

ČESKO-SLOVENSKÁ

2 ročník 30
2024

NEONATOLOGIE

CZECH AND SLOVAK NEONATOLOGY

ČASOPIS ČESKÉ NEONATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP
A NEONATOLOGICKEJ SEKCIE SPS SLS



www.cneos.cz

www.slovenskaneonatologia.sk



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

ISSN 2788-0516
Registrační číslo MK ČR E 7144



Nutrilon[®] HUMAN MILK FORTIFIER

**Fortifikátor mateřského
mléka pro výživu
předčasně narozených dětí**
pro navýšení enterálního
příjmu živin

PREBIOTIKA

scGOS/lcFOS
(9:1)

MCT TUKY
&
LC PUFA*

MLÉČNÝ
TUK

* MCT - triglyceridy se středně dlouhým řetězcem, LC PUFA - polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem. **DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ:** Kojení je pro dítě to nejlepší a zdravá a vyvážená strava matky je při kojení velmi důležitá. Kojenecká výživa musí být používána na doporučení a pod dohledem lékaře. Potravina pro zvláštní lékařské účely - potravina pro zvláštní výživu. Přípravky řady Nutrilon Nenatal jsou určeny pro řízenou dietní výživu při výživě předčasně narozených dětí a dětí s nízkou porodní hmotností. Způsob použití a další informace jsou uvedeny na obalech. **MATERIÁL JE URČEN PRO ODBORNOU VEŘEJNOST - NENÍ URČEN PRO PACIENTY ANI ŠIROKOU VEŘEJNOST.** 02/2024, BF313252

ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

Czech and Slovak Neonatology

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

Ročník 30

Volume 30

Listopad 2024

November 2024

Číslo 2

Number 2

VEDOUcí REDAKTOR

Editor-in-Chief

MUDr. Martin Čihař

Neonatologické oddělení FN Bulovka, Praha

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA

Associate Editor-in-Chief

Prof. MUDr. Katarína Matašová, PhD.

Neonatologická klinika UK JLF a UN, Martin, SR

REDAKČNÍ RADA

Editorial Board

MUDr. Klaudia Demová, PhD.

Neonatologická klinika FNŠP, Nové Zámky, SR

MUDr. Dana Dolníková

Neonatologická klinika intenzivní medicíny LF UK a NÚDCH, Bratislava, SR

Doc. MUDr. Darina Chovancová, CSc.

Novorozenecká klinika M. Rusnáka LF SZU a UN, Bratislava, SR

Prof. 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

Novorozenecké oddelenie, Humenné, SR

Prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.

Neonatologická klinika JLF UK a UN, Martin, SR

OBSAH

EDITORIAL 72

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Transfúzní léčba v neonatologii

Maťašová K. 73

Použití albumínu u novorozenců

Časnocha Lúčanová L. 81

Poruchy hemostázy novorozenců v praxi

Maťašová K ml., Maťašová K, Zibolen M. 88

Vitamin K v neonatologii

Babušík P, Maťašová K ml. 100

Anémie nezrelých

Demová K, Kováčková M, Zaikina O, Macková Š. 108

Význam železa pro novorozence

Chovancová D. 114

Imúnne podmienené hemolytické anémie novorozenců – patofyziologie a diagnostika

Čaklošová L, Babušík P. 121

KAZUISTIKY

Zriedkavá manifestácia purpura fulminans u novorodenca

Chovancová D, Hartmannová I, Pejhovská L, Švarcová H, Grešíková M. 129

Spontánna aortálna trombóza v novorodeneckom veku

Amrich M, Dolníková D, Brucknerová I, Čináková Z, Závarská M, Pavlík Š. 136

CONTENT

EDITORIAL 72

REVIEWS

Transfusion therapy in neonatology

Maťašová K. 73

Use of albumin in newborns

Časnocha Lúčanová L. 81

Hemostasis disorders in neonates – a practical approach

Maťašová K ml., Maťašová K, Zibolen M. 88

Vitamin K in neonatology

Babušík P, Maťašová K ml. 100

Anemia of prematurity (AOP)

Demová K, Kováčková M, Zaikina O, Macková Š. 108

The importance of iron for newborns

Chovancová D. 114

Immune-related hemolytic anemia of newborns: pathophysiology and diagnosis

Čaklošová L, Babušík P. 121

CASE STUDIES

Rare manifestation of purpura fulminans in newborn: Case study

Chovancová D, Hartmannová I, Pejhovská L, Švarcová H, Grešíková M. 129

Spontaneous aortic thrombosis in the neonatal period: Case study

Amrich M, Dolníková D, Brucknerová I, Čináková Z, Závarská M, Pavlík Š. 136

ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

Vydává: © Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2024
Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: MUDr. Martin Čihář

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 17. 11. 2024.

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 otiskem 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 fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

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



Jsmě na blízku předčasně narozeným dětem

Již více než 30 let

6 miliónů ošetřených předčasně
narozených dětí ve více než **100 zemích**
po **celém světě**



Chiesi CZ s.r.o.
Smrčková 2485/4, 180 00 Praha 8
Tel.: +420 261 221 745, Tel/Fax: +420 261 221 767
chiesi-cz@chiesi.com
www.chiesi.cz

Vážené kolegyně, vážení kolegovia,

inšpiráciou na zostavenie čísla s hematologickou problematikou, ktoré práve otvárate, bola štúdia *Survey of transfusion practices in preterm infants in Europe* (Scrivens A, et al. 2023) mapujúca postupy pri podávaní transfúzií na európskych neonatologických jednotkách intenzívnej starostlivosti. Štúdia preukázala veľkú variabilitu pri podávaní transfúzných prípravkov novorodencom a poukázala na viacero nejasností, ako aj na chýbanie jednoznačných všeobecne akceptovaných odporúčení.

Transfúzna liečba je v intenzívnej starostlivosti v neonatológii používaná často. Málo sa pritom zdôrazňuje skutočnosť, že transfúzne prípravky pochádzajú z krvi dospelého darcu, preto sa fyziologicky odlišujú od krvi novorodenca a ich podanie je spojené s rizikom rôznych komplikácií. Rozhodovanie o indikácii na podanie transfúzie erytrocytov predčasne narodeným deťom uľahčí odporúčenie založené na dôkazoch, ktoré bolo publikované pred niekoľkými mesiacmi. Diskutabilné je podávanie transfúzií trombocytov a s najväčšou neistotou sú spojené transfúzie čerstvej mrazenej plazmy. Častým dôvodom ich podania je snaha o korekciu číselných hodnôt počtu trombocytov alebo koagulačných faktorov. Hemostáza sa u novorodenca vyznačuje krehkou rovnováhou zabezpečujúcou ochranu pred krvácaním aj nadmerným zrážaním a má svoje špecifiká, ktoré je potrebné rešpektovať a pri jej poruchách indikovať cielenú liečbu. Pritom v tejto situácii platí, že „menej je viac“. Diferenciálna diagnostika porúch he-

mostázy je zložitá, ale hodnotenie kombinácie jednotlivých laboratórnych parametrov umožní získať aspoň orientáciu a nasmerovať ďalší postup. Najčastejším dôvodom na podanie transfúzie je anémia súvisiaca s nezrelosťou a žiaľ, k jej progresii iatrogénne prispievame. Uvážené preventívne opatrenia a substitúcia železa umožnia znížiť počet nevyhnutných transfúzií. Príčinou anémie u novorodencov môže byť aj nadmerná hemolýza. Inkompatibilita krvných skupín, ako jedna z príčin hemolýzy, s následnou hyperbilirubinémiou je častým problémom aj u donosených novorodencov.

S mnohými otáznikmi je spojené profylaktické podávanie vitamínu K. Hoci je nespochybniteľný jeho význam, vo svete nie je jednoznačná zhoda v názore na najlepší spôsob profylaxie. Viacero kontroverzií možno nájsť aj pri indikácii podania albumínu. Zvykol sa podávať na doplnenie cirkulujúceho objemu, pri liečbe žltacky alebo sepsy, avšak aj v tejto situácii sa ukazuje, že „menej je viac“.

Vážení čitatelia, na nasledujúcich stranách sa pokúsime zodpovedať niektoré zo spomenutých otázok a nejasností. Nájdete aj odporúčenia založené na dôkazoch, ktoré by mohli byť prínosné vo Vašej práci a prospešné pre pacientov. Pretože najlepším spôsobom učenia sú príklady, ponúkame Vám aj zaujímavé prípady dvoch novorodencov s nezvyčajnými komplikáciami. Veríme, že Vás hematologická problematika zaujme a bude pre Vás poučením a inšpiráciou.

S prianím všetkého dobrého

Katarína Matašová

Transfúzna liečba v neonatológii

Maťašová K.

Neonatologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

SÚHRN

Transfúzie sú súčasťou intenzívnej starostlivosti o novorodencov a ich potreba je nepriamo úmerná gestačnému veku. Väčšina transfúzií sa indikuje s cieľom dosiahnuť stanovené hranice laboratórnych parametrov krvného obrazu a koagulačných vyšetrení. Podanie transfúzie je u novorodenca spojené s aktiváciou imunitných reakcií, zápalovej odpovede a oxidačného stresu. Vzhľadom na tieto nežiaduce reakcie sa odporúča preferovať reštriktívny prístup k podávaniu transfúzií. Indikácie na podanie transfúzie erytrocytov u predčasne narodených novorodencov uvádza odporúčenie založené na dôkazoch a zohľadňuje koncentráciu hemoglobínu, postnatálny vek dieťaťa a ventilačnú podporu. Odporúčenie na transfúziu erytrocytov u donosených novorodencov nie je k dispozícii. Na jednoznačné určenie indikácií na podanie čerstvej mrazenej plazmy a trombocytov nie je dostatok údajov. Čerstvá mrazená plazma sa má podať novorodencom s aktívnym krvácaním pri koagulopatii. Na doplnenie cirkulujúceho objemu a liečbu šoku sa neodporúča. Transfúzia trombocytov má byť indikovaná pri počte trombocytov $< 25 \times 10^9/l$. V špeciálnych situáciách s vyšším rizikom závažného krvácania treba zvážiť podanie trombocytov aj pri vyššom počte trombocytov.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

transfúzia, novorodenec, erytrocyty, trombocyty, plazma

SUMMARY

Transfusion therapy in neonatology

Transfusions are part of intensive care for newborns and their need is inversely proportional to gestational age. Most of the transfusions are indicated in order to achieve the established limits of the laboratory parameters of the blood count and coagulation examinations. Transfusion is associated with activation of immune reactions, inflammatory response and oxidative stress in newborns. Due to these adverse reactions, it is recommended to prefer a restrictive approach to the administration of transfusions. Indications for erythrocyte transfusion in preterm infants are evidence-based recommendations and take into account hemoglobin concentration, postnatal age of the infant, and ventilatory support. A recommendation for erythrocyte transfusion in full-term neonates is not available. There is not enough data to clearly determine the indications for the administration of fresh frozen plasma and platelets. Fresh frozen plasma should be administered to newborns with active coagulopathy bleeding. It is not recommended for replenishment of circulating volume and treatment of shock. Platelet transfusion should be indicated when the number of platelets is $< 25 \times 10^9/l$. In special situations with a higher risk of severe bleeding, the administration of platelets should be considered even with a higher platelet count.

KEYWORDS

transfusion, newborn, erythrocytes, platelets, plasma

Čes. Slov. Neonat. 2024; 30 (2) 73–80

ÚVOD

Transfúzie sú neoddeliteľnou súčasťou intenzívnej starostlivosti v neonatológii a v mnohých prípadoch, predovšetkým pri akútnom krvácaní, predstavujú život zachraňujúcu liečbu. Potreba transfúznej liečby je ovplyvnená gestačným vekom. Kým u donosených novorodencov vyžaduje podanie transfúzie približne 0,5 % detí, u predčasne narodených novorodencov s gestačným vekom < 27 týždňov je počas hospitalizácie potrebné podanie aspoň jedného transfúzneho prípravku v 80 % [22] a u extrémne nezrelých s hmotnosťou < 1000 g až v 90 % [18]. Hoci ide o často používanú liečbu a boli publikované viaceré randomizované

klinické štúdie [2, 8, 16], ktoré sa týkajú indikácií na podanie erytrocytov a trombocytov, pri realizácii transfúznej liečby je pozorovaná významná variabilita [25]. Krvné prípravky sú častejšie podávané „profylakticky“, na základe klinického rozhodnutia podľa numerických hodnôt v krvnom obraze. Terapeutické indikácie, ktorými sú stavy akútneho krvácania, sú zriedkavejšie [9].

Podanie transfúzií nie je úplne bez rizika a nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť po podaní všetkých krvných prípravkov. U novorodencov sú zriedkavé, ale pravdepodobne môžu byť nediagnostikované, podhodnotené a nedostatočne evidované. Niektorí autori dokonca uvádzajú, že sa môžu vyskytovať častejšie ako v dospeljej populácii [26].

RIZIKÁ TRANSFÚZNEJ LIEČBY U NOVORODENCŮV

Metabolické komplikácie

Najčastejšie metabolické komplikácie súvisiace s transfúziou u novorodencov sú hypoglykémia, hyperkaliémia a hypokalcémia. Príčinou hypoglykémie je často redukovaná rýchlosť infúzie glukózy počas transfúzie v kombinácii so zníženou glykogenolýzou a glukoneogenezou u predčasne narodených detí. Riziko hyperkaliémie súvisí s množstvom draslíka v krvnom prípravku a hyperkaliémia môže byť aj následkom poškodenia membrány erytrocytov vplyvom ožiarenia. Hypokalcémia je spôsobená prítomnosťou citrátu a jeho toxicity pri nezrelosti pečene a obličiek. Riziko hyperkaliémie a hypokalcémie stúpa u novorodencov vyžadujúcich podanie veľkého objemu transfúzie (> 20 ml/kg erytrocytového koncentráту) [15].

Imunologické komplikácie

Medzi imunologické komplikácie patria hemolytické, alergické a febrilné nehemolytické reakcie, imunitne-mediovaná deštrukcia trombocytov, aktivácia T-antigénov a reakcia štepu proti hostiteľovi (graft versus host disease, GVHD). GVHD sa vyskytuje u imunosuprimovaných alebo imunodeficientných príjemcov, ktorých imunitný systém nie je schopný rozpoznať imunokompetentné T-lymfocyty podané transfúziou. Lymfocyty darcu môžu vyvolať imunitnú odpoveď proti rôznym typom HLA antigénov na bunkách príjemcu. Darované lymfocyty tak poškadzujú rôzne orgány – predovšetkým kostnú dreň, kožu, pečeň a gastrointestinálny trakt. U novorodencov môže reakcia prebiehať pomerne dlho predtým, ako sa objavia klinické príznaky. Podľa literatúry sa uvádza priemerný čas klinickej manifestácie 28 – 51 dní. GVHD predstavuje riziko predovšetkým pre extrémne nezrelých novorodencov, ktorí dostali intrauterinnú alebo výmennú transfúziu. Ošetrovanie krvného prípravku pomocou gama-žiarenia pred podaním transfúzie môže inaktivovať T-lymfocyty darcu a následne znížiť riziko vzniku GVHD [15].

Infekčné komplikácie

Z hľadiska možného prenosu ochorení predstavuje najväčšie riziko pre novorodencov CMV infekcia. Dôvodom je vysoká prevalencia výskytu tohto vírusu u darcov krvi (30 – 70 %), pričom CMV vírus sa u imunokompetentných darcov vyskytuje zvyčajne v latentnej forme v leukocytoch. Prenosom CMV infekcie sú ohrození predovšetkým predčasne narodení, séronegatívni novorodenci s hmotnosťou menej ako 1250 g a rovnaké riziko predstavuje aj intrauterinná transfúzia pre plod. Na prevenciu prenosu CMV infekcie by bolo vhodné použiť krv od séronegatívneho darcu, čo je ale z dôvodu vysokej prevalencie séropozitivity CMV prob-

lematické. Vzhľadom na prítomnosť CMV vírusu v leukocytoch je účinnou prevenciou aj redukcia ich počtu v transfúznom prípravku. Použitie deleukotizovaných transfúzií je bezpečné a z hľadiska prevencie prenosu CMV infekcie účinné [28].

TRANSFÚZIE ERYTROCYTOV

Erytrocyty sú najčastejšie podávaným typom transfúzie [22]. V priebehu prvých 28 dní dostane aspoň jednu transfúziu 36,5 % detí s gestačným vekom menej ako 32 týždňov [13] a až 71 % novorodencov narodených skôr ako v 27. gestačnom týždni vyžaduje počas intenzívnej starostlivosti podanie transfúzie erytrocytov. S pribúdajúcim gestačným vekom potreba transfúzií klesá [22]. Erytrocyty podávané transfúziou pochádzajú od dospelých darcov a významne sa odlišujú od erytrocytov novorodenca.

Najdôležitejším rozdielom je druh hemoglobínu. U novorodencov tvorí najväčší podiel fetálny hemoglobín (HbF), ktorý u predčasne narodených detí predstavuje 90 – 95 % celkového hemoglobínu. Syntéza adultného hemoglobínu (HbA) začína v období 34. gestačného týždňa, preto je u donosených novorodencov v porovnaní s predčasne narodenými podiel HbF mierne nižší (HbF 60 – 80 %). Hlavnou charakteristikou HbF je vysoká schopnosť viazať kyslík aj pri nižšom parciálnom tlaku kyslíka. Zároveň má HbF nižšiu afinitu k 2,3-bisfosfoglycerátu, preto je nižšia extrakcia kyslíka v kapilárach a kyslík sa horšie uvoľňuje do tkanív [23]. Pri podaní dospelých erytrocytov sa vďaka vlastnostiam HbA ľahšie uvoľní kyslík v tkanivách, následkom čoho vzniká oxidačný stres definovaný ako nerovnováha medzi kapacitou antioxidačných mechanizmov a tvorbou reaktívnych molekúl kyslíka. Dokladom vzniku oxidačného stresu po podaní transfúzie sú výsledky nedávno publikovanej holandskej štúdie [14]. Autori vyšetrovali v moči koncentráciu 8-izoprostanu, ktorý je spoľahlivým ukazovateľom oxidačného stresu a po transfúzii zaznamenali významný vzostup jeho koncentrácie. Okrem toho hodnotili aj koncentráciu črevného proteínu viažuceho mastné kyseliny (intestinal fatty acid binding protein, I-FABP). Tento proteín sa nachádza v enterocytoch a po ich poškodení sa rýchlo uvoľňuje do krvného obehu, preto sa považuje za marker poškodenia buniek črevnej sliznice. Po podaní transfúzie bola zaznamenaná takmer dvojnásobná elevácia I-FABP, pričom autori pozorovali dobrú koreláciu medzi zvýšením oboch sledovaných parametrov. Zvýšený oxidačný stres a následné poškodenie čreva môžu byť dôležité v patogenéze NEC [14].

Po transfúzii ako prvý reaguje na podané erytrocyty endotel ciev a nastáva jeho aktivácia. Následkom toho sa zvýši permeabilita endotelu, ktorá umožní extravazáciu neutrofilov a únik tekutiny cez kapilárnu stenu,

čo vedie k poškodeniu orgánov. Okrem toho reakcia endotelu aktivuje aj koagulačný systém s následnou tvorbou mikrotrombov [31]. Viaceré štúdie preukázali u novorodencov systémové prozápalové pôsobenie transfúzií. Po podaní transfúzie erytrocytov bol zaznamenaný vzostup plazmatickej koncentrácie viacerých prozápalových cytokínov a markerov aktivácie endotelu [3], pričom vzostup bol úmerný počtu podaných transfúzií [1]. Dokladom navodenia proinflamačného stavu i poškodenia obličiek po transfúzii erytrocytov je aj zvýšenie koncentrácie KIM-1 (kidney injury molecule 1) v moči. Ide o transmembránový proteín proximálnych tubulov, ktorý je citlivým ukazovateľom ich poškodenia [29]. Zápalová reakcia bez klinickej korelácie bola dokumentovaná u predčasne narodených novorodencov na základe zvýšenia koncentrácie fekálneho kalprotektínu po podaní transfúzie aj v čreve. Fekálny kalprotektín pochádza predovšetkým z aktivovaných neutrofilov prítomných v sliznici aj v lúmene čreva a považuje sa za biomarker zápalu črevnej sliznice. Po transfúzii jeho obsah v stolici významne stúpol a zvýšenie koncentrácie bolo ovplyvnené aj dĺžkou skladovania krvného prípravku, ako aj počtom podaných transfúzií [11].

Transfúzia erytrocytov má aj imunomodulačné účinky. V dlho uskladňovaných krvných prípravkoch nastávajú významné biochemické zmeny, napríklad akumulácia prozápalových lipidov a cytokínov v supernatante. Tieto imunomodulačné molekuly pochádzajúce z konzervovaných erytrocytov spôsobujú aktiváciu neutrofilov, ktoré sú schopné po vhodnej stimulácii produkovať rôzne prozápalové i protizápalové mediátory [20, 21].

Erytrocyty sa významne podieľajú na regulácii prietoku krvi v mikrocirkulácii. Produkujú ATP, ktorý iniciuje tvorbu vazodilatačne pôsobiaceho oxidu dusnatého (NO) v endotelových bunkách. Erytrocyty ovplyvňujú aj biologickú dostupnosť NO a účinkujú ako „lapače“ vaskulárneho NO, ale aj ako zdroje NO, ktorý je viazaný na hemoglobín [6]. Vazodilatácia zabezpečená prostredníctvom NO umožní lepší prietok krvi v tkanivách s následnou optimálnou dodávkou kyslíka a substrátov ako aj elimináciou metabolických produktov.

Erytrocyty napomáhajú udržiavať prietok v mikrocirkulácii aj svojou vysokou deformovateľnosťou. Ide o schopnosť erytrocytov prispôbiť tvar dynamickým zmenám prietoku tak, aby minimalizovali odpor proti prúdeniu krvi. Vďaka nej sa ich tvar môže modifikovať, môžu sa stlačiť, a preto môžu prejsť aj kapilármi s významne menším priemerom, ako je priemer erytrocytov. Pri konzervácii erytrocytov v transfúznom prípravku sa ich deformovateľnosť znižuje a stávajú sa pevnejšie. Menej deformovateľné erytrocyty môžu ovplyvniť prietok krvi viacerými spôsobmi. V dôsledku nižšej deformovateľnosti erytrocytov stúpa viskozita krvi, ktorá následne spôsobí zvýšenie

vaskulárnej rezistencie. V závislosti od viskozity krvi sa mení aj viskózný ťah (shear stress), ktorý ovplyvňuje funkciu endotelových buniek. Pri menej deformovateľných erytrocytoch bola pozorovaná aj viac heterogénna priestorová distribúcia buniek v kapilárnej sieti. Pevnejšie erytrocyty majú tendenciu prúdiť cez cievy s nízkym odporom, čo vedie k zníženiu funkčnej kapilárnej hustoty a nedostatočnému plneniu kapilár podľa metabolických požiadaviek tkanív. Prietok krvi v kapilárach sa spomaľuje a môže nastať aj úplné uzatvorenie ciev v mikrocirkulácii. Okrem uvedených priamych vplyvov na hemodynamiku, deformovateľnosť erytrocytov môže ovplyvniť aj reguláciu prietoku. Pretože uvoľnenie ATP z erytrocytu závisí od jeho deformácie, nedostatok ATP môže viesť k obmedzenej tvorbe NO a následne k nedostatočnej vazodilatácii. Okrem toho znížená deformovateľnosť ovplyvní aj uvoľnenie kyslíka z erytrocytov [6].

Na základe preukázaného oxidačného stresu, zápalovej reakcie aj poruchy mikrocirkulácie, ktoré sú následkom transfúzie erytrocytov, nie je prekvapivé, že transfúzie zvyšujú riziko vzniku rôznych komplikácií, predovšetkým u predčasne narodených novorodencov. Zaznamenané bolo 2,3-násobné riziko vzniku nekrotizujúcej enterokolitídy u detí s hmotnosťou pod 1500 g, 2,3-násobne vyššie riziko vzniku intraventrikulárneho krvácania, 2,4-násobne vyššie riziko vzniku retinopatie nedonosených po podaní viac ako dvoch transfúzií a tiež mierne vyšší výskyt bronchopulmonálnej dysplázie u detí s hmotnosťou menej ako 1000 g [32]. Nedávna štúdia tiež preukázala u detí s gestačným vekom menej ako 34 týždňov významnú súvislosť medzi počtom transfúzií a znížením kognitívnych, rečových a motorických funkcií vo veku 2 rokov. Rovnako autori uvádzajú aj vyššiu pravdepodobnosť rozvoja závažného psychomotorického postihnutia po podaní viacerých transfúzií [17]. Nepriaznivý vplyv transfúzií na psychomotorický vývin pretrváva – hoci v menšej miere, až do 5 rokov [7].

Zníženie potreby transfúzie erytrocytov

Najdôležitejším krokom pre zníženie potreby transfúzií je eliminácia iatrogénnych krvných strát v dôsledku opakovaných odberov krvi na laboratórne vyšetrenia, pretože tieto straty sú najčastejšou primárnou príčinou anémie u novorodencov. Ako uvádzajú švédski autori, odbery krvi v priebehu prvých 14 dní spôsobia až 58% stratu celkového objemu krvi [10]. Medzi stratégie umožňujúce zníženie iatrogénnych krvných strát patrí limitované používanie zavedených arteriálnych katétrov, technológie umožňujúce laboratórne vyšetrenia z minimálnych objemov krvi, používanie neinvazívneho monitorovania a využitie krvi z pupočníka na vyšetrenie hemokultúry a krvnej skupiny po narodení namiesto vzoriek krvi od dieťaťa [24].

Potrebu transfúzií preukázateľne znižuje aj oneskorené podviazanie pupočníka (1 – 3 minúty), ktoré je okrem toho prevenciou nedostatku železa. Odporúča sa aj podávanie železa u predčasne narodených detí, pretože znižuje riziko rozvoja sideropenickej anémie.

Príprava erytrocytového koncentrátu

Erytrocytový koncentrát má byť bez prítomnosti leukocytov, pretože deleukotizované prípravky sa spájajú s nižším rizikom prenosu CMV infekcie a reakcie štepu proti hostiteľovi. Riziko reakcie štepu proti hostiteľovi znižuje aj ožiarenie krvného prípravku gama-žiarením v dávke 25 Gy. Absolútnou indikáciou na ožiarenie je intrauterinná transfúzia u plodu a výmenná transfúzia u novorodenca. Ožiarenie krvi je indikované aj pri následnej transfúzii u dieťaťa po vykonanej intrauterinnej alebo výmennej transfúzii, a to v priebehu 6 mesiacov od predpokladaného termínu pôrodu. Ďalšími absolútnymi indikáciami na ožiarenie erytrocytov je známy alebo predpokladaný vrodený bunkový imunodeficit a krvný prípravok pochádzajúci od prvo- alebo druhostupňových príbuzných [24].

Ožiarení sa poškodí membrána erytrocytov, čím sa zvyšuje únik draslíka z buniek, preto pri transfúziách veľkých objemov treba počítať s rizikom hyperkaliémie. Z tohto dôvodu by sa mala na transfúziu použiť čerstvá krv, ktorá sa ožiari v priebehu 5 dní po odbere a v ideálnom prípade sa má podať do 24 hodín od ožiarenia. Neožiarená krv sa môže podať do 28 dní od odberu. Po vybratí erytrocytového koncentrátu z chladničky má transfúzia začať do 30 minút a je potrebné ukončiť ju do 4 (max 6) hodín [24].

Indikácie transfúzie erytrocytov

Potreba transfúzie u dieťaťa s akútnou krvnou stratou závisí od prítomnosti klinických prejavov neadekvátnej dodávky kyslíka po úprave intravaskulárneho objemu a vyžaduje individuálny prístup.

Pri podávaní transfúzií na korekciu anémie bez akútnej krvnej straty odporúča súčasná literatúra tzv. reštrikčnú stratégiu, ktorá akceptuje skôr nižšie koncentrácie hemoglobínu. Odporúčená koncentrácia hemoglobínu, pri ktorej je indikovaná transfúzia, závisí od postnatálneho veku dieťaťa a od druhu potrebnej ventilačnej podpory. Nedávno bolo na základe metaanalýzy šiestich randomizovaných kontrolovaných štúdií so súborom 3483 novorodencov vypracované odporúčenie na indikácie transfúzie erytrocytov u novorodencov s gestačným vekom menej ako 30 týždňov.

U novorodencov, ktorí vyžadujú ventilačnú podporu v 1., 2. a 3. týždni a neskôr, je transfúzia indikovaná pri koncentráciách hemoglobínu 110, 100 a 90 g/l. U detí, ktoré majú len minimálnu ventilačnú podporu, prípadne nevyžadujú žiadnu, je indikáciou na transfúziu koncentrácia hemoglobínu 100, 85 a 70 g/l.

Na základe hodnôt hematokritu je transfúzia indikovaná nasledovne.

U novorodencov, ktorí vyžadujú ventilačnú podporu v 1., 2. a 3. týždni a neskôr, je transfúzia indikovaná pri hodnotách hematokritu 0,33, 0,30 a 0,27. U detí, ktoré majú len minimálnu ventilačnú podporu, prípadne nevyžadujú žiadnu, je indikáciou na transfúziu hodnota hematokritu 0,30, 0,25 a 0,21.

Za ventilačnú podporu sa považuje mechanická ventilácia, CPAP (kontinuálny pretlak v dýchacích cestách), neinvazívna ventilácia pozitívnym tlakom alebo nazálna kanyla s prietokom najmenej 1 l/min [5].

Spôsob podania transfúzie erytrocytov

Transfúzia erytrocytov sa môže podať periférnym alebo centrálnym venóznym katétrom. Hoci v literatúre chýbajú jednoznačné informácie, odporúča sa prednostne použiť osobitný periférny intravenózný vstup namiesto centrálného venózneho katétra. Znižuje sa tým riziko vzniku trombózy, oklúzie alebo dislokácie katétra a infekcie. Katetre s úzkym lúmenom – napríklad periférne inzerované centrálnne venózne katetre (PICC) sa neodporúčajú na podanie transfúzie erytrocytov, pretože je vysoké riziko trombózy a obštrukcie katétra pri zníženom prietoku a aj riziko hemolýzy erytrocytov následkom vysokého tlaku [24].

Na určenie optimálneho objemu transfúzie erytrocytov nie je v literatúre dostatok údajov a zvyčajne sa transfúzie podávajú v objemoch 10 – 20 ml/kg. Väčšie objemy umožňujú dosiahnuť vyššie koncentrácie hemoglobínu a zároveň minimalizujú počet potrebných transfúzií. Na druhej strane ale môžu zvyšovať riziko objemového preťaženia u novorodencov bez akútneho krvácania. S ohľadom na uvedené benefity a riziká sa odporúča podávať transfúziu erytrocytov **v objeme 15 ml/kg**. V špeciálnych situáciách, ako sú napríklad hemoragický šok, ťažká anémia alebo pokračujúce krvácanie, je možné podať transfúziu v objeme viac ako 20 ml/kg.

Rýchlosť podania transfúzie môže byť ovplyvnená klinickým stavom dieťaťa. Pomalšia rýchlosť transfúzie môže znížiť riziko objemového preťaženia – napríklad u pacientov so srdcovým zlyhaním. Rýchlejšie podanie transfúzie môže byť príčinou hyperkaliémie a hemodynamických zmien, ktoré môžu zvyšovať riziko intraventrikulárneho krvácania a perzistujúceho ductus arteriosus. U stabilných novorodencov sa zvyčajne odporúča podávať transfúziu erytrocytov **rýchlosťou 5 ml/kg/hod**. Novorodenci s akútnym krvácaním alebo s hemoragickým šokom majú dostať transfúziu tak rýchlo, ako je možné. Podanie furosemidu pred transfúziou erytrocytov ani po nej sa neodporúča.

Súčasný podávanie iných roztokov alebo liekov spolu s transfúziou erytrocytov do jedného intravenózneho vstupu nie je vhodné a treba sa mu vyhnúť. Roztoky s obsahom vápnika antagonizujú antikoagulanty

v krvnom prípravku a pri ich zmiešaní je riziko vzniku krvného koagula. Do krvného prípravku sa nesmú pridávať žiadne lieky. Ak je podanie liekov nevyhnutné, majú sa podať iným cievny vstupom alebo osobitným lúmenom v prípade viaclúmenových centrálnych venózných katétrov. Inou možnosťou je aj krátkodobé prerušenie transfúzie a prepláchnutie infúznej hadičky fyziologickým roztokom pred aj po podaní lieku [24].

Diskutabilná zostáva otázka súvislosti medzi podaním transfúzie erytrocytov a vznikom nekrotizujúcej enterokolitídy (NEC). Pretože chýbajú jednoznačné dôkazy podporujúce túto súvislosť, odporúča sa pokračovať v perorálnej výžive dieťaťa v nezmenenom objeme v priebehu aj po ukončení transfúzie erytrocytov [9].

TRANSFÚZIE ČERSTVEJ MRAZENEJ PLAZMY

Čerstvá mrazená plazma (ČMP) obsahuje koagulačné faktory a je indikovaná predovšetkým pri krvávacích stavoch. Krvácanie je nebezpečné zvlášť u predčasne narodených detí pre malý objem cirkulujúcej krvi a pre ich obmedzenú schopnosť kompenzovať hypovolémiu spôsobenú krvnou stratou. Podanie ČMP je najmenej podložené vedeckými údajmi, pretože v literatúre chýbajú potrebné informácie z veľkých randomizovaných kontrolovaných štúdií. Napriek tomu dostane ČMP približne 10 – 24 % predčasne narodených a kriticky chorých detí [9, 22, 30]. Podľa nedávneho prieskumu z európskych pracovísk sa ČMP na 39 % z nich podáva profylakticky novorodencom bez prejavov krvácania len na základe abnormálnych hodnôt hemokoagulačných vyšetrení s cieľom znížiť u nich riziko vzniku krvávacích komplikácií [25].

Samotné stanovenie normálnych hodnôt koagulačných parametrov je u novorodencov problematické a často sa používajú normy, ktoré sú odvodené od normálnych hodnôt dospelých, hoci hemokoagulácia je u novorodenca špecifická a ovplyvnená gestačným i postnatálnym vekom. Publikované normálne hodnoty koagulačných vyšetrení neboli validované pre extrémne nezrelých novorodencov. Okrem toho sú výsledky koagulačných vyšetrení závislé od analyzátorov a reagentií, ktoré sa používajú v lokálnom laboratóriu, preto publikované referenčné hodnoty nemusia byť použiteľné bez toho, aby boli upresnené v lokálnych podmienkach.

Účinnosť podania ČMP pri korekcii porúch koagulácie a znížení rizika krvácania nebola u predčasne narodených novorodencov jednoznačne preukázaná [9, 27]. Uvádza sa, že podanie ČMP v objeme 10 – 15 ml/kg by mohlo zlepšiť laboratórne hodnoty koagulácie o 10 – 15 %, ale literárne údaje nie sú jednoznačné. Nie je ani známe, či abnormálne výsledky koagulačných vyšetrení súvisia so zvýšeným rizikom krvácania v tejto populácii, pretože hemostatická rovnováha je u no-

vorodencov odlišná od detí a dospelých. Profylaktické podanie ČMP novorodencom bez aktívneho krvácania treba preto bez ďalších dôkazov indikovať veľmi opatrne.

Indikácie a spôsob podania čerstvej mrazenej plazmy

Na základe nedávno publikovaného odporúčenia sa rutinné vyšetrenie koagulačných faktorov neodporúča. Ak sú vyšetrené, za koagulopatiu sa u novorodenca považuje predĺženie hodnôt PT a aPTT na viac ako dvojnásobok normálnych hodnôt pre daný vek. Podanie ČMP je indikované u **pacientov s aktívnym krvácaním, ktoré je spôsobené poruchou hemokoagulácie** a treba ju podať v objeme **5 – 10 ml/kg v priebehu 1 hodiny** [9]. Za štandardnú dávku sa považuje 10 – 20 ml/kg ČMP podaných počas 60 minút [30] a na väčšine pracovísk sa ČMP podáva v objeme 15 ml/kg rýchlosťou 10 – 20 ml/kg/hod [25]. Transfúzia ČMP na doplnenie cirkulujúceho objemu nie je indikovaná [9, 30]. Profylaktické podanie ČMP pred chirurgickým výkonom u pacientov, ktorí majú abnormálne parametre koagulácie, ale nemajú aktívne krvácanie, literatúra neodporúča. Pri hodnotení rizika vzniku závažného krvácania sú údaje z rodinnej anamnézy týkajúce sa krvácania, lieková anamnéza a informácie o riziku krvácania pri rôznych chirurgických alebo iných invazívnych výkonoch dôležitejšie ako laboratórne stanovené výsledky koagulácie. U detí, ktoré majú patologické výsledky koagulačných testov a iné rizikové faktory zvyšujúce pravdepodobnosť závažného krvácania pri invazívnom výkone, je možné zvážiť podanie ČMP, hoci uvedený postup nie je podložený dôkazmi. ČMP je indikovaná aj pri vrodenom deficite koagulačného faktora, ak preparát špecifického faktora nie je dostupný. Rovnako sa podáva aj ako súčasť rekonštituovaných krvných prípravkov na výmennú transfúziu. Ak je transfúzia ČMP indikovaná, má sa podať po rozmrazení v priebehu 1 – 6 hodín [9].

Nežiaduce účinky transfúzie čerstvej mrazenej plazmy

Po podaní transfúzie ČMP sa môžu vyskytnúť hemolytické reakcie, hemolýza indukovaná anti-T protilátkami, obehové preťaženie, poškodenie pľúc alebo trombotické komplikácie. Nežiaduce reakcie po podaní ČMP sa môžu prehliadnuť pri prejavoch iného podmienajúceho ochorenia dieťaťa. Zriedkavejšie sa môže vyskytnúť hypokalcémia a rizikom je aj prenos vírusu HIV a hepatitídy [30].

TRANSFÚZIE TROMBOCYTOV

Transfúzie trombocytov tvoria približne 10 % podaných transfúzií, ale sú príčinou 25 – 50 % závažných nežiaducich potransfúzných reakcií. Trombocytopenia sa vyskytuje u približne 1 – 2 % inak zdravých novorodencov a u 20 – 35 % kriticky chorých a definovaná je ako

počet trombocytov $< 150 \times 10^9/l$. Jej incidencia sa zvyšuje s klesajúcim gestačným vekom a u novorodencov s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou sa zistí až v 70 %. Transfúziu trombocytov dostane približne 20 – 25 % novorodencov s trombocytopeniou [33] a 34 % detí s gestačným vekom menej ako 27 týždňov [22]. Väčšinou nie je dôvodom na jej podanie krvácanie, ale pokles trombocytov pod stanovenú hranicu, pri ktorej sa predpokladá vyššie riziko krvácania [3, 33]. Podľa nedávno publikovaného európskeho prehľadu bola stanovená hranica trombocytopenie dôvodom na podanie transfúzie v 74 % a aktívne krvácanie v 10 % [12].

Stanovenie optimálnej hranice počtu trombocytov, ktorá by bola indikáciou na transfúziu trombocytov, bolo predmetom viacerých štúdií. V roku 2019 boli publikované výsledky randomizovanej kontrolovanej štúdie PlaNet-2/MATISSE, ktorá vyhodnocovala podanie transfúzie trombocytov predčasne narodeným deťom a porovnávala efekt „liberálneho“ a „reštriktívneho“ podania pri počte trombocytov $< 50 \times 10^9/l$ a $< 25 \times 10^9/l$. Pri liberálnom podaní bola pozorovaná významne vyššia incidencia úmrtí, závažných krvácaní, porúch psychomotorického vývinu a bronchopulmonálnej dysplázie [2]. Vyššiu incidencia úmrtí a závažných porúch psychomotorického vývinu v korigovanom veku 2 rokov uvádza po podaní trombocytov u extrémne nezrelých novorodencov aj ďalšia nedávna štúdia [4]. Príčinou uvedených zistení sú pravdepodobne imunomodulačné a zápalové účinky transfúzie trombocytov.

Trombocyty ako imunitné bunky

Hoci sú trombocyty primárne súčasťou hemostázy, ukazuje sa, že tvoria prepojenie medzi hemostázou a imunitou a môžu sa považovať aj za imunitné bunky. Prítomnosť Toll-like receptorov im umožňuje naviazať patogény, ktoré buď dokážu usmrtiť, alebo ich prezentujú iným bunkám imunitného systému [19]. Trombocyty môžu interagovať s imunitnými a endotelovými bunkami buď priamo, prostredníctvom povrchových receptorov, alebo nepriamo prostredníctvom regulovaného uvoľnenia obsahu ich granúl, novo vytvorených proteínov alebo trombocytových mikročastíc. Po aktivácii trombocytov sa premiestni P-selektín z alfa-granúl na povrch trombocytu, odkiaľ sa môže naviazať na receptor PSGL-1, ktorý sa nachádza na mnohých typoch buniek, vrátane neutrofilov a monocytov. Táto bunková interakcia spúšťa aktiváciu imunitných buniek, uvoľnenie cytokínov a chemokínov leukocytmi a endotelovými bunkami, urýchľuje migráciu buniek do tkanív a stimuluje vytvorenie neutrofilových extracelulárnych pascí (neutrophil extracellular traps, NETs). Ide o sieť tvorenú rozvoľneným chromatinom, s ktorým asociujú jadrové a granulárne proteíny neutrofilov. Tieto komplexné 3D siete uvoľňujú neutrofile v priebehu zápalovej reakcie a slúžia primárne na zachytenie

nie a imobilizáciu baktérií. Okrem toho trombocyty obsahujú rastové faktory, cytokíny, chemokíny a dôležité imunomodulátory (napríklad CD40L, tromboxan A2, interleukín 1-beta a iné), ktoré sa uvoľňujú po aktivácii trombocytu buď vo voľnej forme, alebo vo forme trombocytových mikročastíc a následne modulujú imunitnú odpoveď. Vplyv trombocytov na vrodenú aj získanú imunitu je komplexný a trombocyty môžu mať prozápalové alebo protizápalové, imunoregulačné pôsobenie [3, 19].

Pri podávaní transfúzií trombocytov novorodencom je potrebné vziať do úvahy významné rozdiely medzi trombocytmi novorodenca a dospelého darcu. V porovnaní s dospelými sú trombocyty novorodenca menej reaktívne pri odpovedi na väčšinu stimulov, majú nižšiu schopnosť degranulácie a nižšiu expresiu P-selektínu po aktivácii. Uvedené rozdiely sú ešte viac významné u predčasne narodených novorodencov, ktorí vytvárajú po stimulácii menej trombocytovo-neutrofilových agregátov ako novorodenci narodení v termíne. Vývinové rozdiely medzi trombocytmi novorodenca a dospelého, ktoré sa týkajú imunitných funkcií, nie sú úplne objasnené, ale nižšia prítomnosť P-selektínu na povrchu aktivovaných trombocytov novorodencov môže byť predpokladom nižšej schopnosti interakcie s imunitnými bunkami v porovnaní s trombocytmi dospelého. Novorodenci majú aj významne nižšiu schopnosť tvoriť NETs, pretože placenta produkuje NET-inhibičný faktor, ktorý pretrváva v krvi novorodenca 3 – 14 dní po narodení [3].

Prítomnosť trombocytov od dospelého darcu v krvi novorodenca naruší hemostatickú rovnováhu smerom k zvýšenej náchylnosti na tvorbu trombov. Experimentálne práce ukazujú, že transfúzia trombocytov môže aktivovať zápalovú odpoveď alebo zosilniť existujúci zápal a podporiť migráciu imunitných buniek [3].

Indikácie transfúzie trombocytov

Transfúzie trombocytov sú najčastejšie indikované u predčasne narodených novorodencov so závažnou trombocytopeniou s cieľom predísť vzniku krvácania, hoci ich účinnosť v prevencii krvácania nebola jednoznačne preukázaná. Okrem toho neexistuje priama príčinná súvislosť medzi stupňom trombocytopenie a rizikom krvácania. Je známe, že krvácanie je multifaktoriálny proces ovplyvnený okrem počtu trombocytov aj rôznymi inými faktormi [12].

Počet trombocytov, ktorý by bol jednoznačnou indikáciou na podanie transfúzie, nie je stanovený. Na základe výsledkov štúdie PlaNet-2/MATISSE je možné uprednostniť reštriktívny prístup k indikácii transfúzie trombocytov u novorodencov, hoci literatúra v súčasnosti neponúka jednoznačné odporúčenie. Okrem toho chýbajú aj údaje týkajúce sa indikácie transfúzie trombocytov pri aktívnom krvácaní a v iných situáciách,

napríklad pred chirurgickým alebo iným invazívnym výkonom [12].

Prehľadová práca z roku 2022 považuje za vhodné podanie transfúzie trombocytov novorodencom s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou pri počte trombocytov $< 25 \times 10^9/l$, ak nemajú prejavy krvácania, sú starší ako 7 dní a v priebehu nasledujúcich 24 hodín nemajú plánovaný invazívny výkon. V iných skupinách novorodencov je potrebné pri stanovení hranice na podanie trombocytov vziať do úvahy závažnosť klinického stavu pacienta, riziko krvácania, ako aj riziko iných komorbidít, ktoré môžu vyžadovať podanie transfúzie trombocytov. V závere autori uvádzajú, že transfúzia trombocytov je indikovaná pri významnej trombocytopénii s aktívnym krvácaním, alebo pri zvýšenom riziku vzniku intraventrikulárneho krvácania, ktoré je definované počtom trombocytov $< 30 \times 10^9/l$ [33].

Podľa nedávno publikovaného odporúčenia je pri rozhodovaní o podaní transfúzie trombocytov potrebné vziať do úvahy, či novorodenec krváca alebo nemá závažné krvácajúce prejavy, ako aj jeho celkový klinický stav. Ak je počet trombocytov $< 25 \times 10^9/l$, odporúča sa podať transfúziu trombocytov bez ohľadu na krvácanie – t. j. u novorodenca bez krvácajúcich prejavov aj pri novo vzniknutom závažnom krvácaní, a to v objeme 10 ml/kg v priebehu 2 hodín [9].

Ak je počet trombocytov $25 - 50 \times 10^9/l$, odporúča sa nasledovný postup: ak dieťa má prejavy závažného krvácania, indikované je podanie trombocytov. Za závažné krvácanie sa považuje napríklad novo vzniknuté krvácanie z pľúc alebo intraventrikulárne krvácanie III. – IV. stupňa. Nezávažné krvácanie – napríklad petechie, predĺžené krvácanie po vpichoch alebo malá prímes krvi v sekrétoch odsávaných z endotracheálnej kanyly alebo neprítomnosť krvácania nie je dôvodom na podanie transfúzie trombocytov. Napriek tomu je podanie trombocytov možné zvážiť na základe klinického rozhodnutia u novorodencov v prvom týždni života s hmotnosťou menej ako 1000 g, ak vyžadujú ventilačnú podporu vysoko-prietokovou nosovou kanylou s prietokom $\geq 4 l/min$ a / alebo $FiO_2 \geq 0,3$ a / alebo sú hemodynamicky nestabilní. Podanie trombocytov je potrebné posúdiť aj v priebehu 72 hodín pred alebo po invazívnom výkone (operácia, lumbálna punkcia, výkon intervenčnej rádiológie) a ak sú okrem trombocytopénie patologické hodnoty koagulačných testov [9].

Ak je počet trombocytov $50 - 100 \times 10^9/l$ a dieťa nemá prejavy krvácania, transfúzia nie je indikovaná. Ak je prítomné závažné krvácanie, pri uvedenom počte trombocytov sa odporúča podanie transfúzie [9].

Pri podávaní transfúzií trombocytov bola zistená veľká variabilita. Zvyčajne sa podávajú v objeme 15 – 20 ml/kg rýchlosťou 10 – 20 ml/kg/hod [12]. Podľa najnovšieho odporúčenia sa podáva transfúzia

trombocytov v objeme **10 ml/kg v priebehu 2 hodín** [9].

