ČESKO-SLOVENSKÁ

2 ročník 28 2022

NEONATOLOGIE

CZECH AND SLOVAK NEONATOLOGY

ČASOPIS ČESKÉ NEONATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP
A NEONATOLOGICKEJ SEKCIE SPS SLS

www.neonatologie.cz www.slovenskaneonatologia.sk

ČNeoS

SLOVENSKÁ NEONATOLÓGIA

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

Chiesi
Generální sponzor

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně
EBSCO-academic search complete
Bibliographia Medica Čechoslovaca
Časopis je indexován v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik Rady pro výzkum a vývoj ČR

ISSN 2788-0516
Registrační číslo MK ČR E 7144

Inzerát
obálka

ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

Czech and Slovak Neonatology

ČASOPIS ČESKÉ NEONATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP A NEONATOLOGICKEJ SEKCIE SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI SLS

Ročník 28 *Volume 28* | **Listopad 2022** *November 2022* | **Číslo 2** *Number 2*

VEDOUCÍ REDAKTOR
Editor-in-Chief
MUDr. Martin Čihař
Neonatologické oddělení FN Bulovka, Praha

ZÁSTUPCE VEDOUCÍHO REDAKTORA
Associate Editor-in-Chief
Doc. MUDr. Katarína Maťašová, PhD.
Neonatologická klinika UK JLF a UN, Martin, SR

REDAKČNÍ RADA
Editorial Board

MUDr. Klaudia Demová, PhD.
Neonatologická klinika FNsP, Nové Zámky, SR

MUDr. Dana Dolníková
Neonatologická klinika intenzívnej medicíny LF UK a NÚDCH, Bratislava, SR

Doc. MUDr. Darina Chovancová, CSc.
Novorodenecká klinika M. Rusnáka LF SZU a UN, Bratislava, SR

Doc. MUDr. Jan Janota, Ph.D.
Novorozenecké oddělení, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Jan Malý, Ph.D.
Dětská klinika LF UK a FN, Hradec Králové

MUDr. Martin Matas
Neonatologické oddělení LF UK a FN, Plzeň

Prof. MUDr. Michal Rygl, Ph.D.
Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Zbyněk Straňák, Ph.D., MBA
Novorozenecké oddělení, Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

MUDr. Mária Vasilová
Novorodenecké oddelenie, Humenné, SR

Prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.
Neonatologická klinika JLF UK a UN, Martin, SR

OBSAH

EDITORIAL 72

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

***Streptococcus agalactiae* v neonatologii**
Malý J, Ryšková L. 73

Celoplošný screening sluchu novorozenců v České republice – databáze a nová metodika
Chrobok V, Homoláč M, Krtičková J, Hloušková M, Bilinová L, Čelakovská E, Blanař V, Malý J , Komínek P, Hejduk K , Dršata J. 82

Screening novorozenecké glykémie a jeho úskalí
Wita M., Hálek J. 90

Vliv léčby matky SSRI/SNRI v graviditě na poporodní adaptaci donošeného novorozence
Tobrmanová H. 96

Hyperbilirubinemie – čas na změnu?
Bodnarová I, Staníková A. 100

Kojení v České republice v roce 2020
Dokoupilová M. 108

Kongenitální a postnatální cytomegalovirové infekce
Smíšková D, Hubáček P. 112

Kongenitální toxoplazmóza jako součást neonatologické problematiky
Geleneky M. 117

Problematika plánovaných domácích porodů z pohledu neonatologa
Staníková A. 121

Hmotnostní úbytek donošeného fyziologického novorozence
Burianová I. 126

KAZUISTIKA

Adnátní streptokoková infekce jako stále aktuální téma.
Pinterová K, Čadová M, Mocková A, Matas M. 131

CONTENT

EDITORIAL 72

REVIEWS

***Streptococcus agalactiae* infection in a newborn**
Malý J, Ryšková L. 73

National newborn hearing screening in Czech Republic – database and new methodic
Chrobok V, Homoláč M, Krtičková J, Hloušková M, Bilinová L, Čelakovská E, Blanař V, Malý J, Komínek P, Hejduk K, Dršata J. 82

Screening of the neonatal glycemia and its pitfalls
Wita M, Hálek J. 90

Effect of maternal SSRI/SNRI treatment in pregnancy on postanatal adaptation of a term newborn
Tobrmanová H. 96

Hyperbilirubinemia – time for change?
Bodnarová I, Staníková A. 100

Breastfeeding in Czech Republic in year 2020
Dokoupilová M. 108

Congenital and postnatal cytomegalovirus infections
Smíšková D, Hubáček P. 112

Congenital toxoplasmosis as a part of neonatological care
Geleneky M. 117

Planned out-of-hospital birth – neonatologist's perspective
Staníková A. 121

Weight loss in breastfed full-term newborns
Burianová I. 126

KAZUISTIKA

Up-to-date management of GBS infection: a case report
Pinterová K, Čadová M, Mocková A, Matas M. 131

ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor: MUDr. Martin Čihař
Rukopisy zasílejte na adresu: martin.cihar@bulovka.cz
Tiskne: Prager Publishing – LD, s.r.o., Elišky Přemyslovny 1335, 156 00 Praha 5. **Rozšiřuje v ČR:** Nakladatelství Olympia, s.r.o., Praha, **do zahraničí (kromě SR):** Myris Trade, s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P. O. Box 2, 142 01 Praha 4, e-mail: myris@myris.cz, tel.: +420 296 371 202, **v SR:** www.ipredplatne.sk, infolinka: 0800 188 826, e-mail: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk.
Vychází: 2krát ročně. Rukopis byl předán do výroby 2. 11. 2022.
Předplatné: na rok pro ČR je 300,00 Kč, SR 18,00 €, jednotlivé číslo 150,00 Kč, SR 9,00 €.
Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: +420 296 181 805, 773 737 782, e-mail: nto@cls.cz.
Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky inzerce přijímá:
Prager Publishing – LD, s.r.o., mob.: +420 602 377 675, e-mail: tiskarnaprager@prager-print.cz.
Registrační značka MK ČR E 7144. ISSN (Print) 2788-0516.

Zaslané příspěvky se nevracejí. Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopií, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopisy

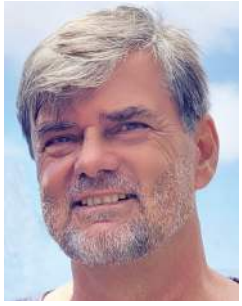
INZERÁT

CHIESI

Milé kolegyně, milí kolegové,

Česká neonatologická společnost se rozhodla ve spolupráci s Neonatologickou sekcí SPS změnit tradiční formát a obsah časopisu Neonatologické listy. Domníváme se, že by naše společnosti měly mít časopis, který formátem a obsahem splňuje podmínky pro indexaci v relevantních medicínskýS přáním všeho dobrého

Zbyněk Straňák



Vážení a milí čtenáři, kolegyně a kolegové,

držíte v ruce první číslo časopisu Česko-slovenská neonatologie, který od letošního roku navazuje na bývalé Neonatologické listy. Formát a obsah časopisu je však jiný. Došlo k velkému množství kvalitativních změn.

Jedná se nyní o odborný recenzovaný časopis České neonatologické společnosti a Neonatologickej sekcie Slovenskej pediatrickej spoločnosti vydávaný ČLS JEP. Časopis je postgraduálního charakteru a má ambici být od příštího ročníku zařazen do mezinárodních medicínských databází.

Redakční radou je stanoven ediční plán. Jednotlivá perinatologická centra připravují vždy tematicky jednotný časopis. Číslo 1/2022 zajišťuje Ústav pro péči o matku a dítě v Praze, jPMD v Praze za autorství tohoto premiérového čísla našeho nového časopisu.

Přeji nám všem, aby se časopisu dařilo a abyste v něm nalezli mnoho poučných a inspirativních informací.

Martin Čihař

Streptococcus agalactiae v neonatologii

Malý J.[1], Ryšková L.[2]

[1]Dětská klinika, LF UK a FN, Hradec Králové
[2]Ústav klinické mikrobiologie, LF UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN
Sepse vyvolané beta-hemolytickým streptokokem skupiny B (GBS) *Streptococcus agalacatiae* patří k nejčastějším infekcím novorozeneckého období, a to i přes snížení incidence časných novorozeneckých infekcí (GBS EOD) v posledních 25 letech v důsledku zavedení těhotenského screeningu a následné cílené intrapartální antibiotické profylaxe. Asi 70 % pacientů s časnou GBS infekcí jsou donošení novorozenci, přesto jsou nejrizikovější skupinou novorozenci narození před 35. gestačním týdnem. Vedoucím klinickým symptomem jsou především dechové obtíže dítěte. Nejčastější klinickou manifestací GBS EOD je sepse a/nebo pneumonie, typicky asociovaná s různým stupněm orgánové dysfunkce. Na rozdíl od GBS EOD nejsou pozdní GBS infekce (GBS LOD) peripartální antibiotickou profylaxí ovlivněny a jejich výskyt zůstává neměnný. Nejdůležitějším rizikovým faktorem rozvoje GBS LOD je anamnéza porodu před 37. týdnem těhotenství. Vedoucím klinickým symptomem bývá horečka, respirační příznaky jsou přítomny vzácně. Nejčastější klinickou manifestací GBS LOD je sepse, téměř ve třetině případů provázená purulentní meningitidou.

KLÍČOVÁ SLOVA
GBS, infekce novorozence, aktuální doporučení

SUMMARY
***Streptococcus agalactiae* infections in a newborn**

Sepsis caused by group B streptococcus (GBS) remains among the most commonly occurring infections in the neonatal period despite the decrease in incidence of early onset neonatal disease (GBS EOD) over the last 25 years. This decline in incidence can be attributed to the screening of pregnant women and subsequent targeted intrapartum antibiotic prophylaxis upon positive culture testing. About 70 % of the cases of GBS EOD occur in term neonates, however the most vulnerable group of patients are neonates born prior to 35 weeks of gestation. The leading clinical symptom in infected neonates is respiratory distress and GBS EOD frequently manifests as sepsis and/or pneumonia which is typically associated with varying degrees of organ dysfunction. Unlike GBS EOD, late onset GBS infections (GBS LOD) are not influenced by peripartum antibiotic prophylaxis, and their incidence has remained unchanged during last decades. In such cases, preterm delivery is the most important risk factor (delivery before 37 weeks of gestation). Contrary to early onset infections, GBS LOD commonly clinically presents with fever and thereafter usually also manifests as sepsis, which is accompanied by purulent meningitis in approximately 30 % of cases.

KEY WORDS
GBS, neonatal disease, current recommendation

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (2): 62–88

ÚVOD

Novorozenecká sepse vyvolaná beta-hemolytickým streptokokem skupiny B (GBS) je celosvětově považována za závažné a potenciálně letální onemocnění, zvláště v případě časně vzniklé infekce u nedonošeného dítěte. Celkově se však časná novorozenecká infekce (GBS EOD) stala v posledních 25 letech relativně vzácným onemocněním. Klinické symptomy časné novorozenecké sepse jsou často nespecifické, laboratorní diagnostika komplikovaná, a proto jsou lékaři zainteresovaní v péči o novorozence v obtížné pozici. Běžným problémem je zdánlivě jednoduchá klinická situace. Jak přistupovat k dítěti s jednoznačnými riziky, ale v dobrém klinickém stavu? Obavy pediatrů z možného neodhalení EOD u iniciálně asymptomatického nebo minimálně symptomatického novorozence a prodleva v zahájení péče před kritickým zhoršením orgánových funkcí dítěte jsou dále potencovány medializovanými soudními spory mezi právními zástupci pacientů a poskytovateli zdravotní péče. Vyloučení infekční etiologie obtíží u novorozence a případný průkaz vyvolávajícího agens tak zůstává denním chlebem neonatologů na celém světě. Adekvátní diagnostika a včasné zahájení cílené léčby zásadně ovlivňují prognózu novorozence. Na druhé straně je vhodné mít na paměti, že antibiotická léčba, a to včetně prenatální, je provázena celou řadou možných nežádoucích účinků a měla by být jednoznačně odůvodněná a správně indikovaná.

MIKROBIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE

Streptococcus agalactiae, dle klasifikace Lancefieldové patřící do skupiny B (group B Streptococcus, GBS), je fakultativně anaerobním nepohyblivým beta-hemolytickým kokem s typickým pruhem úzké hemolýzy při kultivaci na krevním agaru. Obdobně jako ostatní streptokoky (s výjimkou pneumokoků) vytváří grampozitivní řetízky v mikroskopickém obraze. *Streptococcus agalactiae* je přirozeným komenzálem distální části gastrointestinálního traktu u 25–50 % dospělých [1, 2]. Rektální kolonizace zvyšuje významnost GBS jako potenciálního patogenu při infekci močových cest, která v těhotenství probíhá nejčastěji ve formě asymptomatické bakteriurie. Porodní cesty jsou osídleny kmeny GBS přibližně u 18 % gravidních, přičemž nosičství může být trvalé, tranzientní či intermitentní [3].

Streptococcus agalactiae představuje od sedmdesátých let 20. století nejčastějšího vyvolavatele časné novorozenecké infekce (early onset disease, EOD). V případě GBS infekce je za arbitrární časové kritérium považováno období prvních 6 dnů života, přičemž 95 % případů je diagnostikováno v průběhu prvních 48 hodin života, v 72 % případů se jedná o donošené novorozence. K sérotypům I–V se řadí 97 % invazivních kmenů a nejčastěji se uplatňujícími sérotypy jsou III, Ia, II a V. Předpokladem rozvoje časné novorozenecké infekce je expozice novorozence patogenu – ať už *in utero*, typicky při ascendentní kolonizaci dolního děložního segmentu a porušení plodových obalů, nebo v rámci průchodu rodícího se dítěte kolonizovaným porodním kanálem. Pravděpodobnost této vertikální kolonizace je úměrná kvantitě GBS v porodních cestách matky a dosahuje průměrně 50 %. Symptomatická časná sepse u novorozence se nicméně rozvíjí pouze asi u 1–2 % peripartálně kolonizovaných novorozenců [3, 4]. Existuje však celá řada rizikových faktorů, které tuto pravděpodobnost zvyšují (prematurita, klinická chorioamnionitida u rodičky, předčasný nebo prolongovaný odtok plodové vody > 18 hodin a další). Výjimečně může GBS EOD vzniknout těsně před začátkem porodu přestupem bakterií přes intaktní plodové obaly s fulminantně nastupující klinickou symptomatologií u novorozence po porodu, resp. může být příčinou porodu mrtvého plodu – až 1 % mrtvorozených v rozvinutých zemích [5].

Kromě vertikálního přenosu *Streptococcus agalactiae* se v patogenezi novorozeneckých infekcí dále uplatňuje přenos horizontální. Tento přenos je významný z hlediska rozvoje pozdních infekcí, ať již nozokomiálních nebo komunitně akvírovaných. Za pozdní GBS infekci (late onset disease, LOD) označujeme onemocnění vznikající ≥ 7 dní po narození, ale < 90 dní po narození. Epidemické šíření nákazy v rámci lůžkových oddělení je však na rozdíl od infekcí vyvolaných *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* či enterobakterií raritní.

DIAGNOSTIKA GBS U TĚHOTNÉ, SCREENING, VOLBA INTRAPARTÁLNÍ PROFYLAXE

Kultivační vyšetření vaginorektálního výtěru (výtěr z dolní třetiny pochvy a rekta současně) na selektivních chromogenních agarech a bujónech pro záchyt *Streptococcus agalactiae* (Todd Hewitt broth) je indikováno u všech těhotných v 36^{+0}–37^{+6} gestačním týdnu (GT) podle aktuálního doporučení Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) [6]. Podle platného doporučení České gynekologicko-porodnické společnosti je možné vyšetření provést v období 35^{+0}–37^{+6} GT. [7]. Výjimku z testování představují těhotné, u nichž je GBS peripartální ATB profylaxe indikována bez ohledu na výsledek (předchozí těhotenství s invazivní GBS EOD, GBS bakteriurie kdykoli v průběhu aktuálního těhotenství).

Intrapartální ATB profylaxe **JE INDIKOVÁNA** v případě:

- anamnestického údaje předchozího porodu dítěte s invazivní GBS infekcí,
- výskytu GBS bakteriurie kdykoli v průběhu stávající gravidity,
- pozitivní vaginorektální GBS kultivace při rutinním screeningu ve III. trimestru probíhajícího těhotenství,
- nejasného GBS statusu na začátku porodu (kultivace neprovedena, neznámý výsledek) + výskytu jakéhokoli z rizikových faktorů – porod před 37. týdnem gravidity, odtok plodové vody > 18 hodin, teplota matky ≥ 38 ˚C, případně pozitivní rychlý diagnostický PCR test pro GBS.

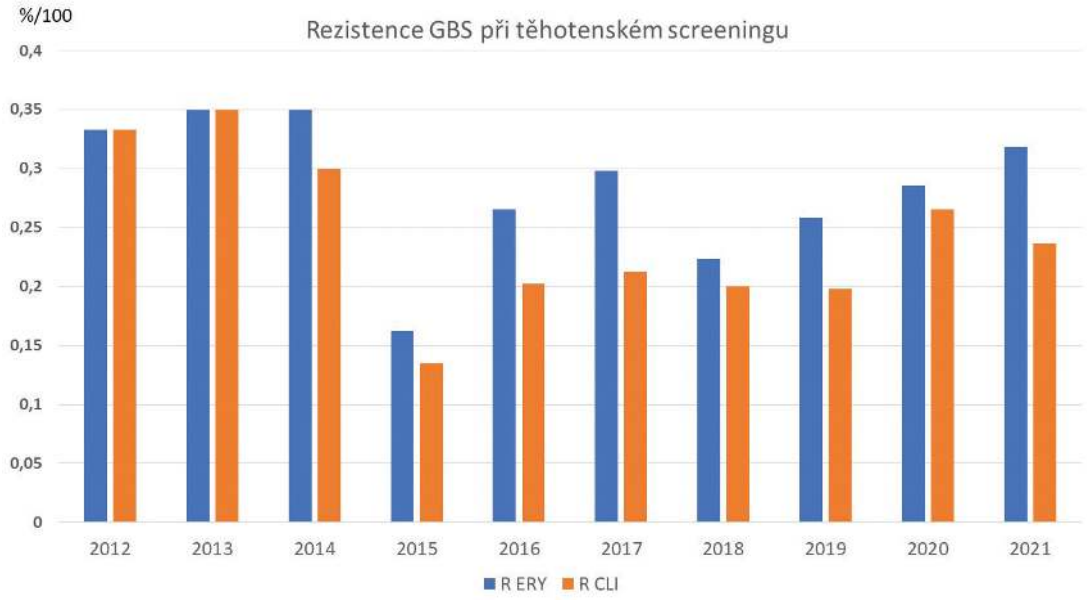
Intrapartální ATB profylaxe **NENÍ INDIKOVÁNA** v případě:

- kolonizace GBS v předchozí graviditě (neexistuje-li jiná indikace pro GBS ATB profylaxi v nynější graviditě),
- výskytu GBS bakteriurie v předchozí graviditě (neexistuje-li jiná indikace pro GBS ATB profylaxi v nynější graviditě,
- negativní GBS kultivace (vaginorektální) při rutinním screeningu v nynější graviditě,
- císařského řezu před začátkem porodu u rodičky s intaktními plodovými obaly bez ohledu na GBS status či gestační věk.

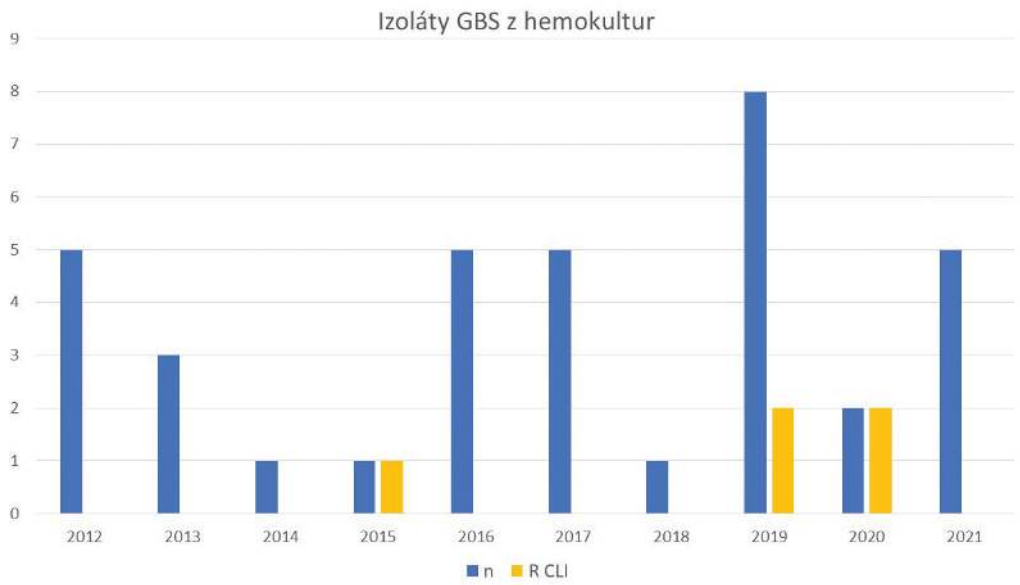
S ohledem na typ kolonizace (tranzientní, intermitentní) je 17–25 % původně GBS pozitivních žen v průběhu porodu negativních a 7–8 % původně GBS negativních žen je v průběhu porodu GBS pozitivních. Ve druhém případě může být důvodem jak nesprávně provedený screening, tak změna GBS statusu od screeningu k porodu. Přesná prevalence GBS kolonizace u těhotných v ČR není známa. Přes výše uvedené problémy vedlo zavedení plošného screeningu a intrapartální profylaxe k signifikantnímu poklesu incidence časné GBS EOD z 1,8/1000 narozených dětí na 0,23/1000 narozených dětí [8]. Přístup celopopulačního screeningu nicméně nebyl akceptován všemi státy rozvinutého světa a například Velká Británie, Nizozemí nebo Nový Zéland volí přístup

identifikace klinických rizik a plošné vyšetření těhotných nerealizují, především z obav zvýšené expozice populace ATB s možnými následky [9, 10]. Dle recentních prací se jeví tato obava jako neodůvodněná – přibližně stejné množství těhotných dostává ATB léčbu [11] a v Nizozemí i Velké Británii v posledních letech stoupá výskyt GBS EOD [11–13].

Rutinní použití molekulárně biologických metod (PCR) v diagnostice GBS kolonizace přináší určitý průnik mezi oběma výše uvedenými přístupy. Při použití rychlého PCR testu mohou být rodičky vyšetřeny při příchodu do porodnice a při pozitivním výsledku je zahájena cílená ATB léčba. Tento přístup by teoreticky měl eliminovat riziko falešné negativity u tranzientní nebo intermitentní GBS kolonizace a rovněž snížit expozici ATB v situacích, kdy matka reálně není za porodu GBS pozitivní [14, 15]. Bohužel i recentní doporučení upozorňují na možné riziko nízké senzitivity a falešné



Graf 1. Rezistence GBS při těhotenském screeningu k erytromycinu (R ERY) a klindamycinu (R CLI) ve FN Hradec Králové v letech 2012–2021



Graf 2. Počet GBS izolátů z hemokultur (n = absolutní počet; 36 případů) a rezistence ke klindamycinu (R CLI) u GBS izolátů z hemokultur ve FN Hradec Králové v letech 2012–2021

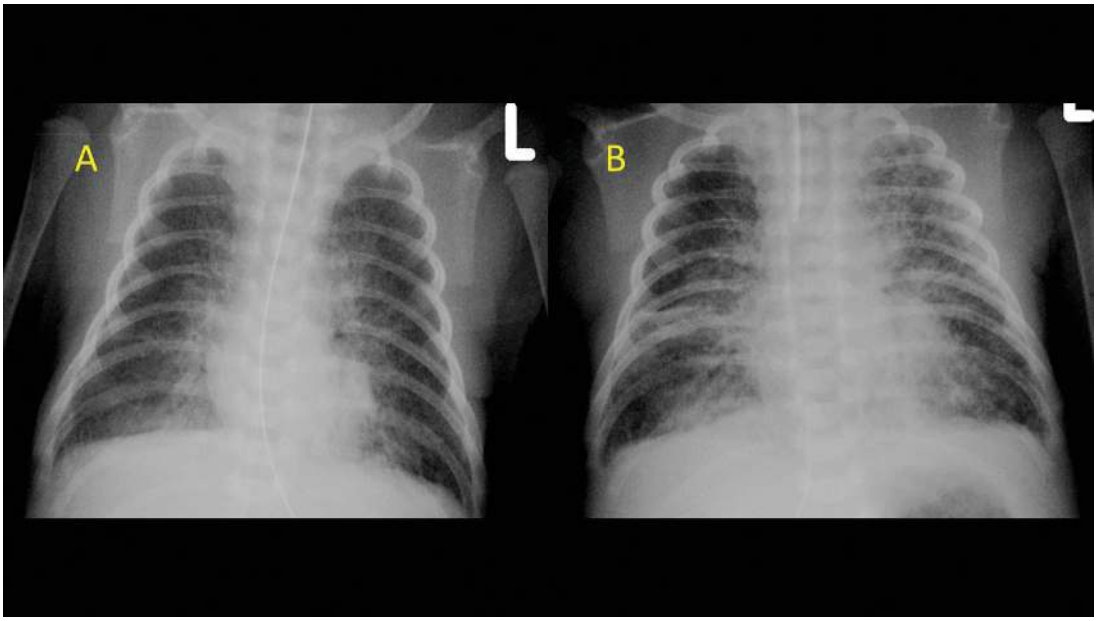
negativity uvedených point of care testů, a proto jejich rutinní použití, bez předchozí kultivace a amplifikace vzorku na obohacených půdách, není doporučeno [16]. Další možnou nevýhodou tohoto přístupu je délka trvání vyšetření, kdy se latencí mezi odběrem a získáním výsledku zkracuje doba k možné aplikaci antibiotik (řádná profylaxe vyžaduje podání penicilinu alespoň 4 hodiny před vlastním porodem). V neposlední řadě je dalším problémem i neznámá citlivost kmene GBS na antibiotika u konkrétní rodičky alergické na penicilin.

Streptococcus agalactiae zůstává v ČR excelentně citlivý k penicilinu (> 99 % kmenů), který je lékem volby při léčbě prokázané GBS infekce i v rámci intrapartální profylaxe, neboť po parenterálním podání rychle přechází transplacentárně. Doporučená dávka je 2 500 000 až 3 000 000 IU i.v. à 4 hodiny. Neporodí-li žena do 8 hodin po podání první dávky, prodlužuje se interval podávání na 6 hodin až do porodu. Deklarovaná alergie na penicilinová ATB je významným problémem v populaci těhotných. Předpokládá se však, že až u 80–90 % těchto pacientek došlo v čase k vymizení alergické odpovědi nebo se o alergii vůbec nejedná. I v probíhající graviditě je možné, bezpečné a dle stávajícího doporučení ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) dokonce doporučené provedení tolerančního kožního testu u pacientek s nízkým rizikem nebo nejistou alergií [17]. Vyloučení alergie na peniciliny znamená pro pacientku i její dítě významný benefit s možností používání základních betalaktamových antibiotik s minimálními riziky a téměř 100% senzitivitou GBS kmenů [18, 19]. Anafylaktické reakce v průběhu těhotenství se navíc vyskytují velmi vzácně s prevalencí asi 2,7/100 000 porodů [20].

U rodiček alergických na betalaktamová ATB s nízkým rizikem anafylaxe je doporučeným lékem cefazolin. Rychle proniká placentární cirkulací a dostatečnou hladinu v séru plodu zajišťuje již po 20 minutách po podání matce. Na úvodní dávku 2 g i.v. navazuje dále 1 g i.v. à 8 hodin až do porodu. Klindamycin je indikován pouze u rodiček alergických na betalaktamová ATB s vysokým rizikem anafylaxe (epizoda anafylaxe, angioedému, dechové tísně a/nebo kopřivky po aplikaci penicilinů nebo cefalosporinů) a současně kolonizovaných kmeny GBS citlivými ke klindamycinu. Rezistence ke klindamycinu představuje významné riziko a dle CDC je přes 40 % GBS kmenů ke klindamycinu rezistentních [21]. V ČR dosahuje rezistence přibližně 30 %, lokální data Ústavu klinické mikrobiologie FN Hradec Králové za posledních 10 let jsou prezentována v grafu 1 a neliší se od průměru ČR. Rezistence ke klindamycinu u izolátů z hemokultur na Dětské klinice LF UK a FN Hradec Králové v období 2012–2021 (n = 36) činila 13,8 % (graf 2). U rodiček alergických na betalaktamová ATB s vysokým rizikem anafylaxe u kmenů rezistentních ke klindamycinu je lékem volby vankomycin [7].

KLINICKÝ OBRAZ GBS INFEKCE U NOVOROZENCE

Časná novorozenecká infekce vyvolaná *Streptococcus agalactiae* se typicky manifestuje pod obrazem sepse bez zřejmého infekčního fokusu (80–85 % případů) a/nebo meningitidy (5–10 % případů), ev. pneumonie (10 % případů) (obr. 1) [8]. V iniciálních symptomech onemocnění bez ohledu na lokalizaci onemocnění do-



Obr. 1. Nativní rentgenový snímek hrudníku
A: rozvíjející se pneumonie u nedonošeného dítěte, **B:** kontrolní vyšetření s odstupem 2 hodin, kultivačně *Streptococcus agalactiae.*

minují respirační příznaky (tachypnoe, dušnost, grunting, cyanóza, apnoe), které jsou přítomny u více než 80 % postižených dětí. Příznaky onemocnění se rozvíjejí časně (medián 6–12 hodin) a mohou navazovat na porod se ztíženou poporodní adaptací (nutnost podpory vitálních funkcí novorozence po porodu) nebo nastupovat po krátkém asymptomatickém období. Asi 95 % všech časných GBS infekcí se rozvíjí v průběhu prvních 48 hodin, u nedonošených dětí typicky v prvních hodinách po narození. Mezi další klinické symptomy přítomné u časných GBS infekcí se řadí hypotenze, tachykardie, časně nastupující ikterus, apatie nebo dráždivost, případně abnormální teplota (snížená, zvýšená). Klinické symptomy pacientů s meningitidou nebývají odlišné od ostatních variant onemocnění a přítomnost křečí nebo poruchy vědomí jako vstupního příznaku onemocnění je spíše vzácností.

V případě pozdní GBS infekce je typickou manifestací kultivačně prokázaná sepse bez zřejmého infekčního fokusu (65 % případů). Meningitida je identifikována v 31,4 % případů GBS LOD, v 5–10 % případů probíhá onemocnění jako osteomyelitida, resp. septická artrida, vzácněji jako celulitida či adenitida. Pozitivní kultivační nález v likvoru může být přítomen až u 20 % případů s negativní hemokulturou [8]. Na rozdíl od časné infekce nebývají respirační obtíže dominantním problémem. V klinickém obraze bývá přítomna horečka, letargie nebo dráždivost, porucha příjmu potravy, případně tachykardie. V případě rozvoje GBS osteomyelitidy je absence závažnějších celkových symptomů téměř pravidlem. Dítě bývá afebrilní nebo subfebrilní s postupně se rozvíjejícím otokem, bolestivostí a poruchou hybnosti postižené končetiny, při postižení osového skeletu jsou klinické příznaky ještě diskrétnější. Hemokultura bývá pozitivní asi v 60 % případů. Průměrný věk při manifestaci onemocnění je 31 dní. V případě rozvoje septické artritidy je průměrný věk dítěte 20 dní. V důsledku akumulace hnisavého výpotku v kloubu jsou klinické symptomy nápadnější a objevují se dříve než v případě osteomyelitidy (trvání symptomů 1–2 dny), nejčastěji bývají postiženy velké klouby dolních končetin a zejména kloub kyčelní. Při vzácném rozvoji celulitidy/adenitidy (4 % případů) bývá nejčastěji postižena oblast obličeje, zejména submandibulární nebo parotická krajina s nápadným lokálním nálezem (obr. 2), hemokultura bývá pozitivní ve > 90 % těchto případů.

Nejdůležitějším rizikovým faktorem GBS LOD je prematurita – porod před 37. gestačním týdnem (42 % případů) [8].

DIAGNOSTIKA GBS U NOVOROZENCE

Pro diagnostiku infekcí se využívají především metody přímého průkazu etiologického agens (mikroskopie, latexová aglutinace, kultivace, PCR); nepřímý průkaz (sérologická vyšetření) se v diagnostice GBS infekcí nevyužívá.

Podkladem pro průkaz GBS je odběr adekvátního klinického materiálu, jedná se především o hemokulturu, likvor, vzorky z dolních cest dýchacích, materiál z hnisavých ložisek – typicky kloubní výpotek nebo empyém. Izolace GBS z povrchových stěrů (kůže, sliznice, pupečník) nemá z hlediska průkazu invazivní infekce větší než podpůrný význam. Hemokulturu odebíráme vždy v případě podezření na sepsi a/nebo při zahájení ATB léčby. Minimální doporučený objem krve k hemokultivaci

Obr. 2. Pozdní GBS sepse a purulentní sialoadenitida u nedonošeného novorozence

je 1 ml, při tomto objemu odebrané krve se pohybuje senzitivita záchytu kolem 90 % [22, 23].

Za zlatý standard diagnostiky *Streptococcus agalactiae* je považováno kultivační vyšetření, kdy nalézáme na krevním agaru šedé, mléčně zkalené kolonie s úzkým lemem beta-hemolýzy. Následně probíhá jejich identifikace pomocí tzv. CAMP testu nebo metodou MALDI-TOF. Mikroskopické vyšetření v barvení dle Grama se provádí při zpracování sterilních tekutin nebo hnisu. Takto lze prokázat grampozitivní koky v řetízcích, avšak samozřejmě nelze odlišit jednotlivé druhy streptokoků. V primárně sterilních materiálech (především se jedná o likvor) lze také pro průkaz GBS provést latexovou aglutinaci. Tento test má však nízkou senzitivitu a negativní výsledek nevylučuje infekci GBS. Podobně v jinak sterilních materiálech (opět především v likvoru, v kloubním výpotku apod.) lze provést vyšetření metodou PCR, kdy stanovujeme přítomnost úseku DNA specifického pro průkaz GBS. Vyšetření je významné především v situacích, kdy došlo k odběru materiálu až po nasazení ATB terapie. V PCR diagnostice GBS se využívá především gen pro *sip* (streptococcal surface immunogenic protein), gen *sodA* (gen pro produkci superoxid dismutázy) nebo *cfg* gen (gen pro CAMP faktor).

DIAGNOSTIKA INFEKCE U NOVOROZENCE

Klinické podezření na možné infekční onemocnění musí zůstat v centru pozornosti ošetřujícího lékaře, se zvláštním akcentem na situace, které jsou se zvýšenou pravděpodobností spojené s rozvojem invazivní GBS infekce. Je to především anamnéza prematurity, nízká porodní hmotnost, latence mezi odtokem plodové vody a vlastním porodem (≥ 18 hodin), teplota matky za porodu (≥ 38 °C), anamnéza předchozího těhotenství s invazivní GBS infekcí, těhotenská GBS bakteriurie nebo prokázaná intraamniální GBS infekce. Přestože zavedení intrapartální ATB profylaxe vedlo k signifikantnímu poklesu incidence časné GBS sepse, nadpoloviční většina (53 %) novorozenců s invazivní GBS infekcí se rodí ženám s negativním prenatálním screeningovým testem [24]. V současnosti neexistuje žádný dostatečně senzitivní a specifický test s dostatečně vysokou pozitivní prediktivní hodnotou, který by umožnil jednoznačnou laboratorní diagnostiku časné novorozenecké infekce, zvláště u nedonošených novorozenců [25]. Zájemce o danou problematiku odkazujeme na recentní souhrnnou práci v domácí literatuře [26]. V rámci diagnostiky provádíme kromě zajištění materiálů k mikrobiologickému vyšetření běžně dostupné laboratorní testy – krevní obraz a diferenciální rozpočet, vyšetření reaktantů akutní fáze dle zvyklostí pracoviště (CRP, interleukin-6, prokalcitonin aj.). Nedílnou součástí péče o novorozence s podezřením na infekční komplikaci je zhodnocení parametrů acidobazické rovnováhy a vyšetření glykemie. Ze zobrazovacích vyšetření je doporučeno provést rtg vyšetření hrudníku, při rozvoji fokálních komplikací pak specifické zobrazovací metody (rentgen, ultrazvuk, magnetická rezonance).

LÉČBA

Lékem volby infekce vyvolané *Streptococcus agalactiae* je penicilin G s prakticky 100% senzitivitou kmenů v ČR. Ani negativita všech laboratorních testů v časné fázi onemocnění však nevylučuje probíhající GBS infekci, v řadě případů s perakutním průběhem [26]. Navíc řada symptomů asociovaných s prematuritou nebo ztíženou poporodní adaptací u donošených dětí (typicky dechové obtíže) je současně i vedoucím příznakem časné infekce vyvolané různými patogeny. Identifikace novorozence s rozvíjející se časnou (streptokokovou) infekcí tak bývá komplikovaná. Proto je v současnosti indikace k zahájení léčby vedena na základě stratifikace dětí dle anamnestických nebo postnatálních rizik.

Přístup k dětem narozeným do 34^{+6} GT vychází ze skutečnosti, že se jedná o nejrizikovější skupinu z hlediska možného rozvoje GBS EOD [27, 28]. Současně platné doporučení České neonatologické společnosti [29] rozděluje novorozence uvedené kategorie dále do 2 skupin:

- V případě první skupiny s nejvyšší pravděpodobností GBS EOD je po narození indikován odběr hemokultury a zahájení ATB léčby. Jasnými anamnestickými riziky jsou zde GBS pozitivita matky s nedostatečnou intrapartální profylaxí, prokázaná či vysoce suspektní invazivní intraamniální infekce (GBS, *Escherichia coli*), febrilní porod, překotný porod nebo rodička s vysokými zánětlivými markery bez zjevného fokusu infekce.
- V případě druhé skupiny, která je považována za méně rizikovou (předtermínový odtok plodové vody s řádnou ATB profylaxí, nástup děložní činnosti bez průkazné infekční etiologie, abrupce placenty bez předchozí děložní aktivity, porod z indikace preeklampsie, fetální růstové restrikce a obdobných neinfekčních stavů, porod císařským řezem při zachovalém vaku blan a další), je doporučeno provést laboratorní vyšetření a v případě dobrého klinického stavu a negativních výsledků ATB léčbu nepodávat. Dítě má být pečlivě monitorováno, a to včetně kontrolních laboratorních testů s časovým odstupem [29]. Je vhodné zmínit, že jde o poměrně progresivní doporučení, které je v částečné kontradikci s doporučeními jiných autorit [27], nicméně s potenciálem snížení expozice nedonošených novorozenců ATB léčbě.

U novorozenců po porodu v 35^{+0} GT a později je možné zvolit dvojí přístup. Oba vycházejí ze skutečnosti, že pravděpodobnost klinicky asymptomatické časné novorozenecké sepse je velmi nízká. První variantou je intenzivní klinický monitoring v trvání 24 hodin [29] – 90 % případů GBS EOD se rozvíjí v prvních 24 hodinách [8]. Při dobrém klinickém stavu dítěte i v situacích s vý-

znamnými riziky (např. po porodu febrilní GBS pozitivní rodičky bez intrapartální profylaxe) není indikována žádná další diagnostika ani léčba. Dojde-li v rámci monitoringu a observace novorozence k rozvoji klinických projevů infekce, je společně s laboratorními vyšetřeními indikováno zahájení ATB léčby [29, 31]. Algoritmus doporučení znázorňuje schéma 1.

Druhý přístup vychází z multimodální analýzy se zhodnocením infekčních rizik, včetně incidence časné novorozenecké sepse, tělesné teploty matky, gestačního věku, odtoku plodové vody, formy peripartální ATB profylaxe a dalších (https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org). Použití kalkulátoru není specifické pro GBS EOI a zahrnuje sepsi jakékoli etiologie. Problematickým faktorem může být znalost lokální incidence časné sepse (doporučení CDC 0,5/1000 narozených) a ne zcela jednoznačná specifikace klinického stavu, kdy kalkulátor rozlišuje tři možné varianty stavu: dobrý, suspektní a patologický.

Doporučení je použitelné jen ve státech se zavedeným screeningovým programem u těhotných, zohledňuje totiž formu peripartální ATB profylaxe. Jako GBS dostatečná ATB profylaxe se pro hodnocení rizika považuje pouze aplikace penicilinu, ampicilinu nebo cefazolinu alespoň 4 hodiny před porodem. Oba uvedené přístupy vedly v klinických studiích ke snížení použití laboratorní diagnostiky a expozice novorozenců antibiotikům [32–35] bez zvýšené incidence nežádoucích komplikací.

