

ČESKO-SLOVENSKÁ

1 ročník 31
2025

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 Českoslovacca

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 31

Volume 31

Květen 2025

May 2025

Číslo 1

Number 1

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 intenzivnej 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 4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Kyslík plodu od početí do porodu, zázračná cesta kyslíku od matky k plodu <i>Juren T.</i>	5
Růstová restrikce plodu – současné možnosti prenatální diagnostiky a řešení v těhotenství <i>Jouzová A, Mikulenková Z, Kostka L, Salyková L, Hruban L.</i>	10
Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu <i>Kacerovský M.</i>	18
Intrapartální hypoxie plodu, aktuální pohled na hodnocení stavu plodu za porodu <i>Hruban L, Kostka L, Jouzová A, Mikulenková Z.</i>	25
Současné možnosti fetální chirurgie v České republice <i>Straňák Z, Hašlík L, Hanulíková P, Feyereisl J, Krofta L.</i>	33
Porody dětí na hranici viability, okrajová problematika neonatologie? <i>Staníková A.</i>	43
Profylaxe novorozenecké konjunktivitidy <i>Čtvrtníčková P, Juren T.</i>	50
Použití dexmedetomidinu u novorozenců <i>Hálek J, Voláková J.</i>	56

CONTENT

EDITORIAL 4

REVIEWS

Foetal oxygen from conception to birth, the miraculous way of oxygen from the mother to the fetus <i>Juren T.</i>	5
Fetal growth restriction – current options for prenatal diagnosis and management during pregnancy <i>Jouzová A, Mikulenková Z, Kostka L, Salyková L, Hruban L.</i>	10
Preterm prelabor rupture of the membranes <i>Kacerovský M.</i>	18
Intrapartum fetal hypoxia, the current state of intrapartum fetal well-being assessment <i>Hruban L, Kostka L, Jouzová A, Mikulenková Z.</i>	25
Current options for fetal surgery in the Czech Republic <i>Straňák Z, Hašlík L, Hanulíková P, Feyereisl J, Krofta L.</i>	33
Perivable births: A marginal issue in neonatology? <i>Staníková A.</i>	43
Ophthalmia neonatorum prophylaxis <i>Čtvrtníčková P, Juren T.</i>	50
The use of dexmedetomidine in the neonatal period <i>Hálek J, Voláková J.</i>	56

ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

Vydává: © Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2025
Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: MUDr. Martin Čihar

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 23. 5. 2025.

Předplatné: na rok pro ČR je 300,00 Kč, SR 18,00 €, jednotlivé číslo 150,00 Kč, SR 9,00 €.

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: +420 296 181 805, 773 737 782, e-mail: nto@cls.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky inzerce přijímá:

Prager Publishing – LD, s.r.o., mob.: +420 602 377 675, e-mail: tiskarnaprager@prager-print.cz.

Registrační značka MK ČR E 7144. ISSN (Print) 2788-0516.

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

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



Curosurf[®]

Curosurf 80 mg/ml, suspenze k endotracheopulmonální instilaci
Phospholipida pulmonis suis

Zohledňujeme EU postupy*
SURFAKTANT



při $FiO_2 > 0,30$
bez ohledu na gestační věk
nebo dle **LUS** predikce



200 mg/kg
úvodní dávka



preferenčně **LISA**
časně

*Zdroj: Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, Te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 Update. Neonatology. 2023;120:3-23.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Curosurf 80 mg/ml, suspenze k endotracheopulmonální instilaci.
Složení: 1 ml suspenze obsahuje *Phospholipida pulmonis suis* 80 mg (odp. dávka 74 mg/ml celkových fosfolipidů a 0,9 mg/ml hydrofobních proteinů o nízké molekulární hmotnosti).
Léková forma: Suspenze k endotracheo-pulmonální instilaci.
Indikace: Léčba nezralých novorozenců se syndromem dechové tísně (RDS), rizikem rozvoje RDS nebo jinými známkami nedostatku surfaktantu.
Dávkování: **Léčba:** doporučená úvodní dávka jednorázově 100–200 mg/kg (1,25–2,5 ml/kg) co nejdříve po zjištění diagnózy RDS. Další dávky 100 mg/kg (1,25 ml/kg) je možné podat v přibližně 12hodinových intervalech, pokud se stav dítěte nezlepší (RDS) a přetrvávají dechové obtíže (maximální celková dávka je 300–400 mg/kg).
Profylaxe: Přípravek v jednotlivé dávce 100–200 mg/kg se má podat co nejdříve po porodu (nejlépe do 15 minut). Další dávky 100 mg/kg je možné podat za 6 – 12 hodin po první dávce a pak v případě, že známky RDS přetrvávají a dítě je stále závislé na respirátoru, je možné za 12 hodin podat další dávku 100 mg/kg. Maximální celková dávka je 300 – 400 mg/kg.
Způsob podání:

Curosurf má být podáván pouze odborníky na péči, resuscitaci a stabilizaci nedonošených dětí. Podává se intratracheálně dětem, kterým je kontinuálně monitorována srdeční činnost a koncentrace kyslíku v arteriální krvi nebo saturace kyslíkem na jednotkách novorozenecké péče. Přípravek se, po vyjmutí z chladničky, zahřeje na pokojovou teplotu, nasaje se do stříkačky a přímo aplikuje do endotracheální trubice formou bolusu.
Kontraindikace: Curosurf se nesmí podávat při známé přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Do současné doby nejsou známy žádné specifické kontraindikace.
Zvláštní upozornění: Před zahájením léčby Curosurfem, má být dítě v celkově stabilizovaném stavu. Doporučuje se také korekce acidózy, hypotenze, anemie, hypoglykemie a hypotermie.
Interakce: nejsou známy.
Nežádoucí účinky: Méně časté: Sepse, intrakraniální hemoragie, pneumothorax. Předávkování: Žádné případy předávkování Curosurfem nebyly zatím zaznamenány. V případě náhodného předávkování (přestože je málo pravděpodobné), je třeba odsát suspenzi z dýchacích cest a zahájit podpůrnou léčbu s pečlivým sledováním rovnováhy

elektrolytů a tekutin. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 nebo <https://sukl.gov.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.
Zvláštní opatření pro uchovávání: Uchovávejte při teplotě 2–8 °C, lahvičku ponechanou v krabici pro ochranu před světlem. Neotevřená nepoužitá lahvička Curosurfu, která byla zahřáta na teplotu těla může být vrácena v průběhu 24 hodin zpět do chladničky a později znovu použita. Neohřívajte však lahvičku a nevracajte do chladničky více než jednou.
Balení: 2 x 1,5 ml.
Držitel rozhodnutí o registraci: Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Itálie.
Registrační číslo: 87/699/96-C. **Datum revize textu:** 12.01.2024.
Přípravek je pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni/?%3A1%3A-page=1>. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv: <https://sukl.gov.cz/>. Určeno pro odbornou veřejnost.

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





Milé kolegyně, milí kolegové,

za číslo, které držíte v rukou, jsme převzali tentokrát zodpovědnost v Brně ve Fakultní nemocnici. Za nosné téma časopisu jsme zvolili perinatologii.

Není mnoho medicínských oborů, které jsou navzájem tak těsně provázané jako neonatologie a porodnictví. Při výběru jednotlivých témat jsme se snažili autory nesvazovat výběrem témat s cílem, aby si sami zvolili, co považují za důležité ke sdělení, případně čemu se ve své profesi nejvíce věnují. Proto je nakonec skladba jednotlivých článků velmi pestrá, dle mého názoru ku prospěchu věci.

Témata růstové restrikce plodu a peripartální hypoxie plodu, kterým se články věnují, jsou dobrým příkladem, na němž lze demonstrovat potřebu úzké spolupráce neonatologů a porodníků, a to nejen při hledání a identifikaci příčiny stavu a vzájemné shody na terapeutickém postupu, ale také při společném informování rodičů, které v celém procesu poskytované péče hraje zásadní roli. Od časně růstové restrikce se v posledních letech přesunula pozornost na téma pozdní růstové restrikce.

Peripartální hypoxie plodu úzce souvisí s možnostmi a metodami monitorování stavu plodu, které jsou stále velmi limitované. V souvislosti se zavedením nové klasifikace hodnocení kardiokografie FIGO 2015 se významně zvýšil důraz na znalost a zohlednění patofyziologických mechanismů souvisejících s rozvojem hypoxie plodu, obranných mechanismů a vlivu dalších okolností, které jsou nezbytné pro pochopení aktuálního stupně případného ohrožení plodu.

V článku, který se věnuje kyslíku a jeho přenosu od matky k dítěti, je kladen důraz na komplexnost mnohoúrovňových dějů, které přenos umožňují. Provázanost toho, co se děje intrauterinně a co se děje, pokud se dítě narodí předčasně, je zde nepochybná. Každé jed-

notlivé období intrauterinního vývoje má specifickou fyziologii, ale současně činí embryo a plod vulnerabilní jiným způsobem a v jiném ohledu. Děje, které jsou nám známy z intrauterinního vývoje, nám pomáhají chápat, ale také léčit onemocnění u předčasně narozených dětí.

Profylaxi neonatální oftalmie jsme zařadili, protože se jedná o celoplošné opatření a týká se všech novorozenců. Domníváme se, že si zaslouží revizi v kontextu aktuální sociálně zdravotní situace. Opět je to téma perinatologické, protože má provázanost s epidemiologickou situací mezi ženami ve fertilním věku a s péčí o rodičku.

Stále živým tématem je předčasný odtok plodové vody. V článku je popsán současný pohled na patofyziologii, intraamniální zánětlivé komplikace, management a léčbu předčasněho odtoku plodové vody před termínem porodu.

Od kolegů z ÚPMD v Praze Podolí si můžete přečíst i prohlédnout, na jaké úrovni je dnes současná invazivní fetální medicína. Již v roce 2012 bylo v Ústavu pro péči o matku a dítě konstituováno Centrum fetální medicíny (CFM) jako jediné v České republice. V souborném referátu jsou prezentovány současné možnosti léčby plodu v CFM a možnosti dalšího rozvoje fetální medicíny.

Ve srovnání s pozorností, kterou věnuje společnost fyziologickému porodu a poklesu porodnosti, se problematika porodů na hranici viability může jevit jako okrajová. Tato situace však může nastat kdykoliv, kdekoliv, a kromě medicínských otázek s sebou přináší i zásadní etické výzvy.

Chtěl bych využít tyto řádky k poděkování svým kolegyním a kolegům, kteří se na přípravě tohoto čísla podíleli. A přeji Vám, čtenářům, ať se Vám číslo, které právě držíte v rukou, dobře čte a věřím, že Vám opět přinese nové poznatky.

S přáním všeho dobrého

Tomáš Juren

Vážení a milí čtenáři,

držíte v rukou další vydání našeho časopisu, které je věnované převážně perinatologické problematice. Velice děkujeme panu primáři Jurenovi, který toto vydání po obsahové stránce zajistil. Výběr témat a autorů je, jak jistě uznáte, skvělý.

Také se již těšíme na příští číslo, které bude v gesci pana primáře Duška z Neonatologického oddělení v Českých Budějovicích. Tématem bude výživa novorozenců (exkluzivní humánní dieta, ARA/DHA, ovlivnění mikrobiomu, paskalizace mateřského mléka, postischarge výživa, možnosti spolupráce s nutričním terapeutem, dlouhodobá parenterální výživa – IFALD, dlouhodobá parenterální výživa v domácím prostředí, bioaktivní složky mateřského mléka, a další).

Od příštího čísla bude novinkou možnost reagovat na publikace zveřejněné v minulých číslech časopisu. Pokud chcete některou z publikací doplnit, případně s některými názory polemizovat, napište prosím diskuzní příspěvek opřený o zdrojovou literaturu, který s reakcí autora zveřejníme.

Minulé ročníky našeho časopisu se pozdvihly na novou úroveň. Časopis má nyní, po třech letech nového formátu, reálnou možnost splnit svou ambici být indexován v relevantních medicínských databázích. Budeme na tom pracovat.

Krásné léto Vám všem.

Martin Čihař



Kyslík plodu od početí do porodu, zázračná cesta kyslíku od matky k plodu

Juren T.

Neonatologické oddělení, Fakultní nemocnice Brno, Brno

SOUHRN

Transport kyslíku z vnějšího prostředí k plodu je úžasnou cestou plnou dokonalých přírodních mechanismů. Za jejím vývojem stojí miliony let evoluce, které umožňují vznik nového organismu zas a znovu. Matka představuje klíčového prostředníka mezi vnějším zdrojem a koncovým příjemcem. Na cestě kyslíku z atmosféry k cílové tkáni se podílí několik úrovní přenosu, které se vyvíjejí od početí až k porodu. Přestože mluvíme o kyslíku, základním pojmem, který vývoj zárodka provází, je hypoxie. Ano, je to hypoxie relativní, ale z pohledu živého člověka je to hypoxie někdy až neuvěřitelná. Tenze kyslíku je regulátorem po celou dobu vývoje. Znalosti kyslíkového metabolismu během intrauterinního vývoje jsou cenným nástrojem pro vysvětlení a management mnoha nemocí, které postihují zvláště nedonošené novorozence, ale také zralé novorozence, někdy pomohou i v dospělé medicíně.

KLÍČOVÁ SLOVA

placenta, hypoxie, krevní vazebná kapacita kyslíku, erythropoéza, fetální hemoglobin, fetální cirkulace

SUMMARY

Foetal oxygen from conception to birth, the miraculous way of oxygen from the mother to the fetus

The transport of oxygen from the external environment to the fetus is an amazing way full of perfect natural mechanisms. Millions years of evolution are behind this development, which allow the origin of a new organism again and again. The maternal organism is a key mediator between the external source and the final recipient. Several levels of transmission are involved in the journey of oxygen from the atmosphere to the target tissue, which develop from conception to birth. Although we are speaking about oxygen, the basic concept that accompanies the development of the embryo and fetus is hypoxia. Yes, it is a relative hypoxia, but from the point of view of a living person, its degree is sometimes unbelievable. Oxygen tension is a regulator throughout development. Knowledge of oxygen metabolism during intrauterine development is a valuable tool for explaining and managing many diseases that affect premature newborns in particular, but also mature newborns, sometimes helping even in adult medicine.

KEYWORDS

placenta, hypoxia, oxygen bound capacity, erythropoiesis, fetal hemoglobin, fetal circulation

Čes. Slov. Neonat. 2025; 31 (1) 5–9

ÚVOD

Hypoxie je obecně považována za něco vysoce rizikového, ohrožující samotný život, a to mezi laiky i mezi profesionálními zdravotníky. Hypoxie však je velmi relativní pojem, a co někde stačí sotva, jinde přebývá. Normoxii versus hypoxii není snadné definovat. Hypoxie je stavem nízkého kyslíku, zatímco normoxie je stav normální dostupnosti kyslíku. Tedy hypoxie je nižší hodnota nežli nějaká normativní hodnota. Může být také označena za stav, který evokuje specifickou celulární odpověď. Označení normoxie znamená pro různé situace různé hodnoty. Normoxie během intrauterinního vývoje označuje velmi rozdílné stavy kyslíkové koncentrace. Od implementace k porodu dochází v koncentraci kyslíku až k řádovým změnám. Časné stadium po implementaci je charakterizováno velmi nízkým kyslíkem (20 torr; 1–2 % O₂) a následně

dováno dramatickým vzestupem koncentrace kyslíku po vytvoření placenty ve druhém trimestru (60 torr; 8 % O₂) [1]. V dalších obdobích je pak saturace výrazně vyšší.

EVEREST IN UTERO

Lidský zárodek, tak jako zárodky jiných placentálů, se vyvíjí v relativně hypoxickém prostředí. Sir Joseph Barcroft nazval již v roce 1930 tento stav „Everest in utero“ [2]. V době, kdy to vyslovil, ještě žádný člověk na nejvyšší horu světa nevystoupil. Když byl proveden pokus o desítky let později a horolezci si odebrali arteriální krev v 8400 m.n.m., tedy ještě dost daleko od vrcholu, průměrná hodnota byla 24,6 mmHg (rozsah 19,1–29,5; 3,28 kPa, rozsah 2,55–3,93 kPa) [3]. To odpovídá hodnotám lidského plodu. Zatímco pro horolezce se jedná

o krajně nepříznivé podmínky, které je ohrožují na životě, pro plod je to přirozené a zcela optimální prostředí k vývoji. Kyslík, respektive jeho relativní nedostatek, ovlivňuje celé těhotenství od implementace oplozeného vajíčka až do porodu. Ve skutečnosti je nedostatek kyslíku žádoucí. Jednoznačně nejméně musí být kyslíku ihned při implementaci, která je označována jako „klidné stadium“ [4] s minimálními nároky na metabolismus, kdy oxidativní stres ve formě kyslíkových radikálů by mohl narušit zygotickou DNA [4]. Této znalosti se začalo, až po mnoha dekadách *in vitro* fertilizace, využívat pro úspěšnější vývoj embryí a implementací [5]. Množství kyslíku se stává jakýmsi regulátorem vývoje zárodka.

PLACENTA

V centru přenosu kyslíku k plodu je placenta. Placenta je neobvyklým orgánem, který má dva krevní zdroje, mateřskou uteroplacentární cirkulaci, která dodává kyslík a nutrienty od matky, a fetoplacentární cirkulaci, která je přenáší dále pro zajištění potřeb rostoucího plodu. Rovnováha mezi nabídkou a poptávkou vytváří kyslíkovou koncentraci v placentární tkáni a je považováno za dané, že ta varíruje během těhotenství. S ohledem na to je těhotenství považováno nikoliv za kontinuum, ale proces, který má přesně rozdělené dvě fáze, první trimestr končící 12. týdnem a druhý a třetí končící termínem porodu. Jednotlivé fáze korespondují s názvy embryonální a fetální periodou vývoje. Přechod mezi nimi, kdy dochází k trojnásobné změně koncentrace kyslíku, musí být dokonale koordinován a činí tím toto období rozhodující pro vývoj a funkci placentární tkáně. Až 80 % ztrát těhotenství nastává v prvním trimestru [6, 7]. Selhání uvedené přeměny vede ke komplikacím od preeklampsie až k potratu. S rostoucím plodem zase narůstá nepoměr mezi zvýšenou potřebou kyslíku pro rychle rostoucí plod. Maternální poruchy perfuze při patologických graviditách a post termínové gravidity představují pro placentu enormní zátěž.

TENZE KYSLÍKU A MNOŽSTVÍ KYSLÍKU V KRVI

V každém období vývoje plodu existuje ideální stav tenze kyslíku. Z toho plyne, že i tento stav má nějaké optimum, které však už není o mnoho podkročitelné. Mohli bychom to nazvat hypoxie v hypoxii. K pochopení vývoje při měnícím se kyslíkovém prostředí je nutné zdůraznit rozdíl mezi množstvím kyslíku a hladinou kyslíku, tedy jeho tenzí. Existují různé mechanismy, které jsou dosud známy, které zajišťují vývoj plodu s ohledem na zásobení kyslíkem. Z pohledu postnatálního jde o fyziologicky atypické období. Během celého prenatalního vývoje je tenze trvale hluboko pod hladinou

postnatální. Proč je to možné, proč je to dokonce nutné? Prvním faktorem je, že i při nízkých hladinách kyslíku nejde současně o jeho menší množství. Celkové množství kyslíku je na hladině kyslíku, tedy pO_2 závislé pouze částečně. Z celkového množství kyslíku v krvi připadá na volně rozpuštěný kyslík pouze malý zlomek, který je tím menší, čím větší je vazebná kapacita krve. Tedy množství hemoglobinu je určující pro množství celkového kyslíku v krvi. Podle Henryho rovnice je množství rozpuštěného kyslíku úměrné parciálnímu tlaku kyslíku a koeficientu rozpustnosti [8].