U predčasne narodených detí je často trombocytopénia prítomná pri ochoreniach spojených s konzumpciou a aktiváciou trombocytov, ako sú sepsa alebo NEC. Vzhľadom na klinické prejavy týchto ochorení môže byť problematické rozpoznanie nežiaducich reakcií súvisiacich s transfúziou, hlavne ak dieťa podstúpi viaceré intervencie v rovnakom čase. Z uvedeného dôvodu je pravdepodobné, že výskyt vedľajších účinkov transfúzie trombocytov je podhodnotený [12].

ZÁVER

Transfúzie sú často používaným liečebným postupom predovšetkým u predčasne narodených novorodencov. Vzhľadom na vývinové špecifiká erytrocytov a celého systému hemostázy, vrátane trombocytov, je podanie krvného prípravku získaného od dospelého darcu spojené s rizikom pre novorodenca. Po podaní transfúzie boli dokumentované nežiaduce reakcie, aktivácia imunitného systému, zápalovej odpovede, protrombotického stavu a vznik oxidačného stresu. Pri aktívnom krvácaní je podanie transfúzie s cieľom substituovať chýbajúcu krv nespochybniteľné. Častým dôvodom na podanie transfúzie predčasne narodeným novorodencom je ale snaha o korekciu hodnôt krvného obrazu alebo koagulačných testov tak, aby zodpovedali stanoveným normám. Napriek tomu, že ide o bežnú prax, literatúra neposkytuje dostatok dôkazov, ktoré by ju podporili. V posledných rokoch boli publikované výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií, na základe ktorých sa dá predpokladať, že reštriktívny prístup k podávaniu transfúzií všetkých krvných prípravkov je pre predčasne narodeného novorodenca prínosný. V júni 2024 bolo publikované odporúčenie skupiny expertov na podávanie transfúzie erytrocytov novorodencom s gestačným vekom < 30 týždňov, ktoré by mohlo pomôcť zlepšiť klinickú prax a obmedziť počet indikovaných transfúzií [5]. Pre zrelších a donosených novorodencov odporúčenia podložené dôkazmi chýbajú. Pre podávanie čerstvej mrazenej plazmy a trombocytov neponúka literatúra jednoznačné odporúčenia. Väčšina prác sa zhoduje na indikácii transfúzie čerstvej mrazenej plazmy u dieťaťa s krvácaním na podklade koagulopatie. Trombocyty je potrebné podávať veľmi uvažene vzhľadom na ich účasť v imunitných dejoch a vysoký výskyt komplikácií. Nežiaduce reakcie po podaní krvného prípravku sa môžu u novorodenca s prejavmi iného ochorenia, ktoré mohlo byť dôvodom na podanie transfúzie, prehliadnuť, preto nie sú dostatočne diagnostikované, dokumentované ani liečené. Najlepšou prevenciou negatívneho vplyvu transfúzie na novorodenca je eliminácia transfúzií, ktoré nie sú jednoznačne potrebné.

LITERATÚRA

1. Benavides A, Bell EF, Georgieff MK, et al. Sex-specific cytokine responses and neurocognitive outcome after blood transfusions in preterm infants. *Pediatr Res* 2022; 91(4): 947–954. doi: 10.1038/s41390-021-01536-0.
2. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. Randomized trial of platelet transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med* 2019; 380(3): 242–251. doi: 10.1056/NEJMoa1807320.
3. Davenport P, Sola-Visner M. Immunologic effects of red blood cell and platelet transfusions in neonates. *Curr Opin Hematol* 2022; 29(6): 297–305. doi: 10.1097/MOH.0000000000000736.
4. Davenport PE, Wood TR, Heagerty PJ, et al. Platelet transfusion and death or neurodevelopmental impairment in children born extremely preterm. *JAMA Netw Open* 2024; 7(1): e2352394. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.52394.
5. Deschmann E, Dame C, Sola-Visner MC, et al. Neonatal Transfusion Network. Clinical practice guideline for red blood cell transfusion thresholds in very preterm neonates. *JAMA Netw Open* 2024; 7(6): e2417431. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.17431.
6. Ebrahimi S, Bagchi P. A computational study of red blood cell deformability effect on hemodynamic alteration in capillary vessel networks. *Sci Rep* 2022; 12: 4304. doi: 10.1038/s41598-022-08357-z.
7. Fontana C, Raffaelli G, Pesenti N, et al. Red blood cell transfusions in preterm newborns and neurodevelopmental outcomes at 2 and 5 years of age. *Blood Transfus* 2022; 20(1): 40–49. doi: 10.2450/2020.0207-20.
8. Franz AR, Engel C, Bassler D, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: The ETTNO randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(6): 560–570. doi:10.1001/jama.2020.10690.
9. Gilmore LE, Chou ST, Ghavam S, et al. Consensus transfusion guidelines for a large neonatal intensive care network. *Transfusion* 2024; 64(8): 1562–1569. doi: 10.1111/trf.17914.
10. Hellström W, Forsell L, Morsing E, et al. Neonatal clinical blood sampling led to major blood loss and was associated with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2020; 109(4): 679–687. doi: 10.1111/apa.15003.
11. Ho TT, Groer MW, Luciano AA, et al. Red blood cell transfusions increase fecal calprotectin levels in premature infants. *J Perinatol* 2015; 35(10): 837–841. doi: 10.1038/jp.2015.73.
12. Houben NAM, Lopriore E, Fijnvandraat K, et al. Platelet transfusion in neonatal intensive care units of 22 European countries: a prospective observational study. *The Lancet Regional Health (Europe)* 2024; 47: 101086. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101086.
13. Houben NAM, Fustolo-Gunnink S, Fijnvandraat K, et al. Red blood cell transfusion in european neonatal intensive care units, 2022 to 2023. *JAMA Netw Open* 2024; 7(9): e2434077. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.34077.
14. Kalteren WS, Bos AF, Bergman KA, et al. The short-term effects of RBC transfusions on intestinal injury in preterm infants. *Pediatr Res* 2023; 93(5): 1307–1313. doi: 10.1038/s41390-022-01961-9.
15. Kim DH. Transfusion practice in neonates. *Korean J Pediatr* 2018; 61(9): 265–270. doi: 10.3345/kjp.2018.06849.
16. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, et al. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants. *N Engl J Med* 2020; 383(27): 2639–2651. doi: 10.1056/NEJMoa2020248.
17. Lum TG, Sugar J, Yim R, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received red blood cell transfusion. *Blood Transfus* 2022; 20(3): 180–187. doi: 10.2450/2021.0070-21.
18. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr* 2000; 136: 220–224. doi: 10.1016/s0022-3476(00)70105-3.
19. Maouia A, Rebetz J, Kapur R, et al. The immune nature of platelets revisited. *Transfus Med Rev* 2020; 34(4): 209–220. doi: 10.1016/j.tmr.2020.09.005.
20. Marraccini C, Merolle L, Casali E, et al. Proof of concept: hypoxanthine from stored red blood cells induces neutrophil activation. *Blood Transfus* 2022; 20(2): 120–126. doi: 10.2450/2020.0208-20.
21. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, et al. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. *Transfusion* 2017; 57: 195–206.
22. Patel RM, Hendrickson JE, Nellis ME, et al. Variation in neonatal transfusion practice. *J Pediatr* 2021; 235: 92–99.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.04.002.
23. Pritisanac E, Urlsberger B, Schwabegger B, et al. Fetal hemoglobin and tissue oxygenation measured with near-infrared spectroscopy: A systematic qualitative review. *Front Pediatr* 2021; 9: 710465. doi: 10.3389/fped.2021.710465.
24. Red blood cell transfusions in the newborn. Recommendations of the Swiss Society of Neonatology. 2021. Dostupné na: https://www.neonet.ch/application/files/1516/3801/8209/Guidelines_Red_Blood_Cell_Transfusions.pdf.
25. Scrivens A, Reibel NJ, Heeger L, et al. Survey of transfusion practices in preterm infants in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2023; 108(4): 360–366.
26. Schulz WL, McPadden J, Gehrie EA, et al. Blood utilization and transfusion reactions in pediatric patients transfused with conventional or pathogen reduced platelets. *J Pediatr* 2019; 209: 220–225. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.01.046.
27. Sokou R, Parastatidou S, Konstantinidi A, et al. Fresh frozen plasma transfusion in the neonatal population: A systematic review. *Blood Rev* 2022; 55: 100951. doi: 10.1016/j.blre.2022.100951.
28. Strauss RG. Optimal prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus (TT-CMV) infection by modern leukocyte reduction alone: CMV sero/antibody-negative donors needed only for leukocyte products. *Transfusion* 2016; 56: 1921–1924. doi: 10.1111/trf.13683.
29. Turner SS, Davidson JM, Elabiad MT. Changes in urinary kidney injury molecule-1 levels after blood transfusions in preterm infants. *Sci Rep* 2021; 11: 11690. doi: 10.1038/s41598-021-91209-z.
30. Tyagi M, Maheshwari A, Guaragni B, et al. Use of fresh-frozen plasma in newborn infants. *Newborn (Clarksville)* 2022; 1(3): 271–277. doi: 10.5005/jp-journals-11002-0039.
31. van Manen L, van Hezel ME, Boshuizen M, et al. Effect of red blood cell transfusion on inflammation, endothelial cell activation and coagulation in the critically ill. *Vox Sang* 2022; 117(1): 64–70. doi: 10.1111/vox.13125.
32. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, et al. Neonatal red blood cell transfusion. *Vox Sang* 2021; 116(4): 366–378. doi: 10.1111/vox.13036.
33. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in Neonatal Patients: Review of evidence-based guidelines. *Clin Lab Med* 2021; 41(1): 15–34. doi: 10.1016/j.cl.2020.10.002.

Konflikt záujmov: žiadny.

Adresa pre korešpondenciu:

prof. MUDr. Katarína Matášová, PhD.
Neonatologická klinika
Jesseniova LF UK a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin, SR
e-mail: katarina.matasova@uniba.sk

Použitie albumínu u novorodencov

Časnocha Lúčanová L.

Neonatologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

SÚHRN

Albumín je najvýznamnejším proteínom plazmy. Hypoalbuminémia u kriticky chorých novorodencov vzniká v dôsledku zníženej syntézy, zvýšených strát alebo redistribúcie albumínu. Intravenózna liečba exogénnym albumínom sa u novorodencov ordinuje v prípadoch hyperbilirubinémie, hypovolémie, hypoalbuminémie alebo v stavoch spojených so stratami bielkovín. Mnohokrát je jej podanie nevhodné a môže viesť k nežiaducim účinkom ako napríklad k objemovému preťaženiu, neurologickému alebo renálnemu poškodeniu. V súčasnosti sa podanie albumínu neodporúča v liečbe hyperbilirubinémie, objemovej resuscitácie v pôrodnej sále ani v rutinej liečbe hypoalbuminémie u nedonosených novorodencov.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

albumín, hyperbilirubinémia, hypoalbuminémia, resuscitácia, volumoterapia

SUMMARY

Use of albumin in newborns

Albumin is the most important plasma protein. Hypoalbuminemia in critically ill newborn infants occurs due to reduced synthesis, increased losses or redistribution of albumin. Intravenous treatment with exogenous albumin is administered in newborns in cases of hyperbilirubinemia, hypovolemia, hypoalbuminemia or in protein-losing states. However, its administration is often inappropriate and can be associated with possible harms such as fluid overload, neurological injury, or renal injury. Currently, albumin administration is not recommended in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia, volume resuscitation in the delivery room, or in the routine treatment of hypoalbuminemia in preterm infants.

KEYWORDS

albumin, hyperbilirubinemia, hypoalbuminemia, resuscitation, volume expansion

Čes. Slov. Neonat. 2024; 30 (2) 81–87

ÚVOD

Albumín je najvýznamnejším proteínom plazmy z hľadiska kvantitatívneho zastúpenia aj multifunkčnosti. U kriticky chorých novorodencov vzniká hypoalbuminémia v dôsledku zníženej syntézy, zvýšených strát alebo redistribúcie albumínu. Hypoalbuminémia sa spája s významnou morbiditou a mortalitou [27]. Parenterálna liečba exogénnym albumínom sa u novorodencov indikuje v klinickej praxi v rôznych prípadoch, napríklad pri hyperbilirubinémii, hypovolémii, hypoalbuminémii alebo stavoch spojených so stratami bielkovín. Mnohokrát je ale podanie albumínu nevhodné a môže viesť k nežiaducim účinkom liečby.

ENDOGENNÝ ALBUMÍN

Sérový albumín je najhojnejšie zastúpeným plazmatickým proteínom. Tvorí 50 – 60 % bielkovín v sére a je syntetizovaný výlučne v pečeni [1, 4]. Tvorí približne 3 % celkového objemu proteínov v organizme. Molekula al-

bumínu je relatívne malá, s molekulovou hmotnosťou 66 500 Da, tvorí ju 585 aminokyselín [17]. Albumín je multifunkčný proteín, ktorý je zodpovedný za viazanie a transport rôznych molekúl, za udržiavanie onkotického tlaku, má význam v udržiavaní acidobázickej rovnováhy, má antikoagulačné a antioxidačné vlastnosti. Pôsobí aj imunomodulačne a protizápalovo, stabilizuje endotel a ovplyvňuje permeabilitu kapilár [27].

Albumín zodpovedá za 60 – 80 % koloidno-osmotického, čiže onkotického tlaku plazmy. Príčinami jeho osmotickej aktivity sú nižšia molekulová hmotnosť, vyššia kapacita viazať molekuly vody a negatívny náboj [7]. Albumín viaže a transportuje endogénne a exogénne molekuly ako napríklad bilirubín, voľné mastné kyseliny, molekuly liečiv, hormóny (napr. kortizol, tyroxín), vitamín D, endogénny oxid dusnatý, uremické toxíny, kovy, endotoxíny, minerály (vápnik, horčík, zinok, meď). Ovplyvňuje biologickú aktivitu uvedených látok, ich distribúciu a klírens. Má vplyv na farmakokinetiku mnohých liekov. Antioxidačné pôsobenie je dôsledkom zachytávania rôznych radikálov a viazania iónov medi a železa a nekonjugovaného bilirubínu. Albumín

působí antitromboticky inhibíciou funkcie trombocytov [1, 4, 27, 29].

Celkové množstvo albumínu je rozdelené medzi intravaskulárny a extravaskulárny priestor, pričom intravaskulárne sa nachádza približne 40 % albumínu a extravaskulárne 60 % [1, 3]. Albumín sa tvorí z pre-proalbumínu v hepatocytoch. Pre-proalbumín sa mení na proalbumín a ďalej na albumín v Golgiho aparáte. Následne je takmer všetok albumín rýchlo presunutý do plazmy, kde môže prestupovať kapilárnou stenou do extravaskulárneho priestoru, a do cirkulácie sa vracia lymfatickým systémom. Za fyziologických okolností trvá kompletná distribúcia albumínu v extravaskulárnom kompartmente 7 – 10 dní, pričom v tkanivách s nesúvislými kapilárnymi sieťami (napr. pečeň, slezina, črevo) dochádza k rýchlejšej rovnováhe medzi kompartmentmi v porovnaní s tkanivami s kontinuálnymi kapilárnymi sieťami (napr. priečne pruhované svaly, koža) [27]. Endotel kapilár je pre albumín semi-permeabilný. Transkapilárna výmena albumínu medzi intravaskulárnym a extravaskulárnym priestorom nie je u novorodencov definovaná. U dospelých sa rýchlosť transkapilárneho prieniku odhaduje na približne 5 % za hodinu. Koncentrácia albumínu v plazme nie je ovplyvnená iba objemom plazmy a transkapilárnym únikom, ale aj rovnováhou medzi syntézou albumínu a jeho degradáciou [1].

V prípade nízkej syntézy albumínu je znížená väzobná a transportná kapacita albumínu, znižuje sa väzba na potenciálne toxické molekuly, napríklad na bilirubín alebo antibiotiká. Syntéza albumínu prebieha rýchlosťou približne 150 – 200 mg/kg/deň, je ovplyvnená mnohými faktormi [17]. K nízkej tvorbe albumínu u kriticky chorých nedonosených novorodencov prispieva nezrelosť syntetických dráh v pečeni, neadekvátna výživa a nedostatočná dostupnosť substrátov [1]. V dôsledku nezrelosti pečene a súčasne chýbajúceho transplacentárneho prenosu majú najnižšie koncentrácie sérového albumínu nedonosení novorodenci [13, 29]. Bunt a kol. stanovili u nedonosených novorodencov (s gestačným vekom menej ako 32 týždňov) hepatálnu syntézu albumínu 148 ± 17 mg/kg/deň. Uvádzajú, že u nedonosených novorodencov je priama postnatálna syntéza albumínu relatívne vysoká dokonca aj v prípade nedostatku exogénnych aminokyselín. Prenatálne podanie kortikoidov zvyšuje postnatálnu syntézu albumínu. Tvorba albumínu u nedonosených novorodencov s intrauterinnou rastovou reštrikciou je významne znížená [1].

V prenatálnom období zodpovedá koncentrácia fetálneho albumínu 30 % hodnoty koncentrácie albumínu u matky počas prvého trimestra, postupne sa zvyšuje a v treťom trimestri dosahuje hodnoty koncentrácie u matky [27]. V porovnaní so staršími pacientmi je koncentrácia sérového albumínu u novorodencov významne nižšia. Ťažko nezrelí novorodenci majú počas prvého dňa života koncentráciu sérového albumínu približne

20 g/l, koncentrácia sa následne zvyšuje o 15 % počas prvých troch týždňov života [1, 25]. U novorodencov narodených pred 35. gestačným týždňom bol pozorovaný postnatálny nárast koncentrácie albumínu počas prvých troch dní života, kedy dosiahol relatívne plateau. Dôvodom uvedeného zvýšenia albuminémie môže byť kontrakcia extracelulárneho priestoru vo včasnom postnatálnom období [30]. Nedonosení novorodenci majú nižšiu koncentráciu sérového albumínu v porovnaní s donosenými novorodencami minimálne počas prvých troch mesiacov života [4].

Albumín je degradovaným najmä v svaloch, pečeni a obličkách a vylučuje sa predovšetkým prostredníctvom katabolických procesov a čiastočne aj gastrointestinálnym traktom a renálnym systémom [17]. Koža a svaly sú najväčšími zdrojmi extravaskulárneho albumínu, 40 – 60 % degradácie albumínu prebieha práve v koži a svaloch [4]. Len veľmi malá časť albumínu sa za normálnych okolností vylučuje gastrointestinálnym traktom (menej ako 10 %) a obličkami (menej ako 6 %). Sérový polčas albumínu je u donosených novorodencov relatívne dlhý, približne 14 – 21 dní, u nedonosených novorodencov sa udáva v dĺžke 5 – 7 dní [17].

HYPOALBUMINÉMIA U NOVORODENCOV

Za hypoalbuminémiu sa vo všeobecnosti považuje koncentrácia sérového albumínu nižšia ako 25 g/l u nedonosených a menej ako 30 g/l u donosených novorodencov. U ťažko nezrelých novorodencov narodených pred 29. týždňom tehotnosti sa môže za hypoalbuminémiu považovať koncentrácia sérového albumínu nižšia ako 20 g/l [30].

Pri stanovení diagnózy hypoalbuminémie u novorodencov je potrebné zohľadniť gestačný a postnatálny vek a klinický stav pacienta [13]. Koncentrácia sérového albumínu sa priamo úmerne zvyšuje s postnatálnym a gestačným vekom. Na koncentráciu albumínu v sére donosených a nedonosených novorodencov majú vplyv napríklad aj pôrodná hmotnosť, aktuálna hmotnosť novorodenca, koncentrácia celkového bilirubínu v sére, koncentrácia konjugovaného bilirubínu v sére, koncentrácia celkových plazmatických bielkovín, ventilačná podpora, mechanická ventilácia, sepsa, liečba ibuprofénom a koncentrácia C-reaktívneho proteínu [29].

Na veľkom súbore novorodencov s gestačným vekom 22 – 41 týždňov bolo preukázané, že koncentrácia albumínu v sére sa zvyšuje s narastajúcim gestačným vekom. Japonskí autori zadefinovali referenčné rozmedzia hodnôt koncentrácií sérového albumínu s ohľadom na gestačný vek novorodenca [13]. Holandskí autori skonštruovali percentilové grafy koncentrácií sérového albumínu v závislosti od postnatálneho a gestačného veku novorodencov [29]. Uvedené grafy sú jednoducho použiteľné v klinickej praxi pri interpre-

Tab. 1. Příčiny hypoalbuminémie

Poruchy syntézy albumínu	Zvýšené straty albumínu	Redistribúcia albumínu
malnutrícia	choroby gastrointestinálneho traktu • exsudatívna enteropatia	sepsa
hepatopatie	choroby obličiek • nefrotický syndróm • chronické ochorenie obličiek	zápalové procesy
vrodené ochorenia • kongenitálna analbuminémia	drenáž a iné straty • stómie so zvýšenou produkciou • chylothorax • ascites	popáleniny

tácii hodnôt koncentrácií sérového albumínu u novorodencov. Cieľom zohľadnenia koncentrácie sérového albumínu u novorodencov líšiacich sa gestačným a postnatálnym vekom je zefektívnenie farmakoterapie liekmi, ktoré sa viažu na sérový albumín. Neviazané frakcie liečiv sú vo všeobecnosti vyššie u novorodencov v porovnaní so staršími pacientmi [29].

Pri nízkej koncentrácii albumínu v plazme klesá plazmatický onkotický tlak a zvyšuje sa vstup tekutiny z intravaskulárneho do extravaskulárneho priestoru. Tento fenomén vyplývajúci zo Starlingovej rovnováhy môže teoreticky viesť k vzniku intersticiálneho, pľúcneho a mozgového edému. Navyše bol preukázaný vzťah medzi hypoalbuminémiou a rôznymi patologickými procesmi. Doposiaľ ale nebolo jednoznačne preukázané, či je hypoalbuminémia markerom závažnosti týchto patologických stavov u kriticky chorých pacientov, alebo má aj kauzálny vzťah k vzniku syndrómu respiračnej tiesne (respiratory distress syndrome, RDS), nekrotizujúcej enterokolitídy, infekcií a zvýšenej mortality [27, 28, 31]. Údaje potvrdzujú vzťah medzi hypoalbuminémiou a jej negatívnymi dôsledkami u novorodencov, bolo preukázané, že sa spája s významnou morbiditou a mortalitou [27, 28, 30].

PRÍČINY HYPOALBUMINÉMIE

Nízka koncentrácia sérového albumínu súvisí s mnohými patologickými stavmi. Hypoalbuminémia u kriticky chorých novorodencov vzniká pri poruche syntézy albumínu, zvýšených stratách alebo redistribúcii albumínu do extravaskulárneho priestoru. Tabuľka 1 uvádza príčiny hypoalbuminémie.

K **zníženej syntéze albumínu** dochádza pri nedostatočnej výžive, hepatálnom zlyhávaní a hepatopatiach alebo imúnnom hydropse so súčasnou extramedulárnou hematopoézou. Porucha syntézy albumínu je typická aj pre niektoré vrodené ochorenia akým je napr. kongenitálna analbuminémia.

Zvýšené straty albumínu bývajú spôsobené krvácaním, stratami exsudáciou z chirurgických rán, stratami z chirurgických drénov a produktívnych stómií,

chylothoraxom, ascitom a paracentézou. Príčinami zvýšených strát albumínu môžu byť choroby gastrointestinálneho traktu, napr. exsudatívna enteropatia so stratami bielkovín (protein-losing enteropathy) pri zápalových ochoreniach čreva alebo choroby obličiek a nefrotický syndróm [4].

V prípade sepsy, v pooperačnom období alebo pri zápalových procesoch dochádza k **redistribúcii albumínu** zvýšenou kapilárnou permeabilitou a únikom albumínu do extravaskulárneho priestoru. Proinflamačné cytokíny vrátane interleukínu 6 a tumor nekrotizujúceho faktoru (TNF) môžu inhibovať syntézu albumínu [2]. V prípade sepsy alebo v pooperačnom období dochádza ku kapilárnemu úniku, redistribúcii albumínu a zvýšenému katabolizmu. Kapilárna permeabilita sa pri sepe môže zvýšiť až 13-krát, čo zvyšuje transkapilárny únik, zvýšený vstup bielkovín do extravaskulárneho priestoru a hypoalbuminémia môže vzniknúť v priebehu niekoľkých hodín. Podaný exogénny albumín v takej situácii rýchlo uniká do interstícia a zhoršuje edémy [27].

LIEČBA ALBUMÍNOM V NEONATOLÓGII

Exogénne roztoky ľudského albumínu sú biologickými produktmi, ktoré patria do skupiny liekov s názvom „náhrady plazmy a frakcie plazmatických bielkovín“. Liečivý prípravok je koloidný roztok, ktorý obsahuje bielkoviny izolované z ľudskej krvnej plazmy viacerých darcov. Tieto poolované preparáty sú virucidne ošetrované a pasterizované. Komerčne sú dostupné rôzne albumínové roztoky: hypoonkotické (4%), izoonkotické (5%) a hyperonkotické (20%, 25%). Albumínové roztoky obsahujú významné množstvo sodíka, jeho obsah sa v rôznych prípravkoch líši (87 – 160 mmol/l). Koncentrácia draslíka je v albumínových roztokoch zvyčajne nízka (menej ako 2 mmol/l) [27].

Pretože bolo preukázané, že hypoalbuminémia sa u kriticky chorých novorodencov spája s významnou morbiditou a mortalitou, zvažuje sa podávanie exogénneho albumínu v prípadoch hypotenzie, resuscitácie v pôrodnej sále, sepsy i pooperačnej starostlivosti.

Dávkovanie albumínu je 0,5 – 1 g/kg. Albumín sa používa u novorodencov so závažnou hypoalbuminémiou, oligúriou spojenou s edémami, a so stavmi spojenými so stratami bielkovín. Liečba albumínom sa v praxi používa v liečbe hemolytickej choroby novorodencov a hyperbilirubinémie u kriticky chorých novorodencov, u ktorých sú hodnoty koncentrácie sérového albumínu nižšie ako 10 – 20 g/l [14]. Je nevyhnutné zdôrazniť, že podávanie albumínu v uvedených indikáciách nie je založené na dostatočných vedeckých dôkazoch. Exogénny albumín môže spustiť v organizme komplexné procesy, ktoré môžu byť veľmi rôznorodé s ohľadom na patofyziológiu jedinca a konkrétny patologický stav, a môžu viesť k nežiaducim účinkom. Infúzia albumínu môže za fyziologických podmienok až trojnásobne zvýšiť transkapilárny únik albumínu [27].

LIEČBA HYPERBILIRUBINÉMIE

Vysoká koncentrácia neviazaného, voľného bilirubínu môže zohrať významnú úlohu pri vzniku bilirubinovej encefalopatie. Väzbu bilirubínu na albumín ovplyvňujú mnohé lieky, sepsa a acidóza, ktoré môžu spôsobovať uvoľnenie nekonjugovaného bilirubínu a potenciovat neurotoxicitu. Cieľom podania exogénneho albumínu novorodencom so závažnou hyperbilirubinémiou je zvýšenie väzobnej kapacity bilirubínu v plazme a následne zníženie koncentrácie voľného bilirubínu. Za fyziologických okolností gram albumínu viaže 8,2 mg bilirubínu, čím zaisťuje nízku koncentráciu voľného bilirubínu v plazme. Väzba bilirubínu na albumín spôsobuje po podaní exogénneho albumínu presun bilirubínu z extravaskulárneho do intravaskulárneho priestoru [27].

V dvoch randomizovaných štúdiách bol preukázaný priaznivý efekt podania albumínu pred výmennou transfúziou indikovanou po neúspešnej liečbe hyperbilirubinémie intenzívnou fototerapiou. Novorodencom s gestačným vekom minimálne 32 týždňov a nízkou pôrodnou hmotnosťou bol podávaný 5% albumín v dávke 1 g/kg 1 – 2 hodiny pred výmennou transfúziou. Uvedený postup viedol k významne nižším hodnotám koncentrácie nekonjugovaného bilirubínu v čase 6 a 12 hodín po výmennej transfúzii, kratšiemu trvaniu fototerapie po výmennej transfúzii a významne nižšej potrebe opakovanej výmennej transfúzie v porovnaní s kontrolnou skupinou novorodencov. Súčasne neboli pozorované nežiaduce účinky podania albumínu [21]. Rovnako aj u donosených novorodencov podanie 20% albumínu v dávke 1 g/kg hodinu pred výmennou transfúziou významne znížilo hodnoty koncentrácie celkového sérového bilirubínu v čase 6 a 12 hodín po výmennej transfúzii a skrátilo trvanie fototerapie. V skupine novorodencov liečených albumínom nebola zaznamenaná potreba opakovanej výmennej transfúzie ani sa nevykytli komplikácie podania albumínu [26]. Dlhodobý

efekt podávania albumínu nebol autormi skúmaný. Indickí autori nepreukázali zvýšenie účinnosti výmennej transfúzie u donosených novorodencov s nehemolytickou hyperbilirubinémiou v prípade, že bol pred výmennou transfúziou podaný namiesto fyziologického roztoku roztok 20% albumínu v dávke 1 g/kg [6].

Albumín nemá byť použitý súčasne s fototerapiou. U donosených japonských novorodencov s nehemolytickou hyperbilirubinémiou intravenózne podanie 25% albumínu v dávke 1 g/kg počas prvých 2 hodín intenzívnej fototerapie rýchlo znížilo koncentráciu neviazaného, voľného bilirubínu v porovnaní so skupinou novorodencov, ktorým sa albumín nepodával. V hodnotách koncentrácií celkového sérového bilirubínu nebol pozorovaný významný rozdiel v oboch skupinách [11]. Z hľadiska ďalšieho vývoja sa v skupine novorodencov liečených albumínom počas fototerapie u 8 % detí vo veku 6 mesiacov zistili abnormality sluchových kmeňových evokovaných potenciálov a v skupine novorodencov bez podania albumínu u 30 %. Neskôr, vo veku 2 rokov ale neboli poruchy vývoja vrátane porúch sluchu zaznamenané ani v jednej skupine detí [12]. Štúdia japonských autorov nepreukázala významné zefektívnenie v znížení koncentrácie voľného bilirubínu v sére u novorodencov s hmotnosťou väčšou ako 1500 g s vysokou koncentráciou voľného bilirubínu v prípade, že bola k fototerapii a tekutinovej liečbe doplnená aj liečba albumínom [32].

Americká pediatričná akadémia (American Academy of Pediatrics, AAP) neodporúča použitie albumínu v liečbe hyperbilirubinémie u donosených a hranične nedonosených novorodencov. Koncentrácia albumínu v sére menej ako 30 g/l sa považuje za rizikový faktor, ktorý znižuje hranicu indikácie liečby fototerapiou. AAP odporúča používať hodnotu pomeru bilirubín/albumín v indikovaní výmennej transfúzie [16]. Pomer bilirubín/albumín koreluje s koncentráciou voľného bilirubínu [30]. Napriek tomu, že podanie albumínu pred výmennou transfúziou môže zvýšiť jej účinnosť, chýba dostatok dôkazov o účinnosti takejto liečby a nie je známe, aký má tento postup vplyv na vývoj novorodencov so závažnou hyperbilirubinémiou z dlhodobého hľadiska, a preto sa v súčasnosti neodporúča [27].

LIEČBA HYPOVOLÉMIE

Hypovolémia sa u novorodencov stanovuje na základe klinického obrazu a kontextu a laboratórnych nálezov. Prejavy hypovolémie sú nešpecifické a môžu byť dôsledkom širokého spektra príčin nesúvisiacich s hypovolémiou. U kriticky chorých novorodencov s podozrením na hypovolémiu je liečbou prvej voľby volumoterapia s cieľom obnovenia a udržania cirkulujúceho krvného objemu. Volumoterapia by mala byť indikovaná iba v prípadoch, keď bol preukázaný nedostatočný cirkulujúci objem.

Nízky systémový tlak krvi môže byť dôsledkom absolútnej hypovolémie pri krvných stratách, relatívnej hypovolémie v dôsledku napr. periférnej vazodilatácie alebo myokardiálnej dysfunkcie. Snaha o korekciu systémovej hypotenzie vyplýva najmä z potreby zachovať adekvátnu perfúziu mozgom. Podanie albumínu nespôsobuje adekvátne zvýšenie krvného tlaku alebo ho zvyšuje iba prechodne. Dôvodom je najmä fakt, že hypovolémia je zriedkavo príčinou hypotenzie u nedonosených pacientov. Systolický tlak krvi slabo koreluje s koncentráciami vazopresínu v plazme, čo svedčí o tom, že hypotenzia je nedostatočným ukazovateľom skutočnej hypovolémie [27].

Doposiaľ nebolo potvrdené, že by mal koloidný roztok albumínu výhody oproti iným volumexpanderom. Väčšina publikovaných štúdií jednoznačne preukázala, že kryštaloidy sú v liečbe hypotenzie rovnako efektívne ako roztok albumínu. S ohľadom na účinnosť volumoterapie je významnejší objem podávaného roztoku než obsah proteínov [23, 27]. Iba jediná randomizovaná štúdia uvádza, že u nedonosených novorodencov liečba hypotenzie 5% albumínom viedla k nižšej potrebe inotropnej podpory v porovnaní so skupinou liečenou fyziologickým roztokom [18]. Z výsledkov viacerých štúdií vyplýva, že použitie albumínu namiesto fyziologického roztoku v liečbe hypotenzie nevedie z dlhodobého hľadiska k rozdielu v prežívaní, dĺžke hospitalizácie, dĺžke oxygenoterapie alebo ventilačnej podpory, bronchopulmonálnej dysplázii (BPD), perzistujúcim arteriálnom dukte alebo intraventrikulárnom krvácaní [18, 23, 27]. V jednej štúdii bol ale v skupine liečenej albumínom pozorovaný sklon k vyššej mortalite v porovnaní so skupinou liečenou fyziologickým roztokom [23]. Ani pri porovnaní liečby hypotenzie u nedonosených novorodencov roztokom albumínu a dopamínom neboli preukázané rozdiely vo výskyte intraventrikulárneho krvácania, BPD, retinopatie prematúrnych alebo mortality [24].

V resuscitačných odporúčeniach pre novorodencov v pôrodnej sále sa podanie albumínu neodporúča [19]. Od roku 2005 sa v objemovej liečbe počas resuscitácie odporúča používať kryštaloidy v prípade akútnej peripartálnej straty krvi transfúziou erytrocytov. V aktuálnych európskych resuscitačných odporúčeniach z roku 2021 je uvedené, že včasná objemová liečba je indikovaná u novorodencov so stratou krvi, ktorí nereagujú na resuscitáciu. Pri absencii vhodnej krvi (Rh negatívna krv skupiny 0) je na obnovenie intravaskulárneho objemu riešením voľby izotonický kryštaloid, a nie albumín. Pri resuscitácii predčasne narodených detí je objemová liečba potrebná iba zriedka, pri rýchlom podávaní veľkých objemov je riziko intraventrikulárneho a pľúcneho krvácania [19]. Pri resuscitácii v pôrodnej sále je tiež dôležité pamätať, že v prípadoch perinatálnej asfyxie spojennej s hypoxiou, acidózou a dysfunkciou myokardu môže podanie väčšieho objemu tekutín zhoršiť kardiálnu dysfunkciu a albumín môže zvýšiť presun tekutín do interstícia [27].

U donosených novorodencov s metabolickou acidózou v súvislosti s dehydratáciou sa nepotvrdil priaznivý efekt podania albumínu na parametre acidobázy, hmotnosť alebo dĺžku hospitalizácie pri porovnaní skupín pacientov liečených 5% albumínom alebo fyziologickým roztokom [10]. Chýbajú dôkazy, ktoré by podporili použitie albumínu v liečbe acidémie novorodencov. Rovnako chýbajú dáta na odporúčenie použitia albumínu u novorodencov s proinflamačnými stavmi [2, 27].

LIEČBA HYPOALBUMINÉMIE

V päťdesiatych a šesťdesiatych rokoch 20. storočia bolo rozšírené profylaktické podávanie albumínu nedonoseným novorodencom s cieľom znížiť morbiditu a mortalitu spojenú s edémami a RDS. Štúdie ale nepreukázali priaznivý efekt uvedeného postupu na úmrtnosť alebo priebeh RDS pri porovnaní skupín novorodencov liečených 20 – 25% albumínom a placebo [27]. Na významné zvýšenie koncentrácie sérového albumínu po podaní exogénneho albumínu nenadväzovalo významné klinické zlepšenie v zmysle redukcie ventilačnej podpory alebo oxygenoterapie [9]. Je pravdepodobné, že hypoalbuminémia u nedonosených novorodencov je fyziologickým javom. Nedonosení novorodenci majú relatívne nízky stredný systémový krvný tlak, ktorý súvisí s nízkym kapilárnym hydrostatickým tlakom. Preto je možné, že predtermínoví novorodenci tolerujú nízku albuminémiu a na vyrovnanie hydrostatického tlaku v kapilárach im stačí nižší onkotický tlak [27]. Chýba dostatok dôkazov na odporúčenie rutinného používania roztokov albumínu u nedonosených novorodencov s hypoalbuminémiou [14].

Hypoalbuminémia v dôsledku malnutrície zvyčajne vzniká až po týždeň či mesiace trvajúcim nedostatkom kalorického príjmu. Dôvodom je dlhý polčas albumínu a fakt, že albumín produkuje približne štvrtina hepatocytov [22]. Distribúcia albumínu je dynamickým procesom a sérová koncentrácia albumínu nie je vhodným ukazovateľom skutočných zásob albumínu [27]. Preto vyšetrenie sérového albumínu môže napomôcť sledovaniu stavu výživy novorodenca iba z dlhodobého hľadiska.

LIEČBA STAVOV SPOJENÝCH SO STRATAMI BIELKOVÍN

Drenáž chylothoraxu môže viesť k významným stratám albumínu, pretože chylózný výpotok obsahuje 12,6 – 30 g/l albumínu. Napriek tomu sa v súčasnosti parenterálna substitúcia albumínu v manažmente chylothoraxu neodporúča, postupom voľby je adekvátna výživa a objemová liečba [5].

Nefrotický syndróm a cirhóza pečene sa môžu manifestovať hypoalbuminémiou, edémami a ascitom. Pacienti často neodpovedajú na liečbu diuretikami, a niekedy sa u nich ordinuje furosemid v kombinácii s albumínom. Chýbajú údaje o použití liečby albumínom u novorodencov s ochoreniami pečene. U detských pacientov s ascitom sa substitúcia albumínu na prevenciu cirkulačnej dysfunkcie po paracentéze neodporúča [27].

Nefrotický syndróm sa môže vyskytovať izolovane alebo v súvislosti s kongenitálnym syfilisom. V prípade, že sa u novorodencov s kongenitálnym nefrotickým syndrómom vyskytujú masívne edémy, používa sa intravenózna liečba albumínom s diuretickou liečbou, významné je ale riziko vzniku respiračného zlyhania a kongestívneho zlyhania srdca. Z liečby profitujú najmä novorodenci s koncentráciou sérového albumínu nižšou ako 20 g/l. Nevyhnutné je tiež zhodnotiť stav intravaskulárneho objemu u konkrétneho pacienta pred podaním albumínu. Uvedená liečba nie je prínosom u pacientov s hypervolémiou alebo významne zníženou glomerulárnou filtráciou, u nich môže naopak zhoršiť systémovú hypertenziu a pľúcny edém [20].

Vo všeobecnosti sa liečba albumínom neodporúča u pacientov so stavmi spojenými so stratami bielkovín, ako sú napríklad chylothorax, ochorenia pečene, ascites alebo nefrotický syndróm [7, 27]. V klinickej praxi ale môžu niektorí pacienti z kombinovanej liečby albumínom a furosemidom do určitej miery profitovať. Preto je pri plne vyťaženej diuretickej liečbe v prípade edémov rezistentných na liečbu diuretikami u novorodencov so závažnou hypoalbuminémiou možné zvážiť pridanie albumínu do liečby [20].

NEŽIADUCE ÚČINKY LIEČBY ALBUMÍNOM

Napriek tomu, že roztok albumínu je biologickým produktom vyrobeným z ľudskej krvi viacerých darcov, riziko inkompatibility je vylúčené, pretože neobsahuje izoaglutiníny ani antigény krvných skupín. Roztoky albumínu neobsahujú konzervačné látky. Cieľom prísnej pasterizácie je zaistiť inaktiváciu patogénov. Hypersenzitívne reakcie ako napr. urtikária, flush, horúčka alebo nauzea sa po podaní albumínu vyskytujú zriedka a považujú sa za neimunogénne [7].

Možné nežiaduce účinky podávania albumínu u novorodencov sú uvedené v tabuľke 2 [27]. Roztoky albumínu

obsahujú významné množstvo sodíka. U normovolemických novorodencov môže ich podanie viesť k retencii tekutín, poruche vylučovania soli a vody a event. aj renálneho poškodenia. V prípadoch spojených so zvýšenou kapilárnou permeabilitou (napr. pri prematurite, RDS, sepse alebo v pooperačnom období) exogénny albumín uniká z intravaskulárneho do extravaskulárneho priestoru, zvyšuje onkotický tlak interstícia a môže preto viesť k progresii edémov. Intravaskulárne podanie albumínu môže zvýšiť mikrovaskulárny tlak a plochu kapilárneho povrchu a následne zvýšiť transkapilárny únik albumínu. U nedonosených novorodencov s RDS bola po parenterálnom podaní albumínu zaznamenaná porucha výmeny plynov, pľúcny edém a porucha oxygenácie [16]. Ak je albumínom liečený novorodenec bez skutočnej hypovolémie, zvýšenie cirkulujúceho objemu môže predĺžiť perzistovanie arteriálneho ductu alebo zvýrazniť prejavy perzistujúceho arteriálneho ductu. Rýchle podanie bolusu tekutín sa spája u nedonosených novorodencov s rizikom vzniku RDS, intraventrikulárneho krvácania a smrti. K dispozícii je jediná štúdia zisťujúca dlhodobý vplyv podania koloidných roztokov prematúrnym novorodencom. Autori v nej pozorovali zvýšené riziko porúch psychomotorického vývoja vo veku 2 rokov [8].

ZÁVER

Hypoalbuminémia sa často vyskytuje u kriticky chorých novorodencov a preukázateľne súvisí so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Doposiaľ ale chýbajú dôkazy o tom, či terapeutická substitúcia albumínu u novorodencov významne redukuje ich morbiditu a mortalitu a zlepšuje ich dlhodobý vývoj.

V prípade objemovej resuscitácie je rovnako účinné podanie kryštaloidov, ktoré sa nespája s rizikami podania albumínu. V súčasnosti sú preto prípravkom voľby kryštaloidné roztoky. Liečba albumínom sa neodporúča v liečbe hyperbilirubinémie novorodencov. Neodporúča sa ani rutinné podávanie albumínu u nedonosených novorodencov s hypoalbuminémiou.

Intravenózna liečba albumínom môže byť zvažovaná u novorodencov s pretrvávajúcimi vysokými stratami albumínu napríklad pri závažnom chylothoraxe, vysoko produktívnych stómiach alebo závažnom kongenitálnom nefrotickom syndróme. Pri indikovaní liečby albumínom je dôležité vylúčiť u pacienta hypervolémiu.

Tab. 2. Možné nežiaduce účinky podávania albumínu u novorodencov

Objemové preťaženie	Neurologické poškodenie	Renálne poškodenie
• pľúcny edém • porucha výmeny plynov • porucha oxygenácie • bronchopulmonálna dysplázia • hemodynamicky významný arteriálny ductus • myokardiálna dysfunkcia (najmä u novorodencov po perinatálnej asfyxii)	• mozgový edém • intraventrikulárne krvácanie (po rýchlom podaní bolusu albumínu) • poruchy psychomotorického vývoja	• retencia tekutín • porucha vylučovania soli a minerálov • záťaž soľou

LITERATURA

1. Bunt JE, Rietveld T, Schierbeek H, Wattimena JL, Zimmermann LJ, van Goudoever JB. Albumin synthesis in preterm infants on the first day of life studied with [1-13C]leucine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292(4): G1157–G1161. doi: 10.1152/ajpgi.00300.2006
2. Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, et al. Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 721–728.
3. Caraceni P, Tufoni M, Bonavita ME. Clinical use of albumin. *Blood Transfus* 2013; 11(Suppl 4): s18–25.
4. Chen CB, Hammo B, Barry J, Radhakrishnan K. Overview of albumin physiology and its role in pediatric diseases. *Current Gastroenterology Reports* 2021; 23: 11. Dostupné na: <https://doi.org/10.1007/s11894-021-00813-6>.
5. Church JT, Antunez AG, Dean A, et al. Evidence-based management of chylothorax in infants. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 907–912.
6. Dash N, Kumar P, Sundaram V, Attri SV. Pre exchange albumin administration in neonates with hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2015; 52: 763–767.
7. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives: chapter 5, Human albumin -revised. *Transfus Med Hemother* 2016; 43: 223–232.
8. Greenough A, Cheeseman P, Kavvadia V, Dimitriou G, Morton M. Colloid infusion in the perinatal period and abnormal neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 319–323.
9. Greenough A, Emery E, Hird MF, Gamsu HR. Randomised controlled trial of albumin infusion in ill preterm infants. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 157–159.
10. Han JJ, Yim HE, Lee JH, et al. Albumin versus normal saline for dehydrated term infants with metabolic acidosis due to acute diarrhea. *J Perinatol* 2009; 29: 444–447.
11. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M. Effects of albumin infusion therapy on total and unbound bilirubin values in term infants with intensive phototherapy. *Pediatr Int* 2001; 57 (3): 217–221. Dostupné na: <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.2001.01338.x>.
12. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M, Harada K. Follow-up study of auditory brainstem responses in infants with high unbound bilirubin levels treated with albumin infusion therapy. *Pediatr Int* 2002; 44(5): 488–492. Dostupné na: <https://doi.org/10.1046/j.1442-200X.2002.01612.x>.
13. Ikuta T, Iwatani S, Okutani T, Yoshimoto S. Gestational age-dependent reference ranges for albumin levels in cord serum. *Neonatology* 2022; 119(3): 327–333. <https://doi.org/10.1159/000522502>.
14. Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004208.
15. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R. Randomised trial of fluid restriction in ventilated very low birth-weight infants. *Arch Dis Childh Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F91–F96.
16. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, Grout RW, Bundy DG, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2022; 150(3): e2022058859. doi: 10.1542/peds.2022-058859.
17. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: A new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* 2016; 9: 229–255.
18. Lynch SK, Mullett MD, Graeber JE, Polak MJ. A comparison of albumin-bolus therapy versus normal saline-bolus therapy for hypotension in neonates. *J Perinatol* 2008; 28: 29–33.
19. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdiger M, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation* 2021; 161: 291–326.
20. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1383–1402.
21. Mitra S, Samanta M, Sarkar M, De AK, Chatterjee S. Pre-exchange 5% albumin infusion in low birth weight neonates with intensive phototherapy failure: A randomized controlled trial. *Journal of Tropical Pediatrics* 2011; 57 (3): 217–221. Dostupné na: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmq083>.
22. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000; 85: 599–610.
23. Oca MJ, Nelson M, Donn SM. Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J Perinatol* 2003; 23: 473–476.
24. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD002055.
25. Reading RF, Ellis R, Fleetwood A. Plasma albumin and total protein in preterm babies from birth to eight weeks. *Early Hum Dev* 1990; 22: 81–87.
26. Shahian M., Moslehi MA. Effect of albumin administration prior to exchange transfusion in term neonates with hyperbilirubinemia: A randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2010; 47: 241–244. Dostupné na: <https://doi.org/10.1007/s13312-010-0046-x>.
27. Shalish W, Olivier F, Aly H, Sant'Anna G. Uses and misuses of albumin during resuscitation and in the neonatal intensive care unit. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2017; 22(5): 328–335. Dostupné na: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.009>.
28. Torer B, Hanta D, Yapakci E, et al. Association of serum albumin level and mortality in premature infants. *J Clin Lab Anal* 2016; 30: 867e72.
29. Vander Elst Z, Laenen A, Deberdt J, Delemarre L, Vermeersch P, Frans G, Naulaers G, Gijzen M, Dreesen E, Spriet I, Allegaert K, Smits A. Human serum albumin: Prediction model and reference values for preterm and term neonates. *Pediatric Research* 2024 Oct 11. doi: 10.1038/s41390-024-03634-1.
30. Watchko JF, Spitzer AR, Clark RH. Prevalence of hypoalbuminemia and elevated bilirubin/albumin ratios in a large cohort of infants in the neonatal intensive care unit. *The Journal of Pediatrics* 2017; 188: 280–286.e4. Dostupné na: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.004>.
31. Yang C, Liu Z, Tian M, et al. Relationship between serum albumin levels and infections in newborn late preterm infants. *Med Sci Monit* 2016; 22: 92–98.
32. Yokota T, Morioka I, Kadera T, et al. Novel treatment strategy for Japanese newborns with high serum unbound bilirubin. *Pediatr Int* 2013; 55: 54–59.