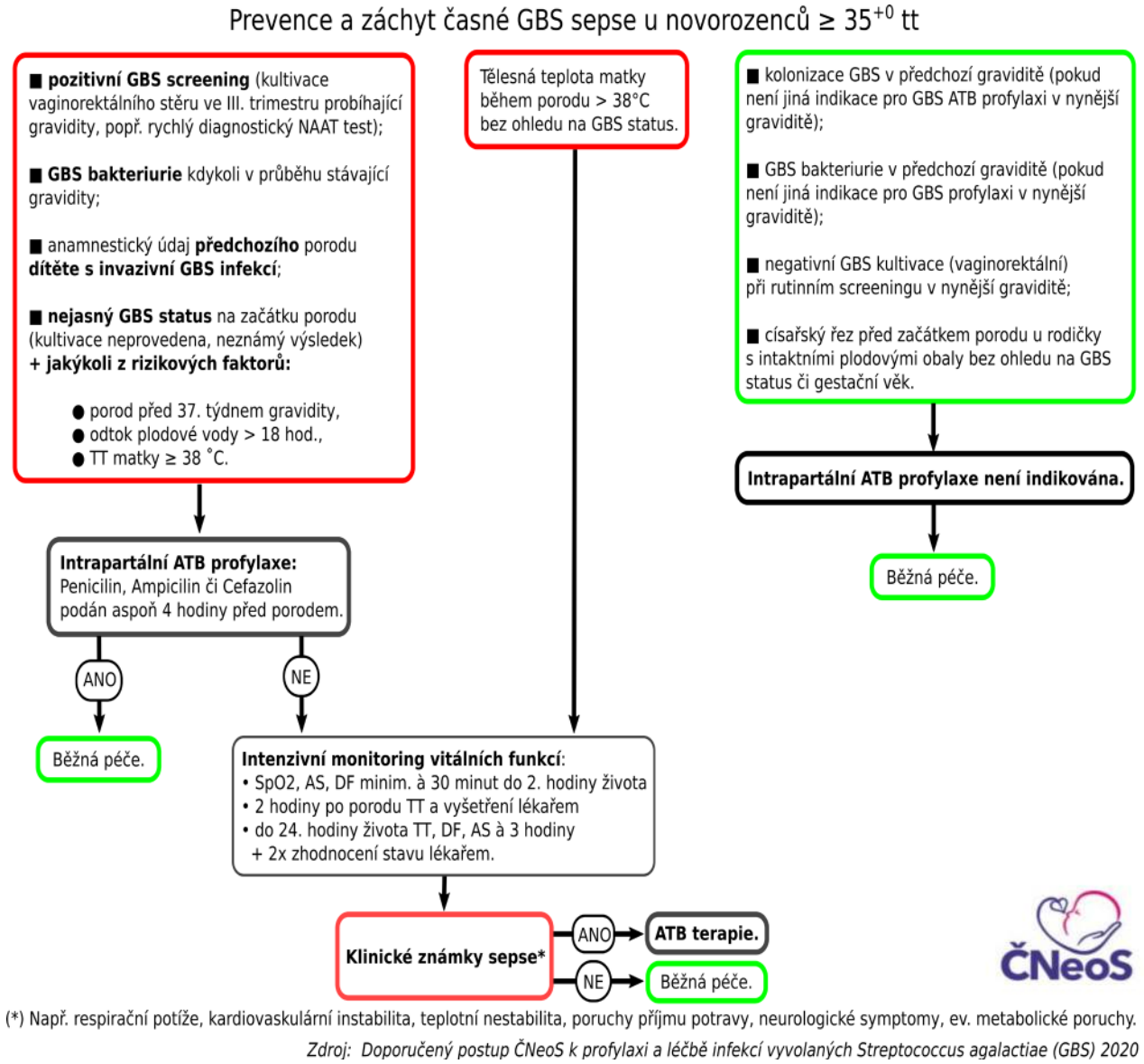


Schéma 1. Algoritmus prevence a záchytu časné GBS infekce u novorozence ≥ 35+0 GT
Dostupné z https://cneos.cz/wp-content/uploads/2022/08/GBS_Infekce_2020_Algoritmus.pdf

Kromě řádné diagnostiky a podání antibiotik v odpovídajícím dávkování [29] je nedílnou součástí péče o novorozence s GBS infekcí podpora vitálních funkcí, péče o vnitřní prostředí a extenzivní monitoring, zvláště v případě rozvoje syndromu multiorgánové dysfunkce či meningitidy [36]. V případě rozvoje fokálních komplikací (absces mozku, hnisavá artritida apod.) je dále indikována konzultace specialistů. Doporučené trvání ATB léčby je 7–10 dnů u GBS sepse, v případě nekomplikované GBS meningitidy 14 dnů [29]. Riziko rekurence onemocnění je obecně nízké (1–5 %), zvyšuje se u prematurity (doporučená délka léčby vždy 10 dnů) a při perzistující kolonizaci sliznic dítěte. V případě recidivy GBS infekce je doporučené trvání antibiotické léčby o minimálně 1 týden delší než při úvodní infekci.

PROGNÓZA

Navzdory poklesu incidence v důsledku intrapartální profylaxe zůstává GBS EOD závažným onemocněním s letalitou dosahující 2–3 % u novorozenců ≥ 35^{+0} GT a 20–30 % u novorozenců narozených do 34^{+6} GT. V případě rozvoje pozdní GBS infekce se smrtnost pohybuje mezi 1–3 % u donošených novorozenců, resp. 5–8 % u dětí narozených před 35. gestačním týdnem. Rizikové faktory spojené s vyšší pravděpodobností úmrtí jsou zejména předčasný porod a nízká porodní hmotnost, hypotenze/šok, neutropenie a trombocytopenie [8, 28, 37, 38]. Přeživší novorozenci, zejména s anamnézou meningitidy (20–45 % následků), jsou ve zvýšeném riziku dlouhodobé morbidity, včetně poruch psychomotorického a mentálního vývoje, dětské mozkové obrny a senzorického postižení (sluch, zrak). Rizikovým faktorem dlouhodobých komplikací je křečová aktivita při přijetí [39, 40].

ZÁVĚR

Výskyt časných infekcí vyvolaných beta-hemolytickými streptokoky skupiny B vzhledem k zavedené intrapartální profylaxi za poslední 2 dekády významně poklesl. GBS infekce se tak stala u donošených novorozenců relativně vzácným onemocněním s incidencí kolem 0,25/1000 narozených dětí. Intenzivní monitoring se zahájením diagnostiky a léčby při rozvoji klinických známek infekce je doporučeným postupem v péči u donošených novorozenců se zvýšeným rizikem časné GBS infekce. Přestože donošení novorozenci představují většinu dětí s časnou GBS EOD, největší riziko rozvoje infekce mají nedonošené děti s vysokou pravděpodobností úmrtí. Intrapartální ATB profylaxe neovlivňuje výskyt pozdních GBS infekcí a jejich incidence zůstává stacionární (0,3/1000). Purulentní meningitida se vyskytuje u více než 30 % případů GBS LOD. *Streptococcus agalactiae* zůstává excelentně citlivý k penicilinu, který je lékem volby.

Pečlivé zhodnocení anamnestických faktorů, formy intrapartální profylaxe a uvážlivá klinická bdělost tak zůstávají klíčovými faktory v předcházení závažných komplikací a následků.

LITERATURA

1. **Manning SD, Neighbors K, Tallman PA, et al.** Prevalence of group B streptococcus colonization and potential for transmission by casual contact in healthy young men and women. Clin Infect Dis 2004; 39: 380–388.
2. **Johri A, Paoletti L, Glaser P, et al.** Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development. Nat Rev Microbiol 2006; 4: 932–942.
3. **Russel NJ, Seale AC, O´Driscoll M, et al.** Maternal colonization with group B streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta–analyses. Clin Infect Dis 2017; 65: S100–S111.
4. **Edwards MS, Nizet V, Baker CJ.** Group B streptococcal infections. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO (Eds.). Remington and Klein´s infectious diseases of the fetus and newborn infant (8th ed.). Philadelphia: Saunders 2016; 411.
5. **Seale AC, Blencowe H, Bianchi-Jassir F, et al.** Stillbirth with group B streptococcus disease worldwide: systematic review and meta-analyses. Clin Infect Dis 2017; 65(Suppl 2): S125–S132.
6. **ACOG Committee.** Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns. Obstet Gynecol 2019; 134(1): e19–e40.
7. **Měchurová A, Vlk R, Unzeitig V.** Diagnostika a léčba streptokoků skupiny B v těhotenství a za porodu – doporučený postup. Česká gynekologická a porodnická společnost ČSL JEP. Poslední revize 2013. [cit. 30. 7. 2022]. Dostupné z: https://www.gynultrazvuk.cz/uploads/recommendedaction/71/doc/p-2013-diagnostika-a-lecba-streptokoku-skupiny-b-v-tehotenstvi.pdf
8. **Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al.** Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B streptococcal disease in the US, 2006 to 2015: multistate laboratory and population–based surveillance. JAMA Pediatr 2019; 173e(3): 224–233.
9. **Jess T, Morgen CS, Harpsøe MC, et al.** Antibiotic use during pregnancy and childhood overweight: a population-based nationwide cohort study. Sci Rep 2019; 8(1): 11528.
10. **Corvaglia L, Tonti G, Martini S, et al.** Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis for group B streptococcus on gut microbiota in the first months of life. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 62(2): 304–308.
11. **Hasperhoven GF, Al-Nasiry S, Bekker V, et al.** Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2020; 127: 680–691.
12. **O´Sullivan CP, Lamagni T, Patel D, et al.** Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. 2014–2015: a prospective surveillance study. Lancet Infect Dis 2019; 9(1): 83–90.
13. **Bekker V, Bijlsma MW, van den Beek D, et al.** Incidence of invasive group streptococcal disease and pathogen genotype distribution innewborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. Lancet Infect Dis 2019; 19: 83–90.
14. **El Helali N, Nguyen JC, Ly A, et al.** Diagnostic accuracy of a rapid real–time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B streptococcus screening. Clin Infect Dis 2009; 49(3): 417–423.
15. **Helming RB, Gertsen JB.** Diagnostic accuracy of polymerase chain reaction for intrapartum detection of group B streptococcus colonization. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96: 1070–1074.
16. **Filkins L, Hauser JR, Robinson-Dunn B, et al.** On behalf of the American Society for Microbiology Clinical and Public Health Microbiology Committee, Subcommittee on Laboratory Practices. American Society for Microbiology provides 2020 guidelines for detection and identification of group B Streptococcus. J Clin Microbiol 2021; 59: e01230-20.

17. **ACOG Committee.** Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns. Obstet Gynecol 2019; 134(1): e19–e40.
18. **Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG.** Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA 2019; 321(2): 188–199.
19. **Macy E, Vyles D.** Who needs penicillin allergy testing? Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 121: 523–529.
20. **Mulla ZD, Ebrahim MS, Gonzales JL.** Anaphylaxis in the obstetric patient: analysis of a statewide hospital discharge database. An Allergy Asthma Immunol 2010; 104: 55–59.
21. https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/gbs-508.pdf
22. **Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, et al.** Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. J Pediatr 1996; 129(2): 275–278.
23. **Yaacobi N, Bar-Meir M, Shchors I, Bromiker R.** A prospective controlled trial of the optimal volume for neonatal blood cultures. Pediatr Infect Dis J 2015; 34(4): 351–354.
24. **Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, et al.** Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of Escherichia coli, and the need for novel prevention strategies. JAMA Pediatr 2020; 174(7): e200593.
25. **Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases.** Management of neonates born at ≥35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2018; 142: e20182894.
26. **Straňák Z, Boráková K.** Biomarkery v diagnostice neonatální sepse. Čes-slov. Pediatr. 2021; 76(1): 55–62.
27. **Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases.** Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2018; 142(6): e20182896.
28. **Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ.** Management of infants at risk for group B streptococcal disease. Pediatrics 2019; 144(2): e20191881.
29. **Macko J, Malý J, Zach J.** Doporučený postup k profylaxi a léčbě infekcí vyvolaných Streptococcus agalactiae (GBS) 2020. Neonatologické listy 2020; 26: 26–29.
30. **Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases.** Management of neonates born at ≥35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2018; 142: e20182894.
31. https://cneos.cz/wp-content/uploads/2022/08/GBS_Infekce_2020_Algoritmus.pdf
32. **Kaiser Permanente Research.** Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator [online] [cit. 26. 7. 2022]. Dostupné z: https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org/
33. **Berardi A, Fornaciari S, Rossi C, et al.** Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates ≥ 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. J Matern Fetal Neonatal Med 2015; 28(10): 1123–1127.
34. **Joshi NS, Gupta A, Allan JM, et al.** Clinical monitoring of well-appearing infants born to mothers with chorioamnionitis. Pediatrics 2018; 141(4): e20172056. doi:10.1542/peds.2017-2056
35. **Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, et al.** Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. Jt Comm J Qual Patient Saf 2016; 42(5): 232–239.
36. **Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al.** Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. American college of critical care medicine. Crit Care Med 2017; 45(6): 1061–1093.
37. **Joubrel C, Tazi A, Six A, et al.** Group B streptococcus neonatal invasive infections, France 2007–2012. Clin Microbiol Infect 2015; 21(10): 910–916.
38. **Payne NR, Burke BA, Day D et al.** Correlation of clinical and pathologic findings in early onset neonatal group B streptococcal infection with disease severity and prediction of outcome. Pediatr Infect Dis J 1988; 7(12): 836–847.
39. **Yeo KT, Lahra M, Bajuk B, et al.** Long-term outcomes after group B streptococcus infection: a cohort study. Arch Dis Child 2019; 104(2): 172–178.
40. **Libster R, Edwards KM, Levent F, et al.** Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. Pediatrics 2012; 130(1): e8–e15.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 1. 8. 2022

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Jan Malý, Ph.D.
Dětská klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: malyj@lfhk.cuni.cz

Celoplošný screening sluchu novorozenců v České republice – databáze a nová metodika

Chrobok V.[1], Homoláč M.[1], Krtičková J.[1], Hloušková M.[1], Bilinová L.[1], Čelakovská E.[1], Blanař V.[2], Malý J.[3], Komínek P.[4], Hejduk K.[5,6], Dršata J.[1]

[1]Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, LF UK a FN, Hradec Králové
[2]Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Nemocnice Pardubického kraje, Pardubická nemocnice, Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice
[3]Dětská klinika, LF UK a FN, Hradec Králové
[4]Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN Ostrava a LF Ostravské univerzity
[5]Národní screeningové centrum, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha
[6]Institut biostatistiky a analýz, LF Masarykovy univerzity, Brno

SOUHRN

Správná funkčnost screeningu sluchových vad je založena na jednoduché organizaci screeningu, komfortu vyšetření pro pacienta, medicínské výtěžnosti a ekonomické únosnosti.

Screening sluchu novorozenců byl aktualizován Metodickým pokynem Ministerstva zdravotnictví České republiky (Věstník MZ ČR č.14/2021). Ke screeningu sluchu fyziologických novorozenců se používají tranzientně evokované otoakustické emise (TEOAE) a u rizikových novorozenců automatické kmenové sluchové potenciály (AABR) a kmenové sluchové potenciály (BERA). Pozitivní screening znamená záchyt sluchové vady (trvalé poruchy sluchu), negativní screening nepřítomnost poruchy sluchu, tj. TEOAE nebo AABR jsou v normě. Cílem práce je podat informace o celostátní databázi a současné metodice screeningu sluchu novorozenců v České republice.

Metodika a výsledky: systém včasného záchytu, diagnostiky a korekce sluchu (early hearing detection and intervention, EHDI) je v ČR prováděn na třech úrovních: 1. screening na neonatologických pracovištích, 2. rescreening na ORL nebo foniatrických pracovištích a 3. stanovení sluchového prahu a korekce sluchu v regionálních pedaudiologických pracovištích. Jsou demonstrovány výsledky celostátní databáze, je patrný postupný nárůst počtu screeningu sluchu novorozenců v ČR. Dále je uvedena současná metodika dle Věstníku MZ ČR a připravovaná aktualizace celostátního registru.

Diskuse a závěry: díky úzké spolupráci ORL lékařů s neonatology a pediatry byla provedena aktualizace metodického pokynu Ministerstva zdravotnictví České republiky z roku 2012 (Věstník MZ ČR č.7/2012) a vydán nový metodický pokyn ve Věstníku MZ ČR č.14/2021.

Harmonogram screeningu a rehabilitace sluchu novorozenců doporučuje následující kroky: 1. screening sluchu fyziologického novorozence v průběhu hospitalizace, nejlépe 2.–3. den po porodu neonatologickou sestrou pomocí otoakustických emisí, u rizikového novorozence je doporučeno použít AABR; 2. rescreening sluchu ve 3.–6. týdnu věku na ORL rescreeningovém pracovišti; 3. dokončení diagnostiky poruchy sluchu do 3.–6. měsíce věku v ORL regionálním (krajském) pedaudiologickém centru.

KLÍČOVÁ SLOVA

screening sluchu, otoakustické emise, celostátní registr, databáze, pedaudiologické centrum

SUMMARY

National newborn hearing screening in the Czech Republic – database and new methodic

Screening of hearing loss in newborns is based on simple organization, comfortable examination, effective measurement, and acceptable price.

The amendment of Newborn hearing screening guidelines by Ministry of Health of the Czech Republic was published in Bulletin of Ministry of Health of the Czech Republic no. 14/2021. Transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) are used for the screening of normal newborns. Automatic auditory brainstem responses (AABR/BERA) are used for screening of high-risk newborns. `Positive screening` stands for new diagnosed (permanent) hearing loss, `negative screening` stands for normal results of TEOAE or AABR in both ears.

The goal of this paper is to provide information about the national database and current methods of newborn hearing screening in the Czech Republic.

Methods and results: the system of Early Hearing Detection and Intervention (EHDI) currently carried out in the Czech Republic consists of three levels: screening in neonatal units, rescreening in specialized ENT departments or phoniatric departments and assessment of hearing threshold in regional ENT pedaudiology centers. The results from the national database are presented in this work. Progressive increase in numbers of screening examinations is demonstrated. Further an overview of current methods and planning of a new national registry for newborn hearing screening is presented.

Discussion: the amendment of Newborn screening guidelines (originally from 2012) was written in 2021 as a result of close cooperation between ENT, neonatologists and pediatrists. The system of screening follows these steps: 1. screening of hearing in normal newborns during first 3 days of life in hospital by neonatal nurses with TEOAE or with AABR/BERA in high-risk newborns; 2. rescreening of hearing between 3–6 weeks of life in ENT department specialized for re-screening of hearing; 3. final diagnosis of hearing loss up to 6 months of life in regional ENT pedaudiology center.

KEYWORDS
newborn hearing screening, otoacoustic emission, national registry, database, pedaudiology center

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (2): 82–88

ÚVOD

Screening sluchu novorozenců zajišťuje včasný záchyt sluchové vady (trvalé poruchy sluchu) a následnou rehabilitaci sluchu, rozvoj komunikačních schopností a zlepšení podmínek pro rozvoj řeči [3]. K provádění screeningu sluchu novorozenců se používají TEOAE nebo AABR [2]. Pozitivní screening znamená nevýbavné TEOAE nebo AABR, tedy podezření na sluchovou vadu (stejně tak se označuje i neprovedené vyšetření). Negativní screening znamená nepřítomnost poruchy sluchu, tj. TEOAE nebo AABR jsou v normě [4, 15]. Problematiku screeningu sluchu novorozenců z historického pohledu a metodiky jsme opakovaně publikovali v předešlých pracích [5–8].

Dle WHO se nedoslýchavost vyskytuje u 5 % světové populace, tj. 360 milionů osob, z nich je 32 milionů dětí. Prevalence nedoslýchavosti u dětí je 1,7 % a u dospělých 7 % [2].

Četnost empiricky stanoveného výskytu vrozených vad sluchu 1:1000 novorozenců je podceněna. Díky celoplošnému screeningu sluchu byla ve světě odhalena incidence až 3krát vyšší. Hluchotu má 1 z 300 novorozenců, lehkou vadu sluchu má 1 z 300 novorozenců a u 1 z 300 dětí se objeví porucha sluchu před 18. rokem věku [3].

Cílem práce je podat současné informace a plánované změny celostátní databáze a metodiky screeningu sluchu novorozenců v České republice.

METODIKA A VÝSLEDKY

Celostátní databáze screeningu sluchu novorozenců

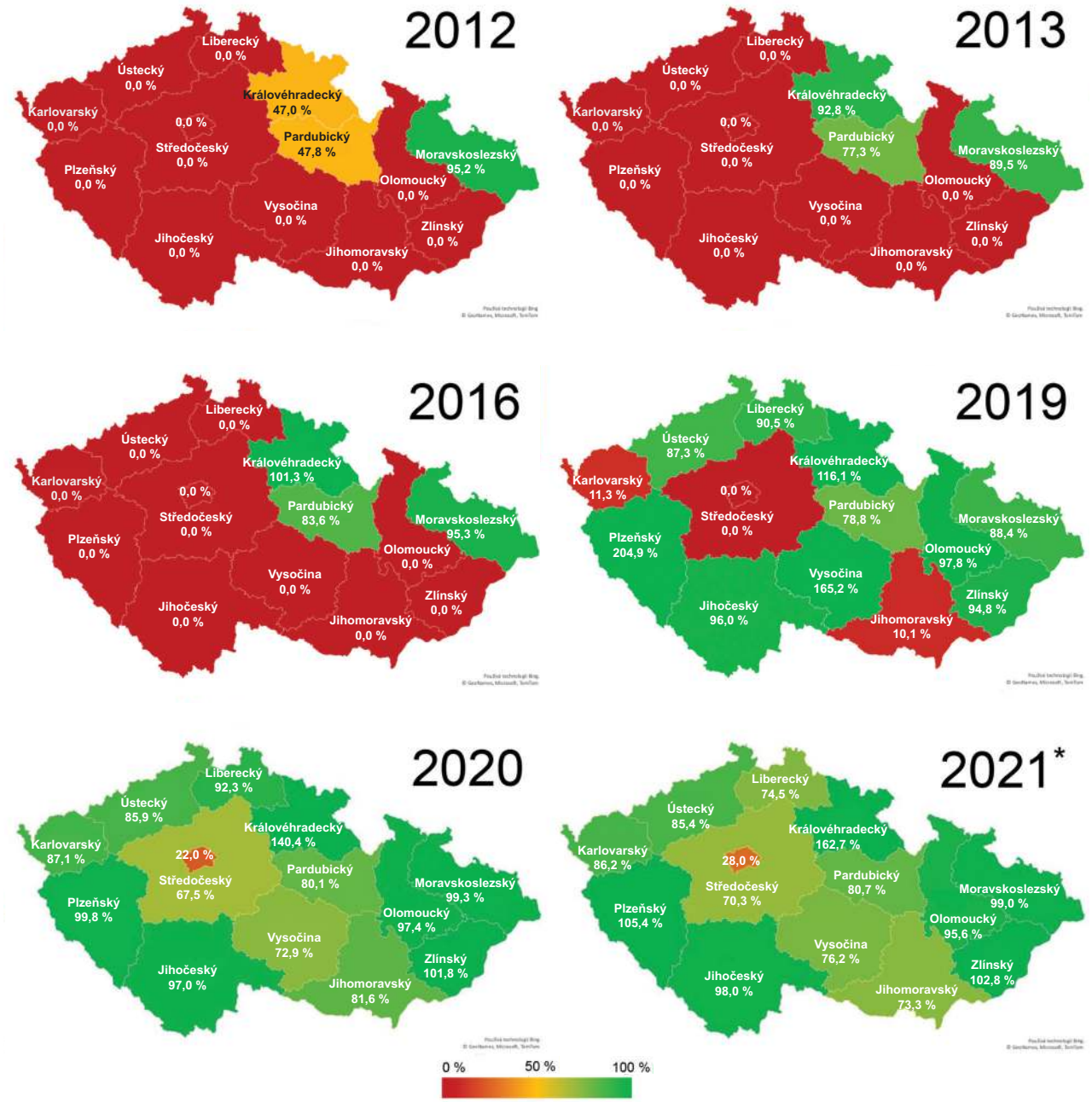
Z historického pohledu zprvu neprovázaný systém lokálních záznamů screeningu sluchu v rámci jednotlivých porodnic se postupně začal formovat v databáze větších celků. První krajská databáze screeningu sluchu vznikla v Moravskoslezském kraji v roce 2010. O rok později vznikla databáze na ORL klinice FN Hradec Králové, která sbírá data z východočeského regionu (Královéhradecký a Pardubický kraj). Nejprve byla k dispozici data pouze z krajských nemocnic, následně se přidaly i další nemocnice regionu. Od roku 2019 (toho roku pouze v pilotním režimu) se databáze stala centrální pro celou oblast ČR. Pro demonstraci dosahované efektivity sběru dat je například možné porovnání počtu živě narozených novorozenců Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) vůči počtu provedených screeningových vyšetření v databázi za jednotlivý rok. Pro lepší názornost jsou výsledky vyjádřeny pomocí přiložených kartogramů (obr. 1).

Průměrná stabilní meziroční hodnota (živě narození/provedený screening) dosahuje 120 % v Královéhradeckém kraji a 82 % v Pardubickém kraji (disproporci rozdělení lze vysvětlit návazností péče o rizikového novorozence mezi kraji – odesílání rizikových novorozenců na vyšší pracoviště v Hradci

Tab. 1. Přehled průměrných parametrů screeningu sluchu pro celou oblast ČR v jednotlivých letech

Průměr ČR		2019	2020	2021
Screening	vyšetření : narození	65,9 %	80,9 %	81,9 %*
	úspěšnost	94,1 %	94,6 %	91,9 %
Rescreening	vyšetření : narození	2,6 %	3,4 %	3,5 %
	úspěšnost	69,5 %	79,8 %	85,1 %
	záchyt	72,4 %	62,0 %	58,1 %
Centrum	účinnost centra	82,5 %	57,3 %	70,8 %
	záchyt	8,3 %	19,4 %	28,1 %

úspěšnost – (re)screening negativní/pozitivní; záchyt – rescreening (resp. centrum) pozitivní/screening (resp. rescreening) pozitivní, účinnost – vyšetření (centrum)/rescreening pozitivní
** V době publikování nejsou data z ÚZIS za rok 2021 dostupná, byl použit průměr za předchozí období (2012–2020).*



Obr. 1. Přehled úspěšnosti sběru dat screeningu sluchu v jednotlivých krajích ČR a letech
Vyjádřeno poměrem počtu vyšetření (screening) a počtu narození (ÚZIS), označeno barevnou škálou od zelené po červenou.
* V době publikování nejsou data z ÚZIS za rok 2021 dostupná, použit průměr za předchozí období (2012–2020).

Králové). Mezi lety 2019–2021 pozorujeme vzrůstající tendenci získávání dat o provedených screeningových vyšetřeních z celé ČR. V letech 2020 a 2021 dosahovalo 8 ze 14 krajů hodnot nad 90 %. Rescreening byl prováděn v Královéhradeckém kraji v průměrně 6,6 % a 3,7 % v Pardubickém kraji (rescreening/živě narození). Průměrně rescreening pro ČR (2020–2021) dosahuje 3,1 % podle dostupných dat. Průměrný záchyt pozitivně testovaných novorozenců na úrovni rescreeningu dosahoval 60 % (2020–2021) (tab. 1).

Metodika celoplošného screeningu sluchu novorozenců

Následující text vychází z metodického pokynu k zajištění jednotného postupu při provádění screeningu a rescreeningu sluchu u novorozenců a případné následné péče v České republice, který byl uveřejněn ve Věstníku MZ ČR 14/2021 [9,10].

Screening sluchu – základní informace

Cílem novorozeneckého screeningu sluchu (dále jen NS sluchu) je včasný záchyt sluchové vady (trvalé poruchy

sluchu) u dětí s předpokladem následné rehabilitace sluchu, komunikačních schopností a zlepšení podmínek pro rozvoj řeči.

K provádění NS sluchu se používají TEOAE nebo AABR. Principem TEOAE je objektivní neinvazivní měření krátkých zvuků v zevním zvukovodu (emise) ze zevních vláskových buněk vnitřního ucha v odpověď na zvukový podnět (tranzientně evokované otoakustické emise). Přítomnost otoakustických emisí vypovídá o správné funkci zevních vláskových buněk a převodního ústrojí zevního a středního ucha. TEOAE se využívají ke screeningu sluchu fyziologických novorozenců.

AABR je objektivní neinvazivní vyšetření elektrických potenciálů vznikajících jako odpověď sluchové dráhy od kochley po mozkový kmen na zvukové podněty (kmenové evokované sluchové odpovědi). AABR je doporučeno využít ke screeningu sluchu u novorozenců hospitalizovaných v perinatologických centrech intenzivní péče (PCIP) nebo intermediální péče (PCIMP) (dále jen rizikový novorozenec), uvedených ve Věstníku MZ 7/2019 a na webových stránkách MZ (https://www.mzcr.cz/category/agendy-ministerstva/zdravotni-sluzby-agendy-ministerstva/centra-vysoce-specializovane-pece/).

Pozitivní screening sluchu znamená podezření na sluchovou vadu (stejně tak se nahlíží na neprovedený screening). Negativní screening (TEOAE a/nebo AABR jsou v normě) znamená, že není podezření na sluchovou vadu. V případě neprovedení NS sluchu na novorozeneckém oddělení informuje lékař tohoto oddělení nebo lékař poskytující zdravotní péči dítěti po porodu mimo zdravotnické zařízení matku dítěte (resp. zákonného zástupce) o potřebě zajištění provedení NS sluchu a provede záznam do zdravotnické dokumentace dítěte.

Prostřednictvím propouštěcí zprávy novorozence, popř. zprávy o novorozenci, informuje neonatologické pracoviště registrovaného praktického lékaře pro děti a dorost o neprovedení NS sluchu a doporučí zajistit jeho provedení. V případě, že zákonný zástupce novorozence odmítne provedení NS sluchu, je nutné o odmítnutí učinit písemný záznam do zdravotnické dokumentace vedené o novorozenci.

Vlastní metodika novorozeneckého screeningu sluchu a rescreeningu sluchu novorozenců

Screening sluchu novorozenců je prováděn na třech úrovních (schéma 1):

1. neonatologické pracoviště
2. rescreeningové ORL nebo foniatrické pracoviště
3. ORL nebo foniatrické/pedaudiologické pracoviště

Úroveň 1: vyšetření sluchu na neonatologickém oddělení

Screening sluchu provádí dětská sestra, všeobecná sestra, porodní asistentka, ev. lékař novorozeneckého oddělení v průběhu hospitalizace, obvykle 2.–3. den po narození dítěte.

- U fyziologického novorozence se vyšetření provádí pomocí otoakustických emisí (TEOAE).
- U rizikového novorozence (tj. dítě hospitalizované na JIP, ev. na IMP) je doporučeno provést screening sluchu pomocí AABR v průběhu hospitalizace.
- Screening sluchu novorozenců se provádí ve spánku nebo ve stavu klidné bdělosti v nehlučné místnosti. V případě nepřítomnosti TEOAE nebo AABR je doporučeno vyšetření během hospitalizace opakovat (např. následující den).
- Vyšetření se vykazuje zdravotní pojišťovně kódem 73028 (screening sluchu u fyziologického novorozence pomocí TEOAE) nebo kódem 71035 (screening sluchu u rizikového novorozence pomocí AABR; nový registrační list by měl vstoupit v platnost v roce 2023).
- Výsledek vyšetření je zapsán do zdravotní dokumentace a do zprávy o novorozenci a uvádí se následující informace:
  - screening sluchu oboustranně v normě (negativní screening, nebyla zjištěna nedoslýchavost ani na jednom uchu),
  - TEOAE nebo AABR nepřítomny vpravo, vlevo nebo oboustranně (pozitivní screening, na jednom či obou uších nebyl zjištěn normální sluch), nebo screening sluchu na jednom či obou uších nebyl proveden,
  - způsob záznamu screeningu sluchu do zprávy o novorozenci (tab. 2).
- Dítě s jedno- či oboustranně nepřítomnými TEOAE (nebo AABR) nebo s neproběhlým screeningem sluchu je odesláno na příslušné rescreeningové ORL nebo foniatrické pracoviště (regionální k příslušné porodnici).

Úroveň 2: rescreening sluchu na ORL nebo foniatrickém pracovišti

- Rescreening sluchu, obvykle ve 3.–6. týdnu věku dítěte, provádí audiologická sestra, ORL lékař nebo foniatr u všech dětí s pozitivním výsledkem screeningu.
- Rescreening sluchu obsahuje anamnézu, otoskopii a vyšetření sluchu metodou objektivní audiometrie (TEOAE či AABR, ev. doplňkově vysokofrekvenční tympanometrie a vyšetření stapediálního reflexu).
- U rizikového novorozence s pozitivním screeningem metodou AABR je rescreening proveden opět AABR (TEOAE jsou nedostatečné). Pokud rescreeningové pracoviště přístroj pro AABR nevlastní, je dítě odesláno přímo do ORL nebo foniatrického – pedaudiologického pracoviště (úroveň 3).
- Vyšetření se vykazuje zdravotní pojišťovně kódem 73029 (rescreening sluchu fyziologického novorozence/kojence) nebo kódem 71036 (rescreening sluchu u rizikového novorozence pomocí AABR; nový registrační list by měl vstoupit v platnost v roce 2023).
- Dítě s jedno- či oboustranně pozitivním výsledkem rescreeningu (podezření na sluchovou vadu z klinického vyšetření a/nebo výsledku objektivní audiometrie)

je odesláno na příslušné ORL nebo foniatrické – pedaudiologické pracoviště.

Úroveň 3: vyšetření sluchu v ORL nebo foniatrickém – pedaudiologickém pracovišti (centru)
Komplexní audiologické vyšetření (určení typu a závažnosti sluchové vady) se provádí u dětí s pozitivním rescreeningem obvykle do 3–6 měsíců věku dítěte, a zajišťuje následující postup:

- korekce sluchu
  - U dětí bez potvrzení oboustranné trvalé poruchy sluchu (normální sluch, lehká porucha sluchu, jednostranná trvalá porucha sluchu) se sleduje vývoj řeči praktickým lékařem pro děti a dorost nebo foniatrem.
  - U dětí s oboustrannou trvalou poruchou sluchu se provádí sluchadlová korekce, ideálně nejpozději od 6. měsíce věku.

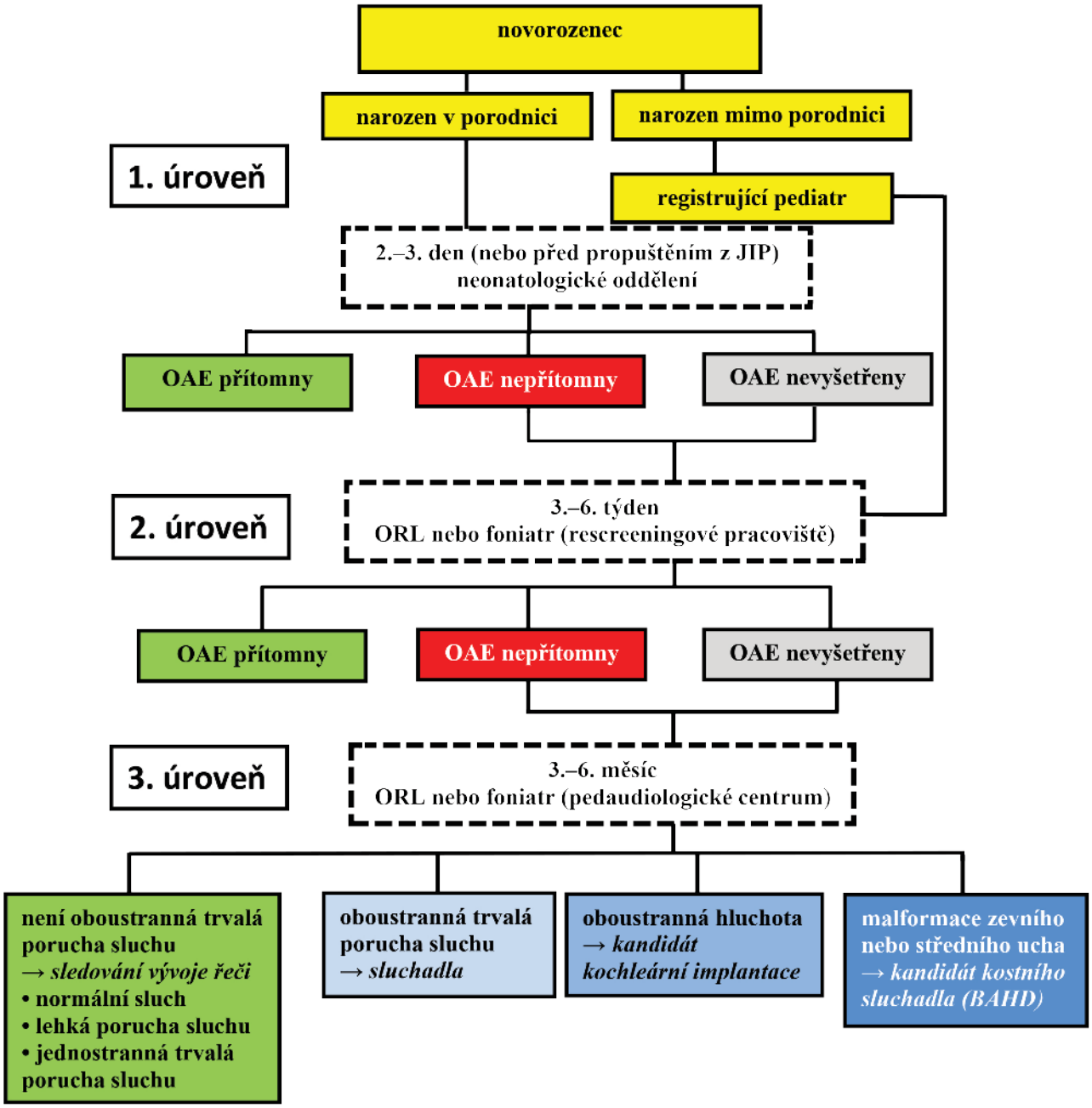


Schéma 1. Screening sluchu novorozenců
Termín vyšetření odpovídá věku dítěte.
* AABR je doporučeno využít ke screeningu sluchu každého rizikového novorozence hospitalizovaného na JIRP/JIP nebo IMP perinatologických center uvedených ve Věstníku MZ a na webových stránkách MZ.

- Děti s oboustrannou hluchotou se předávají ke kochleární implantaci, ideálně nejpozději do 2. roku věku.
- U dětí s oboustrannou malformací zevního nebo středního ucha se provádí korekce kostním sluchadlem (BAHD).

- etiologické dořešení (vzhledem ke skutečnosti, že vrozená trvalá porucha sluchu je z více než 50 % způsobena genetickými vlivy [2], je nedílnou součástí genetická konzultace, případně další potřebná vyšetření).

Úloha praktického lékaře pro děti a dorost

Lékař kontroluje a eviduje výsledek screeningu sluchu provedený na neonatologickém pracovišti. U dítěte s neprovedeným screeningem sluchu (např. porod mimo zdravotnické zařízení, ambulantní porod) kontroluje a odesílá na rescreeningové ORL nebo foniatrické pracoviště. Dále eviduje výsledek rescreeningu sluchu provedený na rescreeningovém ORL nebo foniatrickém pracovišti. U dítěte s pozitivním rescreeningem kontroluje odeslání na ORL nebo foniatrické – pedaudiologické pracoviště a následně eviduje výsledek vyšetření. Při preventivních prohlídkách kontroluje v rámci klinického vyšetření stav sluchu a rozvoje řeči.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS)

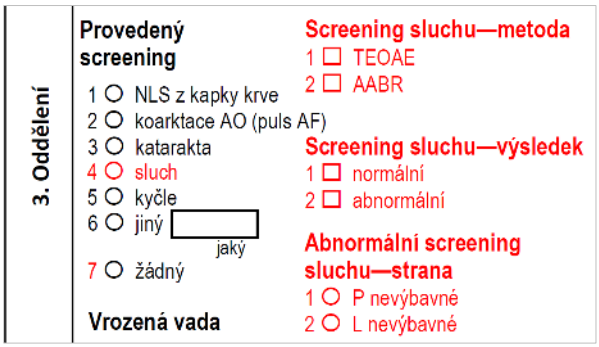
Analýzu a statistické zpracování výsledků screeningu a rescreeningu sluchu novorozenců bude dle nové metodiky provádět Národní screeningové centrum ÚZIS na základě údajů Národního zdravotnického informačního systému (zejména Národní registr reprodukčního zdraví, Národní registr hrazených zdravotních služeb).

