 9 týdnů laktace metodou infračervené spektroskopie a porovnat rozdíly vzhledem k míře nedonošenosti.

METODIKA

Práce byla vedena jako prospektivní observační kohortová studie, vzorky byly sbírány a analyzovány ve dvou centrech (TN Praha, FN Hradec Králové). Ostatní participující centra dodávala zamražené vzorky, které byly odebírány podle metodiky studie. Studie byla schválena etickými komisemi jednotlivých center. Všechny participující matky dárkyně podepsaly informovaný souhlas. Vzorky MM matek, které porodily předčasně mezi 24+0 a 35+6 týdnem těhotenství (GT), byly získány na novorozeneckých odděleních odstříkáním odsávačkou nebo manuálně pod dohledem neonatologa nebo neonatologické sestry. Po vyprázdnění celého prsu a šetrného promíchání celého objemu mléka odebrala odpovědná sestra z celkového objemu mléka vzorek 3 ml, který byl zamražen nebo ihned zpracován. První 2 vzorky byly odebrány v prvním týdnu po porodu mezi 4.–7. dnem, v každém následujícím týdnu byly odebrány vždy 2 vzorky (pravidlo maximálně 1 vzorek v 1 dni). Pokud měla matka dostatečnou laktaci, bylo odebráno 18 vzorků mléka za 9 týdnů. Do skupiny A byly zařazeny vzorky mléka matek, které porodily mezi 24+0 až 30+6 GT, do skupiny B vzorky od 31+0 do 35+6 GT.

Všechny vzorky byly označeny unikátním kódem a ihned analyzovány (Hradec Králové) nebo zamrazeny (–18 °C) a transportovány k analýze (Praha a participující perinatologická centra). Analýza byla provedena na přístroji MIRIS Human Milk Analyser (MIRIS AB, Uppsala, Sweden). Tento analyzátor využívá metodu transmisní infračervené spektroskopie a stanovuje obsah základních makrokomponent mateřského mléka. Byla využita možnost analyzátoru změřit tzv. čistotu bílkovinu (bez nenutritivních složek obsahujících dusík). Množství bílkoviny v MM je dále prezentováno jako „čistá“ nutričně využitelná bílkovina. Před vlastní analýzou byl vzorek zahřátý na 37 °C ve vodní lázni, mražený vzorek byl po zahřátí homogenizován užitím sonikátoru (VCX 130 Chemical Instruments AB, Sollentuna, Sweden). Podle typu zpracovávaného vzorku (rozmrážený a homogenizovaný vs. nativní nehomogenizovaný) byl nastaven mód analýzy přístroje dle doporučení výrobce.

Demografické charakteristiky souboru byly porovnány použitím neparametrického Mann-Whitney U testu pro spojitě proměnné a data jsou prezentována jako hodnoty mediánu s rozptylem. Kategorické proměnné byly zhodnoceny pomocí Fisherova přesného testu a jsou prezentovány jako čísla respektive procenta. Wilcoxonův test a Mann-Whitney U test byly použity pro porovnání obsahu makronutrientů mezi skupinami a jsou prezentovány jako hodnoty mediánu s rozptylem. Jako statisticky významné rozdíly byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Všechny

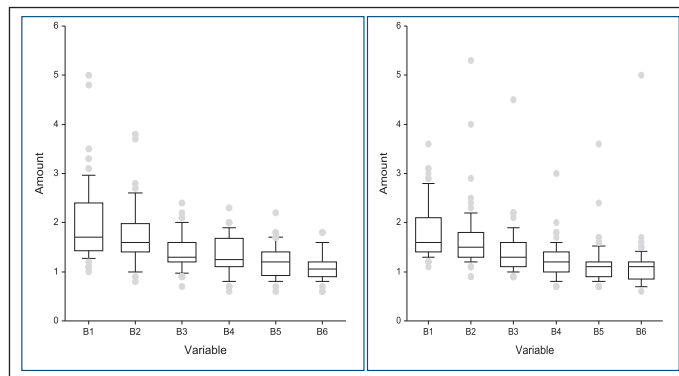
ny výsledky byly získány použitím párových testů a analýzy byly provedeny použitím software NCSS 9 (Hintze, J. (2013). NCSS 9. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. www.ncss.com) nebo Statistica 13 (Dell Inc. (2015) Dell Statistica (data analysis software system), version 13. software.dell.com).

VÝSLEDKY

Celkem bylo analyzováno 1917 vzorků odebraných od 225 matek po předčasném porodu. Skupina A (24.–30. GT) obsahovala 969 vzorků mléka, skupina B (31.–35. GT) obsahovala 948 vzorků. Základní charakteristika souboru nevykazovala významné rozdíly kromě frekvence porodu císařským řezem, což je z pohledu doporučených postupů v porodnictví očekávané (Tabulka č. 1). Změna kolostra (vzorky 1 a 2) na zralé mléko v období prvních dnů života byla provázena snížením bílkoviny (Tabulka č. 2). Koncentrace bílkoviny dále klesala u skupiny A z hodnoty 1,72 (1,0–5,0) g/100ml (medián, mezikvartilové rozpětí IQR), u skupiny B z hodnoty 1,65 (1,1–3,6) g/100 ml (medián, IQR) na konci 1. týdne na průměrnou koncentraci 1,1 (0,9–1,2) g/100 ml (medián, IQR) u obou skupin na konci 3. týdne.

Nebyl pozorován statisticky signifikantní rozdíl v obsahu bílkoviny mezi skupinou A a skupinou B v průběhu prvních tří týdnů laktace (Tabulka č. 3 a Graf č. 1). Interindividuální variabilita mezi vzorky přetrvávala po celou dobu sledování. (Tabulka č. 4). Změny v obsahu čistě

Graf č. 1 Obsah bílkoviny v prvních 3 postnatálních týdnech ve skupině 24.–30. GT (vlevo) a 31.–35. GT (vpravo)



Boxplot s vizualizací numerických dat pomocí kvartilů. Střední „krabíková“ část diagramu je shora ohraničena 3. kvartilem, zespodu 1. kvartilem, mezi nimi se nachází linie vymezující medián.

bílkoviny jsou detailně vyjádřeny v tabulkách č. 2–4, a na obrázku 2. Koncentrace bílkoviny nižší než 1,5 g/100 ml, což byla původně očekávaná referenční hodnota pro MM po předčasném porodu, byla zaznamenána v 1512 vzorcích (78,9 %).²¹

Tabulka č. 1 Demografické údaje

	24-30 GT n = 85	31-35 GT n = 140	P
počet vzorků	969	948	
věk matky (medián, min-max)	31 (20-43)	31 (21-44)	0,93
těhotenství (medián, rozptyl)	2 (1-8)	2 (1-9)	0,75
IVF	6 (7 %)	21 (15 %)	0,09
císařský řez	63 (74 %)	78 (56 %)	0,007
porodní hmotnost (medián, rozptyl)	1105 g (385-1870)	1955 g (1070-2970)	<0,0001
gestační týden (medián, min-max)	28 (24-30)	33 (31-35)	<0,0001

Spojité proměnné byly porovnány použitím neparametrického Mann-Whitney U testu, data jsou prezentována jako hodnoty mediánu s rozptylem (min-max). Kategorické proměnné byly zhodnoceny pomocí Fisherova přesného testu a jsou prezentovány jako čísla (resp. procenta). Jako statisticky významné rozdíly byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Zkratky: GT – gestační týden, IVF – in vitro fertilizace

Tabulka č. 2 Rozdíl obsahu bílkoviny ve vzorcích mateřského mléka v prvním týdnu (změna kolostra ve zralé mateřské mléko) po předčasném porodu mezi vzorkem 1 a vzorkem 2 pro skupinu A (24.–30. GT) a skupinu B (31.–35. GT)

	vzorek	Den	průměr (rozptyl) 24-30 GT	p^1	průměr (rozptyl) 31-35 GT	p^2
Bílkovina (g/dL)	1	4-6	1,7 (1-5)	0,002	1,6 (1,1-3,6)	<0,0001
	2	5-7	1,6 (0,8-3,8)		1,5 (0,9-5,3)	

Wilcoxonův test byl použit pro posouzení rozdílu obsahu bílkoviny mezi vzorky 1 a 2, hodnoty jsou prezentovány jako hodnoty mediánu s rozptylem (min-max). Jako statisticky významné rozdíly byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Zkratky: GT – gestační týden.

Tabulka č. 3 Obsah bílkoviny v prvních 3 postnatálních týdnech ve skupině 24.–30. GT a 31.–35. GT

	Bílkovina (g/100mL)		
Vzorek č	GT 24-30	GT 31-35	p-hodnota
1	1.7 (1.0-5.0)	1.6 (1.1-3.6)	0.28
2	1.6 (0.8-3.8)	1.5 (0.9-5.3)	0.35
3	1.3 (1.0-2.0)	1.3 (1.0-5.0)	0.51
4	1.3 (0.6-2.3)	1.2 (0.7-3.0)	0.17
5	1.2 (0.6-2.2)	1.1 (0.7-3.6)	0.03
6	1.1 (0.6-1.8)	1.1 (0.6-5.0)	0.44

Spojité proměnné byly porovnány použitím neparametrického Mann-Whitney U testu, data jsou prezentována jako hodnoty mediánu (s rozptylem min-max). Jako statisticky významné rozdíly byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Zkratky: GT – gestační týden.

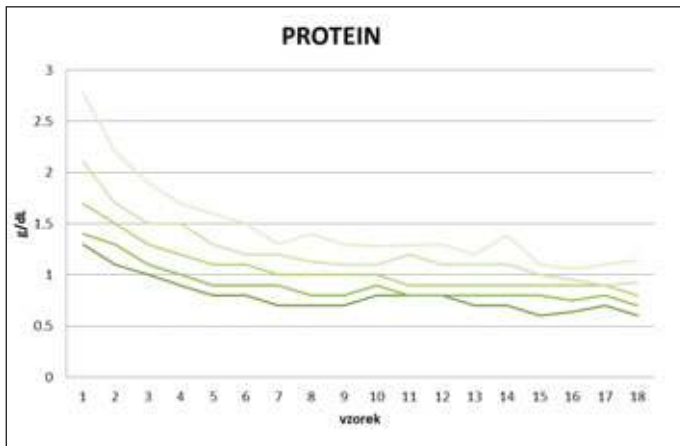
Tabulka č. 4 Obsah bílkoviny v mateřském mléce v celém souboru (A+B) po předčasném porodu v průběhu 9 postnatálních týdnů.

	bílkovina (g/100ml) medián (IQR)	
Postnatální týden	Vzorek 1	Vzorek 2
1	1,7 (1,4-2,1)	1,5 (1,3-1,7)
2	1,3 (1,1-1,5)	1,2 (1,0-1,5)
3	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,9-1,2)
4	1,0 (0,9-1,2)	1,0 (0,8-1,2)
5	1,0 (0,8-1,1)	1,0 (0,9-1,1)
6	0,9 (0,8-1,2)	0,9 (0,8-1,1)
7	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,1)
8	0,9 (0,75-1,0)	0,9 (0,7-1,0)
9	0,9 (0,75-0,9)	0,8 (0,7-1,0)

Hodnoty jsou prezentovány jako hodnoty mediánu s mezikvartilovým rozpětím.

Zkratky: IQR – interquartile range.

Graf č. 2 Čistá bílkovina v mateřském mléku celého souboru matek (skupina A+B) po předčasném porodu po dobu 9 týdnů (18 měření). Hodnoty jsou prezentovány v percentilovém grafu (10., 25., 50., 75., 90. percentil)



DISKUSE

Již více než 30 let je znám rozdíl mezi obsahem bílkovin v mléce matek po předčasném porodu a porodu v termínu.²² Pouze několik studií se věnovalo obsahu makronutrientů v MM po porodu extrémně a středně nezralých novorozenců. Bauerová a Gerss¹² detekovali vysoké hladiny bílkoviny, které byly v prvním měsíci laktace závislé na stupni nedonošenosti. V mléce matek, které porodily dítě ve 23.–24. GT, byla nalezena koncentrace bílkoviny 2,7–3,0 g/100 ml. U matek, které porodily později (32–33 GT), byl obsah bílkoviny v MM nižší (1,8–2,3 g/100 ml). Je nutné podotknout, že v této studii bylo zahrnuto pouze 22 žen po porodu extrémně nezralého novorozence a autoři použili biochemickou metodu podle Lowry a Petersena. V metodice neuvádějí, zda uvedené hodnoty bílkoviny (hodnota změřeného dusíku) jsou hodnotami čisté nutritivní bílkoviny (po odečtení nenutritivního dusíku). Další studie (Faerk a spol.) analyzovala celkem 476 vzorků mateřského mléka od 101 matek po porodu před 32. GT.²³ Vzorky se analyzovaly jednou týdně do 36. gestačního týdne. Koncentrace čisté bílkoviny signifikantně klesala k hladině ekvivalentní mateřskému mléku po termínovém porodu. Autoři neprokázali žádnou korelaci mezi obsahem makronutrientů v mateřském mléce a gestačním týdnem.²³ Dánská práce analyzovala koncentraci makronutrientů v mléce matek po porodu před 32. týdnem gestace (736 vzorků).¹⁵ Obsah čisté bílkoviny byl popsán v rozsahu 1,06–2,96 g/100 ml s průměrnou hodnotou 1,76 g/100 ml včetně signifikantního poklesu v prvních 8 týdnech po porodu (průměr 1,33 g/100 ml). Recentně publikovaná metaanalýza zahrnuje 26 studií sledujících složení MM po předčasném porodu a potvrdila, že obsah bílkoviny po předčasném porodu v prvním týdnu života klesá, podobně je tomu u mléka po porodu v termínu.¹⁴ Obsah bílkoviny v MM po předčasném porodu byl vyšší jen v prvních dnech laktace (průměr 2,7 g/100 ml) a poté klesl na 1,0 g/100 ml. Složení MM se ukázalo být relativně stabilní mezi 2. a 12. postnatálním týdnem.

Infračervená spektroskopie je již zavedená analytická metoda použitelná pro bed-side analýzu makronutrientů v MM.^{24,25} V naší studii jsme použili přístroj MIRIS Human Milk Analyser (HMA), kalibrovaný pro analýzu MM, který pro analýzu vyžaduje pouze 2 ml mateřského mléka. Silvestre et al. a Fusch se spolupracovníky testovali spolehlivost analyzátorů využívajících infračervené světlo (včetně MIRIS HMA) a nezávisle na sobě dospěli k závěru, že měření makronutrientů v MM pomocí infračerveného světla ukazuje velmi dobrou linearitu a přesnost, a tedy jejich použití je akceptovatelné pro klinické využití.^{24,25}

V naší studii jsme prokázali: 1) variabilitu v obsahu bílkoviny v mléce matek po předčasném porodu, bez nálezu signifikantního rozdílu u skupin matek, které porodily před a po 30. týdnem gestace. 2) vyšší obsah bílkoviny bezprostředně po porodu. 3) koncentrace čisté bílkoviny v prv-

ních 3 týdnech po porodu postupně klesala, ve 4.–9. týdnu zůstala již relativně stabilní. Toto pozorování koreluje s novějšími studiemi a s výsledky metaanalýzy.^{11,14} 4) více než polovina ze všech analyzovaných vzorků měla koncentraci bílkoviny nižší než 1,5 g/100 ml v 1512 vzorcích (78,9 %) – což byla původně hodnota považovaná za referenční pro MM po předčasném porodu. Naše výsledky korelují s výsledky recentně publikovaných studií a podporují teorii o minimálních rozdílech ve složení mléka matek po porodu těžce a středně/lehce nezralých dětí. Tyto skutečnosti upozorňují na potřebu individuální fortifikace MM a evidentní potřebu vývoje nových fortifikátorů se zvýšeným obsahem bílkoviny. Naše výsledky mohou sloužit jako základ pro vhodnější nutriční intervenci. Průměrné hodnoty a percentilový graf může poskytnout odhad obsahu bílkoviny v mléce po předčasném porodu.

ZÁVĚR

Nebyl nalezen rozdíl mezi složením MM u matek po předčasném porodu v různých týdnech gestace. Obsah bílkoviny v mléce matek po předčasném porodu je nižší než bylo dříve publikováno. V průběhu prvních 3 týdnů laktace dochází k jeho poklesu, dále se koncentrace stabilizuje. Interindividuální variabilita v obsahu bílkoviny se prokázala v rámci každé skupiny. Analýza s využitím infračervené spektroskopie je užitečná a aplikovatelná pro využití na novorozeneckých odděleních.

LITERATURA

1. American Academy of Pediatrics. Breast feeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; 129: e827–841.
2. Agostini C., Buonocore G., Carnielli V., et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 1–9.
3. Underwood M. A. Human milk for premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 189–207.
4. Vohr B. R., Poindexter B., Wragg L., et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007; 120: e953–959.
5. Ehrenkrantz R. A., Dusick A. M., Vohr B. R., et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1253–1261.
6. Isaacs E. B., Morley R., Lucas A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born below 30 weeks of gestation. *J Pediatr* 2009; 155: 229–234.
7. Singhal A., Cole T. J., Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 413–419.
8. Lucas A., Morley R., Cole T. J., et al. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992; 339: 261–264.
9. Saarela T., Kokkonen J., Koivisto M. Macronutrient and energy content of human milk fractions during the six months of lactation. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1176–1181.
10. Wojcik K. Y., Retchman D. J., Lee M. L., et al. Macronutrient analysis of a nationwide sample of donor breast milk. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 137–140.
11. Cooper A. R., Barnett D., Gentles E., et al. Macronutrient content of donor human breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F539–541.
12. Bauer J., Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr* 2011; 30: 215–220.
13. Zachariassen G., Fenger-Gron J., Hviid M. V., Halken S. The content of macronutrients in milk from mothers of very preterm infants is highly variable. *Dan Med J* 2013; 60(6): A4631.

14. Gidrewicz D. A., Fenton T. R. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatrics* 2014; 14: 216–229.
15. Embleton N. E., Pang N., Cooke R. J. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001; 107: 270–273.
16. Sentere T., Rigo J. Reduction of postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2012; 101: e64–70.
17. Griffin I. J., Tancredi D. J., Bertino E., et al. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2015. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: F50–F55.
18. Rochow N., Fusch G., Choi A., et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J Pediatr* 2013; 163: 1001–1007.
19. Fusch G., Mitra S., Rochow N., Fusch C. Target fortification of breast milk: levels of fat, protein or lactose are not related. *Acta Paediatr* 2015; 104: 38–42.
20. Rochow N., Fusch G., Zapanta B., et al. Target fortification of breast milk: how often should milk analysis be done? *Nutrients* 2015; 7: 2297–2310.
21. Gomella T. L., Cunningham M. D., Eyal F. G. *Neonatology* 6th ed. McGraw Hill Companies, Inc. 2009.
22. Gross S. J., Geller J., Tomarelli R. M. Composition of breast milk from mothers of preterm infants. *Pediatrics* 1981; 68(4): 490–3.
23. Faerk J., Skafte L., Petersen S., et al. Macronutrients in milk from mothers delivering preterm. *Adv Exp Mol Biol* 2001; 501: 409–13.
24. Silvestre D., Fraga M., Gormaz M., et al. Comparison of mid-infrared transmission spectroscopy with biochemical methods for the determination of macronutrients in human milk. *Matern Child Nutr* 2014; 10: 373–382.
25. Fusch G., Rochow N., Choi A., et al. Rapid measurement of macronutrients in breast milk: how reliable are infrared milk analyzers? *Clin Nutr* 2015; 34: 465–476.

Tato práce byla podpořena společností Nutricia, a. s.
Studie již byla publikována – *Čes-slov Pediatr* 2017; 72 (8): 472–477

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Iva Burianová
Novorozenecké oddělení s JIP, Thomayerova nemocnice
Videňská 800
14000 Praha 4
e-mail iva.burianova@ftn.cz
telefon 261083623 mobil 776 591 891 pro korespondenci



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.hermansky@messergroup.com
Part of the Messer World 

Central core disease – kazuistika novorozence s vrozenou oboustrannou luxací kyčlí

Gabzdylová Z.¹, Wiedermannová H.^{1,2}, Grečmalová D.^{2,3}, Weber M.⁴

¹ Oddělení neonatologie, FN Ostrava

² Lékařská fakulta OU v Ostravě

³ Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava

⁴ Ortopedické oddělení, FN Ostrava

SOUHRN

Central core disease (CCD) je pravděpodobně nejčastěji se vyskytující kongenitální myopatie. Jedná se o dědičné neuromuskulární onemocnění, charakterizované typickými morfologickými změnami svalových vláken, tzv. „cores“, a zároveň klinickými příznaky kongenitální myopatie (hypotonie, svalová slabost). Časté jsou ortopedické komplikace. U pacientů s CCD je zvýšené riziko rozvoje maligní hypertermie (MH), protože CCD a MH jsou alelické, tj. jsou způsobeny mutacemi na stejném RYR1 genu. Kauzální léčba CCD neexistuje, základem je podpůrná a symptomatická terapie s multidisciplinárním přístupem. Průběh onemocnění je ve většině případů mírný, s příznivou prognózou.

Klíčová slova: central core disease, kongenitální myopatie, svalová slabost, luxace kyčlí

SUMMARY

Central core disease (CCD) is probably the most common congenital myopathy. It is an inherited neuromuscular disease, characterised by typical morphological changes of muscle fibers - so called 'cores' - and also, characterised by clinical signs of congenital myopathy (hypotonia, muscle weakness). Orthopaedic complications are common. CCD patients have an increased risk of developing malignant hyperthermia (MH) because CCD and MH are allelic, i.e. they are caused by mutations on the same RYR1 gene. There is no causal CCD treatment, the basis of a treatment is supportive and symptomatic therapy with a multidisciplinary approach. The course of the disease is in most cases mild, with a favourable prognosis.

Key words: central core disease, congenital myopathy, muscle weakness, hip luxation

KAZUISTIKA

Dítě z 5. rizikové gravidity. 17-letý starší bratr dítěte byl v péči ortopeďa pro skoliózu, u 5-letého bratra se vyskytovala laktózová intolerance. V těhotenství byl zjištěn polyhydramnion – bez zjevné příčiny, jinak gravidita probíhala fyziologicky. Porod proběhl v termínu, spontánně záhlavím, krátce po odtoku čiré plodové vody, poporodní adaptace bez potíží. Novorozenec byl ženského pohlaví, eutrofický, při vstupním klinickém vyšetření bez zjevné vrozené vady. 2.den života v rámci ortopedického screeningu „trojího síta“ klinicky zjištěno vykloubení v obou kyčelních kloubech, dle UZ vyšetření Graf gr.IV (tj. decentrace hlavičky femuru při nedostatečném vývoji acetabula) (5), toto následně potvrzeno na rtg snímku (obr.1) a zahájena léčba - naložení horizontální trakce. Zpočátku pacientka tuto léčbu zvládala bez komplikací, pro nemožnost kojení při trakci byla živena odstříkaným mateřským mlékem. Při kontrolním rtg v odstupu 7 dnů byla verifikována fraktura pravého femuru, horizontální trakce změněna na vertikální. V dalším průběhu se u pacientky zhoršovala tolerance stravy, objevily se epizody ublinkávání, 1x dokonce se suspektní aspirací mléka, po které dítě intermitentně vyžadovalo oxygenoterapii, celkem 10 dní. V rámci komplexní

diagnostiky bylo doplněno i kardiologické vyšetření, které neprokázalo strukturální srdeční vadu. Od 3.týdne života progredovaly potíže s příjmem mléčných dávek, přechodně byla nutná parenterální výživa. Postupně se u pacientky začala projevovat chabost při pití, mléčné dávky bylo nutné podávat do nasogastrické sondy.

Svalová slabost byla zpočátku přisuzována imobilizaci dítěte a nutnosti analgetizace při fraktuře femuru. Hypotonie progredovala, pacientka nebyla schopná zvednout horní končetiny antigravitálně, což se i přes intenzivní rehabilitaci zlepšilo jen minimálně. Vzhledem ke klinickému stavu byla pacientka vyšetřena dětským neurologem a klinickým genetikem. Bylo doplněno EMG vyšetření, dle nálezu vysloveno podezření na kongenitální myopatii nebo svalovou dystrofii. (V této době matka zpětně uvádí omezené vnímání pohybů plodu.) 51. den života byla provedena magnetická rezonance (MRI) kyčlí. Léčebný efekt nebyl prakticky žádný, proto byla terapie trakcí ortopedem ukončena, s návrhem operačního řešení v odstupu. I přes intenzivní orofaciální stimulaci trvala nutnost sondování, proto byla zavedena dlouhodobá nasogastrická sonda, dítě bylo zařazeno do sledování dětským gastroenterologem. Po zacvičení matky byla pacientka propuštěna 63. den života ve stabilizovaném stavu do domácí péče.

V následujících týdnech bylo dítě v domácí péči kardiopulmonálně kompenzované, bez algických projevů, objevilo se občasné zvracení, zhruba v hodinových odstupech po jídle, pokračoval trend špatného prospívání na váze. Probíhaly pravidelné kontroly v odborných ambulancích, pokračovala rehabilitace, bez výraznějšího vlivu na klinický stav dítěte.

Ve stáří 6 měsíců bylo dítě přijato na oddělení pediatrické resuscitace a intenzivní péče ve stavu bezdeší, apatické až komatózní, výrazně hypotonické, cyanotické, s těžkou bradykardií. Ihned byla zahájena KPCR (kardio-pulmo-cerebrální resuscitace), poté bylo navedeno na umělou plicní ventilaci. Z dýchacích cest bylo masivně odsáváno mateřské mléko, opakovaně byla provedena laváž dýchacích cest, i bronchoskopicky, vše jen s přechodným efektem. Postupně se stav zhoršuje, dítě převedeno na vysokofrekvenční oscilační ventilaci. Na rtg snímku plic byl obraz ARDS, v.s. v rámci aspirace. V dalším průběhu vyžadovalo KPCR ještě 3x, z toho poslední KPCR, trvající 30 minut, již byla bez efektu, dítě zemřelo.

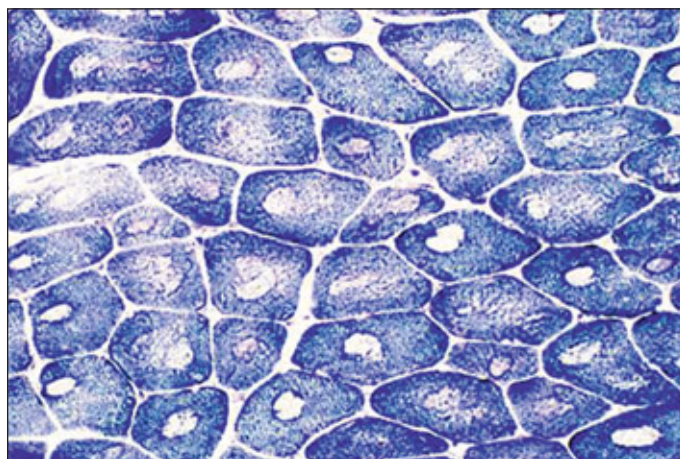
S odstupem 7 měsíců od narození dítěte byly k dispozici kompletní výsledky genetického vyšetření. Cytogenetické vyšetření prokázalo normální ženskou chromozomální výstavu. Analýza genů spojených s neuromuskulárním onemocněním, na které byla diagnostika cílená vzhledem k EMG nálezu, prokázala u pacientky sekvenční změnu DNA s pravděpodobnou klinickou významností v genu RYR1 (NM-000540), c.14581C>T, p.(Arg4861Cys), v heterozygotním stavu, která je popsána jako patogenní v databázi HGMD (The Human Gene Mutation Database). U rodičů tato změna nalezena nebyla, u pacientky se jednalo o de novo vzniklou mutaci. Klinicky odpovídala onemocnění Central core disease.

DISKUZE

Central core disease (CCD) je dědičné neuromuskulární onemocnění, patří do skupiny kongenitálních myopatií. Jako samostatná klinická



Obr. 1. Oboustranná luxace kyčlí na rtg snímku.



Obr. 2. Central core disease – histopatologický nále z svalové biopsie.

jednotka byla poprvé popsána v roce 1956 Shyem a Mageem (6). Incidence kongenitálních myopatií se pohybuje okolo 6/100 000 živě narozených dětí, central core disease se z nich pravděpodobně vyskytuje nejčastěji. Toto onemocnění je podmíněno mutací genu pro ryanodinový receptor (RYR1) na chromozomu 19q13.1. RYR1 je rozsáhlý gen tvořený 106 exony, který kóduje ryanodinový receptor (Ryr1). Tento velký protein představuje iontový kanál uvolňující kalcium. Většina mutací RYR 1 se nachází mezi exony 95-103. Předpokládá se, že mutacemi indukované změny ve struktuře RyR1 proteinu potom ovlivňují excitabilitu a/ nebo homeostázu kalciových iontů uvnitř buněk kosterního svalstva.

Přesné molekulární mechanismy zatím nejsou známy, ale uvažuje se o dvou modelech malfunkce tohoto receptoru:

- 1) vyčerpání zásob kalcia v sarkoplazmatickém retikulu s následným zvýšením hladiny kalcia v cytosolu nebo
- 2) porucha spřažení excitace – kontrakce svalových vláken.

Zároveň má také mutace RYR1 genu vazbu k maligní hypertermii (MH), obě nozologické jednotky jsou alelické, proto mají pacienti s CCD i riziko rozvoje MH. Většina popsaných mutací je autosomálně dominantních, ale jsou popsány i recesivně dědičné formy se závažnějším průběhem onemocnění. V mnoha případech byly zjištěny i de novo vzniklé mutace. V současnosti je známo více než 80 mutací RYR1 genu, většina je typu missense (tj. mutace mění smysl peptidového vlákna, zejména substituce, které způsobí zařazení odlišné aminokyseliny při proteosyntéze).

CCD fenotyp je blízce spojen s dominantními mutacemi na C – terminální doméně RYR1 genu. CCD se řadí do skupiny core myopatií. Je charakterizována morfologickými změnami svalových vláken, tzv. „cores“ (obr.2). Cores jsou oblasti s nepřítomnou oxidační a glykolytickou enzymatickou aktivitou v centru sarkomer vláken typu 1. Tato ložiska mohou být jednotlivá nebo několikanásobná, centrální nebo uložena excentricky, ale většinou jsou rozmístěna kolem podélné osy svalových vláken.

KLINICKÝ OBRAZ

Onemocnění se většinou projevuje již v raném dětství. Klinická variabilita je velká, charakteristickými projevy jsou hypotonie nebo opožděný motorický vývoj, svalová slabost, popřípadě ztuhlost některých svalových skupin. Svalová slabost je typicky proximální v pánevním pletenci. Často se vyskytují ortopedické komplikace - vrozená luxace kyčelních kloubů a skolióza, deformity nohou zahrnující pes planus a pes equinovarus. Mnoho pacientů může trpět zvýšenou laxitou vazů. Strukturální poškození srdce jsou vzácná, s výjimkou prolapsu mitrální chlopně. Respirační selhání je u autosomálně dominantní formy CCD velmi vzácné, ale může se projevit u novorozenců při recesivních RYR1 mutacích, které se projevují již prenatálně sníženými pohyby plodu,

polyhydramniem a intrauterinní růstovou retardací plodu. Většina pacientů s CCD je schopna samostatné chůze, kromě těch nejzávažnějších případů novorozeneckého věku a případů s vrozenou luxací kyčlí. Typicky má CCD statický nebo velmi pozvolný průběh i v rámci dlouhodobého sledování. Intermitentní zhoršení symptomů bylo popsáno u žen během těhotenství nebo krátce po jeho ukončení. Jak již bylo zmíněno výše, u pacientů s CCD existuje zvýšené riziko rozvoje maligní hypertermie. MH je farmakogenetická porucha kosterního svalstva charakterizovaná abnormální reakcí na svalová relaxancia a volatlní anestetika. Je to relativně častá komplikace při CCD, bývá velmi závažná, občas i fatální. Projevuje se svalovou rigiditou, rabdomyolýzou, rapidním zvýšením tělesné teploty a metabolickým rozvratem. Následkem může být těžká porucha renálních funkcí a neurologické postižení. Mnoho pacientů s CCD má pozitivní IVCT (in vitro contracture test) prokazující náchyllost k rozvoji MH a měli by být vedeni jako riziková z hlediska rozvoje tohoto stavu během celkové anestezie.

Při histopatologickém vyšetření může být obtížné rozlišit CCD a další z kongenitálních myopatií, multi – minicore disease (MmD). Zde pomáhá přítomnost klinických projevů, ke kterým patří externí oftalmoplegie, bulbární postižení a mírný stupeň respiračního postižení, které se u CCD nevyskytují.

LÉČBA

V současnosti existuje pouze podpůrná a symptomatická léčba založená na multidisciplinárním přístupu. Pravidelná fyzioterapie se zaměřením na udržení svalové síly a funkce a na prevenci kontraktur. Vzhledem k tomu, že často dominuje postižení osového svalstva, bývá prospěšné cvičení posilující výdrž a stabilitu trupu, tj. plavání nebo jízda na koni. Ortopedické komplikace, jako jsou vrozená luxace kyčlí, pes equinovarus nebo skolióza, se při selhání konzervativního postupu musí řešit chirurgicky ve specializovaných centrech. V pooperačním období je v rámci prevence rozvoje svalové atrofie důležitá rychlá mobilizace pacienta. V nejzávažnějších případech se nepodaří dosáhnout samostatné chůze a je nutné používat vhodné kompenzační pomůcky. U dětských pacientů je nutné zapojení neurologa, pediatra, klinického genetika, ortopeda, fyzioterapeuta, ergoterapeuta a logopeda. U klasické autosomálně dominantní formy CCD je respirační postižení vzácné, přesto by se měly pravidelně hodnotit ventilační funkce a vždy řádně přeléčit případné infekce dýchacích cest. Pacienti by měli být sledováni dětským kardiologem.

Při recesivních formách CCD, které mívají těžší průběh, může dojít až k respiračnímu selhání s nutností umělé plicní ventilace. Tyto případy mají často fatální prognózu. U všech pacientů s CCD musí být při plánování výkonů v celkové anestezii pamatováno na riziko maligní hypertermie a vyhnout se podání léků, které mohou způsobit rozvoj tohoto stavu.

DIAGNOSTIKA

Diagnóza CCD je vždy stanovena na základě typického histologického nálezu ze svalové biopsie a na základě přítomnosti charakteristických klinických příznaků. V poslední době získalo na významu zobrazení postižených svalů magnetickou rezonancí. MRI snímky u pacientů s typickou CCD znázorňují specifickou strukturu selektivně postižených svalů, což pomáhá s diagnózou při nejasných histopatologických nálezech. Z dalších vyšetření může být užitečná ultrasonografie, která často ukazuje zvýšenou echogenitu postižených svalových skupin a pomáhá při diagnostice u pacientů s jinak chudou symptomatikou. Následně je diagnóza potvrzena genetickým vyšetřením (výsledky bývají k dispozici za 5–6 měsíců).

ZÁVĚR

Central core disease je považována za vzácné onemocnění, ale je pravděpodobné, že vzhledem k velké variabilitě klinických symptomů a většinou mírnému průběhu nemoci nedojde u velkého počtu případů ke stanovení správné diagnózy. Na CCD je třeba pomyslet u všech dětí a adolescentů, u kterých se projeví svalová slabost, hypotonie a / nebo skeletální abnormality již v kojeneckém věku. Důležité je pečlivé odebrání rodinné anamnézy a vyšetření přímých příbuzných. Diagnóza CCD je potvrzena svalovou biopsií (sérová kreatinkináza a EMG nález mohou být normální). V případech, kdy histopatologický nález nepřinese jasné výsledky (např. při výskytu mnohonásobných cores může nález odpovídat multi-minicore myopatii), pomáhá zobrazení postižených svalových skupin magnetickou rezonancí. Genetické vyšetření by mělo být nabízeno všem rodinám, ve kterých byla stanovena diagnóza CCD. I když bývá nejčastěji prokázán dominantní typ dědičnosti, u ojediněle se vyskytujících případů je důležité myslet na to, že se může jednat o de novo mutaci (naše kazuistika), ale také o recesivní formu dědičnosti, zvláště při těžkém průběhu onemocnění se začátkem již v prenatálním období. Zatím jsou jen částečně objasněny molekulární mechanismy, jimiž dochází k narušení kalciové homeostázy ve svalových buňkách a k poruše spřažení procesu excitace – kontrakce. Další

výzkum by tedy mohl poskytnout základ pro racionální farmakologickou terapii. Nevyřešenými otázkami zůstávají např. patogeneze centrálních cores, a také přesná úloha Ryr1 receptoru v jiných buňkách než svalových (např. v B – lymfocytech) a následně dopad mutací RYR1 genu na funkci těchto buněk.

LITERATURA

- (1) Kraus J., Vajsař J., Zámečník J. Kongenitální myopatie. *Neurol. Praxi* 2012; 13(4): 188–194
- (2) Jungbluth H. Central core disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 May 15; 2:25
- (3) Quinlivan R. M., Muller C. R., Davis M., Laing N. G., Evans G. A., Dwyer J., Dove J., Roerts A. P., Sewry C. A. Central core disease: clinical, pathological, and genetic features. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1051–1055
- (4) Bharucha – Goebel D. X., Santi M., Medne L., Zukosky K., Dastgir J., Shieh P. B., Winder T., Tennekoon G., Finkel R. S., Dowling J. J., Monnier N, Bönnemann CG. Severe congenital RYR1-associated myopathy. *Neurology.* 2013 Apr 23; 80(17): 1584–1589
- (5) Frydrychová M., Kassaiová M., Jůzek R., Chomiak J., Dungal P. Vývojová dysplazie kyčelního kloubu. *Pediatr. praxi.* 2016; 17(3): 141–145
- (6) Shy G. M., Magee kr. A new congenital non-progressive myopathy. *Brain* 1956; 79: 610–621
- (7) <http://neuromuscular.wustl.edu/pathol/centcore.htm>

MUDr. Zuzana Gabzdylová
Oddělení neonatologie FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
Email: zuzagab@email.cz
Telefon: 734 553 005

Mateřské mléko v hlavní roli



Analýza MM

Mateřské mléko může být záchranou pro nemocné nebo předčasně narozené dítě. Kromě nutričních vlastností startuje imunitní systém, poskytuje hormony a enzymy, které podporují střevní zažívání a vyzrávání. Miris analyzátor mateřského mléka poskytuje rychlý a jednoduchý způsob, kterým lze udržet MM jako hlavní zdroj výživy předčasně narozeného dítěte během prvních rozhodujících týdnů života.