Konflikt záujmov: žiadny.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Lucia Časnochová Lúčanová, PhD.
Neonatologická klinika
Jesseniova LF UK a UNM
Kollárova 2
03659 Martin, SR
e-mail: lucia.casnochlucanova@uniba.sk

Poruchy hemostázy novorozenců v praxi

Maťašová K. ml., Maťašová K., Zibolen M.

Neonatologická klinika, Jesseniova lékařská fakulta UK a Univerzitní nemocnice, Martin

SÚHRN

Krvácení patří mezi časté komplikace zejména předčasně narozených novorozenců a jeho příčinou jsou zvyčajne poruchy hemostázy. Vyšetření počtu trombocytů a základních koagulačních parametrů by preto malo byť súčasťou diferenciálnej diagnostiky krvácania novorodenca. Interpretácia výsledkov však v klinickej praxi býva náročná. Jedným z dôvodov môžu byť nedostatočné vedomosti lekárov týkajúce sa špecifik hemostázy novorodencov, ktoré podmieňujú rozdiely v laboratórnych výsledkoch oproti dospelým. Ak sú hodnoty parametrov patologické, problém predstavuje pátranie po príčine vzhľadom na veľmi širokú a náročnú problematiku porúch koagulácie a obmedzenú dostupnosť detských hematológov. Predložená publikácia ponúka referenčné hodnoty základných parametrov koagulácie u novorodencov, ako aj praktický návod pre neonatológov na orientačnú diferenciálnu diagnostiku porúch hemostázy podľa výsledkov bežne dostupného laboratórneho vyšetrenia.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

hemostáza, trombocyty, koagulácia, novorodenec

SUMMARY

Hemostasis disorders in neonates – a practical approach

Bleeding is a frequent complication especially in premature neonates and it usually arises as a result of a hemostatic disorder. The platelet count and basic parameters of coagulation should always be a part of differential diagnosis of a bleeding neonate. However, the interpretation of the results in clinical practice is difficult. One of the reasons may be the insufficient knowledge of doctors about the specifics of hemostasis of newborns, that result in differences in laboratory results of neonates compared to adults. If the laboratory values are pathological, another problem is searching for an etiology due to very broad and difficult area of coagulation disorders and the limited availability of pediatric hematologists. The publication offers reference values of the basic parameters of coagulation in newborns, as well as practical guide to indicative differential diagnosis of hemostatic disorders in neonates based on the results of commonly available laboratory examinations.

KEYWORDS

hemostasis, platelets, coagulation, neonate

Čes. Slov. Neonat. 2024; 30 (2) 88–99

ÚVOD

Krvácení je pomerne častým problémom na jednotkách intenzívnej a vysokošpecializovanej starostlivosti o novorodencov. Medzinárodná prospektívna multicentrická štúdia z roku 2013 ukázala, že 25 % novorodencov prijatých na NICU (neonatal intensive care unit) malo počas hospitalizácie krvávacú komplikáciu, pričom u 11 % išlo o závažné krvácanie, u 1 % o stredne závažné a u 13 % o nezávažné krvácanie. Rovnaká štúdia preukázala, že krvácanie sa častejšie vyskytovalo u extrémne nezrelých novorodencov [27]. Vysoká incidencia krvácania najmä v skupine predčasně narozených novorodencov súvisí predovšetkým s faktormi, ktoré sú špecifické pre perinatálne a neonatálne obdobie. Tieto faktory zahŕňajú špecifika transplacentárneho prenosu, prítomnosť materských protilátok proti krvným doštičkám a nezrelosť tkanív a systémov

novorodenca, vrátane ciev, gastrointestinálneho traktu a systému hemostázy. Okrem toho sú novorodenci náchylnejší na krvávacé komplikácie pre vyššie riziko sepsy so sekundárnym rozvojom diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC), častejšej potreby mechanickej ventilácie a vysokointenzívnej starostlivosti po narodení.

Komplexný systém ochrany proti krvácaniu predstavuje hemostáza, ktorej spúšťačom je uvoľnenie tkanivového faktora pri poškodení endotelu. Systém primárnej hemostázy má za úlohu vytvoriť primárnu hemostatickú zátku tvorenú trombocyty a fibrinogénom, ktorá zastaví krvácanie. V procese sekundárnej hemostázy dochádza k premene rozpustného fibrinogénu na nerozpustný fibrín. Hemostatický systém za normálnych okolností zabraňuje nadmernej tvorbe fibrínu prostredníctvom inhibičnej funkcie antitrombínu a proteínu C. Ďalším protektívnym mechanizmom

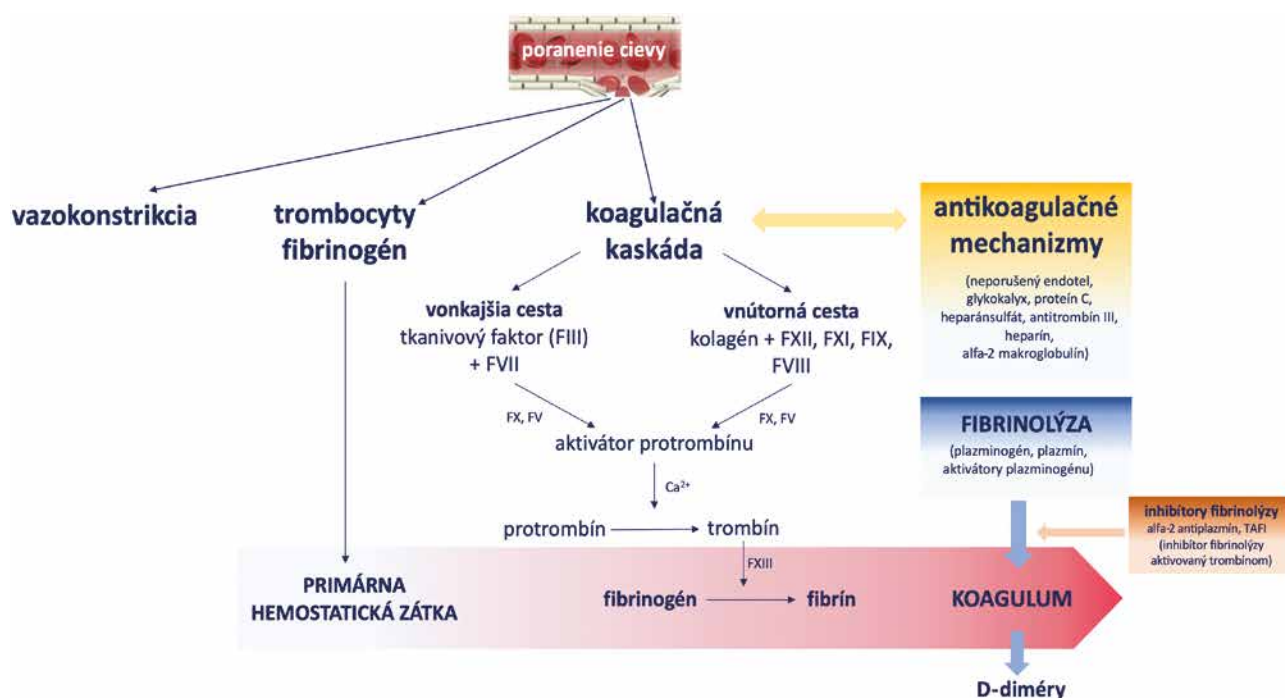


Schéma 1. Znárodnenie procesu hemostázy (voľne podľa Javorka et al. 2021)

je aj fibrinolýza. Po zastavení krvácania dochádza k postupnému štiepeniu fibrínu na produkty degradácie fibrínu. Systém hemostázy je dobre vyvážený a zabráňuje nadmernému krvácaniu aj tromboembolickým príhodám [15, 17]. U novorodencov sa však vyznačuje špecifikami, s ktorými súvisia odchýlky fyziologických hodnôt určitých parametrov hemokoagulácie oproti dospelým. Nepoznanie týchto rozdielov by mohlo viesť k nesprávnej interpretácii výsledkov ako aj manažmentu pacienta [6, 21]. Schematické znázornenie procesu hemostázy je uvedené na schéme 1.

ŠPECIFIKÁ HEMOSTÁZY U NOVORODENCOV A INTERPRETÁCIA ZÁKLADNÝCH LABORÁTORNÝCH VÝSLEDKOV

Novorodenci sa vyznačujú fyziologickou zmenou počtu a funkcie trombocytov a taktiež rozdielmi koagulácie oproti dospelým. Poznanie základnej patofyziológie je nevyhnutné na diagnostiku a liečbu krvácania u novorodencov.

Počet a funkcia trombocytov

Fetálne trombocyty vznikajú z megakaryocytov lokalizovaných v pečeni [21]. Literárne dáta ukazujú, že počet trombocytov plodu sa v priebehu tehotenstva každý týždeň zvyšuje približne o $\sim 2 \times 10^9/l$. Za priemerný počet trombocytov u novorodencov je považovaná hodnota $\geq 200 \times 10^9/l$, pričom v skupine novorodencov narodených pred 32. gestačným týždňom

je na úrovni 5. percentilu hodnota $104 \times 10^9/l$ a u hranične zreých a donosených novorodencov hodnota $123 \times 10^9/l$. Za abnormálne nízky počet trombocytov u extrémne nezreých novorodencov je považovaná hodnota $< 100 \times 10^9/l$ [6].

Hoci je počet trombocytov u novorodencov porovnateľný s počtom trombocytov dospelých, ich funkcia je odlišná. In vitro štúdie preukázali, že krvné doštičky donosených novorodencov sa aktivujú a agregujú menej v porovnaní s dospelými trombocytmi. Iné práce ukazujú, že hyporeaktivita trombocytov je oproti donoseným novorodencom výraznejšia u novorodencov narodených predčasne [13].

Patomechanizmov, ktoré sa podieľajú na nižšej odpovedi krvných doštičiek novorodencov na vplyv agonistov, je viac. Znížená odpoveď na adrenalín súvisí s nižším zastúpením alfa-2 adrenergných receptorov na povrchu trombocytov [21]. Nízka odpoveď trombocytov na trombín je podmienená nižšou expresiou trombínových receptorov PAR-1 a PAR-2 na povrchu krvných doštičiek. Nedostatočná odpoveď na tromboxan vyplýva z nižšej signalizácie od receptora. Rovnako je ovplyvnená aj odpoveď trombocytov na kolagén v dôsledku nižšej exprese receptorov a narušením signálnej dráhy. Na druhej strane sú trombocyty novorodencov viac náchylné na pôsobenie inhibítorov ako prostaglandín E1 [9, 17, 23].

Za normálnych okolností dochádza po aktivácii trombocytov ku konformačnej zmene na povrchu receptora GPIIb / IIIa, čo zvyšuje jeho afinitu k fibrinogénu [6]. Okrem toho majú trombocyty exkrečnú funkciu. Pozostávajú z veľkého množstva intracelulárnych štruktúr,

medzi ktoré patria rôzne druhy granúl a lyzozómy. Alfa granuly obsahujú predovšetkým polypeptidy ako fibrinogén, von Willebrandov faktor, rastové faktory a inhibítory proteáz, ktoré sa podieľajú na tvorbe trombínu v mieste poranenia cievnej steny. Delta granuly (denzné) obsahujú malé molekuly, najmä adenosíntrifosfát (ADP), adenosíntrifosfát (ATP), sérotonín a kalcium, ktoré privádzajú doštičky do miesta poranenia. Po aktivácii trombocytov nastáva uvoľnenie obsahu granúl (degranulácia). Uvoľnené látky autokrinným a parakrinným spôsobom ovplyvňujú bunkovú signalizáciu. Molekulárne mechanizmy uľahčujúce degranuláciu trombocytov zahŕňajú SNARE proteíny, ktoré sprostredkovávajú spojenie vezikúl s plazmatickou membránou trombocytu. Toto spojenie je nevyhnutné na exocytózu. Donosení aj predčasne narodení novorodenci sa vyznačujú nižším uvoľňovaním obsahu granúl, čo prispieva k nižšej funkcii trombocytov. Tento fakt čiastočne súvisí s nižším počtom delta granúl u novorodencov, hoci množstvo alfa granúl je u nich oproti dospelaj populácii 10-násobne vyššie. Nedávna štúdia ukázala, že napriek vysokému počtu alfa granúl je ich degranulácia znížená kvôli menšiemu zastúpeniu SNARE proteínov, ktoré sú v procese exocytózy kľúčové [4, 6].

Napriek menšiemu počtu a nižšej funkcii krvných doštičiek, ktorá by mala narušovať primárnu hemostázu a predlžovať krvácanie, je čas krvácania u zdravých donosených novorodencov v porovnaní s časom krvácania dospelých kratší. Rovnako kratší je aj uzatvárací čas (čas potrebný na úplné uzavretie otvoru v membráne povlečenej kolagénom a adrenalinom, alebo kolagénom a ADP v in vitro podmienkach v analyzátore PFA-100, ktorý slúži na simuláciu adhézie a agregácie trombocytov) [6]. Tieto paradoxné zistenia sa vysvetľujú prítomnosťou viacerých faktorov v krvi zdravých novorodencov, ktoré zvyšujú vzájomnú interakciu medzi krvnými doštičkami a cievnu stenou. Uvedené faktory zahŕňajú vyššie koncentrácie voľného cirkulujúceho von Willebrandovho faktora spolu so zvýšenou schopnosťou adhézie trombocytov v dôsledku prevahy ultradlhých polymérov, vyšší hematokrit a väčší stredný objem erytrocytov. Hematokrit predstavuje významný faktor z hľadiska hemostázy. Bolo preukázané, že hodnota hematokritu u predčasne narodených novorodencov pod 0,28 býva spojená s dlhším časom krvácania, ktorý sa upraví po podaní transfúzie erytrocytov [6].

Kompenzačné mechanizmy sú menej vyvinuté u predčasne narodených novorodencov, ktorí sa vyznačujú aj menej reaktívnymi trombocytmi v porovnaní s novorodencami narodenými v termíne. Štúdie ukázali, že čas krvácania u predčasne narodených novorodencov je na prvý deň života dlhší oproti donoseným novorodencom. Najdlhší čas krvácania majú novorodenci narodení pred 33. gestačným týždňom. Hodnoty uzatváracieho času (stanoveného pomocou analyzátora PFA-100) vyšetreného z pupočníkovej krvi alebo z krvi odobratej v prvý deň života novoroden-

com s normálnym počtom trombocytov sú tiež nepriamo úmerné gestačnému veku [25]. Napriek tomu hodnoty uzatváracieho času u novorodencov narodených predčasne nie sú príliš odlišné od hodnôt dospelých, z čoho vyplýva, že proces primárnej hemostázy nemusí byť závažne narušený [6].

Ukázalo sa, že v prvých dňoch života dochádza k významnému zlepšovaniu funkcie trombocytov, ktorá dosahuje normálne hodnoty na 10. – 14. deň, a to bez ohľadu na gestačný vek. Iná práca potvrdila, že čas krvácania je na 10. deň života kratší v porovnaní s časom krvácania v prvý deň. Rovnako bolo preukázané, že rozdiely vo funkcii trombocytov u donosených a predčasne narodených novorodencov bezprostredne po narodení sa v priebehu prvých dní vytratia. Pri porovnávaní dĺžky času krvácania medzi 10. a 30. dňom nebol zistený významný rozdiel [6].

Vzhľadom na kľúčové postavenie trombocytov v procese primárnej hemostázy je vyšetrenie ich počtu nevyhnutnou súčasťou diagnostiky krvácajúceho novorodenca. Nález trombocytopenie je dôležitým zistením v rámci diferenciálnej diagnostiky krvácania. Na druhej strane považovanie trombocytopenie za rizikový faktor krvácania u novorodencov bez krvácajúcich prejavov je kontroverzné. Štúdie nepreukázali koreláciu medzi počtom trombocytov a závažnosťou krvácania, čo naznačuje, že trombocyty nepatria medzi hlavné determinanty rizika krvácania u novorodencov [7]. Iní autori uvádzajú, že väčší prínos pri predikcii rizika krvácania u novorodencov má vyšetrenie funkcie trombocytov [28].

Systém koagulácie u novorodencov

Medzi systémom koagulácie u novorodencov a dospelých existujú podstatné rozdiely. Hemokoagulácia zahŕňa súbor reakcií, ktoré vedú k premene rozpustného fibrinogénu na nerozpustný fibrín. V klasickom modeli koagulačnej kaskády dochádza k vzájomnej interakcii faktorov zrážania krvi, ktoré podstupujú sériu enzymatických reakcií prostredníctvom vonkajšej a vnútornej cesty zrážania. Výsledkom obidvoch ciest je vytvorenie trombínu, ktorý premieňa fibrinogén na fibrín [15].

Koagulačné faktory kvôli svojej veľkosti neprechádzajú placentou a sú vytvárané plodom od 11. gestačného týždňa. Koncentrácia koagulačných faktorov sa v priebehu tehotenstva a po narodení zvyšuje. Vzhľadom na to je ich koncentrácia u predčasne narodených novorodencov v porovnaní s donosenými nižšia. Rovnako sú faktory zrážania krvi menej zastúpené u donosených novorodencov oproti starším deťom a dospelým. Donosení novorodenci majú približne o polovicu menej koagulačných faktorov (predovšetkým vitamín K-dependentných) ako dospelí. Toto množstvo sa postupne zvyšuje a normálne hodnoty sú dosiahnuté v 6 mesiacoch života [1]. Zastúpenie koagulačných faktorov závislých od vitamínu K je u extrémne nezrelých

Tab. 1. Referenčné hodnoty základných koagulačných parametrov u novorodencov (podľa Davenport et Sola Visner 2021)

Gestačný vek	PT (s)	PTT (s)	Fibrinogén (g/l)
< 27	14,4 – 36,7	40,5 – 158,5	0,7 – 4,8
28 – 34	13,9 – 20,6	30 – 57	0,87 – 4,7
30 – 36	10,6 – 16,2	27,5 – 79,4	1,5 – 3,73
> 37	10,1 – 15,9	31,3 – 54,5	1,67 – 3,99

novorodencov ešte nižšie a predstavuje približne 30 % normálnej koncentrácie [6]. Nízka tvorba koagulačných faktorov súvisí aj s nezrelosťou pečene plodu, ktorá má nižšiu schopnosť gama karboxylácie. Táto reakcia je potrebná na tvorbu koagulačných faktorov závislých od vitamínu K [21]. Na rozdiel od vitamín K-dependentných faktorov novorodenci majú normálne koncentrácie faktora V, VIII, XIII a fibrinogénu, a aj zvýšené množstvo von Willebrandovho faktora [6].

Hoci je množstvo fibrinogénu u novorodencov v porovnaní s dospelými rovnaké, ide o nezrelú formu, ktorá má odlišný obsah fosforu a kyseliny sialovej. Tento štrukturálny rozdiel fibrinogénu podmieňuje vlastnosti trombov. Zrazeniny z dospelého fibrinogénu sa vyznačujú vysokou hustotou vlákien, ktoré sa vetvia a vytvárajú trojrozmernú štruktúru. Tromby z neonatálneho fibrinogénu majú menšiu hustotu, sú pórovité a dominujú v nich zarovnané vlákna, ktoré vytvárajú listovitý dvojrozmerný obraz. Tieto tromby sú preto menej stabilné a sú viac náchylné na fibrinolýzu [22].

Poznanie uvedených vývinových rozdielov je nevyhnutné na správnu interpretáciu laboratórnych výsledkov.

Medzi najčastejšie používané testy na vyšetrenie koagulácie patrí stanovenie protrombínového času (t. j. tromboplastínový čas, Quickov test, PT) a parciálneho tromboplastínového času (PTT). O aktivite faktorov vonkajšej cesty informuje vyšetrenie PT a o aktivite faktorov vnútornej a spoločnej cesty vyšetrenie PTT [15]. Obidva testy boli špeciálne vyvinuté na vyšetrenie deficitu koagulačných faktorov, a preto sú fyziologicky predĺžené u predčasne narodených aj donosených novorodencov v porovnaní s dospelými, čo odráža nižšie úrovne aktivity väčšiny koagulačných faktorov v týchto populáciách [6]. V klinickej praxi sa však na hodnotenie vnútornej a spoločnej cesty zrážania krvi zvyčajne používa aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT), ktorý je stanovený pridaním aktivátora v laboratórnych podmienkach, čo urýchli proces koagulácie. Hodnota APTT je v porovnaní s PTT nižšia, avšak existuje medzi nimi korelácia. Podobne je to aj s vyšetrením protrombínového času, ktorý môže byť vyjadrený hodnotou INR (international normalised ratio). Táto hodnota je daná pomerom PT pacienta ku hodnote PT normálnej krvnej plazmy. Pri interpretácii výsledkov platí, že v prípade predĺženia INR je predĺžený PT a v prípade predĺženia APTT je predĺžený aj PTT.

Prvé referenčné hodnoty PT, PTT a koncentrácie fibrinogénu boli publikované na podklade štúdií v rokoch 1987 – 1988. Tieto práce ukázali významné rozdiely medzi 1., 5., 30., 90. a 180. dňom života. V následnej štúdii zameranej na stanovenie koncentrácie 33 zložiek hemostatického systému u detí medzi 1. a 16. rokom boli preukázané dôležité fyziologické rozdiely medzi hemostatickým systémom detí a dospelých. Ďalšie práce priniesli stanovenie referenčných hodnôt aj v skupine predčasne narodených novorodencov, ktoré sú v porovnaní s donosenými novorodencami vyššie. Prehľad referenčných hodnôt PT, PTT a koncentrácie fibrinogénu je uvedený v tabuľke 1. Konkrétne hodnoty však môžu byť ovplyvnené použitím rôznych činidiel a prístrojov. Z toho dôvodu by malo mať každé laboratórium vytvorené svoje referenčné hodnoty pre daný vek vrátane INR a APTT, ktoré by zohľadňovali technické odchýlky, aby bola interpretácia výsledkov čo najpresnejšia [6].

Dlhší protrombínový a parciálny tromboplastínový čas najmä u extrémne nezrelých novorodencov viedli k pomerne častému podávaniu čerstvej mrazenej plazmy aj novorodencom bez krvácajúcich prejavov v rámci prevencie krvácajúcich komplikácií, najmä intraventrikulárneho krvácania. Paradoxne bolo ale preukázané, že napriek dlhšiemu PT a PTT majú novorodenci adekvátnu a rýchlejšiu tvorbu trombínu v porovnaní s dospelými. Podobné výsledky priniesla aj práca porovnávajúca rýchlosť tvorby trombínu u predčasne narodených novorodencov v porovnaní s donosenými. V skupine novorodencov narodených predčasne bola tvorba trombínu rýchlejšia [6].

Diskrepancia medzi dlhším protrombínovým a parciálnym tromboplastínovým časom a rýchlejšou tvorbou trombínu nie je úplne objasnená. Predpokladá sa, že rýchlejšia tvorba trombínu napriek predĺženým hodnotám PT a PTT súvisí so súčasne existujúcimi vývinovými rozdielmi antikoagulačných mechanizmov, ktoré sú u všetkých novorodencov znížené. Novorodenci sa vyznačujú menším zastúpením antitrombínu, heparínového kofaktora II, a proteínov C a S, ktoré v čase pôrodu dosahujú hodnoty približne 50 % z koncentrácií dospelých [1, 21]. Ich množstvo sa postupne zvyšuje a normálne koncentrácie antitrombínu a heparínového kofaktora II sú dosiahnuté približne vo veku 3 mesiacov. Naopak koncentrácia alfa-2 makroglobulínu, ktorý funguje tiež ako antikoagulačný faktor, je u novorodencov

vyššia ako u dospelých a toto množstvo v priebehu prvých 6 mesiacov naďalej stúpa. Nižšie zastúpenie anti-koagulačných faktorov prispieva k udržaniu rovnováhy v hemostáze novorodenca [6, 17, 21].

Na udržaní rovnováhy sa podieľajú aj určité špecifická fibrinolytického systému, ktorého úlohou je po zastavení krvácania rozložiť fibrínovú zátku na produkty degradácie fibrínu. Systém fibrinolýzy sa skladá z plazminogénu (nachádzajúceho sa v plazme), z plazmínu (aktívna zložka) a z aktivátorov plazminogénu. Fibrinolýzu regulujú inhibítory plazmínu (napr. alfa-2 antiplazmín, ktorý sa viaže s plazmínom a inaktívuje ho) [15]. U novorodencov je premena plazminogénu na plazmín zložitejšia, ale na druhej strane je koncentrácia inhibítora plazmínu (alfa-2 antiplazmínu) o 25 – 50 % nižšia oproti dospelým [6].

Špecifikom je aj fyziologicky vyššia koncentrácia D-dimérov v novorodeneckom období, ktorá je reakciou na aktiváciu koagulačnej kaskády počas pôrodu [17]. Na vyššej koncentrácii D-dimérov sa pravdepodobne podieľajú aj cirkulačné zmeny vrátane uzatvárania fetálnych spojok (ductus arteriosus a ductus venosus) a znížený klírens D-dimérov obličkami. Literatúra však donedávna nedisponovala referenčnými hodnotami D-dimérov u novorodencov. Veľký prínos pre prax predstavujú výsledky štúdie uverejnenej v roku 2022, ktorej autori na základe vyšetrenia 134 zdravých donosených novorodencov stanovili koncentrácie D-dimérov u zdravých novorodencov v priebehu prvých 28 dní. Bolo preukázané, že najvyššiu koncentráciu D-dimérov majú novorodenci po narodení. Toto množstvo postupne klesá, pričom na 28. deň života sú hodnoty ešte stále vyššie v porovnaní s dospelými (graf 1). Prie-

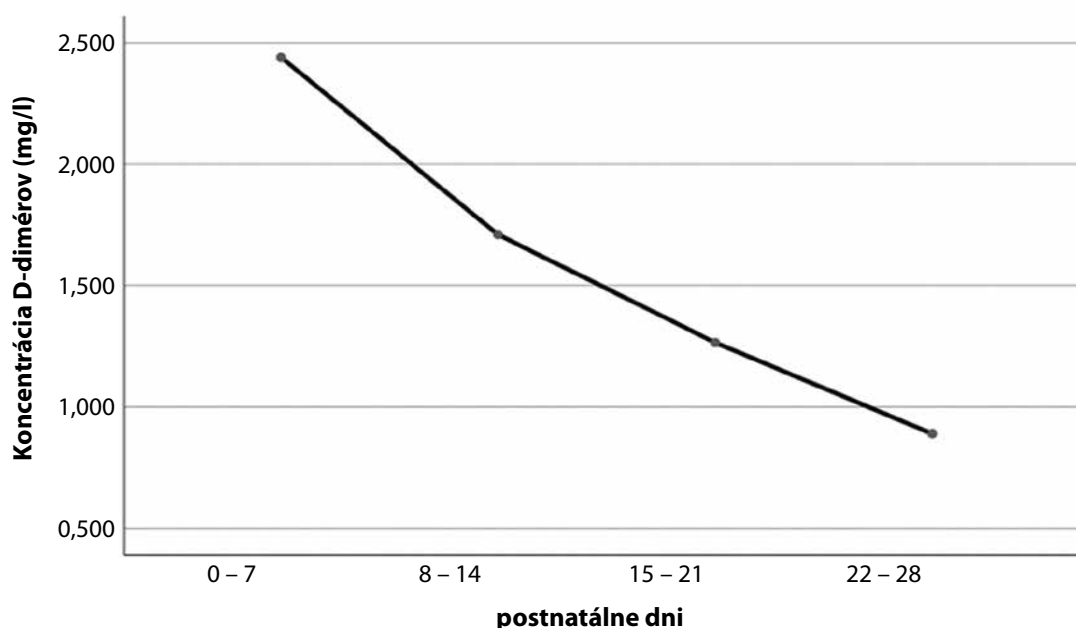
Tab. 2. Priemerné koncentrácie D-dimérov u novorodencov (podľa Khalilou et al. 2022)

Postnatálny vek (dni)	D-diméry (mg/l)
0 – 7	2,44
8 – 14	1,71
15 – 21	1,26
22 – 28	0,88

merné hodnoty koncentrácie D-dimérov u zdravých novorodencov sú uvedené v tabuľke 2 [18].

Z uvedených dôvodov by predĺženie PT a PTT do určitej miery nemalo byť považované za patologické, ktoré predisponuje novorodenca ku krvávacím komplikáciám, pretože dané testy neodrážajú komplexne všetky vývinové špecifiká dobre vyváženého hemostatického systému u novorodenca. Pri zohľadnení všetkých faktorov je novorodenec skôr predisponovaný k trombóze, s kratšími časmi krvácania a rýchlejšou iniciáciou koagulácie v porovnaní s dospelými (schéma 2) [6].

V súčasnosti sa do popredia diagnostiky krvávacích porúch u dospelých dostávajú viskoelastické testy tromboelastografia (TEG) a rotačná tromboelastometria (ROTEM), ktoré poskytujú komplexnú informáciu o hemostatickom procese v reálnom čase. Prostredníctvom týchto testov je možné rýchlo zhodnotiť funkciu trombocytov, proces tvorby zrazeniny, kvalitu zrazeniny a jej následný rozklad v procese fibrinolýzy. Dostupnosť rôznych činidiel a simultánne vyšetrovanie vzoriek umožňuje presnejšie a špecifickejšie vyhodnotenie hemostatickej kaskády, vďaka čomu je možné rýchlo



Graf 1. Dynamika koncentrácie D-dimérov u novorodencov počas prvých 28 dní (podľa Khalilou et al. 2022)

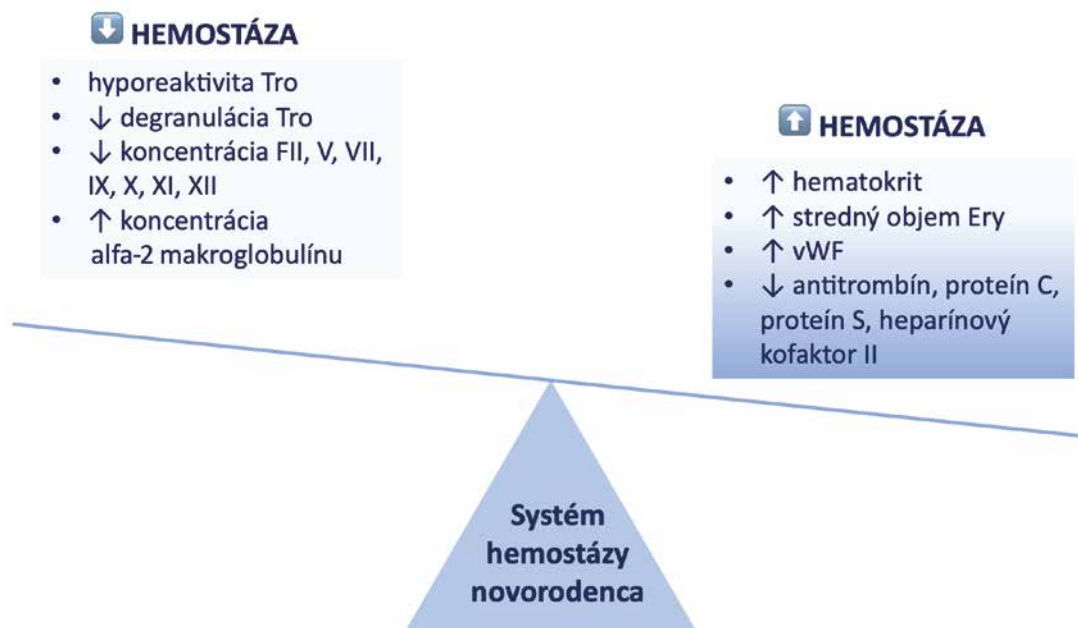


Schéma 2. Znáozornenie hemostatického systému novorodenca (podľa Davenport et Sola Visner 2021)

vybrať cielenú transfúziu liečbu. Očakáva sa veľký prínos týchto vyšetrovacích metód v neonatológii, najmä pri manažmente pooperačného krvácania, koagulopatiách pri sepe alebo iných krvácajúcich poruchách. Vzhľadom na špecifiká hemostázy u novorodencov v súčasnosti nie sú dostupné referenčné hodnoty uvedených testov, čo znemožňuje správnu interpretáciu výsledkov a ďalší manažment. Na ich vytvorenie sú potrebné ďalšie štúdie [3, 6].

ZÁKLADNÝ DIFERENCIÁLNO-DIAGNOSTICKÝ POSTUP U NOVORODENCA S TROMBOCYTOPÉNIOU

Trombocyty majú v procese hemostázy dôležité postavenie. Vyšetrenie počtu trombocytov u novorodenca s aktívnym krvácaním by malo patriť k prvým diagnostickým krokom. V prípade potvrdenia trombocytopénie je potrebné pátrať po jej príčine. Z hľadiska času vzniku je možné trombocytopéniu rozdeliť na včasnú (vzniká v priebehu prvých 72 hodín) a neskorú, ktorá nastupuje po 72. hodine života [16].

Trombocytopénia zistená v priebehu prvých troch dní by mala v prvom rade vzbudiť podozrenie na fetálnu / neonatálnu aloimúnnu trombocytopéniu (FNAIT), ktorá je spôsobená transplacentárnym prenosom materských protilátok proti antigénom na povrchu fetálnych trombocytov (human platelet alloantigens, HPA), ktoré pochádzajú od otca [6, 17]. Najčastejšie ide o protilátky proti HPA-1a. Často sa toto ochorenie zamieňa za autoimunitnú trombocytopéniu pri imúnnej trom-

bocytopenickej purpury (ITP) alebo systémovom lupus erythematosus u matky, kedy sú postihnuté aj matkine trombocyty. Hoci ide o pomerne zriedkavú poruchu, FNAIT predstavuje najčastejšiu príčinu včasnej trombocytopénie novorodenca, ktorá môže viesť k závažnej trombocytopénii so život ohrožujúcimi komplikáciami vrátane intraventrikulárneho krvácania (IVH) [11].

Z hľadiska patofyziológie je FNAIT podobná hemolytickej chorobe novorodenca pri Rh inkompatibilite. Rozdielom je, že pri Rh inkompatibilite sa RhD antigén vyskytuje len na povrchu erytrocytov, zatiaľ čo HPA-1a sa vyskytuje aj na membránach endotelových buniek a syncytiotrofoblastu. Okrem toho Rh inkompatibilita predstavuje problém najmä pri nasledujúcich tehotenstvách, pričom viac ako polovica závažných prípadov FNAIT sa objavuje už v prvej gravidite [29]. Pre vysoké riziko závažných prenatálnych aj postnatálnych komplikácií, ktoré môžu viesť až k úmrtiu plodu alebo novorodenca, sa už desaťročia diskutuje o prenatálnom skríningu, ktorý doposiaľ nie je dostupný [11, 26]. Z toho dôvodu môže byť FNAIT prehliadnutá v prípadoch asymptomatickej trombocytopénie novorodenca, ktorému nebola odobratá krv na laboratórne vyšetrenie.

Na potvrdenie diagnózy je potrebné vyšetrenie protilátok proti HPA na povrchu trombocytov dieťaťa. Ak sú pozitívne a matka nemá trombocytopéniu, obaja rodičia by mali podstúpiť genotypizáciu HPA. Inkompatibilita HPA medzi rodičmi a prítomnosť matkiných protilátok potvrdzujú diagnózu. Toto potvrdenie je nevyhnutné pre správny manažment nasledujúcej gravidity. V prípadoch potvrdennej FNAIT v prvej gravidite je počas nasledujúceho tehotenstva indikované podávanie intravenózných imunoglobulínov matke

v týždňových intervaloch, ktoré môžu byť doplnené aj podávaním steroidov. Podľa medzinárodných odporúčaní by táto liečba mala začať medzi 12. – 16. týždňom u matiek, ktorých predchádzajúce dieťa malo potvrdenú FNAIT komplikovanú IVH. V prípadoch potvrdenia FNAIT u dieťaťa z predchádzajúceho tehotenstva, u ktorého nedošlo k rozvoju IVH, by intravenózne podávanie imunoglobulínov malo začať medzi 20. – 22. gestačným týždňom. Niektoré štúdie naznačujú, že profylaktické podávanie monoklonálnych alebo polyklonálnych HPA-1a špecifických protilátok tehotným ženám by mohlo byť efektívne v prevencii anti-HPA-1a aloimunizácií u žien s rizikom vzniku FNAIT, ale v súčasnosti chýba dostatok dát a táto téma je stále predmetom výskumov [11, 26].

Manažment novorodenca s potvrdenou FNAIT bez prenatálnej liečby zahŕňa transfúziu liečbu a podávanie intravenózných imunoglobulínov (IVIG) v dávke 1 g/kg/deň počas 1 – 3 dní. Podľa závažnosti stavu môže byť pridaná aj systémová kortikoterapia. V prípade intrakraniálneho alebo gastrointestinálneho krvácania je indikované podanie transfúzie HPA kompatibilných trombocytov s cieľom dosiahnuť počet $100 \times 10^9/l$ trombocytov iniciálne a následne udržať počet trombocytov nad $50 \times 10^9/l$ počas prvého týždňa. Ak trombocytopenia nie je sprevádzaná závažným krvácaním, transfúzia trombocytov by mala byť podaná až pri poklese počtu trombocytov pod $30 \times 10^9/l$ [11].

Okrem FNAIT môže včasná trombocytopenia súvisieť aj s chronickou hypoxiou pri preeklampsii, ktorá má inhibičný účinok na megakaryopoézu a tvorbu krvných doštičiek. Taktiež môže vzniknúť sekundárne v súvislosti s perinatálnou asfyxiou, ochorením pečene a vrodenými vírusovými aj bakteriálnymi infekciami (cytomegalovírus, toxoplazmóza, Escherichia coli, streptokoky skupiny B, Haemophilus influenzae), ktoré môžu viesť k rozvoju diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC). Včasná trombocytopenia môže byť taktiež súčasťou klinického obrazu genetických porúch ako trizómia 13, 18 a 21. Neskorší nástup trombocytopenie (po 72 hodinách) býva najčastejšie spojený s neskorými infekciami vrátane nekrotizujúcej enterokolitídy. V niektorých prípadoch dochádza k prelínaniu včasného a neskorého nástupu trombocytopenie, napríklad pri niektorých z metabolických ochorení (propiónová a metylmalónová acidémia) a pri Kasabach-Merrittovej syndróme [16]. V tomto prípade ide o konzumpčnú koagulopatiu pri rýchlo rastúcom vaskulárnom tumore, ktorý je najčastejšie lokalizovaný na končatinách, trupe a krku. V laboratórnych výsledkoch dominuje trombocytopenia, hypofibrinogénia a zvýšená koncentrácia D-dimérov v dôsledku poškodenia endotelu v tumore. To vedie k nadmernej aktivácii trombocytov a tvorbe trombu so spotrebovaním faktorov zrážania krvi. Súčasne prebieha fibrinolýza, pri ktorej vzniká veľké množstvo degračných produktov fibrínu [30].

PRAKTICKÉ ROZDELENIE ZÁKLADNÝCH PORÚCH KOAGULÁCIE U NOVORODENCOV

Poruchy koagulácie sa delia na vrodené a získané, pričom získané poruchy koagulácie sa u novorodencov vyskytujú častejšie. Zahŕňajú krvácanie z nedostatku vitamínu K (VKDB), koagulopatie následkom pečenevého zlyhania a diseminovanú intravaskulárnu koagulopatiu (DIC). Z praktického hľadiska je možné rozdeliť poruchy koagulácie na základe základných laboratórnych výsledkov (PT, PTT a Tro) do niekoľkých skupín. Ich prehľad je uvedený v tabuľke 3.

Koagulačné poruchy s predĺžením PT a PTT

Častým laboratórnym nálezom býva predĺženie PT a PTT pri VKDB, ktoré bolo v minulosti označované ako hemoragická choroba novorodenca. VKDB je ochorenie typické pre novorodenecký vek, ktoré patrilo medzi najčastejšie príčiny krvácania u novorodenca vrátane krvácania z gastrointestinálneho traktu. Ide o získanú koagulopatiu, ktorej incidencia v súčasnosti vďaka profylaxii vitamínom K klesá, ale vylúčenie tohto ochorenia stále patrí medzi základné kroky v diferenciálnej diagnostike krvácania novorodenca [5]. Protrombínový čas je v prípade VKDB predĺžený v dôsledku nedostatku FVII. Predĺženie PTT je následkom nízkej aktivity FII, IX a X. Okrem predĺženia PT na minimálne 4-násobok normy je súčasťou diagnostických kritérií VKDB aj prítomnosť aspoň jedného z nasledujúcich faktorov: normálny alebo zvýšený počet trombocytov, normálna koncentrácia fibrinogénu s neprítomnými degračnými produktami fibrínu, úprava protrombínového času po aplikácii vitamínu K a zvýšená koncentrácia proteínov indukovaných antagonistami vitamínu K (PIV-KA), ktoré vznikajú pri tvorbe koagulačných faktorov v prípade neprítomnosti vitamínu K [19].

Predĺženie hodnôt PT a PTT môže súvisieť aj s raritnými koagulačnými poruchami ako afibrinogénia a izolovaný deficit faktorov II, V a X [17].

Poruchy hemostázy s predĺžením PT, PTT a s trombocytopéniou

Poruchy hemostázy, pri ktorých dochádza k predĺženiu PT, PTT a k trombocytopénii, môžu súvisieť s pečeneovým zlyhaním alebo so závažnými infekciami, ktoré prebiehajú pod obrazom sepsy a vedú k rozvoju DIC. Tieto poruchy predstavujú častú komplikáciu vzhľadom na pomerne vysokú incidenciu sepsy u novorodencov [6].

Pečeň je zodpovedná za produkciu vitamín K-dependentných koagulačných faktorov, faktora V, fibrinogénu a antikoagulačných faktorov (antitrombínu III, proteínu C a S). Okrem toho je hlavným miestom produkcie trombocytov. Poškodenie funkcie pečene rôznej etiológie vrátane hypoxie, šoku, totálnej parenterálnej výživy, hydropsu a metabolických porúch sa

Tab. 3. Rozdelenie základných koagulopatií u novorodencov podľa výsledkov laboratórneho vyšetrenia (voľne podľa Katsaras et al. 2022, Davenport et Sola Visner 2021)

	↑ PT	↑ PTT	↑ PT + PTT	↑ PT + PTT + ↓ Tro	PT + PTT + Tro v norme
Získané koagulopatie			VKDB	DIC zlyhanie pečene	
Vrodené koagulopatie	deficit FVII	hemofília A hemofília B von Willebrandova choroba deficit FXI	deficit FII deficit FV deficit FX afibrinogenémia		deficit FXIII deficit inhibítora plazmínu

môže následne prejsť sekundárnym krvácaním pri predĺženom PT, PTT a trombocytopénii [17].

DIC predstavuje závažnú hematologickú komplikáciu, ktorej najčastejšou príčinou u novorodencov je sepsa alebo perinatálna asfyxia. Zriedkavejšími príčinami môže byť šok, acidóza, hypotermia, vaskulárne malformácie a metabolické ochorenia, pri ktorých dochádza k narušeniu rovnováhy hemostatického systému novorodenca [17].

Patofyziológia DIC je veľmi komplexná a zložitá. Za normálnych okolností vedie imunitná prozápalová odpoveď najskôr k spoločnej aktivácii koagulačných faktorov, krvných doštičiek a neutrofilov so súčasnou inhibíciou prirodzených antikoagulantov a fibrinolýzy. Hyperkoagulácia je súčasťou fyziologickej reakcie na zápal, ktorej cieľom je vytvorenie „imunotrombotickej“ zrazeniny za účelom lokálneho ohraničenia infekcie [8]. Cytokíny a chemokíny, najmä IL-6 (interleukín 6) a TNF-alfa (tumor necrosis factor alfa), ktoré sú produkované už vo včasnej fáze zápalu, spúšťajú proces koagulácie viacerými mechanizmami. Prozápalové cytokíny stimulujú tvorbu tkanivového faktora monocytmi a makrofágmi, čo vedie k spusteniu vonkajšej cesty zrážania krvi. Zároveň negatívne ovplyvňujú proteín C, ktorý má antikoagulačné vlastnosti a redukuje uvoľnenie TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 a IL-8 blokováním monocytov a makrofágov. Z toho dôvodu sa uvažuje, že proteín C by mohol predstavovať potenciálnu terapiu novorodeneckej sepsy [9].

V procese zápalu dochádza vplyvom cytokínov aj k inhibícii procesu fibrinolýzy, čo prispieva k hyperkoagulačnému stavu. Niektoré zložky hemostázy (najmä trombín, komplex tkanivového faktora s FVIIa a faktor Xa) sa súčasne viažu na PAR-receptory, čím podporujú zápalovú odpoveď [9]. Ide teda o uzavretý kruh, kde zápal podporuje koaguláciu, ktorá následne stimuluje zápalovú odpoveď.

Ďalší patomechanizmus, ktorý prispieva k protrombotickému stavu, je narušenie glykokalyxu endotelu zápalovým procesom, čo ovplyvňuje interakciu medzi endotelom, neutrofilmi a doštičkami a spôsobuje zvýšenú tvorbu trombov. V dôsledku zápalového poškodenia glykokalyxu dochádza aj k vyššej permeabilite kapilár s narušením toku krvi, čo vedie k tkanivovej hypoxii a k orgánovej dysfunkcii [14]. Porušenie funkcie

glykokalyxu endotelu sa taktiež podieľa na inhibícii fibrinolýzy prostredníctvom negatívneho ovplyvnenia tvorby aktivátora plazminogénu a taktiež inhibuje antikoagulačné mechanizmy v dôsledku zníženej produkcie glykozaminoglykanov [9].

Kľúčové postavenie z hľadiska narušenia hemostázy pri sepe majú trombocyty. V dôsledku systémového zápalu dochádza k expresii P-selektínu na povrchu trombocytov, čo uľahčuje ich agregáciu a adhéziu na leukocyty. Okrem toho sa ukázalo, že infekcia, ktorej vyvolávateľmi sú *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli*, spôsobuje zvýšenú expresiu receptorov GPII / IIIa na povrchu aktivovaných trombocytov. To vedie k aktivácii trombocytov ako priamej odpovedi na bakteriálnu inváziu [20]. Spúšťačom ich akumulácie a agregácie je aj samotné poškodenie endotelu zápalovým procesom. Následkom spotrebovania trombocytov pri tvorbe trombov vzniká trombocytopénia [14].

Na udržaní rovnováhy hemostázy počas zápalu sa podieľa antitrombín, ktorý sa viaže na cytokínové receptory zápalových buniek. Väzbou na endotelové bunky, monocyty, neutrofile a lymfocyty zvyšuje uvoľňovanie prostacyklínu, ktorý inhibuje agregáciu trombocytov. Antitrombín taktiež znižuje interakciu medzi endotelovými bunkami a podieľa sa aj na redukcii tvorby cytokínov a chemokínov [9].