Od března 2022 je na neonatologických pracovištích ČR zavedena a používána Zpráva o novorozenci, která je součástí Národního registru reprodukčního zdraví. Zpráva má nový formát, kde je uvedeno nejen provedení, ale i výsledek screeningu sluchu novorozence (obr. 2). Uvedené údaje shromažďuje a vyhodnocuje ÚZIS MZ ČR.

Pro rescreening (úroveň 2) a vyšetření sluchu v regionálním pedaudiologickém pracovišti (úroveň 3) byly vytvořeny a schváleny na Pracovní skupině MZ nové registrační listy a aktualizovány stávající kódy k vykázání provedení a uvedení stavu sluchu, které by měly být uvedeny v novém Seznamu zdravotních výkonu v roce 2023. Jedná se o následující signální kódy:

- 71031 – pravé ucho slyší
- 71032 – pravé ucho nedoslýchavost
- 71033 – levé ucho slyší
- 71034 – levé ucho nedoslýchavost

Nové registrační listy jsou 71035 screening AABR a 71036 rescreening AABR. Dále budou aktualizovány současné registrační listy: 73028 screening OAE, 73029 rescreening OAE a 73023 BERA (tab. 2).



Obr. 2. Zpráva o novorozenci – screening sluchu

DISKUSE A ZÁVĚRY

Metody screeningového vyšetření sluchu novorozenců jsou dnes vysoce efektivní, objektivní a rychlé z hlediska časového provedení [8]. Na základě zjištěných dat byl aktualizován Metodický pokyn k provádění screeningu sluchu u novorozenců Věstníku MZ ČR č.7/2012 [9, 10]. Jsou připraveny podmínky a metodické podklady pro sběr dat, jejich analýza bude prováděna Národním screeningovým centrem ÚZIS ČR. Věříme, že spoluprací s neonatology a pediatry se nám společnými silami podaří uvést do praxe nový metodický pokyn [6], rozvíjet sběr a analýzu dat cestou ÚZIS a především nadále kultivovat a budovat funkční celoplošný screening sluchu novorozenců v celé České republice.

Systém včasné detekce a rehabilitace sluchu novorozenců je velmi efektivní při dodržení následujících principů:

- Screening sluchu fyziologického novorozence provádí neonatologická sestra se zajištěnou zástupností pomocí TEOAE (u fyziologických novorozenců) či AABR (u rizikových novorozenců).
- Pozitivní screening přešetřuje lékař rescreeningového ORL či foniatrického pracoviště pomocí ověření anamnézy, otoskopie a rescreeningových vyšetření (TEOAE, resp. AABR u rizikových novorozenců), případně dalších doplňujících audiologických vyšetření.
- Dokončení diagnostiky postižení sluchu a zajištění adekvátní korekce sluchu u potřebných dětí provádí nejdéle do 6. věku měsíce specializovaný lékař (foniatr) regionálního pedaudiologického pracoviště (centra), které disponuje odborným, personálním a přístrojovým zázemím pro zajištění pedaudiologické péče.
- U dětí s velmi těžkou vadou sluchu a hluchotou je optimální kochleární implantace, u indikovaných dětí nejlépe v 1.–2. roce věku, v centrech kochleární implantace.

Nedodržení uvedeného postupu, především z časového hlediska, znamená ohrožení sluchového a řečového vývoje dětí a zvyšuje riziko vážného trvalého postižení sluchu [1, 11–14, 16].

Tab. 2. Nové a aktualizované kódy registračních listů, které by měly být uvedeny v Seznamu zdravotních výkonů v roce 2023

Novorozenec	fyziologický	rizikový
1. úroveň	neonatolog	
	73028 TEOAE	71035 AABR
2. úroveň	ORL, foniatr	
	73029 reTEOAE 71036 reAABR lze také +signální kód pro P a L ucho a výsledek vyšetření	71036 reAABR +signální kód pro P a L ucho a výsledek vyšetření
3. úroveň	pedaudiologické centrum	
	73023 BERA 73029 reTEOAE lze také 71036 reAABR lze také +signální kód pro P a L ucho a výsledek vyšetření	

Detailní informace o NS sluchu pro veřejnost i pro zdravotnické instituce jsou zveřejňovány na webovém portálu České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP (https://www.otorinolaryngologie.cz/screening-sluchu) a České neonatologické společnosti ČLS JEP (www.neonatologie.cz).

Poděkování
Autoři děkují za poskytnutí dat zdravotním pojišťovnám České republiky, Českému statistickému úřadu a Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky, Ministerstvu zdravotnictví ČR za přípravu Metodického pokynu, dále pak jednotlivým neonatologickým, ORL a foniatrickým pracovištím, které se aktivně podílí na screeningu sluchu novorozenců.

LITERATURA

1. **Bush ML, Kaufman MR, McNulty BN.** Disparities in access to pediatric hearing. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2017; 25(5): 359–364.
2. **Dršata J, Havlík R.** Foniatrie sluchu. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2015.
3. **Grandori F.** European consensus statement on neonatal hearing (screening finalised at the european consensus development conference on neonatal hearing screening May 1998, Milan, Italy). https://doi.org/10.1080/010503998420577
4. **Havlíková E, Poláčková R, Vítečková T, et al.** Screeening sluchu fyziologických a rizikových novorozenců metodami OAE a AABR: zhodnocení **výsledků.** Otorinolaryng a Foniat 2015; 64(1): 17–21.
5. **Chrobok V, Dršata J, Janouch M, et al.** Nutná spolupráce otorinolaryngologa, neonatologa a pediatra v novorozeneckém screeningu sluchu. Vox pediatr 2017; 17(1): 33–35.
6. **Chrobok V, Dršata J, Janouch M, et al.** Aktualizace metodiky screeningu sluchu novorozenců. Čas. **Lék**. Čes. 2019; 158: 221–224.
7. **Chrobok V, Dršata J, Janouch M. et al.** Screening sluchu novorozenců – současný stav a jak dále? Otorinolaryng a Foniat 2020; 69: 3–10.
8. **Komínek P, Chrobok V, Zeleník K, et al.** Novorozenecký screening sluchu: význam, současný stav v ČR. Čas. Lék. Čes. 2017; 156(4): 173–177.
9. Metodický pokyn k provádění screeningu sluchu u novorozenců. Věstník MZ ČR č. 7/2012: 18–22.
10. Metodický pokyn k provádění screeningu sluchu u novorozenců. Věstník MZ ČR č. 14/2021: 30–36.
11. **Ramkumar V.** A review of neonatal hearing screening practices in India. J Hearing Science 2017; 7(1): 9–15.
12. **Ricalde RR, Chiong CM, Labra PJP.** Current assessment of newborn hearing screening protocols. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2017; 25(5): 370–377.
13. **Sloot F, Hoeve H, de Kroon M, et al.** Inventory of current EU paediatric vision and hearing screening programmes. J Med Screen 2015; 22(2): 55–64.
14. **White KR.** Screening programs for hearing loss. In: Luxon L. (ed). Textbook of audiological medicine, clinical aspects of hearing and balance. London: Martin Dunitz, Taylor & Francis group 2003; 339–348.
15. **Zeleník K, Havlíková E, Poláčková Z, et al.** Otázky související se zaváděním plošného screeningu sluchu v Moravskoslezském kraji. Otorinolaryng a Foniat 2012, 61(2): 112–119.
16. **Blanař V, Škvrňáková J, Pellant A, et al.** Effectiveness of neonatal hearing screening system: a 12 year single centre study in the Czech Republic. J Pediatr Nurs 2021. https://doi:10.1016/j.pedn.2021.01.019

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 30. 7. 2022

Adresa pro korespondenci
prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: chrobok@fnhk.cz

INZERÁT

DRAGER

Screening novorozenecké glykemie a jeho úskalí

Wita M.[1, 2], Hálek J.[1, 2]

[1]Novorozenecké oddělení, FN Olomouc
[2]LF Univerzity Palackého, Olomouc

SOUHRN
V prvních hodinách po porodu dochází k přirozenému poklesu hladiny plazmatické glukózy. Vlivem metabolické a hormonální adaptace dochází u většiny novorozenců časně k normalizaci hodnot glykemie. U rizikových skupin novorozenců však může být schopnost této fyziologické adaptace narušena. Již v minulosti byly publikovány poznatky o spojitosti mezi hypoglykemií v novorozeneckém období a možným následným trvalým neurologickým deficitem. Možná proto je měření glykemie jedním z nejčastějších laboratorních vyšetření realizovaných na novorozeneckých odděleních. Celosvětově však neexistují jednotná doporučení ke screeningu a terapii novorozenecké hypoglykemie. Interpretace klinických studií, s ohledem na hodnotu glykemie a případný nepříznivý neurologický outcome, je velmi omezená. Hlavním důvodem je metodologická variabilita jednotlivých studií. Národní doporučení tak spíše vznikají jako konsenzuální doporučení expertních panelů. Přehledový článek přináší základní poznatky týkající se adaptace glukózového metabolismu po porodu, uvádí základní předpoklady screeningu hypoglykemie a také pestrou paletu informací a faktorů, které ovlivňují efektivitu screeningu a interpretaci hladiny glykemie ve vztahu ke klinickému stavu a případným neurologickým následkům.

KLÍČOVÁ SLOVA
hypoglykemie, novorozenec, screening, management, neurologický deficit

SUMMARY
Screening of the neonatal glycemia and its pitfalls

There is a natural drop in the level of plasma glucose in the first hours after birth. As a result of metabolic and hormonal adaptation, glycemic values normalize early in most newborns. However, the ability of this physiological adaptation may be impaired in risk groups of newborns. Knowledge of the connection between hypoglycemia in the neonatal period and a possible subsequent permanent neurological deficit has already been published in the past. Perhaps that is why blood glucose measurement is one of the most common laboratory tests performed in neonatal wards. However, there are no uniform recommendations for the screening and therapy of neonatal hypoglycemia worldwide. The interpretation of clinical studies, with regard to the value of glycemia and possible adverse neurological outcome, is very limited. This is primarily due to the great methodological variability of the clinical studies. National guidelines are thus rather created as consensus recommendations of experts. The review article provides basic knowledge regarding the adaptation of glucose metabolism after birth. There are the basic assumptions of screening for hypoglycemia, as well as a wide range of information and factors that can influence the effectiveness of screening and the interpretation relation between level of the glycemia, clinical condition of the baby and possible neurological consequences.

KEY WORDS
hypoglycemia, newborn, screening, adverse outcome, management

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (2): 91–95

ÚVOD

V průběhu těhotenství je hladina glukózy dítěte závislá na glykemii matky. Příjem glukózy je dán pasivní difuzí po koncentračním gradientu přes placentární bariéru. Během fyziologického těhotenství tak fetální glykemie odpovídá téměř 70–80 % matčiny plazmatické koncentrace glukózy. Inzulin, na rozdíl od glukózy, neprochází placentou a jeho hladina je tak prakticky plně závislá na tvorbě pankreatickými buňkami plodu. Sekrece inzulinu je řízená sérovou koncentrací glukózy [1].

Glukóza je hlavním energetickým substrátem pro činnost centrální nervové soustavy (CNS) a zajišťuje téměř 80 % všech energetických pochodů v mozku. Dalšími zdroji energie jsou ketolátky, aminokyseliny a laktát [2, 3]. V případě, že příjem glukózy převyšuje energetické požadavky plodu, je glukóza ve tkáních ukládána ve formě glykogenu a tuků (triacylglyceridů). Při hypoglykemii jsou právě tyto látky utilizovány při glukoneogenezi nebo spotřebovány jako alternativní zdroje energie pro mozek [4, 5].

POSTNATÁLNÍ ADAPTACE

Po přestřižení pupečníku klesá příjem glukózy přirozeně na nulu. Rozvíjející se laktace není dostatečným zdro-

jem sacharidů. Dítě je v těchto chvílích závislé na svých vlastních energetických rezervách (v prvních 12–24 hodinách především na glykogenu) a na funkční metabolické cestě – glukoneogenezi. Odrazem těchto změn v organismu je pokles koncentrace sérové glukózy s minimem mezi 1. a 2. hodinou, po které následuje pozvolný vzestup glykemie do 4. hodiny života. Alkalay at al. ve své metaanalýze definovali 5. percentil hladiny glykemie mezi 1. a 2. hodinou 1,6 mmol/l, mezi 3. a 24. hodinou 2,2 mmol/l, přičemž průměrná hodnota glykemie byla v této metaanalýze mezi 1. a 2. hodinou 3,1 mmol/l. Hladina glukózy není v prvních dnech stabilní [6]. Harrisová at al. provedli u 67 zdravých donošených novorozenců zaslepené měření kontinuálním glukózovým čidlem a zároveň opakovaná měření point of care (POC) analyzátorem. Průměrná hodnota koncentrace glukózy se postupně v prvních 18 hodinách zvyšovala, poté zůstala stabilní do 48. hodiny života (3,3 ± 0,6 mmol/l). Následně došlo k druhotnému vzestupu a sekundárnímu plateau ve 4. dni života (4,6 ± 0,7 mmol/l). Koncentrace 2,6 mmol/l byla 10. percentilem v prvních 48. hodinách, ale téměř 39 % novorozenců mělo alespoň jednu epizodu naměřenou analyzátorem pod touto prahovou hodnotou. Kontinuální měření glykemickým senzorem však odhalilo hypoglykemii pod 2,6 mmol/l až u 73 % novorozenců [7].

Velká část fyziologických novorozenců má tedy po porodu významný pokles glykemie, avšak hypoglykemie je přechodná. Novorozenci jsou schopni svou metabolickou adaptací následně dosáhnout hodnot normoglykemie. Kompletní adaptace sacharidového metabolismu je u zdravých novorozenců ukončena 4. den života [7].

CÍL NOVOROZENECKÉHO SCREENINGU

Cílem novorozeneckého screeningu hypoglykemie je v prvních hodinách života zachytit nízkou hodnotu glykemie, která by mohla vést k depleci metabolického substrátu mozkových buněk, poruše jejich činnosti, případně dlouhodobým neurologickým následkům.

Jaká je tedy definice hypoglykemie? Jak už vyplývá z předchozích odstavců, definovat přesnou hodnotu hypoglykemie je obtížné, neboť je časově závislá. Ideální formou definice by byla hodnota glykemie, kdy je nutné provést intervenci, aby se zabránilo nežádoucím následkům hypoglykemie. Již v 90. letech se o to pokoušelo mnoho pracovních skupin. Jejich cílem bylo stanovit koncentraci glukózy, která je spojena s patofyziologickou odpovědí organismu (např. alterace mozkové elektrofyziologie, kompenzace mozkového průtoku, endokrinní odpověď), případně je spojena s příznaky, neurologickým deficitem či nepříznivým psychomotorickým vývojem. Žádný z těchto přístupů nebyl dostatečně uspokojující. Variabilita klinické odpovědi na nízkou koncentraci glukózy je obrovská, protože je ovlivněna velkým množství faktorů (např. gestační stáří, trofika novorozence, metabolické nároky atd.). Zároveň je dle medicíny založené na důkazu (evidence based medicine, EBM) velmi obtížné definovat, jak nízká hodnota glykemie a jak dlouho by tato epizoda měla trvat, aby způsobila trvalý neurologický deficit [8]. Metaanalýza z roku 2019 poukázala na asociaci hypoglykemie s 2–3krát vyšším rizikem kognitivního deficitu v ranném dětském věku (2–5 let), a to především v oblasti vizuálně-motorických a exekutivních funkcí, které vedou také k horším výsledkům v literárních a matematických testech ve věku 6–11 let [9]. Obecně však lze říci, že kvalita dostupných důkazů byla nízká až velmi nízká. Většina studií, které ukazují souvislost mezi hypoglykemií po porodu a neurokognitivním deficitem, je převážně observačního charakteru a vyznačuje se metodologickou variabilitou. Často tedy nelze hovořit o jednoznačné kauzalitě, ale spíše o asociaci. Z výše zmíněných důvodů byla vytvořena tzv. operační prahová hodnota. Jedná se o hodnotu glykemie, při které je zahájena intervence, aby se předešlo případným zdravotním komplikacím [2]. Definice této operační prahové hodnoty není celosvětově jednotná. Avšak většina odborných společností považuje za prahovou hodnotu v prvních 48 hodinách glykemii 2,6 mmol/l [10, 11], po 72. hodině 3,3 mmol/l.

RIZIKOVÉ SKUPINY

V případě, že bychom prováděli screening glykemie u všech novorozenců po porodu a zahajovali terapii hypoglykemie pod 2,6 mmol/l, inzultu v podobě vpichu bychom vystavili neúměrné množství novorozenců. Zároveň bychom léčili často i naprosto zdravé novorozence, kteří jsou schopni metabolickou adaptací spontánně dosáhnout euglykemie, aniž by byl ohrožen jejich další vývoj. Proto je screeningový program omezen na tzv. rizikové skupiny novorozenců, u nichž víme, že jejich přirozený adaptační mechanismus může být alterován. Jedná se o novorozence, u kterých může být narušena rovnováha mezi metabolickými nároky, schopností tvorby glukózy a příjmem sacharidů v mléce (obvykle velmi nízkým v prvních dnech života). Energetická potřeba může být zvýšená (např. při perinatální asfyxii, termogenezi, ventilační či cirkulační poruše) nebo je ovlivněn proces glukoneogeneze (nedostatek substrátu pro tvorbu glukózy, enzymatická nezralost, porucha hormonální kontraregulace). Výčet stavů a definice rizikových skupin není jednotný, jednotlivé odborné společnosti se v kategorizaci rizikových skupin liší (tab. 1). Obecně za nejrizikovější skupiny se považují předčasně narození novorozenci, novorozenci malí vzhledem ke gestačnímu stáří (SGA), novorozenci velcí vzhledem ke gestačnímu stáří (LGA) a děti diabetických matek, především léčených inzulinem či perorálními antidiabetiky [4, 12].

Novorozenec SGA (small for gestational age)

Je obecně definován jako dítě s porodní hmotností menší než 10. percentil pro dané gestační stáří. Popisovaná

Tab. 1. Kritéria zařazení do novorozeneckého screeningu glykemie podle národních doporučení

Švýcarsko (10)	**PH < 2500 g nebo SGA < 3. percentil, PH > 4500 g nebo LGA > 97. percentil** prematurita < 37^{+0} t. g. dítě diabetické matky nemocné dítě (např. asfyxie, sepse, dechová tíseň, hemolýza) hypotermie (< 36,5° C)
USA (4)	**SGA < 10. percentil, LGA > 90. percentil** dítě diabetické matky late preterm (34^{+0}–36^{+6} t. g.)
Švédsko (13)	**SGA < – 2 SD, LGA > + 2 SD porodní hmotnosti** dítě diabetické matky prematurita < 37. t. g. nemocné dítě na NICU (sepse, perinatální asfyxie)
Francie (14)	**SGA < 10. percentil, makrosomie a LGA > 90. percentil** prematurita < 37. t. g. děti diabetické matky léčené inzulinem či se špatnou kompenzací během těhotenství novorozenci s nízkou tělesnou teplotou, časnou bakteriální infekcí, střední perinatální asfyxií, polyglobulií děti, jejichž matka byla během těhotenství léčena betablokátory
Dánsko (15)	**SGA/IUGR < – 2 SD, LGA > + 2 SD** dítě diabetické matky perinatální asfyxie (pH < 7,1 nebo BE < –10) prematurita 32^{+0}–36^{+6}t. g. hypotermie sepse
Kanada (11)	**SGA < 10. percentil, LGA > 90. percentil** dítě diabetické matky (gestační typ 1 a 2) prematurita < 37 t. g. asfyxie IUGR matka, která v těhotenství užívala labetalol prenatálně podány kortikoidy u late preterm novorozenců

IUGR – intrauterinní růstová restrikce

incidence hypoglykemie se v literatuře různí. Dle klinických studií byla zachycena epizoda hypoglykemie pod 2,6 mmol/l v prvních 6 hodinách u 26–44 % novorozenců [12, 16]. Hlavní predispozicí těchto dětí jsou snížené metabolické rezervy (zásoby glykogenu, tukové tkáně), ale také zvýšená senzitivita k inzulinu a nižší schopnost oxidace mastných kyselin. Skupina SGA zahrnuje děti, které rostou podle své genetické predispozice, ale také děti, které v průběhu těhotenství prodělaly růstovou restrikci. Přístup jednotlivých klinických pracovišť a odborných společností se k této skupině různí. Některá pracoviště vyšetřují celou skupinu, tzn. všechny novorozence s porodní hmotností pod 10. percentil. Některá z této skupiny vybírají jen děti s nižším percentilem (např. pod 3. percentil) z důvodu větší pravděpodobnosti záchytu dětí s IUGR, tedy těch nejohroženějších pro rozvoj hypoglykemie.

Novorozenec LGA (large for gestational age)

Je definován jako dítě s porodní hmotností nad 90. percentil pro dané gestační staří. Samotná porodní hmotnost však neodráží míru rizika. V této skupině jsou nejohroženější děti makrosomní. Jejich tělesná konstituce může odrážet míru metabolické aktivity v průběhu těhotenství. Do této skupiny svou konstitucí spadají děti s různými formami trvalého, či přechodného hyperinzulinismu (např. při fenoménu fetal glucose steal) [17]. V porovnání s SGA je výskyt hypoglykemie u LGA nižší, riziko se naopak zvyšuje, je-li současně přítomen diabetes matky [13].

Děti diabetických matek

Při dekompenzaci diabetu matky dochází vlivem hyperglykemie k hypertrofii pankreatických ostrůvků a β-buněk slinivky, bazální hladina inzulinu je tak u novorozence s nekompenzovaným diabetem vyšší, zároveň mobilizace mastných kyselin z tukové tkáně zůstává nízká. Výsledkem je tedy vyšší inzulinová aktivita a zároveň nižší schopnost kontraregulační hormonální odpovědi a glukoneogeneze. Vysoký metabolický obrat tkání a nižší schopnost glukoneogeneze vede k signifikantně nižším hladinám glukózy po porodu. Děti jsou tak ohroženy závažnou či perzistující hypoglykemií [1, 18].

Předčasně narození novorozenci

Vzhledem ke svému intenzivnímu růstu mají větší energetické nároky (6–8 mg/kg/min), enzymatická výbava pro glukoneogenezi nedosahuje plné zralosti, nižší jsou také zásoby glykogenu [19].

Kontrolu hladiny glykemie je nutné zvážit v situacích či stavech, které zvyšují energetické nároky dítěte (infekce, dechová tíseň, perinatální asfyxie). Některé léky, které jsou užívány během těhotenství, také zvyšují riziko novorozenecké hypoglykemie. Jedná se především o pero-

rální antidiabetika (glyburid, tolbutamid), orální tokolytika (terbutalin, ritodrin), betablokátory (propranolol) [1].

Je nutné si uvědomit, že efektivitu screeningového programu mohou ovlivnit i jiné faktory, jako je např. výběr růstového grafu pro kategorizace dětí podle porodní hmotnosti. Jako příklad uvádím změnu distribuce mezi LGA a SGA novorozenci při srovnání dvou screeningových programů mezi roky 2020 a 2022 ve FN Olomouc [20]. Ve starším programu jsme k zařazení dle hmotnosti a gestačního stáří užívali růstové grafy Fentonové 2013 [21]. V novějším screeningu grafy Intergrowth-21 [22]. Rozdílnost těchto grafů je uvedena na příkladu chlapců narozených ve 40^{+0} t. g., kdy je 95. percentil dle Fentonové 4400 g a dle Intergrowth-21 4110 g. V našem souboru jsme za období 5 měsíců do screeningu v novém programu zařadili téměř o 45 % novorozenců více (starší program 85 novorozenců, nový 124 novorozenců). Změnila se významně i struktura screenované populace (graf 1).

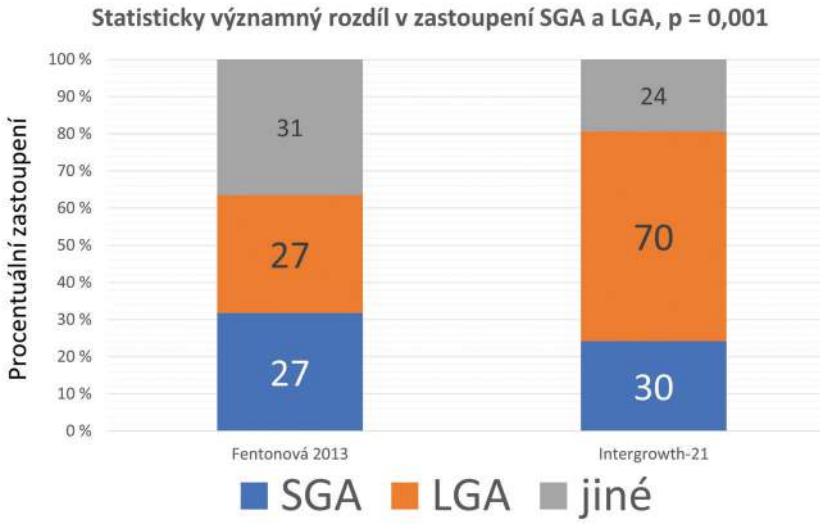
MĚŘENÍ GLYKEMIE

Samotný screening glykemie může významně ovlivnit preanalytická a analytická fáze stanovení hladiny glukózy. Glukóza je metabolizována červenými krvinkami. Proto plazmatická hodnota je cca o 10–15 % vyšší než glykemie naměřená v plné krvi. Doba, která uplyne od odběru po zpracování vzorku, může také významně ovlivnit výsledek vyšetření. Po hodině klesne hladina glukózy ve vzorku vlivem erytrocytů o 0,3–1 mmol/l [23, 24]. Časovou prodlevu můžeme odstranit užitím tzv. bed-side glukometrů. Většina komerčně vyráběných glukometrů je koncipována a kalibrována na hodnoty glykemie dospělých pacientů. Novorozenecké hodnoty jsou tedy v pásmu, které je považováno za abnormální [24]. Skvělou alternativou jsou tzv. POC analyzátory. Jejich přesnost je vyšší, téměř srovnatelná s klasickými laboratorními analyzátory. Nevýhodou je jejich pořizovací cena a nižší dostupnost na běžných novorozeneckých odděleních. Další variantou vyšetření glukózy je kontinuální měření pomocí glykemického senzoru (CGM) aplikovaného do podkoží, kdy je glykemie snímána v intersticiálním prostoru. Přístroj je však nutné kalibrovat několikrát denně (zpravidla 2–4krát). U dětí, které vyžadují terapii intravenózní glukózou, dochází k časté fluktuaci hladiny glykemie. Proto výhodou CGM je především kontinuální real-time měření, které snižuje množství a invazivitu nutných intervencí. Většina dostupných přístrojů je opět limitována spolehlivostí při hodnotách glykemie pod 2,5 mmol/l. CGM je tedy zatím využívána především ve výzkumu, klinická aplikace je v současné době ještě omezená [25].

KLINICKÉ PROJEVY HYPOGLYKEMIE

Přítomnost klinických projevů hypoglykemie zvyšuje riziko závažných neurovývojových obtíží. Symptomy dělíme na vegetativní a neuroglykopenické. Vegetativní příznaky jsou často projevem zapojení kontraregulačních mechanismů. Mezi tyto příznaky se řadí zvracení, pocení, bledost, tachykardie, tachypnoe, grunting, termolabilita, iritabilita. Neuroglykopenické příznaky jsou známkou deplece sacharidů jako energetického substrátu pro činnost mozkových buněk. Klinickým korelátem může být třes, křeče, dráždivost, vysoce laděný pláč, nebo naopak apatie, snížení svalového tonu, apnoe či porucha vědomí [23].

Většina těchto symptomů je ale velmi nespecifická a mohou být manifestací jiných onemocnění. Jako symptomatickou hypoglykemii tedy můžeme označit



Graf 1. Distribuce SGA a LGA novorozenců při screeningových programech novorozeneckého oddělení FN Olomouc v letech 2020/2021 a 2021/2022 [20]

Tab. 2. Vzorec pro výpočet rychlosti i.v. glukózy [23]

Vzorec pro příjem glukózy *dávka (mg/kg/min)*	$= \frac{\text{(objem tekutin (ml/kg/den))}}{\text{(1,44 x glukóza (\%))}}$
Vzorec pro výpočet rychlosti *rychlost (ml/hod)*	$= \frac{\text{(dávka (mg/kg/min) x hmotnost (kg) x 1,44 x glukóza (\%))}}{24}$

pouze hypoglykemii, u které došlo po dosažení normoglykemie k úpravě klinických příznaků [2].

MANAGEMENT

Skin to skin kontakt matky a dítěte a podpora časného kojení (do 30 min.) jsou klíčovými faktory pro správnou adaptaci glukózového metabolismu novorozence [26].

Terapie hypoglykemie je rozdílná u dětí symptomatických a asymptomatických. Diferencovat terapii musíme také v závislosti na hladině glykemie. U dětí asymptomatických a dětí s hladinou glykemie nad 1,5 mmol/l se zahajuje terapie podáním mateřského mléka, dárcovského mléka či umělé formule. Nedosáhne-li se normoglykemie po opakovaném podání dokrmu, zahájí se terapie intravenózní glukózou. Hladinu glykemie pod 1,4–1,8 mmol/l většina odborných společností považuje za vysoce rizikovou a předpokládá se, že ve velmi krátkém časovém horizontu může dojít k úplné depleci glukózy jako metabolického substrátu, a proto je doporučováno ihned zahájit terapii intravenózní glukózou [4, 11, 13]. V doporučeném postupu České neonatologické společnosti je hladina pod 1,5 mmol/l indikací pro zahájení i.v. glukózy. Terapii zahajujeme bolusem 200 mg/kg glukózy (2 ml/kg 10% glukózy), kterou následuje kontinuální infuze. Rychlost infuze odráží bazální potřebu glukózy 5–8 mg/kg/min. Vzorce pro výpočet rychlosti jsou uvedeny v tabulce 2. U symptomatických dětí se vždy přistupuje k terapii intravenózní glukózou.

V současné době je další možností léčby asymptomatické hypoglykemie dextrózový gel, který se již stal součástí doporučených postupů několika odborných společností [10, 11, 22]. Jedná se o 40% glukózu zpracovanou ve formě gelu. Jako HVLP není glukózový gel na českém trhu v současné době dostupný, je možné jej získat pouze jako potravinový doplněk. Magistraliter příprava je dobrou, avšak nákladnější variantou (v lékárně FN Olomouc stojí kompletní příprava tuby gelu 760 Kč). Nevýhodou takto individuálně vyráběného přípravku je krátká doba expirace (14 dní). Vstřebává se přímo z bukální sliznice, obchází tak portální řečiště. Část gelu se dostává do dalších částí trávicí trubice, kde se dále vstřebává. Velmi rychle tak přechází do systémového řečiště. V případě hypoglykemie se nanáší 200 mg/kg (0,5 ml/kg) gelu na bukální sliznice.

Počet kvalitních randomizovaných studií s nízkou úrovní bias, které by prokázaly efektivitu dextrózového gelu v terapii hypoglykemie, je malý. V Cochranově databázi systematických review je publikována metaanalýza, která hodnotí efektivitu orálního dextrózového gelu při korekci hypoglykemie a snižování rizika dlouhodobých neurologických následků. V analýze je uvedeno, že podání gelu zvyšuje pravděpodobnost korekce hypoglykemických epizod a mírně snižuje pravděpodobnost závažných neurologických následků ve věku 2 let a více. Terapie dextrogelem pravděpodobně snižuje separaci matek a dětí a zvyšuje pravděpodobnost kojení v době propuštění. Při jeho používání nebyly pozorovány nežádoucí účinky. Kvalitativní kritéria zařazení do této metaanalýzy však splnily pouze dvě studie s celkovým počtem 312 hodnocených lehce nezralých a termínových novorozenců [27].

ZÁVĚR

Optimální screening a management novorozenecké hypoglykemie je palčivým problémem neonatologů již řadu desetiletí, a to především pro velmi spornou interpretaci spojitosti mezi hodnotou glykemie, klinickým stavem dítěte a trvalým neurosenzorickým deficitem. Mnohá konsenzuální doporučení definují hodnotu glykemie v prvních 48 hodinách pod 2,6 mmol/l. Většina novorozenců, u kterých je hypoglykemie zachycena, nemá klinické projevy a glykemie je většinou pouze přechodná. Screeningové vyšetření by mělo být zaměřeno na skupiny novorozenců, u kterých je velké riziko perzistence či rekurence hypoglykemie. Do těchto skupin patří děti SGA, LGA, děti předčasně narozené (především pod 36 t. g.) a děti diabetických matek. Časná iniciace stravy a screening glykemie v prvních 3 hodinách života je nedílnou součástí prevence klinicky závažné hypoglykemie. Většinu hypoglykemických epizod lze úspěšně řešit podáním mateřského mléka nebo umělé formule, případnou alternativou může být užití dextrózového gelu. Terapie intravenózní glukózou je vždy zahajována u symptomatických novorozenců nebo u dětí s hypoglykemií rekurentní, protrahovanou či závažnou (pod 1,5 mmol/l).

LITERATURA

1. **Garg M, Devaskat SU.** Disorders of carbohydrate metabolism in the neonate. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-perinatal medicine (11th ed). Philadelphia: Elsevier 2019; 1586–1589.

2. **Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al.** Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. Pediatrics 2000; 105(5): 1141–1145.
3. **Hay WW, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU.** Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy shriver national institute of child health and human development. J Pediatr 2009; 155(5): 612–617.
4. **Adamkin DH, Newborn CoFa.** Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics 2011; 127(3): 575–579.
5. **Thompson-Branch A, Havránek T.** Neonatal hypoglycemia. Pediatr Rev 2017; 38(4): 147–157.
6. **Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Elashoff JD, Farber SJ, Simmons CF.** Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns. Am J Perinatol 2006; 23(2): 115–119.
7. **Harris DL, Weston PJ, Gamble GD, Harding JE.** Glucose profiles in healthy term infants in the dirst 5 days: The glucose in well babies (GLOW) study. J Pediatr 2020; 223: 34–41.e4.
8. **Adamkin DH.** Neonatal hypoglycemia. Semin Fetal Neonatal Med 2017; 22(1): 36–41.
9. **Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay C.** Neonatal glycaemia and neurodevelopmental outcomes: s systematic review and meta-analysis. Neonatology 2019; 115(2): 116–126.
10. Prevention and treatment of hypoglycaemia in neonates with a gestational age from 35 0/7 weeks in maternity wards [online] 2020 [cit. 31. 7. 2022]. Dostupné na: https://www.neonet.ch/application/files/9716/0915/3976/2020_SSN_hypoglycaemia_e_neu.pdf.
11. **Narvey MR, Marks SD.** The screening and management of newborns at risk for low blood glucose. Paediatr Child Health 2019; 24(8): 536–554.
12. **Harris DL, Weston PJ, Harding JE.** Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. J Pediatr 2012; 161(5): 787–791.
13. **Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy AK, Reims A, Ahlsson F, Elfving M, et al.** Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥35 weeks. Acta Paediatr 2020; 109(1): 31–44.
14. **Mitanchez D.** Société Française de Pédiatrie: Hypoglycémie néonatale en contexte à risque [on line] 2019-07-30 [cit. 31. 7. 2022]. Dostupné z: https://pap-pediatrie.fr/neonatologie/hypoglycemie-neonatale-en-contexte-risque.
15. **Rasmussen AH, Wehberg S, Fenger-Groen J, Christesen HT.** Retrospective evaluation of a national guideline to prevent neonatal hypoglycemia. Pediatr Neonatol 2017; 58(5): 398–405.
16. **Mejri A, Dorval VG, Nuyt AM, Carceller A.** Hypoglycemia in term newborns with a birth weight below the 10th percentile. Paediatr Child Health 2010; 15(5): 271–275.
17. **Desoye G, Nolan CJ.** The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. Diabetologia 2016; 59(6): 1089–1094.
18. **Voormolen DN, de Wit L, van Rijn BB, DeVries JH, Heringa MP, Franx A, et al.** Neonatal hypoglycemia following diet-controlled and insulin-treated gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2018; 41(7): 1385–1390.
19. **Van Kempen AA, Romijn JA, Ruiter AF, Ackermans MT, Endert E, Hoekstra JH, et al.** Adaptation of glucose production and gluconeogenesis to diminishing glucose infusion in preterm infants at varying gestational ages. Pediatr Res 2003; 53(4): 628–634.
20. **Pavelková A.** Srovnání screeningových programů pro záchyt hypoglykemie u novorozenců [in press] [cit. 31. 7. 2022]. Diplomová práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Fakulta zdravotnických věd, Ústav porodní asistence.
21. **Fenton TR, Kim JH.** A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr 2013; 13: 59.
22. **Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al.** International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the newborn cross-sectional study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet 2014; 384(9946): 857–868.
23. **Malý J, Bodnárová I, Wita M.** Prevence a management hypoglykemie u rizikových novorozenců (≥ 35+0 GT) [online 2021] [cit. 31. 7. 2022]. Dostupné z: https://www.neonatologie.cz/_files/ugd/38d635_0b248ef73cec4de89d59a05256470a5a.pdf.
24. **Beardsall K.** Measurement of glucose levels in the newborn. Early Hum Dev 2010; 86(5): 263–267.
25. **McKinlay CJD, Chase JG, Dickson J, Harris DL, Alsweiler JM, Harding JE.** Continuous glucose monitoring in neonates: a review. Matern Health Neonatol Perinatol 2017; 3: 18.
26. **Chertok IR, Raz I, Shoham I, Haddad H, Wiznitzer A.** Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. J Hum Nutr Diet 2009; 22(2): 166–169.
27. **Edwards T, Liu G, Battin M, Harris DL, Hegarty JE, Weston PJ, et al.** Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2022; 3: CD011027.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 2. 8. 2022

Adresa pro korespondenci
MUDr. Martin Wita
Novorozenecké oddělení
FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
77900 Olomouc
e-mail: martin.wita@fnol.cz

Vliv léčby matky SSRI/SNRI v graviditě na poporodní adaptaci donošeného novorozence

Tobrmanová H.
Mulačova nemocnice, s.r.o., Plzeň

SOUHRN
Stoupající výskyt deprese a úzkostných poruch v populaci se projevuje i zvýšením počtu těhotných a kojících žen, které jsou léčeny antidepresivy/anxiolytiky ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor) a inhibitorů vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI, serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor). Tyto léky prostupují placentou a jsou vylučovány do mateřského mléka, proto je potřeba věnovat pozornost potenciálním rizikům pro plod a novorozence. Tato medikace a neléčené psychiatrické onemocnění mohou negativně ovlivňovat vývoj plodu a poporodní adaptaci novorozence [1].

KLÍČOVÁ SLOVA
deprese, SSRI, novorozenec, abstinenční syndrom

SUMMARY
Effect of maternal SSRI/SNRI treatment in pregnancy on postanatal adaptation of a term newborn

The increasing prevalence of depression and anxiety disorders in the population is reflected in the increased number of pregnant and breastfeeding women being treated with antidepressants/anxiolytics from the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) groups. These drugs pass through the placenta and are excreted into breast milk, which is why attention must be paid to the potential risks to the fetus and newborn. Both these medications and untreated psychiatric disorder can negatively affect fetal development and postanatal adaptation of the newborn [1].

KEYWORDS
depression, SSRI, neonate, withdrawal syndrome

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (2): 96–99

ÚVOD

S rostoucí preskripcí psychofarmak v posledních letech stoupá procento žen, které tyto přípravky užívají dlouhodobě i během těhotenství a kojení. Psychofarmaka, ale i neléčené psychiatrické onemocnění představují rizikový faktor pro ohrožení průběhu těhotenství, vývoje plodu a horší poporodní adaptaci novorozence [1, 5]. Mezi nejčastěji používané léky v léčbě deprese a úzkostných stavů patří zástupci skupiny SSRI (např. sertralin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin) a SNRI (např. venlafaxin, duloxetin) (tab.1). Tato antidepresiva nemají dle většiny studií prokazatelný teratogenní potenciál (v některých studiích bylo popsáno lehce zvýšené riziko vrozených vad srdce při léčbě paroxetinem [1–3], muskuloskeletálních defektů a kraniosynostózy po citalopramu a defektů respirační soustavy po venlafaxinu) a ani významně nezvyšují riziko narušení vývoje plodu (růstová retardace). Uváděné

Tab. 1. Antidepresiva SSRI/SNRI

	Účinná látka	Léky
SSRI	sertralin	Zoloft, Sertralin, Sertivan, Asentra, Setaloft
	citalopram	Seropram, Citalec, Citalon, Apo-Cita
	escitalopram	Cipralex, Miraklide, Anxila
	fluoxetin	Deprex, Fluzak, Magrilan, Apo-Fluoxetin
	paroxetin	Seroxat, Arketis, Apo-Parox, Parolex
SNRI	venlafaxin	Venlafaxin, Argofan, Elify
	duloxetin	Duloxetin, Cymbalta, Dulsenia, Dulasolan

lehce zvýšené riziko perzistující plicní hypertenze novorozence je sporné a nejnižší je při léčbě sertralinem. [6]. Při užívání SSRI/SNRI v průběhu třetího trimestru gravidity je však nutné počítat zejména s rizikem novorozeneckého abstinenčního syndromu (diskontinuálního syndromu), který komplikuje časnou adaptaci novorozence. Nepříznivý vliv SSRI/SNRI na poporodní adaptaci novorozence se zdá být vyšší než vliv samotné nemoci [1, 7].