Pasterizace a ohřev MM

- prevence přenosu cytomegalovirů (CMV)
- díky suchému ohřevu je pasterizace z hlediska množení bakterií a choroboplodných zárodků velice bezpečná
- 3stupňová softwarová ochrana proti elektronickému a mechanickému přehřátí
- kontrola stálosti teploty



**DN FORMED
BRNO S.R.O.**

Více než jen prodej ...

Autorizovaný distributor a servisní středisko pro ČR:
DN FORMED Brno, s.r.o., Hudcova 76a, 612 00 Brno
Tel.: +420 532 198 888, email: dnformed@dnformed.cz

Neonatální cholestáza u Downova syndromu

Skálová G.¹, Čihař M.¹, Klenková K.¹, Haruštiaková L.¹, Kotalová R.²

¹ Neonatologické oddělení Nemocnice Na Bulovce, Praha

² Pediatrická klinika 2.LF a FN Motol, Praha

ABSTRAKT

Downův syndrom u většiny lékařů asociuje faciální stigmatizaci a mentální retardaci případně spojené se srdeční vadou. S tímto syndromem se však pojí i další orgánová postižení, která se mohou projevit již v novorozeneckém věku. Trisomie 21 chromozomu může být provázena neonatální cholestázou, která je u těchto pacientů často dočasná, ale jako i u jiných novorozenců může být jejím podkladem jiné závažné onemocnění jako např.: neonatální hemochromatóza, myeloproliferativní onemocnění či biliární atresie. Uvádíme kazuistiku dvou našich pacientů, u nichž žádná asociace s jiným onemocněním nebyla prokázána, došlo ke spontánní regresi cholestázy a bylo uzavíráno jako benigní idiopatická neonatální hepatopatie s možnou vazbou na základní diagnózu Downův syndrom.

Klíčová slova: Downův syndrom, neonatální cholestáza

ÚVOD

Trisomie 21 chromozomu je pro odbornou i laickou populaci nejznámější genetická vada. Vyskytuje se s prevalencí 1: 700–800 a genetické riziko stoupá výrazně s věkem matky nad 35 let. Prenatální diagnostika pomocí biochemického screeningu, typických ultrazvukových obrazů či přímého genetického vyšetření často stanoví diagnózu již v graviditě, přesto může být tato diagnóza po porodu neočekávaná. Kromě často snadno rozpoznatelného fenotypického dysmorfismu a centrálního hypotonu patrného již po porodu se mohou u novorozenců s Downovým syndromem v dalších dnech po narození projevit poruchy různých orgánových systémů. Nejčastější a nejvíce řešené v novorozeneckém věku jsou vrozené vady srdce vyskytující se až u 50 % pacientů. Časté jsou defekty atrioventrikulárního septa, komorového septa, perzistující tepenná dužej nebo komplexnější vady typu Fallotova tetralogie. Jako další z projevů trisomie, které se mohou projevit v prvních dnech až týdnech věku, nacházíme abnormality gastrointestinálního traktu charakteru stenóz či atresií, malrotace, diafragmatické hernie či Hirschprungovy choroby. Z onemocnění kostní dřeně charakteristických pro Downův syndrom se vyskytují v novorozeneckém věku časná manifestace akutní leukemie nebo přechodná abnormální myelopoéza. (1) Méně častým znakem je neonatální cholestáza s různou tíží a projevy v prvních měsících života, nicméně (1) ji popisuje u 3,9 % dětí s Downovým syndromem.

NEONATÁLNÍ CHOLESTÁZA

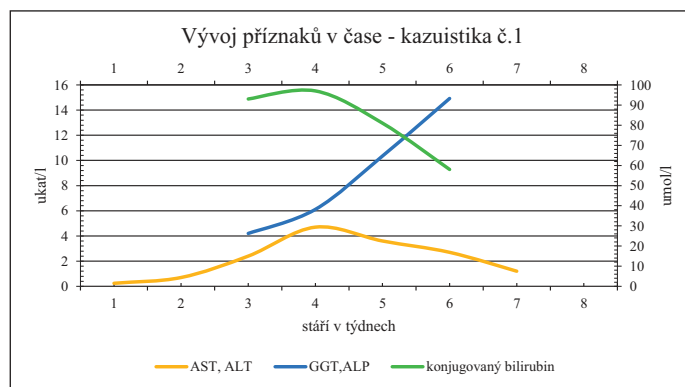
Hyperbilirubinemie a ikterus není ani u novorozence s trisomií nijak neobvyklý nále. Déle než 2 týdny života přetrvávající hyperbilirubinemie již stojí za pozornost a následné vyšetření. Pokud jde o konjugovanou hyperbilirubinemii, jedná se vždy o patologický stav vyžadující následnou diferenciální diagnostiku. Věk do 6 měsíců je charakterizovaný zvýšenou vnímavostí jaterních buněk k toxickým, metabolickým, infekčním a imunitním vlivům s projevem cholestázy. (4) Cholestáza v novorozeneckém věku má incidenci 1: 2500 novorozenců (resp. je prokazována u 0,04 % dětí) a je projevem mnoha onemocnění. Zcela obecně její etiologii můžeme rozdělit na intrahepatální onemocnění a choroby způsobující extrahepatální obstrukci. Intrahepatální jsou onemocnění infekční, genetická, metabolická a další, která způsobují narušení procesu produkce a exkrece žluči hepatocytem. Projev cholestázy, nejen klinický obraz, ale i histologický nále na játrech,

bývá často uniformní a diferenciální diagnostika je tím velmi ztížena. Cholestáza bývá častým nálezem u novorozenců, kteří prošli peripartální hypoxií, sepsí, kombinovanou medikamentózní terapií, eventuálně novorozenců s nutností dlouhodobé totální parenterální výživy. Klinicky se cholestáza projevuje verdinovým ikterem, tmavou močí, hypocholickými až acholickými stolicemi. Hepatomegalie nemusí být přítomna. Pruritus je u novorozenců nehodnotitelný, klinicky zřejmý bývá až u kojenců starších 4–6 měsíců. Nefesená cholestáza vede k neprospívání z důvodu malabsorbčního syndromu, u některých stavů může končit až úplným jaterním selháním. Včasná diagnostika by měla zahrnovat rozšířené laboratorní odběry k ozřejmění charakteru hyperbilirubinemie, a to jaterní transaminázy, cholestatické enzymy, markery syntetických funkcí jater (albumin, koagulace) a zhodnocení celkového stavu (krevní obraz, zánětlivé markery, ledvinové funkce), sérologie k průkazu infekčních etiologií, alfa-1-antitrypsin, hormonální profil k vyloučení endokrinopatií, vyšetření séra a moči na vrozené metabolické vady. Dále se používá ultrasonografie, další zobrazovací techniky jako je MRCP nebo jaterní biopsie jsou indikovány již velmi individuálně, v pozdějším než v novorozeneckém věku je možné využít i ERCP. Terapie zahrnuje léčbu základního onemocnění a pak nespecifickou symptomatickou terapii se základem v hyperalimentaci s podáním triglyceridů se středními řetězci (MCT) a oligosacharidy, vitaminy A, E, D, K, podávání ursodeoxycholové kyseliny a později preparátů k ovlivnění pruritu. (4) V případě závažného průběhu s jaterním selháním je poslední terapeutickou možností transplantace jater.

KAZUISTIKA Č. 1

Jednalo se o holčičku z V. gravidity původně narozenou v jiné porodnici k nám překládanou ve druhém týdnu věku. Rodinná anamnéza byla zcela bez pozoruhodností. Prenatálně byl zachycen hydrops plodu, kde výrazně dominoval ascites. Gravidita byla ukončena císařským řezem pro patologické dopplerovské průtoky v umbilikální arterii v 32+4 gestačním týdnu bez předchozího zajištění kúrou antenatálních steroidů. Vzhledem k hydropsu plodu bylo již prenatálně zahájeno genetické vyšetřování, kde byl v době porodu karyotypem potvrzen morbus Down. Po narození v klinickém obraze dominoval fenotyp Downova syndromu, ascites a fluidothorax s projevy RDS prvního stupně. Porodní hmotnost odpovídala 80. váhovému percentilu. Od narození byla holčička na distenzní terapii n-CPAP s potřebou oxygenoterapie do 4. dne. Od 8. dne byla ventilačně stabilní bez nutnosti podpory a oběhové po celou dobu bez komplikací. Zpočátku byla zavedena částečná parenterální výživa, ale od 9. dne dívka toleruje plnou enterální výživu. Ultrasonografické zobrazení CNS i ledvin se jevílo v pořádku, na ECHO drobný VSD s nevýznamným zkratem.

U nás na oddělení se na konci druhého týdne věku rozvinula plicní hypertenze a dítě vyžadovalo mírnou ventilační podporu s oxygenoterapií cestou HFNC s FiO₂ do 0,3. Klinický i echokardiografický nále se během dalších dnů stabilizoval a původně patrný ascites bez hepatomegalie se spontánně resorboval. 3. týden života byly poprvé zachyceny známky jaterní léze. Laboratorně dominovala konjugovaná hyperbilirubinemie se zvýšením jaterních transamináz, kde u AST a ALT po přechodném zvýšení došlo opět k poklesu, ale GGT a ALP progresivně vzrůstaly i po normalizaci klinického projevu. Nápadný verdinový ikterus, hepatomegalie 4 cm pod žeberní oblouk a hypocholická stolice na zahájené terapii hepatoprotektivy (Ursofalk, Essentiale) v dalších třech týdnech vymizely. Diferenciálně diagnosticky byla vyloučena vět-



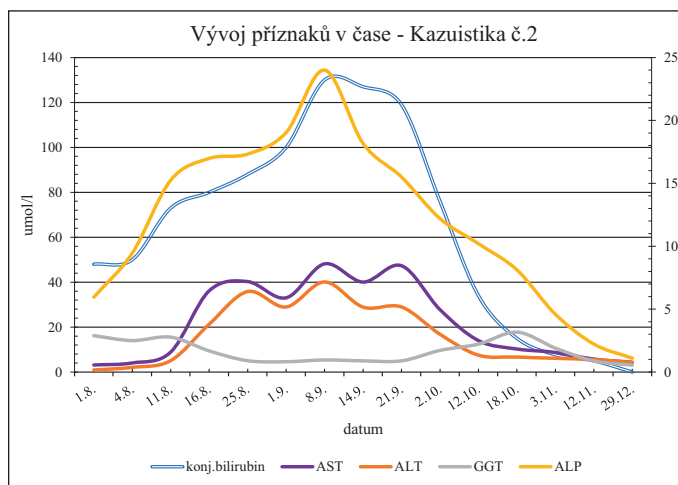
šina infekčních a metabolických onemocnění, vývojové vady jater a žlučových cest a jiné možné příčiny cholestázy a vzhledem k lepšímu se klinickému stavu a částečné úpravě jaterních testů se s další rozšířenou diagnostikou nepokračovalo. Holčičku jsme pustili 8. týden věku do domácí péče prospívající na váze, anikterickou, bez klinických projevů cholestázy a dispenzarizace měla probíhat v centru pro novorozence s komplexní perinatální zátěží, kam se bohužel již rodina nedostavila.

KAZUISTIKA Č. 2

U druhého dítěte, kde průběh choroby měl obdobný charakter, se již dlouhodobé sledování vydařilo a data z něho získaná jsou přesnější. Dítě opět narozené v jiné porodnici, pocházelo z III/III gravidity, kde rodinná anamnéza byla nekomplikovaná, gravidita řádně sledovaná a s negativní prenatalní diagnostikou. Porod proběhl spontánně v 35+3 gestačním týdnem s polohou záhlavím a s nekomplikovaným průběhem. Narodil se chlapec s porodní váhou 2480 g a s faciální dysmorií ukazující na Downův syndrom. Poporodní adaptace proběhla s nutností prodechnutí Neopuffem a následným zahájením distenzní terapie n-CPAP, skóre dle Apgarové 7-8-9. V prvních dnech byla nutná distenze s oxygenoterapií s maximem 40 %, postupně bylo však možné s kyslíkem vyklesat a 10. den bylo možné podporu ukončit. Částečná parenterální výživa s postupným navyšováním enterálního příjmu byla podávána celkem 6 dní a dále byl chlapec na plné p.o. stravě vlastním mateřským mlékem. Echokardiografem byla popsána vrozená srdeční vada – defekt komorového septa, zatím s hemodynamicky nevýznamným zkratem, a genetika potvrdila karyotyp trisomie 21 chromozomu.

Na naše oddělení byl chlapec přeložen 10. den života. Do 20. dne potřeboval ještě intermitentní ventilační podporu pomocí HFNC s postupným vysazováním oxygenoterapie, ale od 5. týdne věku byl již trvale ventilačně stabilní. 2. týden věku byl laboratorně zachycen zvýšený konjugovaný bilirubin a následující týden došlo k vzestupu jaterních transamináz a obstrukčních enzymů. V klinickém obrazu dominovala přechodně hypocholesterolická stolice, ikterus byl přítomen po celou dobu, i když charakter se měnil z běžného na verdinový, hepatomegalie nebyla přítomna. Jinak byl chlapec stabilní, bez výrazných obtíží, prospíval i přes, vzhledem k základní diagnóze, náročnější krmení. V terapii byla nasazena hepatoprotektiva. V následujících týdnech laboratorně docházelo k progresi nálezů, klinicky však byl chlapec bez obtíží, spíše docházelo k postupnému zlepšování. Postupně diferenciativně diagnosticky byly vyloučeny některé příčiny neonatální cholestázy (vrozené metabolické vady, TORCH infekce, sérologie infekčních hepatitid, sonografie nesvědčila pro výraznější anomálii žlučových cest) a uzavírali jsme jeho kazuistiku jako idiopatickou neonatální cholestázu. Chlapce jsme pouštěli do domácí péče na začátku 7. týdne života prospívajícího, s mírným zlepšením jaterních testů a zmenšením srdečního defektu septa komor.

Za týden po propuštění však u něj došlo opět k progresivnímu zvýšení markerů cholestázy, proto byla doporučena hospitalizace na Pediatrické klinice FN Motol v Praze. Ve vyšetřovacím postupu bylo doplněno vyšetření chloridů v potu a imunologický panel, obojí s negativním nálezem, jaterní ultrasonografie popsala lehce naznačenou difúzní lézi



jaterního parenchymu, bez známek obstrukce či ložiskového procesu, s normálním žlučníkem. Oční vyšetření, RTG páteře bylo také s normálním nálezem. Vzhledem k ústupu cholestázy a plně vybarveným stolicím nebylo indikováno ERCP ani jaterní biopsie. Celkový nález nesvědčil pro geneticky podmíněné familiární cholestázy.

Pro zhoršení kardiálních funkcí se známky selhávání a rozvojem plicní hypertenze byl nutný korekční kardiokirurgický výkon – uzavěr komorového defektu dacronovou záplatou, přímá sutura síňového defektu a ligace tepenné dučeje, současně byla provedena plastika inguinální hernie. Obojí proběhlo bez komplikací a další pooperační vývoj probíhal dobře. Operace proběhla již při poklesu parametrů cholestázy. V dalším měsíci dochází k postupné normalizaci jaterních testů a vymizení verdinového ikteru. Chlapec je nadále bez známek jaterní léze.

DISKUZE

Některé studie poukazují na fakt, že výskyt cholestázy u dětí s Downovým syndromem je signifikantně vyšší než v běžné populaci novorozenců, a to až stonásobně. (1) Důvod tohoto zvýšeného rizika není ještě plně objasněn, ale je spekulováno o možnosti asociace s poruchou exprese některých genů na chromozomu 21 u trisomie jako to bylo již prokázáno u vrozených srdečních vad, GIT anomálií a onemocnění kostní dřevě. (7) Právě tyto děti s transientní abnormální myeloproliferací se častěji prezentují závažným až fatálním průběhem cholestázy s jaterním selháním. (8) Je tedy možné čistě teoreticky průběh cholestázy u novorozence s Downovým syndromem rozdělit do dvou skupin: transientní benigní průběh nebo s myeloproliferativním onemocněním vázaná závažná forma. (1)

Obě naše kazuistiky kromě základní diagnózy spojuje benigní transientní průběh a vzhledem k prematuritě možnost sledovat děti po delší časový úsek, což u donošených dětí není vždy možnost. Jak holčička, tak chlapec měli srdeční vadu, která v době zachycené cholestázy neměla hemodynamicky významný charakter. V obou případech děti nebyly na dlouhodobé totální parenterální výživě a diferenciativně diagnosticky se nepotvrdila asociace s žádným jiným onemocněním kromě Downova syndromu. Velmi zajímavý byl časový charakter změn projevů, kdy po přechodných klinických projevech (ikterus, hypocholesterolická stolice, mírná hepatomegalie) a zvýšení jaterních transamináz, které následně vymizely, docházelo ke zlepšení stavu dítěte a zároveň vzrůstala ALP, GGT a konjugovaný bilirubin, u nichž došlo k poklesu až v průběhu několika měsíců.

ZÁVĚR

Neonatální cholestáza je popisována u 3,9 % dětí s Downovým syndromem (1) – tedy až stonásobně častěji než u ostatních novorozenců. Případů s Downovým syndromem a neonatální cholestázou je však obecně publikováno jen malé množství. Vzhledem k dalším klinicky významnějším vadám asociovaných s trisomií 21 a malým terapeutickým

kým možností je tato skutečnost pochopitelná. Většina neonatálních cholestáz sice má transientní a benigní průběh, ale i u Downova syndromu jsou zaznamenány případy asociace se závažnými onemocněními kostní dřeně a jaterním selháním, proto stejně jako u všech novorozců je i v těchto případech nutné plné vyšetření jakékoli protrahované hyperbilirubinémie.

LITERATURA

1. Arnell H., Fisher B., *Population-Based Study of Incidence and Clinical Outcome of Neonatal Cholestasis in Patients with Down Syndrome*, The Journal of Pediatrics, Volume 161, Issue 5, 899–902, 2012
2. Huh T. E., Do H. J., Park J. S., Yeom J. S., Park E. S., Seo J. H., Lim J. Y., Park C. H., Woo H. O., Youn H. S. *A Case of Idiopathic Congenital Neonatal Cholestasis in a Patient with Down Syndrome*. *Pediatric gastroenterol Hepatol Nutr*. 2012 Jun; 15(2): 117–121.
3. Ruchelli E. D., Uri A., Dimmick J. E., Bove K. E., Huff D. S., Duncan L. M., et al. *Severe perinatal liver disease and Down syndrome: an apparent relationship*. *Hum Pathol* 1991; 22: 1274–80.
4. Lebl J., Janda J., Pohunek P., *Klinická Pediatrie*. ISBN 987-80-7492-131
5. Kliegman R. M. et al., *Nelson's textbook of Pediatrics*, 19th edition ISBN 978-1-4377-0755-7
6. Pushpa Sathya, *Cholestatic jaundice in an infant with Down syndrome*, *Paediatr Child Health* vol 20, No. 6 August/September 2015, 289–291
7. Wiseman F. K., Alford K. A., Tybulewicz V. L., Fisher E. M. *Down syndrome, recent progress and future prospects*. *Hum Mol Genet* 2009; 18: R75–83.
8. Klusmann J. H., Creutzig U., Zimmermann M., Dworzak M., Jorch N., Langebrake C., et al., *Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome*. *Blood* 2008;80:1037–41.

HiPP NE Combiotik®

Inspirováno
kolostrem

Všechny důležité
vitamíny a minerály



Pro výživu zdravých novorozenců

- **S hypoglykemií a/nebo se ztrátou hmotnosti** (až do počátku produkce mateřského mléka)
- **Hypoalergenní**¹ (bez kaseinu)
- **Bez lepku, sacharózy a fruktózy**
- **Inspirované složením kolostra**
- **S LCP**²

www.hipp.cz

¹) Academy of Breastfeeding: Hospital Guidelines for the Use of Supplementary Feedings in the Healthy Term Breastfed Neonate, Breastfeeding Medicine 4, 2009, 175 – 182.

²) Koletzko et al., The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations, J. Perinat. Med. 36, 2008, 5 - 14.

Důležité upozornění:

Kojení je nejpřirozenější způsob výživy kojenců. Každá žena, která zvažuje přestat kojit, by měla být informována, že toto rozhodnutí lze těžko změnit a že krmení náhradní výživou omezí tvorbu mateřského mléka. Kojeneckou výživu by měl doporučovat pouze lékař. HiPP NE Combiotik® je určen pro nemocnice jako per os doplnění energie a tekutin během prvních dnů života novorozenců. HiPP NE Combiotik® by měl být vždy podáván až po přiložení. Dietní potravina pro zvláštní lékařské účely. Způsob použití a další informace na obalech výrobků a na webových stránkách. Materiál je určen pouze pro pracovníky ve zdravotnictví.

Porucha sexuální diferenciacie u nezralého novorozence

Strnadlová K.¹, Wiedermannová H.¹, Strnadel J.², Černá J.², Jahodová A.³, Skalka R.⁴, Grečmalová D.⁵

¹ Fakultní nemocnice Ostrava, Oddělení neonatologie

² Fakultní nemocnice Ostrava, Klinika dětského lékařství

³ Fakultní nemocnice Ostrava, Ústav radiodiagnostický

⁴ Fakultní nemocnice Ostrava, Urologická klinika

⁵ Fakultní nemocnice Ostrava, Ústav klinické genetiky

ÚVOD

Prezentujeme případ nezralého novorozence ženského pohlaví, u kterého postupně virilizoval genitál. Dle výsledků endokrinologických a genetických vyšetření byla provedena matriční změna pohlaví a dítě je nyní vedeno mužským směrem. Zajímavostí je, že jde o dítě neslyšících rodičů, kdy nebyla prokázána přítomnost nejčastěji se vyskytujících genů pro kongenitální nedoslýchavost u rodičů ani u dítěte. Nabízí se otázka, zda může souviset malformace genitálu s nedoslýchavostí.

Klíčová slova: nezralý novorozenec, malformace genitálu, nedoslýchavost

OBECNÝ PŘEHLED PORUCH SEXUÁLNÍ DIFERENCIACE

Pohlavní diferenciacie u člověka probíhá ve dvou fázích. Fáze prenatální, kdy dochází k diferenciaci zevních a vnitřních pohlavních orgánů ženských, či mužských, přičemž diferenciacie mužských pohlavních orgánů je aktivním procesem. Podmínkou diferenciacie je přítomnost androgenů, tvorba testosteronu, dihydrotestosteronu, včetně citlivosti cílových orgánů k androgenům.

Pohlavní diferenciacie je komplexní proces, který zahrnuje čtyři etapy – určení genetického pohlaví, diferenciaci gonád, diferenciaci vnitřního a zevního pohlavního systému, diferenciaci mozku a hypothalamu.

V 6–7. týdnu se z nediferencovaných základů gonád, genitální lišty, vytváří varlata či vaječníky. Determinace gonád je ovlivněna celou řadou transkripčních faktorů (SF1, DAX1, WNT4, SOX9 a dalších). V 8–10. týdnu se vyvíjí vnitřní genitál (Müllerovy vývody u žen, Wolffovy vývody u mužů). Od 9. týdne začíná vývoj zevního genitálu, tento vývoj je zakončen mezi 12–14. týdnem.

Předpokladem zdárného vývoje mužských pohlavních orgánů je přítomnost varlat, tvorba testosteronu v Leydigových buňkách, jeho konverze prostřednictvím enzymu 5-alfa-reduktázy na dihydrotestosteron a vnímavost periferních tkání k oběma hormonům.



Obr. 2. 3. měsíc života



Obr. 1. 3. týden života

Testosteron hraje důležitou roli v diferenciaci Wolffových vývodů (ductus deferens, epididymis, semenné vajíčky), rovněž je důležitý v rámci intra-abdominálního sestupu varlat. Sertoliho buňky začínají produkovat anti-müllerianý hormon, glykoprotein, který inhibuje vývoj dělohy, vejcovodů a horní části pochvy. Dihydrotestosteron pak stimuluje vznik penisu z pohlavního hrbolku, z pohlavních valů vzniká scrotum, pohlavní kanálek se prodlužuje v mužskou uretru, která prochází penisem.

Vývoj vaječníků je ovlivněn rovněž transkripčními faktory a to zejména DAX1, RSPO1 a FOXL2. Ovarium je schopné tvořit estradiol už od 8. týdne. Estrogeny však nemají vliv na ženský prenatální pohlavní vývoj. Nepřítomnost genu určujícího mužské pohlaví (SRY), testosteronu, anti-müllerianého hormonu, dihydrotestosteronu a necitlivost cílových tkání k uvedeným hormonům tedy vede k diferenciaci ženským směrem.

Celkové vyšetření ve svém komplexu zahrnuje anamnestické údaje, zejména léky s hormonální aktivitou užívané matkou. Dále hodnotíme vzhled genitálu, hyperpigmentace může upozornit na možnou adrenální insuficienci. Hodnotíme délku penisu, případně hypertrofii klitoridy, výstění uretry, vzhled skrota, včetně případného rozštěpu, uložení gonád, velikosti. Stupeň virilizace u ženského jedince hodnotíme dle Pradeovy stupnice (I–V). Diagnostika poruch sexuální diference se opírá o vyšetření karyotypu, důležitá je hlavně přítomnost chromozomu Y, zejména SRY oblasti (metoda FISH). Dále se opírá o vyšetření hormonálních hladin, hladin gonadotropinů FSH, LH a pohlavních hormonů. Dále je podstatné vyšetřit hladinu kortisolu, 17 hydroxyprogesteronu (17OHP), či androstendionu, které mohou upozornit na defekt steroidogeneze. Při diagnostických nejasnostech jsou v další fázi indikovány hormonální dynamické testy, a sice ACTH test (u defektů steroidogeneze), hCG test (defekt 5-alfa-reduktázy, přítomnost buněk produkujících testosteron).

Zobrazovací metody, ultrazvuk a NMR pánve, ozřejmí vnitřní pohlavní orgány, jejich strukturu, také případně lokalizují nesestoupplá či ektopicky uložená varlata. V indikovaných případech, především u gonadální dysgenze, je třeba sáhnout k biopsii gonád.

Narození dítěte s obojetným genitálem je urgentní stav. A to nejen z důvodu, že se může jednat o defekt v oblasti steroidogeneze, který novorozence ohrožuje bezprostředně, ale vždy je přítomna i značná psychosociální zátěž rodičů uvedeným stavem.

VLASTNÍ PŘÍPAD

Naše kazuistika se týká dítěte z I. gravidity, I. trimestrální screening negativní, porod ve 33+4. g.t., spontánně záhlavím. Rodí se holčička s dobrou poporodní adaptací, porodní hmotnost 2 270 g, porodní délka 44 cm. Pro nezralost byla přijata na novorozeneckou JIP, spontánně ventilující, oběhově stabilní, četné hematomy na končetinách a hýždích. Vzhledem k trombocytopenii, posunu v koagulacích a stupňujícím se krvácivým projevům podávána mražená krevní plasma, poté se klinický stav upravil. Zánětlivé markery byly nízké. Vstupně zachycena hypoglykémie (1,7 mmol/l), korigována infuzní terapií, byl zahájen priming, dále opakovaně euglykémie.

Při přijetí byla dívka jemných dívčích faciálních rysů, genitál nezralý, dívčí, jen lehce prominova labia minora. 16. den se objevila rezistence v pravém tříse až labiu, patrna progresse virilizace genitálu s hypertrofií klitoris, labia minora prominovala výrazněji, faciální rysy spíše chlapecké. Obr. 1

Bylo provedeno endokrinologické vyšetření, prvořadě vyloučena kongenitální adrenální hyperplasie (iontogram, glykémie, 17OHP, adrenokortikotropní hormon (ACTH), kortizol v normě), androstendion, testosteron (4,04..2,97), aldosteron, tyreoidu stimulující hormon (TSH), folikuly stimulující hormon (FSH), luteinizační hormon (LH), volný thyroxin (fT4), estradiol – hodnoty odpovídaly novorozeneckému věku.

Z genetického vyšetření byl stanoven karyotyp 46 XY, odebrán vzorek k vyloučení syndromu kompletní androgenní insenzitivity.

Dívka byla vyšetřena gynekologem, ženské pohlavní orgány nenalezeny, sondáž uretry do 1 cm, rezistence v pravém tříse hodnocena jako možná přítomnost varlete, stejný závěr prokazuje i sonografista. Urolog rezistenci hodnotí spíše jako hydrokél.

Vyšetření sluchu otoakustickými emisemi a evokovanými potenciály bylo oboustranně nevybavné. Holčička byla propuštěna 25. den do domácí péče s diagnostikou v běhu, kojená a dokrmovaná umělým mlékem, terapie běžná.

Kompletní androgenní insenzitivita byla vyloučena. Po zhodnocení všech dostupných výsledků proběhla matriční změna pohlaví, což je složitý proces schvalovaný ministerstvem vnitra.

Urologická kontrola v 6 týdnech věku prokázala penoskrotální hypospadii, nehmátná testes, vpravo kýlní vak. Na *sono břicha* ve 3. měsíci se jeví vpravo retinované varlátko v proximální části tříselného kanálu. Při endokrinologické kontrole ve 3. měsíci věku byl proveden hCG test (aplikace 500 IU hCG - Brevactidu 3 dny po sobě, 4. den odběry) se 4 násobným vzestupem testosteronu, poměr testosteronu k dihydrotestosteronu neschválil pro defekt 5-alfa-reduktázy. Tab.1, Obr. 2



Obr. 3. 5. měsíc života



Obr. 4. 6. měsíc života

Kontrolní urologické vyšetření v 5. a 6. měsíci prokázal sestup varlete vpravo, vlevo přítomnost varlete nepotvrzena, zvětšil se i penis. Sestup varlete a růst penisu mohlo podpořit i již zmiňované podání hCG. Nyní je plánováno objasnění existence levého varlátka před případným operačním řešením, plastická operace je plánována v pozdějším věku. Obr. 3, Obr. 4

U chlapce byla potvrzena nedoslýchavost při otoneurologické kontrole, avšak známé geny pro kongenitální nedoslýchavost nebyly nalezeny.

ZÁVĚR

Případ je uzavírán jako **gonadální dysgeneze**. Nejzajímavější však bylo sledovat vývoj genitálu a faciálních rysů u nezralého novorozence. Nakonec se nabízí otázka, zda může existovat souvislost mezi malformací genitálu a kongenitální nedoslýchavostí u uvedeného dítěte.

Tab. 1. hCG test

		Bazální hodnoty	Po podání HCG
FSH	(U/L)	13,1	2,4
LH	(U/L)	5,2	< 0,2
<SHBG	(nmol/l)	103	105
Testosteron	(nmol/l)	1,99	8,59
Dihydrotestosteron	(pmol/l)	484	1399
Androstendion	(nmol/l)	2,33	2,9
TSH	(mU/l)	10,626	8,59
fT4	(pmol/l)	13,5	
Kortizol	(nmol/l)	273	
ACTH	(ng/l)	98,3	
Prolaktin	(ug/l)	22,7	
Estradiol	(nmol/l)	< 0,070	

Zdroj:

J. Lebl, E. Al Taji, S. Koloušková, Š. Průhová, M. Šnajderová, Z. Šumník: Dětská endokrinologie a diabetologie, Galén, 2016, s. 315-331

Autor: Strnadlová Kateřina

Mobil: 725 351 183

email: kackaparizkova@seznam.cz

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

Odd. Neonatologie, Tel.: 597 371 420

Kongenitální kožní kandidóza u novorozence

Karádyová V.¹, Čapková Š.², Černý M.¹

¹ Novorozenecké oddělení s JIRP, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

² Dermatologické oddělení pro děti, FN Motol, Praha

SOUHRN

Kongenitální kožní kandidóza je velmi vzácné onemocnění dosud popsáno jen ve formě kazuistik. Novorozenec se nakazí ascendentním přenosem od matky (1, 2, 4). Na kůži se vytvoří generalizovaný makulopapulózní exantém zahrnující makuly, rychle se měnící v pustuly (4). U donošených dětí má onemocnění benigní průběh a odeznívá bez léčby (1, 4).

Klíčová slova: kožní kandidóza, *Candida albicans*, novorozenecký exantém

ÚVOD

Toto vzácné kožní onemocnění bylo dosud popsáno v několika desítkách kazuistik (1). Infekce se přenáší ascendentní cestou od matky (2, 3). Poševní kolonizace těhotných žen různými druhy kandy se pohybuje mezi 10–35 %, přesto je výskyt vrozených kožních infekcí u novorozenců minimální (1). Příčina není dosud objasněna, jako rizikový faktor se udává přítomnost nitroděložního tělíska nebo cerkláž děložního hrdla (1,5). Vzhledem k tomu, že se jedná o intrauterinní infekci, první příznaky se objevují do 72 hodin od porodu (1). Na kůži se objeví difuzní exantém. Začíná jako makulopapulózní a rychle přechází do vesikulopustulózního stádia. Ke konci se vytvoří krusty a v průběhu několika dní dojde k regresi a zhojení ad integrum. Exantém je difuzní, včetně vlasové části hlavy, ale může vynechat dlaně, plosky nohou a sliznice (4).

Kongenitální kožní kandidóza se vyskytuje především u donošených dětí, u kterých má benigní průběh a ke zhojení dojde i bez léčby (3, 4). Novorozenci s velmi nízkou porodní hmotností jsou zvýšenou měrou ohroženi diseminací infekce pro nedostatečně fungující vnější protektivní bariéru a nezralý vrozený („innate“) imunitní systém (1, 4). Diseminovaná (systémová) infekce je svým průběhem závažná (hepatální a respirační selhání) a často fatální (1). V tomto případě musí být zahájena celková léčba antimykotiky a prognóza je nejistá (1, 3, 5). Délka lokální terapie se řídí zhojením kožního nálezu, u systémové terapie se doporučuje 21–28 dní (1).



Obr. 1. Makulopapulózní exantém ve věku 6 hodin.

KAZUISTIKA

Donošený eutrofický chlapec se narodil v porodnici nemocnice 1. stupně. Matka měla během této třetí gravidity gestační diabetes na dietě, prodělala virový infek, opakovaně měla výsev herpes labialis a dvakrát přeléčenou vaginální kandidózu. Prenatální screeningová vyšetření na lues, HIV, HBsAg a GBS byla negativní. Čirá plodová voda otekla 3 hodiny před porodem. Chlapec se narodil spontánně, záhlavím, ve 40. gestačním týdnu, vážil 4060 g a měřil 50 cm. Poporodní adaptace byla bezproblémová. Již při narození byly difusně na kůži přítomné mnohočetné eroze různé velikosti, některé měřily od několika milimetrů, největší do 1 cm v průměru. Na oddělení byl kardiopulmonálně stabilní. Glykémie měl opakovaně v normě. Vzhledem k nejasnému exantému byl za účelem stanovení diagnózy a k další péči přeložen na naše oddělení.

Chlapce jsme přijali na JIRP ve věku 6 hodin. Na kůži celého těla mimo dlaně, plosky a sliznice měl makulopapulózní exantém (obr. 1) a několik puchýřků vyplněných žlutavou tekutinou se zarudlou spodinou a zarudlým lemem v okolí (obr. 2). Kardiopulmonálně byl zcela stabilní a nevyžadoval ventilační ani oběhovou podporu. Dermatologem byla stanovena pracovní diagnóza kongenitální herpetické infekce.



Obr. 2. Puchýřnaté kožní morfy.

Pro obtížné zavádění periferního venózního katetru jsme zajistili centrální žilní přístup netradičně, cestou umbilikální žíly. Základní odběry nesvědčily pro bakteriální infekci. Hodnoty CRP i prokalcitoninu byly negativní. V krevním obraze byl normální počet leukocytů bez posunu doleva. Byla odebrána hemokultura, vstupní výtěry včetně stěru na kultivaci z puchýřku a krev na PCR vyšetření. Chlapce jsme zajistili acyklovirem, antibiotickou kombinací Ampicilin a Gentamicin a lokálně jsme aplikovali Imazol krém-pastu.

Druhý den života došlo k progresi exantému. Jeho charakter se změnil, mimo stále přítomné makuly a papuly převažovaly vesikulopustulózní morfy a vytvářely se i krusty. Lokální kožní nálezy imponovaly jako varicella (obr. 3).

Nicméně statimově provedené PCR vyšetření na VZV a HSV bylo negativní. Od třetího dne byla již nápadná významná regrese kožního nálezu, bez nového výsevu. Eroze zasychaly a byly kryté tenkými krustami. Chlapec byl celou dobu hospitalizace stabilní. Stravu toleroval dobře a na váze začal prospívat.



Obr. 3. Druhý den kožní nálezn odpovídá varicelle.

Kultivačně byla nalezena *Candida albicans* ve výtěru z ucha, z puchýřku a v žaludečním aspirátu. Hemokultura byla negativní. Již zmíněné PCR VZV a HSV 1,2 bylo negativní. Proběhlo i sérologické vyšetření – EBV, CMV, HSV, HHV6 – u všech původců detekovány IgG protilátky přenesené od matky. Doplněná sérologie enterovirů byla negativní. Ultrazvuk břicha i CNS byl bez patologického nálezu a ECHO v normě.

Po obdržení výsledků jsme diagnózu uzavřeli jako kongenitální kožní kandidózu a vzhledem k nedostatku zkušeností s diagnózou jsme zahájili celkovou terapii Flukonazolem, vysadili antibiotika i acyklovir. Lokálně jsme pokračovali v aplikaci Imazol krém-pasty.

Sedmý den života jsme chlapce přeložili k doléčení zpět na původní pracoviště.