V prípade narušenia regulačných mechanizmov dochádza k rozvoju DIC, ktorá je charakterizovaná nekontrolovanou protrombotickou aktivitou, ktorá vedie k spotrebovaniu koagulačných faktorov aj trombocytov. Obranným mechanizmom pri nadmernej prokoagulačnej aktivite je aktivácia fibrinolýzy a antikoagulačných mechanizmov, čo zhoršuje stav mikroembolizácií do tkanív s rozvojom ischemie a orgánového poškodenia. V dôsledku spotrebovania koagulačných faktorov aj trombocytov dochádza k rozvoju hemoragickej diatézy. Typickým laboratórnym nálezom je trombocytopénia, predĺženie PT, PTT, hypofibrinogenémia a zvýšená koncentrácia produktov degradácie fibrínu (D-dimérov) [5, 17].

Diagnostika DIC u novorodencov býva náročná. Laboratórne výsledky sa v čase rýchlo menia v súvislosti so zmenami základného ochorenia, funkcie pečene, kostnej drene a retikuloendotelového systému. Výsledky sú preto variabilné, časovo závislé a vyžadujú

stanovenie referenčných hodnôt individuálne pre každé laboratórium. Japonská spoločnosť pre pôrodnícku, gynekologickú a neonatálnu hematológiu (Japanese Society of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology, JSOGNH) v roku 2020 stanovila diagnostické kritériá pre DIC, ktoré môžu byť pri diagnostike nápomocné (tab. 4). Vzhľadom na problematickú interpretáciu výsledkov D-dimérov, ktoré môžu byť ovplyvnené výberom vyšetrovacej sady, nie sú súčasťou kritérií konkrétne číselné hodnoty D-dimérov, ale násobky normálnych hodnôt, ktoré môžu byť iné v každom laboratóriu [12].

Koagulačné poruchy s izolovaným predĺžením PTT

V prípade krvácania, ktoré je spojené s izolovaným predĺžením PTT, je potrebné myslieť na vrodené koagulačné poruchy hemofíliu a von Willebrandovu chorobu, hoci jej manifestácia je u novorodencov pomerne zriedkavá. Izolované predĺženie PTT sa vyskytuje aj pri deficite FXI, ktorý je zvyčajne diagnostikovaný náhodne. Novorodenci s ťažkým deficitom FXI majú nadmerné krvácanie len po operácii alebo v prípade poranenia [5, 17].

Hemofília A (deficit faktora VIII) a hemofília B (deficit faktora IX) sú najčastejšie geneticky podmienené krvácavé poruchy. Ich dedičnosť je recesívne viazaná na chromozóm X, ale približne v 1/3 prípadov ide o de novo vzniknuté mutácie. Hemofília býva diagnostikovaná v skorom veku, pričom viac ako polovica prípadov je potvrdená už v novorodeneckom období [17]. Najčastejšími dôvodmi na diagnostiku býva pozitívna

rodinná anamnéza, matka prenášačka alebo krvácavá príhoda.

Na rozdiel od starších detí, u ktorých sa hemofília prejavuje krvácaním do kĺbu, u novorodencov sa typicky vyskytuje iatrogénne krvácanie. Najčastejšie ide o krvácanie po vpichoch alebo o nadmernú tvorbu hematômov po odbere krvi alebo po intramuskulárnom podaní vitamínu K. Taktiež sa môže hemofília manifestovať masívnym krvácaním po cirkumcízii alebo intrakraniálnym / extrakraniálnym krvácaním. V prípade kraniálneho krvácania ide zvyčajne o subdurálny hematóm, menej často o rozsiahly kefalhematóm a subgaleálne krvácanie. Diagnóza hemofílie je v prípade kraniálneho krvácania vo väčšine prípadov stanovená na 4. – 5. deň života [6]. Hoci gastrointestinálne krvácanie nepatrí medzi typické manifestácie hemofílie u novorodencov, v roku 2016 bol publikovaný prvý prípad novorodenca s masívnou hematemézou na prvý deň života, u ktorého bola následne diagnostikovaná hemofília, bez pozitívnej rodinnej anamnézy [24].

Podозrenie na hemofíliu podporuje izolované predĺženie PTT, ale na definitívne potvrdenie diagnózy je potrebné vyšetrenie faktora VIII a IX. Normálna koncentrácia faktora VIII je u novorodencov rovnaká ako u dospelých (bez ohľadu na gestačný vek). Stanovenie diagnózy hemofílie A je preto bezproblémové aj v novorodeneckom období. Koncentrácia faktora IX, ktorého tvorba je závislá od vitamínu K, je u novorodencov nižšia a so znižujúcim sa gestačným vekom jeho zastúpenie klesá. Závažná hemofília B môže byť diagnostikovaná aj u novorodencov, ale potvrdenie ľahkých foriem

Tab. 4. Diagnostické kritériá DIC u novorodencov podľa JSOGNH (podľa Go et al. 2020)

		Pôrodná hmotnosť ≥ 1500 g	Pôrodná hmotnosť < 1500 g
Počet trombocytov	≥ 70 × 10 ⁹ /l a 50% pokles v priebehu 24 hodín	1 b	1 b
	≥ 50 × 10 ⁹ /l a	1 b	1 b
	< 70 × 10 ⁹ /l		
	< 50 × 10 ⁹ /l	2 b	2 b
Fibrinogén	≥ 0,5 g/l a < 1 g/l	1 b	–
	< 0,5 g/l	2 b	1 b
PT a INR	≥ 1,6 a < 1,8	1 b	–
	≥ 1,8	2 b	1 b
FDP a D-diméry	< 2,5-násobok hornej hranice normy pre dané laboratórium	–1 b	–1 b
	≥ 2,5-násobok normy pre dané laboratórium a < 10-násobok hornej hranice normy	1 b	1 b
	≥ 10-násobok normy pre dané laboratórium	2 b	2 b
Interpretácia bodového hodnotenia rizika DIC			
≥ 4 body	prítomné symptómy – zjavná DIC		
	neprítomné symptómy – pravdepodobná DIC		
3 body	predpokladaná DIC		
≤ 2 body	nízka pravdepodobnosť DIC		

vyžaduje kontrolné vyšetrenie v 6 mesiacoch veku alebo genetickú analýzu (ak je známy familiárny genetický defekt). Spontánny pôrod novorodenca, u ktorého je podozrenie na hemofíliu, nie je kontraindikovaný, ale v prípade komplikácií je odporúčané vyhnúť sa inštrumentálnemu pôrodu (pôrod forcepsom, vákuum extrakcia) a tehotenstvo ukončiť operačne sekciou [6].

Von Willebrandova choroba (von Willebrand Disease, vWD) postihuje približne 1 % populácie a vyskytuje sa v troch formách. Typ I vzniká v dôsledku kvantitatívneho nedostatku von Willebrandovho faktora a manifestuje sa miernym slizničným krvácaním. Typ II je charakterizovaný kvalitatívnou poruchou von Willebrandovho faktora a býva spojený so závažnejšími krváčovými poruchami. Vzhľadom na fyziologicky vyššie koncentrácie von Willebrandovho faktora u novorodencov nie sú tieto typy vWD v novorodeneckom období typické. U novorodencov sa môže vyskytnúť typ III, ktorý vzniká na podklade úplného chýbania von Willebrandovho faktora. Táto forma vWD sa môže u novorodencov manifestovať podobne ako hemofília A [6].

Koagulačné poruchy s izolovaným predĺžením PT

Izolované predĺženie PT je typické pre vrodený nedostatok faktora VII. Ide o raritnú dedičnú poruchu s množstvom známych kauzálnych mutácií (viac ako 250). V dôsledku deficitu faktora VII dochádza u novorodencov v prvých dňoch k multifokálnemu krvácaniu. Môže ísť o menej závažné krvácanie z ďasien, nosa, tvorbu kožných hematómov až po život ohrozujúce cerebrálne a gastrointestinálne krvácanie [6].

Koagulačné poruchy s normálnymi hodnotami PT, PTT aj počtom trombocytov

Problém predstavuje skupina vrodených porúch koagulácie, ktoré môžu viesť k závažným krváčovým komplikáciám, hoci hodnoty PT, PTT aj počet trombocytov sú vo fyziologickom rozmedzí. Diagnostika týchto porúch si vyžaduje úzku spoluprácu neonatológa s hematológom a dostatočnú klinickú skúsenosť [5].

Predstaviteľom tejto skupiny porúch je deficit faktora XIII, ktorý je zodpovedný za stabilizáciu fibrínu. Typicky sa prejaví nadmerným krvácaním z pupočníka, pričom hodnoty PT a PTT sú vo fyziologickom rozmedzí. Deficit inhibítorov plazmínu (alfa-2 antiplazmín a plazminogén aktivátor inhibítor 1) je tiež extrémne zriedkavý, ale v prípade normálnych hodnôt PT a PTT a závažného krvácania novorodenca by mal byť zvážený [6].

ZÁVER

Krvácanie patrí medzi časté komplikácie najmä predčasne narodených novorodencov a môže viesť až k život ohrozujúcemu stavu. Príčinou nadmerného krvácania novorodenca sú zvyčajne poruchy hemostázy. Predpokladom správnej liečby je rýchla diagnostika, ktorá by

mala v prvom kroku zahŕňať vyšetrenie počtu trombocytov a základných koagulačných parametrov. Na správnu interpretáciu výsledkov je nutné poznanie špecifík systému hemostázy u novorodencov, ktorý je charakterizovaný hyporeaktivitou trombocytov a zníženou koncentráciou viacerých faktorov zrážania krvi, s čím súvisí fyziologické predĺženie PT a PTT. To by mohlo novorodenca na prvý pohľad predisponovať ku krváčovým komplikáciám a v klinickej praxi môže viesť k zbytočnému podaniu transfúzie čerstvej mrazenej plazmy. Nerovnováha vo funkcii trombocytov a zastúpení koagulačných faktorov je však vyvážená vyšším hematokritom, stredným objemom erytrocytov, vyššou koncentráciou von Willebrandovho faktora a nízkou koncentráciou látok s antikoagulačným účinkom. Pri zohľadnení všetkých faktorov je novorodenec skôr predisponovaný k trombóze, s kratšími časmi krvácania a rýchlejšou iniciáciou koagulácie v porovnaní s dospelými.

Vyšetrenie počtu trombocytov a základných koagulačných parametrov môže byť nápomocné v orientačnej diferenciálnej diagnostike porúch hemostázy u novorodenca. V prípade nálezu trombocytopenie je potrebné zopakovať odber krvi do špeciálnej skúmavky na vylúčenie pseudotrombocytopenie, ktorá môže byť podmienená zhľukmi trombocytov pri použití EDTA alebo iného antikoagulačného činidla. V tomto prípade by mohlo dôjsť k nesprávnej interpretácii výsledku a manažmentu pacienta, ktorý má normálny počet trombocytov. Pri hodnotení výsledkov koagulačných parametrov je potrebné vychádzať z referenčných hodnôt daného laboratória, ktoré by mali zohľadňovať technické odchýlky, ako aj vek pacienta (referenčné hodnoty by mali byť stanovené aj v skupine predčasne narodených novorodencov).

Najčastejšia koagulopatia u novorodenca (VKDB) sa v dôsledku chýbania faktorov závislých od vitamínu K spája s predĺžením PT (INR) a PTT (APTT). Tieto časy môžu byť rovnako predĺžené aj pri afibrinogénii a deficite faktorov II, V a X. Predĺženie PT (INR) a PTT (APTT) so súčasnou trombocytopeniou môže súvisieť s pečenným zlyhaním alebo DIC. Izolované predĺženie PT (INR) sa vyskytuje pri deficite FVII a izolované predĺženie PTT (APTT) môže upozorniť na hemofíliu A, B, alebo von Willebrandovu chorobu. Problém predstavujú vrodené poruchy koagulácie, pri ktorých sú koagulačné parametre aj s počtom trombocytov vo fyziologickom rozmedzí a napriek tomu môžu viesť k závažným komplikáciám. Ide o deficit FXIII a deficit inhibítorov plazmínu. Diagnostika týchto porúch si vyžaduje dostatočnú klinickú skúsenosť a úzku spoluprácu neonatológa s hematológom.

Pri podozrení na deficit konkrétneho faktora zrážania krvi je potrebné daný faktor cielene vyšetriť. Potvrdenie diagnózy je predpokladom pre správnu liečbu, ktorá spočíva v substitúcii chýbajúceho faktora. V tomto prípade je už nevyhnutná spolupráca neonatológa s detským hematológom.

Pri náleze izolovanej včasnej trombocytopenie je potrebné vyšetriť protilátky proti trombocytom dieťaťu aj matke za účelom vylúčenia FNAIT. Podľa literárnych údajov je toto ochorenie často poddiagnostikované, hoci predstavuje najčastejšiu príčinu včasnej trombocytopenie

nie u novorodencov. Potvrdenie diagnózy je kľúčové pre správny manažment nasledujúceho tehotenstva s cieľom predísť závažným krvávacím komplikáciám plodu a novorodenca. Prehľad základných iniciálnych krokov diagnostiky novorodenca s krvácaním je uvedený na schéme 3.

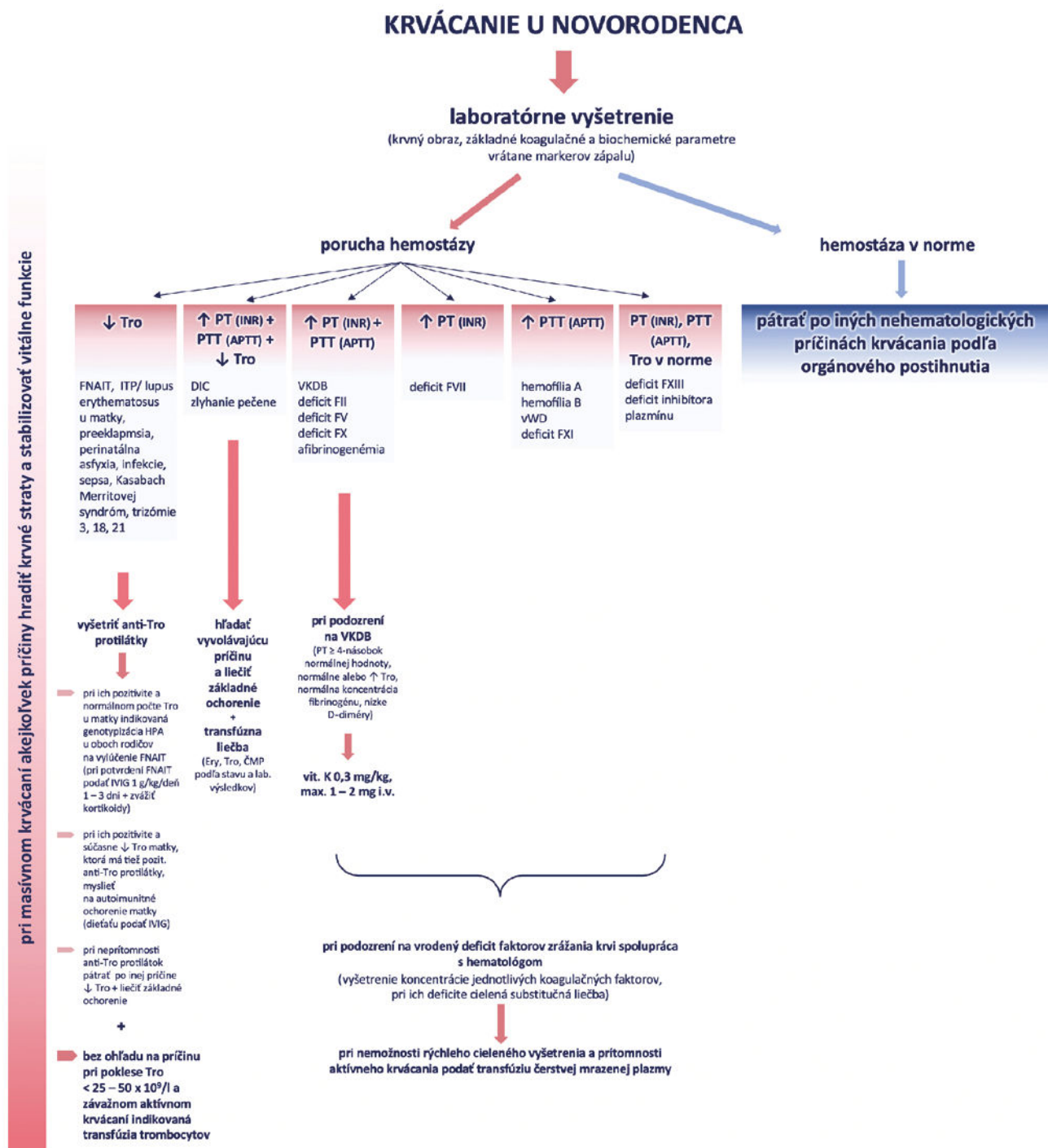


Schéma 3. Prehľad iniciálnych krokov manažmentu novorodenca s krvácaním (voľne podľa Gilmore et al. 2024, Giouleka et al. 2023, Constantinescu et al. 2022, Katsaras et al. 2022, Davenport et Sola Visner 2021, Araki et Shirahata 2020, Espinoza et al. 2013) ČMP – čerstvá mrazená plazma, Tro – trombocyty, anti-Tro – protilátky proti trombocytom, Ery – erytrocyty

LITERATÚRA

1. **Achey MA, Nag UP, Robinson VL, et al.** The developing balance of thrombosis and hemorrhage in pediatric surgery: Clinical implications of age-related changes in hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020; 26:1076029620929092. doi: 10.1177/1076029620929092.
2. **Araki S, Shirahata A.** Vitamin K deficiency bleeding in infancy. *Nutrients* 2020; 12(3):780. doi: 10.3390/nu12030780.
3. **Cannata G, Mariotti Zani E, Argentiero A, et al.** TEG® and ROTEM® traces: Clinical applications of viscoelastic coagulation monitoring in neonatal intensive care unit. *Diagnostics* (Basel) 2021; 11(9): 1642. doi:10.3390/diagnostics11091642.
4. **Caparrós Pérez E, Teruel Montoya R, Palma Barquero V, et al.** Down regulation of the Munc18b-syntaxin-11 complex and β 1-tubulin impairs secretion and spreading in neonatal platelets. *Thromb Haemost* 2017; 117(11): 2079–2091. doi: 10.1160/TH17-04-0241.
5. **Cattivelli K, Diszefano C, Bonetti L, et al.** Recurrent bleedings in newborn: A factor VII deficiency case report. *Transfus Med Hemother* 2018; 45(2): 104–106. doi: 10.1159/000481993.
6. **Davenport P, Sola Visner M.** Hemostatic challenges in neonates. *Front Pediatr* 2021; 9: 627715. doi: 10.3389/fped.2021.627715.
7. **Deschmann E, Saxonhouse MA, Feldman HA, et al.** Association between in vitro bleeding time and bleeding in preterm infants with thrombocytopenia. *JAMA Pediatr* 2019; 173(4): 393–394. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0008.
8. **Gialamprinou D, Kontovazainitis CG, Pouliakis A, et al.** Sepsis-induced coagulopathy in preterm neonates with Gram-positive sepsis presents with hypercoagulation and reduced platelet activation compared with healthy preterm neonates. *Res Pract Thromb Haemost* 2023; 7(2): 100100. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100100.
9. **Gialamprinou D, Mitsiakos G, Katsaea GN, et al.** Neonatal sepsis and hemostasis. *Diagnostics* (Basel) 2022; 12(2): 261. doi: 10.3390/diagnostics12020261.
10. **Gilmore LE, Chou ST, Ghavam S, et al.** Consensus transfusion guidelines for a large neonatal intensive care network. *Transfusion* 2024; 64(8): 1562–1569. doi: 10.1111/trf.17914.
11. **Giouleka S, Tsakiridis I, Zachamitros D, et al.** Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: A rare case report of prenatal treatment. *Clin Case Rep* 2023; 11(8): e7806. doi: 10.1002/ccr3.7806.
12. **Go H, Ohto H, Nollet KE, et al.** Risk factors and treatments for disseminated intravascular coagulation in neonates. *Ital J Pediatr* 2020; 46(1): 54. doi: 10.1186/s13052-020-0815-7.
13. **Hardy AT, Palma Barquero V, Watson SK, et al.** Significant hypo- responsiveness to GPVI and CLEC-2 agonists in pre-term and full-term neonatal platelets and following immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2018; 118(6): 1009–1020. doi: 10.1055/s-0038-1646924.
14. **Iba T, Levy JH.** Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost* 2019; 17(2): 283–294. doi: 10.1111/jth.14371.
15. **Javorka K, a kol.** Lekárska fyziológia. Martin: Osveta 2021. ISBN 978-80-8063-407-0.
16. **Kalagiri RR, Choudhury S, Carder R, et al.** Neonatal thrombocytopenia as a consequence of maternal preeclampsia. *AJP Rep* 2016; 6(1): e42–e47. doi: 10.1055/s-0035-1565923.
17. **Katsaras G, Gialamprinou D, Papacharalampous E, et al.** Neonatal bleeding disorders. A practical diagnostic approach. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2022; 11(2): e110231. doi: 10.7363/110231.
18. **Khalilov Zİ, Ünsal A, Altunaş N.** The D-dimer reference intervals in healthy term newborns. *Transfus Apher Sci* 2022; 61(6): 103493. doi: 10.1016/j.transci.2022.103493.
19. **Majid A, Blackwell M, Briadbent RS, et al.** Newborn vitamin K prophylaxis: A historical perspective to understand modern barriers to uptake. *Hosp Pediatr* 2019; 9(1): 55–60. doi: 10.1542/hpeds.2018-010.
20. **Martinod K, Deppermann C.** Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets* 2021; 32(3): 314–324. doi: 10.1080/09537104.2020.1817360.
21. **Moisewitsch N, Brown AC.** Neonatal coagulopathies: A review of established and emerging treatments. *Exp Biol Med* (Maywood) 2021; 6(12):1447–1457. doi: 10.1177/15353702211006046.
22. **Nellenbach KA, Nandi S, Kyu A, et al.** Comparison of neonatal and adult fibrin clot properties between porcine and human plasma. *Anesthesiology* 2020; 132(5): 1091–1101. doi: 10.1097/ALN.0000000000003165.
23. **Palma Barqueros V, Torregrosa JM, Caparrós Pérez E, et al.** Developmental differences in platelet inhibition response to prostaglandin E1. *Neonatology* 2020; 117(1): 15–23. doi: 10.1159/000504173.
24. **Park, S. H., Choe, B. H.** Moderate hemophilia B diagnosed by massive gastrointestinal hemorrhage on the first day of life: A case report and literature review. *Neonatal Medicine* 2016; 23(4): 238–241. doi: 10.5385/nm.2016.23.4.238.
25. **Saxonhouse MA, Garner R, Mammel L, et al.** Closure times measured by the platelet function analyzer PFA-100 are longer in neonatal blood compared to cord blood samples. *Neonatology* 2010; 97(3): 242–249. doi: 10.1159/000253755.
26. **Semple JW, Kapur R.** Protecting the fetus from FNAIT. *Blood* 2022; 140(20): 2097–2099. doi: 10.1182/blood.2022017937.
27. **Venkatesh V, Curley A, Khan R, et al.** A novel approach to standardised recording of bleeding in a high risk neonatal population. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98(3): F260–F263. doi: 10.1136/archdischild.2012-302443.
28. **Waller AK, Lantos L, Sammut A, et al.** Flow cytometry for near-patient testing in premature neonates reveals variation in platelet function: A novel approach to guide platelet transfusion. *Pediatr Res* 2019; 85(6): 874–884. doi: 10.1038/s41390019-0316-9.
29. **Winkelhorst D, De Vos TW, Kamphuis MM, et al.** HIP (HPA-screening in pregnancy) study: Protocol of a nationwide, prospective and observational study to assess incidence and natural history of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia and identifying pregnancies at risk. *BMJ Open* 2020; 10(7): e034071. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034071.
30. **Yadav D, Mahashwari A, Aneja S, et al.** Neonatal Kasabach-Merritt phenomenon. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011; 32(4): 238–241. doi: 10.4103/0971-5851.95150.

Konflikt záujmov: žiadny.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Katarína Matášová ml.
Neonatologická klinika
Jesseniova LF UK a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin, SR
e-mail: matasova.katka@gmail.com

Vitamín K v neonatologii

Babušík P.¹, Maťašová K ml.²

¹Novorodenecké oddelenie, Hornooravská nemocnica s poliklinikou, Trstená

²Neonatologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica, Martin

SÚHRN

Kľúčová úloha vitamínu K v procesoch hemostázy je odbornej verejnosti známa už takmer celé storočie. Rizikové obdobie života predstavuje novorodenecký a dojčenský vek, počas ktorého znížený príjem vitamínu K môže viesť k epizodám život ohrozujúceho krvácania. Za účelom eliminácie tohto rizika boli v druhej polovici 20. storočia koncipované prvé schémy preventívneho podávania vitamínu K. Realizáciou týchto odporúčaní sa dosiahol výrazný pokles výskytu krvácajúcich prejavov u novorodencov a dojčiat. Aktuálne profylaktické koncepcie podávania vitamínu K sú usporiadané do algoritmov, ktoré zohľadňujú osobitosti jeho metabolismu pre potreby novorodeneckého veku. Priaznivú situáciu v poklese kritických hemorágií v súčasnosti komplikuje nárast rodičovských odmietnutí intramuskulárneho podávania profylaxie.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

vitamín K, krvácanie, novorodenec, profylaxia

SUMMARY

Vitamin K in neonatology

The crucial role of vitamin K in hemostasis has been known to the professionals for almost a century. The newborn and infant age is a high-risk period of life, due to a reduced intake of vitamin K. It can lead to episodes of life-threatening bleeding. Schemes of prophylactic administration of vitamin K were established in the second half of the twentieth century in order to eliminate vitamin K deficiency bleeding. Significant decline in the incidence of neonatal bleeding manifestations was achieved by implementing these recommendations. The recent prophylactic strategies of vitamin K administration reflect the metabolism specifics for neonates. The favorable situation in the decrease of critical hemorrhages is currently altered by the enhancement of parental refusals of intramuscular prophylaxis.

KEYWORDS

vitamin K, hemorrhage, neonate, prophylaxis

Čes. Slov. Neonat. 2024; 30 (2) 100–107

ÚVOD

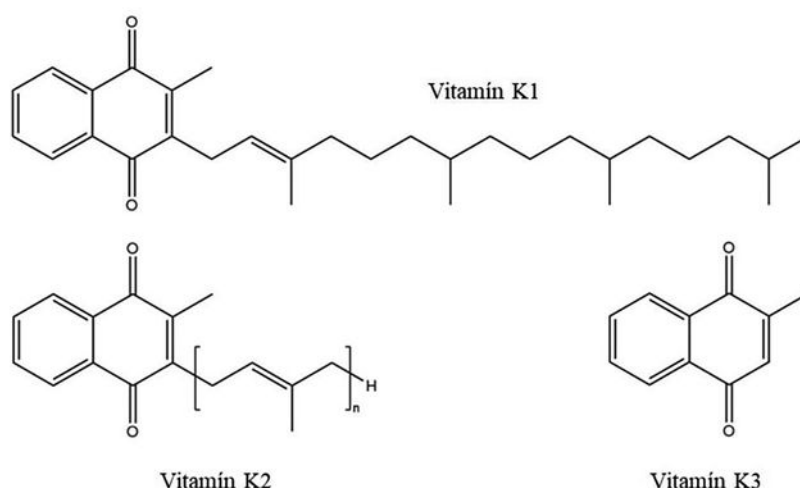
Zo skupiny vitamínov rozpustných v tukoch sú hlavnými predmetmi pediatrického záujmu vitamíny D a K. Prírodné zdroje dokážu zabezpečiť adekvátny prísun vitamínu K pre potreby organizmu, klinické prejavy hypovitaminózy sú preto u starších detí a dospelých raritné. Zásoby vitamínu K navyše fortifikuje aj jeho aktívna endogénna syntéza bakteriálnou flórou.

Novorodenecké obdobie života predstavuje výnimku vzhľadom na rozsah biologickej dostupnosti a funkčného využitia vitamínu K. Špecifické odlišnosti hemostázy pri nedostatku vitamínu K vznikajú u novorodencov skôr na báze kvantitatívnych než kvalitatívnych rozdielov. Závažnými prejavmi spontánneho krvácania sú ohrozené najmä plne dojčené deti s anamnézou insuficientnej profylaxie vitamínom K. Zvýšené riziko trvá od narodenia až do veku približne 6 mesiacov, akcentuje ho prítomnosť hepatobiliárnych a črevných ochorení.

HISTÓRIA, ŠTRUKTÚRA A ZDROJE

Vitamín K bol objavený dánskym biochemikom Henrikom Damom v priebehu tridsiatych rokov 20. storočia. Pri štúdiu metabolismu cholesterolu pozoroval, že experimentálne zvieratá kŕmené stravou s nízkym obsahom tukov a sterolov boli postihnuté častými prejavmi podkožného a vnútro svalového krvácania. Pôvodne sa domnieval, že zvýšený výskyt krvácania spôsobuje nízka hladina vitamínu C. Externá dodávka kyseliny askorbovej a rovnako ani reverzný prísun purifikovaného cholesterolu však nemali na rozsah a frekvenciu hemorágie žiadny vplyv [11].

Na základe týchto experimentov Dam usúdil, že za dané klinické prejavy bude zodpovedná absencia dovtedy neznámeho, tzv. antihemoragického faktora. Správne rozpoznal, že sa jedná o zlúčeninu rozpustnú v tukoch a jej funkcia musí byť kľúčová pre procesy hemokoagulácie. Vitamín sa mu podarilo úspešne izo-



Obr. 1. Štruktúrne vzorce vitamínu K (podľa Szterk A, Food Chemistry, 2018, vol. 243)

lovať a navrhol ho označiť písmenom K, podľa slova *koagulation*. Chemickú štruktúru vitamínu následne objasnil americký biochemik Edward Adelbert Doisy, obidvom vedcom bola za ich prácu udelená Nobelova cena za fyziológiu a medicínu v roku 1943 [11, 16].

Pod termín *vitamín K* je v skutočnosti zahrnutá skupina viacerých lipofilných, hydrofóbných vitamínov, ktoré sú derivátmi 2-metyl-1,4-naftochinónu. Jednotlivé subtypy vitamínu K zdieľajú spoločnú štruktúru metylovaného naftochinónového kruhu, ale majú rôzne alifatické bočné reťazce (obr. 1) [11].

V prirodzenej forme sa vitamín K vyskytuje v dvoch podobách. Prvou z nich je vitamín K1 (fylochinón), ktorý je produkovaný rastlinami a človek ho získava stravou, najmä z listovej zeleniny a ovocia (kapusta, kel, karfiol, špenát, banán, avokádo). Koncentrácia vitamínu K1 sa v týchto potravinách výraznejšie nemení ani po ich tepelnej úprave. Druhú formu predstavuje vitamín K2 (menachinón), ktorý je primárne produkovaný baktériami, ale nachádza sa aj v rôznych typoch živočíšnych produktov (mäso, vajcia, mlieko). Existuje viacero subtypov vitamínu K2, označené sú ako MK-n, kde n udáva počet pripojených izoprénových jednotiek. Hlavnou formou vitamínu K2 u stavovcov (vrátane človeka) je MK-4, ktorý vzniká konverziou z vitamínu K1 vo viacerých telesných tkanivách (pankreas, mozog, cievy). Bohatým zdrojom izoforiem MK-7, MK-8 a MK-9 sú niektoré vysoko fermentované potraviny. Z baktérií kolonizujúcich ľudské črevo patria k najvýznamnejším producentom vitamínu gram-negatívne proteobaktérie a rod *Bacteroides* [2, 17].

Existujú ešte ďalšie tri syntetické formy vitamínu K (vitamíny K3, K4 a K5), ktoré však nachádzajú svoje použitie len v oblasti veterinárnej medicíny a priemyselnej

výroby krmív (inhibícia rastu plesní). Výnimku predstavuje vitamín K3 (menadión), ktorý sa ojedinele používa v rozvojových krajinách na liečbu hypoprotrombinémie, môže však zapríčiniť závažnú hemolytickú anémiu u pacientov s deficitom glukóza-6-fosfát dehydrogenázy [2, 11].

Aktuálne diskutovaným problémom je otázka endogénnej bakteriálnej syntézy vitamínu K2 a jej podiel na vytváraní zásob v organizme. Konceptu črevného systému ako významného zdroja vitamínu hendikepuje viacero faktorov. Absorpcia bakteriálneho K2 je sťažená minimálnou koncentráciou žľových kyselín v oblasti jeho tvorby, pričom prítomnosť žľových micel je pre jeho vstrebávanie nevyhnutná. K optimálnej absorpcii neprispieva ani obalenie črevných menachinónov do pomerne rezistentných bakteriálnych membrán. Hrubé črevo dospelého človeka predstavuje síce relatívne veľký rezervoár vitamínu K2, ale pôvodné odhady, že tieto zásoby pokrývajú až 50 % potreby, sa ukazujú byť značne nadhodnotené [17].

Pri fyziologickom stravovaní je nedostatok vitamínu K u dospelých ľudí extrémne zriedkavý. Deficit vzniká väčšinou až pri zníženej alimentárnej dodávke v kombinácii s črevnými alebo hepatobiliárnymi ochoreniami, v menšej miere pri alterácii črevného mikrobiómu (napr. počas užívania širokospektrálnych antibiotík) [6].

FYZIOLOGICKÉ FUNKCIE VITAMÍNU K

Úloha vitamínu K je v ľudskom organizme esenciálna pre viaceré fyziologické procesy, ústredné postavenie spomedzi nich zaujíma hemostáza.

V rámci koagulácie funguje vitamín K ako kofaktor karboxylácie kyseliny glutámovej, ktorá je integrálnou súčasťou proteínov zapojených do procesov zrážania krvi (faktory II, VII, IX a X, proteín C, proteín S a proteín Z). Karboxyláciou za prítomnosti vitamínu K vzniká gama-karboxyglutamát (Gla proteín), ktorý je schopný viazať ióny vápnika v oblasti tzv. Gla domén. Schopnosť viazať Ca^{2+} je nevyhnutná pre zapojenie jednotlivých faktorov do koagulačnej kaskády, ktorej konečným výsledkom má byť vytvorenie stabilnej fibrínovej siete. Proteíny C a S patria medzi prirodzené antikoagulanty, ich funkciou je kontrola a zabezpečenie rovnováhy v procesoch hemostázy. Úloha proteínu Z ešte nie je úplne objasnená, podieľa sa pravdepodobne na degradácii aktivovaného faktoru X [2, 6].

Pre samotný proces karboxylácie je nevyhnutne potrebná aktívna forma vitamínu K, zabezpečuje ju cyklická konverzia pomocou enzýmu epoxid-reduktáza. Karboxylačné aj epoxidačné reakcie sú vzájomne prepojené (schéma 1) [2].

Akékoľvek porušenie týchto enzymatických procesov vedie ku zvýšeniu hladín tzv. PIVKA proteínov (proteins induced by vitamin K absence). Tieto predstavujú neaktívne (nefunkčné) prekurzory vitamín K-dependentných koagulačných faktorov, ich koncentrácia sa dá monitorovať pomocou chemiluminiscenčnej detekcie (CLEIA). Hodnoty PIVKA proteínov tak nepriamo poukazujú na deficit alebo interferencie v metabolizme vitamínu K [2, 18].

Okrem kľúčovej úlohy v mechanizmoch hemostázy sa menachinóny (vitamíny K2) podieľajú na karboxylácii proteínov regulujúcich kostný metabolizmus (osteokalcín, matrix Gla proteín). Ovplyvňujú aj aktivitu faktorov bunkového rastu a apoptózy (proteín Gas6), predmetom výskumu zostáva ich možný neuro- a kardioprotektívny účinok [6, 19].

LIEKY A VITAMÍN K

Schopnosť ovplyvňovať stav zásob a zapojenie vitamínu K do biologických procesov vykazuje rôznorodá skupina liečiv. Typickými predstaviteľmi sú napr. nepriame antikoagulanty, z nich najznámejší je Warfarín, kumarínový derivát. Kumaríny, látky štrukturálne podobné vitamínu K, pôsobia ako konkurenčné inhibítory pre enzým epoxid-reduktáza. Tento enzým premieňa neaktívnu formu vitamínu K na aktívnu, redukovanú formu. Ich označenie za antagonistov vitamínu K nie je preto úplne správne, neblokujú samotnú farmakologickú účinnosť ale zabraňujú len jeho recyklácii [3].

Pre stabilitu novorodeneckej hemostázy sú osobitne rizikovou skupinou lieky predpisované tehotným ženám a zároveň alterujúce metabolizmus vitamínu K. Táto vlastnosť je opísaná u niektorých antituberkulotík (izoniazid, rifampicin) a antikonvulzív (karbamazepín, fenytoín, fenobarbital). Okrem interakcie v materskom organizme sa predpokladá aj ich negatívny účinok na fetálny enzýmový systém. Inhibičný vplyv na recykláciu vitamínu K bol pozorovaný aj u niektorých cefalosporínov druhej a tretej generácie, podobný efekt má aj terapia meropenemom [3, 9].

NOVORODENEC A VITAMÍN K

Na rozdiel od starších detí a dospelých je novorodenec ohrozený prechodným deficitom vitamínu K, a to najmä počas prvých dní a týždňov života. Vzhľadom na špecifickú biologickej dostupnosti vitamínu pretrvávajú zvýšené riziko až do včasného dojčenského veku. Etiológia tohto nedostatku je multifaktoriálna, kombinujú sa v nej endogénne aj exogénne príčiny. Z vonkajších príčin je to primárne nízka transplacentárna dodávka vitamínu K [11].

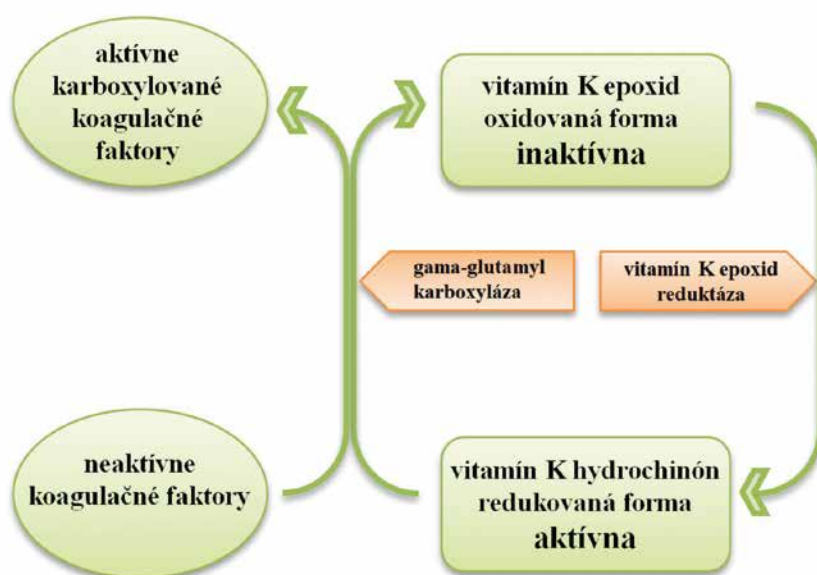


Schéma 1. Metabolizmus a účinok vitamínu K v procese hemostázy

Prenos vitamínu z organizmu matky je síce možný, ale pre vytvorenie dostatočných zásob u novorodenca sa ukazuje byť insuficientný. Gradienty plazmatických hladín vitamínu K medzi matkou a plodom sú viac než 10-násobné, v pupočníkovej krvi sú hladiny vitamínu prakticky nemerateľné. Najviac rizikovým faktorom je však nedostatočná koncentrácia vitamínu K v materskom mlieku (vrátane kolostra), ktorá kolíše v rozmedzí 0,85 – 9,2 µg/l (medián 2,5 µg/l). Pri dennej potrebe vitamínu K u novorodenca (2 µg) je zrejmé, že kapacita materského mlieka saturovať bezpečnú dodávku vitamínu je značne obmedzená. Prípravky umelej mliečnej výživy obsahujú vitamín K v rozsahu 25 – 175 µg/l [2, 6].

Deficit vitamínu v organizme môže prehľbiť aj slabšia endogénna produkcia prostredníctvom črevnej flóry. Prvotne je črevný trakt novorodenca osídľovaný grampozitívnymi kokmi, s postupným prechodom ku kolonizácii bifidobaktériami. Baktérie rodu *Bacteroides* a proteobaktérie (*E. coli*), ktoré sú najaktívnejšími producentmi K2, začínajú tvoriť podstatnú zložku črevného mikrobiómu až po 3. mesiaci života [17].

U predčasne narodených detí situáciu komplikuje kratšie trvanie tehotenstva s následnou redukciami objemu preneseného vitamínu, ku zvýšeniu zásob neprispieva ani oneskorené osídlenie ich črevného systému vhodnými K2 bakteriálnymi kmeňmi.

Pri narodení donoseného novorodenca sú v jeho krvi detekovateľné všetky komponenty hemokoagulácie a fibrinolýzy, ale hladiny viacerých faktorov vykazujú vekovo podmienené rozdiely oproti dospelým hodnotám. Plazmatická koncentrácia vitamín K-dependentných faktorov (II, VII, IX, X) je u novorodencov nižšia, ostatné parametre ako fibrinogén, FV, FVIII a FXIII dosahujú podobné hodnoty ako u dospelých. Menšia aktivita faktorov protrombínového komplexu (faktory II, VII, IX, X) je čiastočne vyvážená zvýšenou koncentraciou von Willebrandovho faktora s jeho prokoagulačným vplyvom na trombocyty. Hladiny antitrombínu, proteínov C a S môžu byť redukované až na 50 % bežných hodnôt, znížené sú aj niektoré zložky fibrinolýzy (plazminogén, tkanivový aktivátor plazminogénu, alfa-2 antiplazmín). U prematúrnych novorodencov sú zmeny ešte výraznejšie, napr. vitamín K-dependentné faktory dosahujú v 24. – 29. týždni gestácie asi len 30 % normálnej aktivity. Koagulačné a fibrinolytické faktory sa na úroveň parametrov u dospelých dostávajú až po šiestom mesiaci života [1].

Napriek svojim odlišnostiam disponuje novorodenecká hemostáza dostatočnou stabilitou a klinické prejavy spontánneho krvácania sú relatívne zriedkavé.

HEMORAGICKÁ CHOROBA NOVORODENCA

Prejavy spontánneho krvácania u novorodencov boli opakovane referované pôrodníkmi už od 17. sto-

ročia. Pravdepodobne sa však jednalo o heterogénnu skupinu ochorení, ktoré navzájom spájala len absencia traumy ako činiteľa spôsobujúceho krvácanie. Súvis medzi zmenenými procesmi koagulácie krvi a obrazom novorodeneckého krvácania definovali Grandidier a Townsend na konci 19. storočia. V nadväznosti na výsledky Damovho výskumu prvé úspešné liečebné podanie vitamínu K u novorodencov realizoval William Waddell v roku 1939 [7, 16].

Hemoragická choroba novorodenca (krvácanie z nedostatku vitamínu K) je v súčasnosti definovaná ako nozologická jednotka, pri ktorej sú krvácavé prejavy u novorodencov a dojčiat spôsobené nízkou aktivitou koagulačných faktorov protrombínového komplexu (II, VII, IX, X) a podanie vitamínu K vedie k úprave krvácania. Klasifikovaná je podľa času nástupu (včasná, klasická a neskorá) alebo podľa etiológie (idiopatická a sekundárna) [2, 11].

V anglickej literatúre sa na pomenovanie ochorenia používa akronym VKDB (vitamin K deficiency bleeding). Od používania názvu *hemorrhagic disease of the newborn* sa už postupne upúšťa. Krvácanie môže totižto postihovať aj deti v dojčenskom veku a súčasne nie všetky spontánne krvácavé prejavy v novorodeneckom období sú spôsobené deficitom vitamínu K.

Je zaujímavým medicínskym paradoxom, že k opätovnému zvýšeniu incidencie hemoragických príhod prispela aj renesancia dojčenia na úkor umelej mliečnej výživy.

Včasná forma sa prejavuje do 24 hodín po narodení a je takmer výlučne pozorovaná u novorodencov matiek, ktoré užívajú lieky s inhibičným vplyvom na vitamín K. Klinické spektrum krvácania je pomerne široké, od nezávažných kožných prejavov až po kritické intraabdominálne a najmä intrakraniálne krvácanie. Výskyt včasnej formy u novorodencov matiek užívajúcich tieto lieky bez suplementácie vitamínu K sa pohybuje od 6 do 12 % [2, 11].

Klasická forma sa vyskytuje medzi 2. – 7. dňom života. V etiológii sa kombinuje nedostatočný transplacentárny prenos vitamínu K, jeho nízka koncentrácia v materskom mlieku a slabší perorálny príjem počas prvých dní života. Deficit vitamínu zvyšuje aj minimálna endogénna syntéza. Klinické prejavy sú prevažne mierneho charakteru, zahŕňajú hematómy, krvácanie z gastrointestinálneho traktu, z pupočníka a po venózných odberoch. Život ohrozujúce hemorágie, vrátane intrakraniálneho krvácania sú pomerne zriedkavé [2, 11].

Pri absencii profylaktického podávania vitamínu K uvádzali staršie práce výskyt tejto formy približne u 0,25 – 1,5 % všetkých novorodencov.

Neskorá forma vzniká v období od druhého týždňa do 6 mesiacov veku, s maximom výskytu medzi 2. a 8. týždňom. Postihuje najmä dojčené deti s anamnézou nedostatočnej profylaxie vitamínom K a klinickými prejavmi malabsorpčného syndrómu, resp. hepatobiliárnych ochorení. Klinický obraz býva závažný, intrakraniálne

krvácenie sa vyskytuje až u 50 % novorodencov postihnutých touto formou krvácania, úmrtnosť dosahuje takmer 20 %, prežívajúce deti sú veľmi často zaťažené trvalým neurologickým deficitom. U plne dojčených detí, ktoré pri narodení nedostali vitamín K, sa táto forma vyskytuje s incidenciou 5 – 7/100 000 živonarodených detí [2, 11].

Pri idiopatickej forme nie je možné okrem dojčenia preukázať iný rizikový faktor krvácania, naproti tomu sekundárne formy sú vždy spojené s inou základnou príčinou (lieky aplikované matke alebo dieťaťu, biliárna atrežia, deficit alfa-1 antitrypsínu, cystická fibróza, atď.). V súčasnosti sú známe aj geneticky podmienené zmeny v enzýmovej výbave podieľajúcej sa na metabolizme vitamínu K. Mutácie v génoch pre gama-glutamyl-transferázu (VKCFD) a pre epoxid-reduktázu (VKORC1) sú autozomálne recesívne dedičné a ich fenotypovým prejavom môžu byť epizódy závažného krvácania [2].

DIAGNOSTIKA

Charakteristickým laboratórnym nálezom pri hemoragickej chorobe novorodenca je nález predĺženého protrombínového času (prothrombin time – PT, Quic-kov test). Fyziologické hodnoty PT u donoseného novorodenca sa pohybujú v rozmedzí 12 – 17 sekúnd (u niektorých autorov 11 – 15 sekúnd). Nepanuje jednoznačná zhoda, či je na splnenie diagnózy potrebné 4-násobné predĺženie PT, resp. či hodnota INR (medzinárodný normalizovaný pomer) musí byť viac ako 4 (norma pre novorodencov je 0,9 – 1,3). Hladiny trombocytov a fibrinogénu bývajú v medziach fyziologického pásma [2].

Pri výraznejšom poklese aktivity faktorov IX a X dochádza v hemokoagulačných vyšetreniach aj k predĺženiu hodnôt aPTT (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas). Diagnózu definitívne potvrdí vyšetrenie aktivity jednotlivých koagulačných faktorov (II, VII, IX, X) [1].

Vyšetrenie plazmatickej koncentrácie vitamínu K a monitoring hladiny PIVKA proteínov by významne optimalizovali diagnostický proces, ale bohužiaľ pre svoju technickú náročnosť nepatria medzi rutinné hemostazeologické vyšetrenia.