DEPRESE A TĚHOTENSTVÍ

Prevalence depresivní epizody v těhotenství je udávána kolem 13 % a incidence, tedy četnost nově vzniklé deprese, kolem 7,5 %. Riziko rozvoje deprese stoupá s blížícím se termínem porodu a zejména v poporodním období. Kolem 15 % těhotných žen trpí v posledním trimestru nějakým typem úzkostné poruchy.

Není-li deprese v graviditě řádně léčena, přináší řadu rizik pro matku i pro plod. Neléčená deprese zvyšuje riziko potratu a předčasného porodu, které je ovlivněno i závažností deprese [1]. Plody matek s neléčenou depresí vykazují zvýšenou motorickou aktivitu, změny ve variabilitě srdeční frekvence a změny v metylaci DNA. U novorozenců těchto matek byly nalezeny zvýšené hladiny kortizolu a noradrenalinu, při EEG vyšetření je patrná zvýšená asymetrie EEG křivky. Neléčená deprese u těhotné ženy může vést k poruchám příjmu potravy, nedostatku spánku, abusu návykových látek (kouření, alkohol, drogy), suicidálnímu nebo sebepoškozujícímu jednání [2, 3, 6]. Ženy trpící depresí často nedodržují prenatální péči. V neposlední řadě je snížena schopnost starat se o novorozence. V případě přítomnosti depresivní epizody u matky může nedostatek patřičné pozornosti a nestálost nálady narušit v prvních týdnech po porodu kvalitu vazby mezi matkou a dítětem. Socio-emocionální dopady narušené vazby mohou dítě provázet po zbytek života. Souvislost deprese s nižší porodní hmotností novorozenců a nižším Apgar skóre metaanalýzy nepotvrdily. Je nutné si uvědomit, že neexistuje možnost nulového vlivu na plod – plod bude ovlivněn buď onemocněním, nebo farmakoterapií. Je-li indikována farmakologická léčba deprese, měla by být preferována monoterapie a podávání minimální účinné dávky léku [3]. Vysazování antidepresiv ke konci gravidity z obavy před nežádoucími účinky SSRI/SNRI na novorozence a kojení je spojeno se zvýšeným rizikem relapsu onemocnění a není žádoucí. Ošetřující psychiatr by však měl matku předem seznámit s rizikem poruchy poporodní adaptace novorozence a probrat s ní možnost kojení.

DISKONTINUÁLNÍ SYNDROM

Diskontinuální syndrom (příznaky z vysazení) se objevuje až u 30 % novorozenců vystavených vlivu SSRI/SNRI během celého těhotenství anebo minimálně v posledním trimestru. U 13 % procent novorozenců jsou abstinenční příznaky hodnoceny jako závažné [4]. Riziko diskontinuálního syndromu stoupá s dávkou léku a při kombinované terapii, zdá se, že je ovlivněno i geneticky (variabilita CYP genů) [5]. Obecně se nejčastěji jedná o příznaky neurologického charakteru (třes, vysoce laděný pláč, hyperexcitabilita, zvýšený svalový tonus, ev. křeče), dalšími projevy jsou problémy s krmením, zvracení, průjmovité stolice nebo termolabilita. Respirační problémy jsou méně časté a zahrnují jak apnoické pauzy, tak tachypnoi a dyspnoi. Vyskytovat se může i tachykardie. Z laboratorních nálezů je nejvýznamnější hypoglykemie, dále byly zjištěny přechodné změny krevního obrazu (mírná trombocytopenie a leukopenie) a lehká koagulopatie, všechny tyto změny se však rychle upravují [9].

Maximum výskytu obtíží v rámci neonatálního abstinenčního syndromu je udáváno mezi 24. až 48. hodinou života, i v závislosti na době podání poslední dávky léku matce. Již na porodním sále se mohou objevit problémy s časnou adaptací (apnoe, dyspnoe), naopak popisovány jsou tonickoklonické křeče, které se vyskytují u novorozenců mezi 4. a 5. dnem života [2, 10].

PRAKTICKÁ DOPORUČENÍ

Při hodnocení anamnézy rodičky je třeba věnovat pozornost údajům o medikaci v graviditě. Informaci o léčbě matky SSRI/SNRI by se měl neonatolog dozvědět ideálně již před porodem novorozence, neboť může být narušena i bezprostřední poporodní adaptace. Prvním příznakem diskontinuálního syndromu mohou být apnoické pauzy, proto je vhodná monitorace novorozence pulzním oxymetrem i během bondingu na porodním sále a následně po přijetí na oddělení. V případě, že je novorozenec ventilačně stabilní a nemá jiný závažný problém, není anamnéza léčby matky SSRI/SNRI důvodem k separaci matky a dítěte.

K hodnocení přítomnosti známek abstinenčního syndromu v souvislosti s léčbou SSRI/SNRI neexistuje jednotné schéma [7]. Je možné použít skóre dle Finneganové (tab. 2), vytvořené primárně pro hodnocení abstinenčního syndromu novorozence při abusu drog u matky [4]. Skórování je vhodné zahájit ve stáří 2 hodin a dále hodnotit stav dítěte po 6–8 hodinách, v případě výraznějších příznaků častěji. Výsledné skóre 8 a více bodů je považováno za těžký abstinenční syndrom, 4–7 bodů minimálně ve dvou následujících měřeních značí mírný abstinenční syndrom, skóre 0–3 body je považováno za normální nález. Hodnocení u novorozenců by mělo trvat minimálně 48 hodin, avšak v případech, kdy se skóre za danou dobu neupraví, až do normalizace stavu [3].

Terapie diskontinuálního syndromu je zejména symptomatická. Pro novorozence je třeba zabezpečit klidné a tiché prostředí bez nadbytku světla, indi-

viduální přístup k péči, omezení diskomfortu a časté krmení. K úpravě eventuální hypoglykemie obvykle postačí hyperkalorická strava. Dechová podpora je nutná jen výjimečně. V případě křečí je podáván fenobarbital.

Novorozenci se závažným abstinenčním syndromem by měli být nadále sledováni i po propuštění z porodnice.

Vzhledem k riziku apnoických pauz a rozvoje křečí by novorozenci matek užívajících SSRI/SNRI neměli být propouštěni do domácí péče předčasně a rodičům by měl být doporučen monitoring dechu.

Na diskontinuální syndrom je třeba myslet také u novorozenců se suspektními klinickými známkami i v případě chybějící anamnézy u matky. Přes stoupající osvětu totiž některé těhotné ženy léčbu SSRI/SNRI neuvedou pro obavy z možné stigmatizace nebo z důvodu prosté nevědomosti a je třeba se jich v případě potíží u novorozence (typicky třes při normoglykemii a normokalcemii) aktivně dotázat.

SSRI/SNRI A KOJENÍ

Možnost kojení vzhledem ke svému zdravotnímu stavu by měla každá psychiatricky léčená těhotná žena konzultovat předem s ošetřujícím psychiatrem. Zástava laktace nebývá při terapii SSRI/SNRI obvykle

Tab. 2. Skórovací tabulka abstinenčního syndromu novorozence dle Finneganové

	Příznak	Skóre
Centrální nervový systém	občasný vysoký křik	2
	trvale vysoký křik	3
	doba spánku po jídle	
	1 hodina	3
	2 hodiny	2
	3 hodiny	1
	Moroův reflex	
	• zvýšený	2
	• velmi zvýšený	3
	klidový třes	
	• mírný	3
	• silný	4
	třes po stimulaci	
	• mírný	1
	• silný	2
	zvýšené svalové napětí	2
	záškuby obličejových svalů	1
	záškuby končetin	3
	generalizované křeče	8
Metabolické, vazomotorické, respirační	pocení	1
	teplota	
	• 37,2–38,2 °C	1
	• nad 38,2 °C	2
	časté zívání	1
	mramorová kůže	1
	otok nosní sliznice	1
	kýchání	1
	souhyb nosních křídel	2
	dechová frekvence	
	• nad 60/min	1
	• nad 50/min + zatahování	2
Gastrointestinální	nadměrné sání	1
	intolerance stravy	2
	regurgitace	2
	zvracení obloukem	3
	řídké stolice	2

indikována, přesto je procento plně kojících žen z této skupiny nižší [2], částečně i z obavy z vedlejších účinků léků na novorozence. Přestože léky přecházejí do mateřského mléka v minimálních koncentracích, doporučuje se zvýšené sledování dítěte (koliky, iritabilita, adekvátní nárůst hmotnosti) a zejména při plném kojení [3].

Nejvyšší riziko pro kojence představuje léčba kojící matky antidepresivy do 10. týdne života. Z hodnocení bezpečnosti jednotlivých léčiv při kojení vychází nejlépe sertralin, paroxetin a citalopram (tab. 3), 0 bodů v hodnotící škále odpovídá nejnižší a 10 bodů nejvyšší bezpečnosti léku. Léky, jejichž skóre je 5 bodů a méně, by měly být užívány pouze v případech, kdy není dostupná bezpečnější volba a jejich případný benefit převyšuje rizika [11].

ZÁVĚR

Léčba SSRI/SNRI v průběhu celé gravidity anebo minimálně v posledním trimestru vede u novorozence až ke 30% riziku rozvoje diskontinuálního syndromu. Protože nefarmakologická léčba úzkosti a zejména deprese v graviditě často nebývá dostatečně účinná, je třeba volit vhodný preparát i s ohledem na možnost následného kojení a použít nejnižší možnou terapeutickou dávku. Nedostatečná léčba deprese však představuje riziko pro matku, plod i celou rodinu.

Úkolem do budoucna je sledování dlouhodobého vývoje dětí exponovaných intrauterinně vlivu SSRI/SNRI a zhodnocení vlivu léčby na případné poruchy sociálního a emočního chování, ovlivnění IQ, problémy s učením atd. Odlišení genetické predispozice, vlivu prostředí a vlivu samotného léku je však velmi obtížné. [11]

Se stoupající incidencí úzkostných stavů, panických poruch a deprese v populaci dospívajících dívek a mladých žen lze do budoucna očekávat další nárůst potřeby psychiatrické péče a preskripce psychofarmak u gravidních a kojících žen. V současné době probíhá ve vybraných porodnicích v České republice screening perinatálního stresu, na ten navazuje systém péče, který se snaží poskytnout maminkám v riziku podporu i odbornou pomoc. Obojí je součástí projektu, který realizuje Národní ústav duševního zdraví v Praze (Klecany) pod odbornou garancí MUDr. Antonína Šebely, PhD. Na webových stránkách www.perinatal.cz jsou dostupné informace jak pro zdravotníky, tak pro laickou veřejnost. Dále existuje peer podpora proškolených žen, které si samy prošly depresí v těhotenství a po porodu: www.usmevmamy.cz a využít lze i mobilní aplikace s psychoterapeutickými prvky: www.kogito.cz.

Tab. 3. Bezpečnostní skóre SSRI/SNRI při kojení

Antidepresivum	Celkem bodů
Sertralin	9,5
Paroxetin	9,0
Citalopram	8,0
Venlafaxin	7,0
Fluoxetin	6,5
Escitolopram	5,5
Bupropion	4,0

LITERATURA

1. **Šebela A, Hanka J, Goetz M, Mohr P.** Psychofarmaka během těhotenství: mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část první: antidepresiva, antipsychotika. Pediatrie pro praxi 2017; 18(5): 282–286.
2. **Mocková A, Nováková V, Lucková Z, Dort J.** Deprese a antidepresivní terapie matek z pohledu neonatologa. Pediatrie pro praxi 2012; 13(3): 188–192.
3. **Kašpárek T.** SSRI v graviditě a laktaci. Psychiatrie pro praxi 2013; 14(1): 37.
4. **Forsberg L, Navér L, Gustafsson L, Wide K.** Neonatal adaptation in infants prenataly exposed to antidepressants – clinical monitoring using neonatal abstinence score. PLoS 2014; 9(11): e111327. Dostupné na: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111327
5. **Shea A, Oberlander T, Rurak D.** Fetal serotonin reuptake inhibitor antidepressant exposure: maternal and fetal factors. Psychiatry 2012; 57(9): 523–5295.
6. **Barclay L, Vega Ch.** Prenatal exposure to SSRIs linked to low birth weight, respiratory distress. Archives of General Psychiatry 2006; 63: 898–906.
7. **Kautzky A, Slamanig R, Unger A, Höflich A.** Neonatal outcome and adaptation after in utero exposure to antidepressants: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica 2022; 145: 6–28.
8. **Horáčková H, Karhoda R, Červený L, Váchalová V, Ebner R, Abad C, Staud F.** Effect of selected antidepressants on placental homeostasis od serotonin: maternal and fetal Perspectives. Pharmaceutics 2021; 13: 1306. https//doi.org/10.3390/pharmaceutics13081306
9. **Wang J, Cosci F.** Maternal withdrawal syndrome following late in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Psychoterapapy and Psychosomatics 2021; 90(5): 299–307.
10. **Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G.** Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptakce inhibitors in term infants. Archive of Pediatrics and Adolescent Medicine 2006; 160: 173–176.
11. **Uguz F.** A new safety scoring system for the use of psychotropic drugs during lactation. American Journal of Therapeutics 2021; 28(1): 118–126.
12. **Wiggs KK, Sujan AC, Rickert ME, Quinn PD, Larsson H, Lichtebstein P, D´Onofrio B, Oberg AS.** Maternal serotonergic antidepressant use in pregnancy and risk of seizures in children. Neurology 2022; 98: 2329–2233.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 2. 8. 2022

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Hana Tobrmanová
Mulačova nemocnice, s.r.o.
Dvořákova 1207/17
301 00 Plzeň
e-mail: htobrmanova@mulacovanemocnice.cz

Hyperbilirubinemie – čas na změnu?

Bodnarová I.[1,2], Staníková A.[3]

[1]Ústav pro péči o matku a dítě, Praha
[2]The Coombe Womans Hospital, Dublin
[3]FN Brno

SOUHRN
Ikterus je jedním z nejčastěji řešených problémů na novorozeneckých odděleních, rozvíjí se až u 60 % donošených a 80 % nezralých novorozenců. Vysoká prevalence novorozenecké hyperbilirubinemie je způsobena nerovnováhou mezi produkcí a eliminací bilirubinu. Hlavním cílem terapie novorozeneckého ikteru je prevence trvalého poškození mozku a současně minimalizace invazivního vyšetřování a nadbytečného užívání fototerapie. Tento článek zahrnuje aktuální doporučení pro management hyperbilirubinemie novorozenců nad 35. týden gestace vydaný Americkou pediatrickou asociací v roce 2022.

KLÍČOVÁ SLOVA
hyperbilirubinemie, ikterus, fototerapie

SUMMARY
Hyperbilirubinemia – time for change?

Jaundice is one of the most frequent problem in neonatal wards, it affects up to 60 % term infants and 80 % of premature infants. The high prevalence of neonatal hyperbilirubinemia is caused by an imbalance favoring the production of bilirubin over its elimination. The main goal of treatment for neonatal jaundice is the prevention of permanent brain damage while simultaneously minimizing invasive examinations and excessive use of phototherapy. This article includes the current recommendation for the management of hyperbilirubinemia in newborns of more than 35 weeks of gestation, which was issued by the American Pediatric Association in 2022.

KEYWORDS
hyperbilirubinemia, icterus, phototherapy

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (2): 100–106

ÚVOD

Novorozenecká žloutenka je důsledkem zvýšené hladiny celkového sérového bilirubinu a klinicky se projevuje nažloutlým zbarvením kůže, sklér a sliznice. Jedná se o nejčastěji řešený problém v prvních dvou týdnech života a zároveň je jednou z nejčastějších příčin opětovného přijetí do nemocnice po propuštění. Klinicky patrný ikterus se rozvíjí přibližně u 60 % donošených a 80 % předčasně narozených novorozenců. Ve většině případů se jedná o stav mírný, přechodný a odezní bez léčby, je označován jako fyziologická žloutenka. Vždy je nutné odlišit tuto formu od závažnější patologické žloutenky. Nesprávné vyhodnocení a nezahájení odpovídající léčby může mít za následek bilirubinovou encefalopatii se souvisejícími neurologickými následky.

METABOLISMUS BILIRUBINU

Bilirubin je konečným degradačním produktem hemu, jehož hlavním zdrojem jsou erytrocyty odstraněné z cirkulace a destruované retikuloendoteliálním systémem. **Nekonjugovaný bilirubin** je vázán na albumin a transportován do jater. Při překročení vazebné kapacity albuminu (např. přesycení, léky – ceftriaxon, ibuprofen) stoupá tzv. free bilirubin, který může procházet přes hematoencefalickou bariéru. Je pro centrální nervový systém toxický a určuje míru rizika poškození CNS. Po glukuronidaci v játrech se z nekonjugovaného bilirubinu stává **konjugovaný**, hydrofilní bilirubin, který je vylučován do žluči a je z těla eliminován [1].

Hyperbilirubinemie je obecně definována jako hodnota celkového sérového bilirubinu nad 25 µmol/l, u novorozenců však fyziologicky dochází k výrazně vyšším hladinám. Jasná definice hyperbilirubinemie v novorozeneckém věku stanovena není a hodnota bilirubinu je vždy posuzována ve vztahu ke gestačnímu a postnatálnímu stáří novorozence a přítomnosti rizikových faktorů. Hyperbilirubinemie je typicky nekonjugovaná, způsobena neschopností adekvátně zpracovat bilirubin v důsledku zvýšeného obratu červených krvinek a přechodného deficitu konjugace bilirubinu v játrech [1]. U kojených dětí je až 6krát vyšší riziko rozvoje

bilirubinemie nad 250 µmol/l. Příčinou je nedostatečně rozvinutá laktace v prvních dnech života, kalorická deprivace a mírná dehydratace, která vede ke zvýšení enterohepatálního oběhu [2]. Ve věku 96 hodin je u 95 % novorozenců koncentrace sérového bilirubinu menší než 325 µmol/l [3]. Nejčastěji žloutenka kulminuje mezi 3.–5. dnem u donošených a mezi 5.–7. dnem u nedonošených novorozenců. V případě, že hyperbilirubinemie vzniká po 24. hodině života, bez přítomnosti patologických procesů, jedná se o **hyperbilirubinemii fyziologickou**, která zpravidla nevyžaduje terapii [4].

Základní příčiny **patologické hyperbilirubinemie** jsou: zvýšená produkce bilirubinu, porucha konjugace bilirubinu a zvýšená enterohepatální cirkulace (tab. 1). Patologická žloutenka se objevuje časně během prvního dne života s rychle stoupající hodnotou bilirubinu (více než 8,5 µmol/h) [5] a vyžaduje diagnostiku a terapii [4]. Při zjištění zvýšené hodnoty konjugované frakce bilirubinu nad 17 µmol/l se jedná vždy o patologický nález, kdy je nutné podrobnější vyšetření [6].

Novorozeneckou nekonjugovanou hyperbilirubinemii můžeme rozdělit do několika skupin:

- signifikantní > 290 µmol/l
- závažná > 340 µmol/l
- extrémní > 430 µmol/l
- hazardní > 510 µmol/l

Pravděpodobná bezpečná hladina bilirubinu u donošeného novorozence bez rizikových faktorů je až 430 µmol/l, s rizikovými faktory 340 µmol/l [4]. Hyperbilirubinemie nad uvedené hodnoty může vést k **akutní bilirubinové encefalopatii**. Přesná hladina bilirubinu, která způsobuje poškození mozku není známá a může se u jednotlivých novorozenců lišit [7]. Projevy akutní toxicity bilirubinu jsou špatné sání, vysoko laděný pláč, poruchy svalového tonu, opistotonus, retrokolis, horečka, ale i křeče. Nesníží-li se koncentrace bilirubinu, může dojít k trvalému poškození mozku, primárně v bazálních gangliích a jádrech mozkového kmene, postižen však může být také hipokampus a mozeček. Data uvádí, že až 95 % dětí s akutní encefalopatií nevyvine chronické postižení mozku [8]. Chronická bilirubinová encefalopatie je již nevratná. Projevuje se choreoatetotickou dětskou mozkovou obrnou, dentální dysplazií, senzorineurální ztrátou sluchu a kognitivními poruchami [7].

Incidence chronické bilirubinové encefalopatie neboli **kernikteru** se ve světě udává okolo 0,5–1:100 000 [9]. Z dat mezinárodních studií vyplývá, že v převážné většině případů jsou novorozenci časně propuštění z porodnice bez dostatečného následného sledování [9]. Díky péči dětských obvodních lékařů je nezachycení závažné hyperbilirubinemie velmi vzácné. V posledních několika letech nebyl v České republice zaznamenán jediný případ chronické bilirubinové encefalopatie (ÚZIS).

RIZIKOVÉ FAKTORY

Zhodnocení rizika novorozenecké hyperbilirubinemie začíná již prenatálně stanovením krevní skupiny a Rh faktoru matky a screeningem nepravidelných protilátek. U rizikových novorozenců (pozitivní antierytrocytární protilátky, matky s krevní skupinou 0 nebo Rh (D) negativní, nedostatečné prenatální sledování) je možné stanovit krevní skupinu, hladinu

Tab. 1. Příčiny hyperbilirubinemie

Nekonjugovaná hyperbilirubinemie	Konjugovaná hyperbilirubinemie
zvýšená produkce bilirubinu – s hemolýzou • ABO, Rh inkompatibilita • membránové a enzymatické defekty erytrocytů • léky • hemoglobinopatie • infekce	• asfyxie • infekce • šok • dlouhodobá TPN • syndrom krátkého střeva • obstrukce žlučových cest • hepatitidy • endokrinopatie (hypotyreóza, hypopituitarismus) • metabolické vady (tyrozinemie, galaktosemie, Zellwegerův syndrom) • genetická onemocnění (trisomie 21, 18, cystická fibróza, deficit alfa-1-antitrypsinu)
zvýšená produkce bilirubinu – bez hemolýzy • hematomy • krvácení • polycytemie	
snížená konjugace bilirubinu • prematurita • Crigler-Najjar syndrom • Gilbertův syndrom • hypotyreóza	
porucha exkrece bilirubinu, zvýšená enterohepatální cirkulace • obstrukce GIT • infekce • metabolické poruchy • léky	

bilirubinu a přímý antiglobulinový test z pupečníkové krve [6]. Doporučení Americké pediatrické asociace (AAP) z roku 2009 rozlišuje rizikové faktory na dvě kategorie (tab. 2) [10]:
1. predisponující ke vzniku hyperbilirubinemie
2. zvyšující neurotoxicitu bilirubinu

Každý rizikový faktor jednotlivě má malou prediktivní hodnotu, ale při jejich kumulaci roste pravděpodobnost, že se u dítěte vyvine závažná hyperbilirubinemie. Je-li přítomen některý z faktorů zvyšující neurotoxicitu, měla by být terapie zahájena při nižších hodnotách bilirubinu [6]. Přítomnost rizikových faktorů by se měla odrážet i v době hospitalizace a následném sledování [6].

PREVENCE

Podpora laktace je základní součástí prevence hyperbilirubinemie. Kojení by mělo být frekventní, optimálně 8–12krát denně. Při nedostatečné laktaci a váhovému úbytku > 10 % porodní hmotnosti je někdy nutné zahájit dokrmování dárcovským mateřským mlékem nebo kojeneckou formulí k zajištění dostatečné výživy [2, 4].

VYŠETŘENÍ

Ikterus je klinicky patrný od hodnot bilirubinu nad 85 µmol/l. Žluté zbarvení kůže a sklér vzniká depozicí bilirubinu. Posuzování žloutenky je možné **optometricky**, kdy se využívá zejména kefalokaudální postup ikteru a odstín kůže novorozence. Metoda však může být velmi nepřesná, a proto se k podrobnějšímu zhodnocení závažnosti hyperbilirubinemie nedoporučuje [11].

Transkutánní bilirubinometrie se stala zlatým screeningovým standardem k rychlému a neinvazivnímu zhodnocení novorozeneckého ikteru. Je třeba mít na paměti, že bilirubinometrem neměříme hodnotu sérového bilirubinu, ale pouze koncentraci vychytaného bilirubinu v podkožní tkáni a tyto hodnoty se mohou lišit od sérové koncentrace až o 50 µmol/l. Nevýhodou metody je její nadhodnocování při koncentracích bilirubinu < 190 µmol/l a naopak podhodnocování při hodnotách > 250 µmol/l. Riziko podhodnocení je navíc vyšší u novorozenců s porodní hmotností pod 2500 g. Nejpřesnější hodnoty získáme, pohybuje-li se hladina bilirubinu do 250 µmol/l [12].

Při podezření na patologickou hyperbilirubinemii je žádoucí vždy znát hodnotu **celkového sérového bilirubinu** (hodnota konjugovaného bilirubinu se neodečítá) [6]. Konfirmace přesné koncentrace sérového bilirubinu je doporučena, je-li hodnota transkutánní bilirubinometrie > 250 µmol/l nebo je < 50 µmol/l pod indikační hranicí pro fototerapii [6].

U každého novorozence by měla být známa minimálně jedna hodnota transkutánního nebo sérového bilirubinu před propuštěním z porodnice, u dětí narozených mimo nemocnici mezi 24. a 48. hodinou života [6].

Tab. 2. Rizikové faktory

RF hyperbilirubinemie	RF zvyšující neurotoxocitu
• izoimunní/jiné hemolytické onemocnění • nezralost • mnohočetné hematomy, kefalhematom • nedostatečný nástup laktace s hmotnostním úbytkem > 10 % • časný ikterus během prvních 24 hod. • sourozenec s potřebou FT • mužské pohlaví • mongoloidní rasa	• izoimunní/jiné hemolytické onemocnění • nezralost • asfyxie • sepse • acidóza • hypoalbuminemie (< 30 g/l)

Tab. 3. Míra rizika rozvoje hyperbilirubinemie (dle AAP, 2004)

	≥ 38. t. g. bez rizikových faktorů*	35.–37. t. g. bez rizikových faktorů nebo ≥ 38. t. g. s rizikovými faktory*	35.–37. t. g. s rizikovými faktory*
Vysoké riziko	zvážení fototerapie, kontrolní bilirubin do 4–24 hod.	fototerapie, kontrolní bilirubin do 4–24 hod.	fototerapie, kontrolní bilirubin za 4–8 hod.
Vyšší střední riziko	zhodnocení ikteru do 48 hod.	zvážení fototerapie, kontrolní bilirubin do 4–24 hod.	fototerapie, kontrolní bilirubin do 4–24 hod.
Nižší střední riziko	běžná péče	zhodnocení ikteru do 48 hod.	zvážení fototerapie, kontrolní bilirubin do 4–24 hod.
Nízké riziko	běžná péče	běžná péče	zhodnocení ikteru do 48 hod.
* **RIZIKOVÉ FAKTORY:** izoimunizace, deficit G6PD, asfyxie, sepse, acidóza, hypoalbuminemie			

MANAGEMENT

Při rozhodování o managementu novorozence s hyperbilirubinemií nám může pomoci nomogram, který podle časově specifických hodnot bilirubinu rozděluje novorozence do čtyř skupin dle rizika vzniku hyperbilirubinemie (obr. 1) [3]:

- nízké
- střední
- vyšší střední
- vysoké

Doporučení AAP z roku 2004 dále specifikuje jednotlivé skupiny, které jsou rozděleny podle gestačního stáří a rizikových faktorů (tab. 3) [11].

Dříve byla monitorace hyperbilirubinemie snadnější, jelikož novorozenci zůstávali v porodnici minimálně 72 hodin. V současnosti v důsledku vzrůstajícího trendu časného propuštění se na managementu novorozenecké žloutenky podílí ve velké míře i obvodní pediatři. Součástí propouštěcí zprávy z porodnice by proto měla být vždy hodinově specifická hodnota sérového nebo transkutánního bilirubinu pro ulehčení následného sledování [6].

TERAPIE

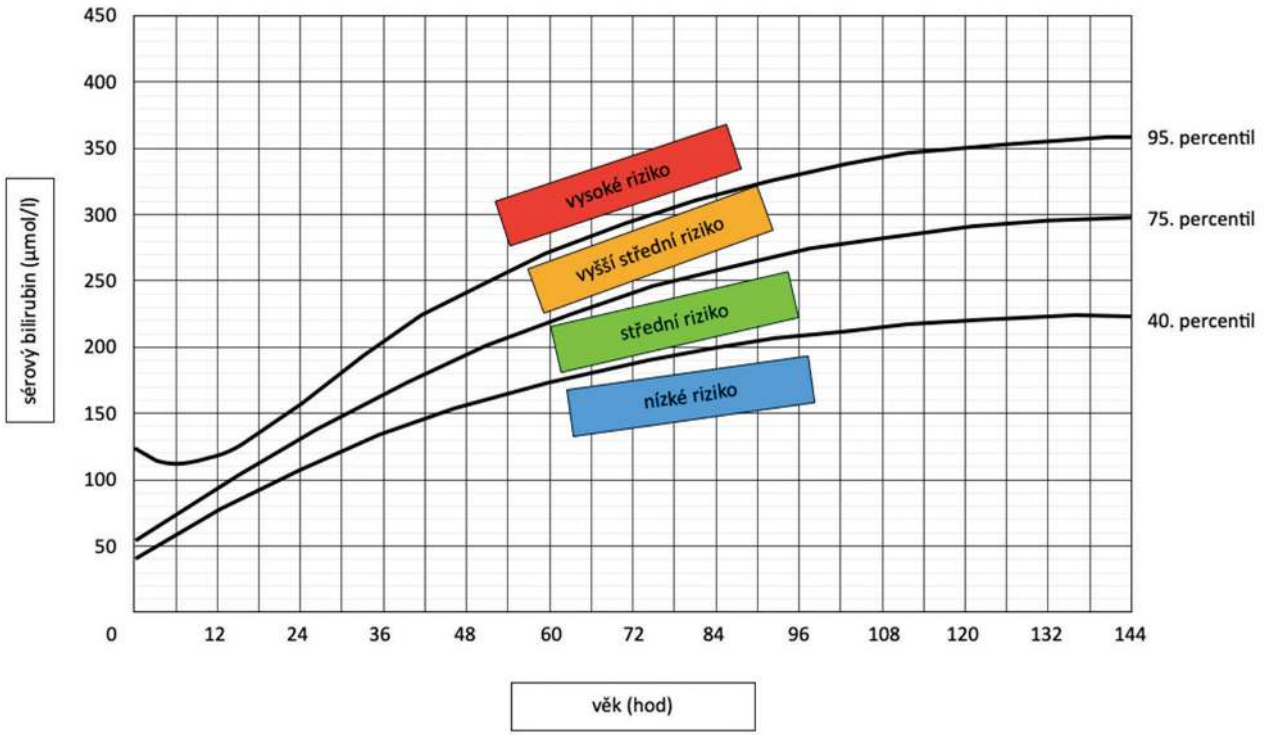
Fototerapie

Bilirubin absorbuje viditelné světlo nejsilněji v modrozelené oblasti spektra, které je vymezeno vlnovou délkou 460–490 nm. V důsledku absorbovaného světla se nekonjugovaný bilirubin přeměňuje na bilirubinové fotoprodukty, převážně izomery bilirubinu. Izomery jsou hydrofilní, vylučitelné z těla močí a žlučí, aniž by vyžadovaly konjugaci v játrech. Klinická odpověď na fototerapii závisí na účinnosti fototerapeutického zařízení a na rovnováze mezi rychlostí tvorby a eliminací bilirubinu. Efekt by měl být zřejmý do 4–6 hodin od zahájení [13].

V poslední době se nejčastěji používají fototerapie s LED zářiči. Dalšími možnostmi jsou fluorescenční trubicové lampy nebo fibrooptická vlákna [13].

Po několik desetiletí je v České republice pro zahájení fototerapie používaný indikační graf podle Poláčka a Hodra. Ve srovnání s mezinárodními grafy je v prvních dvou dnech života novorozence benevolentnější, naopak později je fototerapie indikována při nižších hodnotách bilirubinu (obr. 2). Nejčastěji používané mezinárodní grafy jsou zejména grafy Americké pediatrické asociace [11] nebo britské NICE grafy [5]. Nové doporučení AAP z roku 2022 obsahuje grafy pro jednotlivé gestační týdny s ohledem na přidružené rizikové faktory, hranice pro fototerapii se pro všechny kategorie posouvá do vyšších hladin [6] ve srovnání s grafy z roku 2009 [11].

Zahájení fototerapie je určeno hodnotou celkového bilirubinu, stářím novorozence a rizikovými faktory [6, 11]. Fototerapie má být iniciována pouze na základě hodnot v indikačních grafech, profylaktická fototerapie do terapie hyperbilirubinemie nenáleží [6].



Obr. 1. Nomogram pro zhodnocení rizika rozvoje hyperbilirubinemie na základě sérového bilirubinu pro novorozenece ≥ 35. t. g. (podle Bahr, et al. 2021)

Monitorace hladin bilirubinu by měla probíhat každých 2–6 hodin při závažné hyperbilirubinemii, při nižších hladinách bez přítomnosti rizikových faktorů je dostatečné monitorovat bilirubin jednou za 12–24 hodin [5, 6].

Během fototerapie je vždy nutné zajištění adekvátní hydratace, kontroly teploty a vitálních funkcí. Novorozenec má mít kryté oči speciálními brýlemi, krytí ostatních částí těla je spíše kontraproduktivní. Při extrémních hodnotách bilirubinu je vhodné i sundání plenky [13]. Nebylo prokázáno, že změna polohy při fototerapii zvyšuje její účinnost. Studie dále neprokazují vyšší efektivitu intermitentního svícení [14]. Fototerapie je účinná i při vyblednutí kůže, izomerizace bilirubinu probíhá přímo v kožních kapilárách, nikoli pouze v uloženém bilirubinu v tukové tkáni [14].

Bilirubin je převážně vnímán jako neurotoxické agens způsobující poškození mozku, je však důležitou součástí přirozené ochrany proti kyslíkovým radikálům. Cílem terapie hyperbilirubinemie proto není snížení bilirubinu do hodnot nižších než bezpečných [15].

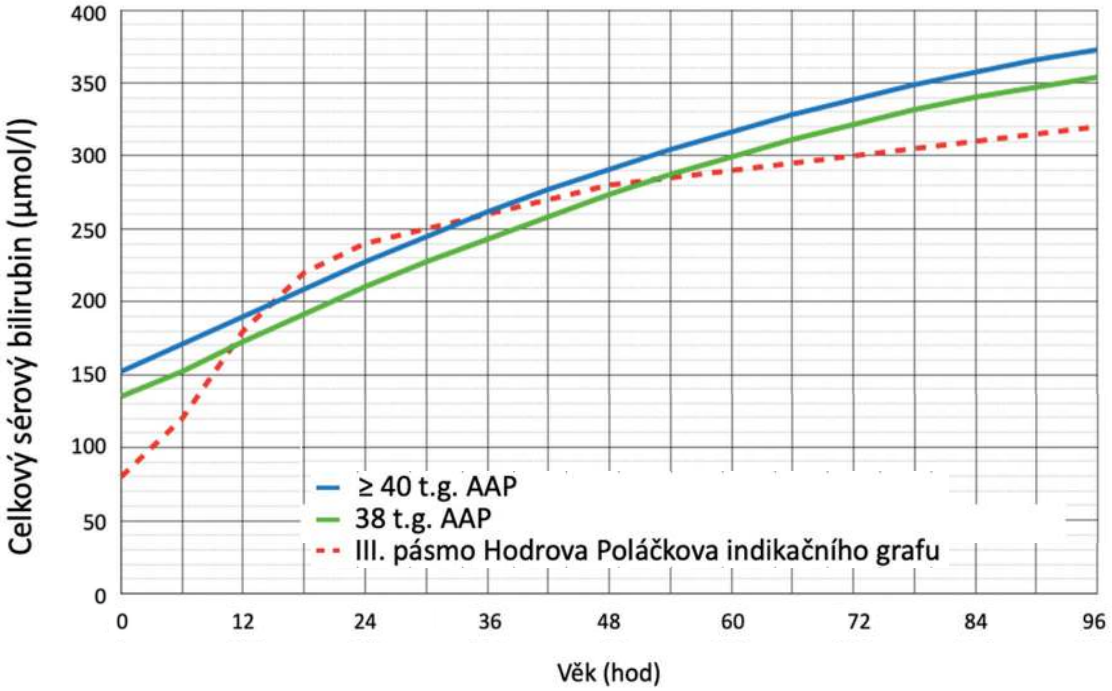
Podle AAP z roku 2022 může být fototerapie ukončena, sníží-li se hodnota sérového bilirubinu minimálně o 35 µmol/l pod indikační hranici. Pro rizikové novorozence (< 38. gestační týden, věk < 48 hodin při zahájení fototerapie, hemolytické onemocnění) doporučuje delší dobu trvání fototerapie, konkrétní hladinu bilirubinu však nezmiňuje. Britské NICE doporučení udává hodnotu pro ukončení fototerapie ≥ 50 µmol/l pod indikační hranicí [5]. Ukončení fototerapie by mělo proběhnout vždy s ohledem na přidružené rizikové faktory [6, 9].

Hlavním rizikem předčasného ukončení fototerapie je potenciální rebound fenomén, který vyžaduje opětovné zahájení fototerapie a možnou rehospitalizaci. Lze ho kvantifikovat podle gestačního věku dítěte, věku při zahájení fototerapie a dle hodnoty sérového bilirubinu při jejím ukončení [16]. Kontrolní hladina sérového nebo transkutánního bilirubinu je doporučena za 12–24 hodin po ukončení fototerapie. Použití transkutánních bilirubinometrů pro monitoraci je možné od 8. hodiny po ukončení fototerapie, kdy je kůže opět nasycena bilirubinem [17]. U donošených nerizikových novorozenců je procento opakované potřeby fototerapie velmi nízké, hospitalizaci není nutné za účelem monitorace reboundu prodlužovat [16].

V poslední době řada publikací naznačuje i možné nepříznivé účinky (např. poškození DNA, změny hladin cytokinů, oxidační stres a další) a zpochybňuje tvrzení, že fototerapie je zcela bezpečná [1, 9]. Navíc recentní studie upozorňují i na možné zvýšené riziko vzniku epilepsie v dětství, a to zejména u chlapců, po léčbě fototerapií. [18]. Mezi negativní vlivy fototerapie lze zahrnout i dočasnou separaci dítěte od matky [9]. Fototerapie je ale díky své vysoké účinnosti stále všeobecně uznávána jako první možnost léčby novorozenecké žloutenky, její benefity vysoce převažují možná rizika.

Další možnosti terapie

V důsledku prevence Rh (D) hemolytického onemocnění a užívání účinných LED lamp došlo k dramatickému



Obr. 2. Srovnání indikačního grafu pro donošeného nerizikového novorozence dle AAP 2022 a hranice III. pásma Hodrova-Poláčkova indikačního grafu

poklesu počtu prováděných **výměnných transfuzí**, v současnosti je jejich potřeba zcela raritní. Při hodnotách blížících se pásmu výměnné transfuze [6] je vhodné nejdříve provést 4–6hodinový fototerapeutický pokus. Zahájení intenzivní kombinované kontinuální fototerapie (LED lampa + podložka s fibrooptickými vlákny) často progresi hyperbilirubinemie zastaví [8]. Okamžitá výměnná transfuze se doporučuje pouze u novorozenců, kteří jeví známky akutní bilirubinové encefalopatie (hypertonie, retrocolis, opistotonus, horečka, vysoký křik), a to i v případě, že koncentrace bilirubinu klesá [6].

Rutinní podávání vody nebo roztoku glukózy není při hyperbilirubinemii doporučováno. Naopak při závažné hyperbilirubinemii, která vyžaduje intenzivní fototerapii, snižuje zajištění dostatečné **hydratace** potřebu výměnné transfuze [6]. Enterální výživa je stejně účinná jako parenterální [19].

Z **farmakologických metod** je možné při léčbě hyperbilirubinemie použít intravenózní imunoglobulin (IVIG). Použití lze zvážit u novorozenců s rychle progredující hyperbilirubinemií s pozitivním přímým antiglobulinovým testem a známkami hemolýzy, dále není-li fototerapie dostatečně efektivní a hodnota bilirubinu se blíží pásmu výměnné transfuze [20]. Podává se 0,5–1 g/l v pomalé infuzi během 2 hodin, další dávku lze v případě potřeby podat za 12 hodin [6]. Užití fenobarbitalu zůstává v současnosti pouze pro terapii hyperbilirubinemie při Crigler-Najjar syndromu typu 2 [8].