ZÁVĚR

Makulopapulózní exantémy s následnou tvorbou pustul jsou u novorozenců obávané a mohou mít velmi závažný, až život ohrožující průběh. Diferenciální diagnostika je široká. Zahnuje infekční exantém bakteriálního původu (*Staph. aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*), virovou etiologii (VZV, HSV 1 a 2, EBV, CMV, HHV6, enteroviry, zarděnky) (1,4). Etiologie mykotická, jak dokazuje naše kazuistika,

nemůže být opomenuta. Z neinfekčních příčin přicházejí v úvahu genodermatózy (epidermolysis bulosa) nebo autoimunitní puchýřnatá onemocnění (pemfigus, pemfigoid), ale také lékové exantémy.

Základem diagnostiky je klinický obraz a odběry na mikrobiologické vyšetření (včetně stěrů z placenty, příp. histologie placenty) k odlišení různých infekčních dermatitid novorozeneckého věku (1,2). Důležitá jsou i hygienicko-epidemiologická opatření v případech podezření na infekční etiologii. Prognóza závisí na etiologii onemocnění a je tedy velmi odlišná.

LITERATURA

1. Jagtap S. A., Saple P. P., Dhaliat S. B.; CONGENITAL CUTANEOUS CANDIDIASIS: A RARE AND UNPREDICTABLE DISEASE; *Indian Journal of Dermatology*; 2011; 56(1): 92–93. doi: 10.4103/0019-5154.77564.
2. David A. Kaufman, Sarah A. Coggins, Santina A. Zanelli, Jörn-Hendrik Weitkamp; Congenital Cutaneous Candidiasis: Prompt Systemic Treatment Is Associated With Improved Outcomes in Neonates, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 64, Issue 10, 15 May 2017, Pages 1387–1395
3. Kai-Lung Chen, Mu-Ming Chien, Chien-Yi Chen, Hsien-Ching Chiu; *Congenital cutaneous candidiasis*; BMJ Case Reports 2016; published online 11 August 2016, doi:10.1136/bcr-2016-216037
4. Diana A., Martin G., Ecoffey M., and Pfister R., Department of Pediatrics and Department of Neonatology and Intensive Care, Geneva; Congenital cutaneous candidiasis (CCC): a rare skin disorder of the neonate, Swiss Society of Neonatology; April 2003
5. Gary L. Darmstadt, James G. Dinulos, Zachary Miller; Congenital Cutaneous Candidiasis: Clinical Presentation, Pathogenesis, and Management Guidelines; *Pediatrics* Feb 2000, 105 (2) 438–444; DOI: 10.1542/peds.105.2.438

Podpořeno MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203

MUDr. Veronika Karádyová

Novorozenecké oddělení s JIRP, Gynekologicko-porodnická klinika

2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84,

Praha 5, 155 00

Email: veronika.karadyova@fnmotol.cz

Česká neonatologická společnost ČLS JEP pod záštitou Dětské kliniky LF UK a FN HK pořádají

XXXIV. NEONATOLOGICKÉ DNY

10.–12. 10. 2018

Hradec Králové

SEKRETARIÁT KONGRESU
Kancelář Ostrava
 FN Ostrava – Domov sester
 17. listopadu 1790/5
 708 52 Ostrava-Poruba
 telefon: +420 595 136 808
ostrava@bos-congress.cz

Sídlo společnosti
 BOS. org s.r.o.
 Kekulova 615/38
 400 01 Ústí nad Labem
 web: www.bos-congress.cz

DŮLEŽITÁ DATA

1. února 2018
 Otevření registrace a informace
 na webových stránkách

7. září 2018
 Uzávěrka registrace aktivní účasti
 a zaslání abstraktů

www.neonatalogie2018.cz

Foto: Archiv Královéhradeckého kraje

Shprintzen-Goldbergův syndrom

Dorňáková J.¹, Balašáková M.², Zemková D.³, Fencel F.³, Vaculík M.⁴, Černý M.¹

¹ Novorozenecké oddělení s JIRP, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol

² Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

³ Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

⁴ Neurochirurgická klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol

SOUHRN

Shprintzen-Goldbergův syndrom (SGS; MIM 182212) je velmi vzácné onemocnění pojivové tkáně. Je charakterizováno kraniosynostózou, marfanoidním habitem, typickou faciální dysmorfii, dilatací aorty a intelektovou nedostatečností. Literárně bylo dosud popsáno asi 60 pacientů s tímto syndromem. Podrobným rozbořením se však zjistilo, že u některých byla diagnóza stanovena chybně, neboť Shprintzen-Goldbergův syndrom se často svými klinickými projevy překrývá s Marfanovým či Loeys-Dietzovým syndromem. Tíže klinických a fenotypových projevů je velmi variabilní, jsou známy i jeho mírné formy, a proto je také nejspíše poddiagnostikován. Ve sdělení prezentujeme pacienta s těžkou formou Shprintzen-Goldbergova syndromu.

Klíčová slova: Shprintzen-Goldbergův syndrom, Loeys-Dietz syndrom, Marfanův syndrom, Marfanoid-kraniosynostosis syndrom, Shprintzen-Goldberg kraniosynostosis syndrom, kraniosynostóza

ÚVOD

Shprintzen-Goldbergův syndrom (dále jen SGS) je velice vzácný geneticky podmíněný syndrom, charakteristický kombinací marfanoidního habitu a kraniosynostózy. Může ale postihovat více orgánových systémů a bývá spojen s intelektovou nedostatečností. Je znám také pod názvem Marfanoid-kraniosynostosis syndrom či Shprintzen-Goldberg kraniosynostosis syndrom.

SGS patří mezi velmi vzácná onemocnění, jehož incidence není číselně udávána. Poprvé byl SGS popsán Sugarmanem a Vogelem v roce 1981, nicméně jako samostatná klinická jednotka byl pevně zaveden až v roce 1982 (1). Od roku 1981 bylo popsáno kolem 60 případů tohoto syndromu, ale až pomocí molekulárně genetické diagnostiky bylo zjištěno, že někteří z těchto pacientů měli jiná onemocnění. Svými klinickými příznaky se nejvíce překrývá s Marfanovým nebo Loeys-Dietzovým syndromem (2). Stejně jako Marfanův a Loeys Dietzův syndrom, je SGS způsoben deregulací TGF- β signalizace, což vysvětluje podobné spektrum příznaků u těchto syndromů (3).

Jedná se o autozomálně dominantně dědičný syndrom, způsobený patogenní variantou v genu *SKI*, který zpravidla vzniká „de novo“ (4). Velmi zřídka (u 1-2 %) se může jednat o germinální mozaicismus, což znamená, že se gen s mutací nalézá v pohlavních buňkách zdravého rodiče a riziko SGS pro jejich další potomky je tak zvýšené (2, 5). Jedinci, v jejichž rodině se vyskytuje SGS, jsou zváni ke genetickému poradenství a jsou jim nabízeny možnosti prenatální nebo preimplantační diagnostiky (2, 4, 6).

Proto-onkogen *SKI* (chromozomový lokus 1p36.33) působí inhibičně na signalizační dráhu transformujícího růstového faktoru beta (TGF- β). TGF- β dráha reguluje mnoho procesů při vývoji plodu. Funkční studie prokazují jeho podíl na vývoji kranální části neurální trubice, proliferaci a maturaci neuronů (4) a má nezastupitelnou úlohu při vývoji skeletu (7). Patogenní varianty jsou nacházeny v 1. exonu tohoto genu (4, 8).

Časná klinická diagnostika je často velmi obtížná pro multiorgánové postižení, které je vyjádřené v různé tíži a kombinaci. Některé znaky se mohou projevit až v pozdějším věku. Společným znakem u pacientů se SGS je charakteristický tvar lbi jako důsledek předčasného srůstu růz-

ných lebečních švů – kraniosynostózy. Postižené osoby mívají v různé míře vyjádřenou kraniofaciální dysmorfii, typický je hypertelorismus, exophthalmus/proptosis, mikrognathie, gotické patro či rozštěp patra, nízko nasedající a dorzálně rotované boltce (2, 5).

Dále do klinického obrazu patří skeletální abnormality a marfanoidní habitus – neobvykle dlouhé končetiny, arachnodaktylie, abnormality tvaru hrudního koše (pectus excavatum nebo pectus carinatum), často též skolióza či pes equinovarus. Dále bývá přítomna kamptodaktylie či hypermobilita a dislokace kloubů, osteopenie či osteoartritida (1, 2, 5, 6, 9).

Pomocí zobrazovacích metod můžeme prokazovat různé abnormality, zejména v oblasti C1/C2 skloubení, pacienti mohou mít 13 párů žebér, abnormality mozku (hydrocefalus, dilatace postranních komor, Chiariho malformaci I. typu aj.) (2).

Z kardiovaskulárních nálezů se vyskytuje kromě chlopenních srdečních vad také dilatace aorty. Tyto nálezy ale nebývají u SGS tak časté jako u Marfanova či Loeys-Dietzova syndromu. Pokud se ovšem vyskytnou, výrazně zhoršují prognózu. Ve vzácných případech byla popsána i aneuryzmata jiných cév než aorty, např. v a. splenica. Mezi další nálezy patří hernie, kryptorchismus u chlapců a malé množství podkožního tuku (2, 4, 10, 11).

Jednou z odlišností oproti Marfanovu a Loeys-Dietzovu syndromu bývá intelektový deficit různého stupně u jedinců s SGS (2,5). Jedinci se SGS, stejně jako pacienti s neonatální formou Marfanova syndromu, bývají často hypotoničtí.

Tíže klinických a fenotypových projevů je velmi variabilní. SGS sám o sobě není život ohrožující onemocnění, ale komplikace spojené s neurologickými symptomy, s intelektovým deficitem a zejména respirační a kardiovaskulární problémy mohou výrazně zhoršit prognózu těchto pacientů (1).

V rámci péče o pacienta se SGS je nutná multioborová spolupráce. Léčba bývá symptomatická, neboť kauzální terapie dosud není známa. Mezi specialisty, podílející se na péči o tyto pacienty, patří neonatolog, následně pediatri, klinický genetik, kardiolog, oftalmolog, ortoped, kardiolog, neurochirurg a důležitá je též kontinuální péče fyzioterapeuta, ev. ergoterapeuta, logopeda a speciálního pedagoga. V dětském věku je doporučeno vyhýbání se kontaktním sportům, zejména u pacientů s kardiovaskulárním postižením či s abnormalitami páteře (2).

KAZUISTIKA

Náš pacient pocházel z první gravidity ženy s negativní rodinnou anamnézou. V průběhu těhotenství byl pro pozitivní prvotrimestrální screening proveden odběr choriových klků s výsledkem normálního mužského karyotypu (46, XY). Ve 30. týdnu gravidity byla na základě nálezu abnormálního tvaru lbi při prenatálním UZ vyšetření indikována prenatální magnetická rezonance (MRI), na které byla popsána turicefalie, vzniklá nejspíše na podkladě prenatální kraniosynostózy.

Ve 40. gestačním týdnu se spontánně narodil eutrofický novorozenec s přiměřenou poporodní adaptací. Jeho porodní hmotnost byla 3360 g, délka 54 cm a Apgar score 8-9-10 bodů. Chlapec byl na první pohled výrazně disproporční s kraniofaciální dysmorfii (obr. 1).

V klinickém nálezů dominoval turicefalický tvar hlavy s výrazně prostrnou velkou fontanelou, disproporční marfanoidní habitus (pectus carinatum, dolichostenomelie, dlouhé končetiny s nápadnou arachno-



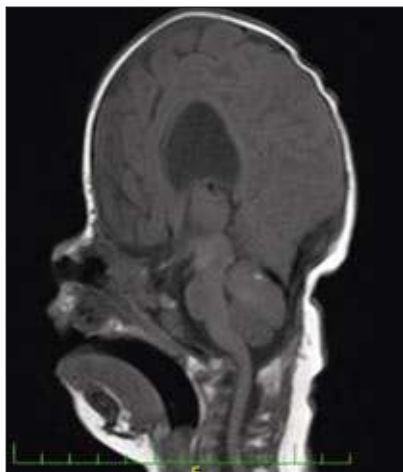
Obr. 1. Shprintzen-Goldbergův syndrom ve věku 2 dnů.

daktylií). Dále byl zřetelný hypertelorismus, exoftalmus, vpáčený kořen nosu, drobná ústa s gotickým patrem, naznačená mikromandibula a níčko posazené, dorzálně rotované boltce. Byla přítomna omfalokéla a kryptorchismus.

Vzhledem k četným malformacím jsme chlapce přijali na JIP. Druhý den života se začaly objevovat četné desaturace, převážně obstrukčního charakteru. Pro inspirační stridor při nepříznivé anatomii dutiny ústní byla zahájena fyzioterapie spolu s ergoterapií a také byla provedena dilatace stenotických choan. Hospitalizace se 14. den komplikovala aspirační pneumonií s nutností zahájení distenzní podpory a zajištění dvojkombinací antibiotik.

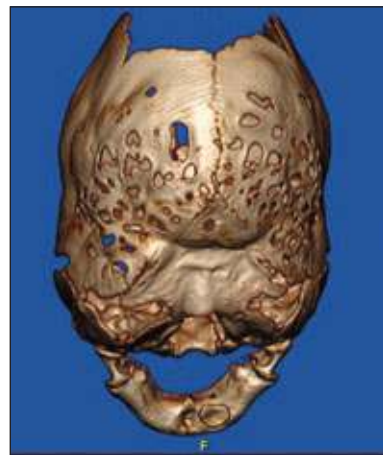
Na základě diferenciálně diagnostické rozvahy jsme provedli řadu vyšetření. Na RTG hlavy byl popsán turicefalický tvar lbi s výrazně opožděnou osifikací lebečních kostí s četnými kraniolakunami okcipitálně, dále atypický sklon křídel kosti klínové, zvětšené orbity a prostornější foramen magnum. Doplnili jsme MR hlavy, kde byly zřetelné prostornější postranní komory, protáhlé v kraniokaudálním směru při turicefalickém tvaru lbi (obr. 2). V průběhu hospitalizace bylo provedeno i CT hlavy (obr. 3), na jehož základě byl naplánován remodelační neurochirurgický výkon po dosažení hmotnosti 5 kg.

CT kromě popsaných anomálií (turicefalie, kraniolakunie, široce otevřená VF, hypertelorismus, mikromandibula) zachytilo kraniostenózy koronárního, sagitálního a lambdového švu, nápadně malou zadní jámu lební, deformitu střední obličejové části, včetně orbit, které byly ploché, kraniokaudálně protažené s výrazně sešíkmenými stropy. Dále byly popsány asymetrie maxil, klenuté a krátké patro, porušená osifikace předního oblouku atlasu, dorzální a kraniální dislokace C2 s kyfousou páteře v úrovni C1/2.



Obr. 2. MR CNS ve věku 1,5 měsíce, prostornější postranní komory při atypickém tvaru lbi.

Obr. 3. CT lbi, turicefalický tvar lbi, prostorná VF, kraniolakunie.



Z dalších vyšetření byly vyloučeny kongenitální infekce. Sonografický obraz břicha a mediastina byl bez patologických změn. Na echokardiografickém vyšetření byla zachycena hemodynamicky nevýznamná otevřená tepenná dučej s levo-pravým zkratem. Oční vyšetření neprokázalo zjevné vrozené vývojové vady. Pro stenózu choan byly opakovaně zaváděny dilatační kanyly, dále byla zjištěna antepozice hrtanu, prosáklé arytenoidní hrboly a malý epipharynx. Z neurologického nálezu dominoval centrální hypotonický syndrom a zřetelná kmenová symptomatologie – divergentní strabismus při paréze n. III, bulbární syndrom (nevýbavný dávivý reflex, patrový oblouk elevoval mírně, nízký sací reflex), susp. porucha sluchu (nevýbavný akustiko-palpebrální reflex), otoakustické emise nebyly bilaterálně výbavné. Vyšetření kyčlí bylo v pořádku.

V rámci diferenciální diagnostiky se zvažovaly syndromy s kraniostenózami, např. Crousonův syndrom. Sekvence *FGFR2* genu ale byla bez patologické změny. Vyšetřením *FBN1* genu se také vyloučila zvažovaná neonatální forma Marfanova syndromu.

Ve 3 měsících věku bylo antropologem vysloveno podezření na SGS. Příznaky u našeho pacienta se velmi podobaly údajům o pacientce s tímto syndromem publikovaným v r. 1995 (12). Díky genetickému vyšetření na molekulární úrovni byla nalezena patologická varianta ve *SKI* genu c. 95T > C (p. Leu 32 Pro) a byl potvrzen Shprintzen-Goldbergův syndrom.

Chlapec byl poprvé od porodu propuštěn do domácí péče po 194 dnech (obr. 4). V následujících 4 měsících byl pacient opakovaně hospitalizován v různých zdravotnických zařízeních pro komplikace základního onemocnění.



Obr. 4. Chlapec ve věku 6 měsíců.



Obr. 5 a. Věk: 2 dny



Obr. 5 b. Věk: 3 měsíce



Obr. 5 c. Věk: 10 měsíců

Obr. 5. Vývoj tvaru hlavy při kraniosynostóze u našeho pacienta ve věku 2 dnů, 3 a 10 měsíců:

- turicefalie, mikrocefalie, rozsáhlá fontanela, výrazná faciální stigmatizace: hypertelorismus, exoftalmus, nízko nasadající dysplastické boltce, mikromandibula
- hlava tvaru trojlístku „clover leaf“, mikrocefalie
- stav po remodelaci a VP shuntu. Obvod hlavy 35,3 cm (-6,6 SD) - mikrocefalie, extrémní turicefalie s ultrabrachycefalií, atypické čelo, hypertelorismus, široký obličej.

Po remodelaci lbi došlo po extubaci k dyspnoei s progresí respirační insuficience s nutností provedení tracheostomie. Po celou dobu hospitalizace byla zavedena, vzhledem k riziku aspirace při nepříznivých anatomických poměrech, nasogastrická sonda. Přesto několikrát v průběhu hospitalizace aspiroval, došlo k obturaci tracheostomické kanyly a pacient byl opakovaně resuscitován. Pro rozvinutý dekompenzovaný trojkomorový hydrocefalus měl přechodně zavedenou zevní komorovou drenáž a následně ventrikulo-peritoneální zkrat. Vývoj tvaru hlavy našeho pacienta v průběhu času ukazuje obr. 5.

Po opakovaných pohovorech, vzhledem ke krajně nepříznivé prognóze, rodiče ve věku 6 měsíců souhlasili s postupem „DNR“ (do not resuscitate). I přesto byl pacient v různých nemocničních zařízeních opakovaně resuscitován.

Ke své poslední hospitalizaci byl chlapec přivezen rychlou záchrannou službou s dyspnoí, lapavými dechy a apatií. Krátce od přijetí došlo

k zástavě dechu se sekundární zástavou oběhu při respiračním infektu a ve věku 10 měsíců chlapec zemřel.

ZÁVĚR

Shprintzen-Goldbergův syndrom je velmi vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění podmíněné mutací v genu *SKI*. Svými klinickými příznaky se nejvíce překrývá s Marfanovým nebo Loeys-Dietzovým syndromem, diagnostika je molekulárně genetická.

Děkujeme molekulárně genetické laboratoři Agel (Nový Jičín) za vyšetření *SKI* genu.

Podpořeno MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

LITERATURA

- Yadav S, Rawal G, Power RG, Wilson M, Haan EA, Bateman JF, Milewicz DM, Sillence DO. Shprintzen-Goldberg syndrome: a rare disorder. The Pan African Medical Journal. 2016;23:227 DOI: 10.11604/pamj.2016.23.227.7482. ISBN 10.11604/pamj.2016.23.227.7482.
- Greally MT. Shprintzen-Goldberg Syndrome, Gene Reviews, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1277/>
- Schepers D, Doyle AJ, Oswald G, et al. The SMAD-binding domain of SKI: a hotspot for de novo mutations causing Shprintzen-Goldberg syndrome. DOI: 10.1038/ejhg.2014.61. ISBN 10.1038/ejhg.2014.61
- Carmignac V, Thevenon J, Adès LC, et al. In-Frame Mutations in Exon 1 of SKI Cause Dominant Shprintzen-Goldberg Syndrome. ISBN 10.1016/j.ajhg.2012.10.002.
- Genetics home reference, Shprintzen-Goldberg syndrome. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/shprintzen-goldberg-syndrome>
- Adès LC, Morris LL, Power RG, Wilson M, Haan EA, Bateman JF, Milewicz DM, Sillence DO. Distinct skeletal abnormalities in four girls with Shprintzen-Goldberg syndrome. DOI: 10.1002/ajmg.1320570410. ISBN 10.1002/ajmg.1320570410.
- Wu M, Chen G and Li Yi-P. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. Bone Research volume 4, Article number: 16009 (2016) doi.org/10.1038/boneres.2016.9
- Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. DOI: 10.1038/ng1511. ISBN 10.1038/ng1511
- Donovans disease, Shprintzen-Goldberg Syndrome. <http://www.donovansdisease.com>
- Wikiskripta, Shprintzen-Goldberg Syndrome. https://www.wikiskripta.eu/w/Shprintzen-Goldberg_syndrom
- Doyle AJ, Bessling SL, et al. Mutations in the TGF- β repressor SKI cause Shprintzen-Goldberg syndrome with aortic aneurysm. DOI: 10.1038/ng.2421. ISBN 10.1038/ng.2421.
- Saal HM, Bulas DI, Allen JF et al. Patient with craniosynostosis and marfanoid phenotype (Shprintzen-Goldberg syndrome) and cloverleaf skull. Am J Med Genet. 1995 Jul 17;57 (4):573-8 DOI:10.1002/ajmg.1320570411

MUDr. Jana Dornáková
Neonatologické odd. s JIRP, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, Praha 5, 15000
Tel. č. 22443 2140
Email: jana.dornakova@fnmotol.cz

Rubrika NL: Kazuistiky



**Kojení je tím nejlepším
pro nastartování imunity
vašeho miminka**

**1 porce Nutrimama, díky svému
složení, podpoří vaši imunitu a dodá
klíčové živiny* vám a tím i děťátku**

- ✓ Obsahuje omega 3 mastnou kyselinu (DHA)
pro normální vývoj mozku a zraku vašeho kojeného dítěte**
- ✓ Doplní železo, kyselinu listovou a vitamín C, které přispívají
ke správné funkci imunitního systému
- ✓ Chutné cereální tyčinky vždy připravené jako rychlá svačina
- ✓ Mléčný nápoj s pohodlným dávkováním



**PRO KOJÍCÍ
MAMINKY**

*DHA, vit. C, vit. D, biotin, vit. B₁, B₂, B₆, B₁₂, kys. listová, železo, zinek, jód, vápník. ** Pozitivní účinky DHA jsou zajištěny při denním příjmu 200 mg DHA (1 porce produktu) navíc k doporučenému dennímu příjmu omega-3 mastných kyselin pro dospělé, tj. 250 mg omega-3 mastných kyselin (DHA a EPA). Doplněk stravy. Není náhradou pestré a vyvážené stravy. Způsob použití a další informace na www.nutriklub.cz a na obalech. 05/2017.

Edémy boltců – pomocný symptom diagnostiky?

Martina Skokanová¹, Miroslava Balašáková², Dana Zemková³, Hana Dvořáková¹, Hana Martinkovičová¹, Ivo Mařík⁴, Miloš Černý¹

¹ Novorozenecké oddělení s JIRP, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol

² Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

³ Antropologická ambulance, Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol

⁴ Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu s.r.o., Praha

ÚVOD

Formou kazuistiky Vás chceme seznámit se vzácnou diagnózou diastrofické dysplázie. Diastrofická dysplázie vzniká důsledkem genetické varianty *SLC26A2* genu, která má incidenci 1-3:100 000. Při tomto onemocnění je sulfatace proteoglykanů chrupavčité matrix snižena, vznikají atypické chondrocyty a chrupavka není mechanicky odolná. Klinicky se to u pacienta projevuje patologiemi dlouhých kostí, vyšší poddajností chrupavek v respiračním traktu a také chrupavky ušního boltce. Fenotypicky se kromě viditelně zkrácených končetin vyskytují další, pro tuto diagnózu specifické příznaky: deviace palce (tzv. stopařský palec) a cystický otok ušních boltců – oba tyto znaky se rozvinuly i u našeho pacienta. Pacienti vyžadují v postnatálním období zvýšený dohled pro riziko rozvoje respirační insuficience a vzhledem k výraznému poškození všech kloubů, včetně páteře, též ortopedickou dispenzarizaci s indikovanou fyzioterapií. Inteligence a psychický rozvoj osobnosti je u pacientů s touto diagnózou normální.

Klíčová slova: diastrofická dysplázie, osteodysplázie, edém boltců, *SLC26A2*



Obr. 1. Disproporční habitus s normální velikostí hlavy, rhizomelicky zkrácené a mezomelicky deformované končetiny, pedes equinovares.



Obr. 2. Brachydaktylie, setřelé interfalangeální rýhy, tzv. „stopařský palec“.

KAZUISTIKA

Náš pacient byl z relativně nekomplikovaného těhotenství (u matky gestační diabetes). Rodiče jsou ukrajinského původu. Ve 37. týdnu těhotenství bylo na prenatálním ultrazvuku u plodu zjištěno zkrácení dlouhých kostí, sakrální kyfóza, široký ductus arteriosus a dilatované střevní kličky. Spontánní porod záhlavím proběhl bez komplikací ve 39. gestačním týdnu. Po porodu byl zjevný disproporční habitus, dominovaly rhizomelicky zkrácené a mezomelicky deformované končetiny (obr. 1).

Chlapec byl eutrofický (porodní hmotnost 3750 g), porodní délka byla 41 cm (-3,6 SD), temeno-kostrční délka 31,7 cm (na dolní hranici normy) s normální velikostí hlavy (35 cm). Na dolních končetinách byly oboustranně patrné pedes equinovares a pretibiální vklesliny. Na horních končetinách byla přítomna brachydaktylie s kontrakturami a setřelými interfalangeálními rýhami. Palec byl výrazně ulnárně deviovaný – tzv. „stopařský palec“ (obr. 2).

Ušní boltce byly zpočátku bez otoků a deformit. Otorinolaryngologické vyšetření prokázalo malý submukózní rozštěp patra. Vzhledem ke klinickému nálezu byla u chlapce zahájena genetická diagnostika



Obr. 3. Rentgenový snímek horní končetiny. Můžeme vidět masivní, poněkud zkrácené dlouhé kosti s výrazně rozšířenými metafýzami. Ulna je kratší než radius. Masivnější jsou i drobné kosti obou rukou. V oblasti zápěstí jsou oboustranně osifikovány 3 karpální kůstky, osifikace je urychlena.

a zhotoveny RTG snímky končetin. Na snímcích byly zjevné masivní a zkrácené dlouhé kosti končetin, na horních končetinách zakřivený radius (obr. 3 a 4).

Zachycena byla také tzv. „pseudoakcelerace kostního věku“, která se projevuje předčasnou osifikací zápěstních kůstek. Ultrazvukovým vyšetřením byla verifikována bilaterální luxace kyčelního kloubu. 13. den života se u dítěte rozvinul měkký cystický otok ušních boltců, který nejevil známky zánětu a imponoval jako hematom (obr. 5).

V té době jsme již obdrželi genetickým vyšetřením potvrzenou diagnózu – diastrofickou dysplázií, způsobenou mutacemi v genu *SLC26A2*. Věděli jsme, že otoky boltců patří do klinického obrazu tohoto onemocnění a nevyžadují terapii. Na základě časně stanovené diagnózy jsme u našeho pacienta zahájili šetrnou fyzioterapii, která je důležitá pro prevenci vzniku kontraktur. Další průběh hospitalizace nebyl, kromě operačního řešení inguinální kýly, ničím komplikován. Výhledově je v plánu distrakční terapie z důvodu bilaterální luxace kyčelních kloubů. Cílené molekulárně genetické vyšetření rodičů potvrdilo, že jsou heterozygoty (zdravými nosiči) pro diastrofickou dysplázií. Riziko opakování onemocnění v dalším těhotenství je 25 %. Následná péče vyžaduje zvýšený dohled pro riziko rozvoje respirační insuficience způsobené laryngotracheomalácií a ortopedické sledování z důvodu výrazného poškození všech kloubů a páteře. Pacient je sledován v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu Prof. MUDr. Maříkem, CSc., který se vrozeným ortopedickým vadám věnuje již řadu let. Kromě toho je pacient sledován i v genetické ambulanci. Během dosavadních kontrol byla patrná regrese otoku ušních boltců a normálně postupující psychomotorický vývoj.

DISKUSE

Diastrofická dysplázie je důsledkem genetické varianty *SLC26A2* genu, která se vyskytuje u novorozenců s incidencí 1-3:100 000. Frekvence výskytu je geograficky variabilní a je vyšší v severních částech Evropy, zejména u finské populace. Jedná se o autozomálně recesivně dědičné onemocnění (1). Rozeznáváme těžší (achondrogenesis) a lehčí (ateloosteogenesis) formu (2). *SLC26A2* gen kóduje protein, který zabezpečuje vznik chrupavky a rovněž její osifikaci (3). U diastrofické



Obr. 4. Rentgenový snímek dolní končetiny. Obě dolní končetiny (na snímku levá) jsou v abdukci, nelze spolehlivě posoudit postavení v kyčelních kloubech, oboustranně luxace. Dlouhé kosti jsou masivní, zkrácené s výrazně rozšířenými metafýzami. Tibie je zakřivená.

dysplázie je snížena sulfatace proteoglykanů chrupavčité matrix, která dává vznik atypickým chondrocytům a chrupavka tak není mechanicky odolná. Klinicky se to u pacienta projevuje patologiemi dlouhých kostí, též chrupavek v respiračním traktu a v ušním boltci (4). Mezi typické znaky patří tzv. „stopařský palec“, poloha je způsobená radiální subluxací metakarpofalangeálního kloubu (1), stopařský palec stěžuje opozici a činnosti s ní spojené. Na dolních končetinách se vyskytují pedes equinovares, které je, ve většině případů, nutno operačně korigovat. Operační korekce je náročnější než při izolované se vyskytující pedes equinovares. U jedné třetiny pacientů se vyskytuje rozštěp patra. V novorozeneckém období se u dvou třetin pacientů vyvine měkký cystický otok ušních boltců bez předcházejícího traumatu a bez známek zánětu. Tento otok postupně regreduje a osifikuje, což vyústí do tzv. „květákovité deformace“ ušního boltce. Přesná patofyziologie tohoto procesu dosud není objasněna. Kauzální léčba není známa, punkce je kontraindikována, jelikož ještě zhoršuje následnou deformaci (4). Dle publikovaných zkušeností Cushingové a spol. byly u jejich dvou pacientů aplikovány na ušní boltce odlitky zhotovené v době, kdy boltce ještě nebyly postiženy. Tlakem odlitky se zamezilo otěkaní a deformaci ušních boltců (5). Postižené bývají i velké klouby, časně nastupuje artróza, kontraktury a častá je též luxace kyčelních kloubů. Páteř je



Obr. 5. Ušní boltce po porodu a měkký otok ušního boltce 13. den života.

náchylnější k rozvoji skoliózy a excesivní lordózy nebo kyfózy (6). V novorozeneckém období je nutný zvýšený dohled pro riziko rozvoje respiračního selhání z důvodu vyšší tracheální poddajnosti. Pacienti v dospělosti dosahují širokého rozmezí výšky 90–140 cm. Inteligence není ovlivněna, vývoj motoriky může být opožděn v souvislosti s ortopedickými komplikacemi (7). Diagnostika diastrofické dysplázie prenatálně je velice náročná, zkratky končetin a jejich deformace jsou patrné až v pozdních stádiích třetího trimestru. Po porodu je nejpřesnější genetická diagnostika po klinickém, antropologickém a rentgenologickém zhodnocení (8). Vzácně, při selhání genetického vyšetření, je možné biochemické nebo histopatologické vyšetření chondrocytů dlouhých kostí či fibroblastů kůže (1).

ZÁVĚR

U pacienta s diastrofickou dysplázií je důležitá časná diagnostika, díky které se může začít s komplexní a následnou péčí ve specializovaném centru. Vzhledem k velkému množství genetických variací, projevujících se zkrácením dlouhých kostí končetin, nám v případě dosud neurčené diagnózy může pomoci specifický fenotypový znak: edém ušních boltců. Časná diagnostika a dispenzarizace pacienta má velký význam též pro rodinu pacienta, pomůže zmírnit nebo odstranit stres z nejistoty klinického stavu. Po konzultaci s genetikem mají možnost informované reprodukce. V postnatálním období je důležitý zvýšený dohled pro možné akutní respirační selhání. Doporučuje se začít časně s fyzioterapií a prevencí vzniku kontraktur. Pacient by měl být ve sledování ortopedem, který pravidelně (minimálně jednou ročně) kontroluje zakřivení páteře. Dále je nutný management a načasování korektivních operací pedes equinovares, rozštěpových vad, případně i stopařského palce. V ojedinělých případech útlaku míchy je nutná operace krční páteře nebo korekce skoliózy. Důležitá je prevence obezity, která by vedla ještě k větší zátěži kloubů (1).

Podpořeno MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

LITERATURA

1. Bonafé L., Mittaz-Crettol L., Ballhausen D., et al.: Diastrophic Dysplasia. GeneReviews, 2013. Dostupné na internetu: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1350/>
2. Bonafé L., Mittaz-Crettol L., Ballhausen D., et al.: Atelosteogenesis Type 2. GeneReviews, 2014. Dostupné na internetu: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1317/>
3. Nuytemans, Karen et al.: Variants in chondroitin sulfate metabolism genes in thrombotic storm. *Thrombosis Research*. vol. 161, s. 43-51, 2018. Dostupné na internetu: [http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(17\)30566-2/fulltext4](http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(17)30566-2/fulltext4)
4. Gottesman G. S., et al.: Auricular Ossification: A Newly Recognized Feature of Osteoprotegerin-Deficiency Juvenile Paget Disease. *Am J Med Genet A*. 2016, s. 978–985. Dostupné na internetu: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5111855/pdf/nihms826765.pdf>
5. Cushing S. L., et al.: Prevention of auricular deformity in children with diastrophic dysplasia. *Internal Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011. Vol. 75, číslo 5, s. 713–715. Dostupné na internetu: [http://www.ijporonline.com/article/S0165-5876\(11\)00068-1/fulltext](http://www.ijporonline.com/article/S0165-5876(11)00068-1/fulltext)
6. Bacino C. A., et al.: Skeletal dysplasias: Specific disorders. 2018. Dostupné na internetu: https://www.uptodate.com/contents/skeletal-dysplasias-specific-disorders?search=SLC26A2&source=search_result&selectedTitle=1~2&usage_type=default&display_rank=1#H1219937384
7. Carten M., Gagne V.: Diastrophic dysplasia. 2004. Dostupné na internetu: <http://www.pixelscapes.com/ddhelp/DD-booklet/>
8. Mařík I., Maříková A.: Vrozené vady pohybového ústrojí, a komplexní léčební diagnóza. 2006. Dostupné na internetu: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/vrozene-vady-pohyboveho-ustroji-a-komplexni-leceni-diagnoza-170716>

MUDr. Martina Skokanová
Novorozenecké odd. s JIRP
Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol
Úvalu 84, 150 06 Praha 5
Martina.Skokanova@fnmotol.cz
tel.: 727 901 886

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 FiO_2

Closed Loop oxygenace PRICO kontinuálně reguluje koncentraci kyslíku v bezpečném rozmezí dle monitorované hodnoty SpO_2

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 O_2 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



Vrozená tracheo-esofageální píštěl typu H manifestovaná v časném novorozeneckém věku

MLČOCHOVÁ G.¹, FRÝBOVÁ B.², TROJANOVÁ B.², FIŠEROVÁ H.³, JANEC P.⁵, OMELKOVÁ Z.⁴, ČERNÝ M.¹

¹ Novorozenecké odd. s JIRP, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol

² Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol

³ Klinika ušní, nosní, krční 2. LF UK a FN Motol

⁴ Dětské oddělení, Krajská zdravotní, a.s., Nemocnice Teplice, o.z.

⁵ Novorozenecké oddělení, Krajská zdravotní, a.s., Masarykova Nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

Klíčová slova: vrozená tracheo-esofageální píštěl typu H, thorakoskopická operace

SOUHRN

Izolovaná tracheo-esofageální píštěl typu H patří mezi vrozené vývojové vady dýchacího ústrojí. Jedná se o vadu s přítomností patologické komunikace mezi jícnem a tracheou bez atřezie jícnu vyžadující časné chirurgické řešení. Prezentovaná kazuistika uvádí příklad manifestace této malformace v časném novorozeneckém věku s následným thorakoskopickým operačním řešením.