TERAPIA

U pacientov s miernymi prejavmi krvácania sa odporúča pomalé i.v. podanie vitamínu K v dávke 0,25 až 0,3 mg/kg. Ak nie je možné zabezpečiť žilový prístup, alternatívou je subkutánna aplikácia. Intramuskulárne podanie nie je vhodné v teréne prebiehajúcej koagulopatie. Podaná dávka 1 – 2 mg sa považuje za bezpečnú na zvládnutie akéhokoľvek deficitu vitamínu K až do veku 6 mesiacov. K obnove hodnoty protrombínového času na 30 – 50 % normálnej hodnoty dochádza už

po 1 hodine od podania, pokles krvácania je pozorovateľný od 20. minúty po aplikácii. Hladiny všetkých štyroch faktorov závislých od vitamínu K sa už v priebehu 2 hodín po podaní nachádzajú v normálnom pásme, resp. blízko jeho dolnej hranice [1, 2].

Pri závažných a život ohrozujúcich krvácaniach je indikované podanie čerstvej mrazenej plazmy v dávke 20 ml/kg hmotnosti. Súčasťou liečebného algoritmu môže byť aj podanie koncentráту protrombínového komplexu v dávke 50 U/kg, prípadne rekombinantného faktora VIIa v dávke 0,1 mg/kg [1, 2].

PROFYLAXIA VITAMÍNOM K

Krvácenie podmienené nedostatkom vitamínu K je typickým príkladom preventabilného ochorenia, kde dôsledné uplatnenie profylaktických postupov ochráni pacienta od kritického ohrozenia zdravotného stavu.

Prvé štúdie ohľadom preventívneho podávania vitamínu K boli realizované vo Švédsku už koncom štyridsiatych rokov 20. storočia pod vedením Jorgena Lehmana. V roku 1948 rozšírila Ethel Dunhamová profylaktickú schému aj na predčasne narodených novorodencov. Cieľom pilotných projektov bolo najmä stanovenie vhodnej dávky vitamínu K, zvolenie ideálnej formy aplikácie a odsledovanie prípadných nežiadúcich účinkov podaného vitamínu [13].

V celosvetovom meradle znamenal zásadný prelom rok 1961, kedy Americká pediatričná akadémia (American Academy for Pediatrics, AAP) vydala prvé odporúčanie na jednorazovú intramuskulárnu aplikáciu 0,5 – 1,0 mg vitamínu K všetkým novorodencom bezprostredne po narodení [7]. Odvtedy zostáva téma profylaxie vitamínom K predmetom mnohých odborných diskusií a výskumov.

Stratifikácia súčasných profylaktických postupov je optimalizovaná na základe odporúčaní troch hlavných mienkotvorných ustanovizní (tab. 1). Väčšina krajín sveta sa snaží modifikovať svoje národné profylaktické schémy podľa uvedených postupov. V niektorých štátoch (napr. Rakúsko, Švajčiarsko a Francúzsko) však naďalej zostáva preferovaný perorálny spôsob podávania vitamínu K.

Osobitnú skupinu novorodencov z hľadiska profylaxie vitamínom K predstavujú deti z rodín, v ktorých je potvrdený výskyt vrodenej koagulopatie (hemofílie, von Willebrandova choroba a iné), dôležité je však myslieť aj na možnosť vzniku de novo mutácie s fenotypovými prejavmi krvácania. Väčšina gravidných žien s familiárnym rizikom je primárne dispenzarizovaná hematológom, ktorý elektívne odporučí diagnostický a prípadne aj terapeutický postup u dieťaťa po narodení. Podobne ako u ostatných novorodencov je potrebné profylaxiu vitamínom K podať čo najskôr (resp. po absolvovaní bondingu) a nemá sa odkladať do doby, kým budú známe výsledky hemokoagulačných vyšetrení (APPT,

Tab. 1. Prehľad súčasných odporúčaní na profylaxiu vitamínom K (podľa Fiesack et al. 2021, Jullien et al. 2021, Mihatsch et al. 2016)

Americká pediatričná akadémia a inštitút CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	
• Odporúčajú jednorazové intramuskulárne podanie vitamínu K všetkým novorodencom a to bez ohľadu na druh výživy. V kontexte zachovania kontinuity bondingu môže byť vitamín K aplikovaný až po jeho ukončení v priebehu prvých 6 hodín života dieťaťa. Podanie vitamínu K v jednej intramuskulárnej dávke je považované za dostatočnú profylaxiu a nie je potrebné ho opakovať. • Novorodenci s pôrodnou hmotnosťou > 1500 g by mali dostať dávku 1 mg vitamínu K intramuskulárne, pričom dávka vitamínu K pre novorodencov s hmotnosťou < 1500 g by mala byť nižšia (0,3 – 0,5 mg/kg). • Perorálne podávanie vitamínu K sa neodporúča vzhľadom na horšie vstrebávanie a nižšiu biologickú dostupnosť vitamínu. Tento spôsob podania by mal byť zvolený len v prípade nemožnosti intramuskulárnej aplikácie. • Intravenózne podanie vitamínu K sa neodporúča [5].	
Európska spoločnosť pre pediatrickú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)	
• Taktiež odporúča profylaxiu vitamínom K u všetkých novorodencov. Preferované by malo byť intramuskulárne podanie 1 mg vitamínu K vzhľadom na preukázanú najlepšiu účinnosť a spoľahlivosť. • Inou možnosťou je perorálne podanie, ktoré je možné realizovať v dvoch dávkovacích schémach. → Podľa jednej schémy je možné podať 2 mg vitamínu K perorálne po narodení a následne opakovať podanie 2 mg o 4 – 6 dní a potom o 4 – 6 týždňov. → Podľa druhej schémy je indikované podanie 2 mg vitamínu K per os po narodení a následne pokračovanie v podávaní 1 mg vitamínu K v týždenných intervaloch až po dobu 3 mesiacov. • V prípade vracania dieťaťa v priebehu hodiny od podania vitamínu K by sa malo podanie zopakovať. • V odporúčaní je uvedené, že perorálne podávanie nie je vhodné pre predčasne narodených novorodencov a novorodencov s cholestázou kvôli nedostatočnej absorpcii vitamínu K [14].	
Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization, WHO)	
• Odporúča intramuskulárne podanie 1 mg vitamínu, avšak vitamín by mal byť podaný až po hodine, aby nedošlo k narušeniu kontaktu koža na kožu dieťaťa s matkou a aby mohlo byť začaté včasné dojčenie. • Intramuskulárne podanie vitamínu K je nevyhnutné v prípade, ak ide o novorodenca vyžadujúceho chirurgickú liečbu, predčasne narodených novorodencov alebo novorodencov matiek, ktoré užívali lieky ovplyvňujúce metabolizmus vitamínu K [8].	

aktivita faktorov VIII, IX XI, vWf). Výsledky posledných prác považujú za bezpečnú cestu aplikácie aj intramuskulárne podanie, ktoré bolo donedávna striktne odmietané. Dostupné zdroje uvádzajú, že pravdepodobnosť vzniku hematómu vo vnútri svalu je len mierne zvýšená a benefit z intramuskulárneho podania vitamínu K toto riziko prevyšuje. Vitamín K by mal byť podaný tenkou ihlou (≥ 27 G) s následnou kompresiou miesta vpichu po dobu 5 minút. Alternatívou intramuskulárneho podania môže byť subkutánna aplikácia. V prípade perorálneho podania je všeobecne odporúčaná trojdávková schéma (2 mg p.o. po narodení, 2 mg p.o. vo veku 4 – 6 dní a následne 2 mg p.o. o 4 – 6 týždňov) [15].

DISKUSIA

Prvé kontroverzie pri liečbe vitamínom K sa objavili už začiatkom deväťdesiatych rokov 20. storočia a týkali sa podozrenia zo zvýšeného výskytu detskej leukémie pri jeho podávaní. Tieto hypotézy boli následne vyvrátené dvoma veľkými retrospektívnymi štúdiami (USA, Švédsko). K rovnakému záveru dospela aj súhrnná analýza u 2 431 detí s onkologickou diagnózou, ktorá nepreukázala žiadny súvis medzi vitamínom K a výskytom rakoviny v pediatickej populácii [7, 11].

Predmetom pokračujúcich diskusií je naďalej otázka spôsobu podania a optimálnej dávky vitamínu K. Väčšina autorov považuje intramuskulárnu aplikáciu za najúčinnjšiu prevenciu krvácania. Niektoré nedávne práce nepreukázali významný rozdiel medzi jednotlivými formami podania a považujú perorálne podanie vitamínu K za dostatočné (klasická forma), hoci stále existujú obavy z insuficientnej ochrany pred neskorou formou [8].

Švajčiarska štúdia ukázala, že v prípade dvoch podaní vitamínu K v dávke 2 mg na 1. a 4. deň života sa neskorá forma vyskytla s incidenciou 3,79/100 000 detí. Napriek relatívne nízkej incidencii bolo odporúčené pridanie tretej dávky vitamínu K (2 mg) vo veku 4 týždňov. Po zavedení 3-dávkovej schémy klesol vo Švajčiarsku výskyt neskej formy hemoragickej choroby na 0,87/100 000 detí [10].

K opačným výsledkom sa dopracovala holandská observačná štúdia, ktorá nepotvrdila porovnateľnú účinnosť perorálnej profylaxie voči intramuskulárnemu podaniu ani po trojmesačnej liečbe 6-násobne navýšenou p.o. dávkou [12].

V randomizovanej štúdii z roku 2006 boli vzájomne porovnané rozdiely medzi dávkou a spôsobom podania vitamínu K novorodencom narodeným pred 32. gestačným týždňom. Autori štúdie uvádzajú, že

po intramuskulárnem podaní 0,2 mg vitamínu K bola dosiahnutá optimálna koncentrácia vitamínu K u všetkých novorodencov bez ohľadu na pôrodnú hmotnosť. Intravenózna aplikácia rovnakej dávky vitamínu K viedla iniciálne k vyššej plazmatickej koncentrácii, ktorá rýchlo poklesla a vo veku 2 týždňov bola v porovnaní s intramuskulárnym podaním nižšia. Na základe uvedených výsledkov sa dá predpokladať, že intravenózne profylaktické podanie je menej efektívne v prevencii neskorej formy v porovnaní s intramuskulárnou aplikáciou [4].

Výsledky viacerých štúdií preukázali, že aplikácia vitamínu K v dávke 0,3 mg/kg predčasne narodeným novorodencom s hmotnosťou < 1000 g je dostatočná. Americká pediatrika akadémia taktiež považuje jednorazové intramuskulárne podanie vitamínu K v dávke 0,3 – 0,5 mg/kg novorodencom s pôrodnou hmotnosťou pod 1000 – 1500 g za vyhovujúce [7].

V samotnom metabolizme vitamínu K je identifikovaných viacero zaujímavých súvislostí. Plazmatické koncentrácie vitamínu často klesajú pod hranicu normy v období od 6 týždňov do 6 mesiacov po narodení, aj napriek intramuskulárnej aplikácii v rámci profylaxie [7]. Tieto normy sú však referenčnými intervalmi pre dospelých, u novorodencov zatiaľ nie sú k dispozícii. Prenatálne podanie vitamínu K u tehotných žien nevedie k poklesu incidencie skorej formy hemoragickej choroby, hoci preukázateľne zvyšuje plazmatické koncentrácie vitamínu K v puočníkovej krvi [7]. Aktuálne absentujú platné usmernenia pre suplementáciu vitamínu K u žien, ktoré užívajú lieky interferujúce s jeho metabolizmom, i keď v klinickej praxi je tento postup bežný. Z uvedených faktov vyplýva, že bude potrebný ďalší výskum týkajúci sa predovšetkým biologickej dostupnosti vitamínu K pre organizmus novorodenca (transplacentárny prenos, absorpcia z materského mlieka, črevná syntéza).

V posledných rokoch narastá počet rodičov, ktorí odmietajú intramuskulárne podanie vitamínu K u svojich detí. Námietky rodičov vychádzajú z obáv pred bolestivým podnetom pre dieťa krátko po narodení, zo strachu z prítomnej konzervačnej látky v prípravku vitamínu K a zároveň sú podmienené nedostatočným pochopením účelu profylaxie [7, 11]. Situáciu sťažuje aj relatívne nízka incidencia hemoragickej choroby, čo má za následok chýbajúce verejné povedomie o rizikách tohto ochorenia. Alternatívou pre nich predstavuje p.o. podanie vitamínu. Výzvou pre zdravotný personál je adekvátna edukácia rodičov ohľadom cieľov a benefitov intramuskulárnej prevencie.

V rámci potrieb slovenskej neonatológie by bolo vhodné revidovať odborné usmernenie Neonatologickej sekcie SPS SLS ohľadom profylaktického podávania vitamínu K, publikované v roku 2014. Úprava by mala korelovať s aktuálne platnými odporúčaniami odborných spoločností (AAP, ESPGHAN). Prínosom by bolo aj vytvorenie spoločnej platformy so sekciou detskej

hematológie a onkológie SPS za účelom nomenklatúrnej zmeny nozologickej jednotky *hemoragická choroba novorodenca*. Aktuálne pomenovanie nezodpovedá špecifickosti tohto ochorenia, medicínsky relevantnejším by bolo používanie unifikovaného názvu, ktorý by reflektoval nový anglický termín *vitamin K deficiency bleeding*.

ZÁVER

Vitamín K je kardinálnym prvkom fyziologických procesov hemostázy v organizme novorodenca. Dostatočná biologická aktivita vitamínu predstavuje hlavný protektívny faktor zabraňujúci kritickému krvácaniu u inak zdravých novorodencov a dojčiat.

Suplementácia vitamínu K v novorodeneckom období je príkladom erudovaného medicínskeho postupu a v súčasnosti neexistujú žiadne racionálne dôvody pre odmietnutie tejto preventívnej stratégie.

Charakter biologickej dostupnosti, početné liekové interakcie a farmakokinetické vlastnosti vitamínu K vytvárajú priestor pre ďalšie štúdie a výskum v tejto oblasti. Výsledky vedeckého záujmu by mali tvoriť odborný základ pre optimalizáciu budúcich profylaktických postupov.

LITERATÚRA

1. **de Alarcón PA, Werner EJ, Christensen RD et al.** Neonatal hematology: Pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems. 3rd ed. Cambridge University Press 2021. ISBN 9781108773584.
2. **Araki S, Shiharata A.** Vitamin K deficiency bleeding in infancy. *Nutrients* 2020; 12(3): 780. doi: 10.3390/nu12030780.
3. **Candeloro M, Eikelboom JW, Chan N, Bhagirath V, Douketis JD, Schulman S.** Carbamazepine, phenytoin, and oral anticoagulants: Drug-drug interaction and clinical events in a retrospective cohort. *Res Pract Thromb Haemost* 2022; 6(2): e12650. doi: 10.1002/rth2.12650.
4. **Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R, et al.** Vitamin K prophylaxis for preterm infants: A randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics* 2006; 118(6): e1657–e1666. doi: 10.1542/peds.2005-2742. [Epub 2006 Nov 13].
5. **Fiesack S, Smits A, Rayyan M, et al.** Belgian consensus recommendations to prevent vitamin K deficiency bleeding in the term and preterm infant. *Nutrients* 2021; 13(11): 4109. doi: 10.3390/nu13114109.
6. **Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, Pavlic A, Bohan F, Anderson E, Maresz K, Kramann R, Schurgers L.** Vitamin K: Double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(4): 896. doi: 10.3390/ijms20040896.
7. **Hand I, Noble L, Abrams SA.** Vitamin K and the newborn infant. *Pediatrics* 2022; 149 (3): e2021056036. doi: 10.1542/peds.2021-056036.
8. **Jullien S.** Vitamin K prophylaxis in newborns. *BMC Pediatr* 2021; 21(1): 350. doi: 10.1186/s12887-021-02701-4.
9. **Kazmin A, Wong RC, Sermer M, Koren G.** Antiepileptic drugs in pregnancy and hemorrhagic disease of the newborn: an update. *Can Fam Physician* 2010; 56(12): 1291–1292.
10. **Laubscher B, Bänziger O, Schubiger G, et al.** Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phylloquinone doses: Results of a 6-year (2005–2011) surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr* 2013; 172(3): 357–360. doi: 10.1007/s00431-012-1895-1. [Epub 2012 Nov 29].

11. **Lippi G, Franchini M.** Vitamin K in neonates: Facts and myths. *Blood Transfus* 2011; 9(1): 4–9. doi: 10.2450/2010.0034-10. [Epub 2010 Sep 13].
12. **Löwensteyn YN, Jansen NJG, Van Heerde M, et al.** Increasing the dose of oral vitamin K prophylaxis and its effect on bleeding risk. *Eur J Pediatr* 2019; 178(7): 1033–1042. doi: 10.1007/s00431-019-03391-y. [Epub 2019 May 6].
13. **Majid A, Blackwell M, Broadebnt RS, et al.** Newborn vitamin K prophylaxis: A historical perspective to understand modern barriers to uptake. *Hosp Pediatr* 2019; 9(1): 55–60. doi: 10.1542/hpeds.2018-0104.
14. **Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al.** Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: A position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(1): 123–129. doi: 10.1097/MPG.0000000000001232.
15. **Moorehead PC, Chan AKC, Lemyre B, et al.** A practical guide to the management of the fetus and newborn with hemophilia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24(9): 29S–41S. doi: 10.1177/1076029618807583. [Epub 2018 Oct 29].
16. **Obladen M.** Innocent blood: A history of hemorrhagic disease of the newborn. *Neonatology* 2015; 107(3): 206–212. doi: 10.1159/000369523. [Epub 2015 Feb 7].
17. **Senn V, Bassler D, Choudhury R, Scholkmann F, Righini-Grunder F, Vuille-Dit-Bile RN, Restin T.** Microbial colonization from the fetus to early childhood-a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 573735. doi:10.3389/fcimb.2020.573735.
18. **Shearer MJ, Okano T.** Key pathways and regulators of vitamin K function and intermediary metabolism. *Annu Rev Nutr* 2018; 38: 127–151. doi: 10.1146/annurev-nutr-082117-051741. [Epub 2018 Jun 1].
19. **Yan Q, Zhang T, O'Connor C, Barlow JW, Walsh J, Scalabrino G, Xu F, Sheridan H.** The biological responses of vitamin K2: A comprehensive review. *Food Sci Nutr* 2023; 11(4): 1634–1656. doi: 10.1002/fsn3.3213.

Konflikt záujmov: žiadny.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Pavol Babušik
Novorodenecké oddelenie
Hornooravská nemocnica s poliklinikou Trstená
Mieru 549/16
028 01 Trstená, SR
e-mail: palo.babusik@gmail.com

AKUTNÍ STAVY V NEONATOLOGII

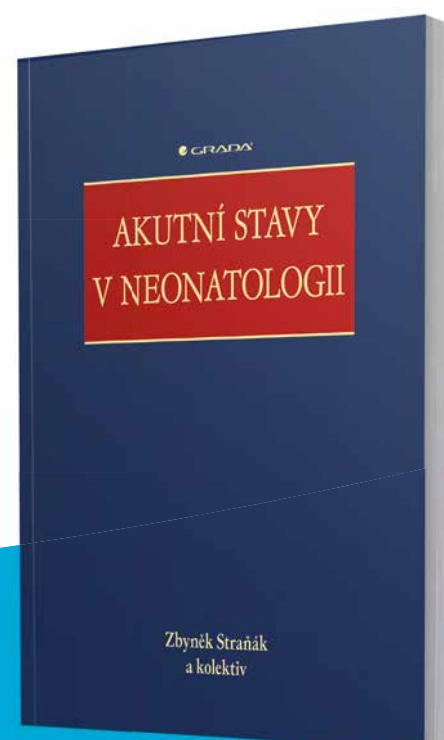


Monografie profesora Straňáka z Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze-Podolí a kolektivu autorů z různých pracovišť je originálním projektem v oblasti péče o novorozence.

Publikace je originálním projektem v oblasti péče o novorozence. Je rozdělena do tří oddílů:

- I. Problematika péče o novorozence na porodním sále,
- II. Akutní stavy u novorozenců – teorie a praxe,
- III. Praktické dovednosti neonatální intenzivní péče.

Druhá část knihy je zpracována do forem **kazuistik, které vás uvedou do problematiky nejčastějších kritických a život ohrožujících stavů v péči o novorozence.** Publikace obsahuje bohatou obrazovou dokumentaci z pracovišť autorů.



Kupujte na
grada.cz



Nakladatelský dům
GRADA

Anémia nezrelých

Demová K., Kováčsová M., Zaikina O., Macková Š.

Neonatologická klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou, Nové Zámky

SÚHRN

Pokroky v perinatálnej a neonatálnej starostlivosti viedli a vedú k zvýšeniu prežívania predčasne narodených novorodencov. Napriek tomu je táto skupina novorodencov naďalej vystavená významnému riziku rozvoja najčastejších život ohrozujúcich komplikácií, ako sú intraventrikulárne krvácanie, nekrotizujúca enterokolitída, retinopatia nedonosených detí a anémia predčasne narodených novorodencov. Anémia predčasne narodených detí je spôsobená kombináciou viacerých faktorov: nižšou hodnotou hemoglobínu pri narodení, krátkou priemernou dĺžkou života červených krviniek, zníženou produkciou endogénneho erytropoetínu, pridruženými zdravotnými komplikáciami a častými odbermi krvi. Súhrnný článok sumarizuje informácie o adaptácii erytropoézy, príčiny anémie nezrelých, možnosti jej diagnostiky, prevencie a liečby vo svetle súčasnej literatúry.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

anémia nezrelých, transfúzie, erytropoetin, prevencia

SUMMARY

Anemia of prematurity (AOP)

Advances in perinatal and neonatal care have led and continue to increase the survival of premature newborns. Nevertheless, this group of newborns remains at significant risk of developing the most common life-threatening complications, such as intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, and anemia of prematurity. Anemia of premature babies is caused by a combination of several factors: lower hemoglobin value at birth, short average life span of red blood cells, reduced production of endogenous erythropoietin, associated medical complications and frequent blood sampling. The summary article summarizes information about the adaptation of erythropoiesis, the causes of anemia of prematurity, the possibilities of its diagnosis, prevention and treatment in the light of current literature.

KEYWORDS

anemia of prematurity, transfusions, erythropoietin, prevention

Čes. Slov. Neonat. 2024; 30 (2) 108–113

ÚVOD

Výskyt anémie predčasne narodených detí na novorodeneckých jednotkách intenzívnej starostlivosti je častý najmä v skupine novorodencov s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou. Preventívne stratégie zahŕňajú oneskorené podviazanie pupočnej šnúry, autológnu a alogénnu transfúziu pupočníkovkej krvi a zníženie iatrogénnej straty krvi pomocou inovatívnych metód. Vplyv látok stimulujúcich erytropoézu na znižovanie počtu podaných transfúzií zostáva obmedzený. Transfúzie červených krviniek, hoci sú prospešné, prinášajú riziká. Stanovenie indikácií transfúzie na základe koncentrácie hemoglobínu zostáva výzvou, pričom postupy sa globálne líšia. Nedávne štúdie obhajujú reštriktívny prístup k transfúziám, pretože znižuje počet transfúzií bez významného negatívneho dopadu.

ERYTROPOÉZA PLODU A NOVORODENCA

Fetálna erytropoéza prebieha počas embryonálneho vývoja na troch rôznych miestach: žltkový vak, pečeň a kostná dreň. Tvorba červených krviniek v žltkovom vaku je maximálna medzi 2. a 10. týždňom tehotnosti. Stena žltkového vaku slúži ako hemopoetický orgán do konca druhého mesiaca po oplodnení. Od tej doby sa krvotvorba začína premiestňovať do orgánov samotného plodu (pečeň a červená pulpa sleziny). Po 10. týždni od oplodnenia osídľujú prvé hematopoetické kmeňové bunky vyvíjajúcu sa kostnú dreň. Produkcia červených krviniek v kostnej dreni začína okolo 18. týždňa a v 30. týždni života plodu je kostná dreň hlavným erytropoetickým orgánom. Kostná dreň postupne nahrádza pečeň vo funkcii erytropoézy až do narodenia [5]. Fetálna erytropoéza je mimoriadne aktívny proces, najmä

počas posledných 2 mesiacov tehotnosti, kedy je produkcia červených krviniek 3 až 5-krát vyššia ako u zdravých dospelých. Proces erytropoézy je regulovaný cytokínmi a rastovými faktormi, pričom úlohu hlavného regulátora zohráva erytropoetín (EPO), ktorý pôsobí synergicky s ostatnými faktormi. Ovplyvňuje a reguluje diferenciáciu, proliferáciu a prežívanie červených krviniek. U plodov je primárnym miestom produkcie EPO pečeň, ktorá je v mimomaternicovom živote nahradená obličkami. Syntéza EPO a jeho receptora (EPO-R) nie je priamo regulovaná koncentráciou hemoglobínu (Hb), ale systémovou dostupnosťou kyslíka, v prísne regulovanej spätnoväzbovej slučke. Po pôrode sa koncentrácia Hb u novorodencov v termíne začne počas nasledujúcich 6 – 8 týždňov postupne znižovať. Tento jav postihuje aj predčasne narodených novorodencov. Postnatálne plazmatické koncentrácie EPO vykazujú predvídateľný vzor zmeny, ktorý je nepriamo spojený s hodnotami Hb. Existuje tiež priamo úmerná súvislosť medzi koncentráciou EPO a počtom retikulocytov. Po narodení erytropoéza výrazne klesá. Zahájením dýchania a po uzatvorení ductus arteriosus sa zvyšuje okysličenie tkanív a znižuje produkcia EPO. U všetkých novorodencov po narodení dochádza k poklesu koncentrácií Hb a hematokritu (Htk). U zdravých donosených novorodencov sa počas prvých 8 – 12 týždňov po narodení vyvinie mierna anémia, koncentrácie Hb klesajú na 100 g/l. Hodnoty Hb u predčasne narodených novorodencov sú pri narodení v porovnaní s novorodencami narodenými v termíne nižšie, postnatálny pokles Hb nastáva skôr (počas prvých 4 – 6 týždňov po narodení) a je výraznejší ako fyziologická anémia pozorovaná u donosených detí (70 – 80 g/l) [11].

VÝSKYT A PREVALENCIA ANÉMIE PREDČASNE NARODENÝCH NOVORODENCOV (AOP)

Počas hospitalizácie vyžaduje ≥ 1 transfúziu červených krviniek 40 % novorodencov s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou (VLBW) a 90 % novorodencov s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou (ELBW) [4]. Výskyt transfúzií červených krviniek VLBW s anémiou udávaný v najväčších randomizovaných štúdiách hodnotiacich vyššie a nižšie prahové hodnoty pre transfúzie červených krviniek bol: v PINT štúdii 89 – 95 %, v TOP 77 – 95 %, v ETTNO 60 – 79 % [8].

PRÍČINY AOP

V anémii predčasne narodených novorodencov sa odzrkadľuje nedostatočná produkcia EPO, malý objem cirkulujúcej krvi, iatrogénne straty krvi, skrátené prežívanie červených krviniek a deplécia zásob železa.

Nedostatočná produkcia erytropoetínu

EPO je produkovaný pečeňou plodu a kortikálnymi intersticiálnymi bunkami obličiek v reakcii na hypoxiu. Predpokladá sa, že znížená produkcia EPO u predčasne narodených detí zohráva kľúčovú úlohu v patofyziológii anémie. Čiastočne sa to vysvetľuje skutočnosťou, že pečeň je zodpovedná za produkciu EPO počas vnútro-maternicového života. Prechod na obličky ako hlavný zdroj EPO nenastáva hneď po narodení ako u zrelých novorodencov. Keďže vývin predčasne narodeného dieťaťa nie je riadne ukončený, po narodení zostáva hlavným miestom produkcie EPO pečeň, o ktorej je známe, že menej reaguje na hypoxiu ako obličky. Zrýchlený metabolizmus EPO, ktorý je u predčasne narodených detí 2 až 4-násobne zvýšený v porovnaní s dospelými, je tiež zodpovedný za znížené koncentrácie pozorované u predčasne narodených detí [10].

Malý objem cirkulujúcej krvi

Extrauterinný rast tela je počas prvých mesiacov života extrémne rýchly a produkcia červených krviniek novorodeneckou dreňou sa musí úmerne zvyšovať. Dieťa rastúce 150 g/týždeň vyžaduje zvýšenie objemu krvi o 12 ml/týždeň. Prírastok hmotnosti a sprievodná expanzia objemu krvi predčasne narodeného dieťaťa počas prvých mesiacov života je podstatne pomalšia ako u donoseného dieťaťa. V dôsledku toho je hemodilučný účinok zväčšujúceho sa objemu krvi ešte menej významný u predčasne narodených detí a je určite nedostatočný ako vysvetlenie závažnejšieho stupňa anémie pozorovanej u predčasne narodených detí.

Straty krvi flebotómiou

Každodenná prax vyžaduje, aby boli kriticky chorí novorodenci dôkladne monitorovaní sériovými laboratornými vyšetreniami, ako sú krvné plyny, elektrolyty, krvný obraz a kultivácie. Objem krvných strát sa zvyšuje so závažnosťou ochorenia a klesajúcim gestačným vekom. U novorodencov sa celkový objem krvi pohybuje od 80 do 115 ml/kg, takže vzorka 10 ml krvi môže zodpovedať viac ako 10 % celkového objemu krvi predčasne narodeného dieťaťa. Prvé týždne intenzívnej starostlivosti sú zvyčajne obdobím, keď sa odoberá väčšie množstvo krvi [23]. Iatrogénne straty krvi v dôsledku flebotómie na krvné testy sú hlavným prispievateľom k anémii u predčasne narodených novorodencov. Existuje silná korelácia medzi množstvom krvi stratenej pri flebotómii a počtom transfúzií, ktoré predčasne narodené deti potrebujú, pričom strata krvi súvisiaca s flebotómiou prekračuje skutočnú potrebu nutnú pre starostlivosť o novorodenca. Taktiež dochádza k takzvanej „skrytej“ strate krvi napr. vo vatových tampónoch, gáze a mŕtvom priestore injekčných striekačiek alebo hadičiek motýľích ihl. Hellström W. a kol. v štúdii zahŕňajúcej novorodencov s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou (ELBW < 1000 g) udáva celkovú stratu krvi súvisiacu s flebotómiami približne 40 – 50 ml/kg do konca

druhého týždňa pobytu na novorodeneckej jednotke intenzívnej starostlivosti. Najväčší podiel krvi súvisiacej s odberom vzoriek sa použil na analýzy krvných plynov (48,7 %) [12].

Skrátené prežívanie erytrocytov

Všeobecne sa uznáva, že dĺžka života cirkulujúcich neonatálnych červených krviniek v krvnom riečisku je kratšia ako u dospelých v dôsledku niekoľkých vývojových rozdielov v metabolických a membránových charakteristikách neonatálnych erytrocytov. Na rozdiel od normálnych dospelých erytrocytov, ktoré majú životnosť 120 dní, je životnosť erytrocytov novorodenca iba 60 – 90 dní. Prežitie červených krviniek sa postupne s klesajúcim gestačným vekom znižuje na rozsah 45 – 50 dní u novorodencov s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou (pod 1000 g). Toto skrátené prežitie sa pripisuje väčšej citlivosti, osmotickej hemolýze a oxidačnému stresu. Neonatálne erytrocyty majú nižšie koncentrácie antioxidantných enzýmov, ako je glutatiónperoxidáza, čím sa zvyšuje ich náchylnosť k oxidačnému stresu a následnej tvorbe Heinzových teliesok a methemoglobínu, čo prispieva k zníženiu ich životnosti. Okrem toho je za skrátenú životnosť erytrocytov zodpovedný aj proces nazývaný neocytolýza. Pozostáva z aktívneho odstraňovania mladých erytrocytov vytvorených v relatívne hypoxickom stave v čase, keď je jedinec vystavený normoxickým alebo hyperoxickým podmienkam, ku ktorým dochádza pri zmene z placentárneho dýchania na pľúcne dýchanie. Okrem toho vyššia koncentrácia hemoglobínu F u novorodencov je tiež zodpovedná za skrátenie životnosti neonatálnych erytrocytov, pretože tento typ Hb má tendenciu denaturovať a podporovať poškodenie membrány erytrocytov zvnútra [10].

Deplécia železa

Predčasne narodené deti majú oveľa väčšie riziko nedostatku železa a tým anémie z nedostatku železa ako novorodenci narodení v termíne. Veľká časť intrauterinného prenosu železa (75 %) sa uskutočňuje v treťom trimestri. ELBW sa rodia pred tretím trimestrom, čo spôsobuje, že vertikálny prenos zásob železa od matky a významná časť in utero fetálnej erytropoézy chýba. Iné stavvy matky, ako je obezita, gestačný diabetes, hypertenzia a placentárna nedostatočnosť pri vnútromaternicovom obmedzení rastu (IUGR), tiež obmedzujú prenos železa na plod [18, 19, 21]. Takmer 17 % predčasne narodených detí má pri narodení nedostatok železa [16]. Straty flebotómiou vedú nielen k priamemu poklesu Hb, ale prispievajú aj k deplécii železa a signifikantnému zníženiu celkových zásob železa v tele (až 6 mg/kg/týždeň) [7].

Nie je jednoznačne preukázané, že nízke hodnoty iných živín, ako je vitamín B12 alebo folát, prispievajú k novorodeneckej anémii. Obmedzené údaje z klinických štúdií však naznačujú, že u predčasne narodených novorodencov liečených erytropoetínom môže suplementácia folátom a B12 zvýšiť erytropoézu.

KLINICKÝ OBRAZ

Znaky a symptómy anémie predčasne narodených detí sú nešpecifické a nie sú samy osebe diagnostické. Mnoho novorodencov s AOP je asymptomatických napriek tomu, že majú hodnoty Hb < 70 g/l. Iní novorodenci sú symptomatickí pri podobných alebo dokonca vyšších hodnotách Hb kvôli zníženej schopnosti kompenzovať stupeň anémie.

Klinický obraz AOP je nešpecifický. Môže zahŕňať: tachykardiu, ktorá je inak nevysvetliteľná, slabý prírastok hmotnosti, zvýšené požiadavky na kyslík alebo podporu dýchania, zvýšený počet epizód apnoe alebo bradykardie (> 12 – 8/deň, alebo dve epizódy za deň vyžadujúce ventiláciu vakom a maskou). Hemoglobín je dôležitou súčasťou transportu kyslíka. Keď sú koncentrácie Hb nízke, schopnosť krvi prenášať kyslík je znížená a výsledkom môžu byť rôzne stupne hypoxie tkaniva. Stupeň hypoxie tkaniva do určitej miery určuje príznaky a symptómy anémie predčasne narodených detí. Normálnou reakciou tela na zníženie okysličenia tkaniva je zvýšenie srdcovej frekvencie a frekvencie dýchania. Tachykardia a tachypnoe sa teda môžu vyskytnúť sekundárne pri AOP. Znížená oxygenácia tkanív zasahuje do bunkového metabolizmu a tvorby energie (t. j. ATP), výsledkom môže byť apnoe, bradykardia, letargia, slabé kŕmenie a slabý rast. Keď je prísun kyslíka do tkanív vážne ohrozený, bunky sa uchýlia k anaeróbnemu metabolizmu, čo vedie k hromadeniu kyseliny mliečnej.

LABORATÓRNY NÁLEZ

V laboratórnom náleze je zaznamenaná normocytárna a normochromická anémia a nízky počet retikulyocytov. Vyšetrenie kostnej drene sa rutinne nevykonáva, ale ukázalo by znížený obsah prekursorov červených krviniek. Rovnako sa v klinickej praxi bežne nemerajú koncentrácie EPO v sére, počas prvého postnatálneho mesiaca sú u predčasne narodených detí nízke v porovnaní s normálnymi hodnotami u starších detí a dospelých (< 10 oproti 15 mU/ml) a zostávajú neprimerane nízke počas druhého postnatálneho mesiaca.

LABORATÓRNE MONITOROVANIE

Pre laboratórnu diagnostiku je nevyhnutný kompletný krvný obraz. Hodnota hematokritu alebo koncentrácia hemoglobínu sa má u dojčiat ELBW v prvých týždňoch života monitorovať týždenne, alebo podľa klinického stavu počas prvých týždňov života. Následne vo všeobecnosti nie je u zdravých rastúcich predčasne narodených novorodencov potrebné rutinne monitorovať Htk / Hb. Dojčatá s pretrvávajúcim ochorením (napr. bronchopulmonálna dysplázia) alebo chirurgickými problémami môžu vyžadovať ďalšie nepretržité

sledovanie. Meranie počtu retikulocytov nie je bežne potrebné. Užitočné môže byť, ak existuje obava z inej etiológie anémie okrem AOP (napr. hemolytická anémia). U pacientov s hraničnými hodnotami HtK / Hb (t. j. hodnotami, ktoré sa blížia k prahovým hodnotám pre transfúziu), môže počet retikulocytov príležitostne pomôcť pri rozhodovaní o transfúzii červených krviniek. U novorodencov, ktorí sú liečení erytropoetínom, môžu retikulocytové indexy (ak sú k dispozícii) pomôcť pri riadení suplementácie železa. Hodnota Hb v sére však musí byť známa pred prepustením z nemocnice.

PREVENCIA A LIEČBA

Stratégie na zníženie iatrogénnych strát krvi zahŕňajú: obmedzenie odberu krvi len na nevyhnutné testy, používanie mikrotechnik (odber vzoriek a testovanie s veľmi malými objemami krvi), používanie zariadení, ktoré môžu vykonávať testovanie malých objemov krvi, používanie neinvazívnych metód na monitorovanie, ak je to možné (napr. pulzná oxymetria, transkutánne monitorovanie oxidu uhličitého, neinvazívne zariadenia na monitorovanie bilirubínu) namiesto častých odberov krvných vzoriek. I keď neexistuje žiadny dôkaz, že neinvazívne monitorovanie znižuje potrebu transfúzií, včasné použitie týchto prostriedkov môže znížiť potrebu krvných testov a tak nepriamo i potrebu transfúzií.

Oneskorené podviazanie pupočníka (DCC)

Praktizovanie oneskoreného podviazania pupočníka na 30 – 60 s vedie k prenosu ďalších 25 – 35 ml/kg placentárnej krvi a zvýšeniu zásob železa takmer o 30 %. Ukázalo sa, že táto prax významne znižuje počet transfúzií potrebných u novorodencov a je spojená s nižším výskytom intraventrikulárneho krvácania (IVH) a nekrotizujúcej enterokolitídy (NEC) ako aj so znížením úmrtnosti v porovnaní s okamžitým podviazaním [20]. Oneskorené podviazanie však nebolo dobre preskúmané v skupine novorodencov VLBW, ktorí najčastejšie vyžadujú transfúziu. Súčasné usmernenia Americkej akadémie pôrodníkov a gynekológov (ACOG) odporúčajú oneskorené podviazanie pupočnej šnúry u predčasne narodených detí [1]. Optimálny čas trvania DCC zostáva neistý, hoci usmernenia Európskej rady pre resuscitáciu z roku 2021 odporúčajú, ak nie je nevyhnutná okamžitá resuscitácia alebo stabilizácia, DCC minimálne 60 s, ideálne po prevzdušení pľúc. Obavy týkajúce sa polycytémie a žltacky, ktoré si vyžadujú významný zásah, nie sú podložené dôkazmi z randomizovaných štúdií [17].

Substitúcia železa

Obsah železa pri narodení je u predčasne narodených detí nižší a zásoby železa u predčasne narodených detí sa často vyčerpávajú do 2 – 3 mesiacov veku. Výsledkom je, že všetky predčasne narodené deti vyžadujú suplementáciu železa.

Podľa odporúčaní AAP z roku 2010 by všetci predčasne narodení novorodenci mali dostávať suplementáciu železa v množstve 2 – 4 mg/kg/deň počas prvého roka života. Štandardná prax na jednotkách intenzívnej starostlivosti na celom svete zahŕňa enterálnu suplementáciu železa pre predčasne narodené deti, ktorá sa zvyčajne začína, keď dokážu tolerovať enterálnu výživu (> 100 ml/kg). Hoci suplementácia železa nezabráni AOP, umožňuje prísun väčšieho množstva substrátu železa, keď je stimulovaná erytropoéza. Suplementácia železa nemusí nevyhnutne zabrániť rozvoju anémie z nedostatku železa neskôr v prvom roku života. Všetky predčasne narodené a zrelé deti by sa mali podrobiť rutinnému skríningu. Vyššie dávky železa (> 5 mg/kg/deň) sa odporúčajú len pre dojčatá, ktoré dostávajú liečbu erytropoetínom, alebo pre tie, ktoré zaznamenali významné, nekompensované straty krvi. Európska spoločnosť pre detskú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (ESPGHAN) odporúča, aby sa profylaktická suplementácia železom začala vo veku od 2 do 6 týždňov alebo u novorodencov s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou od 2 do 4 týždňov. Transfúzie červených krviniek zmierňujú straty železa a môžu poskytnúť 0,5 – 1 mg železa na ml transfúzie [10, 11].

Látky stimulujúce erytropoézu

Pre ELBW a VLBW novorodencov je optimálny prístup pri podávaní látok stimulujúcich erytropoézu neistý. Hlavným argumentom proti rutinnému používaniu je, že keď sa na zníženie transfúzie použijú iné stratégie, dodatočný prínos terapie látkami stimulujúcimi erytropoézu môže byť marginálny. Okrem toho dostupné dôkazy z klinických štúdií naznačujú, že látky stimulujúce erytropoézu nezlepšujú výsledky neurologického vývoja. Hlavným argumentom v prospech rutinného používania v tejto populácii je, že znižujú mieru transfúzií. Obmedzené údaje naznačujú, že môžu šetriť náklady. Početné štúdie sa zamerali na bezpečnosť a účinnosť podávania rekombinantného ľudského EPO skoro v postnatálnom priebehu. Cochranov prehľad z roku 2020, porovnávajúci včasný verus neskorý erytropoetín na prevenciu transfúzie červených krviniek u predčasne narodených detí a / alebo dojčiat s nízkou pôrodnou hmotnosťou, ukázal, že použitie včasného EPO významne neznižilo „použitie jednej alebo viacerých transfúzií červených krviniek“ alebo „počet transfúzií na dieťa“ v porovnaní s neskorým podaním EPO. Zistenie štatisticky významného zvýšeného rizika retinopatie nedonosených detí (ROP) (akýkoľvek stupeň) a podobný trend pre štádium ROP > 3 v súvislosti s včasnou liečbou EPO vyvoláva obavy [2, 13]. Multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia (PENUT trial) v roku 2020 nezistila žiadny významný rozdiel vo výskyte úmrtia alebo ťažkého neurovývojového poškodenia vo veku 2 rokov [14].

Transfúzia

Približne 50 – 95 % novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou (< 1500 g) a 95 % novorodencov s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou (< 1000 g) dostane po narodení počas pobytu na novorodeneckej jednotke intenzívnej starostlivosti aspoň raz transfúziu erytrocytov [2, 3]. Transfúzia červených krviniek je najrýchlejšia účinná liečba AOP, avšak je to len dočasné opatrenie, ktoré má svoje riziká (infekcie prenášané transfúziou, imunitne podmienené transfúzne reakcie, reakcia štepu proti hostiteľovi, toxické účinky antikoagulantov alebo konzervačných látok, inhibícia erytropoézy). Transfúzia červených krviniek je potrebná vtedy, keď je anémia symptomatická alebo zhoršuje dodávku kyslíka. Pri rozhodovaní o transfúzii červených krviniek je potrebné dôsledné posúdenie rovnováhy medzi prínosom a rizikami. Významná je variabilita v transfúzných postupoch naprieč rôznymi zdravotníckymi jednotkami [22]. Väčšina usmernení pre transfúzie červených krviniek sa spolieha na koncentráciu Hb alebo Hkt v spojení s klinickým stavom pacienta. Tieto prahové hodnoty sa môžu líšiť v závislosti od postnatálneho veku, požiadaviek na kyslík a typu poskytovanej podpory dýchania [10]. Prediktory zníženej potreby následných transfúzií červených krviniek zahŕňajú vyššiu pôrodnú hmotnosť a vyššie koncentrácie Hb pri prijatí, zatiaľ čo výskyt sepsy významne súvisí so zvýšenou potrebou ďalších transfúzií [4]. Transfúzie však tiež vedú k zvýšeniu koncentrácie hepcidínu a feritínu, k zníženiu koncentrácie EPO a poklesu počtu retikulocytov, čo vedie k supresii erytropoézy. V roku 2020 boli zverejnené dve najväčšie randomizované klinické štúdie, ktoré porovnávali vysoké (liberálne) a nízke (reštriktívne) prahové hodnoty pre transfúziu červených krviniek u extrémne nezrelých novorodencov (transfusion of pretermatures, TOP) [15] a účinky prahových hodnôt transfúzie na neurokognitívne výsledky (effects of transfusion thresholds on neurocognitive outcome, ETTNO) u dojčiat s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou [9]. Poli-

tika liberálnej transfúzie uplatňuje vyššiu koncentráciu Hb ako prahovú hodnotu pre transfúziu; naopak politika reštriktívnych transfúzií používa nižšiu koncentráciu Hb ako prahovú hodnotu pre transfúziu. Pre väčšinu predčasne narodených novorodencov s AOP je odporúčaná skôr reštriktívna stratégia než liberálna. V roku 2024 Medzinárodný riadiaci výbor preskúmal dôkazy zo systematických prehľadov šiestich randomizovaných klinických štúdií, ktoré porovnávali vysoké a nízke transfúzne prahy založené na hemoglobíne alebo na hematokrite. Riadiaci výbor dosiahol konsenzus o hodnoteniach istoty dôkazov a vypracoval usmernenie, ktoré odporúča použitie reštriktívnej transfúznej stratégie u predčasne narodených novorodencov na základe najlepších dostupných dôkazov [6]. Pri rozhodovaní a podaní transfúzie sa zvažujú prahové hodnoty koncentrácie Htk / Hb, postnatálny vek a klinický stav uvedené v tabuľke 1.

Prognóza

Anémia predčasne narodených detí je prechodný fyziologický proces, ktorý je normálny pre predčasne narodené deti. Ako predčasne narodené deti rastú, anémia ustupuje. Po prepustení môže byť potrebné sledovanie hematokritu, ale pri adekvátnej suplementácii železa by anémia nemala pretrvávať.

ZÁVER

V dôsledku zvýšeného prežívania dojčiat s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou sa anémia nezrelých stala bežným a vážnym problémom pre všetky jednotky intenzívnej starostlivosti. Cieľom súčasného prístupu k liečbe anémie nezrelých je optimalizovať kapacitu prenosu kyslíka u hemodynamicky nestabilných pacientov.

Stratégie na minimalizáciu transfúzie zahŕňajú vyhýbanie sa anémii uľahčením prenosu (fetálnej) krvi z placenty, znížením iatrogénnej straty krvi pri flebotómii

Tab. 1. Indikácie na podávanie krvných prípravkov u novorodencov [6]

Prahové hodnoty pre transfúziu	Respiračná podpora*	Žiadna alebo minimálna respiračná podpora
Hb (g/l)		
1. postnatálny týždeň (1 – 7 dní)	110	100
2. postnatálny týždeň (8 – 14 dní)	100	85
≥ 3. postnatálny týždeň (15 a viac dní)	90	70
Htk (%)**		
1. postnatálny týždeň (1 – 7 dní)	33	30
2. postnatálny týždeň (8 – 14 dní)	30	25
≥ 3. postnatálny týždeň (15 a viac dní)	27	21

* Respiračná podpora bola definovaná ako invazívna mechanická ventilácia, kontinuálny pozitívny tlak v dýchacích cestách alebo neinvazívna intermitentná ventilácia pozitívnym tlakom alebo prietok nosnou kanylou ≥ 1 l/min.