PROLONGOVANÝ IKTERUS

Je-li doba trvání ikterusu u novorozence delší než 2 týdny a u nedonošeného delší než 3 týdny, jedná se o ikterus prolongovaný. Prolongovaná hyperbilirubinemie může souviset s kojením, ale i s některými patologickými stavy (tab. 4). **Žloutenka kojeného dítěte** se obvykle vyskytuje od 6. do 14. dne po narození a může přetrvávat 1–3 měsíce. Přesný mechanismus vzniku není zcela zřejmý. Předpokládá se, že lidské mléko obsahuje beta-glukuronidázy a neesterifikované mastné kyseliny, které inhibují enzymy konjugace bilirubinu v játrech. Hladina bilirubinu nedosahuje extrémních hodnot a převážně spontánně vymizí. V některých případech je možné kojení na krátkou dobu přerušit a mateřské mléko vyměnit za kojeneckou formuli [2, 4]. Existuje i možnost převaření mateřského mléka před podáním, avšak tato metoda je spíše zkušeností z praxe než doporučením. Při poklesu bilirubinu by mělo být kojení opět zahájeno.

Pro každého novorozence s ikterem trvajícím déle než 2–3 týdny by měla být stanovena hodnota konjugovaného bilirubinu k vyloučení možné patologické cholestázy. Časná diagnóza biliární atrezie je stěžejní pro další management a outcome dítěte [6].

Tab. 4. Základní vyšetření novorozence s prolongovaným ikterem

- rodinná anamnéza se zaměřením na výskyt žloutenky, anémie, splenektomie u příbuzných
- porodní anamnéza – porodní traumatismus, asfyxie
- klinické vyšetření – prospívání, příjem stravy, vzhled stolice a moči
- doba manifestace prvních projevů
- ověření výsledků novorozeneckého metabolického screeningu
- **laboratorní vyšetření**
  - celkový + konjugovaný bilirubin, jaterní enzymy
  - krevní skupina + Rh faktor + přímý antiglobulinový test
  - krevní obraz včetně retikulocytů, morfologie erytrocytů
  - CRP, ABR, glykemie
  - moč chemicky + sediment, kultivace
  - TSH, fT4

ZÁVĚR

Přestože léčba novorozenecké hyperbilirubinemie je známá přes 60 let, zůstává její management stálou výzvou. Stále hledáme optimální rovnováhu mezi prevencí kernikteru a minimalizací vyšetření a léčby. Cílem by nemělo být profylaktické snižování hladiny bilirubinu, ale správné vyhodnocení rizikových novorozenců. Pouhou kombinací gestačního věku, rizikových faktorů a hodinově specifické hladiny bilirubinu lze se značnou jistotou kvantifikovat riziko hyperbilirubinemie. Vzhledem ke vzrůstajícímu trendu časného propuštění z porodnice se na managementu novorozenecké žloutenky podílí jak nemocniční, tak obvodní pediatři. Následnost péče by měla být zajištěna používáním stejných indikačních grafů se zohledněním rizikových faktorů. Mezinárodní doporučené postupy (AAP, NICE) se shodují ohledně přísnějšího posuzování hyperbilirubinemie v prvních dnech života, naopak od 4. dne života je tolerance mnohem větší (hranice až 360 µmol/l). Převážná většina novorozenců s ikterem se při zajištění dostatečné výživy obejde bez jakýchkoli intervencí.

LITERATURA

1. **Wang J, Guo G, Li A, et al**. Challenges of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (review). Exp Ther Med 2021; 21(3): 231.
2. **Flaherman VJ, Maisels MJ, Brodribb W, et al.** ABM Clinical Protocol #22: Guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant 35 weeks or more of gestation. Breastfeeding Medicine 2017; 12(5): 250–257.
3. **Bahr TM, Henry E, Christensen RD, et al**. A new hour-specific serum bilirubin nomogram for neonates ≥ 35 weeks of gestation. J Pediatr 2021; 236: 28–33.e1.
4. **Lauer BJ, Spector ND.** Hyperbilirubinemia in the newborn. Pediatr Rev 2011; 32(8): 341–349.
5. Neonatal Jaundice. National Institute of Child Health and Clinical Excellence, 2011. Dostupné na: http://pathways.nice.org.uk/pathways/neonatal-jaundice.
6. **Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, et al.** Clinical practice guideline revision: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2022; 150(3): e2022058859.
7. **Watchko J.** Recent advances in the management of neonatal jaundice. Res Rep Neonatol 2014; 4: 183–193.

8. **Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR.** Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. Lancet Child Adolesc Health 2018; 2(8): 610–620.
9. **Maisels MJ.** Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. Can Med Assoc J 2014; 187(5): 335–343.
10. **Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al**. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. Pediatrics 2009; 124(4): 1193–1198.
11. **American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia.** Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114(1): 297–316.
12. **Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, et al**. Discrepancies between transcutaneous and serum bilirubin measurements. Pediatrics 2005; 135(2): 224–231.
13. **Bhutani VK.** Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2011; 128(4): e1046–e1052.
14. **Shinwell ES, Sciaky Y, Karplus M.** Effect of position changing on bilirubin levels during phototherapy. J Perinatol 2002; 22(3): 226–229.
15. **Shekeeb SM, Kumar P, Sharma N, et al.** Evaluation of oxidant and antioxidant status in term neonates: a plausible protective role of bilirubin. Mol Cell Biochem 2008; 317(1–2): 51–59.
16. **Chang PW, Newman TB**. A simpler prediction rule for rebound hyperbilirubinemia. Pediatrics 2019; 144(1): e20183712 .
17. **Grabenhenrich J, Grabenhenrich L, Buhrer C, et al.** Transcutaneous bilirubin after phototherapy in term and preterm infants. Pediatrics 2014; 134(5): e1324–e1329.
18. **Newman TB, Wu YW, Kuzniewicz MW, et al.** Childhood seizures after phototherapy. Pediatrics 2018; 142(4): e20180648.
19. **Mehta S, Kumar P, Narang A**. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. J Pediatr 2005; 147(6): 781–785.
20. **Zwiers C, Scheffer-Rath MEA, Lopriore E, et al.** Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2018; 3: CD003313.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 2. 8. 2022

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Iva Bodnarová
Neonatologické oddělení
Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157/36
147 00 Praha 4 – Podolí
e-mail: iva.bodnarova@upmd.eu

INZERÁT

MEDIASAP

Kojení v České republice v roce 2020

Dokoupilová M.

Novorozenecké oddělení, Nemocnice Hořovice

SOUHRN

Cíl studie: zhodnotit charakter podpory kojení a počet plně kojených dětí propuštěných z českých porodnic za rok 2020.
Charakter studie: korespondenční retrospektivní analýza dat.
Metodika: do všech porodnic České republiky byl odeslán dotazník s cílenými otázkami, do analýzy byla zahrnuta data z 87 porodnic.
Primární výstup: počet plně kojených dětí, dětí částečně kojených s dokrmem formulí a dětí živených pouze formulí. Současně byla zjišťována forma podpory kojení v jednotlivých porodnicích v souvislosti s certifikací BFHI (baby friendly hospital initiative).
Výsledky: ve sledovaném období se narodilo v ČR celkem 108 952 dětí. Plně kojených bylo 81 %, částečně kojených s dokrmem formulí 15 % a zbylé děti (4 %) byly krmené pouze formulí. Certifikát BFHI má v ČR 67 % porodnic. Ze získaných dat nevykazují tyto porodnice lepší výsledky v plném kojení novorozenců ani v podpoře kojení.
Závěr: počet plně kojených dětí v ČR má v posledních 20 letech klesající trend. Certifikát BFHI není zárukou lepších výsledků v podpoře kojení ani v počtu plně kojených dětí.

KLÍČOVÁ SLOVA

kojení, podpora kojení, BFHI

SUMMARY

Breastfeeding in Czech Republic in 2020

Objective: To evaluate the breastfeeding support and the number of breastfed infants discharged from the Czech maternity hospitals.
Design, setting: This retrospective questionnaire data analysis was conducted in the year of 2020. The questionnaire was sent to all maternity hospitals in the Czech Republic. Data from 87 maternity hospitals were included in the analysis.
Primary outcome: The number of exclusively breastfed infants, breastfed and formula fed infants and formula-only fed infants in the Czech maternity hospitals at the time of discharge from the maternity hospitals and the assessment of provided breastfeeding support. The Baby friendly hospital initiative certification was considered.
Results: In the year 2020, a total number of 108 952 infants were born. 81 % infants were fully breastfed, 15 % were supplemented with formula and 4% of infants were only formula fed at the time of discharge from maternity hospital. 67 % maternity hospitals have BFHI certification. However, these maternity hospitals do not show better results in terms of exclusive breastfeeding or breastfeeding support.
Conclusion: The number of exclusively breastfed infants in the Czech Republic has been on a downward trend during the last 20 years. BFHI certification does not improve breastfeeding rate.

KEY WORDS

breastfeeding, support of breastfeeding, BFHI

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (2): 108–111

ÚVOD

Kojení je ideální výživou každého novorozence a kojence. Pro kojence i matky má kojení mnoho zdravotních výhod, a to jak z krátkodobého, tak i z dlouhodobého hlediska [1–4]. V roce 1992 Světová zdravotnická organizace (WHO) ve spolupráci s Mezinárodním fondem OSN pro děti (UNICEF) vyvinula strategii **Deset kroků k úspěšnému kojení**, která se stala hlavním stavebním kamenem iniciativy nemocnic přátelských k dětem (BFHI) [5]. Od roku 2003 WHO doporučuje, aby byly všechny děti výhradně kojeny po dobu 6 měsíců a pokračovalo se v částečném kojení do 2 let nebo déle.

V ČR byla strategie BFHI implementována v 90. letech minulého století a některé porodnice postupně certifikát BFHI získaly. Na přelomu století dosahovalo plné kojení novorozenců při propuštění z porodnic 92 %. V následující letech, především v posledních 10 letech, došlo k zásadním společenským a medicínským změnám, které začaly úspěšnost programů BFHI ovlivňovat a vedly ke zhoršení výsledků v oblasti kojení (graf 1).

Mezi zásadní změny se řadí vyšší frekvence císařských řezů, vyšší věk a větší nemocnost rodiček a časnější propuštění z porodnic. Cílem retrospektivní analýzy dat z českých porodnic bylo zjistit vztah mezi stupněm péče porodnic, certifikací BFHI a počtem plně kojených novorozenců propuštěných z porodnic a možné regionální rozdíly. Současně bylo cílem zjistit systém podpory kojení (bonding, laktační poradenství, dokrmování, vážení jednotlivých dávek kojení, propouštění před 72. hodinou života, sběrny a banky mateřského mléka).

MATERIÁL A METODIKA

Dotazníkovou formou byla ze všech porodnic ČR získána data pomocí webového dotazníku zaměřeného na procento plného kojení při propuštění a na podporu kojení v jednotlivých porodnicích v roce 2020. Jednotlivé porodnice byly seřazeny podle stupňů péče, krajů a certifikace BFHI. V jednotlivých skupinách bylo hodnoceno jak plné kojení novorozenců při propuštění, tak i podpora kojení. Porodnice se rozdělují podle stupňů péče:

- porodnice I. stupně – zajištění péče o zdravé donošené novorozence nebo jen lehce nezralé od 35. týdne těhotenství,
- porodnice II. stupně – perinatologická centra intermediární péče (PCIMP), která zajišťují péči o středně nezralé novorozence od 32. týdne těhotenství,
- porodnice III. stupně – perinatologická centra intenzivní péče (PCIP), která poskytují péči těžce a extrémně nezralým novorozencům (nejzávažnější stavy a komplikace).

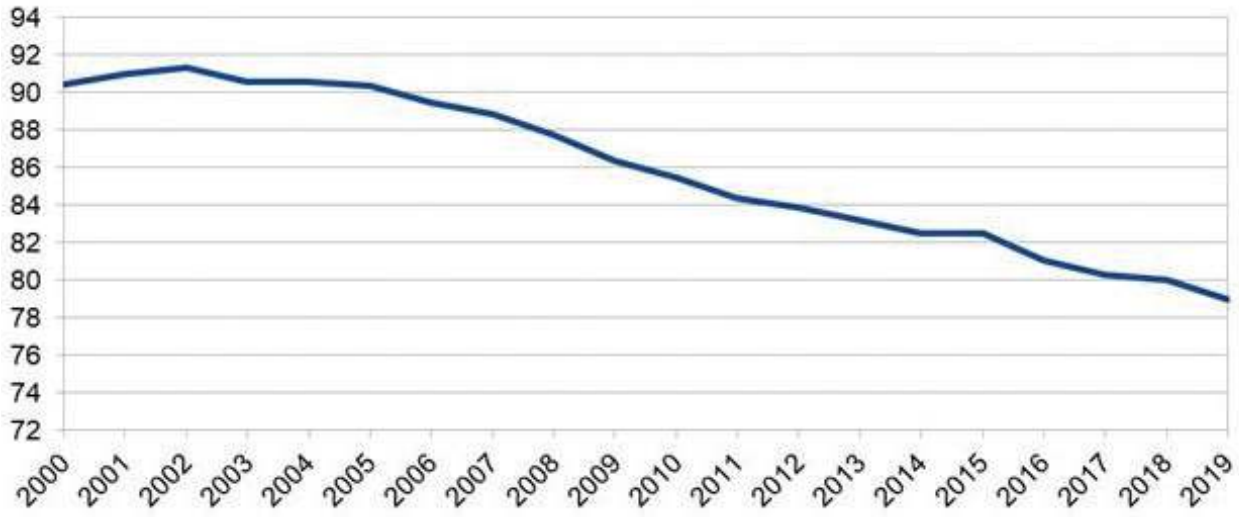
Plné kojení bylo hodnoceno jako kojení a případné dokrmování odstříkaným mateřským mlékem, termínem kojení a formule byla hodnocena výživa novorozence, kdy bylo kojení nutné doplnit formulí. Posledním způsobem výživy byla pouze formule, zahrnující novorozence u jejichž matek se nepodařilo laktaci na porodnici spustit nebo byla laktace aktivně z různých důvodů zastavena. Jako ukazatele podpory kojení byly hodnoceny bonding a časné přiložení, přítomnost laktačních poradkyň na oddělení šestinedělí, vážení jednotlivých dávek kojení, počet sběren a bank mateřského mléka, propuštění před 72. hodinou života, laktační poradenství a horké linky kojení po propuštění a v neposlední řadě certifikát BFHI.

VÝSLEDKY

V ČR bylo v roce 2020 v provozu celkem 88 porodnic, ze všech porodnic se podařilo získat základní data. Jedna porodnice byla v polovině roku 2020 uzavřena, 400 novorozenců, kteří se zde do té doby narodili, bylo z celkového hodnocení vyřazeno z důvodu nemožnosti dohledání dat, a proto bylo celkově hodnoceno 87 porodnic. Ze dvou porodnic nebyla získána data o výživě novorozenců při propuštění, pouze o podpoře kojení.

Podle dotazníků se v roce 2020 živě narodilo 108 952 dětí. Průměrně bylo 24 % porodů ukončeno císařským řezem. Z celkového počtu dětí bylo 81 % dětí při odchodu z porodnice plně kojeno, 15 % bylo částečně dokrmováno počáteční formulí a 4 % novorozenců byly při odchodu z porodnice plně na formuli. Celkem 9 porodnic ČR vykázalo méně než 70 % plně kojených dětí a 17 porodnic více než 90 % plně kojených dětí při propuštění z porodnice.

Bonding u více než 80 % novorozenců po spontánním porodu se prováděl v 87 % porodnic, po císařském řezu pouze ve 34 %. Rooming-in systém mají zavede-



Graf 1. Procento plného kojení novorozenců při propuštění z porodnice v letech 2000–2019 (ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR)

ny všechny porodnice v ČR. Vážení jednotlivých dávek kojení praktikuje stále 32 % porodnic. V šesti porodnicích není vyškolená ani jedna laktační poradkyně. Pozici laktační poradkyně zastávají většinou sestry novorozeneckého oddělení. Laktační poradnu provozuje 47 % (41/87) porodnic a telefonickou horkou linku kojení 69 % (60/87) porodnic. V ČR jsou celkem 4 banky mateřského mléka a 19 sběren mateřského mléka.

Porodnice I. stupně péče

V 61 porodnicích se narodilo 51 958 dětí, 22 % porodů bylo ukončeno císařským řezem. Držiteli certifikátu BFHI je 39 porodnic (64 %). Bonding po spontánním porodu (u více než 80 % novorozenců) byl prováděn v 85 % porodnic, po císařském řezu ve 34 %. Trvalou přítomnost laktačních poradkyň na oddělení šestinedělí udává 43 % porodnic. Vážení jednotlivých dávek preferuje stále 34 % porodnic (21/61). Banku mateřského mléka nemá žádná z těchto porodnic, 11 % (7/61) má sběrnu mateřského mléka. Podporu kojení po propuštění formou laktační poradny nabízí 43 % porodnic (26/61), horkou linku kojení provozuje 70 % (43/61). Z těchto porodnic odešlo domů 82 % novorozenců plně kojených, 15 % bylo dokrmováno formulí a 3 % byla živena pouze formulí. Rozdíl v exkluzivitě kojení mezi porodnicemi s certifikátem BFHI nebyl významný (83 % s certifikátem oproti 79 % bez certifikátu).

Porodnice II. stupně péče (PCIMP)

Ve 14 porodnicích se narodilo 20 572 dětí, 25 % porodů bylo ukončeno císařským řezem. Držiteli certifikátu BFHI je 9 porodnic (64 %). Bonding po spontánním porodu (u více než 80 % novorozenců) je prováděn v 85 % porodnic, po císařském řezu v 50 %. Trvalou přítomnost laktačních poradkyň na oddělení šestinedělí udává 71 % porodnic. Vážení jednotlivých dávek preferuje stále 29 % porodnic (4/14). Banku mateřského mléka nemá žádná z těchto porodnic, 29 % (4/14) má sběrnu mateřského mléka. Podporu kojení po propuštění formou laktační poradny nabízí 43 % porodnic (6/14), horkou linku kojení má 71 % (10/14). Z těchto porodnic odešlo domů 80 % novorozenců exkluzivně kojených, 15 % bylo dokrmováno formulí a 5 % bylo živeno pouze formulí. Rozdíl v exkluzivitě kojení mezi porodnicemi s certifikátem BFHI nebyl významný (79 % s certifikátem oproti 78 % bez certifikátu).

Porodnice III. stupně péče (PCIP)

Ve 12 porodnicích se narodilo 36 422 dětí, 29 % porodů bylo ukončeno císařským řezem. Držiteli certifikátu BFHI je 10 porodnic (83 %). Bonding po spontánním porodu (u více než 80 % novorozenců) je prováděn v 100 % porodnic, po císařském řezu v 17 %. Trvalou přítomnost laktačních poradkyň na oddělení šestinedělí udává 33 % porodnic. Vážení jednotlivých dávek preferuje stále 25 % porodnic (3/12). Banku mateřského mléka mají 4 porodnice (33 %) a sběrnu mateřského mléka má 8 porodnic (67 %). Podporu kojení po propuštění formou laktační

Tab. 1. Výsledky výživy novorozenců po propuštění z porodnice a způsoby podpory kojení v roce 2020

	Celkem	I. stupeň péče	II. stupeň péče (PCIMP)	III. stupeň péče (PCIP)
Počet porodnic	**87**	61	14	12
Počet živě narozených dětí (n)	**108 952**	51 958	20 572	36 422
Procento císařských řezů	**24 %**	22 %	25 %	29 %
Výživa novorozenců při propuštění:				
plné kojení	**81 %**	82 %	80 %	78 %
kojení + formule	**15 %**	15 %	15 %	15 %
formule	**4 %**	3 %	5 %	7 %
Podpora kojení v porodnicích				
certifikát BFHI	**67 % (58/87)**	64 % (39/61)	64 % (9/14)	83 % (10/12)
bonding po spontánním porodu	**87 % (76/87)**	85 % (52/61)	85 % (12/14)	100 % (12/12)
bonding po císařském řezu	**34 % (30/87)**	34 % (21/61)	50 % (7/14)	17 % (2/12)
přítomnost LP 24 hod.	**46 % (40/87)**	43 % (26/61)	71 % (10/14)	33 % (4/12)
vážení jednotlivých dávek kojení	**32 % (28/87)**	34 % (21/61)	29 % (4/14)	25 % (3/12)
laktační poradna	**47 % (41/87)**	43 % (26/61)	43 % (6/14)	75 % (9/12)
horká linka kojení	**69 % (60/87)**	70 % (43/61)	71 % (10/14)	58 % (7/12)
počet bank mateřského mléka	**4**	0	0	4
počet sběren mateřského mléka	**19**	7	4	8
počet porodnic s certifikátem BFHI	**68 % (58/87)**	64 % (39/61)	64 % (9/14)	83 % (10/12)

LP – laktační poradkyně, BFHI – baby friendly hospital initiative, PCIMP – perinatologické centrum intermediární péče, PCIP – perinatologické centrum intenzivní péče

poradny nabízí 75 % porodnic (9/12), horkou linku kojení provozuje 58 % (7/12). Z těchto porodnic bylo propuštěno domů 78 % novorozenců plně kojených, 15 % bylo dokrmováno formulí a 7 % bylo živeno pouze formulí. Rozdíl v exkluzivitě kojení mez porodnicemi s certifikátem BFHI nebyl statisticky významný (79 % s certifikátem oproti 72 % bez certifikátu) (tab. 1).

Při hodnocení dle jednotlivých krajů se nejvíce dětí narodilo v Praze (18 318), Středočeském (12 716), Jihomoravském (13 167) a v Moravskoslezském (11 306) kraji, nejméně v kraji Karlovarském (2 285). Nejlepší výsledky v exkluzivitě kojení dosahoval kraj Moravskoslezský (86 %), kraj Vysočina (84 %) a kraj Liberecký (84 %). Laktační poradny nejvíce provozují moravské kraje – Moravskoslezský (80 % porodnic), Olomoucký (67 % porodnic), a Pardubický kraj (75 % porodnic). Porodnice I. stupně více provozují telefonické horké linky kojení než laktační poradny (70 % vs. 43 %) a naopak PCIP mají více laktačních poraden a méně telefonických horkých linek kojení (75 % vs. 58 %). Moravskoslezský kraj jako jediný má všechny porodnice s certifikátem BFHI. Bonding po císařském řezu v roce 2020 neprováděly vůbec porodnice Ústeckého, Libereckého a Královéhradeckého kraje. Vážení jednotlivých dávek kojení provádí více než 50 % porodnic Pardubického, Královéhradeckého, Plzeňského a Středočeského kraje. Žádnou banku ani sběrnu mateřského kraje nemá ani jedna porodnice Pardubického a Karlovarského kraje.

ZÁVĚRY A DISKUSE

Z dat roku 2020 je patrná velká diskrepance mezi jednotlivými porodnicemi – ať již v podpoře kojení (bonding po spontánním porodu a císařském řezu, přítomnost laktačních poradkyň, vážení jednotlivých dávek, následná podpora kojení), tak i v počtu plně kojených dětí při propuštění. Nižší exkluzivita kojení v PCIP je pravděpodobně dána vyšším výskytem patologických a nezralých novorozenců. Současná certifikace BFHI není zárukou lepších výsledků v plném kojení novorozenců ani v podpoře kojení. Vzhledem ke stoupajícímu procentu císařských řezů je nutné podpořit možnost bondingu a časného přiložení i u takto narozených dětí. Zřízení většího počtu sběren mateřského mléka by umožnilo snížení dokrmování formulí.

Vzhledem k známým pozitivním přínosům kojení na zdraví dětí i matek by mělo být vynaloženo veškeré úsilí na podporu výlučného kojení [6]. Výživa novorozenců a kojenců je otázkou veřejného zdraví, kojení poskytuje dětem, matkám i společnosti krátkodobé i dlouhodobé zdravotní, ekonomické i ekologické výhody. Podpora kojení by měla být národním programem se zaměřením nejen na podporu kojení v porodnicích, ale také na podporu kojení po propuštění za pomoci dětských praktických lékařů a dostatečného počtu a kvality laktačních poradkyň.

Poděkování
Děkuji za poskytnutí dat jednotlivým novorozeneckým oddělením České republiky.

LITERATURA

1. **American Academy of Pediatrics.** Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012; 129: e827–e841.
2. **Department of Health and Human Service Office on Women's Health.** Benefits of breastfeeding. Nutr Clin Care 2003; 6(3): 125–131.
3. **Kramer MS, Kakuma R.** Optimal duration of exclusive breastfeeding. Cochrane Database Syst Rev 2012; 8: CD003517.
4. **Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al.** Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms and lifelong effect. Lancet 2016; 387: 475–490.
5. **World Health Organization, UNICEF.** Protecting, promoting and supporting breastfeeding: the special role of maternity services. Geneva, Switzerland: WHO 1989.
6. **Walters DD, Phan LTH, Mathisen R.** The cost of not breastfeeding: global results from a new tool. Health Policy Plan 2019; 34(6): 407–417.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 2. 8. 2022

Adresa ke korespondenci:
MUDr. Milena Dokoupilová
Nemocnice Hořovice
K nemocnici 1106
268 01 Hořovice
e-mail: dokoupilova@nemocnice-horovice.cz

Kongenitální a postnatální cytomegalovirové infekce

Smíšková D.[1], Hubáček P.[2]

[1]Klinika infekčních nemocí, 2. LF UK a FN Bulovka, Praha
[2]Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

SOUHRN
Kongenitální cytomegalovirová infekce je celosvětově nejčastější vrozenou infekcí (0,2–6 % živě narozených dětí, v zemích s vyšším ekonomickým standardem 0,2–0,6 %). Jedná se o nejčastější příčinu geneticky nepodmíněné senzorineurální ztráty sluchu, má významný podíl na neurologických vývojových poruchách. Rizika přenosu na plod se zásadně liší u primoinfekce (30–35 %) a u reaktivace nebo reinfekce (1,1–1,7 %). Zhruba 90 % novorozenců je v době porodu asymptomatických, avšak u 10–15 % se objevuje v prvních letech života porucha sluchu nebo psychomotorická retardace.
Prenatálními klinickými projevy jsou růstová retardace, ventrikulomegalie, mikrocefalie, intrakraniální kalcifikace, postnatálně je nejčastěji patrná nízká porodní hmotnost, mikrocefalie, hypotonie, petechiální exantém, blueberry muffins, hepatosplenomegalie, trombocytopenie, neutropenie, hepatopatie, hyperbilirubinemie, porucha sluchu, chorioretinitida.
Diagnóza by měla být stanovena co nejdříve, doporučovaným screeningovým testem je vyšetření slin nebo moči (PCR), s následným kvantitativním stanovením viremie a virurie.
Léčba je zahajována v prvních 4 týdnech života u novorozenců s gestačním věkem nad 32 týdnů, vždy při postižení centrální nervové soustavy a/nebo závažném postižení dalších orgánů (játra, kostní dřeň, plíce, oko). Základním virostatikem je intravenózní ganciklovir nebo perorálně podávaný valganciklovir, který by měl být preferován. Doba léčby je 6 měsíců, v indikovaných případech až 1 rok.
Dispenzarizace dětí s kongenitální CMV infekcí by měla probíhat minimálně do 4 let věku, nezbytné jsou pravidelné kontroly sluchu, psychomotorického vývoje a zraku.

KLÍČOVÁ SLOVA
cytomegalovirus, kongenitální infekce, postnatální infekce, senzorineurální ztráta sluchu, ganciklovir, valganciklovir

SUMMARY
Congenital and postnatal cytomegalovirus infections

Congenital cytomegalovirus infection is the most common congenital infection worldwide (0.2–6 % of live births, 0.2–0.6 % in countries with a higher economic standard). It is the most common cause of non-genetic sensorineural hearing loss and has a significant role in neurological developmental disorders. The risks of transmission to the fetus are fundamentally different for primary infection (30–35 %) and for reactivation or reinfection (1.1–1.7 %). About 90 % of newborns are asymptomatic at the time of birth, but 10–15 % develop hearing impairment or neurodevelopmental disorder in the first years of life.
Prenatal clinical manifestations include intrauterine growth retardation, ventriculomegaly, microcephaly or intracranial calcification, whereas low birth weight, microcephaly, hypotonia, petechial exanthema, blueberry muffins, hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, neutropenia, hepatopathy, hyperbilirubinemia, hearing impairment or chorioretinitis are seen postnatally.
The diagnosis should be established as soon as possible, the recommended screening test is the examination of saliva or urine (PCR), followed by quantitative viremia and viruria.
The treatment is started in the first 4 weeks of life in newborns with a gestational age of over 32 weeks with CNS involvement and/or severe involvement of other organs (liver, bone marrow, lungs, eye). The basic virostatic agent is intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. The duration of treatment is 6 months, in indicated cases up to 1 year.
The follow-up of children with congenital CMV infection should last until at least 4 years of age, regular evaluation of hearing, neurodevelopmental outcome and vision are necessary.

KEY WORDS
cytomegalovirus, congenital infection, postnatal infection, sensorineural hearing loss, ganciclovir, valganciclovir

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (2): 112–116

ÚVOD

Lidský cytomegalovirus (CMV) je obalený DNA virus z čeledi *Herpesviridae*. Je celosvětově rozšířený, séroprevalence u dospělých obyvatel je v rozvinutých zemích odhadována na 50 %, v rozvojových zemích prodělá CMV primoinfekci již v dětském věku naprostá většina obyvatel. Kongenitální cytomegalovirová infekce (cCMV) je v současné době celosvětově nejčastější popsanou vrozenou infekcí, jedná se o nejčastější příčinu geneticky

nepodmíněné senzorineurální ztráty sluchu a významně přispívá i k neurologickým vývojovým poruchám [1].

Séroprevalence CMV u gravidních žen se v zemích západní Evropy pohybuje kolem 60 %. Přibližně polovina (52 %) kongenitálních infekcí následuje po primoinfekci matky, zbylých 48 % je následek reaktivace nebo reinfekce [2]. Výskyt cCMV je celosvětově uváděn u 0,2–6 % živě narozených dětí, v zemích s vyšším ekonomickým standardem se pohybuje mezi 0,2–0,6 % [1–3]. Data o výskytu cCMV v ČR v současné době nejsou k dispozici.

Klinicky významnou vlastností cytomegaloviru je schopnost dlouhodobé perzistence v organismu s občasnými reaktivacemi. Přenáší se nejčastěji kontaktem se slinami nebo jinými tělními tekutinami asymptomatické osoby s probíhající (obvykle klinicky němou) reaktivací viru. Při viremii u těhotné ženy přechází virus hematogenní cestou na plod, a to jak při primoinfekci, tak při reaktivaci latentní infekce. Protože nejprve dochází k infekci placenty a následně k postupu infekce na plod, jsou jako jedny z prvních projevů cCMV příznaky spojené s poruchami funkce placenty. Infekce navíc vede k přerušení tvorby nových kotyledonů, a tak zaostává také plocha placenty nutná pro normální vývoj plodu. Kromě toho vede biologické chování CMV k zánětům endotelu a myelosupresi se všemi patofyziologickými dopady. Typická je například trombocytopenie, dále zvětšení jater a sleziny, případně vaskulitida s následnou kalcifikací [4, 5]. Rizika přenosu na plod se významně liší u primoinfekce (30–35 %) a u reaktivace nebo reinfekce (1,1–1,7 %) [6]. K symptomatické infekci dojde u 10–15 % infikovaných novorozenců, téměř polovina z nich má dlouhodobé následky. Obvykle jsou to děti matek, u kterých proběhla sérokonverze v prvním trimestru gravidity [7]. Ostatní novorozenci jsou při porodu asymptomatičtí, nicméně u 8–15 % se symptomy (zejména sluchové postižení) objevují s latencí 1–5 let, podle některých studií i později [8–10].

Ascendentní intrauterinní infekce je vzácná, k onemocnění novorozence může však dojít také postnatálně, zejména u předčasně narozených dětí s nedokonale vyzrálým gastrointestinálním traktem. Vehikulem nejčastěji bývá mateřské mléko při asymptomatické reaktivaci infekce u matky, vzácně pak vaginální sekret z porodních cest matky.

KLINICKÉ PROJEVY KONGENITÁLNÍ CMV INFEKCE

Některé z klinických symptomů mohou být zjevné z ultrazvukového (UZ) vyšetření již v prenatálním období, častěji je diagnóza stanovena až na základě patologií zjištěných po porodu. Přehled klinických projevů a nejčastějších laboratorních patologických nálezů je uveden v tabulce 1.

Za závažnou symptomatickou infekci je považováno postižení CNS nebo dvou a více dalších orgánů, oligosymptomatická infekce má jeden nebo dva izolované projevy, obvykle přechodné [1]. Život ohrožující komplikací může být sepsis-like onemocnění, myokarditida a hemofagocytární lymfohistiocytóza, přičemž rizikoví jsou především nezralí novorozenci [11].

Přibližně 90 % novorozenců je v době porodu asymptomatických, avšak u 10–15 % se rozvíjí v prvních letech života senzorineurální porucha sluchu. Studie, které sledovaly pacienty až do 18 let, uvádí poruchu sluchu dokonce až u 25 % [8, 12].

KLINICKÉ PROJEVY POSTNATÁLNÍ INFEKCE

Zatímco u donošených dětí nedochází při postnatálně získané CMV infekci (pCMV) k rozvoji závažného onemocnění, u těžce nezralých novorozenců může dojít k těžkým komplikacím. Klinické příznaky se u předčasně narozených dětí rozvíjí obvykle v druhém nebo třetím měsíci po porodu. Klinický obraz je značně variabilní, od asymptomatické

Tab. 1. Klinické a laboratorní projevy kongenitální a postnatální CMV infekce

Kongenitální CMV infekce			Postnatální CMV infekce
prenatální symptomy	**postnatální symptomy**	**pozdní symptomy**	
• růstová retardace • ventrikulomegalie • mikrocefalie • intrakraniální kalcifikace • hepatosplenomegalie • ascites	• nízká porodní hmotnost • mikrocefalie • hypotonie, křeče, slabý sací reflex • petechiální exantém, blueberry muffins • hepatosplenomegalie • trombocytopenie • neutropenie • anemie • hepatopatie, hyperbilirubinemie • porucha sluchu • chorioretinitida • katarakta	• senzorineurální hluchota • psychomotorická retardace	• sepsis-like symptomy • pneumonitida • hepatitida • enterokolitida • suprese kostní dřeně (neutropenie, trombocytopenie) • meningitida • retinitida

viremie až po život ohrožující infekci s rizikem multiorgánového selhání (viz tab. 1). Na rozdíl od kongenitální infekce však nejsou pozorovány pozdní následky (senzorineurální porucha sluchu, opožděný psychomotorický vývoj) [13].

DIAGNOSTIKA

Všechny symptomy – prenatální a postnatální, klinické i laboratorní – by měly být indikací k provedení diagnostických testů. Vyšetření je indikováno také u dětí matek s prokázanou CMV primoinfekcí nebo nejasným horečnatým onemocněním v graviditě. Uvedená opatření však nevedou k odhalení asymptomatických infikovaných novorozenců, to umožňuje pouze plošný novorozenecký screening, který v současné době není v ČR zaveden.

Diagnostika v graviditě

Primoinfekce u matky je potvrzena sérologickým vyšetřením (pozitivita IgM a IgG s nízkou aviditou), případně zachycením viremie (PCR) při probíhajícím horečnatém infektu. Jednoznačné odlišení primární infekce od reaktivace je však komplikováno nízkou senzitivitou IgM protilátek. Některé morfologické projevy fetální CMV infekce mohou být zachyceny na USG, přesnější diagnostickou metodou je průkaz CMV DNA v amniové tekutině. Nejvyšší senzitivitu a specificitu poskytuje amniocentéza provedená ve 20.–21. týdnu gravidity, nejlépe alespoň 8 týdnů od předpokládané primoinfekce matky.

Postnatální diagnostika

Pro stanovení kongenitální infekce je nezbytné vyšetření v prvních 21 dnech života, později je již komplikované odlišit cCMV infekci od postnatální nákazy [14]. Vhodným materiálem pro základní screeningové vyšetření pomocí PCR jsou sliny. Vzorek by však neměl být odebírán přímo na porodním sále pro riziko kontaminace CMV z cervikovaginálních sekretů a následně nikdy dříve než 1 hodinu po kojení pro možnost kontaminace z mateřského mléka. Vysoká virová nálož je i v moči, nicméně odběr je o něco složitější [1]. V případě pozitivního nálezu je třeba doplnit kvantitativní PCR v plné periferní krvi v EDTA, případně i v mozkomíšním moku, je-li klinické podezření na postižení CNS. Hladiny protilátek proti CMV jsou u novorozence značně variabilní a obtížně interpretovatelné. Vyšetření suché kapky (Guthrieho kartička) se pro nižší senzitivitu nepovažuje za vhodnou screeningovou metodu, lze ji však využít retrospektivně při suspekci na kongenitální infekci u novorozenců starších 3 týdnů [15, 16]. Negativní výsledek však kongenitální infekci zcela nevylučuje. Limity metody jsou také v tom, že u novorozenců infikovaných v prvních týdnech gravidity už nemusí být v době porodu viremie detekovatelná.

Následky a rozsah postižení nelze jednoznačně predikovat z virové nálože, nicméně novorozenci s úvodní viremií nad 100 000 cp/ml mají téměř ve 100 % případů střední až závažné symptomy [17].

U novorozenců s laboratorně potvrzenou cCMV je dále indikováno UZ nebo MR vyšetření centrální nervové soustavy (CNS), které může zobrazit kalcifikace, periventrikulární cysty, dilatace komor, okrsky germinolýzy, abnormality bílé hmoty, cerebelární hypoplazie nebo vaskulopatie *a. lenticulostriata*. Nezbytné je opakované zhodnocení sluchu vyšetřením evokovaných sluchových potenciálů (BERA), neurologické a oftalmologické vyšetření.

Při podezření na postnatálně získanou infekci je doporučováno vyšetření mateřského mléka na přítomnost CMV (PCR).

LÉČBA KONGENITÁLNÍ INFEKCE

Podle recentních studií vede léčba kongenitální CMV infekce k signifikantnímu zlepšení sluchového postižení i neurologického vývoje, je-li zahájena v prvních 4 týdnech života [18, 19]. K léčbě jsou indikovaní novorozenci s virologicky konfirmovanou symptomatickou infekcí a gestačním věkem nad 32 týdnů. Je zahajována ihned po stanovení diagnózy, vždy při postižení CNS, nebo při závažném postižení dalších orgánů (játra, kostní dřeň, plíce, oko). K léčbě jsou indikováni rovněž novorozenci s primárním imunodeficitem. V současné době neexistuje jednotné stanovisko ohledně léčby dětí s izolovanou poruchou sluchu a zároveň bez postižení CNS a dalších symptomů, nadále se však provádějí studie. Někteří autoři doporučují zvážit léčbu také u izolované závažné poruchy sluchu, je-li zjištěna v prvních 4 týdnech života [6]. Léčba asymptomatických dětí bez poruchy sluchu v současné době indikována není.

Základním virostatikem pro léčbu kongenitální i postnatální CMV infekce je intravenózní ganciklovir nebo jeho prodrug, perorálně podávaný valganciklovir (u malých dětí zpravidla v sirupu). Valganciklovir v dávce 16 mg/kg podávaný 2krát denně by měl být preferován. Pouze u závažných klinických stavů, kdy není možný nebo dobře tolerovaný p.o. příjem, je indikován intravenózní ganciklovir v dávce 6 mg/kg podávaný 2krát denně. Dávku virostatika je dále třeba upravovat podle váhy dítěte, protože subterapeutické dávky napomáhají rozvoji rezistence. U dětí se závažnou CMV asociovanou retinitidou může být nutná také lokální léčba.

Délka terapie je dle recentních doporučení 6 měsíců. Delší doba léčby (až 1 rok) může být přínosná u dětí s perzistující viremií, retinitidou nebo přetrvávající hepatální lézí [19].

Vzhledem k řadě možných vedlejších účinků léčby, zejména myelotoxicitě, je nezbytná laboratorní monitorace. Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů je v úvodu kontrolován jednou týdně, následně 1–2krát měsíčně. Nejčastějším problémem je neutropenie popisovaná asi u 20 % dětí po valganciklovirU a u 25–60 % po ganciklovirU (nejčastěji v prvních 4 týdnech léčby) [18]. Při poklesu počtu neutrofilů pod

0,5 x 10^9/l je doporučeno přerušení léčby. Trombocytopenie (méně než 50 x 10^9/l) je udávána u cca 6 % dětí léčených ganciklovirem, může však být také projevem probíhající CMV infekce. Přerušení léčby je doporučeno i při elevaci jaterních transamináz nad 4 µkat/l, při poruše renálních funkcí je nutná úprava dávky. Dlouhodobé následky léčby nebyly doposud pozorovány, na zvířecích modelech je vzácně dokumentována gonadální toxicita a infertilita [20]. Pro zvýšení bezpečnosti a efektivity terapie je vhodné monitorování hladin ganciklovíru. První kontrola je doporučována na konci 1. týdne terapie, 1 hodinu před aplikací by hladina ganciklovíru měla být v intervalu 0,5–1,0 mg/l, další kontroly jsou indikovány na základě výsledků.