Vzorec:

rozpuštěný kyslík = $PaO_2 \times (Sol O_2 = 0,0031 \text{ mlO}_2/\text{dl/mmHg})$.
Tedy, při PaO_2 100 mmHg obsahuje 100 ml krve 0,31 ml rozpuštěného kyslíku.

Množství vázaného kyslíku je dáno pouze saturací a množstvím hemoglobinu. Každý gram hemoglobinu nese 1,34 ml kyslíku. Při množství hemoglobinu 15 g/dl je to 20,1 ml!!! Více jak 60krát více než volného [8]. Je nutné dodat, že 100% saturace není většinou dosaženo, ale i tak je rozdíl obrovský. Pro každého, kdo pracuje v akutní medicíně, z toho vyplývá, že těžká anemie může vést ke kritické tkáňové hypoxii, i když saturační čidlo ukazuje hodnotu 100 %. Příkladem může být novorozenec se syndromem fetomaternální transfuze, kde rychle podaná transfuze je jedinou cestou k obnovení oxygenace organismu a záchraně pacienta. I krátká prodleva může být osudná.

ZMĚNY TENZE KYSLÍKU BĚHEM VÝVOJE PLODU

Ještě před vytvořením placenty, v nejranějším embryonálním období, jsou hodnoty kyslíku nejnižší [4]. Jsou podobné hodnotám, které byly naměřeny v netěhotné děloze. Jak se placenta tvoří, dochází k postupnému zvyšování dostupnosti kyslíku pro fetoplacentární jednotku. Maxima je dosaženo kolem 16. týdne [4]. Poté dochází k postupnému, ale pomalému poklesu kyslíku. V mnoha studiích bylo zjištěno kordocentézou, že klesá parciální tlak kyslíku i saturace kyslíkem. Studie uvádějí, že potřebná nízká tenze kyslíku je podmínkou tvorby kmenových buněk a diferenciací [4]. Kyslík klesá celý druhý trimestr a dále i po 23. týdnu, v posledním trimestru, když už plod může být považován za životaschopný [9]. Od 23. týdne klesá kyslík až do asi 34. týdne, kde dochází ke zlomu a zvyšování hladiny kyslíku s maximem v termínu. Toto bylo zjištěno teprve nedávno. Vědce k této úvaze vedla skutečnost, že na základě porovnávání období vaskularizace u lidí a jiných savců zjistili, že u některých savců (myši) dochází k vaskularizaci mozku a sítnice až po porodu, kdy už u lidí je vaskularizace dokončena. Pokud k dokončení vaskularizace dochází u nižších savců po po-

rodu, pak je to jednoznačně v prostředí bohatším na kyslík. Hledali obdobu i u lidských plodů a tuto změnu našli právě v období kolem 34. gestačního týdne [9]. Protože tato skutečnost má klinické konsekvence, období vaskularizace si zasluhuje poznámku k perinatální morbiditě pozorované u dětí narozených po 23. týdnu. Vývoj sítnice probíhá v prvním stadiu hypoxickým, kdy dochází k aktivaci VEGF (vascular endothelial growing factor) a HIF (hypoxia inducible factor) vedoucí k proliferaci vaskulatury sítnice. Ve druhém období po 33–34. týdnu, tenze kyslíku roste a EPCs (endothelial progenitor cells) se diferencují na endotel. Proces rozvoje ROP (retinopathy of prematurity, retinopatie nezralých) probíhá právě na podkladě těchto změn [9]. Tyto intrauterinní hodnoty uvedeného gestačního období mohou být podkladem pro stanovení požadovaného rozmezí pro monitorování saturace a nastavení krajních hodnot pro alarm. Od 23. do 30. gestačního týdne jsou tolerovány nižší hodnoty nežli po 32. týdnu [10]. Podobně mozková vaskularizace, především germinativní matrix, je nedokončená. Tato nekompletní vaskularizace činí extrémně nezralé novorozence mimořádně citlivé na rozvoj mozkového krvácení. Po 33. týdnu, kdy tenze kyslíku naroste, riziko rychle klesá. Stejně tak po pár dnech života v relativní normoxemii dojde k rychlému dokončení vaskularizace (endotel) mozku a snížení rizika mozkového krvácení. Tedy chronologický čas strávený v prostředí bohatším na kyslík má vliv na vývoj vaskularizace, nikoliv gestační stáří.

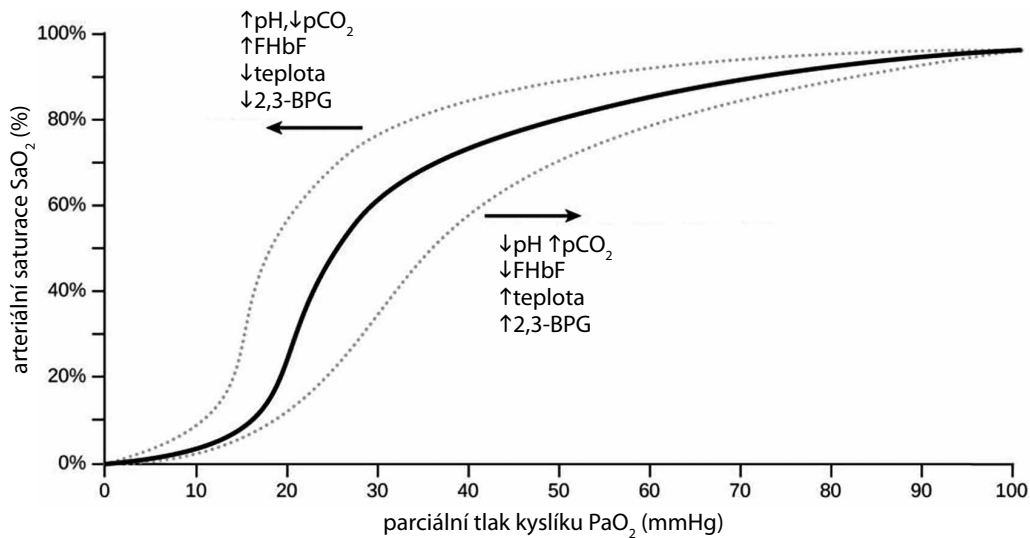
HEMOGLOBIN

Změny v oxygenaci provázejí změny v tenzi $p\text{CO}_2$ i změny v koncentraci hemoglobinu Hb a také jeho změny z fetálního na adultní. Tím se dostáváme k tomu, že s transportem kyslíku samozřejmě neoddělitelně souvisí erythropoéza, s tenzí kyslíku souvisí tvorba erythropoetinu. Tato složitá část embryonálního a fetálního vývoje prochází několika stadii. Mění se jak místo, kde ke krve tvorbě dochází, tak vlastnosti hemoglobinu. Dokonce je rozdíl v embryonálních krvinkách a fetálních, potažmo adultních [11]. Nejprve dochází u embrya ke krve tvorbě ve žloutkovém váčku, poté se přemísťuje krve tvorba do jater a sleziny, aby v posledním trimestru začala být postupně nahrazována krve tvorbou v kostní dřeni [11]. Jde opět o proces, kdy kyslík hraje regulační roli. Místo produkce zůstává dokonce ovlivnitelné i postnatálně a u těžkých anemií a hypoxií se opět vrací částečně krve tvorba k lienálnímu navýšení erythropoetické kapacity. Krve tvorba fetu, zvláště v posledním trimestru, je 3–5krát vyšší než u dospělého člověka [11]. V posledním trimestru dochází k zásadnímu navýšení krevní kapacity pro porod a postnatální vývoj, který souvisí i s vytvořením zásoby železa, nutné v období časného kojeneckého věku. Nezralí novorozenci jsou přímo úměrně dle míry své nezralosti o tyto zásoby ochuzeni [12]. Souvis-

lost je zde s produkcí erythropoetinu. Protože cirkulující erythropoetin roste s gestačním věkem, nejvíce nezralí novorozenci mají hladinu nejnižší. K tomu fetální játra mají nižší senzitivitu pro tvorbu proteinů erythropoetinu nežli senzitivita ledvin k hypoxii. To umocňuje sníženou tvorbu erythropoetinu v této věkové kategorii ještě více [13, 14]. A kyslík hraje opět klíčovou roli bezprostředně po porodu, kdy dojde k velkému nárůstu saturace kyslíkem a současně klesá produkce erythropoetinu na minimum. Důsledkem je rozvoj kojenecké anemie, dosahující maxima kolem 3.–4. měsíce života.

PŘENOS KYSLÍKU Z MATKY NA PLOD

Zajištění kyslíku pro plod souvisí se schopností mateřského krevního oběhu předávat přes placentu co největší množství kyslíku. Množství kyslíku sice souvisí jak se saturací, tak parciálním tlakem $p\text{O}_2$, ale hlavním faktorem pro celkové množství kyslíku je vazebná kapacita, a tedy množství hemoglobinu. Okysličení mateřské krve je ovlivňováno hormonálně, kdy progesteron prohlubuje mateřské dýchání [15]. Tím se zvyšuje parciální tlak kyslíku a dochází ke snížení tenze $p\text{CO}_2$, a to jak v alveolech, tak v krvi. Předávání kyslíku z matky na plod se odehrává v placentě, přesněji difuzí v jejích kapilárních klících. Hlavním nositelem dostatečného přenosu kyslíku je vazebná kapacita krve plodu. Druhým faktorem je fetální hemoglobin (HbF), který má zvýšenou afinitu ke kyslíku (obr. 1). 50% saturaci dosahuje krev plodu dle disociační křivky při 22 mmHg, kdežto adultní krev při 26 mmHg [18]. U některých savců je tento rozdíl dokonce mnohem vyšší. U člověka je tedy afinita až na druhém místě. Fetálnímu hemoglobinu přiděluje vyšší afinitu vlastnost, kterou je nižší schopnost navázat 2,3 difosfoglycerát, který při navázání na hemoglobin uvolňuje kyslík [17]. Nedávno byla objevena ještě jedna vlastnost fetálního hemoglobinu. Je to jeho schopnost ovlivňovat regulaci syntézy a uvolňování kysličníku dusnatého NO. Vyšší HbF koreluje s vyšší dostupností NO. S-nitrosilace i denitrosilace hemoglobinu tak hraje významnou roli v kyslíkové regulaci vazodilatace [16]. Ukazuje se tak, že hladina HbF má příznivý vliv na plicní funkci. Kromě těchto faktorů se podílí na žádoucím přesunu kyslíkových molekul od matky k plodu tzv. Bohrův efekt [17]. Ten uvádí, že vazba kyslíku k Hb je nepřímo úměrná kyselosti a hladině $p\text{CO}_2$. Tedy acidifikace krve matky a alkalizace u plodu vede ke zvýšení přenosu krve směrem k plodu. A právě v placentě k tomu dochází, krev plodu je zde nejkyselejší s vysokou tenzí $p\text{CO}_2$ a krev matky vlivem hyperventilace je relativně alkaličtější. Může tak dojít k alkalizaci krve plodu. Krev plodu je při vstupu do placenty s pH asi 7,25, zatímco ji opouští s pH 7,33 (odpovídá to tlaku $p\text{CO}_2$ 55 kPa, respektive 43 kPa). Plod je, jak je vidět, intrauterinně udržován v relativně kyselejších prostředí, přestože přes placentu se zbavuje i přebytkového CO_2 .



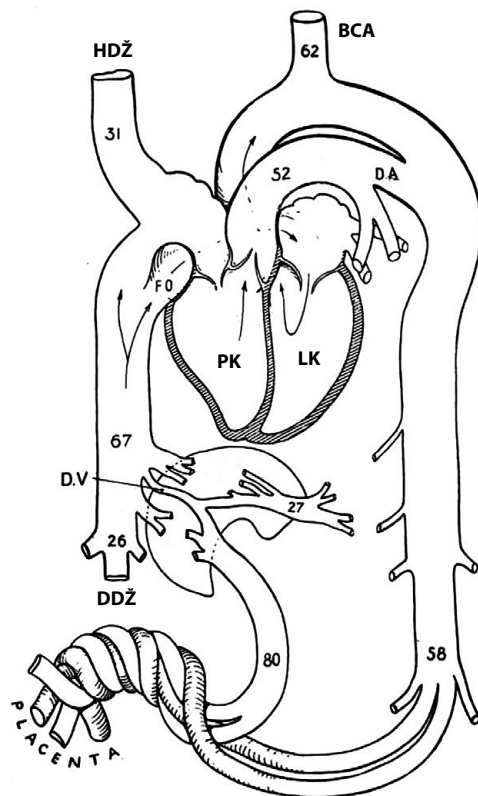
2,3-BPG – difosfoglycerát; FhbF – frakce fetálního hemoglobinu; pCO_2 – parciální tlak kyslíčnicku uhlíčitého

Obr. 1. Disociační křivky kyslíku u adultního a fetálního hemoglobinu, vztah závislosti SaO_2 na paO_2 [23]

To umožňuje i zlepšené uvolňování kyslíku z HbF do tkání. Uvolňování kyslíku do tkání se v průběhu fetálního období mění. Tak, jak se mění hodnoty kyslíku, se v souladu s tím mění jak pH, tak pCO_2 . V souladu s časovými obdobími pro kyslík dochází do asi 33.–34. týdne k poklesu pH a zvýšení pCO_2 . Stejně tak roste množství Hb od 23. týdne až asi do 230.–240. dne (33. až 34. týden), kdy nastává plato. Z toho plyne, že výsledné množství kyslíku zůstává stejné [9]. Výsledkem je, že při stejné tenzi kyslíku má plod dvakrát větší kyslíkovou kapacitu než matka. Při 30 torr (4 kPa) pO_2 je u plodu 16 ml $O_2/100$ ml krve a u matky pouze 8 ml [18]!

FETÁLNÍ OBĚH

Fetální oběh je posledním stupněm na cestě přenosu kyslíku do tkání plodu. Optimální distribuce kyslíkem obohacené krve je během fetálního vývoje umožněna anatomii fetálního oběhu. Jde o maximalizaci směrování kyslíku do orgánů, které pro vývoj, a částečně i funkci, potřebují kyslíku nejvíce. Je to hlavně mozek a srdce, ale opomíjeným orgánem bývají játra, která jsou přes portální sinus zásobovaná již z intraabdominální části umbilikální žíly. Játra, přestože jsou první na řadě, co se týče přívodu okysličené krve z placenty, jsou prvním orgánem, kde dochází k redukci průtoku v případě stavu hypoxie, a to jak akutní, tak chronické [19, 20]. V takové situaci dochází ke konstrikci v oblasti větve do portálního řečiště a většina okysličené krve je směrována dále přes ductus venosus k pravému srdci. Tato změna distribuce může vysvětlit poruchu jaterních funkcí u plodů s pozdní formou fetální růstové restrikce [20], ale i těžkou hepatopatií u závažných porodních asfyxií [19]. Ductus venosus hraje významnou roli fetálního oběhu. Ductus venosus ústí do dolní duté žíly těsně



DDŽ – dolní dutá žíla, HDŽ – horní dutá žíla, BCA – arterie brachiocefalická, PK – pravá komora, LK – levá komora

Obr. 2. Fetální cirkulace s číselnými hodnotami reprezentujícími saturaci krve kyslíkem u plodu v děloze [24]

před vstupem do pravé síně. Krev zde dosahuje až 80% $SatO_2$ (obr. 2). Klíčová situace nastává v pravé srdeční síni. Zde přichází odkysličená krev přes vena cava superior z horní poloviny těla. Téměř veškerá je vedena přes trikuspidální chlopuň do pravé komory. Nemísí se

tedy s krví z dolní poloviny těla. Okysličená krev zde přichází z ductus venosus, potažmo dolní duté žíly. Krev se zde díky anatomické chlopni, jménem Eustachova, cíleně směřuje přímo do foramen ovale. Nemísí se tedy téměř s krví přicházející z horní poloviny těla. Pak už je cesta obvyklá stejně jako v postnatálním období a okysličená krev prochází přes levou síň do levé srdeční komory a odtud do aorty, odstupujících věnčitých tepen a následně do arterií zásobujících hlavu a mozek. Tedy do orgánů, které jsou náročné na přísun jak kyslíku, tak nutrientů. Procentuální redistribuce totálního venózního návratu je ze 66 % vedena do pravé komory a 34 % do levé komory. Z pravé komory jde 15 % (10 % z 66 %) do plic, zbytek jde přes ductus arteriosus do aorty. Z levé komory jdou asi 2/3 do hlavy a méně než 1/3 do sestupné aorty. Bylo zjištěno, že pokud má plod vrozenou transpozici velkých arterií, pak je mozek nedostatečně vyživován a děti se rodí s menším obvodem hlavy [22]. Okysličená krev je v tomto případě směřována do plicnice místo do aorty a směřována do dolní poloviny těla. Obdobná redukce mozkového objemu může nastat u hypoplastické levé srdeční komory [22].

ZÁVĚR

Kyslík je klíčovým prvkem pro existenci a růst většiny organismů v dnešní epoše existence Země. Tak, jak jsme popsali jeho cestu od matky k plodu, hraje obrovskou roli i v období porodu a přechodu z intrauterinního prostředí do prostředí vnějšího. Složitost tohoto období již není předmětem tohoto souhrnu.