** Prahové hodnoty hematokritu, poskytnuté na uľahčenie implementácie, sa vypočítali vynásobením koncentrácie hemoglobínu.

a transfúziou alogénnych (dospelých) červených krviniek. Enterálna suplementácia železa je tiež dôležitá a môže zmeniť neskoršie hematologické ukazovatele stavu železa, ale nie podávanie transfúzií u predčasne narodených detí v časnom popôrobnom období. Cochranove prehľady nepodporujú rutinné včasné ani neskoré používanie erythropoetínu. Najefektívnejším prístupom je prevencia anémie nezrelých prostredníctvom implementácie protokolov a prijatia reštriktívnych transfúzných stratégií.

LITERATÚRA

1. ACOG. Delayed umbilical cord clamping after birth. Number 814 (Replaces Committee Opinion 684, January 2017. Reaffirmed 2023). Dostupné na: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/12/delayed-umbilical-cord-clamping-after-birth>
2. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; 2: CD004865. doi: 10.1002/14651858.CD004865.pub4. Accessed 24 February 2024.
3. Benavides A, Bell EF, Georgieff MK, Josephson CD, Stowell SR, Feldman HA, Nalbant D, Tereshchenko A, Sola-Visner M, Nopoulos P. Sex-specific cytokine responses and neurocognitive outcome after blood transfusions in preterm infants. *Pediatr Res* 2022; 91(4): 947–954. doi: 10.1038/s41390-021-01536-0.
4. Cibulskis CC, Maheshwari A, Rao R, Mathur AM. Anemia of prematurity: How low is too low? *Journal of Perinatology* 2021; 41(6): 1244–1257. doi: doi.org/10.1038/s41372-021-00992-0.
5. Dečkov I, Záhumenský J, Danihel L, Letkovská K, Varga I. Vývin hematopoetického systému embrya a plodu. *Gynekológia pre prax*. 2016; 14(3), 121–123. ISSN 1336-3425.
6. Deschmann E, Dame C, Sola-Visner MC, et al. Clinical practice guideline for red blood cell transfusion thresholds in very preterm neonates. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2417431. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.17431. Dostupné na: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2820028>.
7. Domellöf M. Meeting the iron needs of low and very low birth weight infants. *Ann Nutr Metab* 2017; 71(3): 16–23. doi: 10.1159/000480741.
8. DynaMed. Anemia in the premature neonate: Approach to the patient. EBSCO Information Services. Accessed 14. October 2024. Dostupné na: <https://www.dynamed.com/approach-to-anemia-in-the-premature-neonate-approach-to-the-patient>.
9. Franz AR, Engel C, Bassler D, et al. ETTNO Investigators. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: The ETTNO randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(6): 560–570. doi:10.1001/jama.2020.10690.
10. Garcia-Prats JA. Anemia of prematurity. Revised in 2023. Dostupné na: https://www.uptodate.com/contents/anemia-of-prematurity-aop?source=mostViewed_widget.
11. German KR, Juul SE. Neonatal Anemia. *Curr Pediatr Rev* 2023; 19(4): 388–394. doi: 10.2174/1573396319666221121140627.
12. Hellström W, Forssell L, Morsing E, Sävman K, Ley D. Neonatal clinical blood sampling led to major blood loss and was associated with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2020; 109(4): 679–687. doi: 10.1111/apa.15003.
13. Chaudhary N, Jassar R, Singh R. Neonatal anemia. *Newborn* 2022; 1(3): 263–270. doi: 10.5005/jp-journals-11002-0027.
14. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T, Ahmad KA, Bendel-Stenzel E, Baserga M, LaGamma EF, Downey LC, Rao R, Fahim N, Lampland A, Frantz ID III, Khan JY, Weiss M, Gilmore MM, Ohls RK, Srinivasan N, Perez JE, McKay V, Vu PT, Lowe J, Kuban K, O'Shea TM, Hartman AL, Heagerty PJ. PENUT Trial Consortium. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N Engl J Med* 2020; 382(3): 233–243. doi: 10.1056/NEJMoa1907423.
15. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, et al. Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants. *N Engl J Med* 2020; 383(27): 2639–2651. doi:10.1056/NEJMoa2020248.
16. Kling PJ. Iron nutrition, erythrocytes, and erythropoietin in the NICU: Erythropoietic and neuroprotective effects. *Neoreviews* 2020; 21(2): e80–e88. doi: 10.1542/neo.21-2-e80. PMID: 32005718.
17. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdigger M, et al. European resuscitation council guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation* 2021; 161: 291–326. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.014.
18. McCarthy EK, Kenny LC, Hourihane JOB, Irvine AD, Murray DM, Kiely ME. Impact of maternal, antenatal and birth-associated factors on iron stores at birth: data from a prospective maternal-infant birth cohort. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(6): 782–787. doi: 10.1038/ejcn.2016.255.
19. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Latunde-Dada GO, Diaz-Castro J. Iron deficiency and iron homeostasis in low birth weight preterm infants: A systematic review. *Nutrients* 2019; 11(5): 1090. doi: 10.3390/nu11051090.
20. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (8): CD003248. doi: 10.1002/14651858.CD003248.pub3.
21. Raffaelli G, Manzoni F, Cortesi V, Cavallaro G, Mosca F, Ghirardello S. Iron homeostasis disruption and oxidative stress in preterm newborns. *Nutrients* 2020; 12(6): 1554. doi: 10.3390/nu12061554.
22. Scrivens A, Reibel NJ, Heeger L, Stanworth S, Lopriore E, New HV, et al. Survey of transfusion practices in preterm infants in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2023; 108: 360–366. doi: 10.1136/archdischild2022-324619.
23. Whitehead NS, Williams LO, Meleth S, Kennedy SM, Ubaka-Blackmoore N, Geaghan SM, Nichols JH, Carroll P, McEvoy MT, Gayken J, Ernst DJ, Litwin C, Epner P, Taylor J, Graber ML. Interventions to prevent iatrogenic anemia: A laboratory medicine best practices systematic review. *Crit Care* 2019; 23(1): 278. doi: 10.1186/s13054-019-2511-9.

Konflikt záujmov: žiadny.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Klaudia Demová PhD.
Neonatologická klinika
FNsP Nové Zámky
Slovenská 11 A 94034
Nové Zámky, SR
e-mail: klaudia.demova@nspnz.sk

Význam železa pre novorodencov

Chovancová D.

Novorodenecká klinika M. Rusnáka LF SZU a Univerzitná nemocnica, Bratislava

SÚHRN

Železo je pre vývin mozgu novorodencov nevyhnutné. Zohráva kľúčovú úlohu v synaptogenéze, myelinizácii, energetickom metabolizme a tvorbe neurotransmiterov. Nedostatok železa v kritickej fáze vývoja mozgu predstavuje riziko vzniku trvalých štrukturálnych zmien s narušením funkcie a tieto zmeny sú i napriek neskoršej suplementácii železa ireverzibilné. Predčasne narodení novorodenci a deti vyžadujúce intenzívnu starostlivosť sú vystavené zvýšenému riziku deficitu železa. Majú vysoké nároky na jeho substitúciu v dôsledku nedostatočných zásob z dôvodu nižšieho gestačného veku, opakovaných odberov krvi, nedostatočnej výživy a rýchleho rastu. Individuálna enterálna suplementácia železa vo včasnom neonatálnom období začína perorálnym podaním železa v dávke 2 – 6 mg/kg/deň od druhého týždňa života, ak objem enterálnej výživy dosiahne 100 ml/kg/deň. Potrebné je pravidelné monitorovanie koncentrácie feritínu s cieľom dostatočne optimalizovať množstvo železa v organizme. Podávanie železa predstavuje prevenciu potreby transfúzie a podporu lepšieho psychomotorického vývinu u predčasne narodených detí.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

železo, novorodenec, rast, psychomotorický vývin, oxidatívny stres

SUMMARY

The importance of iron for newborns

Iron is essential for the development of the brain of newborns. It plays a key role in synaptogenesis, myelination, energy metabolism and neurotransmitter production. Lack of iron in the critical phase of brain development poses a risk of permanent structural changes with impaired function, and these changes are irreversible despite later iron supplementation. Premature newborns and children requiring intensive care are at increased risk of iron deficiency. They have high demands for its replacement due to insufficient supplies due to lower gestational age, repeated blood sampling, insufficient nutrition and rapid growth. Individual enteral iron supplementation in the early neonatal period begins with oral administration of iron in a dose of 2 – 6 mg/kg/day from the second week of life, if the volume of enteral nutrition reaches 100 ml/kg/day. Regular monitoring of ferritin concentration is necessary in order to sufficiently optimize the amount of iron in the body. Administering iron prevents the need for transfusion and supports better psychomotor development in premature babies.

KEYWORDS

iron, newborn, growth, neurodevelopment, oxidative stress

Čes. Slov. Neonat. 2024; 30 (2) 114–120

ÚVOD

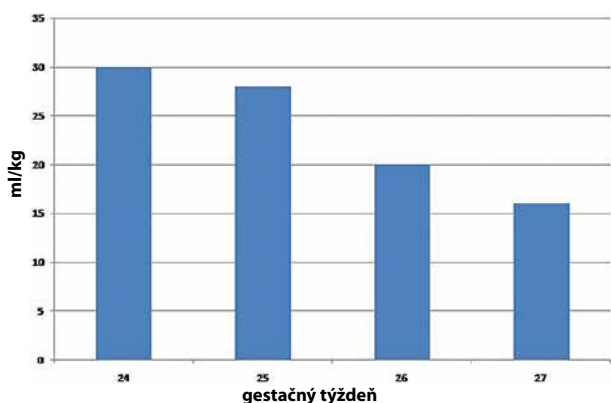
Železo je esenciálny stopový prvok. V erytrocytoch je zastúpené v 60 %, nachádza sa aj v svaloch srdca, kostrových svaloch a jeho zásoby nájdeme aj v pečeni. Tvorí menej ako 0,005 % hmotnosti tela. Je dôležité pre hemopoézu, pre rýchlorastúce a deliace sa bunky, sekréciu hormónov, syntézu DNA a kolagénu, imunitné funkcie, pri raste a vývoji CNS a rozvoji mentálnych schopností, ale aj pre koenzým dýchacieho reťazca [1, 4]. Metabolizmus železa v organizme je zložitý, jeho nadbytok vedie k nadmernému oxidačnému zaťaženiu a poškodeniu organizmu (zvýšenou tvorbou kyslíkových radikálov, lipoperoxidáciou, indukciou prozápalových cytokínov apod). Kľúčovým regulátorom množstva vstrebaného železa z potravy je jeho množstvo

v tele. Pri nedostatku sa jeho resorpcia zvýši. Železo zo starých erytrocytov sa čiastočne uvoľňuje do krvi, opäť sa viaže na transferín a dopĺňa cirkulačný pool, časť sa uloží ako zásobné železo, najmä vo forme feritínu, napr. v pečeni. Absorpciu z čreva podľa potreby organizmu potencuje erytropoetín, ktorý sa tvorí v obličke, z malej časti aj v pečeni. Naopak pri dostatku železa v organizme jeho vstrebávanie inhibuje hepcidín, hormón produkovaný najmä v pečeni [14, 30].

Nedostatok železa je najčastejším výživovým deficitom vo svete [21, 32, 33, 34]. U novorodencov môže jeho nedostatok súvisieť s viacerými rizikovými faktormi počas tehotnosti (diabetes mellitus, obezita matky, intrauterínna rastová reštrikcia). Nedostatkom železa trpí asi 17 % predčasne narodených detí [1, 2, 3, 5], nedostatok železa napriek včasnej substitúcii malo až 32 % extrém-

Tab. 1. Distribúcia železa v ľudskom tele (Waldvogel-Abramowski et al. 2014)

Forma	Funkcia	Väzba na proteín	Množstvo v g
aktívne železo	transport kyslíka	hemoglobín	2,5 – 3,0
		myoglobín	0,3
	prenos elektrónov	cytochrómy, cytochrómoxidáza	0,2
	rozklad peroxidu vodíka	kataláza, peroxidáza	
zásobné železo		feritín, hemosiderín	0,8 – 1,0
transportné železo		transferín	0,003

**Graf 1.** Priemerná kumulatívna iatrogénna strata krvi v ml/kg pôrodnej hmotnosti v priebehu prvých 28 dní života predčasne narodených detí (Counsílman 2021)

ne nezrelých novorodencov [23]. Predčasne narodení novorodenci a deti s nízkou pôrodnou hmotnosťou (NPH) majú vysoké nároky na potreby železa. K nedostatočným zásobám železa sa pridávajú u týchto detí aj iatrogénne straty krvi v dôsledku odberov. Objem krvi novorodenca je asi 90 ml/kg, pričom odber 1/3 tohto objemu (cca 30 ml) zodpovedá až 2 litrom u dospelého. K takým stratám dochádza spravidla v priebehu prvého mesiaca života (graf 1). Priemerná kumulatívna iatrogénna strata postupne s narastajúcim gestačným týždňom novorodencov klesá: z 30,2 ml/kg v 24. gestačnom týždni (g. t.) na 15,9 ml/kg v 27. g. t. Tento deficit spôsobuje závažnú anémiu [7, 8, 28].

FYZIOLÓGIA

Železo má v ľudskom tele významnú úlohu. Podieľa sa na mnohých biochemických procesoch, vrátane vývoja centrálného nervového systému, je nevyhnutné pre metabolizmus a myelinizáciu neurónov, vývoj oligodendroglie, pre funkciu neurotransmiterov a diferenciáciu neuritov. Mnohé hypotézy o vplyve nedostatku železa na CNS súvisia s esenciálnou úlohou železa pri vývoji mozgu s neskoršími prejavmi jeho nedostatku (problémy s pamäťou, poruchy učenia a riziko vzniku schizofrénie pri predispozícii) [10, 12, 13, 16, 17, 31].

Úloha železa v hemoglobíne je pri transporte kyslíka v ľudskom tele nezastupiteľná. Tabuľka 1 prehľadne uvádza formy železa, jeho úlohy a ich miesto v ľudskom tele [30].

Nároky na železo sú v období rýchleho rastu dieťaťa vysoké, hlavne v poslednom trimestri gravidity a v prvých mesiacoch života, kedy aj mozog dieťaťa prechádza významným rastovým špurтом. Nedostatočná homeostáza železa v tomto období vedie k oneskorenému psychomotorickému vývoju a poruchám kognitívnych funkcií [1]. Nadmerná substitúcia železa však môže viesť k zvýšenému riziku infekcie, poruchám rastu, narušeniu absorpcie živín a poruche vývoja črevného mikrobiómu. Železo, ktoré nie je viazané na proteín, môže spôsobiť tvorbu voľných kyslíkových radikálov. Najst optimálnu stratégiu pre substitúciu železa u rizikových novorodencov je obtiažne, ale veľmi potrebné [6, 11, 22, 34].

ŽELEZO V GRAVIDITE

Železo patrí v gravidite k významným faktorom, ktoré ovplyvňujú zdravie matky a dieťaťa. V závislosti od závažnosti a dĺžky trvania nízke hodnoty železa u matky a pokles hemoglobínu vedú k zníženému okysličenia tkanív, čo spôsobuje v placentе hypoxický a prozápalový stav. Vzniká hypertrofia placenty so zvýšenou vaskularizáciou a štrukturálnymi zmenami na fetomaternálnej výmennej ploche a zmenami aktivity nutričných transportérov. Princíp zmien v placente zachytáva schéma 1. Zatiaľ nie je jasné, či sa jedná o adaptívnu odpoveď na udržanie železa alebo o patologické zmeny s následkami pre matku aj dieťa [27]. Potreby železa u gravidnej ženy sa menia s rastom placenty a plodu s cieľom posilniť objem cirkulujúcej krvi u matky. Najväčšie nároky sú v treťom trimestri, kedy denná potreba železa je okolo 4,4 mg/deň. Pre zvýšené potreby železa na začiatku gravidity by zásoby železa ženy mali byť okolo 500 mg. Len približne 20 – 35 % žien v reprodukčnom veku túto hodnotu dosahuje [18]. Zásobovanie plodu železom závisí od transportu placentou. Železo viazané na transferín (Fe-Tf) z cirkulácie matky prevezme transferínový receptor 1 (TFR1), ktorý sa nachádza na apikálnom povrchu syncytiotrofoblastu [24]. Komplex

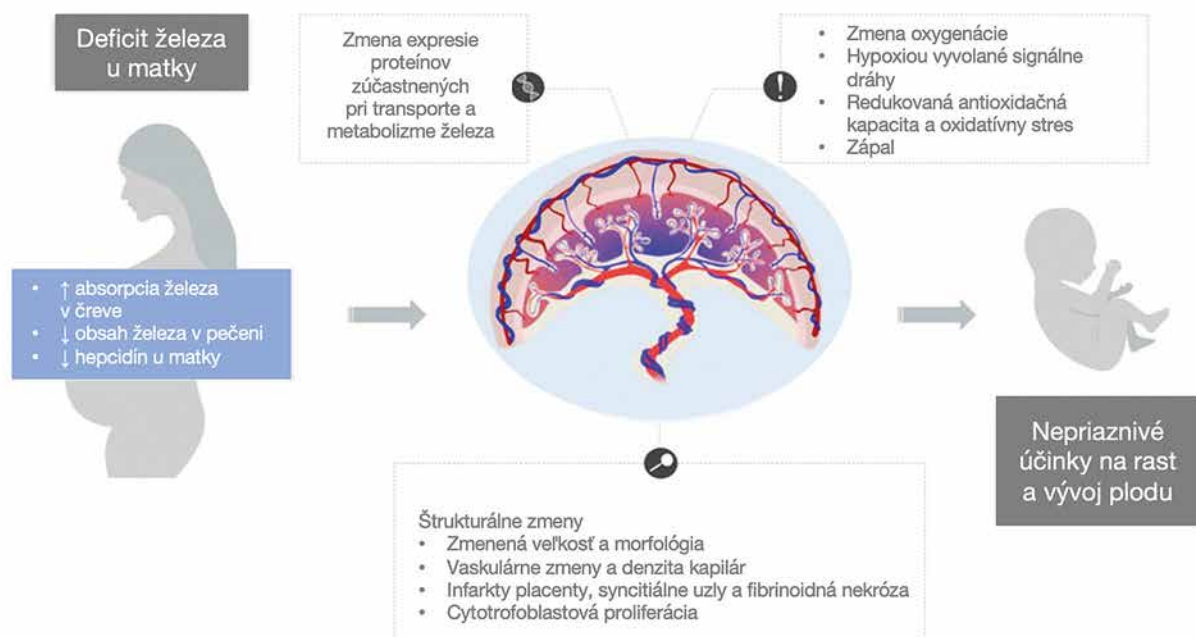


Schéma 1. Potenciálny vplyv nedostatku železa na placentu s rizikom negatívneho vplyvu na plod (voľne podľa Roberts 2020)

Fe-Tf a TFR1 pomocou endocytózy sa uvoľní do endozómu, prípadne je exportovaný bazálnou stranou syncytiotrofoblastu placenty prostredníctvom transportéra železa do fetálnej cirkulácie. Pre transport železa placentou sú potrebné TFR1 a FPN (ferroportin) [2, 9, 24]. Pri deficite Fe u matky sa aktivizujú transportné mechanizmy, ktoré sprostredkujú vychytávanie Fe v placente (TFR1) a jeho export (FPN). Tieto mechanizmy a ich vplyv na plod zachytáva schéma 2. Hematologická adaptácia a zvýšená dostupnosť železa pre placentu a plod je veľmi dôležitá. Nedávne výskumy odhalili spojenie medzi včasnou anémiou matky diagnostikovanej v období ≤ 30 g. t. a zvýšeným rizikom poruchy autistického spektra, ADHD (attention-deficit / hyperactivity disorder) a intelektuálnym postihnutím [31].

Pre potreby hodnotenia nedostatku železa je nutná u novorodenca jeho presná kvantifikácia. Bežne používaným indikátorom deficitu železa je hemoglobín (Hb) alebo feritín z pupočníkovkej krvi. Avšak nízky Hb sa zistí len pri najzávažnejších formách nedostatku železa, pretože počas deficitu železa u plodu dochádza k preferenčnej syntéze Hb pred jeho dodaním do mozgu [16]. Preto nie je možné tieto parametre využiť ako senzitivne indikátory deficitu železa. V prípade, ak tehotná nemá infekciu, hodnoty materského feritínu v sére pod 10 ng/ml by mohli signalizovať riziko fetálneho deficitu železa [24].

Dostupnosť železa pre tehotnú ovplyvňujú viaceré mechanizmy, vrátane zvýšenej intestinálnej absorpcie a mobilizácie materských zásob železa v pečeni a slezine. Železo pochádza zo zdrojov výživy vo forme non-hemovej (prevažne z rastlinných zdrojov) a hemovej (zo zdrojov živočíšnych). So zvyšujúcim sa gestačným

týždňom sa metabolizmus železa u tehotnej aktivizuje, čím umožňuje adekvátnu hematologickú adaptáciu v tehotnosti a zvyšuje dostupnosť železa pre placentu a plod [4]. Za reguláciu dostupnosti železa aj v tehotnosti je zodpovedný hepcidín – hormón, ktorý sa tvorí prevažne v hepatocytoch a kontroluje množstvo cirkulujúceho železa. Hepcidín má priamy vplyv na transport železa ľudskou placentou. Zápal a aktivita erytropoetínu sa na regulácii spolupodieľajú. Najnižší hepcidín majú tehotné s deficitom železa [27, 29]. Obézne ženy, ktorých body mass index pred graviditou bol ≥ 30 kg/m² alebo s nadmerným priberaním v gravidite, v porovnaní s neobéznymi ženami porodili potomkov s nižšou koncentráciou feritínu v sére [18,

Tab. 2. Rizikové faktory deficitu železa v prvom roku života (Kazal 2002)

Prenatálne / perinatálne

anémia v gravidite
nedostatočne kompenzovaný diabetes mellitus
nízka pôrodná hmotnosť / prematurita / viacpočetná gravidita

Diéta

intolerancia kravského mlieka / formuly s nízkym obsahom železa / dojčenie bez suplementácie železa*

Socioekonomické

nízky socioekonomický status / imigrácia z rozvojových krajín

Iné

príliš rýchle priberanie

***Materské mlieko obsahuje málo železa (0,2 – 0,4 mg/l)**, hoci je dobre využiteľné, pri konzumácii dlhšej ako 6 mesiacov, bez nemliečnych príkrmov hrozí jeho deficit.

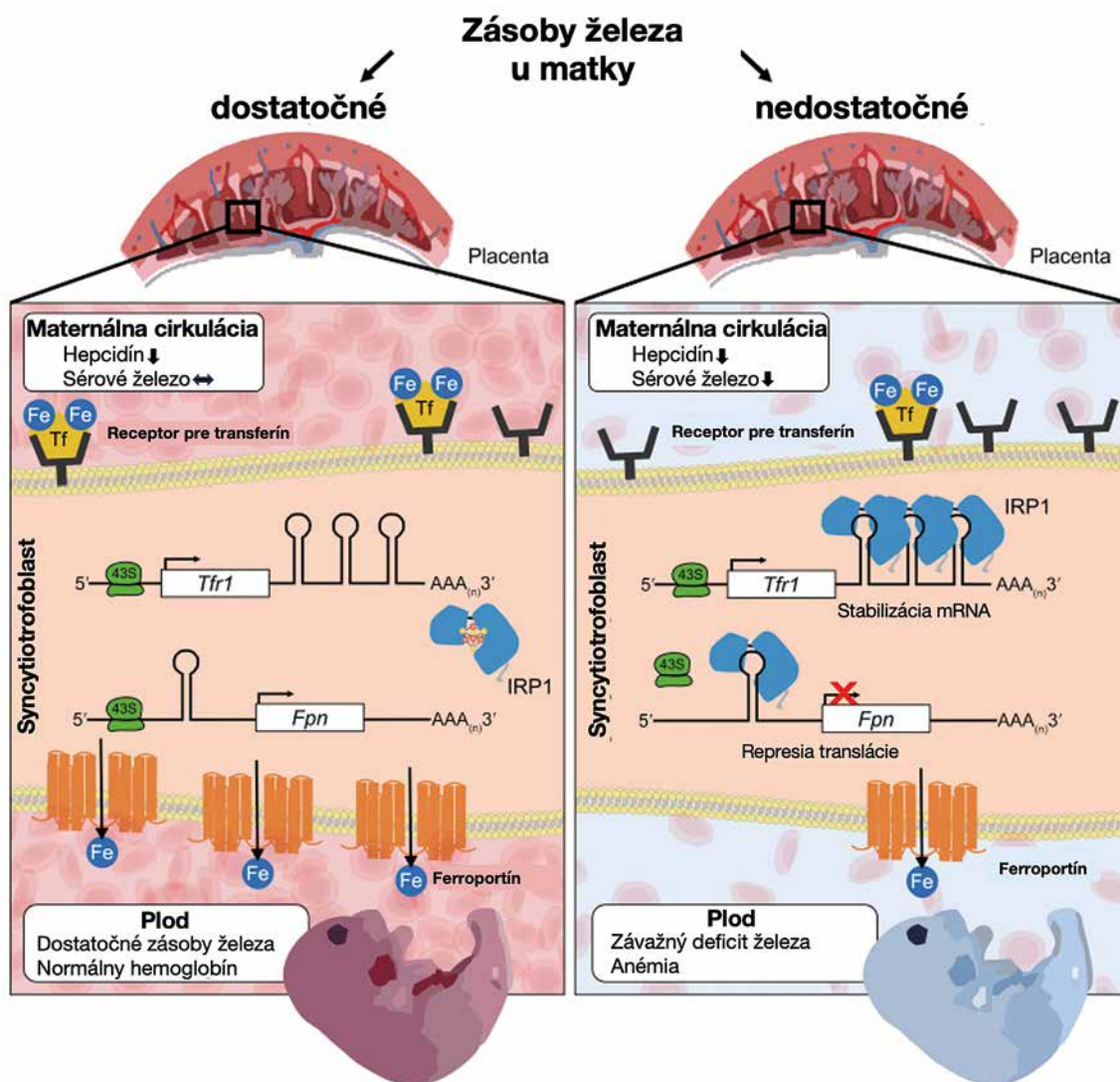


Schéma 2. Závislosť hemoglobínu dieťaťa od statusu matky vzhľadom na množstvo železa (voľne podľa Sangkhae 2020)

26, 27]. Železo zo starých erytrocytov recykluje, časť železa je uvoľnená do krvi, opäť sa viaže na transferín a dopĺňa cirkulačný pool, časť sa uloží ako zásobné železo, najmä vo forme feritínu, napr. v pečeni. Absorpciu z čreva podľa potreby organizmu, najmä erytropoézy, pozitívne reguluje erytropoetín. Naopak pri dostatku železa v organizme jeho vstrebávanie inhibuje hepcidín [14, 15, 19, 24].

SUBSTITÚCIA ŽELEZA U NOVORODENCOV

Nedostatok železa narušuje biosyntézu hemoglobínu, čo vedie k mikrocytarnej anémii. Hlavným dôvodom suplementácie železa je podpora jeho rezervných zdrojov, podpora erytropoézy a zintenzívnenie systémového transportu kyslíka. Údaje o rizikách substitúcie železa u predčasne narodených a detí s NPH sú rozporuplné. Väčšina štúdií potvrdila významný

vzťah suplementácie železa s prognózou dieťaťa. Deti so včasnou suplementáciou mali lepší neurologický vývoj ako tí, čo dostávali železo neskôr. Medzi menej časté komplikácie substitúcie železa patria krv v stolici s hnačkou, porucha rastu, menší obvod hlavy a dĺžka, menšia hmotnosť a vyšší výskyt respiračných infekcií [20, 25]. V substitučnej liečbe sa bežne používajú perorálne preparáty železa. Parenterálna aplikácia železa sa využíva pri liečbe závažnej anémie tehotných, pri organickej príčine poruchy vstrebávania železa alebo pri dlhodobých krvných stratách. U novorodencov je liekom voľby preparát s trojmocným železom v polymaltózovom komplexe, najmä pre jeho lepšiu toleranciu. Výhodou je tiež bezpečnosť liečby, bez rizika predávkovania, lebo vstrebávanie trojmocného preparátu železa prebieha tzv. klasickou cestou aktívneho transportu nehemového železa (aktívne sa vstrebáva po naviazaní na feritín a následne je transportovaný transferínom, pričom ho každá bielkovina v čreve

môže predtým vyviazať, preto má horšiu dostupnosť). Nevýhodou je pomalší nástup účinku. Preparáty železa je vhodné podávať spolu s vitamínom C s cieľom zlepšiť jeho dostupnosť. Nástup účinku liekov s dvojmocným železom viazaným na sulfát a fumarát je rýchlejší cestou hemového aj nehemového železa. Nevýhodou je horšia tolerancia a riziko predávkovania. Pre suplementáciu železa u predčasne narodených novorodencov a dojčiat platí odporúčanie Európskej spoločnosti pre gastroenterológiu a výživu (ESPGHAN) z roku 2022, ako ukazuje tabuľka 3 [13].

Monitorovanie substitúcie železom

Pri substitúcii železa je nutné ho monitorovať pomocou markerov, ktoré poukazujú na možné predávkovanie. Vyšetrenie transferínu a jeho saturácia patria k bežným štandardným vyšetreniam. K novším ukazovateľom patrí hepcidín a feritín. Hepcidín je peptidový hormón, nie je bežne dostupný, ale je hlavným regulátorom absorpcie železa a jeho homeostázy. Syntetizuje sa v hepatocytoch, menej v adipocytoch, makrofágoch a mozgu, má autokrinnú reguláciu železa na lokálnej tkanivovej úrovni. Je regulovaný koncentráciou železa a mierou erytropoézy. Nadbytok železa stimuluje jeho produkciu, čo následne zabráni absorpcii železa. Posledné odporúčanie pre monitoring substitúcie železa udáva vyšetrenie feritínu. Feritín je bunkový proteín, ktorý predstavuje zásobáreň železa. V krvi je prítomný v malom množstve a jeho koncentrácia v sére koreluje s celkovými zásobami železa v tele. V slovenskej praxi však niektoré poisťovne bežne toto vyšetrenie ako monitoring substitúcie železa v organizme nerešpektujú, je možné len na odporúčanie hematológa [14, 19]. Odporúčané hodnoty feritínu u najmenších detí ukazuje tabuľka 4.

Odporúčanie pre prax

- Železo je esenciálne pre optimálny vývoj mozgu, nedostatok v kritickom období vývoja spôsobuje jeho ireverzibilné poškodenie.
- Prevencia nedostatku železa spočíva v suplementácii v gravidite, neskorom podväze pupočníka po pôrode, redukcii odberov krvi s využitím mikrometód, v optimálnej výžive.
- Včasná suplementácia železa už po prvom týždni života u predčasne narodených podľa orálnej tolerancie – **per os pri tolerancii stravy 100 ml/kg je vhodná substitúcia železa v dávke 2 – 4 mg/kg, ktorú je možno zvyšovať do 6 mg/kg/deň.** Je vhodné podať železo v jednej dávke (lepšia resorpcia), treba ho vynechať pri gram negatívnej sepe minimálne na 48 hodín a vždy, keď dieťa nedostáva nič per os.
- Feritín je pre železo zásobným proteínom vo všetkých bunkách, preto je vhodné ho merať v **sére na zachytenie možného nadbytku železa v 14-dňových intervaloch.** Pri < 35 µg/l zvýšiť železo na 3 – 4 (max 6) mg/kg/deň. Cieľové hodnoty feritínu sú **75 – 300 µg/l.**

ZÁVER

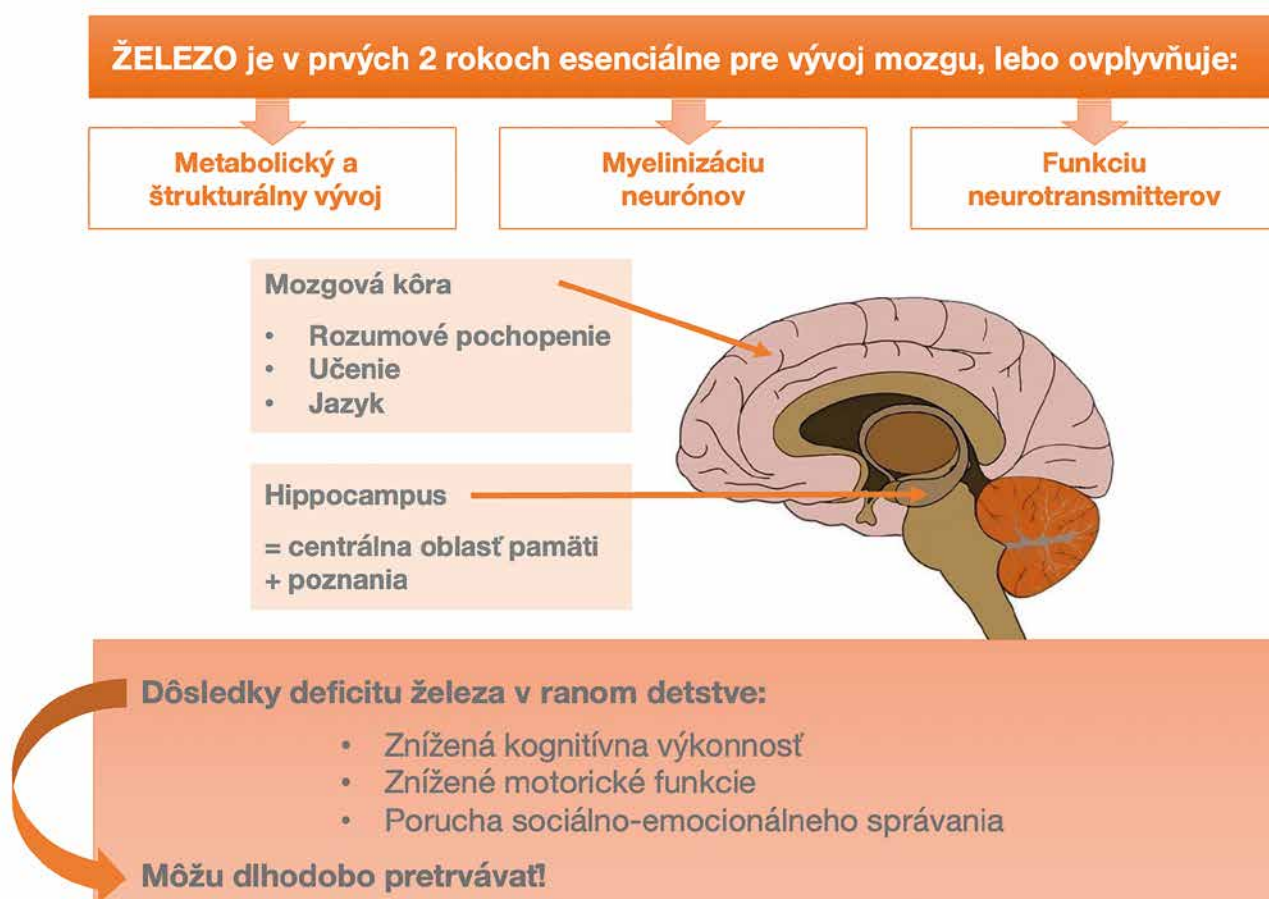
Optimalizácia rovnováhy medzi podstatnými zložkami intenzívnej starostlivosti v neonatológii s podporou psychomotorického vývoja patria medzi dôležité intervenčné stratégie. Preto je potrebné predchádzať nedostatku železa individualizovanou liečbou pomocou suplementácie železa s cieľom predísť vzniku anémie a podporovať správny vývoj mozgu. Takýmto spôsobom je možné predísť aj transfúzii krvi aj s ohľadom na riziko potencovania zápalových procesov u detí.

Tab. 3. Odporúčanie pre podávanie železa (ESPGHAN 2022)

Denný príjem železa 2 – 3 mg/kg/deň od 2. týždňa života pre novorodencov s VNPH.	
Dojčatá liečené erytropoetínom potrebujú vyššie dávky (až do 6 mg/kg/deň).	
Individuálny status železa je u detí s VNPH veľmi variabilný, v závislosti od počtu transfúzií a strát krvi odbermi, odporúča sa opakované hodnotenie sérového feritínu.	
Ak je feritín < 35 – 70 µg/l, je potrebné zvýšiť dávku železa na 3 – 4 (alebo maximum 6) mg/kg/deň na určité limitované obdobie.	
Dlhodobému príjmu železa vo výžive > 3 mg/kg/deň je potrebné predchádzať vzhľadom na možné nežiaduce účinky.	
Ak je feritín > 300 µg/l, pričom nie je sprevádzaný prebiehajúcim zápalom a ochorením pečene, je spravidla výsledkom viacpočetných transfúzií, vtedy má byť podávanie železa prerušené až do poklesu hodnôt feritínu.	
V suplementácii železa alebo podávanie formúl fortifikovaných železom sa odporúča pokračovať do 6 – 12 mesiacov korigovaného veku.	
Tak ako všetky dojčatá aj predčasne narodené deti by mali dostávať komplementárnu stravu bohatú na železo od 6 mesiacov veku. Neskoré podviazanie pupočnej šnúry sa odporúča aj u predčasne narodených detí, kedykoľvek je to uskutočniteľné.	

Tab. 4. Hodnoty feritínu v sére podľa veku

Feritín v sére (µg/l)	Novorodenec	2 mesiace	4 mesiace	6 – 24 mesiacov
nadbytok Fe	> 300	> 300	> 250	> 200
nedostatok Fe	< 35	< 40	< 20	< 10 – 12
anémia Hb (g/l)	< 135	< 90	< 105	< 102



Obr. 1. Význam železa pre vývoj mozgových štruktúr u najmenších detí (volne podľa Fretham, Grešíková 2011).

LITERATÚRA

1. Algarin C, Nelson CA, Peirano P, Westerlund A, et al. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 453–458. doi: 10.1111/dmcn.12118.
2. Bastin J, et al. Localisation of proteins of iron metabolism in the human placenta and liver. *British Journal of Haematology* 2006; 134(5): 532–543.
3. Burke R, Leon J, Suchdev P. Identification, prevention and treatment of iron deficiency during the first 1000 days. *Nutrients* 2014; 6: 4093–4114. doi: 10.3390/nu6104093.
4. Choi JW, Im MW, Pai SH. Serum transferrin receptor concentrations during normal pregnancy. *Clinical Chemistry* 2000; 46(5): 725–727. Dostupné na: <https://doi.org/10.1093/clinchem/46.5.725>.
5. Christensen RD, Bahr TM, Ward DM. Iron deficiency in newborn infants: Global rewards for recognizing and treating this silent malady. *Newborn (Clarksville)* 2022; 1(1): 97–103. doi: 10.5005/jp-journals-11002-0021. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35949271; PMCID: PMC9361392.
6. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics* 2009; 123: 1208–1216. doi: 10.1542/peds.2008-1047.
7. Costescu OC, Manea AM, Cioba DM, Doandes FM, et al. The effects of iron administration on anemia development during the 7th and 21st day of life in premature newborns: A prospective cohort study. *Medicina* 2024; 60(5): 684. Dostupné na: <https://doi.org/10.3390/medicina60050684>.
8. Counsilman CE, Heeger LE, Tan R, Bekker V, Zwaginga JJ, et al. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34(16): 2660–2665. doi: 10.1080/14767058.2019.1670800. Epub 2019 Oct 6. PMID: 31588840.
9. Donovan A, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 2000; 403(6771): 776–781.
10. East P, Doom JR, Blanco E, Burrows R, Lozoff B, Gahagan S. Iron deficiency in infancy and neurocognitive and educational outcomes in young adulthood. *Dev Psychol* 2021; 57: 962–975. doi: 10.1037/dev0001030.
11. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: A systematic review of intervention studies. *Nutrition Reviews* 2019; 77(12): 865–877.
12. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): A position paper from the ESPGHAN committee on nutrition and invited experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76(2): 248–268. doi: 10.1097/MPG.0000000000003642. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36705703.
13. Fretham SJ, Carlson ES, Georgieff MK. The role of iron in learning and memory. *Adv Nutr* 2011; 2(2): 112–121. doi: 10.3945/an.110.000190. Epub 2011 Mar 10. PMID: 22332040; PMCID: PMC3065765.
14. Grešíková M. Aktuálny pohľad na sideropenickú anémiu v detstvom veku. *Pediatr Praxi* 2014; 15(3): 96–100.
15. Kazal LA Jr. Prevention of iron deficiency in infants and toddlers. *Am Fam Physician* 2002; 66(7): 1217–1224. PMID: 12387433.
16. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006; 64: S34–S43; discussion S72–S91. doi: 10.1301/nr.2006.may.S34–S43.
17. Maxwell AM, Rao RB. Perinatal iron deficiency as an early risk factor for schizophrenia. *Nutr Neurosci* 2022; 25(10): 2218–2227. doi: 10.1080/1028415X.2021.1943996. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34165398; PMCID: PMC8702576.

18. Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients* 2020; 12: 447. <https://doi.org/10.3390/nu12020447>.
19. Medirex. Hematologické parametre. Dostupné na: https://static.medirex.sk/storage/app/media/uploaded-files/Newsrab_supplement_2016_web.pdf.
20. McMillen SA, Dean R, Dihardja E, Ji P, Lönnnerdal B. Benefits. Risks of early life iron supplementation. *Nutrients* 2022; 14(20): 4380. doi: 10.3390/nu14204380. PMID: 36297062; PMCID: PMC9608469.
21. Miller J.L. Iron deficiency anemia: A common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: a011866. doi: 10.1101/cshperspect.a011866.
22. Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, Biggs BA. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4–23 months: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Glob Health* 2013; 1: e77–e86. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70046-9.
23. Power G, Morrison L, Kulkarni K, Barr H, Campbell-Yeo M, et al. Non breast-milk-fed very preterm infants are at increased risk of iron deficiency at 4–6-months corrected age: A retrospective population-based cohort study. *Nutrients* 2024; 16(3): 407. doi: 10.3390/nu16030407.
24. Sangkhae V, Fisher AL, Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy: Maternal, placental, and fetal regulatory mechanisms. *Annu Rev Nutr* 2023; 21(43): 279–300. doi: 10.1146/annurev-nutr-061021-030404. Epub 2023 May 30. PMID: 37253681; PMCID: PMC10723031.
25. Shelov S.P. American Academy of Pediatrics. Caring for your baby and young child: Birth to age five. New York: Bantam 2009.
26. Phillips AK, Roy SC, Lundberg R, Guilbert TW, Auger AP, et al. Neonatal iron status is impaired by maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *J Perinatol* 2014; 34(7): 513–518. doi: 10.1038/jp.2014.42. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24651737; PMCID: PMC4074453.
27. Roberts H, Bourque SL, Renaud SJ. Maternal iron homeostasis: effect on placental development and function. *Reproduction* 2020; 160(4): R65–R78. doi: 10.1530/REP-20-0271. PMID: 33434171.
28. Ruan S, Li J, Xiong F, et al. The effect of iron supplementation in preterm infants at different gestational ages. *BMC Pediatr* 2024; 24: 530. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04996-5>.
29. Sangkhae V, Ganz T, Nemeth E. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *J Clin Invest* 2020; 130(2): e127341. <https://doi.org/10.1172/JCI127341>.
30. Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, Buser A, et al. Physiology of iron metabolism. *Transfus Med Hemother* 2014; 41(3): 213–221. doi: 10.1159/000362888. Epub 2014 May 12. PMID: 25053935; PMCID: PMC4086762.
31. Wieggersma AM, Dalman C, Lee B K., Karlsson H, et al. Association of prenatal maternal anemia with neurodevelopmental disorders. *JAMA psychiatry* 2019; 76(12): 1294–1304.
32. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: Assessment, prevention, and control. a guide for programme managers. Geneva: WHO 2001.
33. World Health Organization. Guideline: Daily iron supplementation in infants and children. Geneva: WHO 2016.
34. Yang Z, Lönnnerdal B, Adu-Afarwuah S, Brown KH, Chaparro CM, et al. Prevalence and predictors of iron deficiency in fully breastfed infants at 6 mo of age: Comparison of data from 6 studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1433–1440. doi: 10.3945/ajcn.2008.26964.

Konflikt záujmov: žiadny.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Darina Chovancová, CSc.
Novorodenecká klinika M. Rusnáka SZU a UNB
Antolská 11
851 07 Bratislava, SR
e-mail: chovdari@yahoo.com

Imúnne podmienené hemolytické anémie novorodencov, patofyziológia a diagnostika

Čaklošová L., Babušík P.

Novorodenecké oddelenie, Hornooravská nemocnica s poliklinikou, Trstená

SÚHRN

Imúnne hemolytické anémie predstavujú v novorodeneckom období špecifickú podskupinu extrakorpuskulárnych hemolytických anémií. Definuje ich neprimerane rýchla a nadmerná hemolýza, ktorá je sprostredkovaná protilátkami proti povrchovým antigénom erytrocytov. Znalosť procesov fyziologickej a patologickej hemolýzy je spolu s pochopením základných princípov imunohepatológie nevyhnutným predpokladom správnej diagnostiky a úspešnej liečby. Najznámejšou nozologickou jednotkou z tejto skupiny anémií je hemolytická choroba plodu a novorodenca so všeobecne akceptovaným vyšetrovacím a liečebným algoritmom. Náročnou diagnostickou výzvou zostáva identifikácia menej častých imúnne podmienených anémií. Základom pre adekvátny manažment pacienta s týmto druhom anémie je nevyhnutná excelentná laboratórna diagnostika a vzájomná spolupráca neonatológa a detského hematológa.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

imúnna hemolytická anémia, antierytrocytárne protilátky, Coombsov test

SUMMARY

Immune-related hemolytic anemia of newborns: pathophysiology and diagnosis

Immune hemolytic anemias represent a specific subgroup of extracorporeal hemolytic anemias in the neonatal period. They are defined by inadequate and excessive hemolysis, which is mediated by antierythrocyte antibodies. Understanding of the processes of physiological and pathological hemolysis, along with the knowledge of immunohematology principles is an essential key for correct diagnosis and successful treatment. The hemolytic disease of the fetus and newborn is well known hemolytic anemia from this group of anemias, with generally accepted diagnostic and treatment procedures. Identification of less frequent immune-related anemias remains a diagnostic and therapeutic challenge. The basis for adequate management of a patient with this type of anemia is essential excellent laboratory diagnostics and mutual cooperation between a neonatologist and a pediatric hematologist.

KEYWORDS

immune hemolytic anemia, antierythrocyte antibodies, Coombs test

Čes. Slov. Neonat. 2024; 30 (2) 121–128

ÚVOD

Anémia u novorodenca je všeobecne definovaná ako patologický stav zníženej koncentrácie hemoglobínu (Hb) pod referenčnú hodnotu pre daný postnatálny vek. V klinickej praxi je zaužívaná klasifikácia anémií podľa príčiny, ktorá ich delí na anémie z nedostatočnej tvorby a anémie z nadmerného zániku erytrocytov. Narušená tvorba erytrocytov môže súvisieť s poruchou na úrovni jednotlivých komponentov červenej krvi (erytrocytárna membrána, enzymatický systém, hemoglobín), alebo má svoj podklad v nedostatočnej funkcii kostnej drene (aplastické a hypoplastické anémie). Nadmerný zánik erytrocytov je výsledkom viacerých vonkajších (extrakorpuskulárnych) a vnútorných (intrakorpuskulárnych) príčin.

Imúnne podmienené hemolytické anémie patria do veľkej skupiny extrakorpuskulárnych hemolytických anémií. Schopnosť indukovať hemolýzu má rôznorodá skupina protilátok namierených proti erytrocytárnym antigénom. Základným krokom v správnej diagnostike je potvrdenie prebiehajúcej hemolýzy a verifikácia jej imúnnej etiológie. Špecifikácia antierytrocytárnych protilátok následne vedie k spresneniu diagnózy a k určeniu správneho terapeutického postupu.