Odpověď na léčbu je hodnocena podle poklesu viremie, u závažných klinických stavů je doporučeno hodnocení virové nálože v krvi po zahájení terapie jednou týdně, následně jednou měsíčně; u ostatních pacientů na začátku terapie, po 3 měsících a před ukončením léčby. Za projev selhání terapie je považován signifikantní nárůst virové nálože po dvou týdnech terapie nebo po úvodním poklesu kdykoli v průběhu další léčby. Selhání může být způsobeno rezistencí na virostatikum nebo nedostatečným dávkováním léku.

LÉČBA POSTNATÁLNÍ INFEKCE

Léčba je indikována u novorozenců se sepsis-like příznaky, hepatitidou, závažnou intestinální manifestací nebo pneumonitidou. Dávkování virostatik je stejné jako u kongenitální infekce a stejně tak by měl být preferován p.o. valganciklovir, umožní-li to klinický stav. Doba léčby obvykle nepřesahuje 8 týdnů, někteří autoři doporučují dvoutýdenní blok léčby, po kterém následuje zhodnocení klinické odpovědi a virové nálože. Nedochází-li ke klinickému zlepšení a ústupu viremie, je indikován další blok [13].

SLEDOVÁNÍ DĚTÍ S CMV PO UKONČENÍ LÉČBY

Děti s cCMV by měly být sledovány minimálně do 4 let věku specializovaným pediatrem nebo dětským infektologem. Důležité jsou pravidelné kontroly sluchu, tj. v prvním roce života alespoň 3krát, dále po 6 měsících do 2 let věku a následně jednou ročně do 4–5 let věku, některé studie doporučují kontroly až do 18 let [12]. Pravidelně má být kontrolován také psychomotorický vývoj a zrak.

PREVENCE

Vzhledem k tomu, že k rozvoji kongenitální CMV infekce dochází i při reaktivacích latentní infekce těhotné ženy, je prevence v graviditě obtížná. U séronegativních žen jsou doporučována opatření snižující riziko infekce, především časté mytí rukou po kontaktu s malými dětmi, jejich hračkami nebo dalšími předměty (příbory, nádobí, pleny, nočníky, ručníky apod.), které mohou být kontaminované slinami a dalšími tělními tekutinami [21]. Je zcela nezbytné pečlivě hodnotit každou febrilní epizodu v graviditě. U žen s potvrzenou primoinfekcí CMV lze zvážit léčbu p.o. valaciklovirem (off label) ve vysokém dávkování (8 g/den). U prokázané kongenitální infekce plodu vedla uvedená terapie k signifikantnímu zvýšení počtu asymptomatických novorozenců – 82 % oproti 43 % ve skupině neléčených, k rutinnímu doporučování této terapie jsou však nutné další studie [22, 23].

U nezralých novorozenců je potřeba zamezit přenosu viru mateřským mlékem. Neošetřené mateřské mléko by měli dostávat pouze děti nad 32. gestační týden věku a nad 1000 g váhy. U matek CMV IgG pozitivních by se veškeré mateřské mléko pro rizikové novorozence mělo upravovat pasterizací nebo mražením, případně novými technikami, tedy UV-C ozařováním nebo mikrovlnným zářením [24, 25].

V různých stadiích klinických zkoušek jsou nyní CMV vakcíny, které by měly jednak ochránit séronegativní ženy před primoinfekcí, jednak posílit již získanou imunitní odpověď a tím zamezit reaktivaci u séropozitivních těhotných žen [26].

LITERATURA

1. **Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, et al.** Congenital cytomegalovirus infection: update on diagnosis and treatment. Microorganisms 2020; 8(10).
2. **Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, et al**. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and non-primary maternal infection: a prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva. Clin Infect Dis 2017; 65(3): 398–404.
3. **Kenneson A, Cannon MJ.** Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 2007; 17(4): 253–76.
4. **Maidji E, Genbacev O, Chang HT, Pereira L.** Developmental regulation of human cytomegalovirus receptors in cytotrophoblasts correlates with distinct replication sites in the placenta. J Virol 2007; 81(9): 4701–4712.
5. **Longo S, Borghesi A, Tzialla C, et al.** IUGR and infections. Early Hum Dev 2014; 90 Suppl 1: S42–44.
6. **Barton M, Forrester AM, McDonald J.** Update on congenital cytomegalovirus infection: prenatal prevention, newborn diagnosis and management. Paediatr Child Health 2020; 25(6): 395–396.
7. **Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, et al.** Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2020; 223(6): 870–883.e11.
8. **Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al.** Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. Pediatrics 2014; 134(5): 972–982.
9. **Britt WJ.** Maternal immunity and the natural history of congenital human cytomegalovirus infection. Viruses 2018; 10(8).
10. **Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, et al.** Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? Rev Med Virol 2014; 24(5): 291–307.
11. **Sampath V, Narendran V, Donovan EF, et al.** Nonimmune hydrops fetalis and fulminant fatal disease due to congenital cytomegalovirus infection in a premature infant. J Perinatol 2005; 25(9): 608–611.

12. **Lanzieri TM, Chung W, Flores M, et al.** Hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 2017; 139(3).
13. **Kadambari S, Whittaker E, Lyall H.** Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage? Arch Dis Child Fetal Neonatal 2020; 105(3): 334–339.
14. **Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al.** Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis and therapy. The Lancet Infectious diseases 2017; 17(6): e177–e188.
15. **Boppana SB, Ross SA, Novak Z, et al.** Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. JAMA 2010; 303(14): 1375–1382.
16. **Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, et al.** Newborn dried blood spot polymerase chain reaction to identify infants with congenital cytomegalovirus-associated sensorineural hearing loss. The Journal of pediatrics 2017; 184: 57–61.e1.
17. **Smiljkovic M, Le Meur JB, Malette B, et al.** Blood viral load in the diagnostic workup of congenital cytomegalovirus infection. Journal of clinical virology (the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology) 2020; 122: 104231.
18. **Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al.** Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med 2015; 372(10): 933–943.
19. **Bilavsky E, Shahar-Nissan K, Pardo J, et al.** Hearing outcome of infants with congenital cytomegalovirus and hearing impairment. Archives of disease in childhood 2016; 101(5): 433–438.
20. **Gwee A, Curtis N, Connell TG, et al.** Ganciclovir for the treatment of congenital cytomegalovirus: what are the side effects? Pediatr Infect Dis J 2014; 33(1): 115.
21. **Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, et al.** Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. EBioMedicine 2015; 2(9): 1205–1210.
22. **Khalil A, Jones C, Ville Y.** Congenital cytomegalovirus infection: management update. Curr Opin Infect Dis 2017; 30(3): 274–280.
23. **Zammarchi L, Lazzarotto T, Andreoni M, et al.** Management of cytomegalovirus infection in pregnancy: is it time for valacyclovir? Clin Microbiol Infect 2020; 26(9): 1151–1154.
24. **Bardanzellu F, Fanos V, Reali A.** Human breast milk-acquired cytomegalovirus infection: certainties, doubts and perspectives. Curr Pediatr Rev 2019; 15(1): 30–41.
25. **Garofoli F, Civardi E, Zanette S, et al.** Literature review and an italian hospital experience about post-natal CMV infection acquired by breast-feeding in very low and/or extremely low birth weight infants. Nutrients 2021; 13(2).
26. **Schleiss MR, Bierle CJ, Swanson EC, et al.** Vaccination with a live attenuated cytomegalovirus devoid of a protein kinase r inhibitory gene results in reduced maternal viremia and improved pregnancy outcome in a guinea pig congenital infection model. J Virol 2015; 89(19): 9727–9738.

Konflikt zájmu: žádný

Došlo do redakce: 2. 8. 2022

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Dita Smíšková, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí
FN Bulovka
Budínova 2
180 00 Praha 8
e-mail: dita.smiskova@bulovka.cz

Kongenitální toxoplazmóza jako součást neonatologické problematiky

Geleneky M.

Klinika infekčních nemocí, 3. LF UK a FN Bulovka, Praha

SOUHRN

Kongenitální toxoplazmóza je sice méně častou, ale o to závažnější součástí neonatologické problematiky. Jedná se o onemocnění preventabilní, přesto stále častěji manifestované v symptomatické formě, významně postihující zejména CNS a smysly. Prognóza se odvíjí zejména od gestačního stáří plodu v době nákazy matky, včasnosti záchytu infekce a doby zahájení prenatální či postnatální terapie. Neonatolog v tomto řetězci zastupuje velmi významné místo, a to hlavně pro možnost časné diagnostiky tohoto onemocnění, které se nezřídka poprvé manifestuje v prvních dnech či týdnech po porodu. V práci jsou uvedeny současné poznatky o prevenci, diagnostice, klinice i terapii kongenitální toxoplazmózy, s akcentem na roli neonatologa v tomto procesu.

KLÍČOVÁ SLOVA

kongenitální toxoplazmóza, TORCH infekce, fetální infekce, postnatální terapie

SUMMARY

Congenital toxoplasmosis as a part of neonatological care

Congenital toxoplasmosis is a less common, but even more serious part of neonatology. It is a preventable disease, yet increasingly manifested in a symptomatic form, significantly affecting especially the CNS and senses. The prognosis is based mainly on the gestational age of the fetus at the time of maternal infection, early diagnosis and the time of initiation of prenatal or postnatal therapy. The neonatologist represents a very important place in this chain, especially for the possibility of early diagnosis of this disease, which often manifests itself for the first time in the first days or weeks after birth. The work discusses current knowledge about the prevention, diagnosis, clinical findings and treatment of congenital toxoplasmosis, with an emphasis on the role of neonatologists in this process.

KEY WORDS

congenital toxoplasmosis, TORCH infection, fetal infection, postnatal treatment, prevention

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (2): 117–120

ÚVOD

Toxoplazmóza patří mezi základní zástupce intrauterinních infekcí ze skupiny TORCH. Jedná se o jednu z nejčastějších parazitárních nákaz u nás, která je způsobena agens s teratogenní aktivitou, tedy s rizikem vzniku vrozených vad při nákaze matky v prvním trimestru. Škála možných symptomů je ale výrazně větší, neboť při nákaze ve fetálním období se může rozvinout zánětlivé postižení prakticky jakéhokoli orgánu. V klinické praxi se pak nejčastěji setkáváme s manifestací ve formě encefalitidy, intrakraniálních kalcifikací, ventrikulomegalie či hydrocefalu, chorioretinitidy, křečí, hepatitidy, trombocytopenie či neutropenie. Mnohé fetopatie lze účinně potlačit prenatální či postnatální terapií, je-li onemocnění včas rozpoznáno. Diagnostika je založená na kombinaci přímých a nepřímých metod, tedy sérologie i PCR vyšetření, doplněné o zobrazovací a klinická vyšetření.

EPIDEMIOLOGIE

Původcem toxoplazmózy je obligátně intracelulární prvok *Toxoplasma gondii*. Jeho definitivním hostitelem je kočka domácí a další kočkovité šelmy. Člověk se může zapojit do životního cyklu parazita jako mezihostitel. K přenosu infekce dochází nejčastěji požitím masa jiného mezihostitele, obsahující tkáňové cysty, či pozřením infekčních oocyst na neomytých potravinách, kontaktem s různými substráty (písek na pískovišti, hlína ze záhonů) kontaminovaných kočičími výkaly, méně často pak přímým kontaktem s čerstvě infikovanou kočkou, manipulací s infikovaným masem (skrze oděrky), transplantovaným orgánem (sérone-

gativní příjemce, séropozitivní dárce) či transplacentárním přenosem [2].

PREVALENCE A INCIDENCE

Celková prevalence onemocnění v České republice je u mužů 26,3 % a 34,1 % u žen, u těhotných žen je udávána prevalence od 20,1 % do 44,8 %. Kongenitální formu pak tvoří 0,4 % ze všech případů (zdroj: SZÚ). K sérokonverzi dochází u 0,14–0,5 % všech séronegativních gravidních žen. V cca 50 % případů dochází k transplacentárnímu přenosu nákazy, riziko se mění v závislosti na době primoinfekce. Nejnižší je v období prvního trimestru (kolem 15 %), nejvyšší ve trimestru třetím (přes 70 %) [2]. O incidenci toxoplazmózy u těhotných žen v České republice byl dosud publikován jediný údaj: ve sledované populaci bylo v důsledku nákazy toxoplazmózou poškozeno 2,25 ‰ těhotenství a z toho skončilo spontánním abortem 1,02 ‰ a kongenitální toxoplazmózou 1,23 ‰ těhotenství (Palička a kol. 1998). Incidence kongenitálních nákaz se udává celosvětově v rozmezí 0,12–1,6/1000 živě narozených novorozenců [1]. Nižší čísla pochází ze zemí, kde je či byl zaveden povinný prenatální screening, jehož cílem je snížení počtu vrozených nákaz (Francie, Rakousko, Slovensko, Slovinsko, Belgie, Itálie, …)

KLINICKÝ OBRAZ

Kompletní symptomatologie závisí zejména na době, kdy došlo k nákaze u gravidní ženy. Rozlišujeme obecně formu symptomatickou a asymptomatickou.

Asymptomatická forma vzniká nejčastěji při primoinfekci matky po 30. týdnu těhotenství. Novorozenec se rodí klinicky zdráv a nemá žádné příznaky kongenitální toxoplazmózy ani při klinických vyšetřeních bezprostředně po porodu. Avšak v případě, že není onemocnění diagnostikováno a není zahájena postnatální kauzální terapie, může dojít s latencí několika let k pozdnímu rozvoji symptomatologie (nejčastěji chorioretinitida či mírný stupeň psychomotorické retardace) [2].

Symptomatická forma kongenitální toxoplazmózy vzniká nejčastěji při primoinfekci do 30. týdne těhotenství, nejrizikovější je v tomto ohledu období mezi 10.–24. týdnem těhotenství. Variabilita možných příznaků je velká. Nejčastěji se jedná o postižení CNS (různé stupně mentální a psychomotorické retardace, hydrocefalus, mikrocefalie, intrakraniální kalcifikace, epilepsie, encefalitida), dalšími příznaky jsou chorioretinitida, mikroftalmus, strabismus, slepota, porucha sluchu, anemie, trombocytemie, petechiální exantém, intersticiální pneumonie, myokarditida, hepatosplenomegalie, ikterus, lymfadenopatie, hypotermie a mnoho dalších nespecifických příznaků. K rozvoji symptomatické formy dochází přibližně u 10 % infikovaných novorozenců [2].

DIAGNOSTIKA KONGENITÁLNÍ TOXOPLAZMÓZY U NOVOROZENCE

Provádění **laboratorních testů** na kongenitální toxoplazmózu i jejich vyhodnocování by mělo zůstat doménou specializovaných pracovišť, u nás jednoznačně Národní referenční laboratoře pro toxoplazmózu, působící pod SZÚ. Využívá se zejména následujících možností:

- KFR/NIFR, IgG, IgM, IgA, (IgE)
- komparativní WB IgG (matka + dítě)
- PCR DNA *Toxoplasma gondii* z periferní krve (ev. likvoru) novorozence

Laboratorní diagnostika je pak doplněna o **klinická vyšetření novorozence** – ultrazvuk mozku, oční vyšetření sítnice, vyšetření sluchu, ev. další (odběr mozkomíšního moku, imunohistochemické zpracování vzorku placenty, vyšetření dětským neurologem aj.).

Sérologická vyšetření

Využít lze různorodý materiál, nejčastěji periferní krev a likvor. Interpretace nálezů u novorozenců není jednoduchá a mnohdy vyžaduje odběr párových sér k detekci případné dynamiky v protilátkové odpovědi. Definitivní vyloučení toxoplazmózy nastává pouze v případě plné séronegativity z periferní krve dítěte (KFR, IgG, IgM, IgA, případně i IgE), ideálně spojené i s negativitou PCR. **Pozitivita jakékoli třídy imunoglobulinů může znamenat vrozenou nákazu** a je potřeba vyšetření konfirmovat ideálně v NRL pro toxoplazmózu. Jako vysoce suspektní se jeví přítomnost IgM či IgA, které běžně nepřechází transplacentárně. Avšak i „pouhé“ IgG protilátky bez podrobnějšího vyšetření kongenitální nákazu nevylučují. K rozlišení mateřských a vlastních protilátek se úspěšně využívá metodika komparativního Western blotu IgG, tedy porovnání antigenních profilů protilátek matky a dítěte. Je potřeba počítat také s tím, že v některých případech (zejména pokud došlo k infekci v pozdějších fázích gravidity) se může tvorba protilátek u novorozence opozdit a bez odběru párového séra nákazu nelze vyloučit a někdy naopak období tvorby antitoxoplazmických IgM či IgA může být velice krátké a při infekci ve dřívější fázi gravidity mohou zřejmě tyto protilátky vymizet ještě před porodem [3,7], novorozenec tedy bude mít jen pozitivitu ve třídě IgG. Falešně pozitivní (adnátní) IgM či IgA se někdy mohou objevit při neadekvátním odběru pupečníkové krve, proto preferujeme vyšetření krve periferní.

PCR DNA *Toxoplasma gondii*

Nejčastěji se vyšetřuje periferní krev novorozence, kterou je vhodné odebrat co možná nejdříve po narození. V některých centrech se využívá také likvor nebo placen-

ta, v určitých indikovaných případech i jiné materiály. Přítomnost toxoplazmové DNA potvrzuje infekci, negativní výsledek PCR ji však zcela nevylučuje [3].

Klinická vyšetření

Při podezření na kongenitální toxoplazmózu by měla mít provedena následující vyšetření:

- oční (z důvodu vyloučení chorioretinitidy),
- neurologické (motorické poruchy, tonus, lateralizace),
- UZ mozku (kalcifikace, hydrocefalus, ventrikulomegalie),
- vyšetření sluchu.

V případě podezření na generalizovanou formu s přítomností více symptomů se diagnostický postup odvíjí na základě aktuálního vývoje (EEG, RTG plic, CT/MR mozku, echokardiografické vyšetření, EKG, laboratorní monitoring a další). Při potvrzení kongenitální symptomatické formy se často provádí také vyšetření likvoru, které je potřebné pro indikaci možné krátkodobé vstupní kortikoterapie [4, 7].

INDIKACE K VYŠETŘENÍ NOVOROZENCE

Na kongenitální toxoplazmózu by se mělo pomýšlet u každého **symptomatického novorozence** (v případě přítomných vrozených vývojových vad CNS a smyslů, ventrikulomegalie/hydrocefalu, intrakraniálních kalcifikací, chorioretinitidy, protrahované hepatopatie, trombocytopenie, případně neutropenie). Dále se pak vyšetřují **děti z rizikových gravidit, kdy matka prodělala primoinfekci** v průběhu těhotenství či několik měsíců před ním (zde bývá vyšetření indikováno ze strany dispenzarizujícího infektologa, případně gynekologa). Vyšetření není indikováno u případů, kdy se matka prokazatelně nakazila více než rok před otěhotněním.

TERAPIE KONGENITÁLNÍ TOXOPLAZMÓZY U NOVOROZENCE

Smysl podání postnatální terapie spočívá zejména v regresi některých ze symptomů již přítomných u novorozence a následně v minimalizaci možnosti rozvoje pozdní symptomatologie [5]. Rozlišujeme jiná schémata pro formu symptomatickou a asymptomatickou. Přítomné vrozené vývojové vady terapií ovlivnit nelze. K terapii se používá kombinace antimalarik a antibiotik, doplněná o preventivní podání *acidum folinicum* vzhledem k možným myelosupresivním účinkům základních preparátů [6, 7].

Jednotlivé preparáty a jejich dávkování

- **spiramycin** (Rovamycine tbl): 100 mg/kg/d nejčastěji ve 2 denních dávkách
- **pyrimethamin** (Daraprim tbl à 25 mg): 1 mg/kg/den v 1–2 denních dávkách (někteří autoři doporučují první dva dny podání 2 mg/kg/den)
- **sulfadiazin** (Adiazin tbl à 500 mg): 75–100 mg/kg/den ve 2–4 denních dávkách
- ***acidum folinicum*** (Calciumfolinat, Leucovorin Ca): základem p.o. 7,5–15 mg/den, dále v závislosti na vývoji krevního obrazu, i.m. 10–15 mg 2krát týdně

Terapeutická schémata dle jednotlivých forem

- Forma asymptomatická: Dvojkombinace pyrimethamin + sulfadiazin (vždy doplněna kyselinou folinovou) prvních 6 týdnů, následně 4–6 týdenní cykly monoterapie spiramycinem, střídající se s dvojkombinací pyrimethamin + sulfadiazin. Celková doporučená délka terapie je 1 rok [2].
- Forma symptomatická: Dvojkombinace pyrimethamin + sulfadiazin (vždy doplněna kyselinou folinovou) prvních 6 měsíců, následně 4–6 týdenní cykly monoterapie spiramycinem, střídající se s dvojkombinací pyrimethamin + sulfadiazin. Celková doporučená délka terapie je 1 rok [2].

V průběhu léčby kombinací pyrimethamin + sulfadiazin + *acidum folinicum* je potřeba pravidelně **monitorovat**: krevní obraz, moč chemicky + sediment, jaterní testy.

Léky je vhodné pravidelně lékárensky rozvažovat podle aktuální hmotnosti (např. jednou za měsíc či při každém přírůstku váhy o 1 kg). Použití kortikosteroidů (Prednison 1 mg/kg/d) je vyhrazeno pro pacienty se specifickými nálezy (např. vysokou bílkovinou v likvoru či s aktivní chorioretinitidou ohrožující zrak).

Vzhledem k tomu, že Daraprim a Adiazine jsou v ČR **neregistrované léky**, podléhají mimořádnému dovozu, a proto vyžadují schválení léčby a proplacení revizním lékařem, dále musí být podepsán souhlas s užitím těchto léků ze strany pacienta a zahájení léčby podléhá povinnému hlášení o užití neregistrovaných léků online na webu SZÚ.

PREVENCE

Prevence onemocnění je možná v několika rovinách. Jednak ve snížení rizika nákazy u gravidní ženy, jednak v časné diagnostice infekce u plodu či novorozence, což vede k rychlému zahájení preventivní či kauzální terapie [8].

Gravidní ženy by se měly vyhýbat požití nedostatečně tepelně upraveného masa, neumyté zeleniny, měly by dbát na hygienu rukou i pomůcek při přípravě jídla, rizikový může být i úzký kontakt s výkaly kočkovitých šelem, nejčastěji koťat s rizikovým chováním (zejména pokud pobývají venku, konzumují syrové maso) [9, 10].

V těhotenství mají ženy možnost využít prenatální screening, odběr se provádí kolem 10. týdne těhoten-

ství a u séronegativních žen se opakuje v trimestru druhém a třetím. Ženy, u kterých se tímto způsobem zachytí akutní fáze infekce, se léčí preventivně spiramycinem, který redukuje riziko přenosu toxoplazmózy na plod. Při prokázané fetální nákaze je indikována kauzální terapie dvojkombinací pyrimethamin + sulfadiazin, tedy stejnými léky, které se používají v léčbě novorozenců [6, 8, 11].

Po narození je poslední možností zachytit onemocnění prostřednictvím přítomných symptomů a dobře zvolené diferenciální diagnostiky, což je mnohdy právě v rukou neonatologů. Terapie by u novorozence měla být zahájena do 4 týdnů věku.

ZÁVĚR

Jaký je tedy přínos neonatologa v problematice kongenitální toxoplazmózy? Velký. **Právě neonatologové se ukazují jako hlavní kliničtí partneři infektologů v diagnostice kongenitální toxoplazmózy.** Manifestace onemocnění totiž poněkud paradoxně opravdu často nastává až po narození, a to v prvních dnech až týdnech, přestože k nákaze došlo na počátku gravidity. Rozpoznání onemocnění není jednoduché, zejména u rizikových novorozenců, tj. s nízkou porodní hmotností, nezralých, předčasně narozených, z rizikových gravidit. Zde se totiž symptomatologie může prolínat. Mezi nejvýznamnější rizikové příznaky se řadí ventrikulomegalie či hydrocefalus, chorioretinitida, intrakraniální kalcifikace, trombocytopenie či neutropenie, křeče, vrozené vady zejména CNS a smyslů [6]. Uvedené příznaky mají širší diferenciální diagnostiku, avšak právě adnátní infekce, včetně toxoplazmózy, se řadí mezi ty nejdůležitější a je nutné je mít na paměti. Především také proto, že jsou, na rozdíl od jiných možných příčin, mnohdy léčebně ovlivnitelné. Určitým vodítkem může být i riziková gynekologická a porodnická anamnéza matky, ukazující déle probíhající patologii (polyhydramnion, oligohydramnion, předčasný porod, nejasná IUGR, zkalená plodová voda apod.). Bohužel neexistuje neinvazivní postnatální screeningové vyšetření. Při podezření na kongenitální toxoplazmózu je nutné provést kompletní laboratorní vyšetření. Na druhou stranu ČR disponuje jedním z nejkvalitnějších laboratorních zázemí v podobě NRL pro toxoplazmózu, které umožňuje provádět maximální škálu vyšetření, což v drtivé většině případů vede k okamžité diagnóze. A právě proto je role neonatologů naprosto nenahraditelná – čas je faktor, který rozhoduje o prognóze dětí s vrozenou toxoplazmózou.

LITERATURA

1. **Faure Bardon V, Ville Y.** Maternal infections: revisiting the need for screening in pregnancy, BJOG 2021; 128(2): 304–315. doi.org/10.1111/1471-0528.16509
2. **Geleneky M, Prášil P, Kodym P.** Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu toxoplazmózy. Neonatologické listy 2019; 25(2): 18–30.
3. **Pomares Ch, Montoya JG.** Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. Ed. C. S. Kraft. Journal of Clinical Microbiology 2016; 2448–2454.
4. **Rabilloud M, Wallon M, Peyron F.** In utero and at birth diagnosis of congenital toxoplasmosis: use of likelihood ratios for clinical management. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 421.
5. **Wallon M, Peyron F.** Effect of antenatal treatment on the severity of congenital toxoplasmosis. Clin Infect Dis 2016; 62(6): 811–812. doi: 10.1093/cid/civ1035.
6. **Singh S.** Congenital toxoplasmosis: clinical features, outcomes, treatment, and prevention. Trop Parasitol 2016; 6: 113–22.
7. **Peyron F.** Maternal and congenital toxoplasmosis: diagnosis and treatment recommendations of a french multidisciplinary working group. Pathogens 2019; 8: 24. doi:10.3390/pathogens8010024
8. **Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, Berrebi A, Le Bouar G, Bory JP, Cordier AG, et al.** Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine versus spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2018; 4: 386.e1–386.e9.
9. **The center for food security and public health.** Toxoplasmosis (updated 2017). Available at http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/toxoplasmosis.pdf
10. **CDC.** Parasites – Toxoplasmosis (Toxoplasma infection) (updated 2018). Available at https://www.cdc.gov
11. **Thiébaut R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R (SYROCOT study group).** Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007; 369: 115–122.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 18. 7. 2022

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Markéta Geleneky
FN Bulovka
Budínova 2
18081 Praha 8
e-mail: marketa.geleneky@bulovka.cz

Problematika plánovaných domácích porodů z pohledu neonatologa

Staníková A.

Neonatologické oddělení, FN Brno

SOUHRN

Většina porodů má nekomplikovaný průběh a vede k narození donošeného zdravého novorozence. Nicméně i v průběhu fyziologicky probíhajícího porodu mohou nastat komplikace, které vedou k ohrožení života rodičky a novorozence. Proto je nezbytné, aby u každého porodu byla přítomna osoba s adekvátním vzděláním a zkušenostmi, která je schopna rozpoznat a včas reagovat na kritické situace. Cílem porodnictví 21. století zůstává především bezpečný porod zdravého novorozence bez ohrožení zdraví ženy, zároveň se však do popředí dostává respekt k autonomii rodičky, k jejím přáním a potřebám. Problematika alternativních a především plánovaných domácích porodů rezonuje ve společnosti a porodníků i neonatologů se bytostně dotýká. Článek se tématu věnuje z pohledu historie, mapuje aktuální situaci v České republice ve srovnání s jinými zeměmi a nastiňuje nutnost nastavení pravidel k prospěchu doma rozených novorozenců.

KLÍČOVÁ SLOVA

plánovaný domácí porod, neplánovaný domácí porod, porodnické komplikace, porucha poporodní adaptace, novorozenecká mortalita a morbidita

SUMMARY

Planned out-of-hospital birth – neonatologist's perspective

Most deliveries are spontaneous in their onset, low risk at the start of labor and remain so throughout labor and delivery. However, complications can occur even whit a physiologically ongoing birth. Therefore, it is essential, that an educated and properly reacting person (midwife, physician) is present at every birth. The goal of obstetrics remains above all the safe delivery of a healthy newborn without endangering the health of the woman, but at the same time respecting the mother's autonomy, her wishes and needs. The issue of alternative, and especially planned home births, resonates in the Czech society and affects both obstetricians and neonatologists. The article deals with the topic from a historical perspective, maps the current situation in the Czech Republic in comparison with other countries and outlines the necessity of setting rules for the safe home deliveries.

KEYWORDS

planned out-of-hospital birth, unplanned out-of-hospital birth, perinatal emergencies, fetal-to-neonatal maladaptation, neonatal mortality and morbidity

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (2): 121–125

STRUČNÁ HISTORIE VEDENÍ PORODU V ČR

V průběhu dějin se pohled na těhotenství, rodičku i samotný porod měnil. Až do začátku 19. století se v rozvinutých zemích porody vedly v domácím prostředí a asistence u porodu byla výhradní doménou žen. V průběhu 19. století se práce babic, následně porodních asistentek, postupně stává zdravotnickým povoláním s odbornou náplní. Ještě v 1. polovině 20. století se většina dětí v České republice rodila doma [1]. S rozvojem porodnictví se i v našich zemích ve 2. polovině 20. století porody přesouvaly do nemocničních zařízení a u porodu se stále častěji objevuje lékař. Nicméně až do implementace poznatků ohledně sepse a antisepse do praxe byl porod doma především z důvodu nižšího rizika infekčních komplikací u rodičky bezpečnější.

V 90. letech došlo k zásadním změnám v organizaci péče o rodičku a novorozence (zavedení transportu *in utero*, tzv. třístupňové diferencované péče o novorozence, zlepšení technického a personálního zabezpečení porodnic), které vedly k tomu, že Česká republika již dlouhodobě patří mezi země s nejlepšími výsledky perinatální péče. Perinatální mortalita se drží pod 5 ‰ a celková novorozenecká úmrtnost kolem 1,5 ‰ [2]. V důsledku odklonu od paternalistického přístupu v medicíně a zvýšení povědomí o právech pacientů dochází také ke změně pohledu na rodičku a porod. Cílem porodnictví 21. století zůstává především bezpečný porod zdravého novorozence bez ohrožení zdraví ženy, zároveň se však

dostává do popředí respekt k autonomii rodičky, jejím přáním a potřebám. Tento pohled se opírá o fakt, že rodička většinou není pacientkou a porod je ve většině případů fyziologický jev, který nevyžaduje významnější vnější zásahy. O tzv. „humanizaci" porodů usilovali již porodníci koncem 20. století, např. francouzský porodník Frédérick Leboyer [3]. To, co se v té době považovalo za alternativní a nesetkávalo se s obecným pochopením, např. klidné a tiché prostředí, přítmí, porodní poloha dle přání rodičky, přítomnost otce u porodu, pozdní podvaz pupečníku či kladení novorozence na tělo matky záhy po porodu, je v dnešní době ve většině porodnic již samozřejmostí.

V rámci zcivilnění porodnictví rezonuje v naší společnosti i myšlenka návratu k domácím porodům. V některých státech Evropy „tradice domácích porodů" nebyla nikdy zcela přerušena a například v Nizozemsku se i dnes třetina novorozenců rodí doma [4]. Tomu je uzpůsobena legislativa, je tedy přesně stanoveno, kdo a za jakých podmínek může u domácích porodů asistovat a kdo přebírá následně novorozence do péče. Rovněž je stanoven postup pro případ, že nastanou komplikace a je nutná intervence, včetně organizace transportu rodičky a novorozence do nemocničního zařízení [5]. Nicméně v globálním náhledu je v zemích střední a západní Evropy naprostá většina porodů vedena ve zdravotnických zařízeních.

ALTERNATIVNÍ PORODY V PRAXI

Mnohé ženy hledají alternativu k „příliš medicínskému přístupu k porodu". Jejich požadavky vychází z faktů, že i přesto, že rodí v porodnici, nejsou pacientkami a nekomplikovaný porod v termínu je fyziologickým jevem, který nevyžaduje vnější intervence. Požadují respektování vlastní autonomie, právo na své soukromí a na spolurozhodování o některých krocích v průběhu porodu. Mnohé, co se ještě nedávno považovalo za alternativní, je dnes již běžnou součástí péče o rodičku v českých porodnicích. Žena si může k porodu vybrat prakticky kteroukoli z téměř 90 porodnic v republice, v mnoha z nich poklesl počet indukcí a frekvence epiziotomie [6]. Fyziologický porod probíhá v nemocničním zařízení pod dohledem porodní asistentky a lékař je zpravidla volán pouze v případě komplikací.

Někteří rodiče se rozhodují pro tzv. ambulantní porod, který spolu s bezprostřední poporodní adaptací novorozence probíhá v porodnici pod dohledem zdravotníků, rodiče si však své dítě již za několik hodin odnáší domů. Problematickou v prostředí České republiky je následná péče o novorozence – především podpora kojení, včasná identifikace možných komplikací časného neonatálního období (hyperbilirubinemie, infekce, vrozené vývojové vady, metabolické komplikace) a realizace screeningových vyšetření.

Požadavky ze strany některých žen se však často, především pod vlivem dezinformací, posouvají dál a v praxi na sebe naráží snaha zdravotnického personálu vyhovět požadavkům ženy a zároveň jejich zodpovědnost za zdraví rodičky a novorozence, a to včetně zodpovědnosti právní a soudně vymahatelné. Odmítání porodnického vyšetření a monitorace plodu za porodu nebo nemožnost vyšetření novorozence po jeho narození staví zdravotníky do komplikované situace. Z pohledu neonatologa je problematická nejenom nemožnost vyšetření novorozence v prvních hodinách života, ale například také odmítání podání vitaminu K v jakékoli formě nebo odmítání dokrmu či infuzní léčby v případě hrozící (resp. nastalé) hypoglykemie. Asi nejkontroverznější alternativou jsou plánované domácí porody, které jejich propagátoři označují za návrat k tradičnímu způsobu přivádění dětí na svět. Tomu však v České republice není uzpůsobena legislativa ani následná péče.

INCIDENCE DOMÁCÍCH PORODŮ

Většina novorozenců se v rozvinutých zemích rodí v nemocničních zařízeních nebo v porodních domech, procento domácích porodů se v zemích Evropy drží zpravidla pod 1 %, v Anglii a ve Švýcarsku do 3 % [7, 8]. Výjimkou je Nizozemsko, kde až 16 % žen rodí doma a 11 % v porodních domech, nicméně i tam počet domácích porodů spíše klesá [7] a ne všechny porody, které začnou plánovaně v domácím prostředí, v něm nakonec proběhnou. V Austrálii a na Novém Zélandu se doma rodí asi 3–5 % dětí [9], v Japonsku a USA 1–2 % [10].

V České republice nejsou k dispozici přesná data o počtu plánovaných domácích porodů. Odhaduje se však, že tímto způsobem přichází na svět alespoň 0,5 % dětí. Rozdíl v počtu evidovaných novorozenců na základě vykazování Českého statistického úřadu (ČSÚ) a Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) činí ročně 1000–2000, nicméně chybí přesné údaje o tom, kolik z těchto dětí se narodilo doma a kolik případně v zahraničí. Rovněž není k dispozici přehled o tom, kdo a s jakou kvalifikací se na péči o rodičky a novorozence v domácím prostředí podílí a jaké jsou výsledky péče.

BEZPEČNOST DOMÁCÍCH PORODŮ

Bez znalosti přesné incidence plánovaných domácích porodů nelze vyhodnocovat ani srovnávat výsledky péče. Víme, že ročně zemře při domácím porodu v ČR nejméně jeden novorozenec. Vzhledem k předpokládané incidenci domácích porodů je riziko úmrtí cca 1/500 porodů, zatímco v nemocnicích je podstatně nižší, cca 1/3300 porodů, a to včetně novorozenců s vrozenými vývojovými vadami a extrémní nezralostí [11].

Je obtížné vytvořit prospektivní randomizované studie srovnávající bezpečnost porodů v závislosti na místě, kde probíhá. Většina studií, které se tématu věnují, retrospektivně srovnává mortalitu a morbiditu. Hodnocení

výsledků je problematické, studie mají různou kvalitu metodiky, mnohé pracují s malým vzorkem, nerozlišují mezi plánovaným a neplánovaným domácím porodem; navíc výsledky péče o matku a novorozence jsou v jednotlivých zemích různé. Podle Amerického kolegia porodníků a gynekologů (ACOG) je však domácí porod spojen s dvojnásobně vyšší neonatální mortalitou a trojnásobně vyšším rizikem neurologického postižení [12, 13]. Zde jsou však zahrnuty i neplánované domácí porody, které jednoznačně představují vyšší riziko komplikací u rodičky i novorozence [14, 15]. Studie Flanaganové et al. u rodiček prokázala vyšší incidenci porodních poranění, poporodního krvácení a anemie. Většina žen s neplánovaným domácím porodem z uvedené studie (86 %) byly vícerodičky a až čtvrtina z nich nebyla sledována v graviditě. U novorozenců byla častěji popsaná nezralost, hypotermie a hypoglykemie, až 4,5 % z nich vyžadovalo resuscitaci, čtvrtina novorozenců měla Apgar skóre v první minutě ≤ 7 bodů [15]. Jednoznačně prokázaná vyšší mortalita a morbidita je u late-preterm novorozenců narozených mimo nemocnici [16], studie od stejných autorů rovněž popisuje zvýšenou incidenci komplikací u novorozence i matky při domácích porodech po předchozím císařském řezu [17]. Velká retrospektivní studie z Oregonu hodnotila 79 000 porodů donošených novorozenců z jednočetných fyziologických gravidit. Zjistila vyšší fetální, perinatální i neonatální mortalitu u domácích porodů na hranici statistické významnosti. U žen rodících v nemocnici byla vyšší míra intervencí, včetně indukce a císařských řezů, avšak potřeba podání transfuze v důsledku významnějšího krvácení byla vyšší u žen rodících doma [18]. Italská studie srovnávající bezpečnost porodů v závislosti na místě považuje domácí porod u „nízkorizikové" rodičky při zachování všech bezpečnostních opatření a přípravě za bezpečný. V Itálii je u všech porodů bez ohledu na místo, kde porod probíhá, přítomná kvalifikovaná porodní asistentka. V domácím prostředí jsou v 90 % a v porodních domech až v 95 % případů dokonce přítomny alespoň dvě. Při porodu probíhá důsledný monitoring plodu a vždy je naplánovaný akutní transport do porodnice v případě komplikací [19].

Alternativou k porodu v nemocnici představují v mnohých zemích porodní domy. Systematické review srovnávající bezpečnost porodů v porodních domech a porodnicích popisuje srovnatelné výsledky. Obecně je vyšší riziko komplikací a nepříznivých neonatálních výsledků u prvorodiček s věkem nad 35 let a u porodu po ukončeném 42. týdnu gestace bez ohledu na místo porodu [20]. V roce 2019 publikovali kanadští autoři systematické review a metaanalýzu, ve které popsali srovnatelné výsledky u žen i novorozenců rozených doma a v nemocnici u „nízkorizikových" případů a při dodržení standardů péče (porodní asistentky podléhají státní registraci, jsou vyškoleny, schopny poskytovat nemocniční péči, mají k dispozici vybavení pro řešení urgentních situací a přístup k dobře organizovanému urgentnímu transportu). Při nesplnění uvedených podmínek stoupalo riziko závažných komplikací, především u prvorodiček [21]. V České republice byly nedávno zveřejněny výsledky dotazníkové studie mapující důvody, které vedou ženy k plánovanému domácímu porodu [22]. Většina žen, které se rozhodnou pro domácí porod, jako důvod uvádí nespokojenost s přístupem zdravotníků k rodičce v nemocničním zařízení. Jedná se buď o osobní zkušenost z předchozích porodů, nebo zkušenost někoho jiného. Většina z nich (78 %) má zájem o přítomnost porodní asistentky. Bez povšimnutí by neměl zůstat fakt, že téměř čtvrtina těchto žen se rozhodne nevyužít možnost přítomnosti odborné asistence u porodu a chce porod doma zvládnout sama.