LITERATURA

- Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and placental development. *Birth Defects Res* 2017; 109(17): 1309–1329. doi:10.1002/bdr2.1135.
- Eastman NJ. Mount Everest in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1954; 67(4): 701–711. doi:10.1016/0002-9378(54)90098-8.
- Martin DS, Khosravi M, Grocott MP, et al. Concepts in hypoxia reborn. *Crit Care* 14, 315 (2010). doi.org/10.1186/cc9078.
- Burton GJ, Cindrova-Davies T, Yung HW, Jauniaux E. Hypoxia and reproductive health: Oxygen and development of the human placenta. *Reproduction* 2021; 161(1): F53–F65. Dostupné z: <https://doi.org/10.1530/REP-20-0153>.
- Herbomont C, Maurin P, Cedrin-Durnerin I, Grynberg M, Sifer C. What stage of in vitro embryo development is affected by oxygen tension? A randomized clinical trial (RCT). *Fertility and Sterility* 2018; 110: e363. Dostupné z: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.1013.
- Cunningham F, Leveno KJ, Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM. First and second-trimester pregnancy loss. eds. *Williams Obstetrics*. 26th edition. McGraw Hill 2022. Dostupné z: <https://obgyn.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2977§ionid=263815963>.
- Tong S, Kaur A, Walker SP, Bryant V, Onwude JL, Permezal M. Miscarriage risk for asymptomatic women after a normal first-trimester prenatal visit. *Obstet Gynecol* 2008; 111(3): 710–714. doi:10.1097/AOG.0b013e318163747c.
- Pittman RN. Regulation of tissue oxygenation. *San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences* 2011; Chapter 4: Oxygen Transport. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54103/>.
- Filippi L, Pascarella F, Pini A, Camalleri M, et al. Fetal oxygenation from the 23rd to the 36th week of gestation evaluated through the umbilical cord blood gas analysis. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 12487. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms241512487>.
- Cayabyab R, Arora V, Wertheimer F, Durand M, Ramanathan R. Graded oxygen saturation targets and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Pediatr Res* 2016; 80(3): 401–406. doi:10.1038/pr.2016.98.
- Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: development and differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(4): a011601. doi:10.1101/cshperspect.a011601.
- Palis J, Segel GB. Developmental biology of erythropoiesis. *Blood Rev* 1998; 12(2): 106–114. doi: 10.1016/s0268-960x(98)90022-4. PMID: 9661799.
- Huch R, Huch A. Maternal and fetal erythropoietin: physiological aspects and clinical significance. *Ann Med* 1993; 25(3): 289–293. PMID: 8333930.
- Eckardt KU, Ratcliffe PJ, Tan CC, Bauer C, Kurtz A. Age-dependent expression of the erythropoietin gene in rat liver and kidneys. *J Clin Invest* 1992; 89(3): 753–760. doi: 10.1172/JCI115652. PMID: 1541670; PMCID: PMC442918.
- LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy: Physiology masterclass. *Breathe (Sheff)* 2015; 11(4): 297–301. doi: 10.1183/20734735.008615. PMID: 27066123. PMCID: PMC4818213.
- Pellegrino C, Stone EF, Valentini CG, Teofili L. Fetal Red Blood Cells: A Comprehensive Review of Biological Properties and Implications for Neonatal Transfusion. *Cells* 2024; 13: 1843. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/cells13221843>.
- Benner A, Patel AK, Singh K, Dua A. Physiology, Bohr effect. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023. PMID: 30252284.
- Kaufman DP, Khattar J, Lappin SL. Physiology, fetal hemoglobin. [aktualizováno 20. 3. 2023]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2025. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500011/>.
- Wolf-Dieter K, a kol. *Stručná učebnice fyziologie*. Překlad z německého originálu 1973; str. 57–71.
- Elsadek AE, FathyBarseem N, Suliman HA, et al. Hepatic injury in neonates with perinatal asphyxia. *Glob Pediatr Health* 2021; 8: 2333794X20987781. doi: 10.1177/2333794X20987781. PMID: 33614837. PMCID: PMC7868451.
- Kivilevitch Z, Gilboa Y, Gilad N, Kassif E, Achiron R. Afferent venous perfusion of fetal liver: Umbilical and portal blood-flow volumes in fetuses born small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023; 62(6): 813–820. doi: 10.1002/uog.26237. PMID: 37128168.
- Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(3): 529–536; discussion 536–537. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.10.025. PMID: 19258059. PMCID: PMC2701902.
- Pritišanac E, Urlesberger B. 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. PMID: 34485197. PMCID: PMC8414570.
- Parer J. Fetal circulation. *Glob Libr Women's Med* 2008. doi: 10.3843/GLOWM.10194.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 25. 2. 2025

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Tomáš Juren
Neonatologické oddělení
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: juren.tomas@fnbrno.cz

Růstová restrikce plodu – současné možnosti prenatalní diagnostiky a řešení v těhotenství

Jouzová A.^{1,2}, Mikulenková Z.^{1,2}, Kostka L.^{1,2}, Salyková L.³, Hruban L.^{1,2,4}

¹Gynekologicko-porodnická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Neonatologické oddělení, Fakultní nemocnice Brno, Brno

⁴Ústav zdravotních věd, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

SOUHRN

Růstová restrikce plodu je definována jako neschopnost plodu dosáhnout svého genetického růstového potenciálu, nejčastěji v důsledku placentární dysfunkce. Je jednou z hlavních příčin novorozenecké mortality, morbidity a intrauterinního úmrtí plodu. U novorozenců je asociována s řadou respiračních, kardiovaskulárních a neurologických komplikací. Dle doby nástupu, rozvoje stavu a pravděpodobné etiologie je možné rozlišit fetální růstovou restrikci na dva fenotypy: časnou a pozdní. Tyto stavy se vyznačují odlišnými klinickými, ultrazvukovými a patologickými charakteristikami. V posledních dvou desetiletích došlo k významnému pokroku v prenatalní diagnostice, přičemž moderní ultrazvukové technologie, biochemické markery a pokročilé screeningové metody umožňují ve vysokém procentu případů včasnou detekci plodů s růstovou restrikcí, zejména časného typu. Včasná a podrobná diagnostika gravidity s růstovou restrikcí plodu umožňuje nastavení adekvátních postupů s možností podrobné multidisciplinární konzultace s rodiči již v prenatalním období, což má zásadní význam v prevenci závažných komplikací, které jsou s touto diagnózou asociovány.

KLÍČOVÁ SLOVA

růstová restrikce plodu, ultrazvuková diagnostika, placentární dysfunkce, screening, preeklampsie

SUMMARY

Fetal growth restriction – current options for prenatal diagnosis and management during pregnancy

Fetal growth restriction is defined as the inability of a fetus to achieve its genetic growth potential, most commonly due to placental dysfunction. It is one of the leading causes of neonatal mortality, morbidity, and intrauterine fetal death. In newborns, it is associated with a range of respiratory, cardiovascular, and neurological complications. Depending on the time of onset, the development of the condition, and the likely etiology, fetal growth restriction can be differentiated into two phenotypes: early and late growth restriction. Distinct clinical, ultrasound, and pathologic features characterize these conditions. Over the past two 2 decades, significant advancements have been made in prenatal diagnostics, with modern ultrasound technology, biochemical markers, and advanced screening methods allowing early detection of fetuses with growth restriction, especially of the early type, in a high percentage of cases. The early and detailed diagnosis of pregnancy with fetal growth restriction allows the setting up of adequate procedures with the possibility of detailed multidisciplinary consultation with parents already in the prenatal period, which is of crucial importance in the prevention of severe complications associated with this diagnosis.

KEYWORDS

fetal growth restriction, ultrasound diagnostics, placental dysfunction, screening, preeclampsia

Čes. Slov. Neonat. 2025; 31 (1) 10–17

ÚVOD

Růstová restrikce plodu (fetal growth restriction, FGR) je stav, při kterém plod není schopen dosáhnout svého genetického růstového potenciálu, nejčastěji v důsledku placentární insuficience. Tento stav představuje jednu z hlavních příčin novorozenecké mortality, morbidity a intrauterinního úmrtí [1]. FGR je nezávislým prediktorem dlouhodobého nepříznivého vývoje

novorozenců a dětí, zejména v případě časného typu, a u některých histopatologických jednotek je uváděno až 30% riziko rekurence [2]. Prenatální diagnostika je primárně založena na ultrazvukovém vyšetření, které stanoví odhadovanou hmotnost plodu (estimated fetal weight, EFW) pod 10. percentil odpovídající danému gestačnímu věku dle standardizovaných křivek [1, 3]. Takovýto plod je označen jako „malý“ [4]. Dále je třeba rozlišit plody, které jsou pouze konstitučně

Tab. 1. Nejčastější etiologické faktory růstové restrikce plodu. Tabulka uvádí přehled hlavních příčin fetální růstové restrikce (FGR), rozdělených dle etiologického původu na faktory mateřské, placentární, pupečnickové a fetální. Nejčastější příčinou je porucha uteroplacentární perfuze (80–90 % případů), typicky na podkladě hypertenzních či autoimunitních onemocnění matky. V tabulce jsou uvedeny rovněž vzácnější příčiny, jako jsou genetické aberace, kongenitální infekce (CMV, toxoplazmóza) nebo pupečnickové abnormality. Dále jsou doplněny typické patofyziologické mechanismy a orientační incidence jednotlivých faktorů.

Etiologická podjednotka	Patofyziologický podklad	Incidence	
Nedostatečná uteroplacentární perfuze	Mateřské faktory	chronické onemocnění matky (hypertenze, nefropatie, autoimunitní onemocnění, ...)	80–90 %
		anemie	
		kouření, drogy	
		malabsorpce, nízká hmotnost	
	Placentární faktory	vaskulární malperfuze	
		chronický zánět placenty (vilitis, ...)	
		placentární mozaicismus	
	Pupečnickové faktory	zvýšený coiling	
		dlouhý pupečník	
		pravý uzel	
single umbilical artery (SUA)			
	marginální/velamentózní úpon pupečníku		
Abnormity plodu	genetické aneuploidie (Trisomie ch. 13, 17, 18) monogenní mutace strukturální vady echogenní střevo, SUA – nezávislé RF pro FGR a IUFD	5–10 %	
Kongenitální infekce	CMV, toxoplazma (HSV, rubeola, syphilis)	5–10 %	

FGR – fetal growth restriction; IUFD – intrauterine fetal death; RF – rizikové faktory

malé a nespĺňujú podmínky rústovej restrikcie, ty pak označujeme jako plody SGA (small for gestational age) a plody ohrožené rústovou restrikci z dŕvodu placentární dysfunkce – FGR [4]. Samotný ultrazvukový odhad hmotnosti plodu není pro diagnostiku FGR dostačující, a tak je současně využíváno ultrazvukové dopplerometrické hodnocení průtoků v cévách plodu a matky k průkazu placentární nedostatečnosti a tato kritéria pro stanovení diagnózy FGR definuje tabulka 3 [5]. Podle aktuálních doporučení ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2020) by plody s biometrickými hodnotami pod 10. percentilem měly být podrobeny komplexnímu vyšetření, které zahrnuje dopplerovskou flowmetrii a sledování rústové křivky, s cílem odlišit FGR od plodu konstitučně malého (SGA) [5]. Obdobný postup – formou podrobného vyšetření na specializovaném pracovišti, doporučuje Česká gynekologická a porodnická společnost [4, 6, 7]. V rámci komplexního vyšetření je možné doplnit i funkční a biochemické metody, jako je analýza angiogenních markerů, počítačově analyzovaná kardiokografie či vyhodnocení objemu plodové vody a další pomocná vyšetření ve snaze objasnit etiologii FGR [8].

Ačkoli rozvoj FGR zahrnuje široké spektrum příčin, nejčastějším mechanismem vzniku je uteroplacentární dysfunkce, která vede k hypoperfuzi a nedostatečné výživě plodu, což je častý důsledek hypertenzních chorob

v těhotenství, stavů spojených s chronickým onemocněním ledvin, mateřské nebo fetální infekce či diabetu komplikovaného vaskulopatií. Při podezření na FGR by měl fetomaternální specialista pomocí cílených vyšetření potvrdit diagnózu, zhodnotit závažnost stavu, stanovit pravděpodobnou příčinu poruchy rústu plodu a poskytnout rodičům podrobnou prenatalní konzultaci, ideálně v součinnosti s neonatologem. Klíčovým prvkem při řešení těhotenství s FGR je systematické a pravidelné monitorování stavu plodu s cílem identifikovat plody ohrožené takovým stupněm intrauterinní tísne, který by již mohl vést k významnému ohrožení plodu, případně až intrauterinnímu či perinatálnímu úmrtí. V rámci rozhodování o dalším postupu je zvažován přínos a rizika předčasného porodu na jedné straně a konzervativního přístupu se snahou o prodloužení těhotenství na straně druhé [3].

INCIDENCE

Incidence rústové restrikce plodu se pohybuje okolo 5 – 10 % všech těhotenství, přičemž ve střední Evropě činí kolem 7 % a v rozvojových zemích může dosahovat až 25 % [3, 15]. Prevalence se liší podle fenotypu FGR, časná forma se vyskytuje přibližně u 0,5–1 % gravidit, zatímco pozdní rústová restrikce se rozvine u 5–10 % těhotenství [30].

ETIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE

Pro správné řešení případů těhotenství s FGR je důležité identifikovat příčinu, i když v některých případech zůstává etiologie nejasná. Etiologické faktory lze rozdělit na fetální, placentární a mateřské, přičemž jednotlivé patofyziologické mechanismy se často vzájemně překrývají. Přehled je uveden v tabulce 1. Nejčastější příčinou je porucha funkce placenty, resp. porucha uteroplacentární perfuze [9]. Patofyziologickým podkladem vzniku placentární dysfunkce je nedostatečná remodelace děložních spirálních tepen na podkladě chybného vývoje trofoblastu a choriových klků na počátku embryonálního vývoje, vedoucí ke zvýšení rezistence v placentárním oběhu a snížení perfuze. Výsledná chronická hypoxie a oxidační stres aktivují chronický zánětlivý proces a produkci antiangiogenních faktorů (např. sFlt-1 a endoglin). Tyto mechanismy ještě více prohlubují placentární dysfunkci a deficit transportních systémů, což se projevuje sníženým přenosem klíčových živin, jako je glukóza, aminokyseliny a mastné kyseliny. Plod se na tuto chronickou hypoxii adaptuje pomocí redistribuce krevního oběhu („brain-sparing effect“), která zajišťuje prioritní perfuzi životně důležitých orgánů (mozek, srdce a nadledviny). Naopak snížený průtok krve do ostatních orgánů, jako jsou ledviny, střeva a svaly, vede k jejich dysfunkci, poklesu fetální aktivity, zpomalení metabolismu a růstu plodu. Tyto změny, které jsou důsledkem adaptace plodu na hypoxii, je možné do značné míry prenatalně detekovat pomocí ultrazvukového vyšetření [10].

Mezi další, méně časté etiologické faktory patří genetické faktory, zejména chromozomální aberace (trisomie, mikrolece) nebo genetické syndromy (Noonanův syndrom a mnoho dalších). K rozvoji FGR mohou dále přispívat i tzv. zevní disruptory, jako jsou infekce ohrožující plod (CMV, toxoplazmóza) nebo expozice škodlivým látkám (kouření, alkohol, drogy či některé léky) [11].

Na základě charakteru a načasování patogenního inzultu lze růstovou restrikcí orientačně rozdělit na symetrickou a asymetrickou formu. Symetrická FGR se typicky objevuje při časném a závažném postižení (např. genetické poruchy, infekce), nejčastěji v první polovině těhotenství, a projevuje se proporcionálním zpomalením růstu všech částí těla plodu. Naproti tomu asymetrická FGR vzniká častěji ve druhé polovině gravidity v důsledku chronické placentární insuficience, kdy růst mozku pokračuje normálním tempem („brain-sparing effect“), zatímco dochází k útlumu růstu břicha v důsledku poklesu zásob jaterního glykogenu a tukové tkáně. Současná doporučení ovšem kladou větší důraz na klinický průběh, gestační stáří při diagnóze, dopplerovské nálezy a riziko dekompenzace než pouze na morfologický typ růstové restrikce [5, 8, 12, 13].

Dle období rozvoje růstové restrikce plodu je možné rozlišit časnou formu (před 32. týdnem těhotenství) a pozdní formu (po 32. týdnu těhotenství), které se mezi sebou v mnoha ohledech značně liší, viz dále.

RIZIKOVÉ FAKTORY

Hodnocení rizika růstové restrikce plodu by mělo vždy vycházet z osobní, porodnické a aktuální těhotenské anamnézy. Mezi přidružená onemocnění matky, která jsou spojena se zvýšeným rizikem poruchy růstu plodu, patří hypertenzní onemocnění matky (preexistující či s těhotenstvím spojené), diabetes s vaskulárním postižením, renální dysfunkce, vrozené srdeční vady matky či některá autoimunitní onemocnění – typicky antifosfolipidový syndrom nebo systémový lupus erythematodes [14–16]. Mezi další významné rizikové faktory zvyšující riziko FGR je zahrnuto kouření během těhotenství, zvyšující riziko FGR až dvojnásobně, nebo etnická příslušnost (zejména jihovýchodní Asie, Afrika) [17].

ULTRAZVUKOVÁ DIAGNOSTIKA A HODNOCENÍ RŮSTU PLODU

Základní ultrazvuková diagnostika zahrnuje stanovení odhadované hmotnosti plodu a dopplerometrické hodnocení průtoků v mateřských a fetálních cévách. EFW je stanoveno na základě měření bioparametrů plodu. Nejčastěji je využívána kombinace obvodu hlavičky (head circumference, HC), biparietálního průměru (biparietal diameter, BPD), obvodu břicha (abdominal circumference, AC) a délky stehenní kosti (femur length, FL). K výpočtu hmotnosti se používají specifické vzorce, nejčastěji dle Hadlocka [18]. Odhad hmotnosti může být zatížen poměrně vysokou chybou dosahující 10–15 % skutečné hmotnosti plodu, s ohledem na zkušenosti ultrasonografisty, konstituci pacientky, polohu plodu, množství plodové vody či gestační stáří [14, 19]. EFW se porovnává s růstovými křivkami, které umožňují stanovit růstový percentil. V klinické praxi se nejčastěji používají populační referenční křivky (např. Hadlock) a standardy, jako je INTERGROWTH-21st či WHO. Volba typu růstové křivky významně ovlivňuje výskyt diagnózy FGR i míru falešně pozitivních a negativních nálezů a důraz je kladen zejména na nutnost používat jednotně validovaný nástroj v rámci jednoho těhotenství a pracoviště stejně jako sjednocení růstových křivek následně používaných neonatologi [5, 9, 12, 13, 20, 21].

Na základě růstového percentilu lze plody rozdělit do čtyř skupin (tab. 2). Mezi plody s růstovou restrikcí řadíme nejen ty, u kterých je EFW pod 3. percentilem, případně pod 10. percentilem s abnormálními dopplerometrickými parametry ve fetálních či mateřských cévách, ale také plody se stagnujícím či nelineárním rů-

Tab. 2. Rozdělení plodů na základě percentilu růstových křivek. Tabulka popisuje rozdělení plodů na základě percentilu odhadované fetální hmotnosti (EFW) dle růstových křivek a současného nálezu v dopplerovském vyšetření. Kategorizace zahrnuje plody LGA (> 90. percentil), AGA (10.–90. percentil), SGA (< 10. percentil při normální dopplerometrii) a FGR (EFW < 3. percentil, případně < 10. percentil při patologické dopplerometrii). Důležitým diagnostickým kritériem pro FGR je rovněž stagnace růstu nebo pokles o ≥ 50 percentilových bodů mezi dvěma po sobě jdoucími měřeními.

Skupina plodů	Percentil EFW dle růstové křivky a hodnocení dopplerometrie
LGA	> 90. pct
AGA	10.–90. pct
SGA	< 10. pct, nespĺňující kritéria FGR
FGR	< 3. pctl < 10. pct, s abnormální dopplerometrií či stagnací růstu

AGA – appropriate for gestational age; EFW – estimated fetal weight; FGR – fetal growth restriction; LGA – large for gestational age; pct – percentil; SGA – small for gestational age

Tab. 3. Hlavní diagnostická kritéria pro časnou a pozdní růstovou restriktii (FGR). Tabulka definuje ultrazukové parametry růstu plodu (EFW) a dopplerometrického hodnocení průtoku ve fetálních a maternálních cévách. Upraveno dle Gordijn SJ, et al. 2016 [37].