FYZIOLOGICKÁ HEMOLÝZA ERYTROCYTOV

Priemerná životnosť erytrocytu v cirkulácii je 100 až 120 dní. Starnutie erytrocytov sprevádza pokles ich

enzymatickej aktivity, postupná inhibícia proteosyntézy a úbytok bunkových komponentov (mitochondrie, ribozómy). Prechod červenou pulpou sleziny navyše predstavuje pre erytrocyt metabolicky náročný proces, ktorý vedie k ďalšiemu poklesu energetických zásob vo forme adenozíntrifosfátu (ATP). Konečným dôsledkom deplécie energie je strata selektívnej permeability membrány erytrocytu a následná zmena bikonkávnej formy červenej krvinky na sférický tvar. Takto morfológicky zmenené erytrocyty strácajú schopnosť prechádzať úzkymi sínusmi sleziny, sú sekvetrované a fagocytované. Slezina predstavuje hlavné miesto fyziologickej hemolýzy, menšia časť prebieha v pečeni a kostnej dreni, približne len 20 % prebieha v intravaskulárnom priestore [8, 24].

Fagocytárne bunky podieľajúce sa na lýze erytrocytu obsahujú enzým *hemooxygenázu*, ktorý je zodpovedný za rozpad hemoglobínu na *hém* a *globín*. Globín je degradovaný na úroveň aminokyselín, ktoré sa môžu opätovne zapájať do syntézy globínových reťazcov. Konečným produktom metabolizmu hémovej skupiny je nekonjugovaný bilirubín, ktorý sa uvoľňuje z makrofágov do plazmy a po väzbe na albumín je transportovaný do pečene. V pečeni podlieha konjugácii s kyselinou glukurónovou, čím sa menia jeho biochemické vlastnosti. Z pôvodne hydrofóbnej zlúčeniny sa stáva polárna molekula dobre rozpustná vo vode. Konjugovaný alebo priamy bilirubín následne opúšťa pečeň ako súčasť žlče, v gastrointestinálnom trakte sa vplyvom baktérií mení na urobilinogén a je vylučovaný močom, stolicou, respektíve podlieha opäť enterohepatálnemu metabolizmu. Železo uvoľnené pri hemolýze erytrocy-

tov je uskladňované v makrofágoch a následne transportované cez feroportín do plazmy, kde sa viaže na transferín [8, 10].

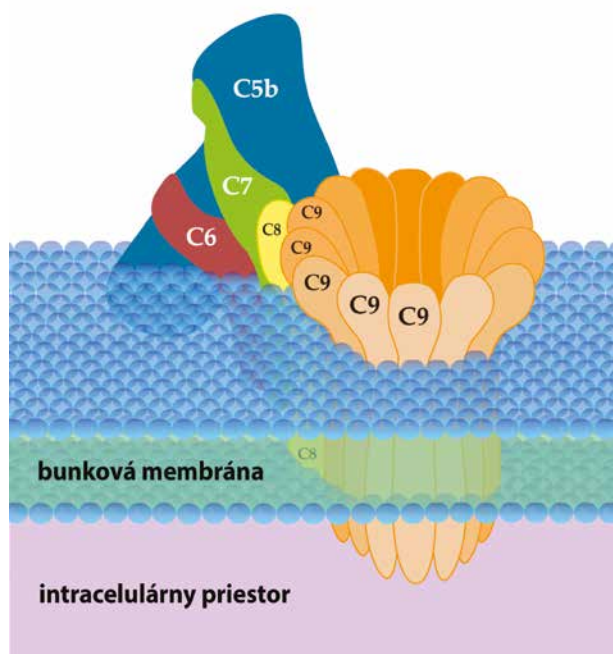
Za fyziologických podmienok len minimálna časť hemolýzy prebieha intravaskulárne, tento podiel sa zvyšuje až pri patologicky akcentovanej deštrukcii erytrocytov (imúnne podmienené anémie, mikroangiopatická hemolýza).

Dôsledkom intravaskulárnej hemolýzy je uvoľňovanie hemoglobínu priamo do prostredia plazmy. Organizmus disponuje viacerými mechanizmami, ktoré sú zamerané na reutilizáciu uvoľneného hémového železa a zároveň sú použiteľné v diagnostickom procese. Typickými predstaviteľmi sú plazmatické glykoproteíny *haptoglobín* a *hemopexín*, ktoré majú schopnosť viazať uvoľnenú hémovú skupinu a následne sú z obehu eliminované bunkami retikuloendoteliálneho systému. Pomocným systémom pre obnovu zásob železa je aj komplex *methém-albumín*, kde albumín zohráva funkciu nosiča a odovzdáva hémovú skupinu hemopexínu [10].

IMUNITNE INDUKOVANÁ HEMOLÝZA – PATOFYZIOLÓGIA

V patofyziológii imunitne indukovanej hemolýzy majú ústredné postavenie protilátky triedy IgM a IgG (zriedkavo IgA), ktoré sa viažu na povrchové antigény erytrocytov. Mechanizmus hemolýzy závisí od typu protilátky a prípadnej účasti komplementu.

Komplement je systém viac ako tridsiatich glykoproteínov, ktoré sú vzájomne zapojené do kaskády na seba nadväzujúcich lytických reakcií a je dôležitou súčasťou vrodenej nešpecifickej imunity. Vo všeobecnosti môže aktivácia komplementu prebiehať viacerými cestami. V imúnne mediovej hemolýze má kardinálne postavenie najmä *klasická cesta aktivácie komplementu*. Naštartovať ju môže imunoglobulín triedy IgM, ktorý je hlavným zástupcom chladových imunoglobulínov s teplotným optimom menej ako 20 °C. Molekula IgM je schopná premosťovať dva erytrocyty, čím sa na imunoglobulíne odkryje väzobné miesto pre C1q zložku. Po naviazaní C1q zložky nastáva jej konformačná zmena na C1r a C1s, vzniká aktivovaný komplex C1rs. Ten je schopný rozštiepiť C4 a C2 zložky komplementu a výsledkom sú fragmenty C4a, C4b, C2a, C2b. Následným spojením C4b a C2a vzniká C3 konvertáza, ktorá je schopná štiepiť C3 zložku. V tejto fáze komplementovej kaskády sa klasická cesta spája s ostatnými cestami aktivácie komplementu. V ďalšom kroku C3 konvertáza štiepi C3 na C3a (anafylatoxín) a C3b (opsonín). C3b sa viaže na C4bC2a a premieňa C5 na C5b fragment, ktorý v súčinnosti s C6 – C9 vedie k vzniku *membránového útočného komplexu (MAC)*. Uvedený komplex (obr. 1) je schopný narušiť erytrocytárnu membránu, vytvoriť v nej póry, cez ktoré dochádza k efluxu bunkových



Obr. 1. Membránolytický komplex zanorený do bunkovej membrány [upravené podľa 25]

komponentov, čoho výsledkom je osmotická lýza červených krviniek. Tento proces je charakteristický pre *intravaskulárnu hemolýzu* [13]. Vzniknuté zložky komplementovej kaskády C4a, C3a, C5a majú prozápalový, anafylaktický a prokoagulačný potenciál. Ich účinok sa typicky uplatňuje pri vzniku akútnej potransfúznej reakcie, šoku, DIC a renálnom zlyhaní. Procesy aktivácie komplementu prebiehajú pod neustálou kontrolou regulátorov CCP, tzv. complement control proteins. Úloha regulátorov spočíva v udržiavaní aktivácie komplementu v primeranom rozsahu [16].

Naproti tomu, protilátky triedy IgG (podtriedy IgG 1 – 4) majú schopnosť cestou senzibilizácie a čiastočnej aktivácie komplementu sprostredkovať *extravaskulárnu hemolýzu*. Dokážu vytvoriť komplex *erytrocyt – protilátka IgG*, ktorý je rozpoznávaný a extrahovaný makrofágmi sleziny a pečene, kde následne dochádza k jeho cytotoxickému deštrukcii. Najvyššiu aktivitu dosahujú pri teplotnom optime 37 °C [16].

Imunitné hemolytické anémie môžeme vo všeobecnosti rozdeliť do viacerých kategórií, z ktorých každá má svoju etiológiu a špecifický patofyziologický mechanizmus. Hemolýza môže byť spôsobená tvorbou *aloprotilátok* proti „cudzím“ erytrocytárnym antigénom alebo produkciou *autoprotilátok* proti antigénom vlastných červených krviniek. Osobitnú skupinu predstavujú transplacentárne prenesené protilátky od matiek s autoimunitnými ochoreniami a liekmi indukované protilátky (tab. 1).

HEMOLYTICKÁ CHOROBA PLODU A NOVORODENCA

Hemolytická choroba plodu a novorodenca (HCHN), v literatúre tiež uvádzaná pod pojmom *fetálna erytroblastóza* je hematologické ochorenie charakterizované aloimunitnou hemolytickou anémiou vznikajúcou na podklade inkompatibility erytrocytárných antigénov matky a plodu.

Prvotným stimulom je prestup fetálnych erytrocytov do krvného obehu matky. V prípade, že erytrocyty plodu nesú antigén, ktorý nemá matka vo svojej fenotypovej výbave, organizmus matky reaguje tvorbou špecifických protilátok. K fetomaternálnej imúnnej podmienenej interakcii dochádza počas diagnostických a terapeutických výkonov (kyretáž, amniocentéza, odber choriových klkov), počas patologických stavov (abrupcia placenty, abortus, extrauterinné tehotenstvo) a cisárskeho rezu. Počas gravidity, a to najmä v 3. trimestri, dochádza k prestupu erytrocytov plodu do krvného obehu matky. Na aloimunizáciu postačuje len 0,1 ml fetálnych erytrocytov. Toto množstvo erytrocytov sa dostáva do krvného obehu matky aj počas fyziologického pôrodu. Keďže imunizácia matky prebehne až pri pôrode, dopad pre tento plod je klinicky bezvýznamný. Riziko predstavuje situácia,

Tab. 1. Základné rozdelenie imunitných hemolytických anémií novorodencov [12]

Aloimunitné
• hemolytická choroba plodu a novorodenca • transfúzna hemolytická anémia (akútna, chronická)
Autoimunitné
• primárne (idiopatické) - indukované tepelnou protilátkou - indukované chladovou protilátkou - indukované chladovo-teplnou Donath-Landsteiner protilátkou • sekundárne - infekcie: EBV, CMV, HSV1/2, vírusové hepatitídy, varicella zoster vírus, sepsa vyvolaná <i>E. coli</i>, streptokokové infekcie, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • imunologické a hematologické ochorenia: - novorodenecký SLE, imunodeficiencie • polievkové

keď je senzibilizovaná matka opakovane tehotná a ďalší plod má rovnakú antigénovú výbavu ako predchádzajúci. Transplacentárny prestup materných protilátok môže viesť k závažnej hemolýze a k vzniku bilirubínovej encefalopatie [5, 21]. Transport materských protilátok je aktívny proces, ktorý je sprostredkovaný FcRn-receptormi placenty a dynamicky stúpa s blížiacim sa termínom pôrodu. V klinickej praxi je najvýznamnejšia inkompatibilita v Rh a ABO krvnom systéme [16]. Netreba však zabudnúť na inkompatibilitu v iných erytrocytárných antigénnych systémoch, ako sú napr. Kell a Duffy [5].

Rh inkompatibilita predstavuje situáciu, keď Rh negatívna matka po predchádzajúcej senzibilizácii Rh antigénom vytvára protilátky triedy IgG proti Rh pozitívnemu plodu [21]. Riziko a závažnosť imunizácie závisí od množstva fetálnych erytrocytov a sily antigénnej odpovede stúpa s každou ďalšou inkompatibilnou graviditou. V prípade, že matka nebola doposiaľ senzibilizovaná, prvorodené dieťa má len minimálne riziko rozvoja hemolytickej choroby (menej ako 1 %). S každou ďalšou graviditou toto riziko stúpa [7]. Zaujímavou i keď raritnou je forma Rh imunizácie nazývaná *syndróm babičky*. Predstavuje situáciu, kedy počas tehotenstva alebo pôrodu dochádza k maternofetálnej hemorágii s následnou erytrocytárnou izoimunizáciou. Týmto spôsobom môže byť Rh negatívny plod ženského pohlavia prvýkrát imunizovaný svojou Rh pozitívnou matkou. V dospelosti počas tehotenstva je po strete s Rh antigénom plodu imunitná odpoveď rýchlejšia a závažná hemolýza sa prekvapivo objaví už pri prvej gravidite. K zníženiu výskytu ťažkých foriem hemolytickej choroby novorodenca pri Rh inkompatibilite prispeli preventívne opatrenia v zmysle podávania anti-D protilátok Rh negatívnym matkám, ktoré porodili Rh pozitívneho novorodenca [1, 5].

Aktuálne najčastejšou je aloimunizácia v ABO systéme. Najtypickejšia je u plodu s erytrocytárnym antigénom A alebo B, ktorého matka má krvnú skupinu 0. Zriedkavo môže vzniknúť v kombinácii A / B, respektíve B / A (matka verzus plod). Najväčšiu antigenicitu má A1 a najväčšou hemolytickou aktivitou sa vyznačujú anti-B protilátky. Prirodzene sa vyskytujúce protilátky anti-A a anti-B sú triedy IgM, čiže nie sú schopné transplacentárneho prechodu a nespôsobujú hemolýzu plodu. Za hemolytickú chorobu v ABO systéme sú zodpovedné aloprotilátky anti-A a anti-B, ktoré sú najčastejšie podtriedy IgG2. Vznikajú senzibilizáciou v priebehu predchádzajúcej gravidity, po transfúziách, ale aj vplyvom očkovacích vakcín s obsahom substancií antigénu A / B [5, 21]. ABO inkompatibilita spôsobuje miernejšiu formu HCHN, keďže substancie A a B sa nachádzajú vo fetálnych tkanivách a tekutinách a protilátky anti-A a anti-B sú neutralizované skôr, než vôbec zareagujú s antigénmi na erytrocytoch. Ďalším vysvetlením je, že expresia antigénov A a B na erytrocytoch plodu a novorodenca je omnoho nižšia než u dospelých jedincov. Hemolýza pri ABO inkompatibilita je väčšinou mierneho stupňa, intrauterinne je dobre kompenzovaná a zvyčajne ju nesprevádza kritická anemizácia [7]. Koincidencia Rh a ABO inkompatibility znižuje riziko Rh senzibilizácie, pretože erytrocyty s A alebo B antigénom sú z cirkulácie prednostne eliminované [21].

V rámci ABO systému predstavuje zriedkavý variant *fenotyp Bombay*, ktorý môže byť zodpovedný za závažnú potransfúznú hemolytickú reakciu pri nesprávne určenej krvnej skupine. Ako je všeobecne známe, krvná skupina 0 sa síce vyznačuje absenciou antigénu A a B, ale na erytrocytárnom povrchu má *antigén H*, ktorý je prekursorom v tvorbe A a B antigénov. V prípade Bombay variantu je porušená tvorba H antigénu a pacient vykazuje pri štandardných testoch fenotypické znaky krvnej skupiny 0, i keď v genotype môže mať determinovanú krvnú skupinu A, B, alebo AB. Donorom transfúzie pre pacienta s potvrdeným Bombay variantom môže byť len ďalší jedinec s Bombay fenotypom. Incidencia sa v Európe odhaduje na 1 : 1 000 000 [17].

TRANSFÚZNA HEMOLYTICKÁ ANÉMIA

Transfúzne reakcie môžeme klasifikovať podľa viacerých kritérií. Z časového hľadiska ich delíme na *akútne*, ktoré sa prejavujú v priebehu 24 hodín po podaní, a *neskoré*, ktoré sa manifestujú po 24 hodinovom časovom intervale. V kontexte možnej deštrukcie erytrocytov ich členíme na *hemolytické* a *nehemolytické* [5]. Príčinou ich vzniku je podanie inkompatibilnej transfúzie zlyhaním ľudského faktora, alebo prítomnosť slabej protilátky, ktorú nemožno zistiť v čase realizácie krížovej skúšky. Definuje ich zrýchlená deštrukcia darcovských erytrocytov, erytrocytov príjemcu alebo oboch v dô-

sledku naviazaných protilátok. Tie môžu byť pôvodom z plazmy príjemcu a reagovať s antigénmi darcovských erytrocytov, alebo opačne z plazmy darcu a interagovať s antigénmi erytrocytov príjemcu [22].

Nevyhnutným predpokladom bezpečného a nekomplikovaného podania transfúzie u novorodencov je medicínsky správne naplnenie indikačných kritérií. Štandardom je dôsledné dodržiavanie procedurálnych postupov. Najčastejšou príčinou potransfúznej hemolýzy je podanie inkompatibilnej transfúzie v systéme ABO, čo prakticky znamená podanie inkompatibilných erytrocytov pacientovi s prirodzenými pravidelnými protilátkami anti-A, anti-B, ktoré sú triedy IgM. Prvotné príznaky nie sú špecifické, ale klinický obraz môže byť už po podaní pár mililitrov transfúzie alarmujúci. V klinickom obraze dominuje nepokoj, triaška, potenie, nauzea, zvracanie, tachypnoe a dyspnoe. Opatrnosť, dôsledný monitoring klinického stavu a vitálnych funkcií je u novorodencov zvlášť dôležitý. Všímame si vzostup telesnej teploty, zmeny sfarbenia kože (erytém, bledosť, krvácavé prejavy) a rozvíjajúce sa príznaky šoku. V rámci diagnostiky je potrebné odlišiť iné komplikácie krvných transfúzií, ktoré sú relatívne častejšie a môžu sa prezentovať rovnakými klinickými príznakmi. Príkladom je septický šok spôsobený bakteriálnou kontamináciou transfúzie [5, 22].

Neskorá hemolytická transfúzna reakcia vzniká následkom sekundárnej odpovede u primárne imunizovaného pacienta. Najčastejšie sú za neskorú transfúznú hemolytickú reakciu zodpovedné IgG protilátky v systéme Rh, Kidd, Kell, Duffy. Hemolýza je väčšinou extravaskulárna a jej klinické príznaky sú miernejšie a menej závažné. Typická je teplota neznámeho pôvodu a všeobecné príznaky anémie. Na neskorú hemolytickú anémiu treba myslieť v prípade poklesu Hb a rozvoja ikteru u pacienta s anamnézou transfúzie, ktorá bola podávaná pred niekoľkými dňami až mesiacom. Podozrenie z imúnnej hemolýzy môže byť častokrát vyslovené len na základe laboratórnych výsledkov [18, 22].

AUTOIMUNITNÉ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE

Autoimunitné ochorenia sú diagnostickou a terapeutickou výzvou vo všetkých odboroch medicíny a výnimku nepredstavuje ani oblasť pediatickej hematológie. V etiopatogenéze autoimunitných hemolytických anémií (AIHA) je kľúčovým momentom strata imunologickej tolerancie voči antigénom exprimovaným na povrchu erytrocytov. Na tomto procese sa podieľajú tri základné mechanizmy: porucha prezentácie autoantigénov imunokompetentným bunkám, porucha indukcie tolerancie T-lymfocytov voči autoantigénom a indukcia tvorby protilátok B-lymfocyty [3].

Autoimunitné hemolytické anémie sú podmienené prítomnosťou protilátok proti erytrocytárnym antigénom, pôsobením ktorých dochádza k predčasnej

lýze inak zdravých erytrocytov [8]. Táto skupina anémií je asociovaná s HLA antigénmi II. triedy a hemolýza vzniká najmä na podklade prítomnosti protilátok triedy IgM a IgG. V závislosti od druhu protilátky prebieha hemolýza v rôznych teplotných podmienkach a v rôznom prostredí (intravaskulárne alebo extravaskulárne) [20]. V novorodeneckom období života predstavuje AIHA extrémne vzácnu diagnózu s ročným výskytom 1 : 80 000 živonarodených novorodencov [11].

Pre potreby klinickej praxe postačuje základné rozdelenie AIHA na *primárnu* (idiopatickú) a *sekundárnu* – ktorá je asociovaná s imunodeficienciami, autoimunitnými a infekčnými ochoreniami. Z primárnych AIHA anémií sa môžeme v klinickej praxi stretnúť s teplotnou w-AIHA (warm antibody autoimune hemolytic anemia), ktorá je sprostredkovaná IgG protilátkou a je zodpovedná za extravaskulárnu hemolýzu. Vo väčšine prípadov sa príčina poruchy imunitného systému nezistí a uzatvorí sa ako idiopatická. Príčinou AIHA je zmena imunitnej regulácie, častokrát vplyvom vírusových, bakteriálnych a parazitárnych agensov. V prípade hemolýzy v dôsledku chladových protilátok hovoríme o *chorobe chladových aglutinínov*. Chladové aglutiníny sú imunoglobulíny aglutinujúce červené krvinky v teplotnom optime 3 – 4 °C. Chladové IgM sa pri nízkych teplotách viažu na bunkový povrch erytrocytu, s následným rozbehnutím klasickej komplementovej dráhy [2]. Ochorenie je v novorodeneckom veku raritné, ale v prípade ak sa vyskytne, má akútny priebeh a sprevádza infekcie vyvolané *Mycoplasma pneumoniae*, EBV alebo VZV. *Mycoplasma pneumoniae* pravdepodobne adheruje na membránu erytrocytu a mení jeho antigénnu štruktúru smerom k väčšej imunogenecite. Nástup hemolýzy je typický v 3. týždni ochorenia [12].

Liekmi indukovaná imúnna hemolytická anémia je pomerne zriedkavá, avšak je známych viac ako 150 liečiv, ktoré ju môžu spôsobiť. Častokrát sú to bežne používané lieky ako napr. penicilín, cefalosporínové antibiotiká, či nesteroidné antiflogistiká. Vznik liekmi indukovanej hemolýzy možno vysvetliť niekoľkými mechanizmami, z ktorých najvýznamnejším je produkcia špecifických IgG protilátok voči jednotlivým liečivám. V ďalšom kroku dochádza k naviazaniu týchto protilátok na povrch erytrocytov a takto „označené“ erytrocyty sú bez účasti komplementu odstraňované makrofágmi sleziny [6].

V prípade postihnutia aspoň dvoch krvných radov (autoimunitná hemolytická anémia, autoimunitná neutropénia alebo trombocytopenia) je v diferenciálno-diagnostickom procese nutné zvážiť diagnózu *Evansovho syndrómu*. Prvé zmienky o tomto ochorení pochádzajú z roku 1951, kedy Robert Evans popísal v jednej nozologickej jednotke idiopatickú trombocytopenickú purpuru (ITP) a AIHA s teplotnou IgG protilátkou. Autoprotilátky proti jednotlivým krvným bunkám sú špecifické a nereagujú skrížene. Pacienti vykazujú všeobecné prejavy anemického syndrómu a v dôsledku

trombocytopenie sa na koži a slizniciach objavujú krvavé prejavy. V rámci diferenciálno-diagnostickej úvahy je potrebné zvážiť napr. trombotickú trombocytopenickú purpuru (TTP) alebo Kasabach-Merittovej syndróm. Tieto ochorenia musia byť čo najskôr vylúčené, keďže terapeutický prístup v ich liečbe je odlišný [9, 14].

Ďalšou raritnou príčinou hemolytickej anémie novorodenca je novorodenecký lupus. Ochorenie rovnako ako aj samotná hemolýza je len tranzitórne, keďže vzniká na základe pasívneho transplacentárneho prenosu materských protilátok (Ro/SSA La/SSB). Incidencia je pomerne nízka, postihuje približne 2 % novorodencov matiek so SLE [4].

ZÁKLADY IMUNOHEMATOLOGICKÉHO TESTOVANIA

V diagnostike imúnne mediovanej anémie majú dôležité postavenie Coombsove testy, ktoré označujeme za základné testy imunohematológie. V klinickej praxi sa používajú jeho dve varianty, na základe ktorých sme schopní jednoducho preukázať prítomnosť erytrocytárnych protilátok vo vyšetrovanej patientskej vzorke krvi.

Priamy antiglobulínový test (PAT), priamy Coombsov test, tiež uvádzaný ako DAT (direct antiglobulin test) slúži na dôkaz prítomnosti antierytrocytarnej protilátky, alebo zložky aktivovaného komplementu, ktorá je naviazaná na membránu erytrocytu. Používa sa k diagnostike imunitne podmienených hemolytických anémií, ako je napríklad hemolytická choroba plodu a novorodenca, potransfúzne hemolytické anémie a autoimunitné hemolytické anémie. Počas testu za pomoci antiglobulínového séra, tzv. *anti-humánneho globulínu* (AGH) možno preukázať in vivo senzibilizáciu erytrocytov [15]. Ako je známe, IgM protilátky vďaka svojim molekulárnym vlastnostiam veľmi jednoducho aglutinujú susedné erytrocyty. Naopak protilátky IgG to za obvyklých podmienok nedokážu. Základom vyšetrenia je tak pridanie AGH činidla k vyšetrovaným erytrocytom pacienta, ktorý je schopný premosťovať a následne aglutinovať susedné erytrocyty s naviazanou (najčastejšie IgG) protilátkou. K vyšetreniu PAT možno použiť polyšpecifické, alebo monošpecifické testovacie činidlo. Vo väčšine laboratórií sa najskôr používa polyšpecifické, ktoré deteguje IgG alebo C3 zložku komplementu. V prípade, že je polyšpecifický PAT pozitívny, pristúpi sa k vyšetreniu monošpecifickým AGH na presnú identifikáciu naviazanej molekuly. Monošpecifický AGH obsahuje anti-IgG, alebo anti-C3d, anti-IgM, anti-IgA, anti-C3b [14, 15].

K realizácii vyšetrenia sa používa vzorka krvi odobratá do skúmavky s antikoagulačným činidlom EDTA (kyseľina etyléndiamínotetraoctová). Vyšetrované erytrocyty pacienta sa pred samotným pridaním AGH premývajú fyziologickým roztokom, čím sa odstránia voľné protilátky a komplement, ktoré by sa počas testu mohli na naše

diagnostické sérum vyviazať a skresliť tak jeho výsledok (PAT falošne negatívny). Z rovnakého dôvodu je nutné okamžité spracovanie vzorky. Následne sledujeme silu aglutinácie erytrocytov, ktorá sa hodnotí od 0 do 4+. Vyšetrenie sa realizuje najčastejšie pri izbovej teplote, ale pri podozrení na aktivitu protilátky závislú od teploty testujeme vzorku v rôznom teplotnom rozmedzí, od 0 – 37 °C [8]. Existuje niekoľko metód realizácie PAT. Aktuálne je najčastejšie používanou metóda stĺpcovej aglutinácie za pomoci skúmaviek v plastovej karte. Mikroskúmavky sú tvorené reagenčnou komôrkou s gélovým stĺpcom, ktorý pôsobí ako filter. Neaglutinované erytrocyty prechádzajú pozvoľne na dno skúmavky narozdiel od aglutinátov krviniek, ktoré sú zadržiavané v rôznej výške géloveho stĺpca, na základe čoho hodnotíme silu PAT. Priamy Coombsov test môže odhaliť imunizáciu pacienta skôr, než je hemolýza erytrocytov klinicky zrejmalá [14, 15].

Nepriamy antiglobulínový test NAT alebo IAT (indirect antiglobulin test) sa používa na dôkaz voľných protilátok cirkulujúcich v plazme pacienta. Nepriamy antiglobulínový test je založený na detekcii reakcie antigén verzus protilátka in vitro. V klinickej praxi ho využívame na detekciu protilátok u tehotných a v rámci predtransfúzných vyšetrení. Test pozostáva z dvoch krokov. V prvej polovici testovania sú premyté nepacientske erytrocyty s vopred známymi antigénmi inkubované so sérom pacienta. Ak sú v pacientskom sére prítomné protilátky voči antigénom erytrocytov, nastane vyviazanie protilátok na ich povrchu. V ďalšom kroku sa erytrocyty premývajú s izotonickým fyziologickým roztokom (3 – 4x) za účelom odstránenia nenaviazaných protilátok. Následne pridávame známe Coombsovo činidlo AGH a sledujeme prípadnú aglutináciu [10]. Nepriamy antiglobulínový test sa používa na preukázanie prítomnosti slabých nekompletných protilátok. Metóda stĺpcovej aglutinácie obchádza premývacie fázy. V dolnej časti mikroskúmavky je gélová matrix s anti-IgG, v hornej prebieha inkubácia. Pri centrifugácii sa kvôli vyššej špecifickej váhe dostávajú rýchlejšie do spodnej gélovej časti erytrocyty než nenaviazané IgG [19].

DIAGNOSTICKÝ POSTUP

Výetrovací postup hemolytickej choroby plodu a novorodenca je v oblasti perinatológie a neonatológie dlhodobo precízne spracovaný. Nasledovný algoritmus sa týka diagnostiky raritných autoimunitných hemolytických anémií. Osnovu týchto vyšetrení primárne tvoria dostupné vyšetrenia, na ktoré nadväzujú špecializované imunohematologické testy. Dôležitá je logická následnosť jednotlivých vyšetrení. V prvom kroku je dôležité detegovať prebiehajúcu hemolýzu a potvrdiť jej imúnny podklad (schéma 1). Indikačné spektrum a interpretácia laboratórnych výsledkov je v kompeten-

cii detského hematológa v súčinnosti s neonatológom. Pre správnu terapiu je kauzálné zadefinovanie anémie ako nozologickej jednotky v skupine AIHA [23].

Anamnesticky pátrame po prekonaných infekciách, užívaných liekoch a koincidencii autoimunitných ochorení v rodine. Vo vyšetrení krvného obrazu pacienta so suponanou diagnózou AIHA je prítomný rôzny stupeň anémie, ktorá je sprevádzaná zvýšenou retikuloopézou. Výnimku tvoria stavy, keď primárny inzult zapríčinil inhibíciu erytropoézy, respektíve vzniknuté autoprotilátky majú potenciál interagovať s progenitorovými bunkami červenej krvnej rady. V krvnom obraze je väčšinou prítomná leukocytóza s neutrofilou pri normálnom počte trombocytov. Zriedkavo môže byť prítomná leukopénia s miernym poklesom trombocytov a v prípade, že je trombocytopénia výrazná, v úvahu pripadá Evansov syndróm. Vtedy je nutné vyšetrenie antitrombocytárnych protilátok a v rámci diferenciálnej diagnostiky treba zvažovať aj TTP [14].

Typickým laboratórnym nálezom hemolýzy je elevácia nekonjugovaného bilirubínu, laktátdehydrogenázy (LD) a pokles hladiny haptoglobínu, ktorý sa spotrebúva na odstraňovanie hemoglobínu uvoľneného do plazmy počas intravaskulárnej hemolýzy. Keďže haptoglobín je reaktant akútnej fázy, jeho zvýšené hodnoty pozorujeme v prípade prebiehajúcej infekcie a zápalu. Prítomnosť hemosiderínu v moči je možné preukázať už 1 týždeň po epizóde intravaskulárnej hemolýzy. Základný biochemický skríning (glykémia, ionogram, urea, kreatinín, celkové bielkoviny, albumín, hepatálne parametre, priamy a nepriamy bilirubín) doplníme o vyšetrenie infekčných serológií alebo metódu PCR (*Mycoplasma pneumoniae*, EBV, CMV, hepatitídy, ...). V prípade podozrenia na neonatálny lupus realizujeme vyšetrenie antinukleárných protilátok. Za účelom vylúčenia korpuskulárnej hemolytickej anémie doplníme súbor základných vyšetrení o krvný náter, stanovenie aktivity erytrocytárnych enzýmov, testy autohemolýzy, ELFO hemoglobínu a molekulárne genetické vyšetrenia [3, 23].

Pre potvrdenie imúnnej hemolýzy je kľúčové vyšetrenie PAT, najskôr polyspecifickým AGH, ktorý obsahuje anti-IgG a anti-komplement. Následne sa vyšetruje monospecifický PAT so zameraním na IgG samostatne a C3d zložku komplementu, ktorá svedčí o naviazaní IgM. Vzhľadom na teplotné vlastnosti protilátok jednotlivých typov AIHA, PAT realizujeme v rôznych teplotných podmienkach. Najčastejšia w-AIHA s teplotnou IgG protilátkou vykazuje pozitivitu PAT testu pri izbovej teplote 37 °C, chladová AIHA spôsobená IgM fixuje komplement pri nižších teplotách. V prípade, že je PAT s anti-C3d pozitívny a anti-IgG negatívny, treba určiť, či ide o chladový IgM alebo IgG Donath-Landsteinerovú autoprotilátku (Donath-Landsteinerov test, DLT). DLT test slúži na dôkaz bifázických protilátok, ktoré sa viažu na erytrocyty pri nízkych teplotách a schopnosť hemolýzy získavajú až pri teplote tela. Literatúra uvádza,

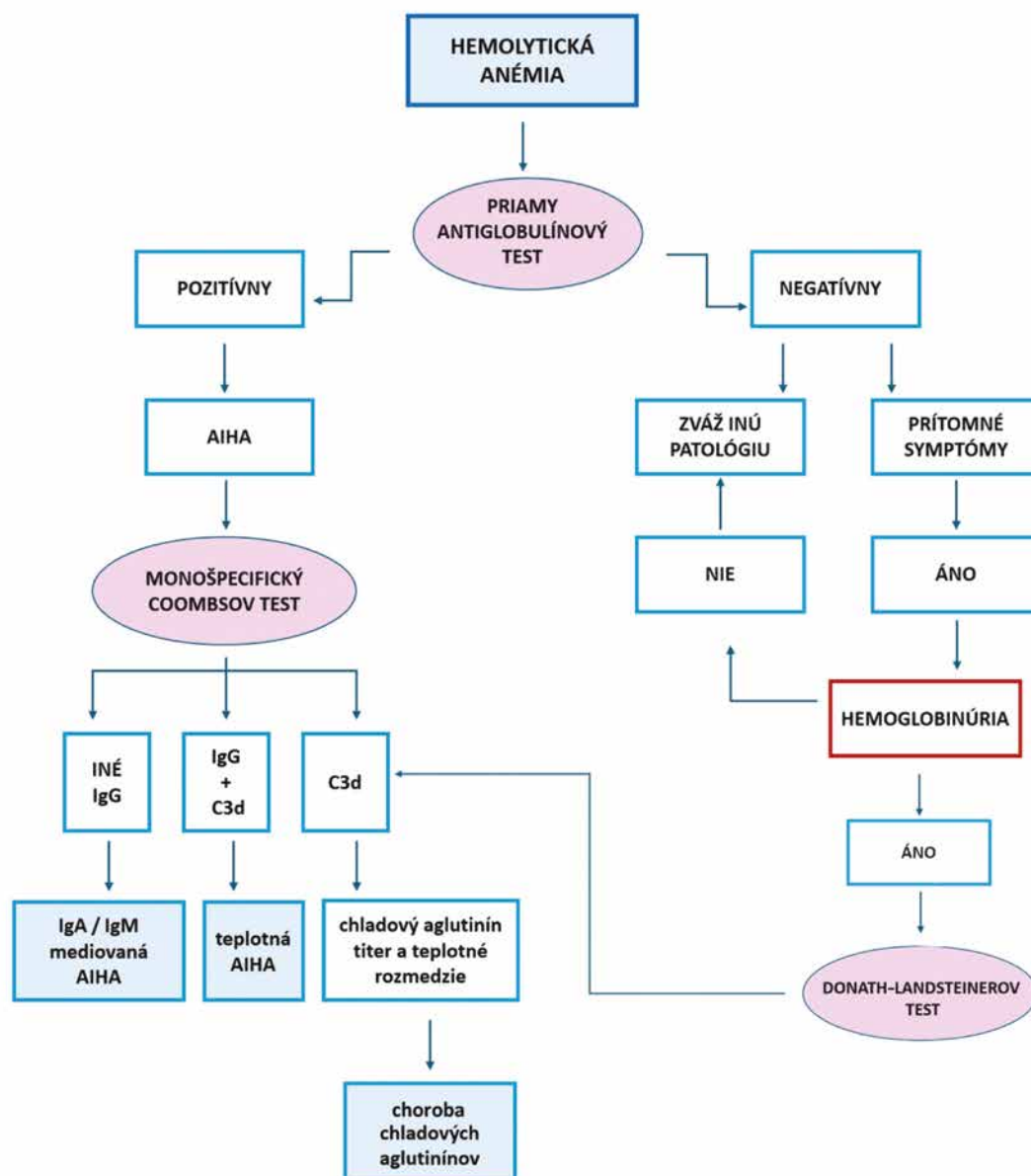


Schéma 1. Základný diagnostický algoritmus AIHA [upravené podľa 23]

že až v 10 % prípadov AIHA je PAT negatívny. Príčinou môže byť koncentrácia naviazaných IgG na erytrocytoch, ktorá je pod prahom citlivosti jednotlivých činidiel alebo protilátky triedy IgA, ktoré nemožno dokázať bežnými komerčnými testami [14, 23].

ZÁVER

Imúnne hemolytické anémie tvoria pomerne rôznorodú skupinu ochorení, ktoré navzájom spája zapojenie imunitných mechanizmov do procesov hemolýzy. Na priebehu samotnej deštrukcie erytrocytov sa najčastejšie podieľajú alo- alebo autoprotilátky z tried IgG a IgM, častým je zapojenie jednotlivých zložiek komplemen-

tu. Jednotlivé typy protilátok a prípadná participácia komplemenu determinujú aj prevažujúci spôsob hemolýzy. Klinický obraz a závažnosť ochorenia sa môže meniť od inaparentných foriem až po život ohrozujúce anemizácie. Náhlý a kritický pokles hemoglobínu predstavuje v neonatológii urgentnú situáciu, ktorá si vyžaduje adekvátny diagnostický prístup pre možný vývoj imúnne mediovej anémie. Okrem všeobecne známej hemolytickej choroby plodu a novorodenca sú do tejto skupiny zaradené aj zriedkavejšie ochorenia, ktoré kladú vysoké nároky na senzitivitu a špecificitu jednotlivých imunohematologických vyšetrení. Absolútnym základom vyšetrení naďalej zostáva realizácia Coombsových testov s cieľom primárnej detekcie antierytrocytárnych protilátok.

Problematika imunných hemolytických anémií, a to najmä autoimunitne podmienených, je enormne špecifická a presahuje kompetencie neonatológa. V kontexte nízkej incidencie týchto anémií si starostlivosť o pacienta vyžaduje úzku kooperáciu s detským hematológom, diagnostické požiadavky musí zabezpečiť erudované imunohematologické laboratórium. Diagnostika a následná liečba imúnej hemolytickej anémie by sa mala odvíjať od doporučených štandardizovaných postupov.

LITERATÚRA

1. Almeida JM, Rosado L. Rh blood group of grandmother and incidence of erythroblastosis. *Archives of Disease in Childhood* 1972; 47(254): 609–612.
2. Berentsen S, Sundic T. Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: Role of complement and potential new targets for therapy. *BioMed Research International* 2015; 363278: 11.
3. Černák J, Písačka M. Autoimunitní hemolytická anémie. *Vnitř. Lek.* 2018; 64(5): 514–519.
4. Diaz-Frias J, Badri T. Neonatal lupus erythematosus. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
5. Fábryová V, a kol. Imunohematológia a transfúzna medicína pre prax. Praha: Grada Publishing 2012.
6. Garatty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; (1): 73–79.
7. Gomella T. Gomella's Neonatology. 8th edition. McGraw Hill Education 2020.
8. Greer JP, Rodgers GM, Glader B, et al. Wintrobe's clinical hematology. 14th edition. Wolters Kluwer Health Pharma Solutions 2018.
9. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, et al. Evans syndrome: Clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *Journal of Blood Medicine* 2018; 9: 171–184.
10. Keoghane EM, Smith LJ, Walenga JM, et al. Rodak's Hematology Clinical Principles and Applications. 6th edition. Saunders 2020.
11. Kukreja S, Baker SA, Ochani S, et al. Autoimmune hemolytic anemia, a rare disease in newborns: A case report. *Ann Med Surg (Lond)* 2023; 85(5): 2212–2215.
12. Lanzkowsky P, Fish JD, Lipton JM. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. 6th edition. Elsevier 2016.
13. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part I: Molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol* 2015; 6: 262.
14. Orkin SH, et al. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. 8th edition. Elsevier 2021.
15. Parker V, Tormey CA. The direct antiglobulin test. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2017; 141(2): 305–310.
16. Písačka M, Masopust J. Praktická imunohematologie – Erytrocyty. Mladá fronta 2017.
17. Qadir H., Larik MO, Iftekhar MA. Bombay blood group phenotype misdiagnosed as o phenotype: A case report. *Cureus* 2023; 15(9): e45555.
18. Rout P, Harewood J, Ramsey A, Master SR. Hemolytic transfusion reaction. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448158/>.
19. Řeháček V, et al. Transfúzní lékařství. Praha: Grada Publishing 2012, s. 194.
20. Sakalová A. Klinická hematológia. Martin: Osveta 2010.
21. Straňák J. Neonatologie. Mladá Fronta 2015.
22. Strobel E. Hemolytic Transfusion Reactions. *Transfus Med Hemother* 2008; 35(5): 346–353.
23. Štandardné postupy. Autoimunitná hemolytická anémia u detí [on-line] 2020-05-01 [cit. 2024-11-10]. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>.
24. Trojan S. Lékařská fyziologie. Praha: Grada Publishing 2003.
25. Wiki MEDIA. Membrane Attack Complex [on-line]. Dostupné na: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Membrane_Attack_Complex_\(Terminal_Complement_Complex_C5b-9\).png#metadata](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Membrane_Attack_Complex_(Terminal_Complement_Complex_C5b-9).png#metadata).

Konflikt záujmov: žiadny.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Lucia Čaklošová
Novorodenecké oddelenie
Hornooravská nemocnica s poliklinikou Trstená
Mieru 549/16
028 01 Trstená, SR
e-mail: luc.caklosova@gmail.com

Zriedkavá manifestácia purpura fulminans u novorodenca

Chovancová D.¹, Hartmannová I.¹, Pejhovská L.¹, Švarcová H.¹, Grešíková M.²

¹Novorodenecká klinika M. Rusnáka LF SZU a Univerzitná nemocnica, Bratislava

²Pracovisko hematológie a transfúziológie oddelenia laboratórnej medicíny, Národný ústav detských chorôb, Bratislava

SÚHRN

Purpura fulminans je vysoko protrombotický subtyp diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie, ktorá môže sprevádzať závažné bakteriálne a zriedkavejšie aj vírusové infekcie. Uvádza sa, že mortalita je extrémne vysoká, pacienti však skôr zomierajú na multisystémovú trombózu ako na septický šok. Teoretická časť je venovaná mechanizmom, ktoré tvoria podklad pre dysreguláciu koagulácie, liečbe a prognóze. Manažment spočíva v komplexnej liečbe vrátane liečby infekcie, agresívnej antikoagulačnej liečby a masívnej podpore transfúznymi prípravkami zameranými na korekciu získaných deficitov v prirodzených antikoagulačných proteínoch. Purpura fulminans sa môže prejaviť aj ako príznak závažnej dedičnej deficiencie prirodzených antikoagulačných proteínov C alebo S. V časti venovanej kazuistike je diskutovaný klinický priebeh, laboratórne parametre a liečba novorodenca. Berúc do úvahy rýchly vývoj patomechanizmu, je pre zlepšenie prognózy nevyhnutná včasná identifikácia a promptná intervencia. Väčšina príčin spočíva v etiológii infekčnej, ale je nutné brať do úvahy aj iné kongenitálne a získané príčiny.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

novorodenec, diseminovaná intravaskulárna koagulopatia, purpura fulminans, proteín C, proteín S

SUMMARY

Rare manifestation of purpura fulminans in newborn: Case study

Purpura fulminans is a highly thrombotic subtype of disseminated intravascular coagulation that can accompany severe bacterial, and more rarely, viral infections. It is associated with an extremely high mortality rate and patients often die of overwhelming multi-systemic thrombosis rather than septic shock. Theoretical part is dealing with mechanisms underlying the dysregulation of coagulation, therapy and outcome. Management involves treatment of the underlying infection, aggressive anticoagulation, and robust transfusion support aimed at correcting acquired deficiencies in natural anticoagulant proteins. Purpura fulminans may also be the presenting symptom of severe heritable deficiency of the natural anticoagulants protein C or protein S. In the part of case study the presentation of clinical course, laboratory parameters and treatment of a neonate is discussed. Considering the rapid evolution of the pathogenetic mechanism, early identification, and prompt intervention are imperative for improved outcomes. The majority of purpura fulminant cases have an infectious etiology, but it is essential to consider other congenital and acquired causes.

KEYWORDS

neonate, disseminated intravascular coagulation, purpura fulminans, protein C, protein S

Čes. Slov. Neonat. 2024; 30 (2) 129–135

ÚVOD

Náhly vývoj ťažkej poruchy koagulácie u novorodenca prvé dni po narodení bez jednoznačného dôkazu sepsy je ťažkým diferenciálno-diagnostickým problémom. Aj keď správnu diagnózu korigujú výsledky vyšetrení, prežitie a kvalita života pacienta závisí od včasných a účinných terapeutických krokov [1].

TEORETICKÁ ČASŤ

Purpura fulminans (PF) nazývaná aj purpura gangrenosa patrí medzi subtypy diseminovanej intravas-

kulárnej koagulopatie s vysokou trombotickou aktivitou a hemoragickými infarktami kože, ktoré majú tendenciu rýchlo progredovať. V literatúre nájdeme rozdelenie na tri typy PF: novorodeneckú, idiopatickú a akútnu infekčnú. Novorodenecká PF sa obvykle objavuje v prvých 72 hodinách života s purpurovými léziami hlavne v oblasti perinea, flexorov stehien a brucha. Mutácie proteínu C (PC), dedičný deficit proteínu S (PS) alebo antitrombínu III môžu viesť k novorodeneckej PF. Idiopatická PF nasleduje po bakteriálnom alebo vírusovom ochorení a začína spravidla 7 – 10 dní po vypuknutí infekcie. Patogenéza spočíva v akútnom prechodnom poklese PC, PS alebo antitrombínu III [2, 3, 7, 9].

Najčastejšou formou akútnej infekčnej PF je bakteriálna infekcia. V takomto prípade rovnováha medzi anti-koagulačnou a prokoagulačnou aktivitou endoteliálnych buniek je porušená. Vzniká ako následok spotrebovania antitrombínu III, PC a PS precipitáciou s bakteriálnym endotoxínom [1, 6, 7]. Najčastejšou príčinou je meningococcus a varicella, ale aj gram-negatívne baktérie, *Streptococcus pneumoniae* a staphylokoky. Riziko úmrtia z multisystémových trombóz často prevyšuje riziko z úmrtia v dôsledku septického šoku. U prežívajúcich býva často nutnosť amputácie postihnutej končatiny. Výskyt vrodenej neonatálnej formy PF so závažnou proteín C deficienciou sa udáva asi 1 : 1 000 000 živonarodených [10]. Akútna infekčná PF postihuje 10 – 20 % pacientov s meningokokovou septikémiou.

Náhly vývoj ťažkej poruchy koagulácie u novorodenca prvé dni po narodení bez jednoznačného dôkazu sepsy je komplikovaným diferenciálno-diagnostickým problémom. Deficit proteínu C alebo S býva príčinou rozvoja klinických príznakov PF, ale jeho diagnostika nie je vždy dostupná bed-side [5, 6, 7, 8].

Purpura fulminans je rýchlo progredujúca trombotická porucha, ktorá postihuje novorodencov a deti. Prejavuje sa hemoragickými infarktami kože a diseminovanou intravaskulárnou koagulopatiou (DIC). Máva aj známky multiorgánového zlyhania alebo rozsiahlej venózne trombotizácie. Spočiatku je vzhľad kožných lézií pri PF v podobe dobre ohraničených erytematóznych makúl, v ktorých sa rýchle vyvíjajú nepravidelné centrálné modro-čierne hemoragické nekrózy (obr. 1 – 4). Centrálna



Obr. 1. Hemoragické lézie prvé dni života na hornej končatine pri purpure fulminans



Obr. 3. Hemoragické lézie prvé dni na dolnej končatine pri purpure fulminans



Obr. 2. Hemoragické lézie prvé dni života na chrbáte a zadku pri purpure fulminans



Obr. 4. Hemoragické buly v oblasti skróta pri purpure fulminans

nekróza je obkolesená hrubou hranicou erytému, ktorý pokračuje do intaktnej kože. Hemoragia v nekrotických kožných léziách spôsobuje bolesť, vedie k tmavému zafarbeniu s nadvihnutím povrchu, niekedy sa môžu tvoriť aj vezikuly a buly. Niektoré lézie bývajú pri včasnej liečbe reverzibilné, iné v priebehu 24 – 48 hodín progredujú do hlbokých nekróz, ktoré často vedú až k amputácii končatín. Histologicky tento obraz koreluje s oklúziou malých ciev dermy mikrotrombami, ktoré spôsobujú dilatáciu kapilár a kongesciu erytrocytmi. V neskorších štádiách lézií dochádza k ireverzibilnému poškodeniu endotelu ischémiou s extravazáciou červených krviniek do dermis a gangrenóznou nekrózou, často v kombinácii so sekundárnou infekciou. Pokiaľ vzniká pri PF hlboká nekróza kože, hojenie trvá 4 – 8 týždňov a zanecháva hlboké jazvy [1, 2, 8, 10].