ÚVOD

Tracheo-esofageální píštěl typu H (TEF) tvoří přibližně 4-5% všech vrozených tracheo-esofageálních malformací, incidence tohoto onemocnění je v rozmezí 1:50-80 000 (1). Dle Grossovy klasifikace je popisována jako typ E resp. H, kdy je přítomna pouze izolovaná píštěl mezi jícnem a tracheou bez atřezie jícnu (2). Tento typ píštěle se nejčastěji manifestuje v novorozeneckém či kojeneckém věku, méně často v pozdějším věku (někdy až v dospělosti). Mezi nejčastější projevy TEF patří rozvoj cyanózy a kašle vyskytující se typicky po krmení. V důsledku opakovaných aspirací mohou být přítomny poklesy saturace, dušnost a pneumonie, u starších dětí bývají typicky pneumonie rekurentní. Rovněž bývá přítomno vzedmuté břicho s bohatým proplynováním, jehož vysvětlením je, že s každým nádechem se část vzduchu dostává píštělí také do gastrointestinálního traktu. Literatura udává, že přibližně 30 % případů H píštěle je asociováno s jinými kongenitálními anomáliemi. Jedná se například o VACTERL/VACTER syndrom, defekt komorového septa, Fallotovu tetralogii, chromozomální anomálie, renální anomálie, vertebrální anomálie a další (3). Při pátrání po pří-

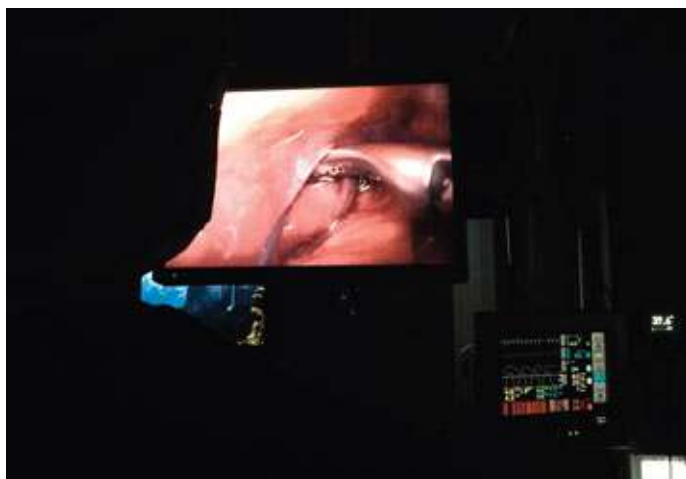
tomnosti TEF je třeba nejenom potvrdit resp. vyloučit přítomnost píštěle, ale rovněž také určit přesnou lokalizaci k optimalizaci následného operačního řešení. Mezi základní diagnostická vyšetření patří kontrastní vyšetření jícnu, které většinu TEF spolehlivě zobrazí. Dalším cenným diagnostickým nástrojem je tracheo-bronchoskopie, která umožní zobrazit i ty píštěle, které nejsou kontrastním zobrazovacím vyšetřením patrné. Rovněž umožňuje určit přesnější lokalizaci, neobvyklé varianty píštěle (dvojitě/trojitě fistuly aj.) a případně také přítomnost tracheo-bronchitidy (4). Cílem terapie je uzavření píštěle – to se doposud provádělo výhradně otevřenými chirurgickými operacemi (dle lokalizace píštěle cervikotomií či thorakotomií). Moderním trendem nejen v Evropě je tento výkon provádět endoskopicky, resp. thorakoskopicky. Tato metoda je šetrnější k pacientovi, ale přináší s sebou riziko nutnosti převedení na klasickou otevřenou operaci při technickém selhání uzavření píštěle (5). Komplikací pooperačního průběhu může být přítomnost leaku v oblasti původní píštěle, rekurence píštěle, z dlouhodobého hlediska také rozvoj GER nebo infekcí dýchacích cest (6).

KAZUISTIKA

Chlapec pochází z 1. fyziologické gravidity, matka se doposud s ničím neléčila, HBsAg, lues i HIV byly negativní, GBS pozitivní. Profylaxe GBS byla nedostatečná – klindamycin byl podán 2 hodiny před porodem. Spontánní, vaginální porod proběhl ve 40. týdnu gestace. V poloze podélné záhlavím byl porozen chlapec s dobrou poporodní adaptací (skóre dle Apgarové 10-10-10 bodů), porodní hmotností 3150 g a délkou 48 cm. Na oddělení byl průběh zcela bez komplikací, Kanavit byl podán intramuskulárně, fyziologický ikterus nevyžadoval fototerapii, dítě v prvních 48 hodinách nejevilo známky infekce. K prsu byl přikládán běžně a sání bylo dobré. Nicméně matka pozorovala po krmení chrčivé dýchání, které nebylo lékařem objektivizováno. Třetí den po porodu se u dítěte objevil kašel, zvracení nazelenalého obsahu, vzedmuté břicho, poslechové byl slyšitelný nálezh vlhkých chropů, které doprovázel pokles saturace hemoglobinu kyslíkem. Chlapec byl přeložen na jednotku intermediární péče, byly provedeny krevní odběry, kde dominovala elevace CRP (123,5 mg/l) a prokalcitoninu (5,2 ng/ml), v krevním obraze bylo $10 \times 10^9/l$ leukocytů, hemokultura byla negativní, vstupní RTG byl bez patologického nálezu. Dítě se zajistilo i.v. podáváním dvojkombinace antibiotik (ampicilin, gentamicin) s podezřením na adnatní infekci, rovněž byla zahájena přechodná parenterální výživa. S odstupem 4 dnů proběhly kontrolní odběry s poklesem zánětlivých parametrů, nicméně při snaze navýšit enterální příjem (přibližně při dávce 20–30 ml/dávku) se opět objevil kašel popisovaný jako kašel tracheálního typu s poklesem saturace, doprovázený zvracením a vzedmutým břichem. Se suspektní diagnózou izolované tracheo-esofageální píštěle typu H byl novorozeneček přeložen do nemocnice vyššího typu ke komplexnímu vyšetření. Zde bylo dítě opět převedeno na plný parenterální příjem a proběhlo kontrastní vyšetření jícnu, kde ale patologická komunikace mezi jícnem a tracheou nebyla potvrzena. Krátce po zahájení enterální výživy antirefluxním mlékem podávaným nasogastrickou sondou se u dítěte objevila zelenožlutá kalná rezidua a vzednutí břicha. Vzhledem k nemožnosti provedení tracheo-bronchoskopie v místě hospitalizace byl

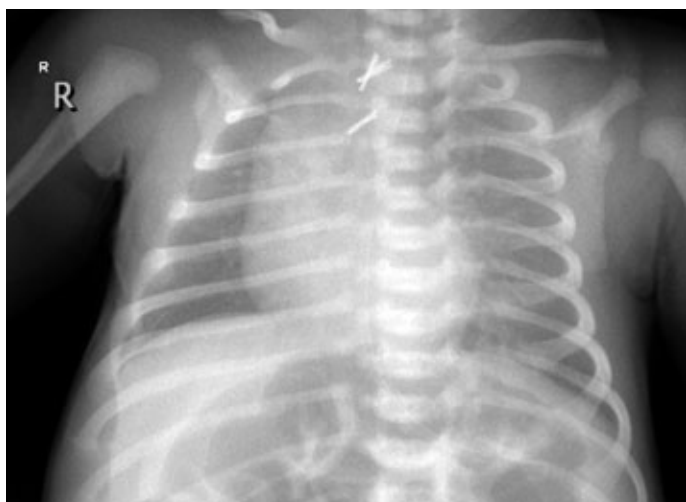


Obr. 1. Endoskopické vyšetření trachey s nálezem 3 milimetrové tracheo-esofageální píštěle typu H v oblasti přibližně 2,5 cm nad karinou trachey.



Obr. 2. Thorakoskopická operace jícnu ve FN v Motole ve spolupráci s prof. Dariuszem Patkowskim.

novorozenec přeložen do perinatologického centra ve FN v Motole. Zde byla po příjmu v celkové anestezii provedena tracheo-bronchoskopie s nálezem 3 milimetrové tracheo-esofageální píštěle přibližně 2,5 cm nad karinou trachey (obr. 1). Pro přítomnost kandidové oesofagitidy (kultivačně potvrzena *Candida albicans*) bylo dítě zajištěno i.v. antimykotickou terapií. Rovněž byl zaveden centrální žilní vstup pro kompletní parenterální výživu, částečně byla podávána také enterální výživa pomocí zavedené nasogastrické sondy. Ve spolupráci s Klinikou dětské chirurgie bylo naplánováno thorakoskopické operační řešení, které muselo být z důvodu kandidové infekce o necelý měsíc odloženo. Před výkonem proběhly celkem dvě kontrolní endoskopie k vyloučení reziduálního zánětlivého poškození, jakožto prevence případné dehiscence rány. Chirurgický výkon byl proveden ve spolupráci s prof. Dariuszem Patkowskim z polské Vratislavy (Katedra i Klinika Chirurgie i Urologie Dziecięcej we Wrocławiu), který se jícnovým thorakoskopiím věnuje napříč Evropou (obr. 2). Resekce a ligace píštěle proběhla zcela bez komplikací, výkon trval necelou hodinu. Dále bylo dítě ventilačně i oběhově stabilní, na kontrolním snímku hrudníku byly patrné tři klipy zavedené do oblasti píštěle (obr. 3). Druhý pooperační den byl zahájen enterální příjem nasogastrickou sondou, 3. den proběhla extubace a od 6. dne byl chlapec na plném enterální příjmu sondou. Týden po výkonu byl proveden kontrolní oesofagogram s příznivým nálezem, bez přítomnosti patologického úniku ev. dehiscence v oblasti původní píštěle (obr. 4). Postupně bylo možné zahájit podávání mléka savičkou z lahvičky. Plného perorálního příjmu bylo dosaženo 10. pooperační den. Současně byla



Obr. 3. Kontrolní pooperační nativní rentgen hrudníku se 3 viditelnými klipy v oblasti původní píštěle.



Obr. 4. Kontrolní oesofagogram s odstupem 1 týdne po thorakoskopické operaci.

zahájena terapie Omeprazolem s režimovým opatřením krmení (antirefluxní mléko, zahušťování mateřského mléka). Dítě bylo 11. pooperační den, resp. 52. den života, v celkově dobrém klinickém stavu propuštěno do ambulantní péče.

ZÁVĚR

Izolovaná tracheo-esofageální píštěl typu H bývá nejčastěji diagnostikována v novorozeneckém nebo kojeneckém věku. Celková péče a léčba spočívají v časném zajištění pacienta, chirurgické korekci vady a dlouhodobém komplexním sledování. Novým trendem je endoskopické resp. thorakoskopické operační řešení. Prognóza pacientů s izolovanou fistulou bývá dobrá, limitujícími prognostickými faktory mohou být pooperační komplikace a přidružené komorbidity až u 30% pacientů a jejich případné další chirurgické výkony, které vyžadují.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN Motol).

LITERATURA

1. Depaepe A., Dolk H., Lechat M. F. The epidemiology of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. EUROCAT Working Group. Arch Dis Child 1993; 68: 743
2. Gross R. E. The surgery of infancy and childhood. Philadelphia, WB Saunders; 1953
3. ASHWIN, AshokJaiswal Jaiswal, Kumar Garg AMRISH a Kumar Mohanty MANOJ. Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences. 2014, 15(2), 143-148.

4. GOMELLA, Tricia Lacy, ed. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical, c2013. ISBN 978-0071768016.
5. PATKOWSKI, Dariusz, Konrad RYSIAKIEWICZ, Wojciech JAWORSKI, Marzena ZIELINSKA, Grazyna SIEJKA, Katarzyna KONSUR a Jerzy CZERNIK. Thoracoscopic Repair of Tracheoesophageal Fistula and Esophageal Atresia: Lessons Learned. 2009, **19**(s1), s19–s22. DOI: 10.1089/lap.2008.0139.suppl. ISSN 1092–6429.
6. ACHER, Charles, Daniel OSTLIE, Charles LEYS, Shannon STRUCKMEYER, Matthew PARKER a Peter NICHOL. Long-Term Outcomes of Patients with Tracheoesophageal Fistula/Esophageal Atresia: Survey Results from Tracheoesophageal Fistula/Esophageal Atresia Online Communities. DOI: 10.1055/s-0035-1570103. ISBN 10.1055/s-0035-1570103

Dodatky redakci:

Rubrika: Kazuistiky

Informace o autorovi:

MUDr. Gabriela Mlčochová
Novorozenecké oddělení s JIRP,
Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84,
150 06 Praha 5
Email: gabriela.mlcochova@fnmotol.cz
tel.: 736448778

Použití kontinuálního měření glukózy při léčbě novorozenecké hypoglykémie

Kryštof Tabery¹, Miloš Černý¹, Petr Zoban¹, Kateřina Štechová²

¹ Novorozenecké odd. s JIRP, Gyn.-por. klinika 2. LF UK a FN Motol

² Interní klinika 2., LF UK a FN Motol

Klíčová slova: Novorozenecká hypoglykémie, kontinuální měření glukózy, dítě diabetické matky.

HYPOGLYKÉMIE A KONTINUÁLNÍ MĚŘENÍ

Novorozenecká hypoglykémie (NH), její vyšetřování a léčba na oddělení fyziologických novorozenců není až tak vzácná, jak by se mohlo zdát. Podle doporučení Americké pediatrické asociace by se měl screening hypoglykémie týkat dětí diabetických matek, novorozenců s disproporčním vztahem porodní hmotnost / gestační věk (tj. pod 10., resp. nad 90. percentilem) a narozených před 37+0 týdnem těhotenství. (1) U těchto kategorií novorozenců se NH vyskytuje až v 50 %. (2) NH není numericky jednoznačně definována. Celosvětově se nejčastěji používá hodnota koncentrace pod 2,5 mmol/l po 4. hodině od narození. Glykémie nad 2,5 mmol/l se z hlediska psychomotorického vývoje považuje za bezpečnou. (1) Běžný screening pomocí glukometru je invazivní a pokud se hypoglykémie potvrdí, může novorozence čekat několik vpichů během prvních hodin života. Kontinuální měření hladiny glukózy může počet odběrů snížit a zlepšit tak komfort při vyšetřování pro novorozence i jeho matku. CGM se sestává ze senzoru a monitoru. Senzor má elektrodu zavedenou do intersticia a vysílač, který se lepí na kůži (obr. 1.). Monitor může být až 2 metry od dítěte a mateřská péče, včetně koupání, tak není nijak omezena. Dosud nebyly publikovány zprávy o lokálních nežádoucích účincích jako krvácení v místě vpichu, infekce či podráždění pokožky. CGM dovoluje sledovat hladinu glukózy nejen po porodu, ale i po 24 hodinách života, kdy běžný screening končí, ale hypoglykémie u rizikových dětí se mohou vyskytovat dál. (3) Prodloužené monitorování glykémie je umožněno tím, že elektroda je funkční až pět dní po jejím zavedení.

Výsledky měření hladin glukózy jsou spolehlivé, nicméně při nižších koncentracích glukózy (< 3 mmol/l), má CGM proti klasickému biochemickému stanovení tendenci vykazovat hodnoty nižší. (4, 5, 3)

Ve studiích při použití zaslepeného CGM bylo zachyceno větší množství nízkých hladin glukózy v intersticiu než hypoglykémii ve standardně vyšetřovaných, intermitentně odebíraných, vzorcích krve. Význam těchto nezjištěných nízkých koncentrací glukózy v intersticiu a jejich dlouhodobé následky na psychomotorický vývoj nebyly dosud spolehlivě objasněny. (6, 7)



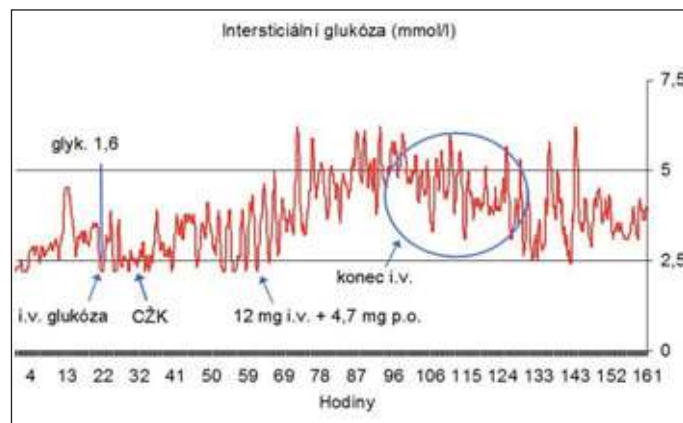
Obr. 1. Senzor na místě.

KAZUISTIKA

Jedná se o kazuistiku dvou novorozenců z jednočetných gravidit stejné matky s DM1. Žena porodila poprvé ve 27, podruhé ve 29 letech, obě gravidity byly plánované s dobrou kompenzací již před početím. Hb1Ac byl v první graviditě v I. a III. trimestru 41 a 42 mmol/mol, ve druhé graviditě 59 a 48 mmol/mol. Váhový přírůstek byl v první graviditě 12 kg s BMI při porodu 28, ve druhé 8 kg s BMI 30. Obě děti se narodily plánovaně císařským řezem.

Kazuistika 1: Holčička se narodila ve 38. týdnu gravidity, porodní váha 3510 g (těsně pod 90. percentilem), poporodní adaptace proběhla bez komplikací (skóre Apgarové 9-10-10 bodů). První glykémie ve 2. hodině života byla 1,6 mmol/l (StatStrip, Tecom Analytical Systems), podali jsme dočasnou výživu Nutrilonem 1 a zároveň zavedli senzor pro CGM. Kontrolní glykémie po podání mléka byla 2,3 mmol/l a před 2. mléčnou dávkou 2,6 mmol/l. Po kalibraci senzoru CGM (senzor Enlite + monitor Guardian, Medtronic) jsme se při stabilizaci glykémie řídili podle hodnot monitorovaných senzorem. Před 3. dávkou mléka v 9 hodině života se hladina glukózy dále snížila na glukometrem potvrzenou hypoglykémii 2,1 mmol/l. Dle CGM byla holčička následně při dočasnou kompenzována až do 26. hodiny života, kdy CGM avizovala koncentraci glukózy < 2,2 mmol/l. Glukometrem naměřená hodnota potvrdila hypoglykémii 1,6 mmol/l. Vzhledem k hypoglykémii i při dobrém perorálním příjmu Nutrilonu 1 (20 ml na dávku) byla zahájena infúzní terapie roztokem glukózy rychlostí 4 mg/kg/min. Přes zvyšující se přívod glukózy se její hladina podle CGM pohybovala mezi 2,2–2,5 mmol/l (obr. 2). Hypoglykémie přetrvávala i při i.v. přívodu glukózy 8 mg/kg/min. Příjem glukózy byl postupně zvyšován až na 16,7 mg/kg/min. (z toho 12 mg/kg/min podáváno i.v.). Glykémie se postupně stabilizovala a po 16 hodinách takto vysokého příjmu bylo možné přívod glukózy zvolna snižovat při pokračující CGM.

Jiné projevy diabetické fetopatie zastíženy nebyly, kardiopulmonálně byla holčička zcela stabilní, iontogram a krevní obraz byly v normě. Neurologické vyšetření a UZ CNS byly bez abnormálních projevů. CGM jsme ponechali po celou dobu životnosti senzoru, tj. 5 dnů. Ještě jednou zachycená nízká hladina glukózy byla falešně pozitivním nálezem. Po kalibraci senzoru se podle výsledku vyšetření krevního vzorku bed-side analyzátořem (ABL800 Flex, Radiometer) záchyt nízké



Obr. 2. Záznam CGM s vyznačenými klíčovými událostmi.

hladiny glukózy neopakoval. Dítě bylo po 10 dnech, plně kompenzováno, propuštěno do domácí péče.

Kasuistika 2: Mladším sourozencem je eutrofický chlapec narozený ve 37. týdnu těhotenství, opět plánovaným císařským řezem. Porodní váha byla 3610 g, skóre Apgarové 10-10-10 bodů, další postnatální adaptace proběhla bez komplikací. Po porodu byl v první hodině života zaveden novorozenci senzor CGM, první naměřená glykémie byla 3,2 mmol/l. Po zkalibrování senzoru byla CGM ponechána 3 dny, aniž by došlo k zachytu nízké hladiny glukózy. Novorozenec bez jakýchkoliv obtíží, plně kojený, byl 5. den propuštěn do domácí péče.

V rámci sledování dětí diabetických matek, u kterých jsme používali CGM, absolvovali oba naši pacienti ve 2 letech vyšetření psychomotorického vývoje pomocí testů BSID III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development III). Holčička byla vyhodnocena jako dobře se vyvíjející dítě, motoricky, kognitivně i verbálně v pásmu normy. Její bratr měl rovněž všechny výsledky v pásmu normy.

ZÁVĚR

Novorozenecká hypoglykémie může být závažný akutní stav, ohrožující psychomotorický vývoj dítěte. V této souvislosti je třeba upozornit, že dosud není známo, jak nízká musí glykémie být a jak dlouho musí trvat, aby došlo u novorozence k poškození CNS. (8, 7) Ze studií autorů McKinley a spol. vyplývá, že opakované koncentrace glukózy v plazmě $< 2,55$ mmol/l i opakovaně nízké hladiny intersticiální glukózy mohou vést k zhoršení exekutivních, vizuálních a motorických funkcí ve věku 4,5 let. (9, 6) Důležité je upozornit, že tyto závěry znamenají pouze zvýšené riziko, ne všechny děti s hypoglykemií měly zhoršené výsledky. Zatím se tak doporučení, které již bylo od roku 2011 revidováno a ponecháno v platnosti, nemění (1). Protože při CMG jsou nižší hodnoty glykémie častější, není možné podle ní rovnou naměřenou glykémii korigovat, aniž by hrozilo riziko nadměrné léčby novorozenců.

CGM je mezinárodně ověřená metoda, která může významně pomoci při odhalení i léčbě hypoglykémie, resp. sloužit ke kontrole glykemické stability u novorozenců s již zjištěnou hypoglykemií. Na našem pracovišti se CGM osvědčila zejména při observaci novorozenců během vysazování i.v. léčby glukózou. CGM měří spolehlivě v rozsahu fyziologických hodnot, pokud výkyvy hladiny glukózy v intersticiu nejsou velké. Na základě CGM víme, že novorozenec nemá hypoglykémii, pokud není zachycena nízká hladina glukózy. Před zahájením léčby novorozence je vždy zapotřebí nízkou hladinu glukózy v intersticiu ověřit.

Podpora

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN Motol).

LITERATURA

1. ADAMKIN, D. H. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *PEDIATRICS*. 2011, 127(3): 575-579.
2. HARRIS D. L., Weston P. J., Harding J. E. Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies Identified as at Risk. *The Journal of Pediatrics* 2012; 161(5): 787-791.
3. HARRIS, Deborah L., Jane M. ALSWEILER, Judith M. ANSELL, et al., 2016. Outcome at 2 Years after Dextrose Gel Treatment for Neonatal Hypoglycemia: Follow-Up of a Randomized Trial. *The Journal of Pediatrics*. 170, 54-59.e2.
4. HAY, WW. Jr., Rozance P. J. Continuous Glucose Monitoring for Diagnosis and Treatment of Neonatal Hypoglycemia. *The Journal of Pediatrics*. 2010, 157(2): 180-182
5. BEARDSALL K., Vanhaesebrouck S. Ogilvy-Stuart A. L., Vanhole C., Vanweissenbruch M., Midgley P., Thio M., Cornette L., et al. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2013, 98(2): F136-F140.
6. MCKINLAY, Christopher J. D., Jane M. ALSWEILER, Judith M. ANSELL, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *New England Journal of Medicine*. 2015, 373(16), 1507-1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1504909. ISSN 0028-4793
7. SHAH, Rajesh, Christopher J.D. MCKINLAY a Jane E. HARDING. Neonatal hypoglycemia. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018, 30(2), 204-208. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000592. ISSN 1040-8703.
8. CORNBATH, M. (A), J. M. Hawdon, A. F. Williams, A. Aynsley-Green, M. P. Ward-Platt, R. Schwartz a S. C. Kalhan. Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycemia: Suggested Operational Thresholds. *Pediatrics* 2000, 105(5)
9. MCKINLAY, Christopher J. D., Jane M. ALSWEILER, Nicola S. ANSTICE, et al., *Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years*. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1579. ISBN 10.1001/jamapediatrics.2017.1579. Dostupné také <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2017.1579>

Korespondenční kontakt:

MUDr. Kryštof Tabery

Novorozenecké oddělení s JIRP

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK – FN Motol

krystof.tabery@fnmotol.cz

V Úvalu 84, 150 06, Praha 5

Tuky ve výživě novorozenců

Malý J.

Dětská klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Jako lipidy označujeme velkou a značně heterogenní skupinu organických látek s rozdílnými fyzikálně – chemickými i biologickými vlastnostmi. Z hlediska lidského zdraví jsou velmi důležité především 2 skupiny: a) tuky a oleje, což jsou estery mastných kyselin s glycerolem, a řadíme je mezi jednoduché lipidy a b) složené lipidy, kam obvykle řadíme estery glycerolu, případně jiného alkoholu, a mastných kyselin s navázanou další komponentou (např. sacharidovou složkou v případě glykolipidů, zbytkem kyseliny fosforečné v případě fosfolipidů atd.). Tyto složité lipidy představují především základní stavební součásti buněčných membrán, v řadě případů s orgánově specifickými funkcemi. Tuky jsou energeticky nejhodnotnější složkou výživy a přispívají k optimálnímu využití bílkovin a sacharidů přijímaných enterálně i parenterálně. Tato energie sice není tak mobilní a rychle dostupná jako například energie získaná glykogenolýzou, nicméně z hlediska organismu je snadno skladovatelná s vysokou energetickou densitou. Kompletní oxidací 1 g tuků lze získat až 9,3 kcal.

Mastné kyseliny (FA), tvořící základní stavební součást tuků, můžeme dělit dle řady chemických vlastností. Na základě počtu uhlíků v řetězci rozlišujeme FA s krátkým, středně dlouhým, dlouhým (14–20) a velmi dlouhým řetězcem (>20). Na základě zastoupení dvojných vazeb rozlišujeme nasyčené mastné kyseliny (bez dvojných vazeb) a mono resp. polyenasycené mastné kyseliny (s jednou nebo více dvojnými vazbami). Ty potom označujeme jako monoenové (MUFA) nebo polyenové (PUFA). Podle lokalizace dvojných vazeb na acylovém zbytku můžeme dále nenasycené mastné kyseliny dělit na omega-3, omega-6 nebo omega-9. Tato skutečnost zásadně determinuje biologické funkce dané mastné kyseliny. Mezi nejdůležitější FA z hlediska novorozenecké výživy jsou nasyčené FA (palmitová a myristová), MUFA (olejová) a PUFA (LA – linolová (18:3, omega-6); ALA – alfa-linolenová (18:3, omega-3); ARA – arachidonová (20:4, omega-6); EPA – eikosapentaenová (20:5, omega-3); DHA – dokosaheptaenová (22:6, omega-3)), z nichž LA a ALA jsou považovány za esenciální. PUFA s dlouhým řetězcem (označované jako LC-PUFA) mají regulační vliv na úrovni buněčných signálních receptorů, ovlivňují růst, tělesné složení, imunitní a imunopatologické reakce. Eikosa-polyenové FA (20 uhlíků) jsou prostřednictvím fosfolipázy A2 uvolňovány z fosfolipidů membrán buňky a působením cyklooxygenáz jsou transformovány na prostaglandiny, prostacykliny a tromboxany, event. působením lipooxygenázy z nich vznikají leukotrieny. LC-PUFA jsou skladovány především v tukové tkáni, ve svalch a mozku. I ony však mohou být metabolizovány a sloužit jako zdroj energie, zvláště v situaci energetické deplece, ke které dochází zvl. u novorozenců s extrémně nízkou porodní hmotností velmi brzy. Z hlediska utilizace mastných kyselin jsou však výhodné především FA s krátkým a středně dlouhým řetězcem. Snadno se resorbují, jejich transport do mitochondrie není závislý na karnitinovém přenašeči a rovněž oxidace je rychlejší. I proto jsou často v mléčných formulích navyšovány podíly tzv. MCT olejů, které zlepšují koeficient absorpce tuků i za problematických okolností (např. u nedonošených dětí). Přesvědčivá data o dlouhodobějším benefitu těchto opatření však zatím nemáme (1). Na rozdíl od rostlinných tuků a olejů kde jednoznačně převažují monoenové FA, mléčný tuk obsahuje velké množství nasyčených mastných kyselin. Nejčastěji se vyskytující nasyčená FA v mléčném tuku je kyselina palmitová a kyselina myristová. Kromě délky řetězce a druhu FA je dalším důležitým faktorem stereospecifita vazby na molekulu glycerolu, kdy rozlišujeme sn-1, sn-2 a sn-3 pozici. Tato vazba rozhoduje o metabolickém osudu molekuly triacylglycerolu (TAG) v procesu trávení a absorpce. Enzymatická hydrolýza se odehrává především v oblasti duodena. Pankreatická a lipoproteinová lipáza působí preferenčně v pozici sn-1 a sn-3 a vede k uvolnění 2 mastných kyselin a jednoho sn-

2-monoglyceridu, který je rozpustný ve vodě a snadno vstřebatelný. Z hlediska kojenecké a novorozenecké výživy je opět podstatné, že kyseliny palmitová a myristová jsou v lidském mléce vázány ve vysokém procentu právě v pozici sn-2 (nebo též beta) a jsou dobře resorbovány. Lokalizace těchto nasyčených MK v pozici sn-1 a sn-3 (typicky mléčné formule s přidavkem rostlinných olejů) vede k jejich uvolnění z vazby na glycerol a tvorbě vápenatých a hořečnatých mýdel (2, 3).

Tuky jsou hlavním zdrojem energie v lidském mléce (45–60 % celkové energie). Průměrný obsah tuků je 3,8 g/100 ml, nicméně je velmi proměnlivý, a to i v rámci laktace u jedné ženy. Rozdíl v obsahu tuků u žen po porodu v termínu a po předčasném porodu je víceméně zanedbatelný. Asi 98 % tuků v lidském mléce představují triacylglyceroly, fosfolipidy (1 %) a cholesterol (0,5 %) jsou minoritní složkou. Zastoupení LC-PUFA v mateřském mléce je po předčasném porodu lehce zvýšeno v porovnání s mlékem po porodu v termínu. LC-PUFA jsou inkorporovány prakticky do všech tkání plodu a novorozence, především jsou pak dominantními PUFA v mozku a nervové tkáni. S ohledem na stoupající transplacentární dodávku LC-PUFA směrem k termínu porodu ve III. trimestru je patrný negativní dopad předčasného porodu. Snížená fetální akrece LC-PUFA je dále prokázána u dětí matek s preeklampsii, IUGR a některých žen s diabetes mellitus (4, 5). Endogenní syntéza LC-PUFA z LA a ALA plodem je insuficientní, a tudíž je nutné v tomto období považovat i ARA, EPA a DHA jako esenciální LC-PUFA (5). Bohužel dostupnost LC-PUFA pro nedonošené děti je snížena běžnými rutinními procesy s mateřským mlékem jako je pasterizace či suplementace vápníku, dále inaktivací lipázy mateřského mléka klesá absorpce tuků celkově asi o třetinu (3, 6). Zastoupení DHA a ARA v mateřském mléce je dále rozdílné mezi přímořskými a vnitrozemskými státy a ovlivněno dietními zvyklostmi, nicméně je prokázáno, že suplementace mateřské stravy vede k nekonstantnímu zvýšení koncentrace DHA v mateřském mléce (7, 8). Rozhodně však nelze očekávat, že by u signifikantního počtu žen ve vnitrozemském státě jako je ČR byly hladiny těchto LC-PUFA v souladu s očekávanou potřebou pro novorozence/respektive plod ve III. trimestru – tj. 1 % příjmu FA ve formě DHA (1). Význam LC-PUFA u nedonošených dětí spočívá v jejich regulačním signálovém efektu na buněčných receptorech a regulaci genové exprese, dále vlivu metabolitů LC-PUFA na regulaci zánětových procesů a organogenezi. Deficit LC-PUFA u nedonošených dětí je spojen se zvýšeným rizikem rozvoje bronchopulmonální dysplázie a pozdní sepse, dále přispívá k aberantní neovaskularizaci při retinopatii nedonošených (5). Přestože výsledky studií sledujících vztah vyšší koncentrace LC-PUFA v mateřském mléce resp. mléčné formulí a následných novorozeneckých patologií nejsou jednoznačné, lze uvést, že se zvýšeným příjmem LC-PUFA byl zaznamenán snížený výskyt závažného intraventrikulárního krvácení, zlepšení motorických a jazykových funkcí dětí (9) a zlepšení respiračních funkcí, především pokles výskytu bronchopulmonální dysplázie (10, 11).

Primární strukturou mléčného tuku je tuková mléčná globule (FMG), která je tvořena jádrem z triacylglycerolů a membránou (FMGM) s velmi komplexní strukturou. Tu tvoří trojvrstvá fosfolipidů, cholesterol a specifické domény (proteiny, glykolipidy, sfingolipidy, gangliosidy...). Lidská FMGM obsahuje 191 známých různých proteinů (muciny, butyrofilin, laktoferrin, laktadherin...), které představují hlavní biologicky aktivní část FMGM. Tyto bílkoviny mají dokumentovaný antibakteriální a protivirový vliv, in vitro byl dále prokázán jejich protirakovinný efekt. Sfingomyelinové a cholesterolové domény tvoří komplexy odolné lipázám, které se dostávají intaktní až do distálního ilea a kolona a přispívají k maturaci střevních funkcí novorozence. Dále se podílejí na myelinizaci vyvíjející se CNS. Jejich metabolity působí jako

druží poslové, ovlivňující buněčné dělení, proliferaci, diferenciaci, růst, ale také apoptózu. Cerebrosidy a gangliosidy FMGM mají vliv na vývoj střevního mikrobiomu a snížení prozánětlivé imunitní odpovědi ve střevě, podobně fosfatidylcholin působí protektivně na sliznici GIT (12–14). Gurnida et al. popsali pozitivní efekt suplementace gangliosidů na zlepšení kognitivních funkcí 6 měsíčních kojenčů (15). Obecně lze říci, že struktura FMG facilituje lipolýzu a absorpci tuků, její membrána chrání jádro triacylglycerolů před předčasnou „nežádoucí“ degradací a kromě nutritivního vlivu jejích komponent se uplatňuje především ve smyslu protektivního efektu na metabolické zdraví, pozitivního vlivu na vývoj CNS a ochrany před infekčními chorobami. Složení membrány tukové mléčné globule má rozhodující vliv na její fyzikální vlastnosti, mikroskopickou stavbu MFG (uplatňuje se dále fáze laktace, teplota) a v neposlední řadě na biologické účinky. Při zpracování mléka (pasterizací, ale i zchlazením a další manipulací) dochází k denaturaci většiny proteinů FMGM a zásadní dezorganizaci struktury membrány (12, 14). Velmi zajímavou skutečností je, že geny, které regulují syntézu FMGM, jsou velmi staré napříč celou řadou savčích druhů (16). Přesto byly vyvinuty laboratorní a následně i průmyslové postupy, jak izolovat FMGM z mléka (14).

Ve snaze o další přiblížení umělé mléčné výživy ideálu mateřského mléka byla realizována studie, kdy do mléčné formule se sníženým obsahem energie byly substituovány FMGM kravského mléka. Tato intervence vedla k významnému snížení rizika akutní mesotitidy, vyšším hladinám sérového cholesterolu v porovnání s kontrolní skupinou (17), nicméně hlavně (primární cíl) vedla ke zlepšení kognitivních funkcí ve 12 měsících a přiblížení k referenční skupině kojených dětí (18). Dalším náletem této studie bylo zjištění, že v intervenční skupině dochází ke změně orální mikroflóry a snížení výskytu *Moraxella catarrhalis*. Orální mikrobiom intervenční skupiny byl ve 4 i 12 měsících bližší referenční skupině kojených dětí (19). Ačkoliv jsou jisté nutné další studie k potvrzení této hypotézy, zdá se, že by substituce FMGM mohla v budoucnu přispět ke zkvalitnění umělé mléčné výživy pro děti, které nemohou být kojeny.

LITERATURA

1. Lapillone A. Enteral and parenteral lipid requirements of preterm infants in Koletzko B, Poindexter B, Uauy R (eds): Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2014.
2. Lopez-Lopez A., Castellote-Bargallo A. I., Campoy-Folgoso C., et al. The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term newborn faeces. Early Hum Dev 2001; 65: 583–594.
3. Carnielli V. P., Luijckx I. H., van Goudoever J. B., et al. Feeding premature newborn infants palmitic acid in amounts and stereoisomeric position similar to that of human milk: effects on fat and mineral balance. Am J Clin Nutr 1995; 61: 1037–1042.
4. Wadhvani N., Patil V., Pisal H., et al. Altered maternal proportions of long chain polyunsaturated fatty acids and their transport leads to disturbed fetal stores in preeclampsia. Prostagl Leukot Essent Fatty Acids 2014; 91: 21–30.
5. Robinson D. T., Martin C. R. Fatty acid requirements for the preterm infant. Sem Fetal Neonat Med 2017; 22: 8–14.
6. Singh H., Gallier S. Nature's complex emulsion: the fat globules of milk. Food Hydrocolloids 2017; 68: 81–89.

7. Brenna J. T., Varamini B., Jensen R. G., et al. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1457–1464.
8. Smithers L. G., Gibson R. A., McPhee A., Makrides M. Effect of two doses of docosahexaenoic acid (DHA) in the diet of preterm infants on infant fatty acid status: results of the DINO trial. Prostagl Leukot Essent Fatty Acids 2008; 79: 141–146.
9. Tam E. W., Chau V., Barkovich A. J., et al. Early postnatal docosahexaenoic acid levels and improved preterm brain development. Pediatr Res 2016; 79: 723–730.
10. Martin C. R., Da Silva D. A., Cluette-Brown J. E., et al. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. J Pediatr 2011; 159: 743–749.
11. Manley B. J., Makrides M., Collins C. T., et al. High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: respiratory and allergy outcomes. Pediatrics 2011; 128: e71–77.
12. Singh H., Gallier S. Nature's complex emulsion: the fat globules of milk. Food Hydrocolloids 2017; 68: 81–89.
13. Zou X., Ali A. H., Abed S. M., Guo Z. Current knowledge of lipids in human milk and recent innovations in infant formulas. Curr Opin Food Sci 2017; 16: 28–39.
14. Dewettinck K., Rombaut R., Thienpont N., et al. Nutritional and technological aspects of milk fat globule membrane material. Int Dairy J 2008; 18: 436–457.
15. Gurnida D. A., Rowan A. M., Idjradinata P., et al. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-months-old children. Early Hum Dev 2012; 88: 595–601.
16. Fewtrell M. Milk fat globule membrane: a case of throwing the baby out with the bathwater? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60: (3) 290–291.
17. Timby N., Hernell O., Vaarala O., et al. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60: 384–389.
18. Timby N., Domellöf E., Hernell O., et al. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 months of age in infants fed a low-energy, low protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2014; 99: 860–868.
19. Timby N., Domellöf M., Holgersson P. L., et al. Oral microbiota in infants fed with bovine milk fat globule membranes – a randomized controlled trial. PLoS One 2017; 18;12(1):e0169831.