	Early-onset FGR	Late-onset FGR
Gestační stáří	< 32 tg	≥ 32 tg
Kritéria	<ul style="list-style-type: none"> • AC/EFW < 3. pct • AU A/REDF • AC/EFW < 10. pct a <ul style="list-style-type: none"> o AUt PI > 95. pct nebo o AU PI > 95. pct 	<ul style="list-style-type: none"> • AC/EFW < 3. pct nebo kterékoliv dva následující parametry: <ul style="list-style-type: none"> • AC/EFW < 10. pct • AU PI > 95. pct nebo CPR < 5. pct • Pokles EFW pct ≥ 50 bodů

AC – abdominal circumference, obvod břicha; ACM – arteria cerebri media; AU – arteria umbilicalis; AUt – arteria uterina; A/REDF – absentní/reverzní tok; DV – ductus venosus; EFW – estimated fetal weight; FGR – fetal growth restriction; PI – pulzatilní index; pct – percentil; tg – týden gravidity

tem, definovaným jako pokles EFW o 50 percentilových bodů mezi dvěma po sobě jdoucími měřeními [5, 14] (tab 3).

Základní dopplerometrické vyšetření zahrnuje sledování průtoků v arteria umbilicalis (AU), arteria cerebri media (ACM), ductus venosus (DV) a v obou uterinních arteriích (AUt). Rezistence a případný směr průtoku se hodnotí pomocí pulzatilního indexu (PI), který se vypočítá jako rozdíl mezi maximální průtokovou rychlostí v systole a maximální průtokovou rychlostí v diastole, v poměru se střední průtokovou rychlostí. U časné a pozdní FGR je hodnocení dopplerometrie odlišné [1].

Průtok v AU vykazuje výrazné změny typicky při časné formě FGR, přičemž nulové až reverzní toky jsou známkou kardiovaskulární deteriorace v důsledku těžké malperfuze vilózních jednotek. Dopplerometrie v ACM a stanovení poměru pulzatility v ACM a AU (cerebroplacental ratio, CPR) se využívá především u pozdních forem FGR jako ukazatel cerebrální vazodilatace ("brain-sparing effect") při rozvoji centralizace oběhu plodu, jakožto reakce plodu na rozvoj hypoxie [15]. Měření pulzatility v ACM má ovšem svá specifika a vykazuje největší variabilitu v měření, což je nutné v případě rozhodování o dalším postupu zohlednit [22]. Změny průtoku v DV jsou zapříčiněny progresivní dilatací isthmu s cílem zvýšit průtok krve k srdci a kompenzovat tak pokles saturace kys-

líku u plodu. Tyto změny mohou být také důsledkem zvýšeného intraatriálního tlaku při zvýšeném afterloadu (zvýšená vaskulární placentární rezistence) a/nebo přímým vlivem fetální acidemie na funkci buněk myokardu. Průtok v DV je proto klíčovým ukazatelem pro plánování porodu u časných forem FGR, zejména do 30. týdne gravidity [5]. Dopplerometrie uterinních arterií je ukazatelem remodelace spirálních arterií trofoblastickou buněčnou invazí, která je zodpovědná za intervilózní placentární průtok a zásobení plodu kyslíkem a živinami. Vysoká hodnota indexu pulzatility představuje prediktivní faktor, který je využíván zejména k odhadu rizika rozvoje klinicky manifestní formy FGR a preeklampsie, která ve vysokém procentu především časnou formu FGR provází. Dopplerometrie uterinních arterií na konci prvního trimestru těhotenství je využívána v rámci screeningu rizika rozvoje FGR a preeklampsie v průběhu druhého a třetího trimestru [23].

U plodů označených jako SGA nejsou přítomny známky placentární dysfunkce a dopplerovské nálezy v maternálních a fetálních cévách zůstávají v normě. Tato situace bývá nejčastěji podmíněna konstitučními faktory, jako je výška a hmotnost matky, etnicita či parita. Přestože mohou být tyto novorozenci dočasně ohroženi komplikacemi, jako je hypoglykemie nebo hypotermie, jejich krátkodobé i dlouhodobé výsledky jsou obecně příznivé [14, 20, 24].

Vzhledem k tomu, že klasifikace FGR je často založena pouze na dosaženém růstovém percentilu, může diagnostice placentární insuficience uniknout skupina plodů s odhadovanou hmotností nad 10. percentilem, u nichž přesto dochází k poruše růstové trajektorie v důsledku mírné placentární insuficience. Tyto plody nedosahují svého genetického růstového potenciálu a mohou mít nepříznivé perinatální nebo neonatální výsledky. Diagnostika tohoto stavu je obtížná, protože spolehlivé ultrazukové nebo biochemické markery placentární dysfunkce u těchto gravidit dosud nebyly jednoznačně definovány a jsou předmětem výzkumu [12, 14, 25].

KLASIFIKACE NA ČASNOU A POZDNÍ FORMU

Dle doby nástupu, rozvoje stavu a pravděpodobné etiologie dělíme fetální růstovou restrikcí na dva fenotypy: časnou (early-onset) a pozdní (late-onset) formu. Tyto stavy se vyznačují odlišnými klinickými, ultrazukovými a patologickými charakteristikami (tab. 3 a 4).

Časná růstová restrikce (early-onset FGR) je diagnostikována před 31⁺⁶ týdnem těhotenství a až v 70 % případů je provázána rozvojem hypertenzních onemocnění u matky, zejména preeklampsie, která doprovází až 50–60 % případů [26, 27]. Diagnostické známky jsou velmi dobře vyjádřeny, a proto včasný záchyt zpravidla nečiní obtíže. Hlavní výzvou v případě časně FGR je zejména načasování porodu, kdy je třeba volit mezi dvěma riziky – závažným poškozením plodu v důsledku intrauterinní hypoxie, případně až intrauterinním úmrtím a komplikacemi předčasného porodu se všemi důsledky nezralosti plodu [28].

Pozdní růstová restrikce (late-onset FGR) je definována jako stav diagnostikovaný od 32⁺⁰ týdne gestace. Na rozdíl od časně formy se ve většině případů rozvíjí postupně, méně často bývá spojena s hypertenzními onemocněními v těhotenství a obecně je provázána příznivějšími neonatálními výsledky. Charakteristický je její nenápadný klinický obraz a pouze diskrétní odchylky v dopplerovských parametrech, což diagnostiku dále ztěžuje. V důsledku toho zůstává značná část případů pozdní FGR nerozpoznána, přičemž její odlišení od SGA představuje zásadní diagnostickou výzvu a je předmětem četných klinických studií. Na druhou stranu řízení péče a načasování porodu bývá jednodušší, neboť diagnóza je obvykle stanovena ve třetím trimestru, kdy jsou rizika spojená s ukončením těhotenství již relativně nízká [1]. Pozdní růstová restrikce se významnou měrou podílí na mrtvorozenosti v období třetího trimestru, kterou se dlouhodobě nedaří snižovat [29].

SCREENING A PREVENCE

Kauzální léčba růstové restrikcí ani preeklampsie zatím není známá. K dispozici je screeningové vyšetření v rámci prvotrimestrálního kombinovaného testu zaměřeného na vrozené vývojové vady plodu, který je těhotným ženám nabízen mezi 11. a 13. týdnem gravidity. Pomocí odběru podrobné mateřské anamnézy, měření krevního tlaku, stanovení pulzatilního indexu uterinních arterií a vyšetření vzorku periferní mateřské krve na specifické placentární biomarkery (PAPP-A, event. PIGF) lze stanovit riziko rozvoje preeklampsie a růstové restrikcí plodu v průběhu těhotenství [31]. Dle výsledků randomizované kontrolované studie ASPRE (Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) by měla být doporučena že-

Tab. 4. Základní charakteristika časně a pozdní růstové restrikcí. Přehledové srovnání časně a pozdního fenotypu FGR z hlediska klinických, hemodynamických a ultrazukových parametrů. Tabulka shrnuje rozdíly v době diagnózy, prevalenci, výskytu hypertenze a preeklampsie, změnách v dopplerometrických průtocích (včetně AU, ACM a DV), fetální hemodynamické adaptaci a míře tolerance k hypoxii. Dále uvádí související riziko perinatální mortality a dlouhodobě neurologické morbiditě.

	Early-onset FGR	Late-onset FGR
Stanovení diagnózy	< 32 tg	≥ 32 tg
Prevalence	1 % (1/3 FGR)	5–10 % (2/3 FGR)
Změny dopplerometrie fetálních cév	výrazné změny, postupně ACM, AU, DV	pouze diskrétní změny ACM, AU
Rozvoj hypertenzního onemocnění v graviditě	hypertenze až 90 % preeklampsie 60 %	hypertenze až 60 % (většinou pozdní) preeklampsie do 15 %
Hemodynamické změny matky	snížený srdeční výdej, zvýšená periferní vaskulární rezistence	maladaptace kardiovaskulárního systému matky v průběhu gravidity (většinou III. trimestr)
Hemodynamická adaptace plodu	systémová	centrální
Tolerance plodu k hypoxii	vysoká	nízká
Perinatální mortalita	vysoká	nízká
Postnatální morbidita	vysoké riziko závažné neurologické morbidity	riziko pozdní morbidity (kognitivní funkce, chování, kardiovaskulární choroby, ...)

ACM – arteria cerebri media; AU – arteria umbilicalis; DV – ductus venosus; FGR – fetal growth restriction; tg – týden gravidity

nám se zvýšeným rizikem preeklampsie (více než 1 : 100) nebo ženám s anamnézou časně formy FGR z důvodu placentární insuficience léčba kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100–150 mg denně se zahájením před 16. týdnem těhotenství. Tato medikace může snížit riziko rozvoje závažné preeklampsie před 34. týdnem gestace až o 82 % a riziko rozvoje růstové restrikce plodu pod 10. percentil do 32. týdne o 73 % [32]. Obdobný profit při užívání nízkomolekulárního heparinu jako účinné léčby k prevenci SGA nebo FGR nebyl dosud jednoznačně prokázán, a to ani v přítomnosti dědičné trombofilie [14].

KLINICKÝ POSTUP U TĚHOTENSTVÍ S FGR

V rámci vyšetření a stanovení dalšího postupu je zásadní odebrat podrobnou anamnézu se zaměřením na rizikové faktory a dosavadní průběh těhotenství. Následuje cílené expertní ultrazvukové vyšetření, které zahrnuje stanovení biometrických parametrů plodu a sledování růstové dynamiky v pravidelných intervalech na základě individuálního klinického obrazu a dalších rizikových faktorů. Dopplerovské hodnocení průtoků ve vybraných maternálních a fetálních cévách hraje zásadní roli při záchytu, sledování i řízení péče o graviditu s FGR. Umožňuje detekci uteroplacentární dysfunkce a/nebo kardiovaskulární adaptace plodu na hypoxii a představuje tak klíčový nástroj při rozhodování o načasování porodu [5]. Ultrazvukové vyšetření zároveň hodnotí další faktory v rámci diferenciální diagnostiky. Mezi tyto faktory patří množství plodové vody, podrobná morfologie plodu se zaměřením na ultrazvukové markery fetální infekce a vrozených vývojových vad a popis patologií placenty a pupečníku. V rámci laboratorních vyšetření lze doplnit serologické vyšetření fetálních infekcí (cytomegalovirus, toxoplazmóza, ev. HSV, rubeola, syfilis). Klinické testy, zaměřující se na stanovení hodnoty placentárního růstového faktoru (PIGF) a rozpustné fms-like tyrosinkinázy-1 (s-Flt1), respektive poměru mezi nimi, jsou nyní klinicky dostupné a doporučené pro diagnostiku preeklampsie. Ačkoliv je především časná forma FGR často spojena s preeklampsií a známkami placentární dysfunkce, rutinní stanovení poměru PIGF/sFlt-1 se u žen bez hypertenze standardně nedoporučuje. Jeho využití může být zváženo v selektovaných případech s podezřením na subklinickou placentární insuficienci v rámci diferenciální diagnostiky [1, 14]. Nedávná rozsáhlá studie na nízkorizikové populaci 3737 žen prokázala, že kombinace EFW pod 10. percentilem a stanovení poměru PIGF/s-Flt1 vedla ke zvýšení specifity při identifikaci případů těhotenství asociovaných s výskytem preeklampsie a významné perinatální morbidity a mortality [33].

Invazivní vyšetření (amniocentéza, odběr choriových klků, kordocentéza) za účelem genetického testování plodu se doporučuje u velmi časných forem závažné růstové restrikce, zejména před 23. týdnem těhoten-

ství, nebo u plodů se strukturálními anomáliemi či podezřením na chromozomální abnormality, zvláště pokud je dopplerometrické vyšetření normální [14].

Po porodu je indikováno histopatologické vyšetření placenty, které je zásadní nejen pro objasnění etiologie, ale také pro možné nastavení preventivních a léčebných opatření v následujícím těhotenství, zvláště u stavů s vysokým rizikem rekurence [34].

ČASOVÁNÍ A ZPŮSOB VEDENÍ PORODU

Časování a způsob porodu je založen na kombinaci faktorů, mezi které patří gestační stáří, odhadovaná hmotnost plodu, dopplerovské parametry, hodnocení stavu plodu pomocí kardiokografie (CTG) a podrobná konzultace s rodiči. Růstová restrikce plodu sama o sobě není absolutní indikací k porodu císařským řezem. Primární císařský řez však může být preferován ve vybraných případech závažné FGR, kdy je u plodu tolerance stresu spojeného s porodem významně snižena. Akutní císařský řez je indikován při známkách nitroděložní tísně plodu (patologie CTG, abnormální dopplerometrie DV, AU) nebo z mateřské indikace (těžká preeklampsie, eklampsie, HELLP syndrom) a při akutních porodnických stavech (abruptce placenty, prolaps pupečníku) [1]. U časně formy FGR (mezi 26. a 32. týdnem) je postupováno individuálně. Studie TRUFFLE (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe), evropská multicentrická randomizovaná studie zaměřená na určení optimálního načasování porodu u těhotenství s časnou fetální růstovou restrikcí, doporučuje využívat především záchyt pozdních změn dopplerometrie v DV a pokles krátkodobé variability srdeční frekvence plodu hodnocené pomocí počítačové analýzy [35].

Pozn.: Růstová restrikce plodu představuje významný rizikový faktor pro celou řadu neonatologických komplikací, jako jsou hypoglykemie, hypoxie, poruchy termoregulace, polycytemie, poruchy adaptace, včetně respirační tísně, a v neposlední řadě i zvýšené riziko neurologických postižení a dlouhodobých metabolických onemocnění. Jejich podrobný rozbor však přesahuje téma tohoto článku a jejich stručný přehled je uveden v tabulce 5.

ZÁVĚR

Postup u těhotenství s podezřením na růstovou restrikci plodu zahrnuje cílenou a podrobnou diagnostiku, sledování stavu plodu a matky a snahu o ideální časování porodu s cílem minimalizovat rizika pro matku i novorozence. Péče by měla být centralizovaná a měla by probíhat pod dohledem fetomaternálního specialisty ve spolupráci s neonatologem. Správná perinatální, perinatální a následná postpartální péče o novorozence s růstovou restrikcí hraje klíčovou roli ve snižování dlouhodobých negativních důsledků u dětí i dospělých.

Tab. 5. Časná a pozdní komplikace novorozenců zatížených FGR. Převzato od Malhotra et al., 2019 [36]. Tabulka shrnuje spektrum časných neonatálních a dlouhodobých komplikací spojených s FGR. Komplikace jsou rozděleny podle orgánových systémů (kardiovaskulární, respirační, neurologické, metabolické, imunologické aj.) a ilustrují komplexní dopad intrauterinní chronické hypoxie. Uvedeny jsou nejen časná novorozenecká patologie (např. hypotenze, hypoglykemie, seps), ale i dlouhodobé následky, jako je hypertenze, poruchy chování, kognitivní deficit, kardiovaskulární onemocnění či metabolický syndrom v dospělosti.

	Neonatální období	Dlouhodobý outcome
Kardiovaskulární morbidita	hypotenze perzistující fetální cirkulace/PPHN strukturální změny srdce vaskulární rezistence srdeční dysfunkce pozdní systémová hypertenze sekundární plicní hypertenze	hypertenze ischemická choroba srdeční cévní mozková příhoda ateroskleróza
Respirační morbidita	zvýšená potřeba respirační/plicní podpory syndrom aspirace mekonia plicní krvácení bronchopulmonální dysplazie	chronická respirační insuficience reaktivní onemocnění dýchacích cest
Neurologická morbidita	perinatální asfyxie mikrocefalie abnormality ultrazvuku CNS (IVH, PVL) změny bílé a šedé hmoty na MRI funkční a DTI změny na MRI EEG abnormality	neurovývojové poruchy behaviorální problémy poruchy učení dětská mozková obrna demence problémy duševního zdraví
Ostatní	hypoglykemie hypokalcemie hypotermie seps ikterus polycytemie prodloužený pobyt na jednotce intenzivní péče (NICU) intolerance příjmu stravy nekrotizující enterokolitida renální tubulární poškození retinopatie předčasně narozených	růstová retardace obezita imunitní dysfunkce osteoporóza metabolický syndrom renální problémy hormonální problémy zkrácená délka života

EEG – elektroencefalografie; DTI – zobrazení tenzorů difuze; IVH – intraventrikulární krvácení; MRI – magnetická rezonance; PPHN – perzistující plicní hypertenze novorozence; PVL – periventrikulární leukomalacie

LITERATURA

- Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al.**; FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth. Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Intl J Gynecology & Obste* 2021; 152: 3–57. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>.
- Blue NR, Page JM, Silver RM.** Recurrence risk of fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2021; 48: 419–436. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.03.002>.
- Chew LC, Osuchukwu OO, Reed DJ, Verma RP.** Fetal growth restriction. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
- Hermanova K, Kroutilova V, Roubalova L, Lubusky M, Krofta L.** Růstová restrikce plodu (fetal growth restriction, FGR) – diagnostika, klasifikace a management n.d.
- Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al.** ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/uog.22134>.
- Malý plod n.d.
- Lubusky M, Krofta L.** Péče o těhotenství s intrauterinní růstovou retardací plodu – doporučený postup. *Česká gynekologie* 2013; 78: 140.
- Figueras F, Gratacós E.** Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 86–98. Dostupné z: <https://doi.org/10.1159/000357592>.
- Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ.** Abnormal fetal growth: Small for gestational age, fetal growth restriction, large for gestational age: definitions and epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2021; 48: 267–279. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.02.002>.
- Tsikouras P, Antsaklis P, Nikolettos K, Kotanidou S, Kritsotaki N, Bothou A, et al.** Diagnosis, prevention, and management of fetal growth restriction (FGR). *JPM* 2024; 14: 698. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jpm14070698>.
- Maulik D.** Fetal growth restriction: The etiology. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 228–235. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00006>.
- Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A.** Society for maternal-fetal medicine consult series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: B2–B17. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>.
- Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al.** FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Intl J Gynecology & Obste* 2021; 152: 3–57. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>.
- Morris RK, Johnstone E, Lees C, Morton V, Smith G, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.** Investigation and care of a small-for-gestational-age fetus and a growth restricted fetus (Green-top Guideline No. 31). *BJOG* 2024; 131. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17814>.
- McCowan L, Horgan RP.** Risk factors for small for gestational age infants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 779–793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.06.003>.
- Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Donvito V, Liptai C, Morissens M, Murphy DJ, et al.** Incidence and predictors of obstetric and fetal complications in women with structural heart disease. *Heart* 2017; 103: 1610–1618. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310644>.