PROBLEMATIKA REŠENÍ NEJZÁVAŽNĚJŠÍCH KOMPLIKACÍ V PERINATÁLNÍM OBDOBÍ V NEMOCNICI A DOMÁCÍM PROSTŘEDÍ

I fyziologicky běžící porod se může náhle zkomplikovat a rodička i plod se během několika minut nebo dokonce vteřin mohou nacházet v přímém ohrožení života. Žena je ohrožena především rizikem závažného krvácení (předčasné nebo inkompletní odloučení placenty, ruptura dělohy, děložní atonie) a plod vznikem akutní hypoxie v důsledku snížení nebo přerušení dodávky kyslíku z různých příčin (abrupce placenty, krvácení z *vasa praevia*, prolaps pupečníku, abnormální naléhání plodu, kefalopelvický nepoměr apod.). Mezi hlavní příčiny poruchy poporodní adaptace se řadí asfyxie, infekce a neadekvátní poporodní zajištění novorozence. Absence dechové aktivity novorozence po narození je nejčastějším urgentním stavem v pediatrii vůbec, určitou pomoc v rámci poporodní adaptace vyžaduje 5–10 % novorozenců [23]. K navození dostatečné spontánní dechové aktivity u většiny z nich je dostačující taktilní stimulace, odsátí dýchacích cest nebo krátkodobá insuflace maskou. Asi 1 % donošených novorozenců vyžaduje kompletní kardiopulmonální resuscitaci, 2 děti z 1000 včetně endotracheální intubace [24]. Riziko maladaptace je vyšší v případě předčasného porodu, přítomnosti vrozených vývojových vad, vícečetných těhotenství a některých morbidit matky, zejména diabetu.

V případě rozvoje akutních perinatálních komplikací na straně rodičky i dítěte je jasnou výhodou porodu v nemocnici přítomnost zdravotníků schopných je bezodkladně řešit.

PRÁVNÍ ASPEKTY DOMÁCÍCH PORODŮ

Legislativa v České republice s domácími porody prakticky nepočítá. Zákon je vysloveně nezakazuje ani nepovoluje a výklad jednotlivých právních předpisů je mezi odbornou i laickou veřejností různý. Rozhodne-li se žena rodit doma, postupuje v souladu s Listinou základních práv a svobod, konkrétně čl. 10 (Právo na ochranu sou-

kromého a rodinného života) a čl. 7 (Právo na zachování tělesné integrity a nedotknutelnosti osoby). Žena má rovněž právo na odmítnutí zdravotní péče a nemá povinnost mít u domácího porodu jakéhokoli zdravotníka. Potíž je v tom, že rozhoduje i za své dosud nenarozené nebo rodící se dítě.

Obecně je v evropské společnosti konsenzus o přednostním právu na život a zdraví ženy před nenarozeným dítětem. Lékaři v rámci prenatální péče o těhotnou ženu sledují nejenom zájem budoucí rodičky, ale i jejího plodu, chrání tak zájmy dítěte již před jeho narozením. Také v České republice vzniká zákonná povinnost rodičů chránit zdraví a vývoj dítěte jeho narozením a zaniká nabytím svéprávnosti. Povinnost vůči nenarozenému dítěti rodič nemá (zákon č. 89/2012 Sb., § 858). Dítě má však dle Úmluvy o právech dítěte právo na život a také právo na dosažení nejvyšší možné úrovně zdravotního stavu a na využívání léčebných a rehabilitačních zařízení (sdělení č.104/1991 Sb.). Navíc lidský život má dle Listiny základních práv a svobod právo na ochranu již před narozením a právo nebýt života zbaven (čl. 6).

Zde se nabízí etická otázka: Kdy lidský život začíná? Obecně akceptovanou soudní praxí je, že práva plodu se v průběhu těhotenství zvyšují a během porodu jsou stavěna téměř na roveň matky. Stát by měl definovat podmínky, za kterých je možné a obhajitelné omezit tato práva jak na straně plodu či rodícího se dítěte, tak na straně těhotné, resp. rodičky.

V zahraničí je odborný dohled u domácích porodů a porodů v porodních domech zajištěn především prací porodních asistentek, v České republice k tomu nemají oprávnění. Vyhláška o činnosti zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků (zákon č. 55/2011 Sb., § 5 odst. 1) opravňuje porodní asistentku k vedení fyziologického porodu. Nicméně podle zákona č. 372/2011 Sb. (§11, odstavec 5 a 6) o zdravotních službách, který stanovuje podmínky, za jakých lze zdravotní služby poskytovat, a vyhlášky č. 92/2012 Sb. o technickém a věcném zabezpečení je provádění domácích porodů v souladu se zákonem téměř nemožné.

Mnohé ženy však odbornou asistenci vůbec nevyhledají a rodí doma samy se svými blízkými nebo např. dulou, která je spíše psycho-emocionální podporou pro rodičku a nemá k této práci odbornou způsobilost.

Závažnou situací jsou domácí porody pro zdravotnické záchranáře. V případě porodnických komplikací je často jedinou možností, jak zvrátit negativní dopady, rychlý transport rodičky do porodnice. V případě neplánovaného domácího porodu se jedná o urgentní situaci, kdy si rodička, resp. její blízcí, volají ZZS okamžitě. U plánovaného domácího porodu může být volání ZZS opožděno buď v důsledku podcenění situace, nebo pro obavy z kritiky svého rozhodnutí. Přednemocniční neodkladná péče o novorozence je nejnáročnější oblastí zdravotnických záchranářů. Jejich úkolem je zhodnotit, zda dítě je, nebo není v ohrožení života, poskytnout novorozenci první pomoc a zajistit jeho transport do zdravotnického zařízení. Tzv. neodůvodněný transport novorozence může být považován za zásah do osobních práv rodiny, ženy a novorozence. V případě konfliktu mezi rodičem a zdravotníkem je nutné vystavení podrobné dokumentace, popis nálezu, klinického stavu a podpis svědka pro případné budoucí soudní řízení.

BUDOUCNOST PLÁNOVANÝCH DOMÁCÍCH PORODŮ V ČESKÉ REPUBLICE

Za současných podmínek není domácí porod bezpečnou variantou pro rodičku ani novorozence, a proto není odbornými společnostmi doporučován. Zdravotníci v nemocničních zařízeních v naši zemi se snaží respektovat požadavky rodičky a v případě fyziologicky probíhajícího porodu jej vede porodní asistentka. V mnohých porodnicích mají ženy dokonce možnost si porodní asistentku vybrat. Naší snahou by mělo být nadále vytvářet v nemocnicích takové prostředí a možnosti volby, aby žen, které chtějí rodit mimo nemocnici, bylo co možná nejméně. Je však zřejmě naivní si myslet, že se děti doma rodit přestanou. Proto bychom se měli snažit nastavit pravidla tak, aby byly v zájmu rodících se novorozenců. Stát má povinnost vytvořit jasnou legislativu, definovat, zda a za jakých podmínek může plánovaný domácí porod probíhat, a definovat povinnosti, kompetence (včetně nutného vzdělání a praxe) a v neposlední řadě právní zodpovědnost porodní asistentky, která porod v domácím prostředí vede.

ZÁVĚR

Důvěra ve zdravotnictví a ve vynikající výsledky péče o novorozence a rodičky je v České republice vysoká, většina novorozenců se v současnosti rodí v porodnicích. V posledních letech je kladen velký důraz na komfort a individualitu rodičky a většina porodnic je tomuto trendu nakloněna. Personál postupuje s maximální snahou vyjít vstříc jejich přáním a potřebám, avšak v rámci bezpečných mantinelů pro ženu a její dítě. Přesto existují a budou existovat ženy, které se na základě zkušeností nebo osobního přesvědčení rozhodnou rodit doma. K realizaci bezpečného porodu v domácím prostředí není v České republice doposud přizpůsobená legislativa ani následná péče o novorozence. Proto není tento postup odbornými společnosti podporován a vyžaduje si společenskou (a především odbornou) diskusi, která povede k nastavení pravidel v budoucnosti. Maximálně bezpečný porod (v rámci možností) v domácím prostředí nebo v porodním domě by měl být alternativou pro skupinu žen s nejnižším rizikem komplikací a Česká republika musí učinit kroky, které by to za daných podmínek umožnily. Přesto, že

je porod v nemocničním zařízení stále spojen s vyšší mírou možné intervence, zůstává nejbezpečnějším místem k porodu pro dítě i rodičku.

LITERATURA

1. **Vránová V.** Historie babictví a současnost porodní asistence: život před životem; porod jako zázrak; první tři minuty a jak dál; přirozený porod jako cesta ke společnosti bez násilí. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého 2007.
2. **Velebil P. Česká republika – perinatologické výsledky. XXXVII. Celostátní konference sekce** perinatologie a fetomaternální medicíny. V Praze 7.–9. 4. 2022.
3. **Leboyer F.** Birth without violence. India International Centre Quarterly 1978; 5(3): 155–62.
4. **de Jonge A, Baron R, Westerneng M, Twisk J, Hutton EK.** Perinatal mortality rate in the Netherlands compared to other european countries: a secondary analysis of euro-peristat data. Midwifery 2013; 29(8): 1011–1018.
5. **Offerhaus PM, Hukkelhoven CW, de Jonge A, van der Pal-de Bruin KM, Scheepers PL, Lagro-Janssen AL.** Persisting rise in referrals during labor in primary midwife-led care in the Netherlands. Birth 2013; 40(3): 192–201.
6. Ročenka Gynekologicko-porodnické kliniky LF MU a FN Brno. 2017–2021. [online] [cit. 29. 9. 2022]. Dostupn**é na**: https://www.fnbrno.cz/gynekologicko-porodnicka-klinika/k1447
7. **Nygaard SS, Kesmodel US.** Home births: where are we heading? Acta Obstet Gynecol Scand 2018; 97(10): 1155–1156.
8. **Hollowell J, Li Y, Malouf R, Buchanan J.** Women's birth place preferences in the United Kingdom: a systematic review and narrative synthesis of the quantitative literature. BMC Pregnancy Childbirth 2016; 16(1): 213.
9. **Jackson MK, Schmied V, Dahlen HG.** Birthing outside the system: the motivation behind the choice to freebirth or have a homebirth with risk factors in Australia. BMC Pregnancy Childbirth 2020; 20(1): 254.
10. **Lang G, Farnell EA 4th, Quinlan JD.** Out of hospital birth. Am Fam Physician 2021; 103(11): 672–679.
11. **Kantor L.** XXXIII. Neonatologické dny. České Budějovice. 2017
12. **ACOG Committee.** Opinion No. 476: planned home birth. Obstet Gynecol 2011; 117(2 pt 1): 425–428.
13. **Wax JR, Lucas FL, Lamont M, Pinette MG, Cartin A, Blackstone J.** Maternal and newborn outcomes in planned home birth vs planned hospital births: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2010; 203(3): 243.e1–8.
14. **Gutvirtz G, Wainstock T, Landau D, Sheiner E.** Unplanned out of hospital birth: short and long term consequences for the offspring. J Clin Med 2020; 9(2): 339.
15. **Flanagan B, Lord B, Barnes M.** Is unplanned out of hospital birth managed by paramedics ‚infrequent', ‚normal' and ‚uncomplicated'? BMC Pregnancy Childbirth 2017; 17(1): 436.
16. **Meuchel L, Zwerling B, Shields M, Cheng YW, Caughey AB.** Late preterm delivery: comparison of outcomes in hospital vs. Out of hospital birth. Am J Obstet Gynecol 2014; 210(4): 333.
17. **Shields M, Zwerling B, Caughey AB, Cheng YW.** Outcomes of hospital versus out of hospital birth in vaginal birth after cesarean. Am J Obstet Gynecol 2017; 216(1): 474
18. **Snowden JM, Caughey AB, Cheng YW.** Planned out of hospital birth and birth outcomes. N Engl J Med 2016; 374(22): 2190–2191**.**
19. **Campiotti M, Campi R, Zanetti M, Olivieri P, Faggianelli A, Bonati M.** Low-risk planned out of hospital births: characteristics and perinatal outcomes in different italian birth settings. Int J Environ Res Public Health 2020; 17(8): 2718.
20. **Phillippi JC, Danhausen K, Alliman J, Phillippi RD.** Neonatal outcomes in the birth center setting: a systematic review. J Midwifery Womens Health 2018; 63(1): 68–89. doi: 10.1111/jmwh.12701.
21. **Hutton EK, Reitsma A, Simioni J, Brunton G, Kaufman K.** Perinatal or neonatal mortality among women who intend at the onset of labour to give birth at home compared to women of low obstetrical risk who intend to give birth in hospital: a systematic review and meta-analyses. E Clinical Medicine 2019; 14: 59–70.
22. **Durnová A, Hejzlarová E.** Domácí porody v Česku: motivace, důvody a názory žen, které rodily plánovaně doma (2015–2020) [online]. Výzkumná zpráva [cit. 15. 7. 2022]. Dostupné na: https://fsv.cuni.cz/sites/default/files/uploads/files/18-10042s_vyzkum-nazprava_Durnova_Hejzlarova_27_1_2021.pdf
23. **Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersda H, Morley C, Rüdiger M, Skåre C, Szczapa T, Te Pas A, Trevisanuto D, Urlesberger B, Wilkinson D, Wyllie JP.** Versorgung und reanimation des neugeborenen nach der geburt: leitlinien des european resuscitation council 2021 (Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth). Notf Rett Med 2021; 24(4): 603–649.
24. **Straňák Z.** Resuscitační a post-resuscitační péče o novorozence. Praha: IPVZ 2015.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 2. 8. 2022

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Andrea Staníková
Neonatologické oddělení
FN Brno
Obilní trh 11
602 00 Brno
e-mail: stanikova.andrea@gmail.com

Hmotnostní úbytek donošeného fyziologického novorozence

Burianová I.

Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha
1. LF UK, Praha

SOUHRN
Hmotnostní úbytek novorozence po porodu je v prvních dnech života téměř univerzální. Nedávno publikované hmotnostní nomogramy pro kojené donošené novorozence jsou volně přístupné a mohou být použity k časné identifikaci většího hmotnostního spádu a souvisejících komplikací. Pro prevenci nadměrného úbytku je důležité především včasné rozpoznání opožděné nebo neúspěšné laktogeneze.

KLÍČOVÁ SLOVA
donošený novorozenec, kojení, laktace, hmotnostní úbytek

SUMMARY
Weight loss in breastfed full-term newborns

Newborn weight loss is almost universal in the early days of life. Recently, newborn weight loss nomograms are freely accessible and can be used for identification of exclusively breastfed newborn, who is at risk of excesive weight loss and related morbidities. Early recognition of delayed or failed of lactogenesis is essential for the prevention of excessive weight loss.

KEY WORDS
full-term newborn, breastfeeding, lactation, weight loss

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (2): 126–130

ÚVOD

Mateřské mléko poskytuje ve srovnání s umělou výživou optimální složení nutritivních a non-nutritivních komponent pro růst a vývoj v novorozeneckém a kojeneckém věku [1–3]. Výlučné kojení má dlouhodobý přínos i pro kojící matku [2, 3]. Nicméně pro zdárný průběh iniciace laktace a pro její adekvátní nastavení je nutné a důležité dodržovat určité postupy, aby se laktace nejen zahájila, ale i dlouhodobě udržela. Pro uplatňování těchto konkrétních pravidel v praxi existuje řada iniciativ: Academy of Breastfeeding Medicine, Baby-Friendly Hospital Initiative, Baby-Friendly USA, Centers for Disease Control and Prevention, Breastfeeding Report Card a jiné [4–7]. Výlučně (exkluzivně) kojení novorozenci se mohou v prvních dnech života i při adekvátní podpoře laktace dostat do situace, kdy je příjem mléka hraniční nebo nedostatečný. Situace s nerozpoznaným neefektivním vzorcem sání nebo s nedostatečnou tvorbou mateřského mléka (opožděná sekreční fáze, primární nebo sekundární laktační insuficience) prohlubuje fyziologický úbytek hmotnosti v prvním týdnu života [8, 9]. Aby se zabránilo souvisejícím komplikacím, jako je hyperbilirubinemie, hypernatremická dehydratace a neprospívání, je nutné včas identifikovat novorozence, kteří jsou ohroženi velkou ztrátou hmotnosti [10]. U této skupiny je důležité zhodnocení klinického stavu a počínajících známek dehydratace, současně je nutné vzít v úvahu i objem intravenózně podaných tekutin matce před a během porodu, který může závažnost úbytku zkreslit [11].

DEFINICE HMOTNOSTNÍHO ÚBYTKU

V odborné literatuře přetrvává diskuse, co ještě lze považovat za fyziologický úbytek hmotnosti. Není jasné, jak silné důkazy stojí za stanovenými prahovými hodnotami. Proto není překvapivé, že se ve studiích objevují nejednotné definice fyziologického úbytku v rozmezí od 7 % do 12,5 % [12, 13]. WHO považuje jako prahovou hodnotu úbytku 10 % původní porodní hmotnosti, AAP hodnotí jako fyziologický úbytek pro donošené kojené dítě 7 % [14, 15]. Vzhledem k nejednotnosti klasifikace fyziologického úbytku v literatuře je obtížné určit i jeho skutečnou prevalenci. Většina autorů se shoduje na tom, že by byla užitečná větší evidence o dynamice klesající hmotnosti, která by zabránila zbytečné nutriční intervenci při poklesu hmotnosti (dokrmování umělou výživou, ukončení kojení atd.) a snížila by i riziko podcenění váhového poklesu.

STRATEGIE VÝŽIVY A DOKRMOVÁNÍ PŘI VĚTŠÍM ÚBYTKU

Existuje řada přehledných regionálních doporučení, která se týkají strategie výživy při větším úbytku pro kojené fyziologické novorozence. Detailní (avšak poměrně rozsáhlý) je protokol Academy of Breastfeeding Medicine (ABM Clinical Protocol #3) [16–18]. Obecně se doporučuje:

- Úbytek ≥ 10 % (A)
  - kontrola hmotnosti, výpočet úbytku (eliminace chyby)
  - podpora laktace (častý skin to skin kontakt, častější přikládání, kontrola efektivity kojení, úprava polohy matky a dítěte) + konzultace s laktační poradkyní
  - kontrola diurézy a odchodu smolky + převážení za 12–24 hodin
  - při dalším poklesu hmotnosti je indikován podle laktace dokrm mateřským mlékem (při nedostatku mateřského mléka formulí)
- Úbytek ≥ 12 % (B)
  - postup viz A + opakovat vyšetření klinického stavu + vyšetření ABR (při změně klinického stavu, ev. další vyšetření – vyloučení infekce atd.)
  - dokrm 8krát denně mateřským mlékem, při nedostatku formulí
  - pro posuzování závažnosti vždy zohlednit rizikové faktory, např. porod sc, matka primipara, starší matka, hypoplastická mléčná žláza atd.

KOMPLIKACE

Komplikace spojené s větším hmotnostním úbytkem jsou obecně známé – hypoglykemie, hyperbilirubinemie, dehydratace, zvýšené riziko trombóz, v extrémním případě křeče, renální selhání [19–21]. Přesná incidence uvedených nežádoucích komplikací na větším souboru dětí nebyla publikována.

RIZIKOVÉ FAKTORY

Mezi nejčastější rizika vzniku většího hmotnostního úbytku u fyziologického novorozence se řadí:

1. opožděný nástup laktace (opožděná sekreční aktivita mléčné žlázy)
2. primární laktační insuficience
3. sekundární laktační insuficience

Ad 1) porod císařským řezem, separace dítěte od matky, nízká frekvence přikládání, pozdní skin to skin kontakt, matka primipara, retence placenty

Ad 2) hypoplazie mléčné žlázy (méně než 5 % žen), komplikace po redukci nebo zvětšení prsu, stp. lumpektomii, jizvy, hormonální faktory ovlivňující laktaci (syndrom polycystických ovarií, ovariální theka-luteinové cysty, poporodní krvácení včetně Sheehanova syndromu, hypotyreóza, hypopituitarismus, diabetes matky, obezita)

Ad 3) bolest, poporodní deprese, nikotinismus, stavy narušující přesun mléka z alveolu (např. mastitida, překrvení, absces prsu)

Jakou měrou se jednotlivé rizikové proměnné uplatňují, není jasné. Ve studiích, které se věnovaly této problematice, není často exaktně popsána metodika, např. zda byl indikován dokrm, ev. jak často byl podáván, z mateřských charakteristik není popsán věk, parita, medikace, anestezie nebo analgezie matky a jiné [22–24]. V roce 2020 japonská studie hodnotila regresní analýzou řadu proměnných faktorů, které se spolupodílejí na nadměrném úbytku. Ze souboru byli vyloučeni novorozenci z vícečetného těhotenství, přijatí na JIP a dokrmovaní formulí. Nejdůležitějšími rizikovými faktory byly:

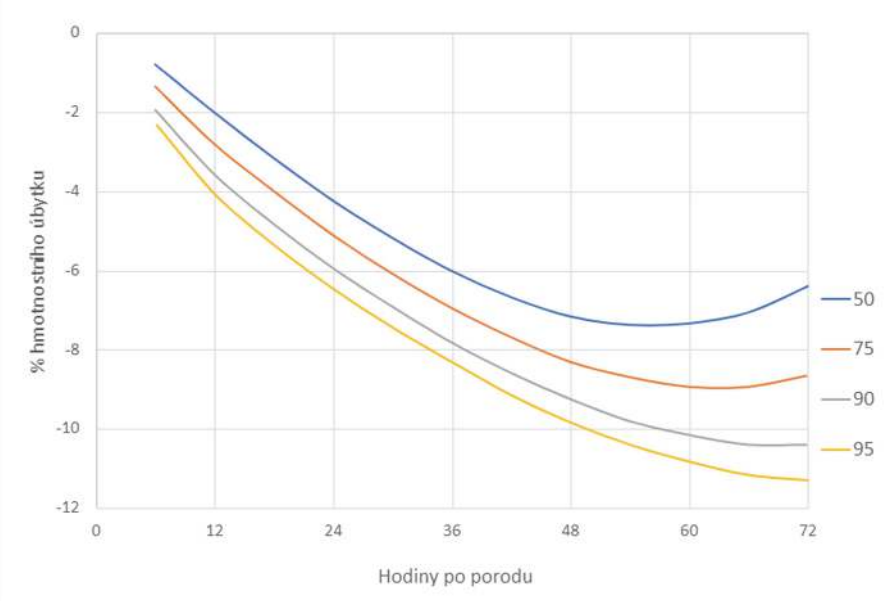
- vyšší věk matky
- matka primipara
- porod elektivním císařským řezem

Incidence většího úbytku byla ve studii vyšší (po vaginálním porodu 9 %, po císařském řezu 9,9 %), než je obecně uváděna v literatuře (2,4–8,6 %). Vyšší incidence byla vysvětlena částečně opožděnou laktogenezí u asijské populace [25]. Výsledky studie jsou konzistentní se závěry jiných starších analýz, které potvrdily rizikovost vyššího věku matky a primiparity [22, 24, 26]. Dvě studie popsaly také rozdíl mezi akutním a elektivním císařským řezem, který se ukazuje jako nezávislý faktor [25, 27]. Důvodem může být odlišná hormonální hladina oxytocinu a prolaktinu. Stresové hormony (glukokortikoidy) do jisté míry snižují míru insenzibilních ztrát vody a oxytocin má antidiuretické účinky.

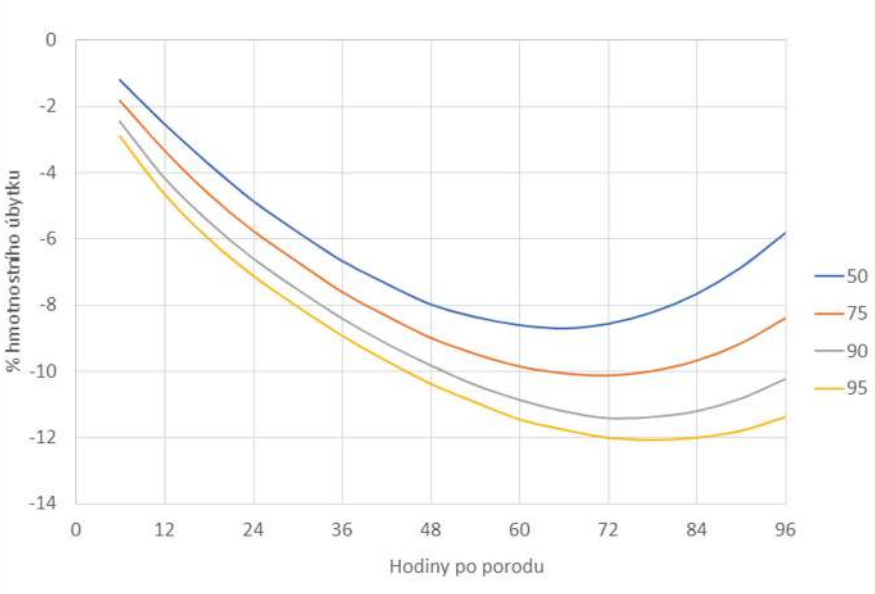
DYNAMIKA A PREDIKCE

V jaké trajektorii se pohybují hmotnostní křivky kojených donošených novorozenců popsalo několik prospektivních studií [27, 28]. Pro plně kojené novorozence byl 95. percentil hmotnostního úbytku roven 11,8 % úbytku, 11,5 % pro dokrmované a 8,4 % pro krmené formulí. Při 10% úbytku nebyla zaznamenána žádná komplikace související s poklesem hmotnosti a nedostatkem tekutin. Při úbytku >10 % byl vyšetřen mineralogram (soubor 937 novorozenců). Hypernatremie (> 145mmol/l) byla prokázána u 73 % kojených dětí s úbytkem > 11,2 % a u 100 % dětí s úbytkem > 12,1 %. Signifikantní hypernatremie (> 150mmol/l) byla komplikací pouze v případech úbytku > 12,1 % [27]. Statisticky signifikantní rizikový faktor byl matka primipara [27, 28]. DiTomasso popsala, že více než polovina zdravých kojených novorozenců (56 %) prošla úbytkem > 7 % a 14. den života bylo výlučné kojení ve skupině s větším úbytkem méně úspěšné (60 % vs. 82 %; p = 0,033) [28]. Korelaci mezi hmotnostním úbytkem

a incidencí exkluzivního kojení v dlouhodobém sledování popsali také Delfino et al., kteří sledovali 1260 dvojic po porodu v tzv. baby-friendly porodnici. Zaznamenávali do 6 měsíců všechny důvody, které vedly k přerušení kojení. Pro regresní analýzu zahrnuli 40 proměnných. Novorozenci s úbytkem hmotnosti ≥ 7 % byli kojeni ve výrazně nižším procentu případů než skupina s úbytkem < 7 % (95 % CI 0,563–0,734; p < 0,001). Úbytek hmotnosti ≥ 7 % významně zvýšil výskyt dokrmování formulí (95 % CI 0,589–0,836; p < 0,001) nebo ukončení kojení (95 % CI 0,587–0,967; p < 0,001) během prvních 6 měsíců života. Na základě výše uvedeného se zdá, že větší úbytek hmotnosti v prvních 72 hodinách po porodu může mít asociaci s narušením výlučného kojení v dalších 6 měsících [29]. Detailní dynamiku změn hmotnosti s určitou predikcí popsali Flahermanová et al., do sledování zařadili 161 471 donošených novorozenců narozených ≥ 36. gestačním týdnu [30]. Z elektronických záznamů extrahovala data, která se týkají způsobu porodu, rasy/etnické příslušnosti a hmotnosti. Novorozenci s jakýmkoli dokrmováním byli vyloučeni. Pomocí regresní analýzy vytvořila nomogramy demonstrující jednotlivé percentily úbytku hmotnosti pro plně kojené novorozence. Grafy stratifikovala podle způsobu porodu (graf 1, 2).



Graf 1. Percentily hmotnostního úbytku po vaginálním porodu dle Flahermanové



Graf 2. Percentily hmotnostního úbytku po porodu císařským řezem dle Flahermanové

Z výsledků byl zřejmý rozdíl mezi skupinou porozených vaginálně a císařským řezem, který byl evidentní již první den a přetrvával po celou dobu sledování. Po spontánním porodu mělo 5 % novorozenců úbytek ≥ 10 % ve 48. hodině života. Po porodu císařským řezem to bylo > 10 % novorozenců ve 48. hodině života a > 25 % novorozenců v 72. hodině života. Publikovaná data demonstrují, že úbytek hmotnosti ≥ 10 % po porodu je běžný a často se vyskytuje dříve, než bylo původně popisováno [31]. Podobně jako používaný nomogram hodnot bilirubinu od Bhútaniho et al. byla vytvořena webová stránka pro klinické využití (http://www.newbornweight.org). Nomogramy mohou být vodítkem k včasné identifikaci rizika excesivního úbytku a s tím související morbidity. V roce 2019 byl publikován také systematický přehled studií sledujících tuto problematiku [32]. Z celkového počtu bylo analyzováno 11 prací. Závěr je shodný s výsledky publikovaných nomogramů. Incidence exkluzivního kojení byla nižší u dětí s původně vyšším úbytkem.

Obecně lze shrnout z dostupných dat, že nepanuje shoda v jasné definici fyziologického úbytku, nejčastěji se uvádí hodnoty mezi 7–10 %. Úbytek se vyskytuje dříve, než bylo v minulosti publikováno. V současnosti v ČR nemáme k dispozici jednotný postup pro zahájení dokrmu při úbytku ≥ 10 %. Určitým vodítkem může být ABM Clinical Protocol #3. Vyšší úbytek lze očekávat u dítěte starší matky, matky primipary, po porodu císařským řezem a při kumulaci více rizik navozujících laktační insuficienci. Zkreslení závažnosti úbytku může nastat po podání velkého i.v. objemu tekutin matce (v literatuře se uvádí > 1500–2000 ml) před a během porodu, který může způsobit hyperhydrataci dítěte s následnou větší diurézou [11].

ZÁVĚR

Úbytek hmotnosti se odvíjí od způsobu porodu, rozdíl přetrvává v průběhu prvního postnatálního týdne.

Úbytek 10 % porodní hmotnosti je u plně kojených donošených novorozenců běžný, často je pozorován bez souvisejících komplikací.

Nomogramy hmotnostního úbytku mohou predikovat ev. excesivní úbytek a mohou být vodítkem pro intervenci např. při časném propuštění.

Císařský řez, matka primipara, vyšší věk matky jsou jedny z nejčastějších rizikových faktorů asociovaných s vyšším úbytkem.

V současné době je k dispozici detailní protokol pro management hmotnostního úbytku od Academy of Breastfeeding Medicine (ABM Clinical Protocol #3).

LITERATURA

1. **American Academy of Pediatrics.** Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012; 129: e827–e841.
2. **Ip S, Chung M, Raman G, et al.** Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. AHRQ 2007; 1–186.
3. **Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al.** Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms and lifelong effect. Lancet 2016; 387: 475–490.
4. **Philipp BL.** ABM Clinical protocol #7: model breastfeeding policy (revision 2010). Breastfeed Med 2010; 5: 173–177.
5. **World Health Organization, UNICEF.** Protecting, promoting and supporting breastfeeding: the special role of maternity services. Geneva, Switzerland: WHO 1989.
6. **Baby Friendly USA.** The baby friendly hospital initiative 2020. Available at https://www.babyfriendlyusa.org/about (accessed September 7, 2020).
7. **Centers for Disease Control.** Breastfeeding report card. United States 2018. Available at https://www.cdc.gov/breastfeeding/data/reportcard.htm (accessed September 4, 2018).
8. **Nommsen-Rivers LA, Chantry CJ, Peerson JM, et al.** Delayed onset of lactogenesis among first-time mothers is related to maternal obesity and factors associated with ineffective breastfeeding. Am J Clin Nutr 2010; 92: 574–584.
9. **Chantry CJ, Nommsen-Rivers LA, Peerson JM, et al.** Excess weight loss in first-born breastfed newborns relates to maternal intrapartum fluid balance. Pediatrics 2011; 127: e171–e179.
10. **Flaherman VJ, Maisels MJ.** ABM Clinical Protocol #22: guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant 35 weeks or more of gestation. Breastfeed Med 2017; 12: 250–257.
11. **Noel-Weiss J, Woodend AK, Peterson WE, Gibb W, Groll DL.** An observational study of associations among maternal fluids during parturition, neonatal output, and breastfed newborn weight loss. Int Breastfeed J 2011; 6: 9.
12. **Chantry CJ, Nommsen-Rivers LA, Peerson JM, Cohen RJ, Dewey KG.** Excess weight loss in first-born breastfed new-borns relates to maternal intrapartum fluid balance. Pediatrics 2011; 127(1): e171–e179.
13. **Davanzo R, Cannioto Z, Ronfani L, Monasta L, Demarini S.** Breastfeeding and neonatal weight loss in healthy term infants. Journal of Human Lactation 2013; 29(1): 45–53.
14. **World Health Organization. Integrated management of childhoodillness.** In Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice (3rd ed.). UNICEF 2015: 148. https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004.
15. **American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetriciansand Gynecologists.** Guidelines for perinatal care (7th ed.). In: Riley L, Stark AR (Eds.). Washington, DC 2012. Retrieved from https://www.healthplan.org/sites/default/files/documents/resources/quality-mea-sures/GuidelinesforPerinatalCare.pdf.
16. **NICE Guideline.** Faltering growth: recognition and management of faltering growth in children (NG75). Available: https://www.nice.org.uk/guidance/ng75/.
17. **Kerstis B, Richardsson A, Stenström A, Widarsson M.** An overview of guidelines for supplemental feeding of infants in swedish maternity clinics. Nurs Rep 2021; 11(1): 95–104.
18. **Kellams A, Harrel C, Omage S, Gregory C, Rosen-Carole C.** ABM clinical protocol #3: supplementary feedings in the healthy term breastfed neonate (revision 2017). Breastfeed Med 2017; 12: 188–198.
19. **O'Donnell HC, Colman G, Trachtman RA, Velazco N, Racine AD.** Impact of newborn follow-up visit timing on subsequent ed visits and hospital readmissions: an instrumental variable analysis. Acad Pediatr 2014; 14(1): 84–91.
20. **Chang RJ, Chou HC, Chang YH, et al.** Weight loss percentage prediction of subsequent neonatal hyperbilirubinemia in exclusively breastfed neonates. Pediatr Neonatol 2010; 53(1): 41–44.
21. **Paramasivam P, Earan SK, Arunagirinadhan A, et al.** Life threatening severe hypernatraemic dehydration in neonates: a report of two cases. J Clin Diagn Res 2017; 11: SD10–SD12.
22. **Rocha BO, Machado MP, Bastos LL, Barbosa SL, Santos AP, Santos LC, et al.** Risk factors for delayed onset of lactogenesis II among primiparous mothers from a brazilian baby-friendly hospital. J Hum Lact 2020; 36(1): 146–56.
23. **Nommsen-Rivers LA, Chantry CJ, Peerson JM, Cohen RJ, Dewey KG.** Delayed onset of lactogenesis among first-time mothers is related to maternal obesity and factors associated with ineffective breastfeeding. Am J Clin Nutr 2010; 92(3): 574–84.

24. **Hurst NM.** Recognizing and treating delayed or failed lactogenesis II. J Midwifery Womens Health 2007; 52(6): 588–94.
25. **Miyoshi Y, Suenaga H, Aoki M, Tanaka S.** Determinants of excessive weight loss in breastfed full-term newborns at a baby-friendly hospital: a retrospective cohort study. Int Breastfeed J 2020; 15(1): 19.
26. **Fonseca MJ, Severo M, Barros H, Santos AC.** Determinants of weight changes during the first 96 hours of life in full-term newborns. Birth 2014; 41(2): 160–168.
27. **Knowles, V, Yajamanyam PK.** Physiological weight loss in term newborn infants. Archives of disease in childhood 2021; 106(2): 195–197.
28. **DiTomasso D, Paiva AL.** Neonatal weight matters: an examination of weight changes in full-term breastfeeding newborns during the first 2 weeks of life. J Hum Lact 2018; 34: 86–92.
29. **Delfino E, et al.** Newborn weight loss as a predictor of persistence of exclusive breastfeeding up to 6 months. Front Pediatr 2022; 10: 871595.
30. **Flaherman VJ, Schaefer EW, Kuzniewicz MW, Li SX, Walsh EM, Paul IM.** Early weight loss nomograms for exclusively breastfed newborns. Pediatrics 2015; 135(1): e16–e23.
31. **Gomella TL.** Fluids and electrolytes. In: Neonatology (5th ed). 69–73.
32. **DiTomasso D, Cloud M.** Systematic review of expected weight changes after birth for full-term breastfed newborns. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2019; 48(6): 593–603.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 2. 8. 2022

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Iva Burianová, Ph.D.
Fakultní Thomayerova nemocnice
Vídeňská 800
14059 Praha 4
e-mail: iva.burianova@ftn.cz

Adnátní streptokoková infekce jako stále aktuální téma

Pinterová K., Čadová M., Mocková A., Matas M.

Neonatologické oddělení, FN Plzeň

SOUHRN

Streptococcus agalactiae je fyziologickou součástí vaginální mikroflóry, jeho kolonizace může být trvalá i tranzientní. V České republice byl pro záchyt nosičství GBS (group B Streptococcus) zaveden plošný screening pomocí vaginorektálního stěru u všech těhotných v 35.–37. gestačním týdnu. Pozitivně testovaným těhotným je následně udělen status GBS a po posouzení dalších rizikových faktorů je porod veden za intrapartální antibiotické profylaxe (IAP).

Kazuistika pojednává o průběhu časné GBS sepse u lehce nezralého novorozence narozeného v centru intermediární péče. Vzhledem k negativitě rutinního GBS screeningu byl vaginální porod veden bez IAP. U dítěte se rozvíjí fulminantní GBS infekce a je v kritickém stavu transportováno do perinatologického centra. Případ je prezentován na rizikových faktorech samotné gravidity, je diskutováno shrnutí prenatálního screeningu GBS u nás a ve světě, strategie podávání IAP a změny v monitoringu rizikových novorozenců v rámci prevence a záchytu časné GBS infekce.

KLÍČOVÁ SLOVA

Streptococcus agalactiae, časná sepse, prenatální GBS screening, intrapartální antibiotická profylaxe

SUMMARY

Up-to-date management of GBS infection: a case report

Streptococcus agalactiae is a common part of vaginal microflora and its colonization can be either permanent or transient. Czech republic has developed a universal prenatal screening with a vaginal-rectal swab for GBS (group B Streptococcus) between the 35th and 37th week of pregnancy. Women are labeled with GBS status and after assessment of other risk factors, appropriate intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) is implemented.

The presented case report describes the development of early onset GBS sepsis in a late preterm newborn who was born in a secondary-level facility. Since the mother had been GBS negative, the birth took place without the administration of IAP. The newborn developed a fulminant GBS infection and was transferred to a tertiary center in critical condition. Other risk factors of the pregnancy are introduced and the approach of prenatal screening for GBS in different countries is discussed, as well as the strategy of application of IAP and overall changes in the management of neonates at risk of developing early onset GBS disease.

KEYWORDS

group B Streptococcus, early onset sepsis, prenatal GBS screening, intrapartum antibiotic prophylaxis

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (2): 131–137

ÚVOD

Streptococcus agalactiae je jako součást fyziologické vaginální mikroflóry přítomen až u 40 % těhotných a většinou se jedná o zcela inaparentní kolonizaci [1]. Standardní metodou detekce GBS u všech rodiček mezi 35.–37. týdnem těhotenství je kultivační vyšetření vaginorektálního stěru, jehož výsledek získáváme do 48 hodin. Kultivace na selektivních půdách umožňuje zjištění také antibiotické (ATB) citlivosti. Rychlé diagnostické testy, jako jsou molekulárně-genetické metody (např. nucleic acid amplification test, NAAT), jsou prováděny ante- či intrapartálně a výsledek je zpravidla k dispozici do 2 hodin. Jsou však finančně náročnější, nemají výhodu stanovení ATB citlivosti a pro riziko falešně negativních výsledků se rutinně nepoužívají [2, 3].

K časnému vertikálnímu přenosu GBS na novorozence může dojít až v 50 % případů, u 1–2 % z nich se následně rozvine časná sepse. Cílem plošného screeningu GBS je správné rozhodnutí o aplikaci IAP v indikovaných případech a eliminace rozvoje invazivní novorozenecké infekce. Přesto GBS zůstává jedním z nejčastějších patogenů časné novorozenecké sepse, s incidencí 0,23/1000 živě narozených [1, 4].