Korespondenční adresa

MUDr. Jan Malý, Ph.D.
Dětská klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové

telefon: 495 832 758/3423
fax: 495 832 030
email: malyj@lfhk.cuni.cz

Využití interleukinu-6 u novorozenecké sepsy

Malina P.¹, Chytrý K.²

¹ Oddělení klinické biochemie Nemocnice Písek, a. s.

² Dětské oddělení Nemocnice Písek, a. s.

SOUHRN

Novorozenecká seps je závažným problémem neonatologie vyžadujícím časnou diagnostiku a léčbu. Pro časný záchyt novorozenecké sepsy se využívá celá řada biomarkerů. Nesporné výhody přináší stanovení interleukinu-6 (IL-6). V naší nemocnici toto stanovení využíváme již více než 15 let. Provedli jsme analýzu souboru pacientů s podezřením na novorozeneckou sepsi za 6 let, podrobně jsme se věnovali pacientům s hodnotou IL-6 nad 500 ng/l. Pozitivní prediktivní hodnota pro diagnózu sepsy při využití uvedeného cut-off činila 70%, identifikovali jsme několik stavů, které mohou být příčinou vzestupu IL-6 nad uvedený cut-off bez přítomnosti sepsy.

Klíčová slova: interleukin-6, novorozenecká seps

ÚVOD

Interleukin-6 je prozánětlivým cytokinem, který je secernován T-lymfocyty a makrofágy, jakožto stimulační odpověď na trauma či jiné tkáňové poškození, které vede k zánětlivé reakci. IL-6 je zodpovědný za rezistenci k bakteriálním patogenům. IL-6 je také „myokinem“ – cytokinem produkovaným ve svalu v závislosti na jeho kontrakci. Také osteoblasty secernují IL-6, jakožto podpůrný faktor tvorby osteoklastů.

IL-6 je jedním z nejdůležitějších mediátorů horečky a reakce akutní fáze. Ve svalové a tukové tkáni IL-6 stimuluje mobilizaci energie, což vede ke vzestupu tělesné teploty. IL-6 je secernován makrofágy v odpovědi na specifické mikrobiální molekuly – tzv. Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs – s patogenem asociované molekulární vzory). Tyto PAMPs se vážají na receptory systému vrozené imunity – tzv. Toll-like receptory (TLRs), které jsou přítomny na povrchu buněk a indukují intracelulární signální kaskády vedoucí ke vzestupu tvorby prozánětlivých cytokinů.

Signál IL-6 působí přes cytokinový receptor typu I umístěný na povrchu buněk. Je to komplex sestávající z IL-6Ra řetězce (CD 126) a signál-přenašející komponenty gp130 (také nazývaný CD130). CD130 je běžný signální transduktor pro řadu cytokinů včetně Leukémie inhibujícího faktoru (LIF), onkostatínu M, IL-11 a kardiotorfinu-1. CD130 je ubikvitně exprimován ve většině tkání. Naproti tomu je exprese CD 126 omezena jen na určité tkáň. Aktivace receptoru interleukinem-6 spouští tvorbu komplexu proteinů gp130 a IL-6R, což aktivuje tento receptor a spouští signální transdukcí přes určité transkripční faktory, Janusovy kinázy a signální transduktory a aktivátory transkripce (Signal Transducers and Activators of Transcription – STATs).

Od začátku 3. tisíciletí se začalo stanovení IL-6 využívat v klinické praxi. Jeho výhodou je promptní vzestup po nástupu syndromu systémové zánětové odpovědi (SIRS) ať už infekční či neinfekční etiologie. Maxima dosahují hladiny IL-6 po 6–10 hodinách a tak o řadu hodin (12–36 h) předchází maxima vzestupu C-reaktivního proteinu (CRP). Také maximální hladiny prokalcitoninu (PCT) se za maximem IL-6 opožďují a to o cca 10–12 hodin.

IL-6 je hlavním induktorem syntézy proteinů akutní fáze zánětu, přičemž jeho delší působení na rozdíl od tumor-nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) a Interleukinu-1- β dovoluje diagnostické využití s možností relevantní interpretace. IL-6 je lepší prognostický ukazatel vývoje SIRS než TNF- α a IL-1- β . Poměr IL-6/IL-10 predikuje rozvoj syndromu multiorganové dysfunkce (MODS). IL-6 lze stanovit klasicky v plazmě a séru, ale také v mozkomíšním moku (pro rozlišení virové a bakteriální meningitidy) a v moči (při zjišťování rejekce transplantované ledviny).

Mezi nejčastější oblasti využití IL-6 v diagnostice, kde se uplatní jeho nepochybné přednosti před dalšími markery (CRP, PCT) patří zejména závažné stavy s perakutním průběhem, náhlé příhody břišní (perforace a zánětlivé) a speciálně těžká akutní pankreatitida, v neposlední řadě pak novorozenecká seps u donošených i nedonošených. Podrobně je IL-6 studován u celé řady revmatických chorob, kde hraje významnou roli v jejich patogenezi a také u nádorů.

Největším přínosem IL-6 je jeho promptní vzestup v reakci na působící podnět. Nespecifičnost cytokinové reakce, která je kromě již zmíněných PAMPs spouštěna i tzv. DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns – molekulární vzory asociované s poškozením), vede k významnému vzestupu IL-6 i u stavů, kde nejsou přítomny infekční patogeny. Např. hodnoty IL-6 u pacienta několik desítek minut po ruptuře aneurysmatu abdominální aorty se pohybovaly v desítkách tisíc ng/l.

Význam IL-6 nespočívá pouze ve využití jakožto diagnostického nástroje, ale IL-6 má také schopnost prognostické stratifikace pacientů na urgentním příjmu či v intenzivní péči. Ve studii Miguel-Bayarriho a spoluautorů prokázal IL-6 statisticky významnou schopnost predikovat mortalitu již 3. den hospitalizace (OR 2.6). Plocha pod křivkou (AUC) činila pro APACHE II skóre 0,80 a pro interleukin-6 0,86. Interleukin-6 je tedy zánětlivým biomarkerem se schopností predikovat mortalitu (1).

IL-6 dokáže též detekovat sepsi a těžkou sepsi. V práci finských autorů byla AUC pro IL-6 0,72, pro PCT 0,77 a jen 0,60 pro CRP. Na základě multivariátní logistické regresní analýzy byly PCT a IL-6 v této studii nezávislými prediktory těžké sepsy (2). Hodnoty cut-off pro diagnózu novorozenecké sepsy při narození se pohybují mezi 150–500 ng/l. Prokalcitonin v prvních 48 hod po narození vykazuje výrazný fyziologický vzestup, což jej oproti IL-6 minimálně v prvních dnech po narození výrazně limituje. Stejně tak je v této době nepoužitelný CRP, neboť k jeho významnému vzestupu i v případě sepsy dochází až po 24–48 hod.

Podstatou sepsy je zánětlivá odpověď organismu na infekční podnět, spojená s výskytem bakterií v krvi. Nejvíce jsou ohroženi nedonošenci, kde může dojít až k orgánovému selhání. Jedno z nejdůležitějších klinických vyšetření je anamnéza, při které se musí zhodnotit především průběh těhotenství a porod. Seps je systémové onemocnění doprovázené bakteriemi vyskytující se během prvního měsíce života. Časná novorozenecká seps se objevuje nejčastěji mezi 5.–7. dnem života, výjimkou však není ani několik hodin po porodu. Pozdní novorozenecká seps vzniká mezi 7.–30. dnem života (může začít i 5. den). Mezi nejčastější původce sepsy patří *Streptococcus agalactiae* ze skupiny B (GBS, objevuje se ve výtěrech z vagíny u některých těhotných), *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Pseudomonas*.

CHARAKTERISTIKA SOUBORU

Byla provedena retrospektivní analýza souboru novorozenců hospitalizovaných na Dětském oddělení Nemocnice Písek, a.s. v období 1. 1. 2012 až 31. 12. 2017, u kterých byl minimálně jedenkrát vyšetřen IL-6. Celkem se jednalo o 1 715 novorozenců gestačního stáří 30+3 až 42+0. U těchto probandů bylo provedeno celkem 3 401 vyšetření IL-6. Hodnoty nabývaly rozsahu <1,5 ng/l až >130 000 ng/l. Medián hodnot IL-6 činil 12 ng/l, průměr 30,1 ng/l, 25. percentil 6,3 ng/l, 75. percentil 26,9 ng/l. Pro zjištění diagnostické efektivity IL-6 u novorozenecké sepsy byl podrobně analyzován soubor pacientů s alespoň jednou hodnotou IL-6 větší než 500 ng/l. Celkem této hodnoty dosáhlo v souboru 101 novorozenců.

METODIKA

Hodnoty IL-6 byly získány exportem z laboratorního informačního systému OpenLIMS firmy Stapro se zadanými parametry na uvedené časové období, Novorozenecké oddělení a Oddělení intermediární péče o nedonošené novorozence. Odběry vzorků byly prováděny částečně z pupečnickové krve, převážně pak z krve žilní. Stanovení IL-6 bylo prováděno metodou imunostanovení s elektrochemiluminiscenční detekcí na analyzátoru cobas e601 firmy ROCHE, metoda Elecsys IL6 s rozsahem měření 1,5-5000 ng/l, vzorky s vyšší koncentrací byly ředěny pomocí Diluent MultiAssay 1:10, popřípadě opakovaně. Laboratorní turn-around-time stanovení IL-6 činil 60 minut.

Ve výše uvedeném souboru 101 novorozenců s alespoň jednou hodnotou IL-6 větší než 500 ng/l byla provedena retrospektivní analýza klinických údajů z dokumentace v nemocničním informačním systému. Ve vztahu ke klinické diagnóze byly vypočteny parametry diagnostické efektivity pro IL-6. Nebyly zjišťovány klinické údaje u pacientů, jejichž nejvyšší hodnota IL-6 nedosáhla 500 ng/l, tudíž jsou získaná data tímto limitována. Vzhledem k literárním údajům a vlastním zkušenostem však nepředpokládáme, že by u pacientů se sepsí nedosáhla hladina IL-6 hodnoty 500 ng/l.

VÝSLEDKY

IL-6 dosáhl hodnoty nad 500 ng/l celkem u 101 novorozenců v daném období. Z tohoto souboru byla jistá klinická diagnóza sepse u 65 jedinců, pravděpodobná diagnóza sepse u 6 jedinců. Sepse byla nepravděpodobná u 14 jedinců a vyloučená u 16 jedinců (viz Tabulka 1).

Tabulka 2 znázorňuje počty pozitivních a negativních kultivací u pacientů s jistou a pravděpodobnou diagnózou sepse (celkem 71 jedinců, ale u jednoho z důvodu překladu na vyšší pracoviště nebyly tyto údaje dostupné).

V tabulce 3 jsou uvedeny pravděpodobné příčiny vzestupu IL-6 nad 500 ng/l u jedinců, u kterých byla sepse vyloučena nebo nepravděpodobná (celkem 30).

Tabulka 1 Počty novorozenců s IL-6 nad 500 ng/l vs. dg. sepse

Diagnóza sepse	Jistá	Pravděpodobná	Nepravděpodobná	Vyloučená
celkem 101	65	6	14	16

Tabulka 2 Porovnání pozitivních a negativních kultivací a hemokultur u novorozenců s dg. sepse

Kultivace pozitivní	Kultivace negativní	Hemokultura pozitivní	Hemokultura negativní
17 (24%)	53 (76%)	11 (16%)	59 (84%)

Tabulka 3 Pravděpodobné příčiny vzestupu IL-6 nad 500 ng/l u novorozenců s vyloučenou a nepravděpodobnou dg. sepse

Pneumothorax	3
Syndrom dechové tísně	7
Těžká porodní asfyxie	4
Novorozenecká hypoglykémie	5
Kardiopulmonální resuscitace	2
Zvýšení jen v pupečnickové krvi	7
Vrozená CMV infekce	1

Pozitivní prediktivní hodnota stanovení IL-6 pro diagnózu novorozenecké sepse při využití cut-off 500 ng/l činí 70 %.

DISKUSE

Klasická definice sepse je kombinací SIRS (syndrom systémové zánětlivé odpovědi) + průkaz původce (hemokultura). SIRS kritéria – (3): T nad 38,5 nebo pod 36st, leukocytoza nebo leukopenie nebo nad 10% nezralých forem, tachykardie nebo bradykardie nad ½ hod, tachypnoe nebo UPV. SIRS kritéria nezachytí 2/3 termínových a 1/3 předčasně narozených dětí s časnou novorozeneckou sepsí (4).

Referenční meze se u novorozenců liší od těch klasických: pro pupečnickovou krev je to 5–100 ng/l; pro žilní krev do 24 hod <30 ng/l; po 48 hod a dále <20 ng/l. Pupečnickové hodnoty mají uspokojivou senzitivitu jen u předčasně narozených dětí. IL-6 je výborný časný marker novorozenecké sepse, vhodný i v kombinaci s dalšími markery (CRP, PCT). Jako vhodná se jeví stratifikace pacientů i markerů (gestační i postnatální věk, zohlednění dynamiky, patogenetické faktory infekce) (5).

Významnou roli hraje časování odběru vzorků na stanovení IL-6 (6). Podle Chiesy et al. Se senzitivita IL-6 pro diagnózu novorozenecké sepse pohybuje v závislosti na čase (do 24h, 24–48 h, nad 48 h po narození) mezi 53–74 %, specifita 70–89 % (7).

Naše výsledky svědčí pro vysoký přínos stanovení IL-6 v diagnostice novorozenecké sepse. Pozitivní prediktivní hodnota, která činí 70%, stejně jako literárně udávané hodnoty senzitivity a specifity potvrzují význam stanovení IL-6 ve stavech s podezřením na novorozeneckou sepsí (7, 8). Je však třeba mít na paměti, že existují i další neznámé stavy, které cestou aktivace přes DAMPs mohou vést k významnému vzestupu hladiny IL-6. Oproti stanovení prokalcitoninu s jeho fyziologickým vzestupem do 48 hod po narození a stanovení C-reaktivního proteinu má stanovení IL-6 řadu výhod.

ZÁVĚR

Stanovení IL-6 je významným přínosem v diagnostice novorozenecké sepse s řadou výhod proti stanovení CRP a prokalcitoninu.

LITERATURA

- Miguel-Bayarri V., Casanoves-Laparra E. B., Pallás-Beneyto L., Sancho-Chinesta S., Martín-Osorio L. F., Tormo-Calandín C., Bautista-Rentero D. Med Intensiv. 2012 Nov; 36(8): 556–62
- Uusitalo-Seppälä R., Koskinen P., Leino A., Peuravuori H., Vahlberg T., Rintala E. M. Scand J. Infect Dis. 2011 Dec; 43(11-12): 883–90
- Goldstein B., Giroir B., Randolph A.; International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8.
- Hofer N., Zacharias E., Müller W., Resch B.: Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. J Perinat Med. 2012 Sep; 40(5): 587–90.
- Machado J. R., Soave D. F., da Silva M. V., de Menezes L. B., Etchebehere R. M., Monteiro M. L., dos Reis M. A., Corrêa R. R., Celes M. R. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. Mediators Inflamm. 2014; 2014: 269681.
- Procianny R. S., Silveira R. C. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. J Pediatr (Rio J). 2004 Sep-Oct; 80(5): 407–10.
- Chiesa et al. 2011: Chiesa C., Osborn J. F., Pacifico, et al. Gestational- and age-specific CRP reference intervals in the newborn. Clinica Chimica Acta. 2011; 412(19–20): 1889–1890.
- Chiesa C., Pellegrini G., Panero A., et al. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Procalcitonin in the Immediate Postnatal Period: Influence of Illness Severity, Risk Status, Antenatal and Perinatal Complications, and Infection. Clinical Chemistry. 2003; 49(1): 60 LP–68.

Od migrace k funkci

(Závěrečný finiš diferenciačních procesů nervových buněk a možná vulnerabilita těchto dějů)

Mourek J.

Fyziologický ústav 1. lékařské fakulty UK, Praha

Článek navazuje na předcházející sdělení (Neonatal. Dny – Zlín 2015, Valeč 2016 a konečně České Budějovice 2017(1) (2)). Má-li se neuron stát plně funkčním, musí – po své alokaci – prodělat ještě několik „stupňů“ maturačních (tj. diferenciačních) procesů. Naprogramování těchto dějů se realizuje pravděpodobně paralelně, zde ale vzhledem k přehlednosti, popisujeme jednotlivé diferenciační procesy postupně.

Především se jedná o dozrání samotné membrány neuronu. Tato dvouvrstva (bilayer) je sice běžně popisována a zmiňována více méně jako „fait accompli“, což je ale hrubý omyl a přímo desinformace. Málo se dosud respektuje skutečnost, že právě diferenciaci (tj. maturace = dozrání) plasmatické membrány je základním předpokladem pro následující nidaci celého vějíře funkčních proteinů (molekul), jako jsou kanály, enzymy, velký počet receptorů atd. Plasmatická membrána je vehikulem funkčních molekul, které charakterizují aktivitu dané buňky. Je tedy podmínkou „sine qua non“. Obecně můžeme konstatovat, že v průběhu vývoje dochází k určité stabilizaci fosfolipidových hlavic. Podíl saturovaných mastných kyselin se průkazně snižuje. Je nahrazována nenasycenými mastnými kyselinami řady OMEGA 3 i 6. Jejich zastoupení lze procentuálně: v cortexu dosahuje kyselina arachidonová (AA) (20:4-n6) cca 10 % ze všech přítomných mastných kyselin. Kyselina dokosahexaenová (DHA) (22:6-n3) dokonce 20%. Tato skutečnost je prokazatelná jak u experimentálního zvířete (Wistar), tak u člověka (3) (4). Podíl monoénových mastných kyselin je přibližně konstantní. Vstupní kyseliny řady OMEGA-6 (tj. kyselina linolová a kyselina linolénová) jsou rovněž přítomny, ale v poměrně malém zastoupení. Zastoupení jednotlivých mastných kyselin v plasmatických membránách neuronů v různých oddílech CNS se liší, ale principiálně je shora zmíněný vzorec udržován.

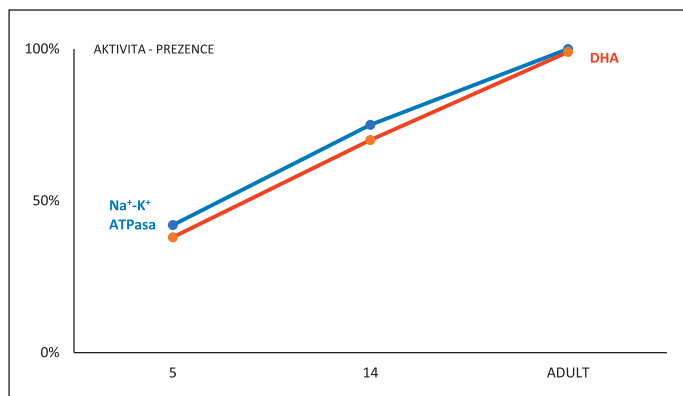
Dvě molekuly, tj. kyselina fosforečná a trojmocný alkohol (glycerol), jsou molekulami konstantními. Druhou základní komponentou plasmatické membrány, která dozrává během vývoje (tj. během diferenciačního procesu) určitých změn, jsou hydrofilní fosfolipidové hlavice. Podíl etanolaminových hlavic např. průkazně vykazuje nárůst a i u ostatních dochází ku změnám, které ale ve srovnání se změnami v zastoupení mastných kyselin, jsou méně výrazné. Co se obecně ale vůbec nezmiňuje, je poměrně hojná přítomnost cholesterolu v plasmatické membráně. Je to rovněž jedna z podmínek její „fluidity“. Samotný výraz „flu-

idita“ ovšem nic nedefinuje – mimo stav určité „pohyblivosti“ jednotlivých komponent plasmatické membrány. K tomuto termínu se ještě vrátíme.

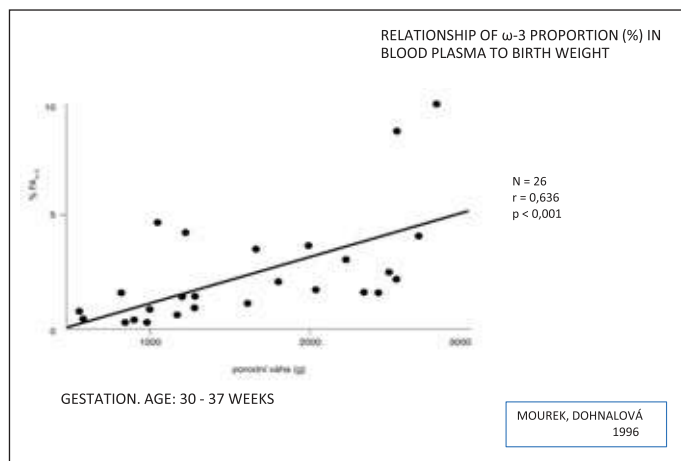
Význam popisovaných změn v průběhu maturace lze interpretovat rozsáhlým způsobem. Především je nápadné vysoké zastoupení DHA. Domníváme se, že tato kyselina má zásadní vliv a význam pro vlastní ultrastrukturní stavbu vlastní plasmatické membrány. (11). Konfigurační variabilita DHA je ohromná a musíme si tyto změny představovat v reálném třírozměrném prostoru. Tato skutečnost představuje nutný předpoklad pro fixaci a správnou polohu již zmíněných funkčních proteinů a dalších důležitých molekul. To lze dokumentovat např. souhlasným vývojem mezi zastoupením DHA v plasmatické membráně a současnou prezencí (tj. aktivitou) jednoho z nejdůležitějších enzymů pro funkci nervové buňky, tj. Na-K-ATPázou (Obr. 1).

Popisovaná fluidita plasmatické membrány, nebo také membránové mozaiky, představuje, dle našeho názoru, nikoliv jakousi náhodnou možnou mobilitu (pohyb a hustotu), ale konzistentní, pružnou a přitom konstrukčně velice sofistikovanou a účelnou bariéru, která právě svou konstrukcí umožňuje onu, již shora zmíněnou nidaci funkčních elementů. Nepochybně se jedná o fylogeneticky založený program velmi konzervativní povahy. Dozrání plasmatické membrány tedy musíme považovat za esenciální podmínku dalších stupňů diferenciačního programu (tj. ve smyslu aktivity shora zmíněných funkčních proteinů, lokalizovaných v plasmatické membráně). Je nasnadě, že takto sofistikovaný proces je velmi snadno zranitelný. Nutriční deficit, nepřiměřený stres, vyčerpávající onemocnění atd atd, to vše se může (a musí!) podepsat na zmíněných dějích. Prokázali jsme, že např. čím je porodní hmotnost menší, tím je novorozený organismus od začátku zatížen nedostatkem právě kyseliny DHA (Obr. 2). Tato závislost či vztah má vysoce signifikantní povahu (5).

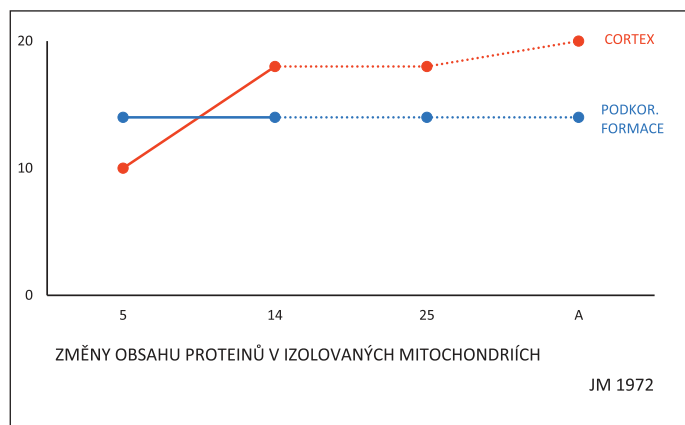
Další podmínkou „sine qua non“ je podmínka energetického zabezpečení funkčního neuronu. V literatuře se většinou autoři zmiňují o ATP jakožto o všeobecně platném biologicky využitelném zdroji energie a pak nanejvýše o kyslíku. Otázky spojené s vlastní generací ATP (oxidativní fosforylace realizované mitochondriemi), jsou většinou pomínuty (samozřejmě s výjimkou specializovaných pracovišť a žurnálů). Otázka maturace energetického metabolismu se nám rozpadá do něko-



Obr. 1. Vztah mezi aktivitou Na⁺-K⁺ ATPázy v mozkové kůře a současně podílem mastných kyselin PUFA-OMEGA-3. NA ose y – procentuální vyjádření, na ose x – věk ve dnech postnatálního života – adult – dospělí. Pokusy provedeny na laboratorních potkanech typu Wistar (samci).



Obr. 2. Vztah mezi porodní hmotností novorozence a přítomností mastných kyselin PUFA-OMEGA-3 v jeho plasmě. Popis v obrázku. Vztah je vysoce statisticky významný.



Obr. 3. Změny přítomnosti proteinů v izolovaných mitochondriích z mozkové kůry a podkorových oblastí (thalamus, striatum, pallidum) v průběhu vývoje laboratorního potkana (Wistar – samci). Popis v obrázku.

lika oblastí. Především je to problém samotného energetického substrátu (glukóza, saturevané mastné kyseliny o krátkém nebo delším řetězci, laktát, jednoduché tzv. glukoplastické aminokyseliny popřípadě ketosloučeniny typu aceto-acetátu). Naše dosavadní znalosti a zkušenosti naznačují, že nezralá nervová tkáň (a tedy v ní usídlená mitochondriální populace), je schopna adekvátně a ekonomicky využít mnohem širší vějíř (tj. nabídku) energetických substrátů, než je tomu u tkáně zralé (dospělé), definitivně diferencované (6). Mitochondrie izolované z mozku 5ti denních laboratorních potkanů využívají velmi dobře mastné kyseliny, stejně tak jako keto-substráty. Teprve následný vývoj představuje zlom v preferencích především směrem ku glukóze.

Vlastní mitochondrie vykazují v průběhu maturace rovněž řadu změn, opravňující nás k tvrzení o jejich vlastním vývoji. Především (Obr. 3) jsme prokázali, že v mitochondriích kortexu postupně s postupujícím stářím (růstem) přibývá proteinových substrátů. Ty můžeme vztahovat především k enzymovým a elektron-transportním systémům. Současně existuje velká řada prací, dokazující postupný nárůst aktivit enzymů Krebsova cyklu lokalizovaných v mitochondriích. (7) (8) (9). Konečně jsme prokázali průkazný nárůst aktivit na vnitřní membráně mitochondrií (izolovaných z mozkové kůry) proti stabilní (velmi nízké) sumární aktivitě zevní membrány (8). Sumárně tedy můžeme uzavřít tento úsek konstatováním, že v průběhu diferenciačních (maturačních) procesů dochází paralelně k dozrání aktivit přítomných mitochondrií a to jak ve smyslu vlastní kapacity oxidativních fosforylací, tak ve smyslu určité specializace vzhledem k utilizovaným substrátům. O křehkosti zmíněných procesů – tedy o jejich vulnerabilitě, jsou dosud nejistoty, které plynou spíše z nezájmu či technických obtíží. Je ale naprosto nepochybné, že i tyto procesy mohou být nepříznivě ovlivněny (nutriční deprivace, specifická noxa, atd). Nemůžeme ani vyloučit případnou diskrepanci mezi nabízeným energetickým substrátem a schopností mitochondriální populace tento substrát adekvátně využít.

Další, a to opět nikoliv zanedbatelnou podmínkou, je fixace neuronů v příslušné alokaci. Platí totiž stále určitá „hrozba“, že neurony mohou dále migrovat! Stabilita jejich počtu v dané lokalitě (jádra – nuclea a vrstvy – laminae) je jistěna tzv. adhezivními molekulami jako je např. CATERIN. Existují ovšem i další adhezivní molekuly (např. LECTINY) mající většinou, stejně jako zmíněný catherin, glykoproteinovou povahu. Další přítomná molekula – FIBRONEKTIN – má navíc stimulující vliv na samotné adhezivní procesy a jejich fixaci. Nepochybně existují ještě další fixační mechanismy, mezi které můžeme počítat i následné vytváření funkčních sítí, a tedy sítí realizovanou synaptickými vazbami. V této souvislosti je nutno se zmínit o paralelně probíhajícím diferenciačním procesu, který se týká gliálního kompartmentu. Je stejně významný jako již shora zmíněný proces, týkající se neuronů. Představuje další podmínku „sine qua non“, protože bez tohoto kompartmentu je existence samotných neuronů nemožná, přímo nepředstavitelná.

MYELIN - MYELINIZACE

MYELINIZACE PROBÍHÁ CCA OD 20. – 16. TÝDNE FETÁLNÍHO ŽIVOTA AŽ HLUBOCE DO POSTNATÁLNÍHO ÚDOBÍ.

VEDENÍ RYCHLOSTI (MÍŠNÍ DRÁHY) – PREMATUR.	18 m/sec
TERMÍN	20 m/sec
6 MĚSÍČŮ	35 m/sec
MYELIN V DOSPĚLOSTI	3 ROKY 47 m/sec
30% LIPIDŮ 20% PROTEINŮ	16 LET 50 – 73 m/sec

Růst axonů a jejich myelinizace představují další krok v procesu maturace a v plnění genového programu. Oba dva procesy jsou materiálově i energeticky velmi náročné a proto také lehce zranitelné. Vlastní myelinizační proces u člověka probíhá poměrně dosti dlouho (měřeno rychlostí vedení vzruchu na periférii (viz tab. čís. 1). Definitivně je dosaženo až v průběhu puberty (!). Samotná konstrukce axonu je realizována souborem mikrotubulů. Ty jsou totiž mechanickou podmínkou tzv. axoplasmatického transportu (toku) jak trofických substrátů, tak substrátů nutných pro finalizaci vlastních neurotransmiterů. Samotný mikrotubul je konstruován z 13. longitudinálních mikrofilament. Každé toto mikrofilamentum ovšem vzniká spojením dvou molekul – TUBULINU alfa a TUBULINU beta. Vytváří tzv. dimér a vytvoření této ultrastrukturní baze vlatního mikrotubulu je energeticky náročné. Vyžaduje vždy 2 molekuly GTP (analog ATP s podobnou energetickou kapacitou). Konstatní průměr těchto mikrotubulů je cca 25 nm. Vlastní růst axonu, který má na hrotu tzv. růstový konus, je (za fyziologických podmínek) cca 1mm/den. Stimulujícím agens pro vlastní růst jsou molekuly patřící do molekul tzv. NEUROTROFICKÉ rodiny. Jedná se na prvním místě o BRAIN-DERIVED-NEUROTROPHIC-FACTOR (BDNF), dále o NEUROTROFIN 3, NEUROTROFIN 4 případně další. Tyto faktory (existuje jich ještě další řada) stimulují vlastní růst axonu (jeho konusu), ale neurčují směr růstu. To zajišťují na delší vzdálenost Schwannovy buňky, představující jakési „lešení“. Na kratší vzdálenosti se uplatňují především naváděcí molekuly, tzv. CHEMOKINY. Je důležité připomenout, že tyto procesy (růstové), jsou pravidelně doprovázeny i paralelním procesem angiogeneze.

Samotný myelin není homogenní substancí, ale je složen z několika lipidových komponent. Největším procentem jsou zastoupeny fosfolipidy, dále pak satureované mastné kyseliny o dlouhém řetězci. Je zde přítomna rovněž důležitá proteinová komponenta. Jedná se o tzv. MYELIN-PROTEIN-ZERO. Přítomnost tohoto proteinu představuje důležitou strukturální složku, mající stabilizující a konstrukční význam pro vlastní ultrastrukturu myelinu. Ranvierovy zářezy, tj. internodia mezi jednotlivými Schwannovými buňkami, realizující vlastní (saltatorní) vedení vzruchu na periferním nervstvu jsou vybaveny množstvím funkčních proteinů (především iontové kanály). Vlastní výživa axonu je pak zajišťována prostřednictvím SCHMIDT-LATERMANNových šterbin. To jsou miniaturní prostory mezi cytoplasmatickými membránami Schwannovy buňky, vzniklých při jednotlivých rotacích kolem axonu. Připomínáme, že další – podstatný – podíl výživy vlastního axonu byl identifikován právě ve zmíněných transportních cestách (mikrotubulech) a to od těla vlastního neuronu. To ovšem nic nemění na skutečnosti, že nutriční úlohu vlastního neuronu (funkčního!) realizují především astrocyty. Dokonce se uvádí, že na exponovaných lokalitách má jeden neuron k dispozici i několik astrocytů. V centrálním nervovém systému (tedy v CNS) je stavba myelinu odlišná. Důvodem je především to, že se jedná o krátké vzdálenosti a tak jedna „Schwannova buňka“ (=oligodendrocyt=gliální element) může uskutečnit myelinizační proces i na několika axonech. Chybí Ranvierovy zářezy, protože vzhledem k vzdálenostem v řádech milimetrů, centimetrů a vyjimečně jen delších, nepředstavuje menší rychlost vedení vzruchu podstatný biologický hendikep.

Ze shora uvedeného přehledu je zřejmé, že jak růst, tak vlastní myelinizace představují komplikovaný a náročný proces. Náročný na sta-

vební substráty i na energetický přísun. Z těchto dvou jasných podmínek vyplývá rovněž jejich možná snadná zranitelnost.

Dalším krokem je proces, který nazveme obecně „synaptogenezi“. Jedná se o naprosto nezbytný krok k tomu, aby se mohly tvořit adekvátní (naprogramované) funkční okruhy a sítě v CNS. Synaptogeneze na periférii, tj. motorický neuron – svalová neuroploténka – sval, probíhá především prenatálně a tedy částečně mimo hlavní zájem a povinnosti neonatologů. Vlastní začátek tvorby (centrálně) synaptické entity v CNS začíná kontaktem axonu – nebo jeho větvení – se sousedním neuronem (s jeho dendritickým keřem, jeho somatem, nebo dokonce s jeho axonem). V místě kontaktu se začne tvořit varikozita, představující základ budoucí presynaptické membrány. V této varikozitě se poměrně záhy objeví i vesikuly, shromažďující se v tzv. aktivní zoně a určící tak vlastní presynaptickou část zápoje. Tyto pochody organizuje cytokin NEUROTROFIN. Není ovšem sám. Vlastní konstrukce synapse, její ultrastruktura, je dílem dalších informačních molekul. Nelze dosud upřesnit, zda existuje časové pořadí, jaká je návaznost či spojitost jejich stavebních a funkčních aktivit. Proto z daného (omezeného) výčtu tuto chronologii diferenciálních dějů nelze vydedukovat. NEUROLIGIN-1(1-4) je membránový protein, patřící *de facto* do skupiny adhezivních molekul. Vyskytuje se výhradně na postsynaptické membráně. Jeho význam tkví v tom, že je permanentně v úzkém kontaktu s další informativní molekulou – NEUREXINem. Ten je ale přísně lokalizován na opačné straně, tj. v presynaptické membráně. Obě molekuly se vzájemně kontaktují a udržují jednak synaptickou šterbinu v příslušné dimenzi, jednak se podílejí na stabilizaci jednotlivých lipidových komponent (tvořících vlastní pre a postsynaptickou membránu) a konečně spoluurčují lokalizaci a fixaci funkčních proteinů, tj. receptorů, kanálů atd. Vykazují rovněž „spolupráci“ s cytoskeletem vlastní synapse (převážně se jedná o aktin). Byly prokázány současně jejich pozitivně stimulační vlivy na angiogenezi. I v tomto procesu hraje důležitou roli BDNF. Představuje opět jednoho z důležitých hráčů, protože iniciuje produkci vlastních neurotransmiterů ve zmíněných presynapticky lokalizovaných váčcích. Zajímavou skutečností (protože se zase o tom téměř nemluví), je to, že BDNF současně stimuluje syntézu CHOLESTEROLU. Ten je totiž zásadně důležitý pro stabilitu vlastní konstrukce synaptických membrán. Zde se musíme zmínit ještě jednou o molekule – tzv. NEUROLIGINu. Ten patří jak bylo již zmíněno, do skupiny adhezivních molekul. Je zajímavou skutečností, že NEUROLIGIN 1 spoluurčuje lokalizaci excitačních receptorů (na glutamínerních nebo aspartátérních), zatím co NEUROLIGIN 2 ovlivňuje alokaci inhibičních, tedy GABA závislých receptorů.

NEUROLIGIN 1 a NEUROLIGIN 2 se liší ve svých vazbách – a to podstatným způsobem. Realizují totiž další diferenciální „úkon“ tj. interakci s cytoplasmatickým proteinem a to buď PDS-95 nebo s tzv. GEPHYRINem. Oba dva tyto proteiny kotví receptory či kanály na postsynaptické membráně a tvoří jakési „naváděcí“ lešení nebo naváděcí cestu pro excitační (glutaminové) či inhibiční (GABA) neurotransmitery. Zároveň – a to je významné – vzájemný poměr mezi NEUROLIGINem a NEUREXINem stejně jako mezi PDS-95 a GEPHYRINem určují totiž finálně vzájemný poměr excitačních a inhibičních receptorů jednotlivých synapsí. Navíc NEUREXIN i NEUROLIGIN jsou současně pro sebe navzájem tanskripčními faktory (!), tj. jeden aktivuje genovou expresi toho druhého a naopak. Tím se docílí numerické rovnováhy, což je pro funkčnost synapsí celého systému jedna z klíčových podmínek. Blokáda NEUREXINu atd. představuje okamžitou redukci jak excitačních tak inhibičních synapsí (s následným rizikem mentálních retardací, či dalších onemocnění – např. autismu).