17. **Haug K, Irgens LM, Skj R, Markestad T, Baste V, Schreuder P.** Maternal smoking and birthweight: Effect modification of period, maternal age and paternal smoking 2000.
18. **Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK.** Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 333–337. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90298-4).
19. **Milner J, Arezina J.** The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: A systematic review. *Ultrasound* 2018; 26: 32–41. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/1742271X17732807>.
20. **Kiserud T, Benachi A, Hecher K, Perez RG, Carvalho J, Piaggio G, et al.** The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: S619–S629. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.010>.
21. **Liauw J, Mayer C, Albert A, Fernandez A, Hutcheon JA.** Which chart and which cut-point: deciding on the INTERGROWTH, World Health Organization, or Hadlock fetal growth chart. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22: 25. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04324-0>.
22. **Ruiz-Martinez S, Papageorgiou AT, Staines-Urias E, Villar J, Gonzalez De Agüero R, Oros D.** Clinical impact of Doppler reference charts on management of small-for-gestational-age fetuses: Need for standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 166–172. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/uog.20380>.
23. **Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al.** The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145(Suppl 1): 1–33. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
24. **Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al.** ISUOG Practice Guidelines: Diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/uog.22134>.
25. **Bardien N, Whitehead CL, Tong S, Ugoni A, McDonald S, Walker SP.** Placental insufficiency in fetuses that slow in growth but are born appropriate for gestational age: A prospective longitudinal study. *PLoS ONE* 2016; 11: e0142788. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142788>.
26. **Yi J, Chen L, Meng X, Chen Y.** Risk factors and foetal growth restriction associated with expectant treatment of early-onset preeclampsia. *Ann Med* 2022; 54: 3249–3256. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2144642>.
27. **Gilgannon L, Martins JG, Srinivas RS, Gupta N, Long D, King K, et al.** Adverse maternal outcomes of patients with preeclampsia complicated by fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 228: S515–S516. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.11.883>.
28. **Dall'Asta A, Stampalija T, Mecacci F, Ramirez Zegarra R, Sorrentino S, Minopoli M, et al.** Incidence, clinical features and perinatal outcome in anomalous fetuses with late-onset growth restriction: Cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 60: 632–639. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/uog.24961>.
29. **Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E.** Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: S790–S802.e1. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.003>.
30. **Kingdom J, Ashwal E, Lausman A, Liauw J, Soliman N, Figueiro-Filho E, et al.** Guideline No. 442: Fetal growth restriction: Screening, diagnosis, and management in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2023; 45: 102154. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2023.05.022>.
31. **Pooh RK.** First-trimester preterm preeclampsia prediction model for prevention with low-dose aspirin. *J of Obstet and Gynaecol* 2024; 50: 793–799. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/jog.15908>.
32. **Rolinik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, De Paco Matallana C, et al.** ASPRE trial: Performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 492–495. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/uog.18816>.
33. **Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS.** Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: A prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 569–581. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30129-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30129-9).
34. **Mecacci F, Avagliano L, Lisi F, Clemenza S, Serena C, Vannucini S, et al.** Fetal growth restriction: Does an integrated maternal hemodynamic-placental model fit better? *Reprod Sci* 2021; 28: 2422–2435. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00393-2>.
35. **Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al.** Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: Cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 400–8. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/uog.13190>.
36. **Maihotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL.** Neonatal morbidities of fetal growth restriction: Pathophysiology and impact. *Front Endocrinol* 2019; 10: 55. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055>.
37. **Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al.** Consensus definition of fetal growth restriction: A Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 333–339.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 27. 2. 2025

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Anna Jouzová
Gynekologicko-porodnická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: jouzova.anna@fnbrno.cz

Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu

Kacerovský M.

Porodnická a gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc
Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové
Ústav klinické mikrobiologie, Karlova Univerzita, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové
Perinatologické centrum intenzivní péče, Nemocnice Most, o.z., Krajská zdravotní, a.s., Most

SOUHRN

Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu je definovaný jako porušení plodových obalů s odtokem plodové vody před nástupem pravidelné děložní činnosti před gestačním stářím 37⁺⁰ týdnů. Tato těhotenská patologie je zodpovědná zhruba za jednu třetinu všech předčasných porodů, komplikuje zhruba 2–4 % všech těhotenství a představuje jednu z největších výzev současného porodnictví. V tomto přehledovém článku je popsán současný pohled na patofyziologii, intraamniální zánětlivé komplikace, management a léčbu předčasného odtoku plodové vody před termínem porodu. Přehledový článek vychází ze současného doporučeného postupu odborné společnosti.

KLÍČOVÁ SLOVA

genitální mykoplazmata, malperfuze, plodová voda, předčasný porod, zánět

SUMMARY

Preterm prelabor rupture of the membranes

Preterm prelabor rupture of the membranes is defined as rupture of the fetal membranes with leaking of amniotic fluid before the onset of regular uterine activity prior to gestational age 37⁺⁰ weeks. This pregnancy pathology is responsible for approximately one-third of all preterm births, complicates approximately 2–4% of all pregnancies, and represents one of the greatest challenges of contemporary obstetrics. In this review article, current perspectives on the pathophysiology, intra-amniotic inflammatory complications, management and treatment of preterm prelabor rupture of the membranes are discussed. The review article reflects the current guideline of the professional society on this complication of pregnancy.

KEYWORDS

amniotic fluid, genital mycoplasma, inflammation, malperfusion, preterm birth

Čes. Slov. Neonat. 2025; 31 (1) 18–24

ÚVOD

Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu (preterm prelabor rupture of membranes, PPRM) je definovaný jako porušení plodových obalů s odtokem plodové vody před nástupem pravidelné děložní činnosti před gestačním stářím 37⁺⁰ týdnů [1, 2]. Někteří autoři však k potvrzení diagnózy PPRM požadují nejméně hodinový odstup (tzv. interval latence) mezi odtokem plodové vody a nástupem pravidelné děložní činnosti [3, 4]. PPRM je zodpovědný zhruba za 30–40 % všech předčasných porodů a komplikuje celkem 2–4 % všech těhotenství [1, 2, 5]. Největší počet případů PPRM se vyskytuje mezi gestačním stářím 34⁺⁰ a 36⁺⁶ týdnů (tzv. pozdní PPRM) [6].

Patofyziologie PPRM je jednoznačně multifaktoriální [1, 2]. Za klíčové mechanismy spjaté s rozvojem PPRM jsou považovány: infekce v choriodecidual-

ním prostoru, intraamniální infekce, snížení obsahu kolagenu v plodových obalech, lokalizovaný defekt plodových obalů, nadměrné rozpětí plodových obalů, senescence nebo apoptóza buněk plodových obalů, mateřská vaskulární malperfuze a idiopatické krvácení ve druhém trimestru těhotenství se subchoriálním hematomem [1, 2, 7–11].

Byla popsána řada rizikových faktorů PPRM jak ze strany matky, tak ze strany těhotenství. Mezi nejčastější mateřské faktory patří: PPRM či spontánní předčasný porod v minulém těhotenství, krvácení v průběhu těhotenství, vrozené vývojové vady dělohy, insuficience děložního hrdla, anamnéza cervikální excizní operace (tzv. konizace) chronická terapie kortikosteroidy, onemocnění pojivové tkáně, podvýživa, kouření, abúzus kokainu, nízký socioekonomický status matky [1, 12, 13]. Ze strany těhotenství se jedná zejména o vícečetné těhotenství, abrupci placenty, polyhydramnion, subchoriální hematoma, přítomnost bakterií a/nebo

jejich nukleových kyselin v plodové vodě, zvýšení hladin zánětlivých mediátorů v plodové vodě a fetální růstová restrikce [7, 14–16].

ZÁNĚTLIVÉ A MIKROBIÁLNÍ INTRAAMNIÁLNÍ KOMPLIKACE U TĚHOTENSTVÍ S PPRM

PPROM je poměrně často komplikován přítomností mikroorganismů a/nebo jejich nukleových kyselin v plodové vodě (tzv. mikrobiální invaze do amniální dutiny) a/nebo elevací hladin zánětlivých mediátorů v plodové vodě (tzv. intraamniální zánět) [6]. Tyto stavy se vyskytují zhruba u 30–35 % těhotenství komplikovaných PPRM [6]. Prevalence těchto intraamniálních komplikací je nevyšší v nízkých gestačních týdnech a klesá s rostoucím gestačním stářím výskytu PPRM [6].

Přestože existuje několik cest, jak se mohou bakterie dostat do plodové vody (hematogenní cesta skrze placentu, retrogradní cestou vejcovodů či iatrogenní při provedení invazivních výkonů, nejčastější je ascenze bakterií z pochvy a/nebo hrdla děložního. Dominujícími mikroorganismy nalézány v plodové vodě u PPRM jsou tzv. genitální mykoplazmata (*Ureaplasma species* a *Mycoplasma hominis*), zejména však *Ureaplasma parvum* [6, 17]. Mikrobiální invazi do amniální dutiny lze stanovit pouze analýzou vzorku plodové vody odebrané transabdominální aminocentézou. K potvrzení či vyloučení mikrobiální invaze do amniální dutiny je potřeba kombinace přístupů, neboť řada bakterií nalézáných v plodové vodě patří mezi nekultivatelné či obtížně kultivatelné bakterie. Je proto nezbytné použít kombinaci nekultivačního přístupu (specifické PCR na genitální mykoplazmata a/nebo PCR stanovení 16S rRNA genu s jeho následnou sekvenací) a aerobní/anaerobní kultivace.

Intraamniální zánět je charakterizován zvýšenou hladinou inflamatorních mediátorů v plodové vodě či nízkou hladinou glukózy v plodové vodě [18]. Produkce zánětlivých mediátorů plodovými obaly a jejich uvolnění do plodové vody, cestou aktivace receptorů pro nebezpečné vzory, je v důsledku přítomnosti mikroorganismů v plodové vodě či v choriodeciduálním prostoru nebo přítomností endogenních látek (alarminy) uvolněných z plodových obalů a placenty do plodové vody [18]. Ke stanovení přítomnosti či absence intraamniálního zánětu je nezbytný vzorek plodové vody odebraný transabdominální amniocentézou. K odhadu rizika přítomnosti či absence intraamniálního zánětu je možné využít i vzorek plodové vody odebraný transvaginálně. Klasickými ukazateli intraamniálního zánětu je hladina bílých krvinek, glukózy nebo laktátu v plodové vodě [19]. Dále je možné využít hladiny interleukinu (IL) 6, 8 či matrixové metaloproteázy 8 [20, 21]. Nejvíce rozšířeným ukazatelem k vyšetření pří-

tomnosti intraamniálního zánětu je stanovení hladiny IL-6 v plodové vodě [19]. Diskriminační hodnota IL-6 v plodové vodě pro identifikaci intraamniálního zánětu, stanovená pomocí ELISA, je 2600 pg/ml [22]. Při využití bedside testu na principu imunochromatografie, kde se výsledek kvantifikuje pomocí snímače Milenia POCScan, je diskriminační hodnota 745 pg/ml [23]. Při použití elektrochemiluminiscenčního stanovení na analyzátoch Cobas firmy Roche je diskriminační hodnota 3000 pg/ml [24].

Na podkladě informace o přítomnosti nebo chybění mikrobiální invaze do amniální dutiny a intraamniálního zánětu je možné PPRM zařadit do jedné z následujících skupin: I. intraamniální infekce (přítomnost obou mikrobiální invaze a intraamniálního zánětu), II. sterilní zánět (přítomnost pouze intraamniálního zánětu), III. kolonizace amniální dutiny (přítomnost pouze mikrobiální invaze), a IV. bez mikroorganismů a zánětu v amniální dutině.

DIAGNOSTIKA PPRM

Zlatým standardem diagnostiky PPRM, kterým je rozpoznáno více než 90 % všech případů, je anamnestický údaj o odtoku plodové vody, který je potvrzen průkazem odtoku plodové vody z hrdla či přítomností plodové vody v zadní klenbě poševní (tzv. pooling) při vyšetření ve sterilních zrcadlech [2, 25]. Snížené množství či absence plodové vody při ultrazvukovém vyšetření nedostačuje k potvrzení PPRM, může však přispět k podezření na tuto diagnózu [2]. Ke stanovení PPRM je možné použít nespecifické nebo specifické testy k průkazu přítomnosti plodové vody. Běžně používaná je tzv. Temešváryho zkouška založená na změně barvy činidla při kontaktu s plodovou vodou, která má alkalické pH. Tato zkouška má senzitivitu 90 % a falešnou pozitivitu 17 % (při kontaminaci močí, krví či spermatem) [26]. Dále je možné použít testy detekující přítomnost buď insulin-like growth-binding proteinu 1 (Actim-PROM™ test) či placentárního alfa-1-mikroglobulinu (Amnisure® test) ve vaginální tekutině [1, 27]. Přestože specifické testy pro detekci PPRM mají velmi vysokou senzitivitu a specificitu pro detekci PPRM, je nutné jejich pozitivitu v některých případech interpretovat velmi obezřetně. Zejména při dostatečném množství plodové vody při ultrazvukovém vyšetření, absenci klinického průkazu odtoku plodové vody a krvácení z dělohy. K uvolnění mediátorů, které tyto testy detekují, do poševního nebo cervikálního prostředí může dojít i při aktivaci neporušených plodových obalů (proto jsou v mírných modifikacích tyto testy používány u pacientek se symptomy předčasněho porodu k predikci rizika porodu do 7 dnů od provedení testu) [28]. V těchto sporných případech je vhodné se stanovením diagnózy PPRM vyčkat až na jasný klinický průkaz odtoku plodové vody.

MANAGEMENT TĚHOTNÝCH ŽEN S PPRM

Pacientky s PPRM lze sledovat a léčit za hospitalizace, ale i ambulantně. Dostupné studie, které srovnávají perinatální a neonatální výsledky mezi těmito různými přístupy k PPRM jsou kontroverzní [29–31]. Recentní metaanalýza však ukazuje, že vyčkávací postup u PPRM při ambulantním sledování je spojen s delším intervalem latence, vyšším gestačním stářím při porodu, nižší frekvencí skóre dle Apgarové < 7 v 5. minutě, nižší frekvencí syndromu dechové tísně u novorozence a nižší frekvencí histologické chorioamnionitidy ve srovnání se sledováním za hospitalizace [32]. Rozdíl ve frekvenci císařských řezů, mateřské a novorozenecké infekční morbiditě a mortalitě nebyl nalezen mezi skupinami PPRM řešenými ambulantním sledováním a za hospitalizace [32].

V České republice se provádí centralizace těhotenství s PPRM. Těhotná žena s PPRM v gestačním stáří < 32⁺⁰ týdnů je referována (transport *in utero*) do perinatologického centra intenzivní péče, umožní-li to stav těhotné ženy a/nebo plodu [33]. Těhotná žena v gestačním stáří 32⁺⁰ až 36⁺⁶ týdnů je referována (transport *in utero*) do perinatologického centra intermediární péče, umožní-li to stav těhotné ženy a/nebo plodu [33]. V současné době není dostatek důkazů k doporučení léčby a sledování těhotné ženy s PPRM v ambulantní zdravotní péči pro obtížnost predikce klinické chorioamnionitidy, hypoxie plodu nebo abrupce placenty v průběhu intervalu latence [33].

Při vstupním vyšetření těhotné ženy s PPRM má být provedeno ultrazvukové vyšetření (stanovení počtu plodů, vitalita, biometrie, vypočtení odhadované hmotnosti plodu/ů, lokalizace placent/y a množství plodové vody [33]. Poté se zhodnotí stav děložního hrdla při ultrazvukovém vyšetření vaginální sondou, event. při vaginálním vyšetření ve sterilních zrcadlech a je proveden odběr na vaginorektální detekci *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococcus, GBS) [33]. Palpační vaginální vyšetření není rutinní součástí vstupního vyšetření pro zvýšené riziko klinické chorioamnionitidy, neonatální infekce a zkrácení intervalu mezi odtokem plodové vody a porodem [33].

Následně se vyloučí přítomnost život ohrožujících komplikací jako jsou: I. klinická chorioamnionitida (≥ 2 následující známky): teplota ≥ 37.8 °C, tachykardie těhotné ženy (> 100 /minutu), leukocytóza $> 15\,000/\text{mm}^3$, tachykardie plodu (> 160 /minutu), citlivost dělohy/hnisavý výtok; II. hypoxie plodu; a III. abrupce placenty a závažné vaginální krvácení [33]. Při klinické chorioamnionitidě, hypoxii plodu, abrupci placenty nebo přítomnosti jiných kontraindikací k oddálení porodu má být zvolen aktivní postup vedoucí k porodu [33]. V opačném případě má být zvolen vyčkávací postup s pravidelnou monitorací stavu těhotné ženy a plodu [33].

V gestačním stáří 34⁺⁰ až 36⁺⁶ týdnů lze postupovat individuálně podle konzultace s těhotnou ženou a současněho zvážení rizik a benefitů obou postupů [33]. Pozitivita vaginorektálního stěru na GBS není kontraindikací k vyčkávacímu postupu [33]. V období mezi odtokem plodové vody a porodem má být pravidelně monitorován stav těhotné ženy (kombinací klinických a laboratorních parametrů) a plodu pro riziko klinické chorioamnionitidy, hypoxie plodu nebo abrupce placenty [33]. Stanovení hladiny leukocytů a koncentrace C-reaktivního proteinu v krvi těhotné ženy má nízkou senzitivitu a specifitu pro predikci jak klinické chorioamnionitidy, tak subklinických infekčních a zánětlivých komplikací (histologická chorioamnionitida, intraamniální zánět) [34]. Dostupná literární data nepodporují přínos těchto vyšetření [35, 36]. Nicméně z klinické praxe víme, že longitudinální sledování těchto ukazatelů má vypovídající hodnotu. Náhlý a prudký vzestup hladiny leukocytů v krvi těhotné ženy s PPRM se současným nástupem děložní aktivity, rozvojem tachykardie (těhotné ženy i plod), při stále nezvýšených hodnotách koncentrace C-reaktivního proteinu často předchází rozvoji závažné pozdní intraamniální infekce způsobené *Escherichia coli*. Pozvolný vzestup hladin C-reaktivního proteinu v krvi těhotné ženy s PPRM je často spojen s rozvojem pozdní intraamniální infekce způsobené *Ureaplasma species*. Na druhou stranu izolované hodnoty hladin leukocytů a koncentrací C-reaktivního proteinu v krvi mají jen omezený diagnostický přínos v diagnostice klinické chorioamnionitidy a/nebo subklinických infekčních a zánětlivých komplikací [35–37].