Z hľadiska orgánového postihnutia je PF sprevádzaná mikrovaskulárnou trombózou a hemoragickými infarktami v iných tkanivách, ako sú pľúca, obličky, centrálny nervový systém a nadobličky. Výsledkom býva multiorgánové zlyhanie. V diferenciálnej diagnóze PF je treba odlíšiť posttraumatické krvácanie do kože, imúnnu alebo trombotickú trombocytopenickú purpuru [10].

PATOGENÉZA PURPURA FULMINANS

Klinické príznaky PF u novorodencov prebiehajú najčastejšie pod obrazom závažnej akútnej sepsy spôsobenej streptokokmi, hemofilom, stafylokokmi a inými patogénmi (tab. 1). Zriedka býva PF prvou fenotypickou manifestáciou závažného alebo parciálneho dedičného defektu antikoagulačnej dráhy proteínu C. Definitívne potvrdenie diagnózy deficitu proteínu C a S patrí do kompetencie špecialistov vzhľadom na komplikovanú interpretáciu výsledkov PC a PS pri niektorých zriedkavých vrodených variantoch [3, 5, 6].

Tab. 1. Príčiny purpura fulminans (upravené podľa Colling a Chalmersa) [3, 8]

Závažné akútne infekcie
bakteriálne: Streptococcus pneumoniae, Streptococcus skupiny A a B, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis vírusové: Varicella, Herpes, Rubella protozoálne: Plasmodium falciparum
Postinfekčná purpura fulminans
autoimúnny deficit proteínu S autoimúnny deficit proteínu C
Dedičná porucha dráhy proteínu C
závažná deficiencia proteínu C závažná deficiencia proteínu S
Kumarínom vyvolané kožné nekrózy

LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA PF

Základná diagnostika spočíva v laboratórnych parametroch, ktorými sa manifestuje DIC – predĺženým časom zrážania plazmy, trombocytopeniou, znížením plazmatickej koncentrácie fibrinogénu, zvýšením fibrín degradačných produktov v plazme a niekedy mikroangiopatickou hemolýzou [4, 8, 10]. Takéto zmeny nie sú však špecifické len pre PF, môžu byť prejavom DIC z akejkoľvek príčiny. Vyšetrenie proteínu C a S je preto dôležitou súčasťou diagnostiky a je potrebné ho pri prejavoch PF vždy vyšetriť. Pomôže urgentné hodnotenie hodnôt PC a PS u rodičov novorodenca s PF, pretože zachytenie parciálnej redukcie PC alebo PS u oboch rodičov s vysokou pravdepodobnosťou svedčí pre závažnú dedičnú PC alebo PS deficienciu u PF postihnutého dieťaťa [3].

LIEČBA

Vzhľadom na rýchlo progredujúce multiorgánové trombotické poškodenie, u novorodencov často v kombinácii so sepsou, je nutná komplexná podporná liečba, širokospektrálne antibiotiká a manažment DIC podaním koagulačných faktorov, fibrinogénu, transfúzie trombocytov (10 – 15 ml/kg) alebo kryoprecipitátov (5 ml/kg). Intenzita iniciálnej liečby sa upravuje s cieľom predísť ďalším novým kožným léziám a orgánovému zlyhaniu. Predpokladá sa, že funkcia proteínu C a asociovaných proteínov je pri sepe narušená pre dysfunkciu prirodzených antikoagulačných mechanizmov (tab. 2) [3]. Ukazuje sa, že proteín C koncentrát poskytuje bezpečnú liečbu pri závažnom vrodenom deficite proteínu C (PC) u pacientov s prejavmi DIC, PF a vaskulárnych tromboembolických príhodách. V súčasnosti sú k dispozícii dva rozličné typy proteínu C: rekombinantný ľudský aktivovaný proteín C (rhAPC) a humánny z plazmy odvodený vírusovo inaktivovaný proteín C [4, 5, 9, 11, 12]. Deti s vrodeným deficitom PC majú pretrvávajúce riziko PF, a preto musia byť nastavené na dlhodobú antitrombotickú liečbu. Definitívne riešenie pre pacientov s PC deficitom je transplantácia pečene. Závažný vrodený deficit PC spôsobuje ďalšie komplikácie pri neurologických a očných poškodeniach, čo vedie k oneskoreniu psychomotorického vývoja, slepote a následkom, ako je epilepsia, hydrocefalus a cerebrálna paréza [10, 12].

Tab. 2. Klinické a laboratórne znaky PF (Colling 2018) [3]

Klinické príznaky	Laboratórne parametre
+/- šok	DIC (↓ Tr + ↓ fibrinogén; ↑ PT, ↑ PTT, ↑ D-dimér)
purpura alebo rash / mramorovanie kože hlavne na končatinách	proteín C aktivita ≤ 40 %
meningeálne príznaky	↑ CRP

Kazuistikou autori poukazujú na náročnú diagnostiku a súčasné možnosti liečby PF v podobe aplikácie krvných prípravkov a liekov, ktoré korigujú získané deficity prirodzených antikoagulačných proteínov.

KAZUISTIKA

Autori prezentujú kazuistiku donoseného novorodenca z prvej fyziologickej gravidity, ktorý sa narodil plánovaným cisárskym rezom z ortopedickej indikácie matky. Kolonizácia vagíny streptokokom bola skriningom pred pôrodom vylúčená. V prvej hodine života sa u dieťaťa objavili známky miernej respiračnej insuficiencie (prítomný grunting, dyspnoe, tachypnoe) s potrebou FiO_2 do 0,30. Dieťa dobre reagovalo na N-CPAP s FiO_2 0,3. V 2. dni života sa však klinický stav zhoršil. V priebehu niekoľkých nasledujúcich hodín sa na koži objavili petéchie splývajúce do sufúzií a hypotenzia s akútnym zlyhaním systémovej cirkulácie. Pri prijatí na jednotku intenzívnej starostlivosti vzhľadom na klinický stav bola odobratá u dieťaťa hemokultúra s negatívnym výsledkom. Pri rozvoji PF v 2. dni už odber hemokultúry v kritickom stave bol neúspešný. V popredí laboratórnych výsledkov bola zaznamenaná závažná anémia, kritická trombocytopenia. Postupne extrémne akcelerovali zápalové markery – najmä IL-6, pričom iniciálny koagulogram bol nemerateľný. Tabuľka 3 prehľadne zobrazuje laboratórne výsledky vybraných ukazovateľov, hlavne z oblasti hemokoagulácie, krvných elementov, ale aj zápalových parametrov, hemokultúry a klinického stavu.

Hodnotenie klinického hematológa: Do 24 hodín boli hodnoty koagulogramu kritické – ťažká trombocytopenia s kritickým poklesom trombocytov do 12 hodín s rýchlym vzostupom zápalových parametrov bola sprevádzaná rozvratom vnútorného prostredia, ťažkou hepatopatiou a zníženou diurézou. Pôvod infekcie sa nepodarilo dokázať. Bola ordinovaná empirická liečba širokospektrálnymi ATB. Korekcia koagulogramu vyžadovala opakované podanie Octaplexu, po 48 hodinách koagulogram bol už stabilizovaný. Pre kritické hodnoty trombocytopenie dieťa dostalo koncentrát s trombocytmami a intravenózne imunoglobulíny v imunosupresívnej dávke (1 g/kg/deň – 2 dni). Hodnota bola zlepšená len tranzitórne, počet trombocytov kolísal, preto bola potrebná substitučná liečba trombotickým koncentrátom opakovane (celkovo tri pediatrické TU). V ďalších vyšetreniach boli zaznamenané nasledovné výsledky: pokles hepatálnych testov, v krvnom obraze leukocytóza s neutrofilou, hraničná hodnota červenej zložky, ťažká trombocytopenia. Koagulogram: skupinové testy vo vekovej norme, hyperfibrinogénia: 4,63 g/l, AT: 41,47 % (vyhovuje veku), FVIII: 415,30 % – ako molekulový marker

aktivácie koagulácie potvrdzuje hyperkoagulačný stav, pozitívne D-diméry potvrdzujú aktiváciu fibrinolýzy v rámci DIC.

Priebeh: Podpora systémovej cirkulácie, empirická voľba ATB, život zachraňujúca hemosubstitúcia protrombínovým komplexom (PCC) v maximálnych dávkach, substitúcia trombocytov aj intravenózne imunoglobulín (IVIG) zastavili progresiu zhoršovania klinického stavu. Následný koagulogram už bol merateľný, avšak ťažko hypokoagulačný, s nízkou hladinou prirodzených inhibítorov, preto bola potrebná opakovaná korekcia. Vzhľadom na komplikovanú diagnostiku aktivity proteínu C a S sa tieto vyšetrenia rutinne nevykonávajú, preto realizáciu týchto vyšetrení zabezpečil hematológ až 10. deň. Výsledok vyšetrenia týchto parametrov podľa hodnotenia hematológa podozrenie na tieto poruchy vylúčil.

Kožné hemoragické lézie sa však šírili ďalej, najmä v miestach stláčania končatín pri odbere krvi, ale aj na hrudníku, brušku, skróte, s rýchlym vývojom nekrotického lemu. Menšie sufúzie na koži trupu a tváre sa resorbovali v priebehu týždňa, výraznejšie ložiská na končatinách a skróte pretrvávali. V oblasti ľavého ramena a predlaktia a na skróte došlo k vzniku pluzgierov s následným porušením kožného krytu. Lokálna liečba bola riadená dermatológom (pomocou vlhkého sterilného krytia, antibakteriálnym krémom, krémom s obsahom hyaluronátu sodného a extraktu zo šalvie) a viedla k postupnej úprave kožných lézií. Na krusty bol použitý repík a lokálne premasťovanie. Vývoj kožných lézií a spôsob liečby v niektorých lokalitách odhaľujú obrázky 5–8.

Perakútny vývoj stavu s obrazom dekompenzovanej DIC, bez anamnestického predpokladu infekcie a progresívna hemoragická nekróza postkapilárnych venúl a malých vén kože a podkožia, ich lokalizácia (končatiny, bruško, hrudník, skrótum) viedli k podozreniu na vzácnu vrozenú formu purpury fulminans. Normálne hodnoty prirodzených inhibítorov u dieťaťa potvrdili získanú formu purpura fulminans, ktorá bola súčasťou dekompenzovanej diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie. Rekonvalescencia pacienta prebiehala bez komplikácií, kožné lézie sa zhojili s minimálnymi jazvami na hrudníku a rukách. Fyzioterapia pomohla pri zlepšovaní mierne oneskoreného psychomotorického vývoja, imunodeficiencia sa v neskoršom veku nepotvrdila.

Hematológ na základe klinického priebehu a laboratórnych vyšetrení stanovil diagnózu – perakútna včasná sepsa s dekompenzovanou DIC.

V troch rokoch malo dieťa primeraný somatický vývoj, menšie jazvy zostali na predlaktí a zápästí pravej ruky, výraznejšie na ľavom ramene. V psychomotorickom vývoji pretrvávajú centrálna tonusová porucha bez topickej symptomatológie s mierne oneskoreným vývojom reči. Dieťa je v dlhodobej starostlivosti psychológa a fyzioterapeuta.

Tab. 3. Laboratórne a klinické parametre pacienta z kazuistiky (spracované z dokumentácie pacienta)

Vyšetrenie	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	5. deň	8. deň	9. deň	10. deň	21. deň*
Le (10 ⁹ /l)	14,42	2,97 13,26	17,65	17,65	27,36	43,96	37,82	14,92	8,75
Náter Neseg Neut		0,040 0,340	0,170 0,490	0,100 0,680	0,030 0,700	0,060 0,640		0,030 0,450	
Hb (g/l)	162	172 184	119	116	122	109	109	100	89
Htk	0,472	0,510 0,541	0,331	0,329	0,354	0,313	0,319	0,297	0,266
Tr (10 ⁹ /l)	281	44 29	43	33	26	99	106	334	597
Fibrinogén (g/l) (1,80 – 3,50)		0,81	1,24				5,10	málo krvi	
APTT (s) (> 26,00 – 42,00)		96,60	64,99				32,30	málo krvi	
APTT – RATIO > 0,80 – 1,30		3,45	2,32				1,15		
Quickov test (%) (< 60,0 – 130,0)		22,9	39,1				116,7		
Quickov test – I (> 0,80 – 1,33)		3,08	39,1				0,82	0,85	
AT III (%) (< 35,0 – 65,0)		19,78	22,94				56,40	82,20	
TT (16,00 – 25,00)		-							
D-dimer (ng/l) (> 0,00 – 0,47)			7,55				málo krvi	málo krvi	
Proteín C (%) (18,00 – 57,00)							32,70	49,50	
Proteín S (%) (67,50 – 139,0)							-	64,00	
CRP (mg/l)	1,13 0,07	21,39		157,48	196,54		55,77	48,92	< 0,60
IL-6 (pg/ml)	65,93 14,95	> 5000		22 175			53,92	147,1	5,52
PCT (ng/ml)					70,13	1,75		0,253	0,088
Hemokultúra	negat	-	negat				negat		
Kultivácie TT							α-hemo- lyt. Strep.		
TR							E. coli		
Koža		Entero- bacter sp., E.coli					Staphy- lococcus sp. koa- gul. neg.		
Lézie na koži		+++	+++++	+++++	+++++	+++	+++	+++	
Terapia		UPV ATB Dobutamin Octaplex IVIg Tromboko	UPV ATB Dobutamin Octaplex IVIg Tromboko	UPV ATB Dobutamin Tromboko	UPV ATB Dobutamin Heparin	UPV ATB	ATB	ATB	

*Prepustenie

Le – leukocyty; UPV – umelá pľúcna ventilácia; Hb – hemoglobín; ATB – antibiotiká; Htk – hematokrit; IVIg – intravenózne imunoglobulíny; Tr – trombocyty; Trombo – trombokoncentrát; FIBGL – fibrinogén low; Octaplex – protrombínový komplex (s faktormi II, VII, IX, X); APTT – aktivovaný parciálny trombotínový čas; AT III – antitrombín III; TT – trombínový čas



Obr. 5. Nekrotické kožné zmeny na skrôte pri purpure fulminans



Obr. 7. Hemoragická lézia na ľavej hornej končatine pri purpure fulminans



Obr. 6. Hojenie lézií v oblasti skróta pri purpure fulminans



Obr. 8. Lokálne ošetrovanie kožných lézií na ľavej hornej kočatine pri purpure fulminans

ZÁVER

Neonatálna purpura fulminans, bez ohľadu či je príčinou vrodený alebo získaný deficit proteínu C alebo S, stále zostáva život ohrozujúcou. Našťastie ide o zriedkavý stav, pričom včasné rozpoznanie jeho klinických príznakov, rýchla diagnostika a promptná liečba znižujú významne morbiditu a mortalitu pacientov s týmito komplikáciami. Významnú úlohu zohráva aj včasná diagnostika v rodinách s vrodeným deficitom proteínov C a S.

Všetky obrázky sú z archívu pracoviska a sú použité so súhlasom rodičov.

LITERATÚRA

1. **Adcock DM, Brozna J, Marlar RA.** Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16(4): 333–40. doi: 10.1055/s-2007-1002686. PMID: 2281322. Dostupné z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2281322>.
2. **Bektas F, Soyuncu S.** Idiopathic purpura fulminans. *Am J Emerg Med* 2011; 29(4): 475.e5–e6. doi: 10.1016/j.ajem.2010.04.022. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20674230. Dostupné z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674230>.
3. **Colling ME, Bendapudi PK.** Purpura fulminans: mechanism and management of dysregulated hemostasis. *Transfus Med Rev* 2018; 32(2): 69–76. doi: 10.1016/j.tmr.2017.10.001. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29157918. Dostupné z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29157918>.
4. **De Carolis MP.** Use of protein C concentrate in neonatal period. *Minerva Pediatr* 2010; 62(3 Suppl 1): 29–30. PMID: 21089715. Dostupné z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21089715>.
5. **De Kort EH, Vrancken SL, van Heijst AF, Binkhorst et al.** Long-term subcutaneous protein C replacement in neonatal severe protein C deficiency. *Pediatrics* 2011; 127(5): e1338–e1342. doi: 10.1542/peds.2009-2913. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482600. Dostupné z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482600>.
6. **Findley T, Patel M, Chapman J, Brown D, Duncan AF.** Acquired versus congenital neonatal purpura fulminans: A case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40(8): 625–627. doi: 10.1097/MPH.0000000000001150. Dostupné z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29683961>.
7. **Girardis M, David S, Ferrer R. et al.** Understanding, assessing and treating immune, endothelial and haemostasis dysfunctions in bacterial sepsis. *Intensive Care Med* 2024; 50: 1580–1592. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07586-2>. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-024-07586-2>.
8. **Chalmers E, Cooper P, Forman K, Mumford A. et al.** Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Archives of Disease in Childhood* 2011; 96 (11): 1066–1071. doi:10.1136/adc.2010.199919. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21233082. Dostupné z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233082>.
9. **Irfan Kazi SG, Siddiqui E, Habib I, Tabassum S, Afzal B, et al.** Neonatal purpura fulminans, a rare genetic disorder due to protein C deficiency: A case report. *J Pak Med Assoc* 2018; 68(3): 463–465. PMID: 29540887. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540887>.
10. **Perera TB, Murphy-Lavoie HM.** Purpura fulminans. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532865/>.
11. **Siffel C, Wadhwa A, Tongbram V, Ogongo M, Sliwka H, et al.** Comprehensive literature review of protein C concentrate use in patients with severe congenital protein C deficiency. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2024; 8(6): 102542. ISSN 2475-0379. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102542>.
12. **Theron A, Dautremay O, Boissier E, Zerroukhi A, Baleine J, et al.** Idiopathic purpura fulminans associated with anti-protein S antibodies in children: a multicenter case series and systematic review. *Blood Adv* 2022; 6(2): 495–502. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005126. PMID: 34788405; PMCID: PMC8791598.

Konflikt záujmu: žiadny.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Darina Chovancová, CSc.
Novorodenecká klinika M. Rusnáka SZU a UNB
Antolská 11
851 07 Bratislava, SR
e-mail: chovdari@yahoo.com

Spontánna aortálna trombóza v novorodeneckom veku

Amrich M.¹, Dolníková D.¹, Brucknerová I.¹, Čináková Z.², Závorská M.², Pavlík Š.³

¹Neonatologická klinika intenzívnej medicíny LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Oddelenie laboratórnej medicíny, Pracovisko hematológie a transfúziológie NÚDCH, Bratislava

³Rádiologické oddelenie NÚDCH, Bratislava

SÚHRN

Spontánna trombóza aorty v novorodeneckom veku je raritný stav s potencionálne fatálnymi následkami. Najčastejšou príčinou vzniku trombózy aorty v novorodeneckom veku je zavedenie umbilikálneho katétra do aorty. Terapia tohto ochorenia je náročná a vyžaduje si multidisciplinárny prístup.

V kazuistike popisujeme prípad donoseného novorodenca prijatého na naše pracovisko so spontánnym rozvojom trombózy aorty. Pacient podstúpil úspešnú liečbu systémovou trombolýzou pomocou rekombinantného tkanivovo-špecifického aktivátora plazminogénu.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

aortálna, trombóza, systémová trombolýza, rekombinantný tkanivovo-špecifický aktivátor plazminogénu

SUMMARY

Spontaneous aortic thrombosis in the neonatal period: Case study

Spontaneous aortic thrombosis in neonatal age is a rare occurrence with potentially fatal consequences. The most common cause of aortic thrombosis in neonatal age, is insertion of an umbilical catheter into aorta. Therapy of this disease is difficult and requires a multidisciplinary approach.

We present a case of a term neonate admitted to our unit, with spontaneous aortic thrombosis. The patient underwent a successful treatment with systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator.

KEYWORDS

aorta, thrombosis, systemic thrombolysis, recombinant tissue plasminogen activator

Čes. Slov. Neonat. 2024; 30 (2) 136–139

ÚVOD

Incidenca tromboembolických komplikácií v novorodeneckom veku sa odhaduje okolo 5,1 – 17 prípadov na 100 000 živonarodených detí. Väčšinou dochádza k postihnutiu žilového systému, arteriálna trombóza sa vyskytuje zriedkavejšie [6, 17].

Najčastejšou príčinou vzniku aortálnej trombózy je zavedenie umbilikálneho arteriálneho katétra. Ďalšími príčinami vzniku môžu byť dehydratácia, sepsa, asfyxia, vrodená chyba srdca, vrodené trombofilné stavy a iné [16].

Spontánna trombóza aorty je raritné ochorenie, ktoré je v odbornej literatúre popisované v malom množstve sporadických prípadov. Presná patofyziológia vzniku tohto ochorenia nie je objasnená. Klinické príznaky varujú podľa miesta vzniku a môžu imitovať srdcové zlyhávanie, kritické vrodené ochorenie srdca a respiračnú insuficienciu [15].

KAZUISTIKA

Anamnéza

Donosený novorodenec mužského pohlavia, narodený z 1. fyziologickej gravidity v 41. gestačnom týždni s normálnou popôrodnou adaptáciou (Apgarovej skóre 9/10, pôrodná hmotnosť 3900 g, pôrodná dĺžka 52 cm). Po pôrode bola u dieťaťa v objektívnom náleze prítomná stagnačná cyanóza tváre, zvyšný nález bol fyziologický. Pre nekonjugovanú hyperbilirubinémiu, na podklade Rh inkompatibility bez izoimunizácie (matka A RhD negatívna, dieťa A RhD pozitívne, Coombsove testy negatívne) spolu s popôrodným hmotnostným úbytkom (–12,5 %) a syndrómom modrej masky, bola dieťaťu na pôrodnici na 3. deň života indikovaná fototerapia, ktorá bola pre výstup teploty do 39 °C prerušená. Na 3. deň života pri večernej toalete bolo u dieťaťa spozorované horšie prekrvenie dolných končatín s tlakovou a saturačnou diferenciou oproti horným končatinám. Echo-

Tab. 1. Protokol systémovej heparinizácie

I. Nasycovacia dávka heparínu 75 j/kg podať intravenózne za 10 minút				
II. Udržiavacia dávka heparínu 28 j/kg/h				
III. Upravovanie dávky heparínu s cieľom udržať aPTT v rozmedzí 60 – 85 s (prípadne anti-Xa v hodnotách 0,35 – 0,7 IU/ml)				
aPTT (s)	Bolus heparínu (j/kg)	Zastavenie infúzie (min.)	% zmeny rýchlosti infúzie	Vyšetrenie aPTT
< 50	50	0	pridať 10 %	4 h
50 – 59	0	0	pridať 10 %	4 h
60 – 85	0	0	bez zmeny	ďalší deň
86 – 95	0	0	ubrať 10 %	4 h
96 – 120	0	30	ubrať 10 %	4 h
> 120	0	60	ubrať 15 %	4 h
IV. Vyšetrenie aPTT 4 hodiny po podaní nasycovacej dávky heparínu a 4 hodiny po každej zmene rýchlosti infúzie				
V. V prípade, že aPTT hodnoty sú v terapeutickom pásme, denná kontrola krvného obrazu a aPTT				

aPPT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas

kardiografické vyšetrenie vylúčilo koarktáciu aorty. Laboratórne vyšetrenia na pôrodnici pred prekladom boli s nízkymi zápalovými markermi (CRP 11,74...9,67 mg/l). Glykémia bola v norme (5,3 mmol/l), prítomná bola zvýšená hodnota močoviny (13,6 mmol/l), kreatinín primeraný novorodeneckému veku (57 μ mol/l). Bilirubín bol zvýšený (312,1 μ mol/l), avšak s poklesom po aplikácii fototerapie (282,6 μ mol/l). Dieťa bolo preložené na našu jednotku intenzívnej starostlivosti.

Rodičia dieťaťa sú zdraví jedinci, bez anamnézy hematologického ochorenia alebo tromboembolickej príhody. Širšia rodinná anamnéza bola bez pozoruhodností.

Klinický obraz

Dieťa bolo pri prijíme ikterické, koža od pupočníka nadol bola šedasto diskolorovaná a distálne časti končatín boli mierne cyanotické. Popôrodný úbytok na váhe bol 488 g (12,5 %), dieťa vykazovalo známky ľahkej dehydratácie. Centrálne a periférne pulzácie dolných končatín neboli hmatné. Krvný tlak a saturácie na dolných končatinách boli nemerateľné. Neurologicky bolo dieťa čulé, s oslabenými reflexmi na dolných končatinách.

Zobrazovacie vyšetrenia

Sonografické vyšetrenie abdominálnej aorty a pridružených ciev odhalilo kompletnú trombózu abdominálnej aorty v oblasti od bifurkácie aorty až po femorálne artérie obojstranne, s ojedinelými kolaterálnymi cievami v oblasti slabín. V čase ošetrovania pacienta na našom pracovisku bolo prístrojové vybavenie (CT a MR) z technických dôvodov vyradené z prevádzky.

Laboratórne vyšetrenia

Vstupné laboratórne vyšetrenia odhalili ľahkú trombocytopéniu ($132 \times 10^9/l$), parametre bielej a červenej krvnej zložky boli v norme (hemoglobín 19,5 g/dl,

erytrocyty $5,77 \times 10^{12}/l$, leukocyty $10,68 \times 10^9/l$). Koagulačné parametre aPTT 26,2 s (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas), PT 13,1 s (protrombínový čas) boli v norme, fibrinogén taktiež 1,8 g/l. D-diméry boli pozitívne 3,34 mg/l FEU. Biochemické parametre boli s eleváciou zápalových parametrov C-reaktívny proteín 13,5 mg/l a IL-6 25,1 pg/ml. Dané hodnoty boli vyhodnotené ako reakcia na rozsiahlu trombózu, antibiotická terapia nebola u dieťaťa indikovaná. Hodnota bilirubínu bola s klesajúcim trendom oproti pôrodnici a pod pásmom indikovaným na fototerapiu (230,3 μ mol/l). Základný mineralogram vykazoval známky ľahkej dehydratácie s ľahkou hypernatriémiou (146 mmol/l), miernou hypokalciémiou (2,21 mmol/l) a hypofosfatémiou (1,49 mmol/l). Ostatné ióny (draslík, chloridy, magnézium) boli v norme. Zvýšená hodnota močoviny v sére 10,0 mmol/l bola pravdepodobne zapríčinená dehydratáciou dieťaťa.

Vzhľadom na jednoznačne sonograficky verifikovanú rozsiahlu aortálnu trombózu a klinické prejavy nedostatočnej perfúzie dolných končatín bola u dieťaťa zahájená akútna intervencia – systémová heparinizácia, podľa protokolu adaptovaného podľa Monagle P. a kol. [14] (tab. 1).

Vzhľadom na rozsah trombózy a možné devastácie účinky na končatiny a vitálne orgány sme sa po dôkladnej konzultácii so špecialistami v detskej hematológii rozhodli zahájiť systémovú trombolýzu. Dieťaťu boli zavedené cievne vstupy (centrálny venózný katéter, periférny arteriálny katéter), dieťa bolo intubované a analgosedované (Morfín) a relaxované (Rokurónium) s cieľom minimalizácie agitácie dieťaťa a prevencie intrakraniálnej hemorágie. Sonografickým vyšetrením mozgu a parenchýmových orgánov dutiny brušnej sme vylúčili krvácanie kontraindikujúce trombolýzu.

Pred trombolýzou bola dieťaťu podaná čerstvo zmrazená plazma s cieľom maximalizovania fyziologicky

nízkych hodnôt plazminogénu. Na trombolýzu bol použitý prípravok Actilyse 20 mg (Boehringer Ingelheim International GmbH, Nemecko) v dávke 0,5 mg/kg/h v kontinuálnej infúzii. Konkomitantne s trombolýzou bol podávaný heparín v dávke 10 IU/kg/h. Trombolýza bola aplikovaná počas 6 hodín, následne u dieťaťa sme pokračovali v systémovej heparinizácii s cieľom udržať aPTT v rozmedzí 60 – 85 s, čo sa aj napriek navyšovaniu dávok heparínu nepodarilo.

Do 8 hodín od ukončenia trombolýzy sa u dieťaťa zlepšili neurocirkulačné pomery na dolných končatinách, bolo možné hmatat pulzácie na femorálnych artériách a merať saturácie kyslíka na dolných končatinách. Vzhľadom na zlepšujúci sa klinický nález na končatinách sme sa rozhodli nepokračovať v ďalšom cykle systémovej trombolýzy. Pokračovali sme v systémovej heparinizácii v úhrnnom trvaní 2,5 dňa, s následným prechodom na nízkomolekulový heparín (low molecular weight heparin, LMWH) – dalteparín v dávke 1125 j subkutánne 1x denne, s úhrnnou dĺžkou terapie 6 týždňov. Dávka bola neskôr upravená na 1000 j podľa hladiny anti Xa (cieľová hodnota 0,5 – 1,0 IU/ml). Od 11. dňa života bola sonograficky verifikovaná regresia trombu s parciálnou rekanalizáciou. Do terapie bola pridaná antiagregačná terapia kyselinou acetylsalicylovou (v dávke 1×10 mg perorálne), ktorá bola ukončená v dvoch rokoch života dieťaťa.

Terapia prebehla bez krvácajúcich komplikácií. Parametre krvného obrazu boli bez anemizácie, prechodne bol zaznamenaný pokles hodnoty trombocytov na minimum $103 \times 10^9/l$. Tento stav zodpovedá konzumpčnej trombocytopénii pri tromboembolickej chorobe. Postupne došlo k normalizácii hodnoty krvných doštičiek. Ostatné biochemické parametre boli s postupnou úpravou do normy v rámci novorodeneckého veku.

Jedinou komplikáciou stavu pacienta počas hospitalizácie bol malý dekubit v oblasti kostrče, ktorý vznikol pravdepodobne pri zhoršenom arteriálnom zásobení v danej oblasti. Stav si vyžadoval iba lokálnu liečbu.

Kontrolná CT angiografia v dvoch rokoch života bola indikovaná ambulantným hematológom s cieľom verifikovať kompletnú rekanalizáciu cievneho systému a následné upravenie dĺžky trvania antiagregačnej terapie. CT vyšetrenie preukázalo kompletnú rekanalizáciu cievneho systému. Psychomotorický vývin dieťaťa v dvoch rokoch je primeraný veku, s normálnou funkciou dolných končatin, bez neurologického alebo motorického deficitu.

V rámci diferenciálnej diagnostiky tromboembolickeho stavu bol u dieťaťa realizovaný odber na vyšetrenie trombofilných stavov, kde bola potvrdená heterozygotná mutácia v géne *MTHFR* lokalizovanej v kodóne 677 (c.677C > T) a heterozygotná mutácia faktora V Leiden. Druhá genetická anomália je v literatúre asociovaná so zvýšeným rizikom tromboembolických príhod [1].

Diskusia

Aortálna trombóza v novorodeneckom období je zriedkavý stav. Následky trombózy aorty môžu byť devastácie (smrť, poškodenie vitálnych orgánov, amputácia časti končatín) [4, 9, 11, 12].

Neexistuje jednoznačný konsenzus liečby. Medzi najčastejšie používané modalitty liečby patria systémovej trombolýza [10, 15], nefrakcionovaný alebo nízkomolekulárny heparín [2, 7, 8, 19], chirurgická trombektómia [22], intervenčná rádiológia [4], prípadne kombinácia viacerých modalít [3]. Výsledky jednotlivých modalít liečby nie je možné presne porovnať vzhľadom na rôznorodosť jednotlivých prípadov a taktiež lokalitu a rozsah trombózy. Každá z uvedených terapeutických intervencií má svoje benefity a riziká.

Najčastejšou z používaných modalít sa javí kombinácia systémovej trombolýzy a antikoagulačnej terapie [15], ktorú sme v prípade nášho pacienta aplikovali taktiež. Najväčšími komplikáciami trombolytickej a antikoagulačnej terapie je život ohrozujúce krvácanie [18]. Aplikácia systémovej trombolýzy je veľmi komplikovaná v novorodeneckom veku. Toto obdobie je charakterizované takzvanou „vývojovou hemostázou“. Stav, kedy odlišné hodnoty prokoagulačných a antikoagulačných faktorov sú v „krehkej rovnováhe“. Taktiež sa predpokladá obmedzený účinok systémovej trombolýzy pri fyziologicky nižších hodnotách plazminogénu [21]. Preto sa mnohí autori prikláňajú k substitúcii plazminogénu pred samotnou trombolýzou [14]. Ďalšou nevýhodou je nedostupnosť vhodného laboratórneho testu na monitorovanie účinnosti trombolýtyk [21].

Jednotlivé schémy podávania trombolýzy sa taktiež odlišujú. Niektorí autori sa prikláňajú k nízкодávkovanej trombolýze [20], zatiaľ čo iní preferujú vysokodávkovanú [5].

V prípadoch rezistentných na konzervatívnu (trombolýtickú) terapiu je jednou z možných hypotéz prenatálny vznik trombu. Táto hypotéza je podporovaná dobre vyvinutou kolaterálnou cirkuláciou popisovanou v niektorých kazuistikách s angiografiou [13].

Kolaterálna cirkulácia by mohla vysvetľovať relatívne mierny klinický priebeh u nášho pacienta. Avšak vzhľadom na relatívne mierny priebeh a reakciu pacienta na trombolýtickú terapiu predpokladáme, že vznik trombu bol postnatálny. Daný fakt by mohol vysvetľovať aj postupné zhoršovanie meraných vitálnych funkcií na postihnutých končatinách v porovnaní s pôrodnicou. Príťažujúcimi faktormi boli pravdepodobne dehydratácia v kombinácii s vrodeným trombofilným stavom.

V čase ošetrovania pacienta na našom pracovisku bolo špecializované prístrojové vybavenie (CT, MR) vyradené z prevádzky pre technické príčiny. Avšak aj napriek tomu považujeme sonografické vyšetrenie ako výpovednú modalitu vyšetřovania trombóz. Najväčším benefitom je bed-side dostupnosť a jednoduchá opakovateľnosť vyšetřenia oproti CT a MR. Ďalším benefitom sonografie je minimalizácia radiačnej záťaže pacienta.

Úspešná liečba aortálnej trombózy u nášho pacienta konzervatívnym spôsobom by mohla nasvedčovať o efektívnosti trombolytickej terapie v kombinácii s heparinizáciou. Avšak vzhľadom na kazuistickú povahu prípadu sú nutné ďalšie multicentrické štúdie.

ZÁVER

Systémová trombolýza v novorodeneckom období je komplikovaná liečba, s potencionálne závažnými vedľajšími účinkami, rezervovaná pre najzávažnejšie prípady tromboembolických komplikácií. Aplikácia tejto terapie si vyžaduje multidisciplinárny prístup neonatológa, detského hematológa, rádiológa a prípadne iných špecialistov.

Aortálna trombóza v novorodeneckom veku je závažný a raritný stav, ktorý môže viesť k úmrtiu alebo trvalému poškodeniu pacienta. Odporúčania ohľadom terapie v novorodeneckom veku nie sú jednoznačné a terapia by mala byť vždy koordinovaná s detským hematológom. U pacientov existuje riziko vzniku následkov v dlhodobom horizonte, preto je potrebná dispenzarizácia.

LITERATÚRA

1. **Albagoush SA, Koya S, Chakraborty RK, et al.** Factor V Leiden Mutation. [Updated 2023 Apr 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. Dostupný na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534802>.
2. **Biermayr M, Brunner B, Maurer K, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Neubauer V.** Case report of a central venous access device-associated thrombosis with aortic embolism in a preterm infant. *BMC Pediatr* 2016 Sep 6; 16(1): 154.
3. **Bogović M, Papeš D, Mitar D, Smiljanić R, Sršen-Medančić S, Čavar S, Antabak A, Luetić T.** Abdominal Aortic Thrombosis in a Healthy Neonate. *Ann Vasc Surg* 2016; 32: 131.e7–131.e9.
4. **Gerardin JF, Anderson CS, Armstrong AK, Grifka RG.** Descending aorta thrombus in a neonate mimicking coarctation of the aorta: Mechanical thrombectomy using the AngioJet(®) catheter. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81(2): E134–E138.
5. **Giacioia GP.** High-dose urokinase therapy in newborn infants with major vessel thrombosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1993; 32(4): 231–237.
6. **Gregor Nosan, Mojca Groselj-grenc, Darja Paro-panjan.** Thrombosis in newborns: Experience from 31 cases. *Signa Vitae* 2012; 7(2): 29–32.
7. **Hbib M, Abourazzak S, Babakhouya A, Boubou M, Atmani S, Tizniti S, Bouharrou A.** Severe hypernatremic dehydration associated with cerebral venous and aortic thrombosis in the neonatal period. *BMJ Case Rep* 2012 Jan 18; 2012: bcr0720114426.
8. **Jasani B, Nanavati R.** Neonatal aortic thrombosis as a result of congenital homocystinuria. *Indian Pediatr* 2013; 50(11): 1054–1056.
9. **Kim SS, Park IS, Hong HS.** Neonatal arterial thromboembolism and limb loss following respiratory distress syndrome: Case report. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(3): e157–e160.
10. **Klinger G, Hellmann J, Daneman A.** Severe aortic thrombosis in the neonate-successful treatment with low-molecular-weight heparin: two case reports and review of the literature. *Am J Perinatol* 2000; 17(3): 151–158.
11. **Kohli U, Lodha R.** Idiopathic neonatal aortic thrombosis. *Indian J Pediatr* 2006 Dec; 73(12): 1127–1129.
12. **Krause U, Schneider HE, Webel M, Paul T.** Thrombosis of the aorta abdominalis in infants-diagnosis and thrombolytic therapy. *Klin Padiatr* 2012; 224(3): 179–182.
13. **Metsvaht T, Hermlin T, Kern H, Kahre T, Starkopf J.** Aortic arch thrombosis in a neonate with heterozygous carrier status of factor V Leiden mutation. *Congenit Heart Dis* 2006; 1(1–2): 40–45.
14. **Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK.** Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th edition. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2): e737S–e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308. Erratum in: *Chest* 2014; 146(6): 1694. Dosage error in article text. Erratum in: *Chest* 2014; 146(5): 1422.
15. **Mulcaire-Jones JP, Bailly DK, Frank DU, Verma AR, Barney BJ, Siefkes HM.** Spontaneous aortic thrombosis in neonates: A case report and review of literature. *Cardiol Young* 2020; 30(1): 95–99.
16. **Nagel K, Tuckuviene R, Paes B, Chan AK.** Neonatal aortic thrombosis: A comprehensive review. *Klin Padiatr* 2010; 222(3): 134–139.
17. **Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U.** Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: Two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76(3): F163–F167.
18. **Raffini L.** Thrombolysis for intravascular thrombosis in neonates and children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21(1): 9–14.
19. **Sharathkumar AA, Lamear N, Pipe S, Parikh S, Russell M, Simon A, Shapiro A.** Management of neonatal aortic arch thrombosis with low-molecular weight heparin: A case series. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31(7): 516–521.
20. **Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, Valentino LA, Tsao-Wu G, Manco-Johnson MJ; Pediatric Coagulation Consortium.** Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(5): 379–386.
21. **Will A.** Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br J Haematol* 2015; 169(3): 324–332.
22. **Williams FZ, Clampitt-Holsenbeck A, Lopilato A, Nazari R, Zussman ME, Reyes A, Pigula FA.** Successful surgical management of aortic arch thrombosis in the neonate. *Ann Thorac Surg* 2021; 111(2): e105–e108.

Konflikt záujmov: žiadny.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Martin Amrich
Neonatologická klinika intenzívnej medicíny
Národný ústav detských chorôb (NÚDCH)
Limbová 1
833 40 Bratislava, SR
e-mail: martin.amrich@nudch.eu

POZVÁNKA



9.dny NOVOROZENECKÝCH KAZUISTIK

pořádá Novorozenecké oddělení
Nemocnice Hořovice
pod záštitou České neonatologické
společnosti ČLS JEP

Zámek Zbiroh
5.–6. června 2025



Synagis (palivizumab) – INDIKAČNÍ KRITERIA¹

Léčivý přípravek je hrazen k prevenci závažného onemocnění dolních cest dýchacích, které je způsobené respiračním syncytiálním virem (RSV) u následujících skupin dětí:²

1. Novorozenci gestačního stáří méně nebo rovno 31 + 6 narození v první RSV sezóně/vstupující do první RSV sezóny. Novorozencům, kterým byla imunoprofylaxe aplikována v období leden-březen, již není další imunoprofylaxe hrazena.
2. Novorozenci s BPD bez ohledu na gestační stáří, kteří vyžadovali léčbu chronického plicního onemocnění (BPD/CLD) (oxygenoterapii, bronchodilatační terapii, kortikoidy, diuretika) ještě 6 měsíců před začátkem RSV sezóny. Ve druhé RSV sezóně je přípravek hrazen dětem, které aktuálně podstupují léčbu.
3. Nezralí novorozenci, kteří jsou ohrožení nozokomiální RSV infekcí: je hrazena 1 dávka přípravku.
4. Děti mladší 2 let s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou.
5. Novorozenci gestačního stáří 32 + 0 až 34 + 6, kteří splňují rizikové skóre 4 a více bodů v rizikových parametrech:

Počet bodů	Rizikový parametr
1	Chronologický věk < 3 měsíce
1	Závažné neurologické onemocnění (periventrikulární leukomalacie, intracerebrální krvácení, cévní mozková příhoda, hydrocefalus)
1	Hmotnost < 10. percentil
1	Propuštění z nemocnice v období 1.10.–30.4.
1	Starší sourozenec
0,5	Dítě z vícečetného těhotenství
0,5	Pohyb v dětské skupině
0,5	Kouření ve společné domácnosti
0,5	Sociální status/„crowding“ ^c

^c více jak 5 členů rodiny bydlící v malém prostoru

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Synagis 50 mg/0,5 ml injekční roztok | Synagis 100 mg/1 ml injekční roztok

Léčivá látka: Palivizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka získaná DNA technologií na hostitelských buňkách myšího myelomu. **Léková forma:** Injekční roztok – čirý až mírně opalizující. **Indikace:** Přípravek Synagis je indikován k prevenci závažného onemocnění dolních cest dýchacích, které vyžaduje hospitalizaci a je způsobené respiračním syncytiálním virem (RSV) u dětí s vysokým rizikem onemocnění RSV: Děti narozené ve 35. týdnu těhotenství nebo dříve a jsou na začátku sezóny RSV mladší než 6 měsíců; děti mladší než 2 roky, u kterých byla potřebná léčba bronchopulmonální dysplazie v posledních 6 měsících; děti mladší než 2 roky s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SPC přípravku (např. histidin, glycin či mannitol). **Dávkování a způsob podání:** Palivizumab 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaných jednou měsíčně v očekávaném období rizika RSV v komunitě. Je-li to možné, první dávka má být podána před začátkem sezóny RSV. Palivizumab se podává intramuskulárně přednostně do anterolaterální oblasti stehna. Palivizumab se nesmí běžně aplikovat do m. gluteus vzhledem k riziku poškození n. ischiadicus. Injekce musí být aplikována za standardních aseptických podmínek. Objem větší než 1 ml musí být aplikován v rozdělených dávkách. **Zvláštní upozornění:** Po podání palivizumabu byly hlášeny alergické reakce včetně velmi vzácných případů anafylaxe a anafylaktického šoku. Měly by být dostupné k okamžitému použití léčivé přípravky k léčbě závažných hypersenzitivních reakcí včetně anafylaxe a anafylaktického šoku. Při středně těžkých až těžkých akutních infekcích nebo febrilních stavech je oprávněné odložení aplikace palivizumabu, pokud se tím podle mínění lékaře neprovodí větší riziko pro pacienta. Palivizumab musí být aplikován opatrně u pacientů s trombocytopenií nebo jinou poruchou hemokoagulace. **Interakce:** V klinické studii fáze III Impact-RSV u populace předčasně narozených dětí s bronchopulmonální dysplazií byl obdobný podíl pacientů ve skupině užívající placebo a skupině s palivizumabem, kteří dostávali běžné dětské vakcíny, vakcínu proti chřipce, bronchodilatační nebo kortikosteroidy. U pacientů používajících tyto látky nebyl pozorován další vzestup nežádoucích účinků. Protože monoklonální protilátka je specifická pro RSV, nelze očekávat, že by palivizumab interferoval s imunitní odpovědí na vakcíny. Palivizumab může interferovat s diagnostickými testy založenými na imunologické detekci RSV, jako jsou některé testy fungující na principu detekce antigenů. Palivizumab navíc inhibuje replikaci viru v buněčných kulturách, a proto může také interferovat s virovými kultivačními testy. Palivizumab však neovlivňuje testy založené na polymerázové řetězové reakci k detekci reverzní transkriptázy. **Těhotenství a kojení:** Není relevantní. Přípravek Synagis není indikován pro použití u dospělých. Údaje o podávání přípravku vzhledem k fertilitě, těhotenství a kojení nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Časté nežádoucí reakce vyskytující se u palivizumabu jsou horečka, vyrážka a reakce v místě vpichu injekce. Dále byly zaznamenány tyto nežádoucí účinky v rámci postmarketingového sledování: apnoe a méně často křeče, trombocytopenie a urtikarie. **Předávkování:** V klinických studiích dostaly tři děti dávku vyšší než 15 mg/kg tělesné hmotnosti. Šlo o dávky 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg a 22,27 mg/kg. V těchto případech nebyly zjištěny žádné zdravotní následky. Během postmarketingových zkušeností bylo hlášeno předávkování dávkami až do výše 85 mg/kg a v některých případech byly hlášeny nežádoucí reakce, které se neliší od nežádoucích reakcí pozorovaných v dávce 15 mg/kg. **Obsah balení:** Lahvičky k jednorázovému použití: objem 3 ml, čirá bezbarvá skleněná injekční lahvička (sklo typu I) s chlorobutylovou zátkou a odtrhávacím uzávěrem, obsahující 0,5 ml nebo 1 ml injekčního roztoku. Balení po 1 ks. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Doba použitelnosti 3 roky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/99/117/003 Synagis 50 mg/0,5 ml injekční roztok, EU/1/99/117/004 Synagis 100 mg/1 ml injekční roztok. **Datum poslední revize:** 14.9.2023. **Referenční číslo dokumentu:** 14092023API. **Způsob výdeje:** Výdej přípravku Synagis je vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** přípravek Synagis je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro přesné znění podmínek úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění navštivte www.sukl.cz. Dříve než přípravek předepíšete nebo doporučíte, seznáme se, prosím, se souhrnem údajů o přípravku, který získáte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111 nebo na www.astrazeneca.cz.

V případě, že chcete nahlásit nežádoucí příhodu, podezření na nežádoucí příhodu nebo jiné bezpečnostní informace, které se týkají LP Synagis, předejte prosím informace na czdrugsafety@astrazeneca.com nebo na <http://aereporting.astrazeneca.com> | © AstraZeneca 2024. Synagis je registrovaná ochranná známka

Reference: 1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/synagis-epar-product-information_cs.pdf.

2. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210114&tab=prices>





Family Centered Care ✓ Rooming in ✓

Pro novorozence a předčasně narozené děti je dobrá pouze ta nejlepší péče.



voda o správné teplotě
zajistí uje optimální ohřev

37°C

KANMED[®]