Finální maturační proces uzavírající vlastní diferenciaci synapsí je vázán na vlastní děj předávání informace z oblasti preynaptické do oblasti postsynaptické. V běžném písemnictví je to označováno jako děj, při kterém se neurotransmitter uvolňuje z presynaptického váčku do intersynaptického prostoru, následně se váže na příslušné postsynapticky alokované receptory. I tento – zdánlivě jednoduchý děj – ale představuje poměrně složitou, rovněž vývojově náročnou, proceduru. Pro určitou přehlednost jej musíme rozdělit do několika kroků. 1) V presy-

naptické oblasti oblasti musí dozrát dráha, (tzv. A-Z protein) která navádí vlastní vesikul na příslušné aktivní místo (zónu). V určené oblasti je vesikul zachycen dalším specifickým proteinem (2) tzv. SYNTAXINem. Jedná se o protein, který příslušný vesikul „ukotví“, když ještě před vlastním ukotvením musí k vesikulu být připojena proteinová molekula (3) SNARE (Soluble-N-ethyl-maleimid-sensitive-factor-Atachment-protein-Receptor), která vesikul přímo na molekulu Syntaxinu navede. Pro zajímavost uvádíme, že samotný vesikul má ve své membráně velké množství cholesterolu. Ten totiž stabilizuje jeho velkou zakřivenost. Následuje (4) vlastní otevření jak membrány, tak vesikulu. Pro tento proces musí být dodána energie. (5) Zvláštní protein, fibrilární protein, pak uzavře otvor(fission) ve vyprázdněném vesikulu, a tento vesikul může být znovu (6) recyklován.

Jak je patrné z tohoto zkráceného popisu, je i tento konečný akt maturace synapse náročný. Musí být generovány specifické proteiny, musí být v adekvátním stavu vlastní presynaptická membrána, musí být správně v daných aktivních zónách řádně alokovány příslušné receptory. Ani toto stručné vylíčení synaptogeneze a pak vývojově podmíněných podmínek vlastní transmise signálu není a nemůže být konečné. Vlastní synaptogeneze není jen otázkou genového programu, ale současně také otázkou stimulačního vlivu zevního prostředí... čili epigenetických vlivů. Ty jsou koncentrovány do oblasti mateřské péče. Adekvátní a pestré stimulační pole (mohli bychom říci fyziologické) je jedním z faktorů, který synaptogenezi urychluje a správně lokalizuje. Mohli bychom říci, že optimalizuje synaptogenezi dané modalit v daném prostoru. Stimulace jednotlivých recepčních zon (tj. smyslů) znamená fyziologické zatížení příslušných drah a vznik fyziologického tlaku na vlastní synaptogenezi. Víme, že i v pozdějším věku lze příslušnou adekvátní stimulací zvýšit počet synapsí na dané dráze či v dané oblasti (existují experimentální údaje, uvádějící hodnotu zvýšení počtu synapsí o 20–25%). To je velmi účinný nástroj (plasticita) v terapii. Absence příslušných stimulů se signifikantně projeví na kapacitě a kvalitě přenosu daných informačních prvků.

V závěru vidíme, že finálně dochází k souběhu genetických a epigenetických faktorů, generujících zdravý – fyziologický – vývoj jedince. Je nutno navíc zdůraznit, že exprese genomu v příslušných časových sledech je postnatálně (o prenatálních poměrech toho víme méně) vlastně podmíněna epigenetickými podmínkami. Mateřské mléko, vedle stavebních a energetických substrátů, je zdrojem i velkého kvanta informačních molekul. To se významně, tj. aktivně, podílí na vlastním maturačním procesu (tj. na zmíněných diferenciálních dějích) (10) (11). Nelze tedy jinak uzavřít, než že vlastní úspěch maturačního procesu je závislý (u savců a tedy i u člověka) na podmínkách, které budou vytvořeny pro optimální expresi vlastního genového programu. Jinak řečeno: epigenom, jehož evokující podstatou je v tomto případě mateřské chování, tvoří nutnou podmínku (asi nejdůležitější mezi několika dalšími) pro realizaci vlastního genomu. Jedná se – souhrně řečeno – o moudře synchronizovaný program. A to by měli vědět a ctít nejen rodiče, ale i společnost a s pokorou tuto skutečnost respektovat. Nejedná se o nic zásadnějšího, než o axiom o zachování rodu.

PS. Protože se jedná o moji poslední přednášku (celkem 28.) na Neonatologických dnech (tj. z 32 ročníků jsem přednášel 27x), tak dovoluji pár slov na rozloučenou.

Když jsem byl před mnoha léty osloven Vaším prvním prezidentem (byl to V. Melichar), abych se jako teoretik účastnil Neonatologických Dnů, tak by to mohlo vypadat, jako jakási jednosměrná ulice... není to pravda. Já jsem sice přednášel, ale také naslouchal a poučoval se. Musím Vám říci, že těch publikací, které vznikly právě v důsledku iniciace – jiskry –, kterou jsem zde zachytil, je mnoho. Jen namátkou: Vliv rozdílného pH na oxidace v CNS různých starých organismů. Vliv různé velké absence ATP na totéž atd, včetně série prací o hypotermii a kyslíkových radikálech atd. Takže bych rád vyjádřil Vám a Vaší společnosti můj hluboký dík a vděčnost. Byla to pro mne plodná léta a radostná setkání.

V druhém bodu bych rád vysvětlil, proč v posledních 6–7 ročnících jsem měl vždy sdělení, která se zabývala molekulárními ději či mole-

kulární interpretací daných problémů. Začalo to na XXVI. Neonatologických dnech v Olomouci....bylo to neprve o plasticitě (2 přednášky), pak o epigenomu (rovněž dvě) a konečně o diferenciačních procesech (v CNS) a jejich možné vulnerabilitě (sumárně další 3 přednášky). Všechna tato témata spolu hluboce hluboce souvisí a podle mého názoru představují uhlavní kámen neonatologické budoucnosti. Jsem totiž hluboce přesvědčen o tom, že za několik málo let na „Dnech“ budete slyšet polovinu přednášek, které se budou zabývat molekulárními interpretacemi daného problému. To je totiž budoucnost a současně – právě proto – logika (nebo naopak – logika a proto budoucnost). Od popisu fenoménu ku kauzalitě, od kauzality k její podstatě. Navíc, jak jsem jednou napsal kolegovi Kantorovi, pokládám Neonatologii jako jedinou tvůrčí oblast vlastní medicíny. Svým zásahem totiž můžete ovlivnit celý následný život (a to myslím život v nuancích jako je intelektuální kapacita, percepce, kognice, paměť, emocionalita, rezistence či citlivost a náchyllosti či preference). Genom totiž není všemocný, je (chudák) závislý, na podmínkách, které mu umožní se exprimovat.

Konečně: když před třemi léty, jsem sestupoval v Karolínu z parlatoria, kde jsem Vám děkoval za udělení zlaté medaile JEP, tak ještě na schůdkách jsem si uvědomil, že jsem „cosi“ zapomněl. Já jsem Vám tehdy přál, aby Vás „desiderium prosperitiae veri numque relinquit“. To „NĚCO“ je ale stejně důležité. Touha po hledání pravdy, totiž musí být současně doprovázena pokorou. A tedy: „Opus Vostrum perpetuo modestia traduceatur!“ Vaše dílo nechť je vždy doprovázeno (vedeno) pokorou. Kdo totiž chce nahlížet do mikrokosmu, tak bez pokory uvidí málo, nebo pokřiveně, nebo vůbec nic.

Váš JM.

LITERATURA

1. Mourek J.: Vulnerabilita diferenciačních procesů v maturujícím CNS. (molekulární interpretace). Neonatol. Listy 2016: 22(1): 24–26.
2. Mourek J.: Diferenciační procesy v CNS II. Migrace neuronů možná vulnerabilita tohoto procesu. Neonatol. Listy 2016: 22(2): 8–9.
3. Mourek J. A kolektiv: Mastné kyseliny OMEGA-3 (Zdraví a vývoj). 1th.Ed. Triton, Praha-Kroměříž, 2007.
4. Mourek J. A kolektiv. Mastné kyseliny OMGA-3 (Zdraví a vývoj). 2.th. rozšířené vydání, Ed. Triton, Praha-Kroměříž, 2009.
5. Mourek J., Dohnalová A.: Relationship between birth weight of newborns and unsaturated fatty acids (n-3) proportion in their blood serum. Physiol. Res., 1996: 45(2): 165–168.
6. Mourek J.: Oxidative metabolism of nervous tissue during ontogeny in the rat. In: Developmental Neurobiology. Ed.: W. A. Himwich, Publ. Charles C. Thomas, Springfield, USA 1970. S. 370–390.
7. Mourek J., Průžková V., Svobodová Z., Kraml J.: Enzymatic activities in mitochondria isolated from the rat brain during development. Dev. Psychobiol., 1975: 8(5): 447–452.
8. Dobešová Z., Mourek J.: Development of resistance of the outer membrane of brain and liver mitochondria. Physiol. Bohemoslov., 1986: 35(2): 277–280.
9. Himwich H. E.: Brain metabolism and cerebral disorders. Publ. Williams and Wilkins, Baltimore-USA. 1951.
10. Mourek J.: Perinatální rizika a možnost vzniku následných psychiatrických onemocnění. Neo.Listy: 2001: 7: (2): 150–155.
11. Mourek J.: Možná molekulární interpretace protektivních účinků n-3 mastných kyselin. DMEV: 2005: 8(2): 154–158.

Stručný životopis prof. MUDr. Jindřicha Mourka DrSc., zaměřený především na jeho profesionální dráhu.

Narodil se 28. 5. 1928 v Bohumíně v rodině lékaře MUDr. Jindřicha Mourka – primáře chirurgie a ředitele tamnější nemocnice. Tam navštěvoval až do roku 1938 obecnou školu, pak byla rodina donucena opustit domov, protože toto území – po Mnichovském ultimátu – připadlo fašizujícímu se Beckovskému Polsku. Jeho otec ale záhy získal chirurgický primariát v Kroměříži, kam se celá rodina přestěhovala začátkem roku 1939. Tam JM prožil celou válku, maturoval v červnu 1947 a téhož roku na podzim byl přijat na lékařskou fakultu v Praze. Tu úspěšně absolvoval a promoval v prosinci 1952. Během svého studia fiškusoval na chirurgii (prof. Jirásek), pak na neurologii (prof. Henner) a konečně na ústavu klinických laboratoří (prof. Homolka). Nastoupil jako odborný asistent 1. 3. 1953 na fyziologický ústav (prof. Karásek) 1. lékařské fakulty UK – Praha 2, Albertov 5. Tam v r. 1958 obhájil kandidátskou práci (CSc.) na téma „Hypoxie a novorození savci“, v r. 1961 začal přednášet vybrané partie a v r. 1962 se habilitoval (Habilitační práce: Vliv krátkodobého hladovění na následný vývoj biochemismů a funkcí CNS).

V těchto a dalších letech se velmi angažoval v organizování mezinárodních NEUROONTOGENETICKÝCH sympozií. To tehdy byla skutečně velká událost, protože díky tomu, že v ČSR tehdy vývojová fyziologie prožívala velký, velmi dobrý – tj. efektivní – boom, se do Prahy sjížděli skutečně všechny dosažitelné špičky v této oblasti.

Práce, které JM na těchto sympoziích prezentoval, a navázání kontaktů mu vyneslo řadu pozvání (Bělehrad, Moskva, Lipsko), ale především pozvání do Paříže (prof. Scherrer) na 4měsíční stáž (1962) a v r. 1964-5 pak na půlroční stáž do USA (Dr. Himwich, Thudichum laboratory – Illinois). Nutno poznamenat, že Dr. Himwich byl v těchto letech „GURU“ všech vývojových fyziologů a biochemiků. Pracovat v jeho laboratoři znamenalo velmi mnoho! V r. 1968 měl JM obhajovat svou doktorskou práci (Vývoj kyslíkového metabolismu v CNS savců), ale pro známé události ze srpna 1968 se obhajoba uskutečnila až v roce 1970. Od září 1968 totiž JM s celou rodinou odlétá do Alžírsko, kde se na jeden rok stává přednostou fyziologického ústavu lékařské fakulty v Oranu. Po návratu se brzy realizuje odložená obhajoba s jednomyslným doporučujícím výsledkem. Nový husákovský režim mu ale odmítne vydat diplom. Důvodem je nesouhlas s okupací republiky ze srpna 1968, vyslovený dokonce před tzv. prověřkovými komisemi toho času. Diplom JM obdrží až v r. 1988, po zásahu rektora. Zkrácená verze diplomové práce vychází v r. 1970 v USA v prestižní monografii „Developmental neurobiology“ (Editor: W. Himwich, Publ. Thomas – Springfield).

Od r. 1970 jsou JM zapovězeny cesty do zahraničí atd. Přednáší ale dále a určitý zlom se dostavuje v r. 1975. Indické Ministerstvo školství a vědy zve JM na několikátý denní turné po indických univerzitách s přednáškami, které jsou pro Indii velmi aktuální, totiž o vlivu nutričního stresu (či malnutrice) na vývoj organismu, CNS zvláště.

JM je nositelem medaile V. Laufberga (za vědu), rektora UK (za nejlepší učební text), je čestným členem Fyziologické společnosti, čestným členem Lékařské společnosti JEP a konečně držitelem zlaté medaile JEP.



Od r. 2003 přednášel nonstop – po dobu 11 let rovněž na Zdravotně sociální fakultě Jihočeské univerzity, a to jak fyziologii, tak patofyziologii a nutriční. Byl několikrát držitelem grantu ministerstva zdravotnictví (vždy hodnocení v kategorii A). Témata, která JM během svého života zpracovával lze šťastně skloubit (hypoxie – nedostatek nutrice – PUFA – omega 3, energetický metabolismus: to vše na raných etapách postnatálního vývoje). Tato témata JM zpracoval ve 4 monografiích, více než 370 odborných publikacích. Je autorem dvou učebních knih (Fyziologie a Nutristika pro Bc. a Mgr.), řady skript a kapitol v učebnicích fyziologie. V červnu 1990 byl jmenován – vůbec mezi prvními – prezidentem Havlem profesorem. Byl několikrát členem vědecké rady 1. lékařské fakulty, atd.

V r. 1953 se oženil s Věrou, roz. Jurenovou. Má 2 dcery, 4 vnoučata (z toho 2 MUDr., jeden v 6. ročníku medicíny a jedna Mgr.) a 5 pravnoučat. V mládí se učil na klavír a varhany (hrál také na lesní roh), zpíval ve sborech (bas). Miluje hudbu, historii, filosofii, rád maloval a má rád psy.

Návrh doporučeného postupu profylaxe a léčby varicely u těhotných a novorozenců

Návrh doporučeného postupu Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.

MUDr. Zuzana Blechová, Ph.D.

Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.

MUDr. Klára Labská

Klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Klinika dětských infekčních nemocí, Fakultní nemocnice Brno

Národní referenční laboratoř pro herpetické viry, Státní zdravotní ústav, Praha

Oponováno a schváleno výbory

- Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii (SEM) ČLS JEP
- České gynekologicko-porodnické společnosti (ČGPS) ČLS JEP
- Sekce perinatologie a fetomaternální medicíny České gynekologicko-porodnické společnosti ČLS JEP
- České neonatologické společnosti (ČNeoS) ČLS JEP

Oponováno výborem

- Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP

Schválení výborem SIL ČLS JEP

- odloženo až po dořešení administrativních a úhradových podmínek pro podání hyperimunního imunoglobulinu

Předloženo odborné veřejnosti

- 8. dubna 2018

OBSAH

1. Úvod

2. Výskyt

3. Infekční proces

3.1. Původce, zdroj a přenos

3.2. Vnímavost

3.3. Inkubační doba

4. Patogeneze

5. Rizika varicely

5.1. Průběh a komplikace varicely u gravidní ženy

5.2. Vrozená (kongenitální) varicela

5.3. Perinatální varicela

6. Diagnostika

6.1. Klinická diagnóza

6.2. Laboratorní diagnostika

6.2.1. Sérologické vyšetření

6.2.2. Metody průkazu virových nukleových kyselin

7. Rozhodnutí o intervenci

7.1. Expozice ženy varicele v graviditě

7.2. Onemocnění varicelou v graviditě

7.3. Expozice novorozence varicele

7.3.1. Kontakt novorozence s varicelou v porodnici

7.3.2. Kontakt novorozence s varicelou doma

8. Léčiva

8.1. Antivirotikum

8.1.1. Acyklovir – obecně

8.1.2. Acyklovir – léčba gravidní ženy

8.1.3. Acyklovir – léčba novorozence

8.1.4. Acyklovir – profylaxe gravidní ženy

8.1.5. Acyklovir – profylaxe novorozence

8.1.6. Valacyklovir

8.2. Hyperimunní imunoglobulin proti VZV

8.2.1. Hyperimunní imunoglobulin – obecně

8.2.2. Hyperimunní imunoglobulin – profylaxe gravidní ženy

8.2.3. Hyperimunní imunoglobulin – profylaxe novorozence

8.3. Aktivní imunizace (vakcinace) proti varicele prekonceptně

Seznam zkratek

Poděkování

Literatura

1. ÚVOD

Již léta postrádá odborná veřejnost jednoduchý návod, jak postupovat v případech kontaktu těhotné s planými neštovicemi a jak omezit riziko nákazy dítěte při onemocnění matky. Předkládaný doporučený postup usiluje o stručnost, jednoduchost a snadnou orientaci pomocí tabulek. Jednotlivé pokyny vycházejí ze zavedené praxe, epidemiologických údajů, nepočetných studií, zahraničních doporučení i vlastních zkušeností autorů. Jádrem doporučeného postupu jsou čtyři tabulky, které řeší dvě klinické situace: první – kontakt těhotné s varicelou – a druhou – onemocnění těhotné varicelou – u dvou objektů intervence: prvního – těhotné ženy – a druhého – novorozence. Z praktických důvodů byl připojen i algoritmus pro případ expozice novorozence varicele v porodnici a po propuštění z porodnice.

2. VÝSKYT

Varicela (plané neštovice, *varicella*) je velmi časté, vysoce nakažlivé exantémové onemocnění. Většinou probíhá lehce, zvláště u dětí, ale svými komplikacemi může být nebezpečné a také ohrožující těhotné ženy a jejich děti. V průběhu života se nakazí většina populace, séroprevalence v populaci ČR dosahuje 90 %. Většina infekcí proběhne v dětství, varicela u starších než 20 let tvoří jen asi 2 % hlášených případů, ale 25 % smrtelných případů. [1, 2] Výskyt u těhotných se uvádí mezi 0,2 až 7 případy na 10 000 gravidních žen. [3, 4] Případy kongenitální a neonatální varicely jsou vzácné.

V České republice každoročně onemocní několik desítek tisíc osob, v roce 2017 bylo hlášeno 39 424 případů [5].

3. INFEKČNÍ PROCES

3.1. Původce, zdroj a přenos

Původce – virus varicely a zosteru (VZV) patří mezi alfa-herpesviry. Vyskytuje se v jediném antigenním typu. Virus se přenáší vzdušnou cestou od nemocného varicelou nebo kontaktem s tekutinou v kožních morfách při varicele i herpes zoster. Kontagiozita je vysoká. Mimoto je v důsledku virémie možný i transplacentární přenos. Nakažlivost začíná už 24–48 hodin před erupcí a obvykle trvá do 6.–7. dne výsevu. Plod se může nakazit asi již tři dny před výsevem. Při varicele se virus vylučuje do mateřského mléka, infekčnost je v tomto případě sporná. Herpes zoster je podstatně méně nakažlivý než varicela a vrozenou infekci plodu nezpůsobuje.

3.2. Vnímavost

Prodělaná varicela zanechává relativně spolehlivou imunitu, specifické protilátky chrání celoživotně před novou infekcí. Riziko reinfekce je extrémně nízké. Po expozici těhotné ženy nemocnému s varicelou, popř. pásovým oparem se hodnotí vnímavost ženy. Těhotná se považuje za spolehlivě odolnou k infekci

- při věrohodném anamnestickém údaji o prodělané varicelě,
- po očkování proti varicelě a/nebo
- při laboratorním průkazu protektivních protilátek proti VZV.

3.3. Inkubační doba

Za základní rozmezí inkubační doby se považuje 10–21 dní, u transplacentárního přenosu bývá kratší. Nakažlivost začíná už 24–48 hodin před prvními projevy. Plod se může nakazit transplacentárně již asi tři dny před výsevem.

4. PATOGENEZE

Při infekci se primárně infikuje epitel nosohltanu, zde dojde k prvnímu pomnožení a první virémii (asi 4–6 dní po infekci). Klíčovou roli hraje T lymfocyty Waldeyerova mizního okruhu, které zajistí migraci viru do dalších tkání retikuloendotelového systému a kůže, zde se virus znova pomnožuje a vzniká druhá virémie (asi 10–14 dní po expozici). Efekt imunoglobulinu spočívá v neutralizaci povrchových struktur viru a zamezení jeho vstupu do buněk. Proto je profylakticky účinný pouze v období před první virémií. Acyklovir zastavuje replikaci DNA v infikovaných buňkách, a proto účinkuje při množení viru (období asi 24 hodin před první virémií a později).

5. RIZIKA VARICELY

Varicela v těhotenství přináší rizika

- pro těhotnou (maternální riziko): těžký a komplikovaný průběh varicely u ženy,
- pro plod (fetální riziko): vrozená (kongenitální) varicela a
- pro novorozence (perinatální riziko): perinatální varicela, resp. varicela novorozence.

5.1. Průběh a komplikace varicely u gravidní ženy

Výskyt komplikací narůstá se stupněm těhotenství (vlivem relativní imunosuprese). Zahrnují pneumonii, encefalitu (speciálně s postižením mozečku), impetiginizaci a další sekundární bakteriální infekce kůže a podkoží, trombocytopenii a vzácně glomerulonefritidu, myokarditidu, oční postižení nebo nedostatečnost nadledvin. Komplikace jsou u dospělých (obecně) častější. Obávanou komplikací u gravidních žen je **primární varicelová pneumonie**, která se vyskytuje u 5–10 % gravidních s varicelou. Významný podíl těchto pneumonií vyžaduje intenzivní péči a ventilační podporu. Nezřídka má za následek vývoj do fibrózy plic a může končit letálně na základě respiračního selhání. Rizikové faktory pro vznik pneumonie jsou

- 3. trimestr gravidity
- kouření
- obezita
- hustý výsev eflorescencí (>100). [6]

U žen s varicelou v prvních 20 týdnech gestace dochází častěji k potratu či následnému předčasnému porodu (14 %), s čímž koresponduje i vyšší výskyt vrozených vývojových vad. [7]

5.2. Vrozená (kongenitální) varicela

Vrozená čili kongenitální varicela byla popsána jako syndrom vrozené varicely (*congenital varicella syndrome*, CVS) Laforetem a Lynchem v roce 1947. [8] Objevuje se typicky mezi 13. a 20. týdnem gestace: riziko vzniku v tomto období je 0,9–1,4 %, vznik onemocnění v prvním trimestru je 0,4–0,6 % a ve třetím trimestru je raritní. [9, 10] Herpes zoster v těhotenství nepředstavuje riziko pro vznik kongenitální infekce bez ohledu na stupeň gravidity.

Klinický obraz zahrnuje

- kožní léze s následnou tvorbou jizev, zvláště v dermatomální distribuci,
- muskuloskeletální abnormality (hypoplazii a deformity končetin),
- léze nervového systému (mikrocefalii, hydrocefalus, Hornerův syndrom, mentální retardaci, křeče, parézy apod.) [11],
- poškození oka a poruchy zraku (atrofii zrakového nervu, kataraktu, chorioretinitidu, mikroftalmus, nystagmus),
- vrozené vady gastrointestinálního a urogenitálního traktu (stenózy až atrezie střeva) [12],
- hypotrofii, hydrops fetus apod. [13]

Diagnóza vrozené varicely se opírá o

- diagnózu varicely matky (obvykle dle klinického obrazu, popř. průkazem viru z vezikuly),
- sonograficky zjištěné abnormality plodu,
- klinické projevy u novorozence (viz výše),
- průkaz DNA VZV z pupečnickové krve metodou PCR a
- průkaz protilátek proti VZV: IgM ve fetální krvi, IgG perzistující v krvi kojence. [14, 15]

Biopsie choriových klků není běžně indikována. Infekce je prokazatelná 17.–21. týden gestace vyšetřením PCR DNA VZV z amniální tekutiny, popř. z fetální krve. Pět týdnů po kontaktu s varicelou se doporučuje detailní sonografické vyšetření plodu (k vyloučení vad končetin, mikrocefalie, retardace intrauterinního růstu), 22.–24. týden gravidity následuje kontrolní sonografické vyšetření. [16, 17]

Prognóza je nepříznivá. Letalita v prvních měsících života je u dětí s kombinovaným postižením asi 30 %. Následné poškození zraku může zmírnit podání ACV novorozenci. [18] U nakažených asymptomatických dětí je mimoto 15% pravděpodobnost vzniku pásového oparu v prvních čtyřech letech života. [19]

5.3. Perinatální varicela

Perinatální varicela (částečně se překrývající s pojmem neonatální varicely) je onemocnění novorozence vzniklé infekcí VZV od matky transplacentárně krátce před porodem nebo ascendentně respiračním traktem krátce po porodu. Klinické projevy varicely u matky v průběhu 5 dní před porodem až 2 dny po porodu ohrožují novorozence nejtěžším onemocněním s nepříznivou prognózou. Pravděpodobnost vzniku varicely novorozence při absenci mateřských protilátek IgG nebo bez profylaxe VZIG se odhaduje na 70 %.

Klinický obraz varicely novorozence zahrnuje

- viscerální postižení,
- encefalitu a/nebo
- vaskulopatii s fulminantním průběhem.

Prognóza je vážná, letalita je v průměru 7 %.

6. DIAGNOSTIKA

Klinická diagnóza varicely je ve většině případů rozhodující. Rozpaky při atypickém průběhu může rozhodnout vyšetření protilátek nebo nukleových kyselin.

6.1. Klinická diagnóza

Diagnóza se obvykle stanoví na základě klinického obrazu a podpoří ji údaj o kontaktu s nemocným. Exantém zahrnuje typicky vyhlížející vezikuly a vysévá se ve vlnách. Eflorescence postupně nezávisle na sobě vyzrávají až v krusty, čímž vyrážka nabývá polymorfního vzhledu. Několik eflorescencí lze nalézt ve vlasaté části hlavy.

6.2. Laboratorní diagnostika

6.2.1. Sérologické vyšetření

Použití sérologických metod je vhodné zejména při kontaktu těhotné s varicelou. Pokud jsou u těhotné v časovém intervalu do 7 dnů od kontaktu přítomné anti-VZV IgG protilátky, s vysokou pravděpodobností již varicelu prodělala v minulosti. Pokud jsou přítomné zároveň anti-VZV IgM protilátky, vyšetření je vhodné rozšířit o test avidity anti-VZV

IgG protilátek. Symptomatická reinfekce je raritní, ale nepředstavuje riziko pro plod a od primoinfekce je odlišitelná přítomností vysokoavidních protilátek v době výsevu. V případě průkazu vysokoavidních protilátek je recentní primoinfekce vysoce nepravděpodobná. Pozor je třeba dávat na faktory zkreslující sérologické vyšetření jako aplikace krevních derivátů, zejména imunoglobulinů (tj. přenesené anti-VZV IgG protilátky bez přítomnosti buněčné imunity), nebo naopak po zákrocích vedoucích k odstranění protilátek jako je plazmaferéza.

Po primoinfekci i po očkování dlouhodobě přetrvávají u pacientů vysokoavidní IgG protilátky. Jejich hladina může kolísat u jedince až k negativitě, stykem s infekcí dochází k "boostování" jejich hladiny. Protektivní hladina není stanovena, organismus je chráněn zejména buněčnou imunitou. Anti-VZV IgM protilátky se objevují při primoinfekci i reaktivaci VZV (herpes zoster). V těhotenství dochází k fyziologickému poklesu buněčné imunity a posílení Th2 odpovědi. To může mít dva důsledky:

1. výsev herpes zoster v těhotenství, který však nepředstavuje riziko pro plod, a
2. tvorbu nespecifických IgM protilátek, které nesouvisí s VZV infekcí a komplikují diagnostiku.

Vyšetření provádí lokální virologické laboratoře nebo Národní referenční laboratoř (NRL) pro herpetické viry ve Státním zdravotním ústavu (SZÚ). Příslušnou laboratoř je nutné telefonicky kontaktovat a domluvit se o časovém rámci vyšetření, aby se případně stačil včas zajistit a podat hyperimunní imunoglobulin.

Kontakt:

Národní referenční laboratoř pro herpetické viry

Státní zdravotní ústav

Šrobárova 48, 100 42 Praha 10

Telefon: (+420-267082247 nebo (+420-267082476

<http://www.szu.cz/narodni-referencni-laborator-pro-herpeticke-viry>

6.2.2. Metody průkazu virových nukleových kyselin

Metody PCR k průkazu DNA VZV mohou posloužit k diagnostice akutní VZV (primo)infekce. Virus je při primoinfekci přítomen v detekovatelném množství v nazofaryngu, krvi a zejména v tekutině vezikul. Při herpes zoster je virová DNA prokazatelná pouze v tekutině vezikul, virémie bývá nedetekovatelná.

7. ROZHODNUTÍ O INTERVENCI

7.1. Expozice ženy varicele v graviditě

K rozhodnutí o zahájení profylaktických opatření musí být vzaty v potaz

1. vyhodnocení významnosti expozice na základě
 - sdílení společné domácnosti,
 - pobytu v jedné místnosti $\geq 15-30$ min.,
 - kontaktu tváří v tvář (face-to-face) a
 - kontaktu ve zdravotnickém zařízení (nozokomiální infekce);
2. včasnost informace o kontaktu, protože
 - čas uplynulý od kontaktu s nakažou musí umožnit rozhodnutí, popř. sérologické vyšetření specifických protilátek, aby se VZIG aplikoval do 72–96 hod. (a v nouzi s nespolehlivým efektem do 10 dnů [20]);
3. posouzení vnímavosti ženy na základě toho, že
 - neprodělala varicelu,
 - nebyla očkována (dvěma dávkami vakcíny) proti varicele, ani
 - nemá protektivní titr protilátek proti VZV (urychleně laboratorně stanovených).

Po kontaktu těhotné ženy s varicelou, vyhodnoceném jako signifikantní expozice vnímavého jedince, jsou poskytnuty léčebné intervence a zavedena izolační opatření podle období gravidity, jak uvádí **tabulka č. 1** pro ženu a **tabulka č. 2** pro novorozence. Základním opatřením je podání hyperimunního imunoglobulinu, který má zabránit vzniku nemoci u ženy, ale i snížit riziko výskytu následné kongenitální varicely. Nemůže být účinně nahrazeno podáním ACV. [20–27]

Po opakované expozici varicele v graviditě se opakovaná aplikace imunoglobulinu nedoporučuje.

Tab. 1: Postup u gravidní ženy po expozici varicele

Období expozice – trimestr gravidity	Nebezpečí	Medikace ženě	Izolační opatření
první	riziko kongenitální varicely (0,4–0,6 %)	hyperimunní VZIG indikován (vhodný) **	při nutnosti hospitalizace (z různých důvodů) do izolace (od 10. do 21., resp. 28. dne po expozici)*
druhý	zvýšené riziko těžkého průběhu u ženy, riziko kongenitální varicely (0,9–1,4 %)	hyperimunní VZIG indikován (velmi žádoucí) **	- " -
třetí	vysoké riziko těžkého průběhu u ženy (pneumonie), ve třech týdnech před porodem neonatální varicela	hyperimunní VZIG indikován (naléhavý), nepřijde-li včas: ACV od 7. (–10.) dne 5× 800 mg p.o. 7–10 dní	porod a umístění po porodu v izolaci (při expozici v posledních 21 dnech)

* po aplikaci Ig, ale i žen s imunosupresí (včetně biologické léčby) nelze vyloučit prodloužení inkubační doby na 28 dní

** při nedostupnosti VZIG lze nouzově nahradit polyvalentním intravenózním imunoglobulinem (IVIG) ve dvojnásobných dávkách

Tab. 2: Postup u novorozence po expozici matky varicele

Období expozice	Nebezpečí	Medikace dítěti	Izolační opatření
>21 dní před porodem	není (riziko vzniku varicely matky pominulo)	žádná	netřeba
6–21 dní před porodem	riziko vzplanutí varicely u matky a tím neonatální varicely	- " -	izolace s matkou (pro případ vzplanutí varicely u matky), dimise z porodnice co nejdříve
5 dní před porodem, během porodu a krátce po porodu	riziko vzplanutí varicely matky po >5 dnech po porodu a varicela novorozence získaná horizontálně	- " -	izolace ani separace netřeba, ale propustit co nejdříve (nejlépe do 48 hodin), případná varicela matky vzplane doma
v pozdějším období po porodu	pravděpodobná současná expozice novorozence	VZIG podle rizika současné expozice novorozence	jako u ostatních pacientů

7.2. Onemocnění varicelou v graviditě

Po objevení se onemocnění varicelou u těhotné ženy se postupuje podle stupně těhotenství a období ve vztahu k termínu porodu podle **tabulky č. 3** u ženy a **tabulky č. 4** u novorozence. Varicela u těhotenství je vždy indikací k léčbě acyklovirem. Novorozenec v riziku perinatální varicely musí dostat VZIG a při projevech varicely ACV. Současná profylaxe VZIG a ACV se nedoporučuje.

7.3. Expozice novorozence varicele

7.3.1. Kontakt novorozence s varicelou v porodnici

Po kontaktu novorozence s varicelou v porodnici se nejprve vyhodnotí významnost expozice. Za signifikantní expozici novorozence se považuje

- styk s osobou s varicelou v otevřeném prostoru trvající ≥ 15 –30 minut,
- těsný kontakt s osobou s varicelou trvající déle než 5 minut,
- blízký kontakt s osobou, u které dojde k výsevu varicely v následujících 48 hodinách, trvající alespoň 1 hodinu.

Dále se postupuje s ohledem na gestační věk a porodní hmotnost novorozence a vnímavost matky k varicele podle **tabulky č. 5**.

Jak vyplývá z tabulky, novorozenci narození před 28. gestačním týdnem a/nebo s hmotností <1000 g mají dostat VZIG neohledně na výsledek sérologie matky. Původně nedonošenému novorozenci je po expozici varicele vhodné podat VZIG ještě v období do předpokládaného termínu porodu, ačkoli pro tento postup není dostatek exaktních argumentů.

Tab. 3: Postup u ženy s varicelou v graviditě a kolem porodu

Začátek varicely ženy	Nebezpečí	Medikace ženě	Izolační a další opatření
první trimestr	riziko kongenitální varicely (0,4–0,6 %)	ACV – spíše ano	izolace, pečlivé UZ sledování vývoje plodu
druhý trimestr	zvýšené riziko těžkého průběhu u ženy, riziko kongenitální varicely (0,9–1,4 %)	ACV	- " -
třetí trimestr	vysoké riziko těžkého průběhu u ženy (pneumonie), neonatální varicela	ACV (naléhavě)	izolace
cca v 5 dnech před termínem porodu, resp. v 36. týdnu gestace	neonatální varicela (s maligním průběhem vzhledem k chybění mateřských protilátek)	ACV, tokolytika (pokud lze očekávat efekt pro oddálení porodu)	izolace rodičky (a pak i novorozence)
během 2 dnů po začátku porodu	neonatální varicela (s maligním průběhem vzhledem k chybění mateřských protilátek)	ACV (pro snížení infekčnosti pro novorozence)	izolace ženy (a novorozence)
>2 dny po porodu	riziko horizontální infekce novorozence	- " -	- " -

Tab. 4: Postup u novorozence při varicele matky

Začátek varicely matky	Nebezpečí	Medikace dítěti	Izolační a další opatření
>14 dní před porodem	riziko vzniku neonatální varicely není	žádná	netřeba
6(-8*)-14 dní před porodem	riziko neonatální varicely (s lehčím průběhem vzhledem k transplacentárnímu přenosu protilátek proti VZV)	žádná, event. časná léčba neonatální varicely acyklovirem	izolace, separace od matky zbytečná, dimise co nejdříve
$\leq(7^*)$ -5 dní před porodem až 2 dny po porodu	riziko neonatální varicely (s těžkým průběhem)	VZIG ano (nutně!), při projevech onemocnění časná léčba neonatální varicely acyklovirem	izolace, individuálně zvážit separaci od matky a podporovat kojení, resp. odstříkávat (kvůli přenosu protilátek proti VZV mateřským mlékem)
>2 dny po porodu	riziko varicely (s lehčím průběhem vzhledem k nákaze pouze přes dýchací cesty)	VZIG spíše ano (cca do 28 dní života), event. chemoprolaxe ACV (od 8. do 21. dne po kontaktu)***, popř. časná léčba ACV po objevení se prvních příznaků	izolace, individuálně zvážit separaci od matky a odstříkávat

* tento časový údaj se zdůvodňuje skutečností, že protilátky nebývají u dítěte detekovatelné ještě ani po 7 dnech od začátku výsevu matky

** pokud nebyla podána profylaxe imunoglobulinem

Tab. 5: Postup u novorozence po kontaktu s varicelou speciálně v porodnici

			Matka		
			prodělaná varicela nebo očkování v anamnéze	neprodělaná varicela nebo chybějící anamnestický údaj	
				VZV IgG pozitivní	VZV IgG negativní
Novorozenec (gestační věk a porodní hmotnost)	>28 t.t.	>1000 g	VZIG novorozenci ne		VZIG novorozenci ano
		<1000 g	VZIG novorozenci ano		
	<=28 t.t.	jakákoli	VZIG novorozenci ano		

* při dobrém klinickém stavu lze přejít na p.o. podání (pokud je ACV dostupný ve formě sirupu)

** p.o. podání ACV je možné (pokud je ACV dostupný ve formě sirupu)

Pokud byl séronegativní ošetřující personál v kontaktu s varicelou, je nutno ho pokládat mezi 8.–21. dnem, popř. po aplikaci VZIG až do 28. dne po kontaktu za rizikový.

7.3.2. Kontakt novorozence s varicelou doma

Krátce po porodu po propuštění z porodnice může dojít k expozici novorozence varicele v domácnosti, zpravidla od sourozenců. Riziko závažného průběhu onemocnění závisí na sérologickém statusu matky, ale je významně nižší než u transplacentární nákazy. Pokud je matka séropozitivní nebo prodělala varicelu v minulosti, je riziko nákazy (vzhledem k přítomnosti mateřských protilátek) zanedbatelné. Pokud byl novorozenci podán VZIG, není potřebné ho dále izolovat od sourozence nemocného varicelou. Novorozenci s varicelou do 14 dnů života mají být léčeni acyklovirem intravenózně. Profylaxe ACV p.o. je možná, ale v současnosti není dostupný ACV ve formě sirupu.