Přítomnost fetální tachykardie predikuje 20–40 % případů klinické chorioamnionitidy s falešnou pozitivitou kolem 3 % [38, 39]. V průběhu intervalu latence je u těhotných žen s PPRM doporučováno sledování tělesné teploty, srdeční frekvence těhotné ženy a plodu (auskultace) v intervalu 4–8 hodin [34, 40, 41].

Před gestačním stářím 34⁺⁰ týdnů je u těhotných žen s PPRM, s výjimkou stavů uvedených výše, jednoznačně preferovaný vyčkávací postup [2]. Ten je superiorní aktivnímu postupu (tj. vyvolání porodu či ukončení elektivním císařským řezem po dokončení indukce plicní zralosti), a to zejména ze dvou důvodů: I. frekvence výskytu intraamniální infekce a sterilního intraamniálního zánětu je zhruba pouze 35 % a II. frekvence výskytu novorozeneckého úmrtí, respirační morbidity, intra-ventrikulárního krvácení a jiných aspektů krátkodobé neonatální morbidity, s výjimkou časné novorozenecké sepse, klesá se stoupajícím gestačním stářím [6, 42].

Problematika managementu PPRM mezi gestačním stářím 34⁺⁰ a 36⁺⁶ týdnů je stále kontroverzní, přestože je doporučován vyčkávací postup [43]. Na jedné straně stojí riziko rozvoje časné novorozenecké sepse při vyčkávacímu postupu (cca 2–3 %), na straně druhé riziko respirační morbidity při aktivním postupu [44, 45]. Práce holandských autorů ukázaly, že aktivní postup

nesnižuje riziko rozvoje časně novorozenecké sepse a nezlepšuje perinatální výsledky u PPRM v gestačním stáří 34⁺⁰ až 36⁺⁶ týdnů [44, 46]. Přestože aktivní management nezlepšoval krátkodobé novorozenecké výsledky, byl spojen s nižším výskytem neurologických obtíží u dětí ve věku 2 let ve srovnání s vyčkávacím postupem [47]. Další práce navíc ukázala, že vyčkávací postup u PPRM v gestačním stáří 34⁺⁰ až 36⁺⁶ týdnů sice vedl ke snížení frekvence výskytu respirační morbidity a nutnosti ventilační podpory u novorozenců, byl však spojen se zvýšením výskytu poporodního krvácení, horečky během porodu, nutností podání antibiotik po porodu a s delším pobytem v nemocnici. Na druhou stranu byl vyčkávací management spojen také s nižší frekvencí císařských řezů [48]. Prevalence časně novorozenecké sepse byla v obou skupinách srovnatelná [48].

Bez ohledu na gestační stáří PPRM recentní práce ukazují, že neonatální výsledky dětí z PPRM jsou nejlepší, je-li management PPRM personalizován na podkladě informací o stavu intraamniálního prostředí [49–51]. Intraamniální zánět je spojen s intenzivnější fetální zánětlivou odpovědí a vyšší frekvencí výskytu syndromu zánětlivé odpovědi plodu. Při vyčkávacím postupu u těhotných žen s PPRM komplikovaným intraamniálním zánětem je expozice plodu tomuto hostilnímu intraamniálnímu prostředí delší, což vede k vyšší frekvenci neonatální morbidity ve srovnání s těmi, kteří měli v této situaci aktivní postup [52]. V případě personalizovaného postupu u PPRM je nutné nejprve získat vzorek plodové vody transabdominálním či vaginálním přístupem. Vyšetření transabdominálního odebraného vzorku plodové vody umožní plně charakterizovat stav intraamniálního prostředí [6]. Ve vaginálně odebraném vzorku plodové vody je možné stanovit hladinu IL-6 a tím stanovit pouze riziko přítomnosti intraamniálního zánětu [53].

KORTIKOSTEROIDY U PPRM

Kúra kortikosteroidy se zahajuje po diagnóze PPRM v gestačním stáří 24⁺⁰ až 33⁺⁶ týdnů [33, 54]. V ojedinělých případech kortikosteroidy mohou být podány v gestačním stáří 34⁺⁰ až 34⁺⁶ týdnů [33, 54]. Podává se betametazon (12 mg intramuskulárně s opakováním stejné dávky za 24 hodin) [33]. Alternativně lze podat dexametazon (12 mg intramuskulárně s opakováním stejné dávky za 24 hodin nebo 6 mg intramuskulárně s opakováním stejné dávky za 12, 24 a 36 hodin) [33, 54]. Podání obou dávek kortikosteroidů se nazývá kúra kortikosteroidy [54]. Podání i pouze jedné dávky kortikosteroidů u těhotné ženy s neodkladným předčasným porodem může mít pozitivní efekt na stav a vývoj novorozence [54]. Kortikosteroidy mohou být podány v gestačním stáří 22⁺⁰ až 23⁺⁶ týdnů pouze v případě vysokého rizika porodu do 7 dnů, je-li plánovaná re-

suscitační péče o novorozence [54]. Jedno opakování kúry kortikosteroidy může být podáno v gestačním stáří < 34⁺⁰ týdnů, pokud předcházející kúra byla dokončena před více než 7 dny a je opět přítomné vysoké riziko porodu do 7 dnů [54]. Podání kúry kortikosteroidy je doporučeno bez ohledu na četnost těhotenství [54]. Podání neredukuje pouze riziko vzniku syndromu dechové tísně novorozence, ale také riziko intraventrikulárního krvácení, nekrotizující enterokolitidy a neonatálního úmrtí. Zároveň nezvyšuje riziko vzniku infekce matky či novorozence [55].

ANTIBIOTIKA U PPRM

Antibiotická terapie se podává po stanovení diagnózy PPRM [33]. Při absenci známek klinické chorioamnionitidy je indikována kombinace antibiotik zahrnující makrolidové antibiotikum (*Ureaplasma species* je nejčastější bakterie nalézáná v plodové vodě u těhotných žen s PPRM [6]) a antibiotickou profylaxi GBS [33]. Délka léčby je 7–10 dní, nebo do porodu, podle toho co nastane dříve [33]. Podání antibiotik u PPRM prodlužuje délku intervalu latence, snižuje potřebu podání surfaktantu nezralému novorozenci, snižuje riziko vzniku bronchopulmonální dysplazie, redukuje výskyt sonografických abnormalit na mozku novorozence před jeho propuštěním, snižuje počty pozitivních kulti-vačních nálezů v krvi novorozence a také redukuje frekvenci výskytu histologické chorioamnionitidy [56]. Při přítomnosti známek klinické chorioamnionitidy je indikována kombinace antibiotik zahrnující širokospektré antibiotikum [33]. Při znalosti mikrobiologických výsledků z plodové vody, hemokultury, stěru z placenty nebo očítků má být léčba empirická změněna na cílenou podle kultivačního nálezu a citlivosti [33]. Antibiotická profylaxe GBS je indikována při začátku první doby porodní (po nástupu pravidelné děložní činnosti) u těhotné ženy s PPRM s anamnézou porodu dítěte s diagnostikovanou infekcí způsobenou GBS v novorozeneckém období a/nebo zachycenou přítomností GBS v moči v současném těhotenství a/nebo pozitivním výsledkem vaginorektální detekce GBS a/nebo nedostupným výsledkem vaginorektální detekce GBS [33].

TOKOLÝZA U PPRM

Rutiní podání tokolytické léčby není doporučeno [33], neboť nevede k signifikantnímu prodloužení těhotenství a nesnižuje neonatální mortalitu a morbiditu [57–60]. Profylaktické podání tokolytické terapie neprodlužuje délku intervalu latence, alespoň na 10 dnů [61, 62]. Tokolytická léčba se podává v gestačním stáří < 34⁺⁰ týdnů při nástupu pravidelné děložní činnosti před dokončením kúry kortikosteroidy při absenci klinické chorioamnionitidy, hypoxie plodu, abrupce

placenty nebo jiných kontraindikací k oddálení porodu [33]. Tokolytická terapie by neměla trvat > 48 hodin [33]. Tokolytickým léčivým přípravkem první volby je nifedipin nebo atosiban [33]. Výběr a dávkování tokolytického léčivého přípravku může být podle zvyklosti pracoviště, ale neměla by být podána betamimetika (netýká se akutní/parciální tokolýzy v průběhu porodu) [33]. Tokolytické léčivé přípravky by se neměly kombinovat [33].

MAGNÉZIUM SULFÁT U PPROM

Magnézium sulfát se podává intravenózně v gestačním stáří < 32⁺⁰ týdnů, je-li vysoké riziko porodu do 24 hodin a/nebo selhání tokolytické léčby [33]. Nejde-li k porodu do 24 hodin je aplikace ukončena a v současném těhotenství se již neopakuje [33]. Při intravenózním podání Mg sulfátu by těhotná žena měla být monitorována pro možné klinické známky předávkování (krevní tlak, srdeční frekvence, frekvence dýchání a hluboké šlachové reflexy) v intervalu á 4 hodiny [33]. Intravenózní podání Mg sulfátu snižuje riziko dětské mozkové obrny, úmrtí nebo dětské mozkové obrny u dětí do 2 let korigovaného věku a snižuje riziko závažného intraventrikulárního krvácení u dětí [63].

VEDENÍ PORODU U PACIENTEK S PPROM

Způsob vedení porodu závisí na gestačním stáří, poloze plodu/ů, stavu těhotné ženy s PPROM a plodu/ů [33]. Obecně lze konstatovat, je-li plod v poloze podélné hlavičkou a nejsou-li přítomné jiné porodnické kontraindikace ke spontánnímu vedení porodu, je možno vést porod spontánně bez ohledu na gestační stáří [64]. Při poloze plodu koncem pánevním je od dokončeného 28. týdne těhotenství preferován porod císařským řezem, neboť je spojen s nižší neonatální morbiditou a mortalitou [64].

STEH NA DĚLOŽNÍM HRDLE A PPROM

Je-li přítomen steh na děložním hrdle (vaginální cerkláž), měl by být odstraněn [33]. Chybí důkazy o tom, že ponechání stehu na děložním hrdle u PPROM je spojeno se zlepšením porodnických nebo novorozeneckých výsledků [65]. Ponechání stehu na děložním hrdle více než 24 hodin po PPROM prodlouží těhotenství více než o 48 hodin. Na druhou stranu zvýší riziko rozvoje klinické chorioamnionitidy a úmrtí novorozence na časnou novorozeneckou sepsi [66]. Galyean a kol. nenašel rozdíl mezi skupinami žen s ponechaným a odstraněným stehem na děložním hrdle u těhotných žen PPROM v délce intervalu latence, výskytu infekcí a v neonatálních výsledcích. Nicméně pokud byl steh

neodkladně odstraněn po odtoku plodové vody, byl zde trend ke snížení infekční morbidity [67].

PREVENCE A PREDIKCE PPROM

PPROM stále představuje komplikaci těhotenství, která není prediktabilní a preventabilní. Nicméně výsledky z ex vivo studií provedených na plodových obalech naznačují, že progesteron či 17-alfa-hydroxyprogesteron kaproát mohou působit preventivně proti zeslabení plodových obalů a následnému porušení jejich kontinuity [68].

PPROM A DALŠÍ GRAVIDITA

PPROM je spjat se zvýšením rizika rozvoje komplikací v následném jednočetném těhotenství (opakování PPROM, preeklampsie, těhotenstvím indukovaná hypertenze, operační vaginální porod, císařský řez, nutnost příjmu novorozence na novorozeneckou jednotku intenzivní péče) [69].

LITERATURA

1. **Mercer BM.** Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101(1): 178–193.
2. **Mercer BM.** Preterm premature rupture of the membranes: Current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32(3): 411–428.
3. **Simhan HN, Canavan TP.** Preterm premature rupture of membranes: Diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112(Suppl 1): 32–37.
4. **Canavan TP, Simhan HN, Caritis S.** An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part II. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(9): 678–689.
5. **Henderson JJ, McWilliam OA, Newnham JP, Pennell CE.** Preterm birth aetiology 2004–2008. Maternal factors associated with three phenotypes: Spontaneous preterm labour, preterm pre-labour rupture of membranes and medically indicated preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(6): 642–647.
6. **Musilova I, Kutova R, Pliskova L, Stepan M, Menon R, Jacobsson B, et al.** Intraamniotic inflammation in women with preterm prelabour rupture of membranes. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133929.
7. **Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al.** The preterm prediction study: Prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(3): 738–745.
8. **Menon R, Boldogh I, Hawkins HK, Woodson M, Polettini J, Syed TA, et al.** Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. *Am J Pathol* 2014; 184(6): 1740–1751.
9. **Menon R, Boldogh I, Urrabaz-Garza R, Polettini J, Syed TA, Saade GR, et al.** Senescence of primary amniotic cells via oxidative DNA damage. *PLoS One* 2013; 8(12): e83416.
10. **Kacerovsky M, Hornychova H, Jaiman S, Pavlikova L, Holecikova M, Jacobsson B, et al.** Angiogenic imbalance in pregnancies with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2024; 103(6): 1120–1131.

11. **Musilova I, Stranik J, Jacobsson B, Kacerovsky M.** Antibiotic treatment reduces the intensity of intraamniotic inflammation in pregnancies with idiopathic vaginal bleeding in the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2024; 230(2): 245 e1–e14.
12. **Parry S, Strauss JF, 3rd.** Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338(10): 663–670.
13. **Wiik J, Karrberg C, Nilsson S, Strander B, Jacobsson B, Sengpiel V.** Associations between cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy, previous excisional treatment, cone-length and preterm delivery: A register-based study from western Sweden. *BMC Med* 2022; 20(1): 61.
14. **Ananth CV, Savitz DA, Williams MA.** Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: A methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88(2): 309–318.
15. **Kacerovsky M, Stranik J, Matulova J, Chalupska M, Mls J, Faist T, et al.** Clinical characteristics of colonization of the amniotic cavity in women with preterm prelabor rupture of membranes: A retrospective study. *Sci Rep* 2022; 12(1): 5062.
16. **Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW, Jun JK, Kim BI, et al.** Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1339–1345.
17. **Kacerovsky M, Musilova I, Hornychova H, Kutova R, Pliskova L, Kostal M, et al.** Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 385 e1–e9.
18. **Romero R, Miranda J, Chaemsathong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al.** Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(12): 1394–1409.
19. **Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, et al.** A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 839–851.
20. **Oh KJ, Lee J, Romero R, Park HS, Hong JS, Yoon BH.** A new rapid bedside test to diagnose and monitor intraamniotic inflammation in preterm PROM using transcervically collected fluid. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(3): 423 e1–e15.
21. **Chaemsathong P, Romero R, Docheva N, Chaiyasit N, Bhatti G, Pacora P, et al.** Comparison of rapid MMP-8 and interleukin-6 point-of-care tests to identify intra-amniotic inflammation/infection and impending preterm delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(2): 228–244.
22. **Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al.** Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(5): 1130–1136.
23. **Chaemsathong P, Romero R, Korzeniewski SJ, Martinez-Varea A, Dong Z, Yoon BH, et al.** A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: A step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(3): 360–367.
24. **Musilova I, Andrys C, Holeckova M, Kolarova V, Pliskova L, Drahosova M, et al.** Interleukin-6 measured using the automated electrochemiluminescence immunoassay method for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33(11): 1919–1926.
25. **Caughy AB, Robinson JN, Norwitz ER.** Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1(1): 11–22.
26. **Gorodeski IG, Haimovitz L, Bahari CM.** Reevaluation of the pH, ferning and Nile blue sulphate staining methods in pregnant women with premature rupture of the fetal membranes. *J Perinat Med* 1982; 10(6): 286–292.
27. **Mariona FG, Cabero L.** Are we ready for a new look at the diagnosis of premature rupture of membranes? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(4): 403–407.
28. **Hezelgrave NL, Shennan AH, David AL.** Tests to predict imminent delivery in threatened preterm labour. *BMJ* 2015; 350: h2183.
29. **Ellestad SC, Swamy GK, Sinclair T, James AH, Heine RP, Murtha AP.** Preterm premature rupture of membrane management-inpatient versus outpatient: A retrospective review. *Am J Perinatol* 2008; 25(1): 69–73.
30. **Catt E, Chadha R, Tang S, Palmquist E, Lange I.** Management of preterm premature rupture of membranes: A comparison of inpatient and outpatient care. *J Obstet Gynecol Can* 2016; 38(5): 433–440.
31. **Beckmann M, Gardener G.** Hospital versus outpatient care for preterm pre-labour rupture of membranes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53(2): 119–124.
32. **Williamson M, Dong S, D'Souza R, Brignardello-Petersen R, Ronzoni S.** Outpatient vs inpatient management of preterm prelabor rupture of membranes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2024; 103(11): 2147–2162.
33. **Předčasný porod. Doporučený postup. Česká gynekologická a porodnická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, 2025.**
34. **Ismail MA, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH.** The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(4): 541–544.
35. **Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF.** Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabor rupture of membranes: A systematic review. *BJOG* 2007; 114(7): 796–801.
36. **van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW.** Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147(2): 124–129.
37. **Stepan M, Cobo T, Musilova I, Hornychova H, Jacobsson B, Kacerovsky M.** Maternal serum C-reactive protein in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One* 2016; 11(3): e0150217.
38. **Ferguson MG, Rhodes PG, Morrison JC, Puckett CM.** Clinical amniotic fluid infection and its effect on the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(8): 1058–1061.
39. **Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaidis KH.** Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabor amniorrhexis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5): 1427–1435.
40. **Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ.** Preterm premature rupture of membranes: A randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol* 1993; 81(1): 61–64.
41. **Romem Y, Artal R.** C-reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150(5 Pt 1): 546–550.
42. **Rodriguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, Bosch J, Kacerovsky M, Posadas DE, et al.** Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95(8): 926–933.
43. **Committee on Practice B-O.** ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2018; 131(1): e1–e14.
44. **van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder AL, Moonen RM, van Beek JH, et al.** Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPRoMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4): 276 e1–e10.
45. **Kacerovsky M, Musilova I, Andrys C, Hornychova H, Pliskova L, Kostal M, et al.** Prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: The intraamniotic inflammatory response and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(4): 325 e1–e10.
46. **van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder AL, et al.** Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: A randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012; 9(4): e1001208.
47. **van der Heyden JL, Willekes C, van Baar AL, van Wassenaer-Leemhuis AG, Pajkrt E, Oudijk MA, et al.** Behavioural and neurodevelopmental outcome of 2-year-old children after preterm premature rupture of membranes: Follow-up of a randomised clinical trial comparing induction of labour and expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 17–23.