Definice neonatální sepse zatím není jednoznačně stanovená. Primární překážkou jsou nespecifické klinické projevy a laboratorní nálezy v rámci sepse, absence skórovacího systému orgánového poškození

nebo problematické prokazování infekčního agens [5]. Novorozenecká sepse je tedy nejčastěji formulována jako klinický syndrom systémového onemocnění provázeného bakteriemií [5, 6]. V souvislosti s dobou manifestace příznaků se rozlišuje sepse časná a pozdní.

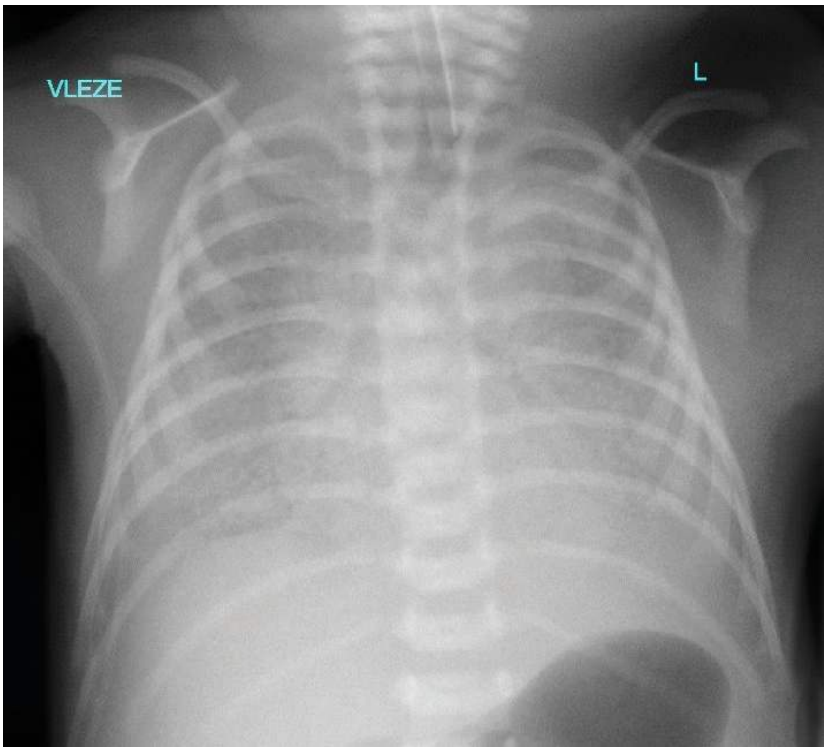
Sdělení prezentuje fulminantní průběh časné novorozenecké sepse podmíněné GBS u lehce nezralého novorozence.

KAZUISTIKA

V centru intermediární péče se narodil lehce nezralý novorozenec (35^{+4} t. g.) s porodní hmotností 3010 g. Jednalo se o čtvrtou, sledovanou, dosud fyziologickou graviditu. Klasické kultivační vyšetření vaginorektálního stěru GBS bylo u matky negativní. Porod provázel předčasný odtok čiré plodové vody v délce 18 hodin, intrapartálně pak odtékala zkalená plodová voda. Plodové ozvy byly fyziologické. Během porodu byla rodička subfebrilní (37,9 °C), IAP jí nebyla aplikována. Z dostupné dokumentace nebylo více informací o rodičce, jejích laboratorních výsledcích a průběhu porodu k dispozici.

Porod proběhl spontánně, záhlavím, narodil se novorozenec s dobrou bezprostřední poporodní adaptací (Apgar skóre 9, 10, 10 b., pupečníkové pH 7,33).

Po 11. minutě věku však došlo k rozvoji dyspnoe a gruntingu, dítě bylo proto z porodního sálu časně převezeno na novorozeneckou JIP, kde se postupně rozvinula a progredovala dechová tíseň, opakovaně se objevovaly desaturace vyžadující zahájení inhalační oxygenoterapie. Stav dále provázela tachykardie a špatně prokrvená periferie, vstupně byla u novorozence zjištěna febrilie (39,1 °C). Alterace stavu se odrazila i v hodnotách acidobazické rovnováhy (ABR), kde postupně došlo k prohlubování smíšené acidózy, pH se dostalo až na hodnotu 6,92 (tab. 1). I přes to, že dítě prezentovalo klinické známky septického stavu, nebyly kromě ABR provedeny žádné laboratorní testy, neproběhl odběr hemokultury a nebyla zahájena ATB terapie.



Obr. 1. Vstupní rtg snímek plic časně po narození, oboustranně snížená transparence plic při rozvoji RDS

Tab. 1. Vývoj hodnot acidobazické rovnováhy v průběhu 8 hodin po narození

	Pupečník	1 hod.	7 hod.	8 hod.	Norma
pH	7,33	7,14	6,92	6,97	7,2–7,5
pCO_2	5,9	10,1	13,6	10,7	3,6–5,3 kPa
pO_2	3,52	4,75	4,32	4,0	4,1–12,6 kPa
HCO_3	22,9	24,9	20,0	17,6	22–26 mmol/l
BE	–2,8	–9,1	–19,6	–19,5	(–2,5)–2,5 mmol/l

Na rtg snímku (obr. 1) byla patrná oboustranně snížená transparence plic, odpovídající změnám v rámci rozvoje syndromu dechové tísně. Pro rychle se zvyšující nároky na oxygenoterapii při neinvazivní plicní ventilaci byl novorozenec ve věku 6 hodin endotracheálně intubován a byla zahájena konvenční umělá plicní ventilace (UPV) s FiO_2 1,0. Z endotracheální kanyly byl odsáván krvavý sekret a následně byla aplikována první dávka surfaktantu.

Respirační insuficienci provázela hypotenze (40/24 torr, střední arteriální tlak 29 torr), byla tedy zahájena kombinovaná oběhová podpora s kontinuálním podáváním katecholaminů (adrenalin 0,4 µg/kg/min, dobutamin 7 µg/kg/min). Přetrvávala febrilie, dítěti byl podán paracetamolový čípek, ATB terapie zahájena nebyla. Pro závažný klinický stav byl domluven překlad na naše pracoviště. Letecký transport novorozence na Jednotku intenzivní a resuscitační péče (JIRP) proběhl až ve věku 9 hodin, převoz trval 30 minut.

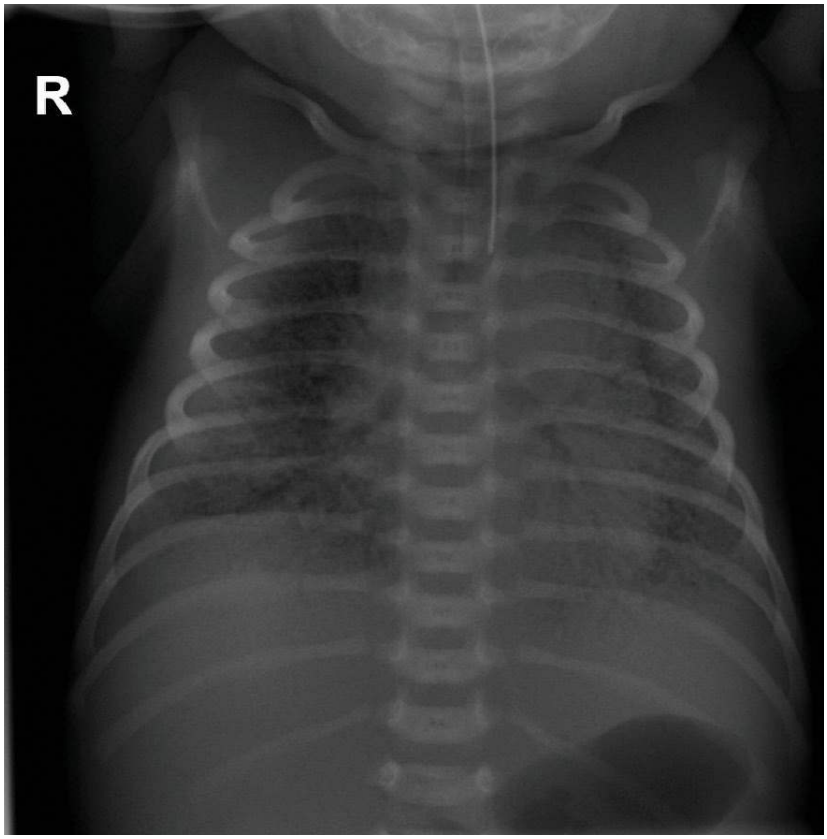
Na JIRP našeho oddělení byl novorozenec přijat ve věku 10 hodin. Saturace při plném nastavení konvenční ventilace dosahovaly maximálně 60 %, dítě jevilo známky šoku, bylo bledocyanotické, mramorované, s poruchou vědomí.

Po přijetí byla po odběru kultivačních materiálů okamžitě zahájena terapie sepse ve zvyklé kombinaci ATB – ampicilin (ve zvýšené dávce 100 mg/kg), gentamicin (4 mg/kg), do terapie byl následně přidán i cefotaxim (50 mg/kg). Přechodné zlepšení saturace nastalo po aplikaci druhé dávky exogenního surfaktantu.

Příjmový rtg snímek plic (obr. 2) byl s progresí nálezu oboustranně snížené transparence plic v rámci zánětlivé infiltrace plicního parenchymu. Na bedside echokardiografii byla prokázána těžká dysfunkce komor při suprasystémové plicní hypertenzi, které odpovídaly i vysoké hodnoty kardiomarkerů (tab. 2). Při navyšovaném obratu katecholaminů (adrenalin 0,5 µg/kg/min, dobutamin 10 µg/kg/min) dále přetrvávala těžká hypotenze s tachykardií. Sonografie mozku ukázala intraventrikulární hemoragii 2. stupně vlevo.

Ve vstupní laboratoři byly patrné významně zvýšené časné markery sepse a neutropenie (tab. 2). Pro hypoproteinemii byla podána plazma. Přítomen byl i patologický hemokoagulační screening při rozvoji diseminované intravaskulární koagulace. Krátce poté i mikrobiologická laboratoř hlásila pozitivitu odebraného tracheálního aspirátu na grampozitivní koky.

I přes maximální nastavení konvenčního režimu UPV se nedařilo zlepšit oxygenaci (SpO_2 60 % při FiO_2 1,0), proto byla dechová podpora změněna na vysokofrekvenční oscilační ventilaci (HFOV). Ani terapie inhalačním oxidem dusnatým (iNO, 20 ppm), stejně jako nekonvenční ventilace, neměla efekt na zlepšení ventilačních parametrů a především saturace.



Obr. 2. Rtg snímek po přijetí na JIRP-NEO FN Plzeň, progrese zánětlivé infiltrace plicní tkáně

Ve věku 12 hodin došlo k dalšímu zhoršení stavu s těžkou bradykardií. Kardiopulmonální resuscitace byla rozšířena o bolusovou aplikaci adrenalinu. Krátce byla prováděna i nepřímá srdeční masáž, po které se srdeční akce upravila, ale stále přetrvávala kritická hypotenze.

Závažná bradykardie se ve věku 13 hodin opakovala i přes intenzivní péči s vysokými dávkami oběhové podpory (adrenalin 0,75 µg/kg/min, dobutamin 20 µg/kg/min), aplikaci adrenalinu bolusově, podávání bikarbonátu a po nepřímé srdeční masáži nastává ve věku 14 hodin, tedy 4 hodiny od přijetí, exitus letalis.

Kultivační vyšetření definitivně potvrdila přítomnost *Streptococcus agalactiae* ve všech vyšetřovaných vzorcích (krk, ucho, stolice, tracheální aspirát, hemokultura) a *post mortem* byl GBS prokázán i v plicní tkáni. Potvrzena byla dobrá citlivost na penicilin, ampicilin a klindamycin. Stejný kultivační nález byl následně potvrzen i u matky (pochva, hemokultura).

DISKUSE

Na rozdíl od dospělých, kdy je sepse popisována jako život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulovanou odpovědí organismu na přítomnost infekce, nelze neonatální sepsi jednoznačně definovat. Za časnou formu označujeme sepsi manifestovanou nejčastěji během prvních 72 hodin života (v určitých případech do 1 týdne věku), za formu pozdní rozvoj sepse po 72 hodinách věku (respektive po 7 dnech). Při prokázané sepsi provází klinické příznaky i pozitivní hemokultura. U klinické sepse není patogen potvrzen, kromě klinických jsou přítomny i laboratorní známky infekce [5].

Ve světě existují dva přístupy k prevenci rozvoje neonatální GBS infekce s následným managementem podávání IAP (tab. 3) [7]. V ČR, podobně jako v USA, Kanadě či Austrálii [2, 4, 8], je zaveden již výše zmíněný plošný screening pomocí vaginorektálního stěru během 35.–37. týdne těhotenství. Z dostupných studií je známo, že 5–7 % původně GBS negativních rodiček se intrapartálně ukáže jako GBS pozitivních [1].

V severských zemích [9,10], Velké Británii [11] a na Novém Zélandu [12] univerzální screening neprobíhá, IAP je zahajována dle přítomnosti rizikových faktorů. Jedná se o tzv. risk-based approach. I v tomto přístupu jsou v jednotlivých zemích nuance, např. v hodnocení předčasného porodu vzhledem ke gestačnímu věku. Dále se jedná i o lokální incidenci nosičství GBS, incidenci rozvoje časné sepse a vznikající ATB rezistenci s přerůstáním gramnegativní mikroflóry v případě eradikace GBS.

Strategii prevence a záchytu časné novorozenecké sepse v ČR shrnuje schéma doporučeného postupu České neonatologické společnosti (ČNeoS) (schéma 1) [1]. Kromě údajů o klinickém stavu novorozence při počínající sepsi je nutné mít informace k posouzení pe-

Tab. 2. Výsledky laboratorního vyšetření krve po přijetí na JIRP-NEO FN Plzeň ve věku 11 hodin
Kritická leukopenie, zvýšené časné markery zánětu, hypoproteinemie, elevace kardiomarkerů, patologický hemokoagulační screening.

Marker	Hodnota	Norma	Marker	Hodnota	Norma
leukocyty	6,6 x 10^9/l	9–38 x 10^9/l	aPTT	93,1	
neutrofily	0,02	0,51–0,78	aPTT-R	3,33	0,8–1,5
CRP	7 mg/l	< 5 mg/l	protrombin. test	29,7	
I/T index	0,6	< 0,2	PT-R	2,65	0,8–1,5
prokalcitonin	> 100 µg/l	< 0,05 ng/l	PT-INR	2,6	
IL-6	> 50 000 ng/l	< 7 ng/l	trombin. test	19,4 s	11–18 s
celková bílkovina	31,5 g/l	51–80 g/l	fibrinogen	1,14 g/l	1,5–3,4 g/l
troponin T	514 ng/l	< 93 ng/l	NT-proBNP	> 35 000 ng/l	< 50 ng/l

Tab. 3. Srovnání přístupů k aplikaci IAP u nás a ve světě
Risk-based approach staví aplikaci IAP na přítomnosti uvedených rizikových faktorů provázejících porod, konkrétní indikační hodnoty (např. PROM, prematurita) jsou v jednotlivých zemích různé.

Strategie aplikace IAP	
Univerzální screening	**Risk-based approach**
• vaginorektální stěr – GBS pozitivní • 35.–37. gestační týden	• předchozí dítě s GBS infekcí • GBS bakteriurie/incidentální GBS pozitivita • prematurita • PROM • susp. chorioamnionitida • T > 38,0 °C
ČR, Austrálie, Kanada, USA	Dánsko, Nizozemí, Norsko, Nový Zéland, Švédsko, Velká Británie

rinatálních rizikových faktorů, které se na rozvoji septického stavu mohou podílet. Pro určení rizika rozvoje časné sepse existuje i online kalkulátor (např. early onset sepsis risk calculator) [13]. Ten kromě gestačního věku a GBS statusu rodičky klade důraz i na další perinatální údaje, jako je délka předčasné ruptury membrán (premature rupture of membranes, PROM), tělesná teplota (TT) rodičky během porodu, aplikace IAP a místně-specifická incidence časné sepse. Kalkulátor vypočítává pravděpodobnost rozvoje sepse a následně určí:

- s jakou intenzitou observovat vitální funkce novorozence,
- kdy provést odběr hemokultury,
- kdy zahájit ATB terapii.

Se stupněm nezralosti se zvyšuje mortalita, u novorozenců nad 35. gestační týden je přibližně 2 %, zatímco u prematurit pod 35. týden narůstá až na 20 % [7]. Příznaky časné neonatální sepse jsou zpravidla nespecifické, tj. respirační, oběhové, gastrointestinální, neurologické, hematologické a další [6].

Časně zahájená ATB terapie při suspektní neonatální sepsi snižuje morbiditu i mortalitu a dle dostupných guidelines by měla být zahájena do 1 hodiny od stanovení diagnózy [6]. První volbou ATB terapie je empirická kombinace ampicilinu s gentamicinem. Ta pokrývá nejčastější vyvolavatele časné sepse (GBS, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*). Při pochybnostech o účinku zavedené terapie lze ATB dále rozšířit např. o cefalosporiny III. generace. Stejně tak platí, že při zjištění vyvolávajícího agens by měla být ATB terapie cílená. Ampicilin se při podezření na GBS infekci podává ve zvýšené dávce (100 mg/kg), gentamicin a další ATB standardně dle gestačního stáří.

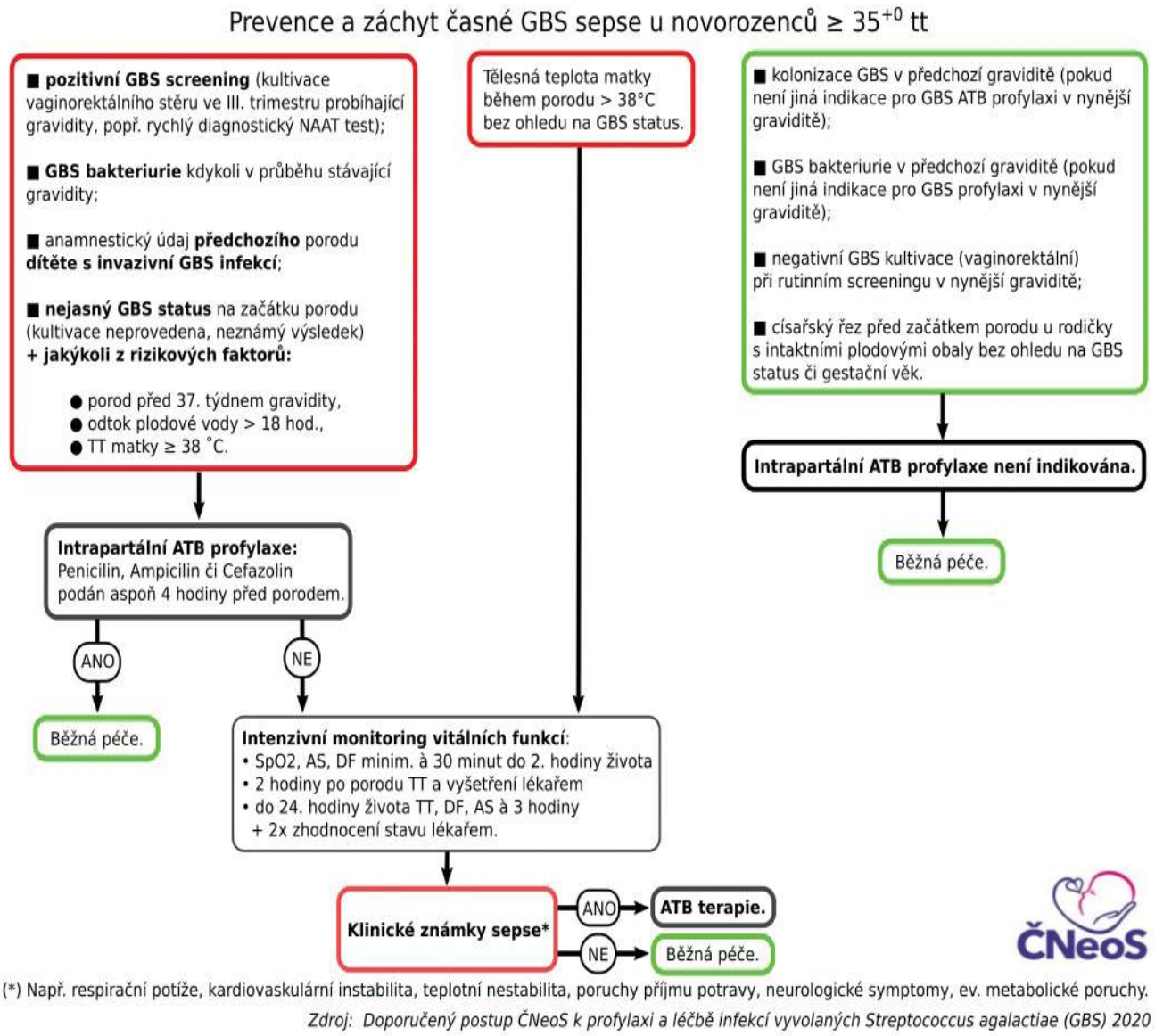


Schéma 1. Doporučený postup ČNeoS k profylaxi a léčbě infekcí vyvolaných *Streptococcus agalactiae*, 2020

Jedním z nejzávažnějších maternálních faktorů, které mají pro rozvoj sepse u novorozenců velký význam, je akutní chorioamnionitida. Známkami klinické chorioamnionitidy jsou zvýšená tělesná teplota rodičky > 37,8 °C a nejméně dva z následujících příznaků:

- tachykardie rodičky > 100/min,
- tachykardie plodu > 160/min,
- hnisavý vaginální fluor/zkalená či zapáchající plodová voda,
- citlivost dělohy/bolestivost břicha,
- mateřská leukocytóza/elevace CRP [14].

Příznaky jsou manifestací lokálních i systémových zánětlivých procesů jako odpověď fetomaternální jednotky na mikrobiální invazi amniální dutiny. Přestože klinická chorioamnionitida je při přijetí rodičky k porodu vzácná, může se rozvinout s latencí. Jako histologickou chorioamnionitidu označujeme difuzní infiltraci kterékoli části placenty, plodových obalů či pupečníku neutrofilními granulocyty [15].

Z literatury je patrné, že IAP významně snižuje incidenci časné neonatální sepse. IAP je v indikovaných případech zahajována intravenózním podáváním krystalického penicilinu 2krát po 4 hodinách a dále každých 6 hodin. V ČR je výhodou výborná citlivost GBS na penicilin. Akceptovatelnou alternativou je ampicilin aplikovaný v 6hodinových intervalech, popřípadě klindamycin pro těhotné s alergií na betalaktamová ATB. Jako dostatečná IAP je považována aplikace ATB více než 4 hodiny před porodem [1, 16].

Po shrnutí rizikových faktorů námi uváděného těhotenství (35. týden těhotenství, PROM 18 hodin, intrapartální odtok zkalené plodové vody, subfebrilie rodičky) při negativitě kultivačního vyšetření GBS nebyla dle doporučení ČNeoS IAP indikována (viz schéma 1). Vzhledem k nepřítomnosti či nejednoznačnosti údajů o průběhu porodu (PROM přesně 18 hod, chybějící údaj o tachykardii těhotné) a hraničním klinickým známkám infekce u rodičky (TT 37,9 °C) nemůžeme správnost intrapartálního managementu jednoznačně hodnotit. Při rozvinuté porodní činnosti po 35. týdnu těhotenství a při prokázané GBS negativitě má být totiž dle doporučených postupů České gynekologicko-porodnické společnosti (ČGPS) indikace IAP zvažována dle klinického stavu rodičky [16]. Podávají se stejná ATB jako při GBS profylaxi. V případě rozvinuté klinické chorioamnionitidy se doporučuje empirická dvojkombinace ATB (ampicilin, gentamicin).

Otázkou zůstává, jakým způsobem by v našem případě ovlivnila aplikace IAP a okamžité zahájení ATB terapie novorozence další průběh popisované závažné neonatální infekce. Z našeho pohledu se jednalo o velmi masivní GBS kolonizaci novorozence.

ZÁVĚR

Příklad časné novorozenecké GBS sepse uvádíme jako důležité memento hodnocení rizikových faktorů provázejících spontánní předčasný porod, a to i v případě negativity prenatálního GBS stěru a nejednoznačně vyjádřených klinických příznaků infekce u rodičky. Zda se jednalo o rozvinutou klinickou chorioamnionitidu, nelze zpětně s určitostí posoudit.

Nevylučujeme, že pozdní aplikace ATB terapie mohla mít v našem případě vliv na prudký rozvoj neonatální sepse. Infekční etiologie tohoto kritického stavu by měla být zvažována. ATB terapie byla podána až po přijetí na naše oddělení. Je však otázkou, zda by i při časnějším zahájení léčby nedošlo k fatálnímu průběhu.

Obecně lze shrnout, že dostatečná informovanost o průběhu porodu, intenzivní monitoring vitálních funkcí novorozence, elevace časných parametrů zánětu, hodnocení přítomnosti klinických známek infekce a zvážení zahájení ATB terapie jsou z pozice neonatologa hlavní atributy dalšího managementu.

I přes negativitu GBS statusu je tedy důležité nepodcenit přístup ke spontánnímu předčasnému porodu, zvláště pokud je provázen i dalšími uvedenými rizikovými faktory. Vzhledem k tomu, že časná sepse se až v 80 % případů projeví do 6 hodin života [1], je důsledný monitoring novorozence základním předpokladem prevence rozvoje a fulminantního průběhu GBS infekce.

Ačkoli incidence rozvoje GBS infekce není vysoká a vlivem zavedení IAP se snížila, stále zůstává aktuálním tématem neonatologie.

LITERATURA

1. Doporučený postup k profylaxi a léčbě infekcí vyvolaných Streptococcus agalactiae (GBS) 2020. Dostupné z: http://neonatologie.cz/doporucene-postupy
2. **Money D, Allen VM.** The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. J Obstet Gynaecol Can 2018; 40(8): 665–674.
3. Diagnostika a léčba streptokoků skupiny B v těhotenství a za porodu – doporučený postup ČGPS ČLS JEP 2013. Dostupné z https://www.gynultrazvuk.cz/uploads/recommendedaction/71/doc/p-2013-diagnostika-a-lecba-streptokoku-skupiny-b-v-tehotenstvi.pdf
4. **Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ; Comittee on fetus and newborn, comittee on infectious disease.** Management of infants at risk for group B streptococcal disease. Pediatrics 2019; 144(2): e20191881.
5. **Boráková K, Straňák Z.** Aktuální diagnostická kritéria neonatální sepse a systémové zánětlivé odpovědi u plodu a novorozence. Čes-slov Pediat 2021; 76(1): 46–54.
6. **Gomella TL, et al.** Gomella's Neonatology, 8th edition. Baltimore: McGraw-Hill Education 2020; 1175–1184.
7. **Le Doare K, Heath PT, Plumb J, Owen NA, Brocklehurst P, Chappell LC.** Uncertainties in screening and prevention of group b streptococcus disease. Clin Infect Dis 2019; 69(4): 720–725.
8. Queensland Clinical Guidelines. Early onset group B streptococcal disease. Guideline No. MN16.20-V4-R21. Queensland Health 2020. Dostupné z: http://www.health.qld.gov.au/qcg
9. **Hakansson S, Axemo P, Bremme K, Bryngelsson AL, Wallin MC, Ekstrom CM, Granlund M, Jacobsson B, Källén K, Spetz E, Tessin I; Swedish working group for the prevention of peri-**

natal group B streptococcal infections. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87(1): 50–58.

10. **Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, Simonsen GS, Salvesen B, Rønnestad AE, Klingenberg C.** Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(1): 1–6.
11. **Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM**. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. BJOG 2017; 124: 280–305.
12. **Darlow B, Campbell N, Austin N, et al.** The prevention of early onset neonatal group B streptococcus infection. New Zealand Consensus Guidelines 2014. N Z Med J 2015; 128(1425): 69–76.
13. Early onset sepsis risk calculator. Dostupné z: https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org/
14. **Conde-Agudelo A, Romero R, Jung EJ, Garcia Sanchez AJ.** Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. Am J Obstet Gynecol 2020; 223(6): 848–869.
15. **Kacerovský M, Musilová I.** Management předčasného odtoku plodové vody s ohledem na zánětlivé komplikace – naše zkušenosti. Ceska Gynekol 2013; 78(6): 509–513
16. Sbírka doporučených postupů ČGPS ČLS JEP 2017. Spontánní předčasný porod. Dostupné z: https://www.gynultrazvuk.cz/uploads/recommendedaction/46/doc/p-2017-spontanni-predcasny-porod.pdf

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 1. 8. 2022

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Kateřina Pinterová
Neonatologické oddělení
FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: pinterovak@fnplzen.cz

Pokyny pro autory časopisu ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

CHARAKTERISTIKA ČASOPISU

Odborný časopis vydávaný ČLS JEP je odborný časopis České neonatologické společnosti a Neonatologickej sekcie Slovenskej pediatrickej spoločnosti. Obsahuje původní práce, kazuistiky, souborné články, diskuze, dále informace z výborů obou odborných společností. Rovněž jsou publikována kongresová abstrakta a abstrakta publikací českých a slovenských autorů publikovaných v zahraničí. Články se týkají neonatologické problematiky, ale i příbuzných oborů pediatrie, dětské chirurgie, lékařské genetiky, ORL, oftalmologie, ortopedie.

K publikaci v časopisu může být přijat pouze **rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu**. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

Všechny rukopisy procházejí hodnocením redakce a recenzním řízením. Uveřejněná práce se stává majetkem redakce a přetisknout její část v jiné publikaci lze jen s citací původu a souhlasem redakce. Nepřijaté rukopisy se vracejí jen na vyžádání.

POŽADAVKY NA ZASLANÉ RUKOPISY

Požadavky jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech".

Rukopisy jsou přijímány výhradně v elektronické formě (e-mailem). Je třeba zarovnat text vždy zleva. Velikost písma, řádkování a fonty řeší redakce při zpracování. Rukopis má zpravidla tyto části:

První strana

Nadpis – výstižný a stručný do 10 slov, je-li to možné, měl by heslovitě vyjádřit záměr a výsledek práce.

Jména autorů – příjmení, zkratka křestního jména (bez čárky mezi), bez titulů. Je-li více autorů z několika pracovišť, všechny očíslujeme podle pracovišť.

Pracoviště – plný název, sídelní místo.

Druhá strana

Souhrn – minimálně 8, maximálně 25 řádků. Souhrn je stručnou informací pro čtenáře a v anglické verzi jedinou informací pro zahraničního zájemce. Uspořádání souhrnu musí být strukturované podle struktury práce, kterou musí stručně a koncizně popsat. Do souhrnu nepatří hypotézy, obecná prohlášení a perspektivy.

Souhrn s uvedením jmen autorů a názvu práce dodejte kromě české verze i v angličtině. Na závěr souhrnu připojte 3–6 klíčových slov.

Doporučuje se použít hesel uváděných v Indexus Medicus.

Vlastní text článku

Úvod: Jen nejnutnější úvod do problematiky a vymezení problému (obvykle 2–3 odstavce).

Soubor pacientů (vyšetřených/probandů) a metodika: Popis výběru sledovaných osob, použité metody, přístroje (včetně výrobce) a použitý postup do podrobností, které umožní ev. opakování postupu za stejných okolností či srovnání s analogickými studiemi. U známých metod a postupů stačí odkaz na příslušnou literaturu. Všechny použité léky a chemikálie musí být řádně identifikovány, včetně generického názvu, dávky a způsobu aplikace. Neuvádějí se jména osob ani jejich iniciály, čísla chorobopisů apod.

V kazuistikách místo souboru, metodiky a výsledků uvést „Vlastní pozorování" či „Kazuistika 1" atd.

Výsledky: V textu neopakovat údaje z tabulek a grafů, slovy vyjádřit jen hlavní poznatek.

Diskuze: Je třeba zaujmout stanovisko k vlastním výsledkům a srovnat je s výsledky jiných autorů, interpretovat příčiny odlišných výsledků atd.

Poděkování, resp. uvedení grantu, se uvádí na závěr článku před literaturou.

Literatura: Nejde-li o přehled nebo postgraduální vzdělávání, je žádoucí uvést pouze 10–15 zásadních (odkazových) citací. Literatura musí odpovídat Vancouverské normě. Citace jsou v textu číslovány průběžně, jak jdou za sebou. Stejné pořadí mají i za článkem. Odkazy na literaturu v textu se uvádějí pouze čísly v hranaté závorce. Je vhodné citovat literaturu, která není starší než 5 let, omezit autocitace.

Citace časopiseckých prací – příjmení autora a zkratka křestního jména, tečka, plný název práce, tečka. Oficiální zkratka časopisu, rok, středník, ročník (ev. číslo), dvojtečka, první stránka, pomlčka, poslední stránka, tečka.

Citace knihy – autor, název knihy. Místo vydání, dvojtečka, nakladatel a rok, popř. rozmezí stran, na kterých se uváděná problematika nachází. Při citaci knižní kapitoly – jméno autora a název kapitoly, tečka. In: Citovaná kniha. Citace článku ve sborníku začíná uvedením jména autora a názvu práce, následuje In: jméno editora, název sborníku, místo vydání, vydavatel, rok a stránky.

V názvech časopiseckých prací psaných anglicky začíná velkým písmenem jen první slovo názvu, v ostatních slovech se píše na počátku malé písmeno, pokud nejde o vlastní jméno, zeměpisný název, národ.

Příklady správných forem citací:

• tištěná monografická publikace

Bureš M, Žižka J, et al. Neonatologické dovednosti. Praha: Galén 2018.

• příspěvek v monografické publikaci

Hašek V. Nádory v novorozeneckém věku. In: Heřman P, Kopeček L, a kol. Neonatologie. Praha: Grada Publishing 2014; 410–424.

• článek v seriálových publikacích

Dobrman D, Vlk J, Beneš P, a kol. Nekrotizující enterokolitida. Neonatologické listy 2007; 22 (10): 64–67.

Pokud užíváte zkratky časopisů, je nutné dodržovat ČSN 01 01 96 Zkracování názvů časopisů a jiných periodik.

Informace o lokaci elektronických dokumentů, vystavených na internetu, musejí odkazovat na dokument, který byl skutečně viděn, a musejí obsahovat způsob přístupu k dokumentu, stejně jako síťovou adresu pro lokaci.

• bibliografický odkaz na elektronickou monografii

Olson Nancy (ed.) Cataloging Internet Resources: A Manual and Practical Guide [on line]. 2nd ed. Dublin: OCLC, c1997 [cit. 2003-04-09]. Dostupný z: http://www.oclc.org/oclc/man/9256cat/toc. htm. ISBN 1-55653-236-9.

• citování online dokumentu (neznámý autor)
Dlouhodobý záměr Univerzity Karlovy v Praze [on line] 1999-09-09 [cit. 2002-11-20]. Dostupný na: http://certik.ruk.cuni. cz/asuk/dlouhodoby/zamer.html

• odkaz na neveřejnou zprávu z osobní e-mailové dokumentace
Kment M. RE: Informace o obsahu aktuálního čísla časopisu [elektronická pošta]. Message to: Lucie Hájková. 11. Jan 2003 [cit. 2003-11-05]. Osobní komunikace.

• elektronické seriálové publikace
– odkaz na časopis v elektronické podobě
The Journal of Electronic Publishing [on line]. Ann Arbor (MI): University of Michigan Press. 1995 [cit. 20030402]. 12krát ročně. Dostupný také z: http://www.press.umich.edu/jep/index.html. ISSN 1080-2711.

– odkaz na webovou verzi tištěného časopisu
For um: časopis Univerzity Karlovy. Praha: Univerzita Karlova 1995. 1krát za 14 dnů. Dostupný také na: http://enlil.ff.cuni.cz/.

Existuje-li verze tištěná a mimo ní je dokument dostupný i na internetu, uvedeme jako první verzi tištěnou a poté i aktuální dostupnost na internetu.

Za literaturou plné jméno a příjmení se všemi tituly, adresa pracoviště autora, e-mailová adresa.

Poslední strana

Prohlášení, že práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.

Pro potřeby redakce: **Adresa** prvního autora pro korespondenci, domácí adresa, e-mailová adresa, číslo účtu v bance pro eventuální honorář. U prací výzkumného charakteru uvádějte číslo grantu a konstatování souhlasu etické komise.

ZPRACOVÁNÍ TEXTU

Text článku je nutné zpracovat **v editoru Microsoft Word 6.0/95 a vyšší verze.**

Při zpracování textu v elektronické formě pamatujte na následující podmínky:

– Textový editor není psací stroj, neukončujte řádky klávesou „enter"; ta se používá pouze k ukončení odstavce.
– Důsledně rozlišujte psaní 0 (číslice 0) a O (písmeno O), dále 1 (číslice 1) a l (písmeno malé L).
– Před znaky tečka, čárka, dvojtečka, otazník, vykřičník se nepíše mezera, za nimi ano.
– Tři tečky –...– se píší bez mezer. Jsou-li na konci slova, je mezera za nimi, jsou-li na začátku slova, je mezera před nimi.
– Používejte kulaté závorky ( ), nikoli lomítka /.
– Fyzikální jednotky oddělujte od hodnot mezerou.
– Nepište „prostrkaný" text (např.: t e x t) pomocí klávesy mezerníku, vyznačte text jiným způsobem (např. kurzívou).
– V nadpisech pište slova velkými písmeny (např. ÚVOD, SOUBOR NEMOCNÝCH) a nadpis zvýrazněte ještě tučně. Pod nadpisem vynechejte řádek.
– Ve vlastním textu článku užívejte tučné písmo jen zcela výjimečně. Podtržené písmo nepoužívejte.
– Řecká písmena **pište** opisem – tedy nikoli β, ale beta.
– Zásadně nepoužívejte dělení slov a nepoužívejte tvrdé mezery.
– Pozor na časté chyby: správně se píše 5 let, ale 5letá, nebo 5 % (pět procent), ale 5% (pětiprocentní), dva a půl se píše 2,5, ne 2.5!
– V češtině se píše desetinná čárka (3,14), ale v angličtině desetinná tečka (3.14).
– V češtině se jednotky tisíc neoddělují mezerou (9876), ale desítky tisíc ano (19 876). V češtině se neoddělují tisíce tečkou (100 000), ale v angličtině ano (100.000).

DOKUMENTACE

Tabulky zasílejte jako součást článku v souboru word. Každá tabulka musí mít číslo a název, název musí mít i každý sloupec tabulky. Obsah v tabulce vymezujte tabulátorem a ne množstvím mezer.

Vysvětlivky pište pod tabulku, vysvětlete všechny zkratky, které jste užili.

Rozlišujte obrázky, fotografie, grafy a schémata. Každý z nich zašlete samostatně (ne vložený do textu). Obrázky, fotografie, grafy a schémata **nesmějí být dodány v souboru word**. Při převodu do lámacího programu se snižuje kvalita fotografií a obrázky, grafy i schémata se rozpadají.

Každý obrázek, fotografie, graf či schéma musí mít legendu obsahující pořadové číslo, eventuálně nutné vysvětlivky. Umístění dokumentace se v textu článku označí v závorce – např. (obr. 1, graf 1).

Obrázky, fotografie, grafy a schémata musí být dodány ve formátu jpg, tif nebo eps. V popisech v obrázcích, grafech, schématech, popř. vzorcích používejte velká začáteční písmena. Je-li na fotografii osoba, nesmí být identifikovatelná (např. lze překrýt oči), nebo musí autor zajistit její písemný souhlas s publikací.

Použití cizích materiálů

Materiály (obrázky, fotografie, grafy, schémata aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, osobního sdělení. Za respektování autorských práv odpovídá autor článku.

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil. Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují. Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

Po jazykové stránce musí práce odpovídat Pravidlům českého nebo slovenského pravopisu (progresivnímu způsobu). Není přípustné slova zkracovat, s výjimkou zkratek oficiálních nebo zcela běžných. Pokud použijete **zkratku** pro opakující se několikaslovní název či označení, je nutné vysvětlit ji při prvním použití. Všechny číselné údaje – s výjimkou hodnot krevního tlaku a pulzu – uvádějte v jednotkách měrové soustavy SI.

Redakce vrátí práce, které neodpovídají uvedeným podmínkám. V ostatních případech si vyhrazuje právo rukopis zkrátit (např. z prostorových důvodů), provést opravy, popř. po připomínkách recenzentů vrátit autorovi k příslušné úpravě.

Práce zaslané redakci musí být formulovány s konečnou platností, dodatečné větší změny nejsou přípustné.

Vysázenou práci dostane autor ke korektuře, opravují se pouze chyby vzniklé tiskem, není možné doplňovat nové části textu. **Korektury je nutné vrátit obratem.** Korektury probíhají elektronicky.

ŽÁDÁME AUTORY, ABY POKYNY PŘESNĚ DODRŽOVALI.

Rukopisy a případnou korespondenci zasílejte současně na e-mailovou adresu:

Martin.Cihar@bulovka.cz

Upoutávka na akci od pana primáře

Obálka 3

Obálka 4