Při postnatální expozici varicely nebo její hrozbě (typicky při varicele staršího sourozence) u původně nedonošeného novorozence je účelné pozdržet dimisi. V opačném případě je před propuštěním domů nutné aplikovat VZIG. Pokud již bylo dítě doma, přijme se k aplikaci VZIG – první den se podá VZIG a druhý den při absenci nežádoucí reakce se propustí.

8. LÉČIVA

Podle indikace je ženě a novorozenci podán hyperimunní imunoglobulin profylakticky a antivirotikum (acyklovir) profylakticky nebo léčebně. Aktivní imunizace (vakcinace) je rezervována pro ženy před těhotenstvím (prekoncepčně).

8.1. Antivirotikum

8.1.1. Acyklovir – obecně

Acyklovir je základní antivirotikum s účinkem proti viru varicely a zosteru.

Mechanismus účinku: Acyklovir inhibuje virovou replikaci během virémie matky, čímž brání transplacentárnímu přenosu VZV. [28]

Nežádoucí účinky: Kolaps, hypotenze, anafylaktické reakce (zvláště u nositele IgA deficitu s protilátkami), tromboembolické stavy, renální insuficience (opatrnost u pacientek s poruchou funkce ledvin). Dodržovat rychlost aplikace.

Rizika pro plod: Bez průkazu teratogenity na zvířatech (kategorie B podle FDA). Studie US Michigan Medicaid 1985–1992: Po systémovém podání acykloviru u 478 gravidních žen v prvním trimestru nebyl nalezen žádný důkaz pro souvislost podání s výskytem hlavních skupin malformací. Nicméně kontrolované údaje v graviditě chybějí, přínos podání by měl převážet riziko. [29]

Dávkování: Uvedeno níže podle indikací a v přehledu v tabulce č. 6.

8.1.2. Acyklovir – léčba gravidní ženy

Acyklovir je obecně indikován u všech gravidních žen s varicelou. Při těžkém průběhu nebo přítomnosti varicelové pneumonie se podává i.v. Dávkování: 5 × 800 mg/den p.o., při těžkém průběhu: 10–15 mg/kg, resp. 500 mg/m² a 8 hod. i.v. do 24–72 hod. od začátku výsevu 5–10 dní. [30] Dávky se redukuje při porušené funkci ledvin (clearance kreatininu [CrCl] 25–50 ml/min/1,73 m²: plná jednotlivá dávka 1 × za 12

hodin, CrCl 10–25 ml/min/1,73 m²: plná jednotlivá dávka 1 × za 24 hodin a CrCl <10 ml/min/1,73 m²: poloviční jednotlivá dávka 1 × za 24 hodin).

8.1.3. Acyklovir – léčba novorozence

Dávkování: 60 mg/kg/den (rozděleno do 3 dílčích dávek) i.v. minimálně 5 dní, při těžkém nebo komplikovaném průběhu až 14 dní.

8.1.4. Acyklovir – profylaxe gravidní ženy

Profylaktické podání je omezeno na situace při pozdní informaci o expozici ve třetím trimestru. Dávkování: 5 × 800 mg p.o. od 7.(10.) dne 7–10 dní, podle jiných pramenů: 2 × 600 mg/d p.o. 10.–21. den po expozici.

8.1.5. Acyklovir – profylaxe novorozence

Dávkování: 40–60 mg/kg/den (rozděleno do 3 dílčích dávek) 8.–21. den po kontaktu.

8.1.6. Valacyklovir

Valacyklovir (3 × 1 g/d p.o.) lze teoreticky použít v indikacích orálního acykloviru i u gravidních, ale tato indikace není podpořena v SPC a není ani uvedena mezi podmínkami úhrady zdravotními pojišťovnami.

8.2. Hyperimunní imunoglobulin proti VZV

8.2.1. Hyperimunní imunoglobulin – obecně

Hyperimunní imunoglobulin proti viru varicely a zosteru (*immunoglobulinum contra virum varicellae et herpes zosteris*, varicella-zoster immune globulin, VZIG) je k dispozici k intravenózní aplikaci jako přípravek **Varitect CP** (fy Biotest Pharma GmbH) lag à 125 IU/5 ml. V zahraničí se používají rovněž hyperimunní imunoglobuliny proti VZV k intramuskulární aplikaci **Varizig** (Cangene bioPharma, Inc.) lag à 125 IU/1,2 ml i.m. nebo **Human Varicella-Zoster Immunoglobulin** (Bio Products Laboratory) lag à 250 mg.

Účinek: Chrání před vzplanutím varicely asi 3 týdny po aplikaci.

Indikace: Postexpoziční profylaxe včetně rizikových novorozenců narozených před 28. týdnem těhotenství nebo s porodní hmotností <1000 g, bez ohledu na anamnézu varicely u matky. Mezi indikacemi v SPC není aplikace u těhotných žen uvedena. [31, 32]

Kontraindikace: Mimo jiné již počínající výsev varicely.

Dávkování: **Intravenózní imunoglobulin** (Varitect CPTM): 0,2 ml⁻¹ ml (5–25 IU)/kg t.hm., podrobnosti uvedeny níže podle indikací (**tabulka č. 7**). **Intramuskulární imunoglobulin** (VarizigTM): ≤2,0 kg t.hm.: 62,5 IU (1/2 lahvičky) i.m., 2,1–10 kg t.hm.: 125 IU (1 lahvička) i.m., >40 kg t.hm.: 625 IU (5 lahviček) i.m. (u dávky >2 lahvičky rozdělit do dvou míst).

8.2.2. Hyperimunní imunoglobulin – profylaxe gravidní ženy

Dávkování: 0,2 ml/kg i.v. ideálně do 72–96 hodin po kontaktu, může být nespolehlivě účinný do 10 dnů, dle expozice a času uplynulého od kontaktu může být dávka výjimečně navýšena až k 1 ml/kg i.v. V nouzi při náhradě VZIG polyvalentním intravenózním imunoglobulinem (IVIG) se podává 0,4 ml/kg i.v. [33] Vzhledem k podmínkám úhrady VZIG zdravotními pojišťovnami je výhodnější ambulantní podání.

8.2.3. Hyperimunní imunoglobulin – profylaxe novorozence

Dávkování: 1 ml/kg i.v. co nejdříve po narození, resp. do 7. dne po postnatální expozici.

Tab. 6: Dávkování acykloviru podle indikací

Acyklovir	gravidní žena	novorozenec
léčebně	5 × 800 mg/den p.o.; při těžkém průběhu: 10–15 mg/kg, resp. 500 mg/m ² a 8 hod. i.v. do 24–72 hod. od začátku výsevu 5–10 dní	60 mg/kg.den (ve 3 dávkách) i.v. podle stavu 5–14 dnů*
profylakticky	5 × 800 mg p.o. od 7.(10.) dne 7–10 dní, jinde: 2 × 600 mg/d p.o. 10.–21. den po expozici	40–60 mg/kg.den (3×/den) i.v. 8.–21. den po kontaktu**

* při dobrém klinickém stavu lze přejít na p.o. podání (pokud je ACV dostupný ve formě sirupu)

** p.o. podání ACV je možné (pokud je ACV dostupný ve formě sirupu)

Tab. 7: Dávkování hyperimunního imunoglobulinu

Hyperimunní imunoglobulin	gravidní žena	novorozenec
profylakticky	0,2(-1) ml/kg i.v. ideálně do 72(-96) hod.*	1 ml/kg i.v. co nejdříve po narození, nejpozději do 7. dne po postnatální expozici

* může být účinný a v nouzi podaný do 10 dnů po expozici [20, 33]

8.2.4. Získání imunoglobulinu z pohotovostní zásoby

VZIG pro novorozence, dítě v prvním roce života s imunodeficitem, event. těhotné je možné zajistit z pohotovostní zásoby z Toxikologického informačního střediska při Klinice pracovního lékařství VFN a 1. LF UK v Praze, které je koordinátorem léčebného programu.

Kontakt:

Toxikologické informační středisko

Na Bojišti 1

Praha 2

120 00

Telefon: (nonstop) (+420-)224919293 nebo (+420-)224915402

Webová stránka: www.tis-cz.cz

Postup: Na stránce www.infekce.cz je Zjednodušená metodika získávání léků z pohotovostní zásoby antiinfektiv ČR.

Další možnosti: VZIG je možno získat i z konsignačního skladu Toxikologického informačního střediska ve FN Olomouc přes Oddělení urgentního příjmu FN Olomouc, tel. (+420-)588442653 nebo z nemocniční lékárny Nemocnice Na Bulovce, Praha 8, tel. (+420-)266082017.

8.3. Aktivní imunizace (vakcinace) proti varicelle prekoncepčně

Aktivní imunizace živou atenuovanou vakcínou se provádí prekoncepčně ženám s negativní anamnézou varicely. Vakcína se využívá pro postexpoziční profylaxi (do 72 hodin) jen mimo graviditu. Po aplikaci imunoglobulinu se k očkování přistupuje nejdříve za 5 měsíců po podání VZIG. [34] Průlomová infekce zejména po první dávce je možná (riziko varicely po expozici 12–20 %), obvykle má mitigovaný průběh. Před plánovanou graviditou by mělo být dokončeno očkování dvěma dávkami nejpozději 1 měsíc, ideálně až 3 měsíce před koncepcí. Neúmyslné podání očkovací látky v graviditě není indikací přerušení těhotenství, pouze zvýšené observace. Postižení plodu při neúmyslném podání v graviditě nebylo popsáno. [35]

SEZNAM ZKRATEK

Zkratka Význam

ACV acyklovir

CVS syndrom vrozené varicely, *congenital varicella syndrome**

Ig imunoglobulin

IVIG intravenózní imunoglobulin**

i.v. intravenózně

p.o. *per os*

SPC souhrn údajů o (léčivém) přípravku, *summary of product characteristics*

UZ ultrazvukový

VZIG hyperimunní imunoglobulin proti viru varicely a zosteru, *varicella-zoster immune globulin*

VZV virus varicely a zosteru, varicella-zoster-virus

VZV DNA deoxyribonukleová kyselina viru varicely a zosteru
* zkratce CVS je účelné vyhybat se vzhledem k tomu, že u gynekologů asociuje souvislost s odběrem čili biopsií choriových klků placenty (*chorionic villus sampling*, CVS)

** obecně se rozumí polyvalentní, nikoli hyperimunní

Poděkování

Děkujeme všem recenzentům za jejich cenné připomínky. Zvláště děkujeme MUDr. Jiřímu Zachovi z Novorozeneckého oddělení s jednotkou intenzivní péče Thomayerovy nemocnice v Praze a prof. MUDr. Petru

Pazdiorovi, CSc. z Ústavu epidemiologie Fakultní nemocnice Plzeň za podněty, které přispěly k vylepšení předkládaného doporučení.

LITERATURA

1. CDC. Varicella-related deaths among adults—United States, 1997. *MMWR*. 1997; 46(19): 409–412. (online)
2. Leung J., Bialek S. R., Marin M. Trends in varicella mortality in the United States: Data from vital statistics and the national surveillance system. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(3): 662–668
3. Stagno S., Whitley R. J. Herpesvirus infections of pregnancy. Part II: Herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. *N Engl J Med*. 1985;313:1327–1330.
4. Gershon AA, Raker R, Steinberg S, Topf-Olstein B, Drusin LM. Antibody to Varicella-Zoster virus in parturient women and their offspring during the first year of life. *Pediatrics*. 1976; 58: 692–696.
5. Infekce v ČR – EPIDAT (online). (citováno 28. 3. 2018). Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/kumulativni-nemocnost-vybranych-hlasenych-infekci-v-ceske-republice>.
6. Harger J. H., Ernest J. M., Thurnau G. R., et al. Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. *J Infect Dis*. 2002; 185: 422–427. (online)
7. Pastuszak A. L., Levy M., Schick B., et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med*. 1994; 330: 901–905. (online)
8. Laforet E. G., Lynch C. L. Jr. Multiple congenital defects following maternal varicella; report of a case. *N Engl J Med*. 1947; 236: 534–537.
9. Enders G., Miller E., Cradock-Watson J., Bolley I., Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*. 1994; 343(8912): 1548–1551. (abstrakt)
10. Koren G. Congenital varicella syndrome in the third trimester. *Lancet*. 2005; 366: 1591–1592.
11. Mazzella M., Arioni C., Bellini C., Allegri A. E., Savioli C., Serra G. Severe hydrocephalus associated with congenital varicella syndrome. *CMAJ*. 2003; 168: 561–563. (online)
12. Degani S. Sonographic findings in fetal viral infections: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2006; 61: 329–36.
13. Siegel M. Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps, and hepatitis. Results of a cohort study. *JAMA*. 1973; 226(13): 1521–1524.
14. Alkalay A. L., Pomerance J. J., Rimoin D. L. Fetal varicella syndrome. *J Pediatr*. 1987; 111: 320–323.
15. Cuthbertson G., Weiner C. P., Giller R. H., Grose C. Prenatal diagnosis of second-trimester congenital varicella syndrome by virus-specific immunoglobulin M. *J Pediatr*. 1987; 111: 592–595.
16. Isada N. B., Paar D. P., Johnson M. P., et al. In utero diagnosis of congenital varicella zoster virus infection by chorionic villus sampling and polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165: 1727–1730.
17. Mouly F., Mirlesse V., Méritet J. F., et al. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 894–898.
18. Faye B. M. Varicella-zoster infections. In: Gomella T. L., Cunningham M. D., Eyal F. G. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs. 7th ed., Lange, 2013: 934–938.

19. Siegel M, Fuerst HT, Peress NS. Comparative fetal mortality in maternal virus diseases. A prospective study on rubella, measles, mumps, chicken pox and hepatitis. *N Engl J Med.* 1966; 274: 768–771.
20. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61(12): 212. (online)
21. Cohen A., Moschopoulos P., Stiehm R. E., Koren G. Congenital varicella syndrome: the evidence for secondary prevention with varicella-zoster immune globulin. *CMAJ.* 2011; 183: 204–208. (online)
22. Prober C. G., Gershon A. A., Grose C., et al. Consensus: varicella-zoster infections in pregnancy and the perinatal period. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9: 865–869.
23. Chickenpox in Pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 13. Published 21, January 2015. (online)
24. Amirthalingam G., Brown K., Craig L., Ramsay M. Guidance for issuing varicella-zoster immunoglobulin (VZIG). Public Health England. (online .pdf)
25. Kempf W., Meylan P., Gerber S., et al. Schweizer Empfehlungen für das Management der Varicella-Zoster-Virus-Infektion. *Swiss Med Forum.* 2007; 7(44): 895–905. (online)
26. Shrim A., Koren G., Yudin M. H., Farine D. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012; 34(3): 287–292. (abstrakt)
27. Wurzel C. L., Rubin L. G., Khilov L. B. Varicella zoster immunoglobulin after postnatal exposure to varicella: survey of experts. *Pediatr Infect Dis.* 1985; 4: 503–507.
28. Henderson G. I., Hu Z. Q., Johnson R. F., Perez A. B., Yang Y., Schenker S. Acyclovir transport by the human placenta. *J Lab Clin Med.* 1992; 120: 885–892.
29. Acyclovir Pregnancy and Breastfeeding Warnings. In: Medicine use during Pregnancy or Breastfeeding (online) [cit. November 24, 2017]. Available from: <https://www.drugs.com/pregnancy/acyclovir.html>
30. Wallace M. R., Bowler W. A., Murray N. B., Brodine S. K., Oldfield EC 3rd. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 358–363. (abstrakt)
31. SPC Varitect (online) [cit. November 24, 2017]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/>.
32. Gold W. L., Boulton J. F., Goldman C., et al. Management of varicella exposures in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 954–955.
33. Updated recommendations for use of VariZIG – United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62(28): 574–576. (online)
34. Kimberlin D. W., Brady M. T., Jackson M. A., Long S. S. (eds.). Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed. American Academy of Pediatrics, 2015.
35. Shields K. E., Galil K., Seward J., Sharrar R. G., Cordero J. F., Slater E. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 14–19.

Poznámka k Návrhu doporučeného postupu profylaxe a léčby varicely u těhotných a novorozenců: Proč zůstal doporučený postup návrhem?

Rozsypal H.

Ačkoli doporučený postup (DP) profylaxe a léčby varicely u těhotných a novorozenců považujeme za dokončený, zůstává představen jen jako návrh. Jeho finální podoba byla diskutována se specialisty čtyř lékařských oborů, až byly postupně dořešeny odborné aspekty. Pro většinu tvrzení byla nalezena opora v epidemiologických údajích, výsledcích studií i závěrech zahraničních doporučení. Některá doporučení vyplynula z logiky nebo vychází ze zkušeností autorů. U nejasností a kontroverzních výsledků byl zvolen většinový konsenzus. S odborným obsahem souhlasily výbory všech čtyř oslovených odborných společností.

Před konečným schválením DP však vyplynuly jisté administrativní a ekonomické problémy týkající se podání hyperimunního imunoglobulinu (Varitectu) gravidním ženám. Naplnění pokynů uvedených v DP naráží na tyto překážky

- chybění explicitní indikace pro gravidní ženy v SPC Varitectu,
- vysoká cena Varitectu bez stanovené úhrady zdravotními pojišťovnami a

- doprava léku do mimopražských pracovišť z Toxikologického informačního střediska (TIS) VFN, lékárny Nemocnice Na Bulovce, resp. konsignačního skladu TIS v Olomouci.

DP z těchto důvodů nebyl definitivně schválen. Byly vytýčeny určité kroky k vytvoření podmínek pro bezvýhradné použití doporučeného postupu, zejména podnět k revizi SPC Varitectu (doplnění indikace pro gravidní ženy) a jednání za účelem stanovení úhrady Varitectu zdravotními pojišťovnami. Při současných podmínkách hrazení péče může být kúra u jedné gravidní ženy pro menší infekční oddělení vzhledem k výši nákladů nerealizovatelná. Distribuce Varitectu do mimopražských pracovišť se patrně vyřešila a jakékoli pracoviště v ČR má možnost získat Varitect nejpozději do 24 hodin.

Do vyjasnění situace s úhradou lze návrh DP používat pro odborná rozhodnutí, ale konkrétní opatření lze uplatňovat podle možností jednotlivých zdravotnických zařízení. Mimoto omezení se přímo netýkají profylaktických opatření u novorozenců, kde lze DP užívat bez výhrad.

Zápis z jednání výboru ČNeoS ČLS JEP dne 27. září 2017

Zúčastnili se:

Členové výboru: Dort, Čihař, Macko, Černý, Hanzl, Janota, Malý, Mydlilová, Poláčková, Straňák

Omluven: Kantor, Plavka

Členové revizní komise: Buriánová

Zástupci regionů: Borek, Biolek

Hosté: 0

Místo: zasedací místnost České lékařské společnosti JEP, Praha 2

Zapsal: Hanzl

Schválil: Dort

Program

1. Uvítání, doplnění a schválení programu

2. Procedurální záležitosti (řízení diskuse, hlasování)

Z procedurálního pohledu řídí každé jednání předseda výboru v souladu s předem dohodnutým programem, případně jím určený zástupce.

Hlasují pouze členové výboru. V zápisech budou uváděny počty hlasů pro, proti a těch kteří se zdrželi hlasování.

Program jednání obdrží členové výboru předem. Případné své návrhy na doplnění programu mohou posílat předsedovi emailem nebo předat před začátkem jednání písemně.

Předsedající uděluje slovo ostatním přítomným.

3. Jednání s VZP (úhrada laktačního poradenství, úhrada novorozeneckého screeningu, ošetření dítěte s perinatální zátěží v ambulanci následné péče, terapeutická hypotermie...) (Čihař) Výborem jednoznačně schválený návrh úhrady výše uvedených výkonů (Hlasování pro 10 z 10 přítomných členů) lze realizovat až od roku 2019. V jednáních o úhradách s následnou přípravou kalkulačních listů budou výbor zastupovat Čihař, Macko a Liška- jehož nominace byla též jednoznačně schválena

4. Nadační fond Děti na dlani (Dort)

Na základě předchozího jednání výboru Dort informoval Ing. Fibingera (předseda představenstva Fondu) o rozhodnutí výboru neprodukovat spolupráci s Fondem. Následkem toho činnost Fondu bude ukončena v roce 2018. Za zbylé prostředky bude zakoupeno resuscitační lůžko pro vybrané neonatologické pracoviště.

5. Zkušební komise pro atestace, Akreditační komise (Čihař)

Uvedená problematika není stále ze strany MZ a ostatních subjektů uzavřena. V jednáních zastupují ČNeoS Dort a Čihař

6. Vzdělávací program v neonatologii (Dort, Čihař)

Návrh novely vyhlášky – neonatologie 1,5 roku.

Výbor vzal tuto informaci svého předsedy na vědomí. V souvislosti se vzdělávacími programy v pediatrii a neonatologii je situace zatím nepřehledná. Zvláště pokud se týká pediatrie se zatím nedospělo ke shodě na finální podobě programu z hlediska navazujícího oboru neonatologie. Výboru ČNeoS nemá t.č. důvod revidovat již dříve deklarované stanovisko

3 měs. před kmenem, 12 měs. po kmeni)

7. Zpráva o imunoprofylaxi Synagisem v uplynulé sezoně (Čihař)

Čihař seznámil přítomné se souhrnnou zprávou o průběhu profylaxe RSV. Uzavřeno, že z pohledu indikací, samotné realizace profylaxe a ani ze strany hrazení péče se v uplynulé sezoně nevyskytly žádné závažnější problémy. Indikační kritéria pro příští sezonu zůstávají beze změny.

8. Počet porodů doma lze získat cestou matrik. Pilotní sběr v ZČ proběhl úspěšně (Dort)

Na základě informací z některých regionů se pro získání validních počtů plánovaných porodů doma osvědčuje metodika spolupráce s matrikami. Pro odlišení plánovaných a neplánovaných porodů doma případně srovnání počtů rodiček přijatých do zdravotnického zařízení těsně po porodu. Tento postup lze doporučit i ostatním regionům. Za vedení neonatologické společnosti tuto problematiku sledují Čihař a Buriánová

9. Definice co je kojení, co je výživa výhradně MM a ostatní způsoby výživy. Článek do Neo listu jako zásadní informaci v tomto ohledu vycházet z WHO doporučení (Mydlilová).

Výbor pověřuje Mydlilovou vytvořením těchto materiálů a koordinací dalších aktivit, jejichž cílem je mimo jiné zvýšit angažovanost nezdravotnické veřejnosti a zapojit do podpory přirozené výživy, pokud možno, i orgány státní zprávy v jejichž kompetenci je jakákoliv péče o zdraví populace.

10. Stížnost Nutricie proti srovnávání přípravku umělé výživy s MM. Reakce ČNeoS ?

Výbor odborné společnosti nepovažuje za přínosné zabývat se touto stížností, která je součástí konkurenčního boje firem.

11. Koordinace neonatologické péče v oblasti Prahy (primáři)

Konstatováno, že tento bod není v kompetenci výboru odborné společnosti, ale záležitostí jednání v dotčeném regionu. S výsledky těchto jednání informativně seznámí výbor na některém z dalších zasedání Čihař

12. Babybox v Plzni a vražda novorozence (Dort)

Výbor byl seznámen se dvěma tragickými případy těžkého zranění dvou novorozenců po domácím porodu s následkem smrti v Plzni. V jednom případě byl těžce zraněný novorozenec odhozen do BB. BB se tak stal součástí týrání dítěte, jako již ve více případech dříve. Je-li dítě ponižováno na úroveň věci, a jako věc jej beztrápně odhodit do krabice, může to některé lidi svést tomu, aby jej podobně lehce zabili. Bude nutné zvyšovat povědomí veřejnosti o bezpečných alternativách porodu v nevyhovujících podmínkách a následném odhození dítěte do krabice.

12. Podpora Nedoklubka – akce Socks for Life, zapojení PC.

World Prematurity Day – Žofín, 10. 11. 2017, galavečer – účast neonatologů z PC!

Přítomní zástupci neonatologických pracovišť deklarovali konkrétní spolupráci s Nedoklubkem ve zmíněných oblastech. Navzdory těsné návaznosti na neonatologické dny zástupci většiny center počítají s účastí na slavnostním večeru na Žofíně, který všichni chápeme i jako poděkování rodičovské a nezdravotnické veřejnosti za naši péči. Výbor navrhuje udělení Purpurového srdce za ČNeoS MUDr. A. Mydlilové.

13. Doporučené postupy – revize/prodloužení platnosti (Hanzl):
Hypotermie – Poláčková, Péče o novorozence po porodní asfyxii – Straňák, Byla zahájena diskuse nad návrhem revizí doporučeného postupu „terapeutická hypotermie“, předloženým Poláčkovou. Na základě této diskuse bylo doporučeno autorce návrhu zpracování některých připomínek do finální verze. K doporučení se tak vrátíme na příštím zasedání výboru. Pro celou šíři problematiky doporučených postupů bude vyčleněna část programu výjezdního zasedání výboru v lednu 1918 v Bořeticích. K návrhu vytvoření vlastního doporučeného postupu týkajícího se enterální výživy u nedonošených se členové výboru spíše kloní k názoru, že bude lépe jít cestou tzv. sdílených doporučení (postupů vypracovaných zahraničními autory či institucemi, nejlépe aplikovatelnými na naše současné podmínky). Pokud se týká revize doporučení „péče o novorozence po porodní asfyxii“ Z diskuse vyplynulo že bude vhodné toto doporučení revidovat samostatně, tedy odděleně pro doporučení pro hypotermii
14. Vyplňování Zdravotního a očkovacího průkazu – diskuse (Dort):
Všichni z přítomných potvrdili vydávání podrobných propouštěcích zpráv při popouštění fyziologických novorozenců.
Závěr diskuse: Neexistuje legislativní nástroj (ani odborné doporučení ve Věstníku MZ), který by neonatologickým pracovištím ukládal povinnost vyplňovat Zdravotní průkaz dítěte. Navíc podrobné informace o novorozenci jsou předávány registrujícímu PLDD cestou propouštěcí zprávy. Takže vyplňování tohoto dokumentu je pouze na dobrovolnosti jednotlivých pracovišť. V případě aktivní imunizace novorozence ji samozřejmě zaznamenáváme do očkovacího průkazu novorozence.
Novela zdravotního průkazu primárně není záležitostí našeho oboru. Z diskuse vyplynulo, že z naší strany ji nebudeme iniciovat. Postup při předčasném propuštění fyziologických novorozenců do domácí péče před doporučenou dobou, tj. 72 hodin věku, upravuje Věstník MZ 8/2013, jeho stávající znění považujeme za dostatečný nástroj pro řešení předčasného propouštění.
15. Zpráva ČLS o hospodaření ČNeoS (Dort)
viz příloha zápisu č.1
16. Neo Dny v Českých Budějovicích (Hanzl)
Finální program obou konferencí bude odeslán nejpozději do 20. 10. 2017.
Presymposium 8. 11. 2017 s bude konat výhradně v DK Metropol, nikoliv v Kláštěrech Č. Krumlov (důvod je časový, některé firmy

si samostatně rezervovaly různé akce v Č. Budějovicích pro jimi pozvané lékaře a sestry a organizační výbor o těchto aktivitách nebyl včas informován.) Aby nedošlo ke kolizi společenských programů, bude návštěva klášterů realizována formou komentovaných prohlídek v těsné návaznosti na odborný program presymposia. Doprava do Č. Krumlova autobusy. Jinak probíhá příprava odborných akcí bez komplikací

Schůzka vědeckého výboru po jednání výboru:

Presymposium 4 pozvaní přednášející ze zahraničí, do programu Neonatologických dnů zařazeno 24 přednášek, 16 posterů (z toho 2 z ošetrovateľské konference), a v ošetrovateľské konferenci celkem 27 přednášek

Přednáška prof. Mourka zařazena na úvod společenského večera 9. 11. 2017 v Hotelu Clarion. Pan profesor touto formou hodlá zakončit svou aktivní a dlouholetou přednáškovou činnost.

17. Info o odborných akcích:

- 12. Česko- Slovenský kongres dětské anestézie, intenzivní péče a urgentní medicíny. Praha, 10.–11. 11. 2017
- Konference u příležitosti Světového týdne kojení. Praha, 20. 9. 2017
- Dny dětské endokrinologie, Písek 23.–24. 2. 2018, Pracovní skupina dětské endokrinologie ČPS. Předběžně pátek 23. 2. od 13 hod. témata z fetální a neonatální endokrinologie.

18. Různé:

Na návrh Straňáka ohledně sjednocení stanoviska k vykazování dávek Synagisu, který vychází z SPC preparátu, zaujímá výbor toto stanovisko:

Injekční lahvička Synagisu slouží k jednorázovému použití. Všechny nepoužité přípravky musí být zlikvidovány. Výbor ČNeoS doporučuje, a na tomto stanovisku trvá, vykazovat celkový počet spotřebovaných lahviček Synagisu pro jednoho pacienta.

Černý pověřen ověřením současného stavu o současných pravidlech ve vykazování terapie iNO.

Dodatečné sdělení mailem:

Kód výkonu: 34320

Kód se vyazuje každých 60 minut, čili max. 24x denně, maximálně 28 dní v roce. V náplni není rozlišeno, jestli se podává 40 či 1 ppm. Bodové ohodnocení: 1762/hodinu.

19. Schválení nových členů ČNeoS (Dort)

Přítomní členové výboru jednohlasně schválili přijetí níže uvedených kolegů za členy ČNeoS

Čepišáková Tatiana	Bytešníková Ilona
Motyčková Eva	Součková Daniela
Rondziková Eva	Šimková Monika
Videňská Adriana	Hušková Lenka
Pomahačová Tereza	Pavlu Markéta
Hančíková Hana	Kroupová Jana
Sládečková Kristína	

Předseda ČNeoS
Doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D.

Místopředseda
Prim. MUDr. Martin Čihař

Vědecký sekretář
Prim. MUDr. Jozef Macko, Ph.D.

Zápis z jednání výboru ČNeoS ČLS JEP dne 24.–26. ledna 2018

Místo: Bořetice, hotel Kraví hora

Zúčastnili se:

Členové výboru: Dort, Čihař, Macko, Černý, Kantor, Hanzl, Malý, Mydlilová, Plavka, Poláčková

Omluvení: Janota, Straňák

Členové revizní komise:

Omluvení: Buriánová, Matas, Wechsler

Zástupci regionů: Biolek, Wiedrmanová, Janec, Kokštein

Hosté: Zoban

Program

1. Očkování nedonošených dětí: Stanovisko vakcinologů po korekci – Zoban

Projednáno finální stanovisko pracovní skupiny ČNeoS prezentované Zobanem. Podkladem pro materiál (viz příloha zápisu), se kterým přítomní členové výboru vyslovili jednoznačný souhlas (z přítomných 10 členů všichni pro), bylo prostudování 140 publikací na toto téma. Z toho 25% se týkalo novorozenců pod 32 týdnů gestačního věku, přičemž hlavní argumentace pro finální verzi postupu byla čerpána z 16 recentních publikací týkajících se vakcinace této subpopulace nedonošených. Z uvedených pramenů jednoznačně vyplývá, že je nutné respektovat gestační a postkoncepční, nikoliv kalendářní věk. Tedy stanovisko, které dlouhodobě hájíme. Na základě již proběhlých jednání bylo též konstatováno, že není zásadního sporu mezi naším názorem a názorem odborných společností (vakcinologické, a společnosti pro alergologii a imunologii). Odhlášená finální verze bude odeslána uvedeným společenstvem tak, aby mohl být jimi odsouhlasený text co nejdříve předložen Národní imunizační komisi.

2. Databáze UZIS – Dort, Kantor

Diskutována otázka je, jestli dále kultivovat ZN především pro děti pod 1500g a nebo budeme výhradně preferovat sběr dat cestou již fungujícího zapojení do e-newborn. Doc. Dušek (UZIS) je názoru, že pokud chceme, tak je nutné co nejdříve určit styčnou osobu pro komunikaci odborné společnosti s UZIS. Nespornou výhodou ZN je ze zákona povinná vyplňování a je v elektronické podobě implementovanou do nemocničních informačních systémů. Cesta minimálních úprav ZN je podpora národní databáze. UZIS by měl ve spolupráci s odbornou společností nastavit linky na follow up. Z tohoto pohledu je další spolupráce s UZIS na modifikaci ZN velmi důležitá. Je třeba co nejrychleji definovat dataset obsahující data, která považujeme za důležitá. Do příštího výboru prosíme k zaslání návrhů a podnětů k diskusi k doplnění ZN v elektronické podobě. Z jednotlivých center je vhodné zapojit do této diskuse především kolegy, kteří pracují na e-newborn. Koncentrace návrhů u MUDr. Smiška. Termín uzavření této diskuse upřesníme po dohodě s Dr. Smíškem a prof. Plavkou. Termín sdělí Plavka. Do dalšího jednání s doc. Duškem vstoupíme až po definování obsahu výše uvedeného datasetu.

3. Nové kódy VZP – Čihař

Referováno o jednání v souvislosti vykazování péče mimo OD. Jedná se o kódy, vykazované mimo OD: hypotermie (Vobruha), katarakta Čihař, vyšetření dítěte s perinatální zátěží (Marková). Ze strany MZ vyjádřena naší aktivitě podpora. Je tedy určitá naděje, že naše iniciativa přinese zvýšenou úhradu v ambulantním segmentu. Přípravou kalkulačních listů jsou pověřeni výše uvedení kolegové. Otázkou je obsah ambulantního kodu „vyšetření dítěte s perinatální zátěží“. Podle stanoviska výboru by měl být kod výkonu vázán na neonatologickou odbornost (neonatolog, nebo pediatr s neonatologickou erudiicí) s jasně definovaným obsahem prvního a opa-

kovaného ambulantního vyšetření. Návrhy lze podávat též izolovaně pro jednotlivé kódy. Čihař pověřen projednáním na úrovni MZ a ZP. Pripomenuto, že pro hrazení aplikace iNO vyhovuje stávající řešení a OAE s je sdílený kod se specializací audiologie a ORL.

4. Úhrada metabol. screeningu – Dort

Vyazuje se jako extramurální (vyžádaná) péče. Z pohledu nemocnic ale není hrazení ZP významné.

5. Vzdělávací program, akredit. komise – Dort, Čihař

Zatím trvá situace, že na obsahu vzdělávacího programu pro obor pediatrie nedošlo ke shodě, jednání ČPS a PLDD zkrachovalo. Podle výsledků dosavadních jednání by tedy budoucí neonatolog PCIP mohl absolvovat max. 15 měsíců na svém domovském pracovišti z celkových 54 měsíců přípravy na atestaci z dětského lékařství. MZ uvažuje o ustavení tzv. flexibilního (variabilního) programu pro subspecializace.

Nástavbový obor neonatologie: Délka 1,5 roku. Většina členů (8 z 12) se shodla na následujících požadavcích: 1. Možnost započtení 6 měsíců z období přípravy na atestaci z dětského lékařství, 2. Podmínka 1 rok na PCIP.

6. Zdravotní a očkovací průkaz: – Dort

Výbor setrvává na stanovisku ke zdravotnímu průkazu uvedeném v minulém zápise. Neexistuje legislativní nástroj (ani odborné doporučení ve Věstníku MZ), který by neonatologickým pracovištím ukládal povinnost vyplňovat Zdravotní průkaz dítěte. Podrobné informace o novorozenci jsou předávány registrujícímu PLDD cestou propouštěcí zprávy. Takže založení tohoto dokumentu je pouze na dobrovolnosti jednotlivých pracovišť. V případě aktivní imunizace (HB) novorozence ji samozřejmě zaznamenáváme do očkovacího průkazu novorozence nadále. Stanovisko výboru sděleno předsedkyni OSPLD

7. Alternativní porody, BB – Kantor

Zahájena diskuse o možnosti iniciace legislativních aktivit, které by jasně vymezily podmínky a odpovědnost jednotlivých aktérů těchto stále narůstajících a z odborného hlediska nežádoucích aktivit (porodní asistentky, rodiče). V obecné rovině panuje v tomto směru mezi přítomnými účastníky jednání shoda, naopak v názorech na možné konkrétní kroky v tomto směru zatím jednota není. Diskuse na toto téma bude dále pokračovat.

8. Screening syfilis u novorozenců a těhotných dle platné legislativy ČR a v okolních zemích – Borek

Pro neúčast referujícího tento bod přeložen na příští jednání výboru.