48. **Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al.** Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10017): 444–452.
49. **Porreco RP, Heyborne KD, Shapiro H.** Amniocentesis in the management of preterm premature rupture of the membranes: A retrospective cohort analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(8): 573–579.
50. **Archabald KL, Buhimschi IA, Bahtiyar MO, Dulay AT, Abdel-Razeq SS, Pettker CM, et al.** Limiting the exposure of select fetuses to intrauterine infection/inflammation improves short-term neonatal outcomes in preterm premature rupture of membranes. *Fetal Diagn Ther* 2017; 42(2): 99–110.
51. **Ronzoni S, Cobo T, D'Souza R, Asztalos E, O'Rinn SE, Cao X, et al.** Individualized treatment of preterm premature rupture of membranes to prolong the latency period, reduce the rate of preterm birth, and improve neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 227(2): 296 e1–e18.
52. **Musilova I, Andrys C, Drahosova M, Soucek O, Stepan M, Bestvina T, et al.** Intraamniotic inflammation and umbilical cord blood interleukin-6 concentrations in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(8): 900–910.
53. **Musilova I, Bestvina T, Hudeckova M, Michalec I, Cobo T, Jacobsson B, et al.** Vaginal fluid interleukin-6 concentrations as a point-of-care test is of value in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(5): 619 e1–e12.
54. **Daskalakis G, Pergialiotis V, Domellof M, Ehrhardt H, Di Renzo GC, Koc E, et al.** European guidelines on perinatal care: Corticosteroids for women at risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2023; 36(1): 2160628.
55. **Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC.** Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(2): 131–139.
56. **Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, Group OC.** Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: The ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357(9261): 979–988.
57. **Christensen KK, Ingemarsson I, Leideman T, Solum T, Svenningsen N.** Effect of ritodrine on labor after premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1980; 55(2): 187–190.
58. **Weiner CP, Renk K, Klugman M.** The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(1): 216–222.
59. **Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP.** A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(2): 388–393.
60. **Nijman TA, van Vliet EO, Naaktgeboren CA, Oude Rengerink K, de Lange TS, Bax CJ, et al.** Nifedipine versus placebo in the treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial: Assessment of perinatal outcome by use of tocolysis in early labor-APOSTEL IV trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 205: 79–84.
61. **How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA.** Preterm premature rupture of membranes: Aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998; 7(1): 8–12.
62. **Levy DL, Warsof SL.** Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1985; 66(5): 621–623.
63. **Shepherd ES, Goldsmith S, Doyle LW, Middleton P, Marret S, Rouse DJ, et al.** Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 5(5): CD004661.
64. **Bergenhengouwen L, Vlemmix F, Ensing S, Schaaf J, van der Post J, Abu-Hanna A, et al.** Preterm breech presentation: A comparison of intended vaginal and intended cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2015; 126(6): 1223–1230.
65. **Pergialiotis V, Gkioka E, Bakoyiannis I, Mastroleon I, Prodromidou A, Perrea D.** Retention of cervical cerclage after preterm premature rupture of the membranes: A critical appraisal. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291(4): 745–753.
66. **Giraldo-Isaza MA, Berghella V.** Cervical cerclage and preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(2): 313–320.
67. **Galyean A, Garite TJ, Maurel K, Abril D, Adair CD, Browne P, et al.** Removal versus retention of cerclage in preterm premature rupture of membranes: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 399 e1–e7.
68. **Kumar D, Springel E, Moore RM, Mercer BM, Philipson E, Mansour JM, et al.** Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4): 520 e1–e9.
69. **Aris IM, Logan S, Lim C, Choolani M, Biswas A, Bhattacharya S.** Preterm prelabor rupture of membranes: A retrospective cohort study of association with adverse outcome in subsequent pregnancy. *BJOG* 2017; 124(11): 1698–1707.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 25. 2. 2025

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.
Centrum biomedicínského výzkumu
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: marian.kacerovsky@fnhk.cz

Intrapartální hypoxie plodu, aktuální pohled na hodnocení stavu plodu za porodu

Hruban L.^{1,2,3}, Kostka L.^{1,2}, Jouzová A.^{1,2}, Mikulenková Z.^{1,2}

¹Gynekologicko-porodnická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Ústav zdravotních věd, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

SOUHRN

V souvislosti se zavedením nové klasifikace hodnocení intrapartální kardiokografie v roce 2015, která daleko více reflektuje přirozený rozvoj patofyziologických změn v organismu plodu v průběhu rozvíjející se hypoxie, byl zdůrazněn význam správné identifikace příčiny změn, které jsou na kardiokografickém záznamu hodnoceny. Pouhý popis změn na kardiokografické křivce bez zohlednění širších souvislostí nevede k očekávanému výsledku, tedy identifikaci plodů, které budou profitovat z případné intervence. Příčinou poškození plodu nemusí být pouze hypoxie za porodu. Je třeba vzít v úvahu také nehypoxické příčiny a existenci již prepartálně vzniklého poškození plodu (prepartální inzult), které mohou vést k významně horšímu výsledku porodu, než bychom na základě dostupných informací očekávali.

KLÍČOVÁ SLOVA

hypoxie plodu, metabolická acidóza, kardiokografie

SUMMARY

Intrapartum fetal hypoxia, the current state of intrapartum fetal well-being assessment

The revised classification of intrapartum cardiotocography assessment, introduced in 2015, represents a significant advancement in accurately determining the underlying causes of changes observed in cardiotocography recordings. A purely descriptive analysis of cardiotocography patterns, without consideration of the broader clinical context, does not achieve the intended objective. Namely, the identification of fetuses that could benefit from timely intervention. Fetal compromise is not always solely attributable to intrapartum hypoxia; non-hypoxic etiologies and pre-existing fetal pathology (prepartal insult) must also be taken into account, as they may result in significantly worse perinatal outcomes than anticipated based on available clinical data.

KEYWORDS

fetal hypoxia, metabolic acidosis, cardiotocography

Čes. Slov. Neonat. 2025; 31 (1) 25–32

HODNOCENÍ STAVU PLODU POMOCÍ KARDIOTOKOGRAFIE NA ZÁKLADĚ ZNALOSTI PATOFYZIOLOGICKÝCH MECHANISMŮ

V souvislosti se zavedením nové klasifikace hodnocení intrapartální kardiokografie (CTG) v roce 2015, která daleko více reflektuje přirozený rozvoj patofyziologických změn v organismu plodu v průběhu rozvíjející se hypoxie, byl zdůrazněn význam správné identifikace příčiny změn, které jsou na kardiokografickém záznamu hodnoceny [1]. Daleko více než na vlastní popis kardiokografické křivky by naše pozornost měla být zaměřena na hodnocení stavu plodu, tedy cílené vyhledávání známek dostatečné kompenzace, známek aktivace obranných mechanismů a případně známek postupné dekompenzace plodu. Snahou nové klasifikace hodnocení CTG je zcela záměrně omezit možnost hodnocení CTG záznamu

pouze na dvě kategorie, tj. fyziologie a patologie. Přechodná kategorie, označovaná jako suspektní CTG záznam, vyjadřuje zpravidla více nejistotu hodnotitele než reálný stav plodu. Interpretace jevů a změn na kardiokografickém záznamu by se na prvním místě měla soustředit na vyloučení známek chronické hypoxie plodu a známek již proběhlého, nejčastěji hypoxického, inzultu, jejichž identifikace zásadně mění další postup. Dále se pak hodnocení zaměřuje na aktivaci kompenzačních a obranných mechanismů plodu v souvislosti s porodní zátěží a případným rozvojem intrapartální hypoxie [2].

OBRANNÉ MECHANISMY PLODU

Vzestup hladiny CO₂ a pokles saturace kyslíku v krvi plodu vede k rozvoji stresu, na který plod reaguje aktivací kaskády obranných mechanismů. Mezi základní

reakce patří aktivace stresových hormonů adrenalinu a noradrenalinu z nadledvin a přímá aktivace autonomního nervového systému prostřednictvím chemoreceptorů a baroreceptorů, umístěných především v cévní stěně aortálního oblouku, karotid a prodloužené míše. Autonomní nervový systém ovlivňuje cestou sympatiku a parasympatiku tonus periferních cév, srdeční činnost a společně se stresovými hormony také některé metabolické děje (aktivace glykogenolýzy). Výsledkem je ovlivnění srdeční frekvence plodu, redistribuce krevního zásobení ve prospěch životně důležitých orgánů (mozek, srdce, nadledviny), aktivace anaerobního metabolismu s využitím zásobních forem energie (glykogen), posun disociační křivky hemoglobinu, omezení pohybů plodu a řada dalších změn [3].

Vzestup srdeční frekvence plodu představuje jediný, avšak velmi účinný způsob, jak zvýšit placentární perfuzi, a tak se zbavit přebytku odpadního CO_2 . Současně vede tachykardie ke zrychlení dodávky O_2 do cílových tkání plodů. V případě rozvoje poruchy výměny krevních plynů během porodu se tento adaptační mechanismus projevuje velmi rychle a vzestup bazální frekvence plodu patří mezi první změny, které můžeme na CTG záznamu pozorovat.

Anaerobní metabolismus je pro plod energeticky nevýhodný (nízká produkce ATP). Vede k rychlému vyčerpání rezerv, navíc je spojen s nežádoucí produkcí laktátu a vodíkových iontů (H^+). Redistribuce krevního zásobení se neprojevuje pouze na periferní úrovni (omezené prokrvení střeva, ledvin, jater, svalů a kůže), ale při další progresi stavu také v rámci CNS.

V případě postupné progresy hypoxie jsou typicky preferovány centrální a bazální části mozku zajišťující základní životně důležité funkce (respirační centrum, vazomotorické centrum). Perfuze mozkové kůry je naopak omezována. V případě náhlé, rychle progresující, akutní hypoxie se tato hierarchie uplatňuje pouze v omezeném rozsahu a hypoxický inzult může vést k nevratnému poškození centrálních částí mozku. Rychlost a intenzita rozvoje hypoxie ovlivňuje možnosti plodu aktivovat obranné mechanismy. Charakter a rozsah změn v CNS se tedy může významně lišit na základě typu a intenzity hypoxického inzultu [3].

Plné využití obranných mechanismů je možné, pokud je plod v dobré kondici a při zachování dostatečných rezerv. V případě chronické placentární nedostatečnosti, která se rozvíjí již před porodem, mohou být adaptační mechanismy plodu oslabeny v důsledku vyčerpání těchto rezerv. Takové plody mají výrazně omezenou možnost obrany a porodní stres může vést k rychlé dekompenzaci a nevratnému neurologickému poškození, případně až úmrtí plodu [4–7]. Vedle nadměrné děložní činnosti a insuficience placenty existuje celá řada dalších příčin hypoxie plodu, které mohou během porodu sehrát svoji roli. Patří sem náhlá hypotenze matky po podání epidurální nebo spinální analgezie, respirační insuficience matky, nadměrná mateřská krevní ztráta,

embolie, pupečnickové komplikace, předčasné odloučení placenty, intrauterinní infekce, krvácení z vcestných cév, ruptura dělohy, fetomaternální transfuze, vrozené vývojové vady plodu a další [1]. Velmi nebezpečné a pro plod zatěžující jsou vzájemné kombinace různých příčin, kdy může docházet k synergickému efektu několika současně působících inzultů. Typickým příkladem je rozvoj hypoxie plodu při současně probíhající intrauterinní infekci, kdy působení zánětlivých mediátorů dále zesiluje nepříznivé působení hypoxie [8, 9]. Obdobně horečka matky za porodu významně zvyšuje metabolické nároky plodu a tím může vést k dalšímu vyčerpávání rezerv plodu.

RESPIRAČNÍ A METABOLICKÁ ACIDÓZA

K respirační acidóze dochází při nakupe- ní CO_2 ve fetální krvi a tkáních, nejčastěji v souvislosti s kompresí pupečnicku a nemožnosti dostatečného očištění fetální krve od odpadních produktů metabolismu plodu. Stav je rychle reverzibilní a nevede k ohrožení plodu. Po porodu dochází k rychlé adaptaci plodu, který se nakupe- ného CO_2 zbavuje během několika nádechů a výdechů. Při stanovení acidobazické rovnováhy a krevních plynů ve fetální krvi je charakteristický mírný pokles pH provázený významnou elevací hodnoty pCO_2 . Při přetrvávajícím poklesu saturace kyslíku se rozvíjí metabolická acidóza charakterizovaná aktivací anaerobního metabolismu s produkcí laktátu a vodíkových iontů, které, pokud nejsou dostatečně neutralizovány, jsou přímo zodpovědné za poškození buněčných struktur plodu. K neutralizaci vodíkových iontů jsou využívány tzv. pufrovací systémy, z nichž k nejvýznamnějším patří bikarbonáty, hemoglobin a krevní proteiny. Na rozdíl od CO_2 se přebytečných H^+ iontů organismus plodu zbavuje velmi obtížně, a proto poporodní adaptace při metabolické acidóze trvá podstatně déle než v případě respirační acidózy. Při stanovení acidobazické rovnováhy ve fetální krvi dominuje nízká hodnota pH, která je provázena výrazným deficitem bikarbonátových bazí (base deficit, BD; base excess, BE) v důsledku jejich konzumpce [4].

Diagnostika metabolické acidózy, která nás v souvislosti s porodem především zajímá, je v současné době stále založena výhradně na stanovení acidobazické rovnováhy a krevních plynů ve fetální krvi bezprostředně po porodu plodu. Základními veličinami stanovenými z arteriální krve plodu zůstává pH, deficit bazí v extracelulární tekutině nebo krvi (BD, BE), případně hladina laktátu. Závažná metabolická acidóza je definována jako pH pod 7,00 a deficit bazí v extracelulární tekutině (BD) více jak 12 mmol/l. Nicméně již hodnota pH pod 7,05 a BD nad 10 mmol/l může být dle současných poznatků spojena s nepříznivým výsledkem (poškozením plodu). Koncentrace laktátu v arteriální krvi plodu by neměla převýšit 10 mmol/l, kdy prahová hodnota se

může lišit dle typu přístroje. Pokud chceme vyloučit změnu arteriální a venózní krve při odběru vzorku z pupečníku, měli bychom provést oba odběry a následně výsledky porovnat. Hodnota pH ve venózní krvi by měla být vždy vyšší. V případě prolongované komprese pupečníku s výrazným omezením průtoků v pupečnickových cévách se hodnoty pH arteriální a venózní krve mohou dramaticky lišit [1].

Další nepříznivé faktory

Velmi důležité je zahrnutí dalších faktorů, které mohou významně ovlivnit stav novorozence. Průkaz metabolické acidózy po porodu nemusí nutně znamenat, že za nepříznivý stav novorozence je zodpovědná pouze intrapartálně proběhlá hypoxie. Je třeba vzít v úvahu další významné okolnosti, jako je prematurita, infekce, porodní trauma, aspirace mekonium, vrozené vady plodu, metabolické vady, prepartálně vzniklé nevratné hypoxické poškození, poporodní hypoxie novorozence a další. Obdobně na základě absence známek metabolické acidózy bezprostředně po porodu plodu nelze vyloučit případný hypoxický inzult kdykoliv během gravidity nebo na začátku porodu. Poporodní hodnoty acidobazické rovnováhy mohou být v normálním rozmezí, ale stav novorozence nebude naměřeným fyziologickým hodnotám odpovídat. V takovém případě hovoříme o proběhlém prepartálním hypoxickým inzultu, který může mít v některých případech i fatální následky [1].

Ve vztahu k vlastnímu mechanismu poškození plodu je nutné uvést, že na zvířecích modelech koreluje se závažností následné encefalopatie významně lépe trvání a míra navozené hypotenze u plodu než samotný stupeň metabolické acidózy [10, 11]. Toto zjištění potvrzují i klinické zkušenosti, kdy nízká hodnota pH z pupečnickové arterie představuje pouze rizikový faktor pro možný rozvoj neurologického poškození u novorozence. Rozhodně nelze pouze na základě hodnot acidobazické rovnováhy predikovat závažnost poškození novorozence [3]. V současné době však není k dispozici metoda, která by umožňovala měření systémového krevního tlaku plodu v průběhu těhotenství či za porodu.

NÁSLEDKY INTRAPARTÁLNÍ HYPOXIE

Hypoxie plodu má úzký vztah ke dvěma základním postnatálním diagnózám, které se mohou vyskytovat u novorozence, respektive dítěte v příčinné souvislosti s potvrzenou intrapartální metabolickou acidózou plodu. Jedná se o hypoxicko-ischemickou encefalopatii (HIE) a dětskou mozkovou obrnu (DMO).

V případě HIE se jedná o časnou neurologickou dysfunkci, která se projevuje během prvních 48 hodin, bezprostředně po porodu. Pokud má být za její příčinu označena intrapartální hypoxie, je nezbytnou podmínkou k potvrzení diagnózy kromě klinického obrazu

(například poruchy svalového tonu, křeče či koma) také průkaz metabolické acidózy (pH, BE). Pokud metabolická acidóza prokázána není, je třeba hledat jinou příčinu neonatální encefalopatie, která nemá původ v intrapartální hypoxii plodu [1].

Na rozdíl od HIE se v případě DMO spastického nebo dyskinetického typu jedná o pozdní neurologický následek poškození CNS, který je zpravidla potvrzen mezi 1. až 4. rokem života dítěte. Přestože je tato nepříznivá diagnóza nejčastěji vztahována k poškození plodu v souvislosti s hypoxií během porodu, je prokázáno, že ve vyspělých zemích představuje DMO z důvodu intrapartálně proběhlé hypoxie plodu pouze 10–20 % všech případů [1]. Ostatní případy DMO jsou způsobeny jinými faktory (infekce, vrozená onemocnění, metabolické vady, poruchy koagulace, prepartální hypoxické inzulty, postnatální epizody hypoxie, porodní trauma, prematurita a další). Aby mohla být intrapartální hypoxie plodu označena za hlavní příčinu DMO, je nutný průkaz metabolické acidózy bezprostředně po porodu (nízké pH, BE), nízké Apgar skóre, HIE 2. nebo 3. stupně. Celkový výskyt DMO ve vyspělých zemích se dlouhodobě pohybuje na stále úrovni okolo 2 ‰ [1, 12–14].

ROZVOJ HYPOXIE A PROJEVY OBRANNÝCH MECHANISMŮ PLODU NA CTG ZÁZNAMU

Při hodnocení stavu plodu během porodu je třeba vzít v úvahu celou řadu klinických okolností, které mohou významně ovlivňovat individuální rezervy plodu a modifikovat reakce na porodní stres. Vedle stáří gravidity je třeba pátrat po mateřských faktorech (infekce, horečka, hypovolemie, dehydratace, diabetes mellitus, preeklampsie, respirační insuficience, asthma, anemie, jizva na děloze), dále po faktorech ze strany plodu (růstová restrikce, odtok plodové vody, známky intraamniální infekce, zkalená plodová voda, arytmie, srdeční vady) a zhodnotit možný vliv podávané medicíny (opioidy, beta-mimetika, kortikoidy), případně návykových látek. V neposlední řadě je nutné vzít v úvahu rychlost progresu porodu a charakter kontrakční činnosti [1].

Srdeční frekvence plodu je regulována jeho autonomním nervovým systémem. Projevem okamžité kompetice mezi vlivem sympatiku a parasympatiku na CTG je variabilita srdeční frekvence plodu. Zachovaná variabilita, která se pohybuje v definovaném rozmezí (fyziologicky v rozsahu 5–25 úderů za minutu), je výrazem dobré oxygenace mozkových center autonomního nervového systému. Neustálá změna srdeční frekvence je reakcí na veškeré vlivy, které na plod působí, a zajišťuje plodu schopnost reagovat a přizpůsobit se okolnímu prostředí [1].