9. Používání techniky LISA při podávání Curosurfu – Dort

Technika LISA je použitelná jako regulérní alternativa aplikace surfaktantu na základě doporučení obsaženém v Evropských Guidelines k léčbě RDS. Je také v souladu s údaji uvedenými v SPC (Curosurf). Na základě několikaletých zkušeností s LISou v Plzni lze konstatovat, že ji děti dobře snášejí a provedení je snadné. Pro nácvik

- této minimálně invazivní metody podání surfaktantu je doporučeno využít školícího pracoviště ÚPMD a FN Plzeň, kde jsou dosud s metodou největší zkušenosti. Dostupnost katetrů pro techniku LISA je zatím stále v řešení firmou Chiesi.
10. Recertifikace edukátorů pro Baby Friendly Hospital Initiative – Mydlilová
Akce se bude konat 21. 3. 2018 v Krči - IKEM.
Možnost poslat i nové pracovníky. Kvalitou péče jsou počty dlouhodobě kojených dětí. U nás cíl vytvořit celospolečenské prostředí, které kojení podporuje. Organizaci a distribuci pozvánek zajišťuje Mydlilová.
 11. IROP: současný stav – Kantor
Administrativně v některých aspektech vážne. Kantor zajistí komunikaci s paní ministryní pro místní rozvoj tak, aby nedošlo k administrativním zpožděním v čerpání IROP. Jsou regionální rozdíly ve funkčnosti čerpání IROP.
 12. Doporučené postupy: Hanzl
Do příští schůze výboru je nutné uzavřít připomínkové řízení k již předloženým doporučeným postupům. Jedná se o „Doporučený postup profylaxe a léčby varicely u těhotných a novorozenců“ (Rozsypal a kol., jehož distribuci zajistil Čihař) a revize „Doporučeného postupu léčby hypotermií“ (Poláčková) Finální verze „Doporučeného postupu pro terapii kyslíkem“ (Zoban) bude dodána autorem v nepatrně zkrácené podobě (která byla již schválena). Plánovaný Sdílený doporučený postup „Enterální výživa novorozence“ bude uveřejněn až po schválení (ESPGHAN) Sledováním tohoto procesu pověřen Malý. K doporučenému postupu „Péče o donošené a lehce nezralé novorozence matek s GDM“, který byl v polovině roku 2017 předložen Černým, nebylo již dalších připomínek a proto bude uveřejněn na stránkách naší společnosti. Připomínáme schválenou praxi pro předkládání dalších návrhů na tvorbu doporučených postupů Návrhy, prosíme zasílat nejlépe 2–3 týdny před plánovaným termínem schůze výboru na e-mailové adresy (Hanzl, Černý, nebo Dort)
 13. Rizika bondingu na porodním sále – Čihař, Macko
Macko prezentoval literární data ohledně problému, který v souvislosti s doporučovanými praktikami na porodních sálech nelze pominout. Někteří autoři uvádějí až desetinásobný nárůst život ohrožujících příhod po rutinním zavedení bondingu na porodním sále. Prezentace byla též doplněna zkušenostmi z pracoviště vedeného autorem (3 případy). V diskusi zmíněno, že obdobné zkušenosti jsou i na jiných pracovištích. V závěru konstatováno, že je ke zvážení tvorba doporučeného postupu pro bonding na porodním sále. V zahraničí již pro tuto oblast existují protokoly (např. AAP, doporučeno se s nimi seznámit). Jsou zaměřené především na prevenci život ohrožujících situací v souvislosti s bondingem. Do doby, než případně vznikne doporučený postup ČNeoS, lze pro všechna pracoviště doporučit tvorbu vlastních protokolů zaměřených na prevenci těchto příhod. Diskuse na toto téma bude nadále pokračovat i na půdě výboru. Její koordinace se ujal Macko ve spolupráci s Čihařem a Hálkem (FN Olomouc).
 14. Ipokrates v Praze 9.–11. 4. 2018: Farmakoterapie novorozence
Zásluhou Pavly Pokorné se podařilo vyjednat snížený poplatek pro účastníky z ČR. Podrobnější informace, program a přihlášky budou rozeslány v nejbližších dnech sekretariátem ČLS na žádost přededy ČNeoS všem členům společnosti.
 15. Novela Seznamu zdravotnických prostředků – návrhy výboru: Dort
Diskutované návrhy ze strany členů výboru:
Hydrogelové krytí, kontinuální měření glykemie.
Návrhy odeslány předsedou na ČLS a MZ.
 16. Neo Dny Hradec Králové – info: Kokštejn, Malý
Konání 10–12. 10 2018, ošetřovatelská konference či sekce nebude. Diskutována především navržená hlavní témata (Kokštejn, Malý)
Předběžný program:
Presymposium Draeger, Nestle.
Nefrologie, hypertenze u nedonošených, imunologie v graviditě, PROM, novorozenecká neurochirurgie brániční hernie, diskutována též kardiologická kardiologická problematika. Fyziologický novorozenec, vakcinace nedonošených, postery na téma chyby a omyly v léčbě a diagnostice.
Plavka doplňuje o návrh zařazení vysoce aktuálních neonatologických témat. BPD, ROP, NEC (budou osloveni pozvaní řečníci) Tedy hlavní morbidit s dopadem na dlouhodobý vývoj.
Čihař návrh rozšířit blok PROM o výstupy neonatologické.
 17. Různé
Dlouhodobá domácí oxygenoterapie – Dort
Dlouhodobou domácí oxygenoterapii může indikovat i neonatolog na základě vyjednání s Komisí ČLS a MZ již dříve (Dort). Dort jednal s Linde Gas o možnosti dodávat k tekutému kyslíku pulzní oximetr, ale žádost zamítnuta.
Vhodné další jednání ohledně zařazení a hrazení pulzní oximetrie v této souvislosti, jediná cesta je v jednání s plátcem ZP. Pověřen Čihař.

Biolek – navrhuje otevřít diskusi o hrazení péče neonatologického týmu za převozu.
Dort – péče neo týmu za převozu je hrazena záchrankou. Neo tým musí mít uzavřenou DPČ se záchrankou.

Screening vrozených vad srdce, pre a postduktální pulzní oximetrie (Kantor) – Velmi dobré zkušenosti s touto již zavedenou metodou. Zvážit kdo se připojí k zavádění metodiky (vysoká senzitivita, nižší specifita) a kontaktovat Kantora (pošle podrobnou metodiku) Přínosné i v souvislosti se snahami o časnější propouštění fyziologických novorozenců do domácí péče.

Neonatologické dny 2019
Zatím jediný zájemce = FN Olomouc. Zůstává otevřeno.
Seznam žádostí o členství v ČNeoS ke schválení na jednání výboru dne 24.–26. 1. 2018:
MUDr. Jeník Róbert
MUDr. Tušková Milena
MUDr. Lesková Veronika
MUDr. Součková Daniela
MUDr. Šimková Monika
MUDr. Čenšćák Daniel
MUDr. Vítková Adéla
MUDr. Prajka Jana
Všichni schválení všemi přítomnými členy výboru. Nikdo se nezdržel, nikdo nebyl proti.

Předseda ČNeoS
Doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D.

Místopředseda
Prim. MUDr. Martin Čihař

Vědecký sekretář
Prim. MUDr. Jozef Macko, Ph.D.

Jednání výboru ČNeoS ČLS JEP dne 28. března 2018

Místo: Knihovna GPK VFN, Praha – Apolinářská

Zúčastnili se:

Členové výboru: Dort, Čihař, Macko, Černý, Kantor, Hanzl, Mydlilová, Plavka, Straňák, Janota

Omluvení: Malý, Poláčeková

Členové revizní komise: Burianová

Omluvení: Matas, Wechsler

Zástupci regionů: Biolek, Janec, Borek

Hosté: Petra Pařízková, místopředsdkyně České společnosti porodních asistentek

Zapsal: Hanzl

Schválil: Dort

Program

1. Uvítání, doplnění a schválení programu

Hlasování o programu: PRO jednomyslně 10 hlasů

2. Doporučené postupy:

Hypotermie – Poláčeková – odloženo na příští zasedání. Plavka doporučuje finální verzi kratší „spíše v obecné rovině než precizní popis postupu. Důraz především na indikaci a včasnou centralizaci vhodných pacientů. V krátké diskusi vyjádřila většina přítomných tomuto přístupu podporu.

Varicella – kolektiv autorů – již je bez připomínek, bude na našich stránkách v sekci „sdílená doporučení“.

Léčba kyslíkem, aktualizace – Zoban, Biolek, finální verze hotova na www.neonatology.cz bez připomínek.

Na www.neonatology.cz nutno aktualizovat platnost doporučení. Zajistí Hanzl a Smíšek

Genitální herpes, souhlas s přípravou nového doporučení, do kolektivu autorů za náš obor nominován Zach.

3. Očkování nedonošených dětí – aktuální stav – Dort

4. Situace odmítaných dětí na neonatologii, dětská centra – Dort

Dětská centra řeší hlavně zdravotní komplikace, jako například děti s abstinčním syndrom, problémy spojené s vrozenými vývojovými vadami a řadu dalších. Tyto situace nevyžadují nutně hospitalizaci v nemocnici. Jde však o zdravotní péči, kterou je nutno poskytnout před umístěním novorozence do náhradní rodinné péče, která je i z našeho pohledu preferována. V dnešní době dominuje především pěstounská péče na přechodnou dobu. Podle zkušeností neonatologických pracovišť nedochází k neodůvodněnému oddalování umístění novorozenců do pěstounských rodin a v praxi to funguje. Některé mediální útoky nepovažujeme proto za odůvodněné. V diskusi také zdůrazněno, že tato problematika je plně v kompetenci OSPOD. Z tohoto důvodu zatím nepovažujeme za potřebné se k mediálním komentářům oficiálně vyjadřovat. Nicméně považujeme za vhodné zopakovat stanovisko výboru k existenci dětských center (DC):

„DC jsou důležitou a systémovou součástí péče o sociálně ohrožené děti, jejich činnost je nenahraditelná. Poskytují náležitou zdravotní a současně sociální péči v přípravě na umístění do náhradní rodinné péče. A naopak, umožňují matce udržovat styk se svým dítětem, má-li o své dítě zájem. Výbor ČNeoS proto podporuje zachování existence DC.“

5. Vzdělávací program – Novela vyhlášky MZ – Dort, Čihař

Na základě interního připomínkového řízení členů výboru, RK a zástupců regionů formulovány tři hlavní připomínky: 6 měsíců neonatologie v kmeni volitelně, vyškrtnout internu, 3 měsíce neonatologie v kmeni povinně pro všechny (podle t.č. dostupných informací bylo z návrhu vzdělávacího programu vyřazeno !

Naše připomínky odeslány na MZ a ČLS. Na MZ se shromáždilo množství připomínek. Zatím nejsou zpracovávány. Vypořádávání připomínkami bude údajně zahájeno 29. 3. 2018. (týkajících se pediatrického kmene)

Program specializovaného výcviku bude sestavován následně. Pediatrie zůstává nadále jediným oborem, který nemá vzdělávací program. MZ rozhodnuto vyřešit samo a neodkladně.

Biolek referoval o jednání zástupců pediatrické společnosti na MZ. Posun je výhradně v kmeni, specializovaná příprava se bude teprve řešit. V kmeni je podle návrhu ryze pediatrie a 3 měsíce neonatologie na jakémkoliv pracovišti. Povinné 3 měsíce u registrujícího, ne akreditovaného PLDD. Shoda mezi PLDD není. Interna dle se ve shodě s MZ vypustí, ale stanovisko lékařské komory je zatím opačné.

6. Zdravotní a očkovací průkaz – aktuální situace – Dort

Výbor trvá na stanovisku z minulých schůzí (viz zápis Bořetice). Stanovisko výboru sděleno předsdkyni OSPDL, předsdkyně informaci dál do terénu nepředala!!!. Doporučuji v regionech informovat představitele místních sdružení PLDD.

7. Novela vyhlášky o zdravotnické dokumentaci – Dort

Zaslána z ČLS se žádostí o připomínky. Materiál rozeslán všem členům, bez odezvy. Výbor ČNeoS tedy bez připomínek. Straňák předložil ke zvážení návrh na vytvoření standardizované neonatologické dokumentace, obsahující v přehledné formě veškerá data důležitá pro charakteristiku a hodnocení úrovně naší péče. Důraz by měl být kladen na stručnost a přehlednost. Představa je taková, že bude vytvořen vzor dokumentace až na úroveň dekurzu. Výbor bere na vědomí s tím, že je třeba návrh blíže specifikovat a posléze prodiskutovat.

8. Recertifikace edukátorů pro Baby Friendly Hospital Initiative (21. 3. 2018 v Praze). Zpráva o konání – Mydlilová

Proběhlo bez problémů, edukační materiály poskytnuty všem zainteresovaným pracovištím.

9. Databáze UZIS – návrh doplnění ZN: Plavka, Smíšek

Na posledním zasedání pracovní skupiny zajišťující sběr dat do databáze e-newborn byl na základě lednového jednání výboru vytvořen dataset, jako podklad pro interní připomínkové řízení ČNeoS. Prezentovaný dataset bude rozeslán na jednotlivá PC a všem členům výboru. Po uzavření připomínkového řízení, bude vytvořen finální návrh datasetu pro UZIS. V jednání s doc. Duškem (UZIS) o úpravě ZN bude společnost zastupovat Plavka. Obsahem jednání by, mimo jiné, měla být otázka exportu vybraných dat z národního registru UZIS do e-newborn.

Na příštím výboru (v červnu) očekáváme konečnou podobu datasetu a případně již termín jednání s UZIS s doc. Duškem.

10. Nové kody VZP, kalkulační listy – Čihař

Již zpracované kalkulační listy výkonů navržených na posledních dvou schůzích výboru (viz zápisy) budou projednány na příštím zasedání Pracovní skupiny k seznamu zdravotních výkonů MZ 26. 4. 2018, s cílem zařadit tyto výkony do úhradové vyhlášky. Pokud se týká léčebné hypotermie, bude se pravděpodobně vykazovat 3 dny mimo kod OD. Současný odhad výše hrazených prostředků je cca 10 tis.Kč. U screeningu katarakty se jedná cca o 150 Kč. Dále se jedná o částečnou úhradu použití pulzního oxymetru při domácí oxygenoterapii (v rámci jeho pronájmu rodiči). Jedná se o sumu 42 Kč/den.

11. Předem vyslovené přání v porodnictví – Čihař

Separátne řešili tento problém právníci nemocnic. Byl dán podnět na MZ k vypracování právní analýzy (Odbor zdrav služeb a právní odbor) a následně vypracování návrhu postupu.

12. Stanovisko České Neonatologické Společnosti JEP k podávání aminophyllinu v indikaci „novorozenecká idiopatická apnoe“ – Dort

Kofein je preferovanou metodou léčby novorozenecké apnoe, zejména dlouhodobé léčby u nedonošených dětí, u nichž má kromě stimulace dechového centra popsané další příznivé účinky. Indikaci aminophyllinu bylo by vhodné ponechat pro krátkodobé užití u nedonošených novorozenců, event. pro případ výpadku kofeinu na trhu. Je však třeba zdůraznit, že nespádá primárně do naší kompetence ale do kompetence SUKL.

13. Screening syfilis u novorozenců a těhotných dle platné legislativy ČR a v okolních zemích – Borek

I když v zahraničí se celoplošný screening luetické infekce u novorozenců z pupečnickové krve většinou nedělá (Evropská doporučení doporučují vyšetřovat pouze výběrově), Česká dermatovenerologická společnost na něm nadále trvá! Hlavním důvodem je, jak bylo zjištěno, často insuficientní screening luetické infekce v graviditě. Stávající legislativa tedy platí v plném rozsahu.

14. Zrušení hranice 72 hodin – Kantor

Mezi členy výboru nepanuje shoda na zrušení doporučené doby hospitalizace fyziologických novorozenců 72 hodin, které je uvedeno ve Věstníku MZ. V praxi se stejně postupuje benevolentně a rozhoduje především aktuální zdravotní stav novorozence. Dle toho většina velkých porodnic propouští často po 48 hodinách věku, aniž by se vyplňovala dokumentace spojená s tou částí doporučení, která řeší předčasné propouštění. Je otázkou také právní váha doporučení hranice 72 hodin, kterou rozhodně, jak bylo zmíněno v diskusi, nelze přeceňovat.

15. Informace o jednání s profesními organizacemi – Kantor

V návaznosti na lednové jednání v Bořeticích, které se týkalo případné iniciace zákonodárných aktivit ohledně zákonné úpravy činnosti porodních asistentek (například formou vzniku profesní komory ze zákona) byla přizvána Petra Pařízková, místopředsdkyně ČSPA, která prezentovala stanovisku této organizace k řešení nesporně velice chaotické situace na poli porodní asistence, kde právně závazná úprava prakticky zcela chybí. Výbor bere na vědomí její prezentaci s tím, že z neonatologického hlediska se bude touto iniciativou nadále zabývat. Kantor předloží návrh zákona, který vzniká na půdě Senátu. Taktéž na půdě senátu proběhne 22.5.2018 seminář k tomuto tématu, kterého je možno se zúčastnit.

16. Vyjádření MZ k necertifikovanému kurzu resuscitace novorozence (SHOCK s. r. o., doporučeného UNIPA, a jiné skupiny bez certifikace) – Čihař

Výbor upozorňuje, že jde o necertifikovaný kurz a i proto nemůže být součástí doporučeného postgraduálního vzdělávání zdravotnických profesionálů. Toto stanovisku bude také sděleno porodníkům na XXXV. Celostátní konferenci perinatologie a fetomaternální medicíny 12.-14.4.2018 v Mikulově. Jednoznačně doporučujeme certifikované kurzy tradičně pořádané ÚPMD Podolí.

17. Dodatek programu:

Připomínky výboru ČNeoS k návrhu novely nařízení vlády, kterým se mění nařízení vlády č. 31/2010 Sb., o oborech specializačního vzdělávání a označení odbornosti zdravotnických pracovníků se specializovanou způsobilostí. (NELZP) Připomínky za ČNeoS na základě interního připomínkového řízení shrnul Biolek a níže uvedené je v souladu s názorem vedení ČPS:

Proti tomuto pojetí vyslovujeme zásadní nesouhlas a to z následujících důvodů:

- rozdělení dětských sester (1a) do sedmi skupin je naprosto nežádoucí, zbytečné, nepraktické, bude přinášet další omezení a zásadní problémy zvláště při průchodnosti dětských sester.
- Dělení dětské sestry na sestru pro intenzivní péči a perioperační péči je nesmyslné. Chirurgičtí pacienti jsou toho času kvalitně ošetřováni na dětských JIRP a JIP. Vzdělávací program Intenzivní péče v pediatrii obsahuje dostatek chirurgické problematiky.
- Dělení ošetrovatelské péče dětské sestry na interní a chirurgické obory je nesmyslné. Navrhujeme proto ošetrovatelskou péči v pediatrických oborech sloučit s označením odbornosti dětská sestra pro péči v pediatrických oborech.
- Ostatní obory navrhujeme vypustit a sestry případně podle potřeby vzdělat a zapracovat přímo na superspecializovaném pracovišti nebo umožnit vzdělání formou krátkodobých kurzů.

18. ÚZIS: Náměty na aktualizaci metodik Klasifikace hospitalizovaných pacientů IR-DRG pro rok 2019 - Dort

Viz dopis z ÚZIS, který byl rozeslán všem dne 19. 3. 2018

Termín připomínkování do 30. 4. 2018

19. Baby on board - Dort

Běhání v těhotenství Ano/Ne ??? . Jaká intenzita pohybové aktivity v těhotenství je ještě bezpečná pro dítě? Stanovisko ČNeoS zatím nelze vydat k uvedené problematice, nemáme dostatek relevantních informací. Opatrnost je však na místě, hypoxické poškození plodu, zejména při delší a intenzivnější svalové práci, nelze vyloučit.

20. Reakreditace PCIP – Čihař

Výbor je připraven jmenovat své členy do komise pro akreditaci PCIP. Dále výbor souhlasí s formulací do Věstníku:

„Na péči PCIP navazuje síť intermedie perinatologických center IMP, která je zajištěna odbornými společnostmi, ve spolupráci se zdravotními pojišťovnami“.

21. Odborné akce:

Ipokrates Seminar – Pharmacotherapy

Praha – Karolinum, 9.–11. 4. 2018

Workshop: Strategie ke zlepšení kojení nedonošených novorozenců – Praha – Lékařský dům, 11. 4. 2018

Konference Sekce perinatální medicíny – Mikulov, 12.–14. 4.

Freybergovy dny – ČB 18. 5. 2018

Témata:

1. Vliv zevního prostředí na prenatální a postnatální vývoj plodu a dítěte

2. Psychologie těhotných žen, plodu a novorozence.

VIII. Neonatology Conference, Košice 4.–5. června 2018

22. Schválení nových členů a oznámení o ukončení členství – Dort:

Noví členové:

Trojanová Barbora	MUDr. Heroldová Jana
MUDr. Karádyová Veronika	MUDr. Ludmila Dvořáková
MUDr. Škodová Hana	MUDr. Eliška Bošková
MUDr. Růžička Karel	Tušková Milena

Výbor schvaluje hlasováním: PRO 10 hlasů.

Ukončené členství:

Jenčová Jana
Mormanová Zuzana
Muchobá Milada MUDr.
Jánoš Michal MUDr.

Výbor bere na vědomí.

23. RŮZNÉ

Procedurální záležitosti:

Plánování výboru: Termín schůzí - shoda na oznámení schůzí výboru cca 4 týdny předem

Faktura za občerstvení (na výboru v září 2017): *Hlasování: výbor schvaluje, PRO 10 hlasy.*

Příště musí být dodána ihned po akci a s rozpisem položek.

Z ČLS DRG 2018:

Dg.markery; hodnocení vahových kategorií, výnosy progresu výdělku, návrhy na úpravy. Od 750 g regrese nad tuto hranici. Narovnat markery pod 1000g. Jednáním pověřeni Plavka a Macko

28. 3. 2018

Předseda ČNeoS
Doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D.

Místopředseda
Prim. MUDr. Martin Čihař

Vědecký sekretář
Prim. MUDr. Jozef Macko, Ph.D.

Zápis z jednání výboru ČNeoS ČLS JEP dne 6. června 2018

Přítomni:

Členové výboru: Dort, Čihař, Straňák, Mydlilová, Poláčková, Kantor, Janota, Černý, Hanzl, Plavka, Malý

Omluveni: Macko

Revizní komise: Buriánová, Wechsler

Omluveni: Matas

Zástupci regionů: Wiedermannová, Janec, Biolek

Hosté: RNDr. Pavlík, ÚZIS

Zapsal: Hanzl

Schválil: Dort

1. Uvítání, doplnění a schválení programu

Program schválen jednomyslně přítomnými členy výboru

2. DRG restart – ÚZIS, RNDr. Pavlík

Informace o stavu příprav struktury nového systému a bázi DRG-CZ DRG. Záměr ÚZIS je stále k diskusi, do které může prioritně zasahovat naše odborná společnost. Pro příští rok nebude připravovaný systém zatím reflektován v úhradách ZP. Návrh je zatím využívat u novorozenců kombinaci kategorií a markerů váha a délka UPV (invazivní i neinvazivní ventilační podpora). Prezentace Dr. Pavlíka poskytla seznam 15 DRG bází a skupin. Bohužel do systému není zatím implementován gestační věk (ÚZIS nemá zatím dostupný zdroj informací o gestačním věku). Gestační věk tedy ÚZIS nemá ve struktuře. Možno dát t.č. jako signální kód. V návrhu je pro příští rok data o gestačním věku sbírat. Pro neonatologii se pracuje se zcela odlišnou strukturou DRG než nyní, která, jak se ukázalo, vyhovuje pro dospělé, ale pro novorozence je nepřijatelná. Je nutné předloženou strukturu bází MBC 15 bází neodkladně prostudovat a připomínkovat. ÚZIS od nás žádá o oponenturu struktury a kalkulovaných nákladů. Především upozornit na podhodnocení nákladů.

Diskuse:

- vhodné vyčlenit skupinu pod 750g – (skupina s nejvyššími náklady)
- Plavka zdůraznil důležitost gestačního věku a kategorie pod 750 g. Délka ventilace má sice v návrhu velkou váhu z hlediska hrazení péče, ale z odborného hlediska je cílem minimalizace ventilace. Taktéž princip čím více diagnóz, tím hrazení lepší, znamená rozpor. Posilovat délku mechanické ventilace tedy není účelné vzhledem k trendu minimalizace invazivity!
- Čihař, je třeba zohlednit hypotermii, stejně jako ECMO, nutné dodat kalkulační náklady na rok 2018 z kalkulačního listu..
- Dort bylo by vhodné změnit terminologii, termín ventilace nahradit termínem ventilační podpora, která zahrnuje jak invazivní, tak neinvazivní metody.
- Plavka, Pavlík problémem je, že DRG neodráží kvalitu a ani nemůže, proto názor že DRG není vhodný pro neonatologii
- Poláčková podporuje akcentaci gestačního věku a k tomu paušální úhradu.

Závěr: Dál jít cestou pracovní skupiny, která shromáždí připomínky a pak bude komunikovat s ÚZIS. Struktura návrhu CZ-DRG musí být hotová cca za 3 měsíce. Naše návrhy do konce června 2018. Komunikaci s ÚZIS je pověřena pracovní skupina ČNeoS ve složení Plavka, Straňák, Macko

3. Doporučený postup: Hypotermie diskuse k návrhům: Poláčková a ostatní

Zopakováno stanovisko z diskuse na minulém výboru, tedy vytvořit jednoduchý a pro všechna neonatologická pracoviště srozumitelný postup, který bude obsahovat základní zásady poroususcitační péče s důrazem na včasnou indikaci hypotermie. Hlavní cíl včas transportovat potenciální kandidáty hypotermie na příslušná centra, která upřesní indikaci a neindikované případně vrátí na pracoviště nižší

ší úrovně. Návrh doporučeného postupu v tomto smyslu předloží na další schůzi výboru Straňák a Poláčková

4. Informace z Pracovní skupiny dětské paliativní péče

Kantor seznámil výbor s tím, že je vytvořen materiál, který vychází ze zahraničních zkušeností. Materiál nám bude poskytnut k připomínkování do září 2018 a v horizontu leden 2019 by mohl být přijat naší odbornou společností po diskusi v rámci výboru na Kraví Hoře.

5. Konference Colours of sepsis Ostrava –leden 2019

Nabídka resp. přání organizátorů konference tlumočená Wiedermannovou je prezentovat neonatologickou problematiku v rozsahu 90 minutového bloku. Konference se koná 29.–30. 1. 2019. Kontaktovat organizátora konference fy Sanofan (příhlášky k aktivní účasti) do konce září. WWW stránky budou zprovozněny v nejbližší době

6. Nové kódy VZP Čihař

Kódy vykazované mimo OD hotové a schválené na Komisi pro bodové výkony VZP:

hypotermie 14404 bodu/24 hod bude se vykazovat ke kódu resuscitační péče vyššího stupně.

screening katarakty 112 bodů u všech novorozenců.

Na příští rok je přislíbeno schválení kódu vyšetření dítěte s perinatální zátěží.

Připomínka faktu, že screening sluchu je sdílený kód i naší odborností 304 ale je hrazen v rámci hospitalizačního paušálu (kódu OD), tedy vykazujeme, ale úhradu neovlivňuje. Bude vznesen požadavek na MZ ohledně vyčlenění tohoto kódu mimo OD (Čihař)

7. ÚZIS – témata k jednání s doc. Duškem (sběr dat)

V návaznosti na předešlou schůzi výboru Plavka informoval, že se uskutečnila schůzka s doc. Duškem dne 2. 5. Jednání se týkalo zejména:

- 1) Změny v NZIS datech,
- 2) Vytvoření nových sestav pro ČNeoS s novým uceleným grafickým každoročním výstupem (Annual Report)
- 3) Možný transfer dat do nadnárodních databází.

Návrh sestavy dat připravuje Smíšek a Plavka. Jak je plánováno dostaneme k posouzení

8. Zpráva o Perinatologické konferenci 2018 Mikulov

Po letech za Měchurovou vystřídal ve vedení Perinatologické sekce ČGPS doc. MUDr. M. Kacarovský, Ph.D.

Prezentace našich agregovaných dat přednesená Plavkou je dispozici www.neonatology.cz. Prezentace obsahuje také vybraná data z databáze e-newborn. Došlo k mírnému zhoršení NÚ (aktuálně činí 1,58 promile). Podíl na tomto vývoji úmrtnosti má jednak úmrtnost na VVV a také úmrtnost novorozenců váhové skupiny pod 750 g. Dále došlo k lehkému poklesu frekvence císařských řezů na průměrnou hodnotu ČR 24,5 %. Taktéž procento novorozenců NPH lehce pokleslo na 7,8 %

9. Komise pro lékovou politiku a kategorizaci (KLPK ČLS JEP)

V roli zástupce ČNeoS v této komisi jednomyslně schválena všemi přítomnými členy výboru MUDr. Pavla Pokorná Ph.D. z VFN.

10. Zpráva o vakcinaci proti RSV v sezoně 2017–2018

Čihař prosí poslat zprávu o profylaxi RSV (pracoviště, která tak dosud neučinila) pro účely přehledu centrových léků. Slouží jako podklad pro případná jednání s plátcí ZP.

11. Porodní asistentky v Senátu, seminář 22. 5. 2018

Referoval Kantor. Na semináři proběhla diskuse o vzniku jednotné, legislativně zakotvené profesní organizace porodních asistentek (komora), jako partnera MZ. V obecné rovině panuje v této oblasti shoda. Pro tuto aktivitu je i vedení Perinatologické sekce ČGPS. Návrh legislativní úpravy je již koncipován a dostaneme jej k připomínkování. Otázkou je chybějící komunikace mezi stávajícími organizacemi PA. Diskutuje se i otázka povinného členství v komoře PA. Zdá se, že nejvíce inspirativní je pro naše podmínky rakouský model legislativní úpravy.

12. Perinatologická komise, Věstník (reakreditace PC 2019)

Došlo k rekonstituci perinatologické komise při MZ. Zástupci ČNeoS jsou Kantor, Straňák, Kokštein, Biolek, Dort, Plavka. Jednomyslně schváleni všemi přítomnými členy výboru.

Věstník – reakreditace PC. Po diskusi členů výboru a zástupců regionů převládá názor, že Věstník netřeba měnit. Tlumočeno na Odd. péče o dítě MZ Dortem.

Počet center by se neměl měnit.

PCIMP se nebudou reakreditovat, záleží na dohodě jednotlivých poskytovatelů této péče s plátcí ZP.

13. Zdravotní a očkovací průkaz

Trvá nespokojenost PLDD ohledně nevyplňování na neonatologii. Výbor naopak trvá na svém opakovaně formulovaném stanovisku (viz minulé zápisy). ZOP je majetkem rodičů dítěte. Pracují s ním

PLDD i v rámci pohotovostí, řádné vedení záznamů je v jejich zájmu. Toto stanovisko znovu sděleno Dortem zástupcům PLDD.

14. 8. Kongres UENPS - Bukurešť červen 2018

delegátem za ČNeoS na základě návrhů členů výboru zvolen Smíšek. Hlasování emailem: pro Smíška 6, pro Mockovou 4, zdrželi se 2

15. Očkování nedonošených dětí

Upomínka ohledně připomínkování doporučeného postupu zaslána prof. Chlíbkovi (vakcinologická společnost) v dubnu. Zatím nadále bez reakce (Dort)

16. Noví členové ČNeoS

Výbor jednoznačně odhlasoval všemi přítomnými členy přijetí nových členů ČNeoS.

17. Různé

Žádost o stanovisko výboru ČNeoS k navrhované změně prováděcí vyhlášky č. 391/2017 Sb. zaslané prof. MUDr. V. Paličkou, CSc., Dr.h.c., ředitelem FN v HK.

Jedná se o kompetence dětských sester k venepunkci, žilního přístupu a katetrizaci dívek – viz vyhláška č. 391/2017 sb.

Výbor souhlasí s navrženým řešením v dopise, tj. z textu vyhlášky vypustit omezující výrok v paragrafu 4b: „s výjimkou nedonošených dětí“.

Prof. Janda zřejmě hodlá znovu otevřít otázku společné akademie pediatrických odborností. ČNeoS oslovena nebyla, výbor nemá potřebu se k této tématice vyjadřovat.

Informace o situaci na PC Ústeckého kraje – Janec

V nemocnici Ústí n.L. byla ustavena Neonatologická klinika, přednostou je MUDr. Hitka, Janec je jeho zástupcem a také zástupcem pracoviště na jednání výboru ČNeoS.

O situaci na dětském oddělení nemocnice v Mostě a další činnosti PC po odchodu prim. Biolka výbor nemá oficiální zprávu.

Příští jednání výboru ČNeoS: středa 26. září, ČLS

18. 6. 2018

Předseda ČNeoS
Doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D.

Místopředseda
Prim. MUDr. Martin Čihař

Vědecký sekretář
Prim. MUDr. Jozef Macko, Ph.D.

Nové zdravotní výkony v neonatologii

Čihař M.

Na zasedání komise k Seznamu zdravotních výkonů MZČR dne 26. 4. 2018 jsme obhájili nové zdravotní výkony:

Celotělová hypotermie novorozence – 14 404 bodů/den (tedy 34 212 bodu za jednu hypotermii)

Screening kongenitální katarakty – 112 bodů

Celkový přínos bodů pro českou neonatologii tedy bude cca 15 milionů bodů.

Oba výkony budou vykazovány nad rámec ošetrovacího dne a budou publikovány v novém vydání Seznamu zdravotních výkonů. Vykazování bude možné od počátku roku 2019.

Dále jednáme o „Výšetření dítěte s perinatální zátěží“. Tento kód bude projednán v příštím roce.

Vzpomínka na MUDr. Janu Melkovou

Dne 9. března 2018 zemřela MUDr. Jana Melková, emeritní primárka Novorozeneckého oddělení I. gynekologicko-porodnické kliniky VFN a UK v Praze.

MUDr. Jana Melková se narodila 25. dubna 1942 nedaleko Nepomuku ve vesničce Kozlovice, kde také v září roku 1947 začala chodit do školy. Protože celé mládí snila o povolání dětské lékařky, po maturitě na přeštickém gymnáziu se přihlásila ke studiu na Fakultě dětského lékařství UK v Praze, kam byla díky svým výborným studijním výsledkům na podzim roku 1959 přijata. Po promoci v roce 1965 krátce pracovala na novorozeneckém oddělení porodnice v Klimentské ulici, odkud brzy přešla na Neonatologické oddělení I. gynekologicko-porodnické kliniky VFN a UK. Zde pracovala čtvrt století jako neonatolog, zpočátku jako sekundární lékař, v dalších letech jako ordinářka pro JIP a zástupce primáře oddělení. V roce 1988 se stala primárkou tohoto oddělení. Specializovala se především na péči o nezralé novorozence, jejíž úroveň se v té době také díky jejímu úsilí podařilo zvýšit. Za svého působení na tomto oddělení vychovala novou generaci neonatologů, kteří pokračují v její práci. Prosazovala nové přístupy v péči o nezralé novorozence, jako jedna z prvních v naší republice začala podávat surfaktant nezralým novorozencům.

Paní doktorka Melková byla jedinečný klinik. Bylo úžasné sledovat, co všechno byla schopna na dítěti poznat pouhým pohledem a základním klinickým vyšetřením. O současném přístrojovém vybavení si tehdy mohla nechat jenom zdát... Její věta „stůj u dítěte, dívej se na něj a měj ho pod kůží“ je dodnes pro nás všechny velkou inspirací.

Kromě práce na klinice poskytovala odborné konzultace v porodnicích Středočeského kraje, současně po několik let vyučovala neonatologii na Střední zdravotnické škole v Belgické ulici.

Paní doktorka Melková bojovala po celý život s těžkým astmatem. V roce 1991 se, pro své zhoršující se zdraví, vzdala funkce primárky a nastoupila jako odborná asistentka IPVZ na novorozenecké oddělení Thomayerovy nemocnice. Zde pokračovala jako vynikající pedagog a klinik ve výchově mladých začínajících neonatologů.



Pro paní doktorku Melkovou bylo příznačné, že pracovala vždy s velkým nasazením a obětavostí, byla laskavá a přátelská, zajímala se nejen o profesní, ale též o soukromé trable svých kolegů. Všechny proto překvapilo, když v roce 1999 oznámila, že odchází do důchodu. Jedním z důvodů byla nutnost péče o stárnoucí maminku. V plné míře pro ni platí výrok skotského spisovatele Sira Waltera Scotta: „Člověk, který si zaslouží jméno dobrý, je ten, jehož myšlenky a práce jsou věnovány spíše jiným než jemu samému.“

Paní doktorka Melková byla vzácný člověk, na kterého nikdy nezapomeneme, na kterého budeme vzpomínat vždy s láskou a hlubokou úctou a který nám všem bude stále chybět.

Iva Burianová

Jiří Zach

Martin Čihař

Odešel prof. MUDr. Zdeněk Štembera, DrSc.

***23. 6. 1920 – †20. 6. 2018**

Pan profesor Štembera se narodil dne 23. června 1920 v Plzni. Promoval v roce 1948 na UK v Praze, v roce 1955 obhájil kandidátskou práci a v roce 1966 mu byl udělen titul DrSc. Habilitoval v roce 1967 a v roce 1991 se stal profesorem v oboru gynekologie a porodnictví. V Ústavu pro péči o matku a dítě pracoval od roku 1949 dosud, to je neuvěřitelných 69 let – z toho 21 let ve funkci vedoucího porodnické části. Pan profesor byl 18 let členem katedry IPVZ (Institutu pro další vzdělávání lékařů) a byl zodpovědným řešitelem 18 ti výzkumných úkolů. Od roku 1965–1990 byl národním koordinátorem dílčího úkolu „Rizikové těhotenství“ Státního plánu ČSAV (československé akademie věd). V letech 1990 až 2000 byl poradcem ministra zdravotnictví pro perinatologii. V roce 1968 se pan profesor stal zakládajícím členem a předsedou Sekce perinatální medicíny ČGPS, kterým byl 28 let – až do roku 1996. V letech 1970 až 1972 byl prezidentem Evropské asociace perinatální medicíny. V roce 1974 byl prezidentem 4. Kongresu EAPM, který se konal v Praze (kongres měl 1600 účastníků). Od roku 1968 do roku 2000 byl pan profesor poradcem WHO pro perinatální medicínu, jako konsultant WHO se podílel na 9ti mezi-



národních projektech. Byl členem i 6ti dalších projektů mezinárodních společností (FIGO, Unicef, EAPM, NIH - CDC USA). V roce 1988 bylo v ÚPMD ustanoveno Spolupracující centrum WHO pro lidskou reprodukci (perinatální medicínu), kde byl 16 let pověřen jeho vedením. Pan profesor je čestným členem několika českých a 5ti zahraničních odborných společností. Je autorem 10ti monografií, publikoval přes 350 vědeckých prací v odborných časopisech, 160 z nich bylo otištěno v časopisech zahraničních, přednesl více než 300 přednášek, téměř polovinu z nich (132) na zahraničních kongresech a univerzitách v Evropě, Asii, v Jižní i Severní Americe, včetně přednášek na univerzitách v Harvardu a Yale. Panu profesorovi byla 5x udělena Cena ministra zdravotnictví a 1x Cena Akademie věd.

Odešla významná osobnost světové perinatologie, vynikající vědec, lékař, učitel a skvělý člověk.

Čest jeho památce.

doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.
ředitel ÚPMD