Bazální frekvence plodu je výsledkem dlouhodobého nastavení vzájemného poměru mezi sympatikem

a parasympatikem a za fyziologických okolností zůstává stabilní. Vzhledem k nerovnoměrnému vyžívání mozkových center autonomního nervového systému lze s narůstajícím gestačním stářím plodu zaznamenat postupný pokles bazální frekvence, který souvisí se silicím vlivem parasympatiku. U termínového plodu se tedy běžně vyskytují hodnoty bazální frekvence na spodní hranici normy, na rozdíl od plodů ve 2. a na začátku 3. trimestru. Naopak hodnoty bazální frekvence na horní hranici normy u termínového plodu by nikdy neměly uniknout pozornosti, protože mohou odrážet aktivaci obranných mechanismů plodu v souvislosti s celou řadou méně, či více závažných situací [3].

Zachovaná variabilita a stabilní bazální srdeční frekvence představují základní parametry odrážející stav plodu. Dokud se porušená oxygenace, potažmo metabolická acidóza, nerozšíří na úroveň centrálních orgánů (mozková centra autonomního nervového systému), zůstávají tyto dva parametry stabilní. Při zachované variabilitě a stabilní bazální frekvenci je tedy krajně nepravděpodobné, že hypoxie/metabolická acidóza dosáhla úrovně, která by mohla plod ohrozit [1, 3].

K útlumu mozkových center však může docházet i z jiných, nehypoxických příčin (léky ovlivňující funkci CNS, opiáty, parasympatomimetika, infekce, intoxikace, metabolické změny). Variabilita srdeční frekvence plodu fyziologicky kolísá i v rámci střídání aktivní a klidové fáze plodu. Jedná se o tzv. fyziologickou cyklicitu.

Hodnocení přítomnosti či absence cyklicity na kardiografickém záznamu umožňuje posouzení dostatečných rezerv plodu. Absenci cyklicity je nutné hodnotit jako abnormální nález, který se může vyskytovat v situaci chronické hypoxie, již proběhlého prepar-tálního infarktu, případně útlumu CNS plodu z jiných příčin [2].

Dle současných poznatků je obdobný význam jako omezené variabilitě přikládán také nadměrně zvýšené variabilitě (dříve označované jako saltatorní pásmo oscilace). Tento jev je spojován s nestabilitou autonomního nervového systému v případech rychlého nástupu hypoxie a je opakovaně poukazováno na asociaci s pozdějším výskytem DMO u dětí [15, 16].

Dostatečná oxygenace somatického nervového systému se projevuje přítomností volní pohybové aktivity plodu. Projevem této pohybové aktivity jsou akcelerace patrné na CTG záznamu. V případě rozvoje významné hypoxie plodu dojde v rámci adaptace a úspory energie k redukci nadbytečných pohybů a tím i k vymizení akcelerací [1, 3].

Během děložních kontrakcí může docházet ke kompresi hlavičky plodu s podrážděním tvrdé pleny mozkové, která je bohatě inervována prostřednictvím nervus vagus (parasympatický nervový systém). Výsledkem je okamžitý pokles srdeční frekvence plodu, který se upraví současně s ústupem komprese. Na CTG můžeme zaznamenat mělké, tzv. časné decelerace se zachovanou variabilitou, které dle současných poznatků nemají

žádný vztah k rozvoji hypoxie plodu a nejsou řazeny mezi patologické jevy na CTG [1].

Na pokles saturace kyslíkem a nahromadění odpadních produktů (CO_2) reagují chemoreceptory, umístěné v cévní stěně plodu, například v aortálním oblouku a karotidách. Výsledkem jsou pozdní decelerace, které jsou charakteristické pozvolným poklesem srdeční frekvence s časovým zpožděním po začátku kontrakce. Zpravidla je přítomna omezená variabilita a pozvolný návrat k normě, který odráží postupnou úpravu kyslíkové saturace a odstranění odpadních produktů. Rychlost návratu srdeční frekvence zpět na původní úroveň bazální frekvence odráží stupeň dekompenzace plodu. Pozdní decelerace vedou výrazným zpomalením srdeční činnosti k přechodnému snížení spotřeby kyslíku a energie v srdečním svalu. Pro srdeční sval tedy představují úsporu [3].

V případě přetrvávající nebo progredující poruchy výměny plynů dochází v rámci obranné stresové reakce plodu k uvolnění katecholaminů (adrenalin, noradrenalin) z nadledvin. Projevem je postupný vzestup srdeční frekvence plodu, případně až rozvoj tachykardie.

Baroreceptory (umístěné obdobně jako chemoreceptory v cévní stěně) reagují velmi rychle na změny krevního tlaku v cévním řečišti plodu a prostřednictvím sympatiku a parasympatiku upravují srdeční činnost tak, aby zabránily extrémním výkyvům krevního tlaku a tím poškození kardiovaskulárního systému (barotrauma). K výkyvům krevního tlaku dochází u plodu v souvislosti s kompresí pupečnicku a omezením průtoku krve během děložní kontrakce. V průběhu kontrakce dochází nejdříve k omezení průtoku krve v pupečnickové větvi a při silnější kompresi současně s vrcholem kontrakce i v pupečnickové arterii. Důsledkem je nejprve okamžitý pokles tlaku krve proudící od placenty směrem k srdci plodu (pupečnicková vena) s následným omezením toku krve z arteriálního řečiště plodu směrem k placentě (pupečnickové arterie). Výsledkem jsou variabilní decelerace na CTG záznamu, které samy o sobě nejsou považovány za výraz hypoxie plodu. Jedná se o důsledek obranného mechanismu kompenzujícího výkyvy krevního tlaku v cévním řečišti plodu. Pokud však bude stoupat frekvence variabilních decelerací a současně bude docházet k postupnému zkracování mezideceleračního období nutného k zachování normální oxygenace, dojde k významnému omezení schopnosti plodu stran dostatečné výměny krevních plynů a výsledkem bude rozvoj hypoxie plodu (model subakutní hypoxie, viz dále).

V klinické praxi představují variabilní decelerace na CTG záznamu nejčastější typ decelerací (přibližně 80 % všech decelerací). Často se však mohou variabilní a pozdní decelerace v různých poměrech kombinovat, kdy se obraz typických (nekomplikovaných) variabilních decelerací postupně mění na atypické (komplikované) variabilní decelerace, se stále více patrným vlivem reakce chemoreceptorů v souvislosti s rozvíjející se hypoxií. Tato změna by měla být včas rozeznána.

TYPY INTRAPARTÁLNÍ HYPOXIE PLODU

Na základě rychlosti rozvoje, intenzity a délky trvání hypoxického inzultu během porodu lze modelově rozlišit několik typů intrapartální hypoxie plodu. Dle typu hypoxie by měl být zvolen optimální postup při řešení nastalé situace [17].

Akutní hypoxie

Jedná se o náhlý pokles srdeční frekvence plodu (pod 80 úderů/min nebo o více jak 60 úderů/min), který přechází do prolongované decelerace (trvání > 3 minuty). V případě trvání > 10 minut se jedná o bradykardii [1]. Tyto stavy vyžadují rychlou intervenci. Na prvním místě je potřeba vyloučit nejzávažnější patologie, tzv. porodnické katastrofy (abruptce placenty, ruptura dělohy, prolaps pupečníku), kdy narůstající časová prodleva pouze zvyšuje riziko rozvoje nevratných hypoxických změn u plodu. Jediným řešením je okamžité ukončení porodu (nejrychlejším a nejbezpečnějším způsobem).

V případě vyloučení porodnických katastrof je nutné se zaměřit na iatrogenní příčiny akutní hypoxie (děložní hyperstimulace při podávání oxytocinu nebo prostaglandinů, hypotenze matky nejčastěji v souvislosti s podáním epidurální analgezie). Děložní hyperstimulace je řešena okamžitým přerušáním podávání oxytocinu, aplikací tokolytik a polohováním pacientky, nejlépe na levý bok (intrauterinní resuscitace plodu). Při záchytu hypotenze rodičky vede ke kompenzaci aplikace intravenózních roztoků. Přetrvávají-li známky akutní hypoxie, je možné odhadnout rychlost poklesu hodnoty pH v arteriální krvi plodu o přibližně 0,01/min [17].

Při záchytu akutní hypoxie plodu je doporučeno postupovat krok za krokem podle předem vypracovaného algoritmu, čímž dochází k omezení časových ztrát a nadbytečných úkonů. Mezi takové postupy patří „pravidlo 3-6-9-12-15“ [17]. Pokud nedojde k úpravě CTG záznamu do 3. minuty, je mezi 3. a 6. minutou rodička vyšetřena a jsou vyhodnoceny možné příčiny přetrvávající akutní hypoxie (porodnické katastrofy, iatrogenní příčiny, nadměrná děložní činnost). Po vyloučení nejzávažnějších diagnóz, které vyžadují okamžité ukončení gravidity, jsou využity veškeré možnosti intrauterinní resuscitace plodu (zastavení infuze s oxytocinem, tokolyza, polohování), případně je korigována hypotenze rodičky. Častou příčinou je v těchto případech prolongovaná komprese pupečníku. Pokud přes uvedené opatření stále nedochází k úpravě a nejsou splněny podmínky pro vaginální extrakční operaci, pak je mezi 6. a 9. minutou svolán operační tým (anesteziolog, instrumentářka, neonatolog) a rodička je transportována na operační sál. Do 12. minuty probíhají přípravy k akutnímu císařskému řezu tak, aby do 15. minuty bylo možné plod vybatit.

Pokud jsou vyloučeny tři výše zmíněné nejzávažnější porodnické diagnózy, pak lze s vysokou pravděpo-

dobností očekávat postupnou úpravu prolongované decelerace po zahájení intrauterinní resuscitace plodu. Podmínkou bezpečné aplikace „pravidla 3-6-9-12-15“ je předcházející fyziologický CTG záznam, zachovaná variabilita alespoň během prvních 3 minut probíhající decelerace a zachovaná srdeční frekvence nad 60 úderů/min. Pokud tyto podmínky nejsou splněny, je namístě neprodlené ukončení porodu [2, 5, 17].

Subakutní hypoxie

Subakutní hypoxie se rozvíjí v rozmezí několika desítek minut. Decelerace se stávají stále hlubší a širší, zkracuje se mezideceterační období, kdy plod setrvává v pásmu své normální bazální frekvence, a naopak se prodlužuje deceterační období. Tento poměr lze vyjádřit tzv. stresovým indexem (čas mimo deceteraci/čas během deceterace). Dochází tak postupně k významnému omezení času, který plod potřebuje na výměnu krevních plynů, hromadí se odpadní produkty a klesá saturace kyslíkem. Velmi přibližně lze odhadnout pokles pH v arteriální krvi rychlostí 0,01/každé 2–3 minuty [17]. K rozvoji subakutní hypoxie nejčastěji dochází během aktivního tlačení ve II. době porodní a při posilování děložní činnosti oxytocinem.

CTG obraz může být rozmanitý a zastoupeny mohou být jak atypické variabilní deceterace, tak pozdní deceterace, saltatorní úseky mezi deceteracemi, nebo naopak omezení variability ve vzájemných kombinacích. Společným znakem však zůstává postupné zkracování mezideceteračního období, a naopak stále narůstající čas, který plod stráví během deceterace.

Nutná opatření zahrnují omezení kontrakční činnosti (zástava infuze s oxytocinem, případně tokolyza) a omezení aktivního tlačení během následujících několika kontrakcí. Pokud dojde k úpravě CTG záznamu, je možné v porodu bezpečně pokračovat. V opačném případě je nutné neprodlené ukončení porodu (extrakční vaginální operace v případě splněných podmínek nebo císařský řez).

Při pokročilé subakutní hypoxii plodu je další posilování kontrakční činnosti s cílem urychlit závěr porodu spojené s rizikem neúměrné zátěže pro plod, která může vést k nevratným změnám ať už z důvodu dalšího progresu závažné metabolické acidózy nebo rozvoje významné hypotenze u plodu [2, 5, 17].

Postupně progredující hypoxie

Rozvoj postupně progredující hypoxie trvá zpravidla delší dobu (hodiny). Na CTG záznamu je možné pozorovat postupné projevy jednotlivých adaptačních mechanismů plodu tak, jak na sebe přirozeně navazují. Po určitou dobu jsou tyto adaptační mechanismy účinné a zajišťují plodu stav plné kompenzace. Pokud však hypoxická zátěž dále progreduje, dochází k postupné dekompenzaci plodu, kdy v konečné fázi může dojít ke zhroucení kardiovaskulárního systému s možnými trvalými následky, případně úmrtím plodu.

V typickém případě se na CTG záznamu nejdříve objevují decelerace. Z počátku mohou převažovat spíše variabilní decelerace v souvislosti s periodickou kompresí pupečnicku a reakcí baroreceptorů. S pokračující hypoxickou zátěží plodu vedoucí k poklesu kyslíkové saturace se však bude stále více projevovat i vliv chemoreceptorů a charakter decelerací se postupně změní z typických nekomplikovaných variabilních decelerací na atypické (komplikované) variabilní decelerace s různě vyjádřeným podílem reakce chemoreceptorů. Decelerace budou stále širší, hlubší a může se objevit pomalejší návrat k bazální linii, odrážející klesající rezervy plodu. Plod na danou zátěž reaguje aktivací stresových hormonů (adrenalin a noradrenalin), které vedou ke zvýšení srdeční frekvence (vzestup bazální frekvence na CTG) a současně také k centralizaci oběhu ve prospěch životně důležitých orgánů (mozek, srdce, nadledviny). Tím dojde ke zvýšení srdečního výdeje a perfuzního tlaku, který zajistí dostatečnou saturaci centrálních orgánů. Až do tohoto okamžiku lze mluvit o dostatečné kompenzaci plodu s minimálním rizikem možného poškození [3, 17].

Pokud nedojde k včasnému odstranění příčiny postupně progredující hypoxie a zátěž plodu se dále prohlubuje, nestačí ani předchozí zrychlená a preferenční cirkulace k zajištění dostatečné saturace centrálních orgánů. Mozek, srdce a nadledviny jsou vystaveny nedostatku kyslíku s nutností využití alternativních zdrojů energie se všemi důsledky (anaerobní metabolismus, produkce laktátu, produkce vodíkových iontů). Zásadním a typickým projevem na CTG záznamu bude omezení variability.

Omezení variability, které se projeví po výskytu pravidelných decelerací s následným zvýšením bazální frekvence, již lze považovat za známky dekompenzace plodu. Další vývoj je závislý na individuálních rezervách každého plodu, intenzitě a trvání hypoxie. Lze ho proto jen obtížně odhadnout. V případě úspěšného zásahu (omezení nebo úplná zástava kontrakční činnosti) s následnou úpravou CTG záznamu dochází k opětovné kompenzaci stavu plodu a v porodu je možné pokračovat.

Pokud však není zahájena včasná intervence, pak po vyčerpání rezerv plodu dojde k poklesu kyslíkové saturace i na úrovni centrálních orgánů s rizikem nevratného neurologického poškození a v poslední fázi k rozvoji kritické ischemie myokardu. Na CTG záznamu bude možné pozorovat postupné srdeční selhání pod obrazem opakovaných pokusů o návrat srdeční frekvence na bazální linii a konečně přechodu do terminální bradykardie a úmrtí plodu [3, 17].

Chronická hypoxie a prepartální inzult

Stav chronické hypoxie je charakterizován probíhajícím hypoxickým stresem již během prepartálního období. Předchází různě dlouhá perioda omezené kyslíkové saturace, nejčastěji z důvodu chronické placentární in-

suflience. Intrauterinní adaptace plodu zahrnuje omezení růstu, omezení pohybů a preferenci centrálních orgánů. Pokud tato opatření nejsou dostačující, dochází velmi rychle k rozvoji metabolické acidózy i v centrálních orgánech. Projevem hypoxie mozkových center na CTG záznamu je přetrvávající vzestup srdeční frekvence (bazální linie však nemusí přesahovat hranici tachykardie), dlouhodobé omezení variability s absencí cyklických změn (ztráta cyklicity), absence akcelerací, případně přítomnost mělkých decelerací (často nedosahujících požadovaného poklesu o 15 úderů/min), které jsou reakcí na minimální zátěž a výkyvy nitroděložního tlaku [1].

U plodu, který se prezentuje výše uvedeným CTG obrazem, již lze předpokládat určitý stupeň proběhlého neurologického postižení (encefalopatie), ke kterému došlo v prepartálním období. Charakteristický uniformní vzhled CTG záznamu je odrazem již proběhlých změn na úrovni CNS plodu. Každá další zátěž znamená pro plod riziko úplného selhání vyčerpaných kompenzačních mechanismů s rychlým zhroucením celého kardiovaskulárního systému. Kontrakční činnost by v takové situaci neměla být vůbec připuštěna. Jediným řešením je ukončení gravidity ještě před nástupem spontánního porodu [5, 17].

Pro výše uvedený model chronické hypoxie, nejčastěji z důvodu přetrvávající vystupňované placentární insuficiency, je typický obraz růstové restrikce plodu se všemi dalšími charakteristikami (malý plod, oligohydramnion, změny v dopplerometrii). Tyto stavy se většinou daří správně diagnostikovat. Pokud však dojde prepartálně pouze k přechodnému hypoxickému inzultu například z důvodu pupečnickové komplikace (přechodná komprese pupečnicku, dotažení uzlu na pupečnicku), epizody krvácení do CNS nebo prodělané infekce, mohou být změny na CTG záznamu jediným projevem proběhlého prepartálního inzultu [2, 3].

Prepartální CTG obraz může být v závislosti na typu inzultu, době působení a rozsahu výsledného poškození plodu velmi variabilní (uniformní křivka, ztráta cyklicity, omezená variabilita, hraniční tachykardie, absence akcelerací, sporadické decelerace různého charakteru). Zásadní význam má vstupní CTG záznam, který je často kritizován pro svoji vysokou falešnou pozitivitu. Z výsledků recentních studií však vyplývá, že s délkou CTG záznamu falešná pozitivita významně klesá a při délce monitorování minimálně 50 minut již lze dostatečně hodnotit stav kompenzace plodu a případně zvýšené riziko ohrožení plodu v průběhu porodu [18, 19].

V případě ukončení gravidity císařským řezem z důvodu podezření na prepartální inzult plodu ještě před nástupem porodu mohou být zachyceny zcela normální nebo pouze lehce snížené hodnoty pH z pupečnickové arterie, často je přítomna zkalená plodová voda a typické jsou snížené hodnoty Apgar skóre a ztížená adaptace novorozence. Dle závažnosti proběhlého prepartálního inzultu a stupně poškození plodu mohou být postnatálně pozorovány variabilní projevy u novo-

rozence, a to od bezproblémového fyziologického vývoje až po metabolický rozvrat a úmrtí v neonatálním období [3].

V případě nástupu kontrakční činnosti vede porodní zátěž u plodů s proběhlým prepartálním inzultem k riziku rozvoje rychlé dekompenzace s dramatickými projevy na CTG záznamu, které zpravidla vedou k nutnosti akutního ukončení porodu. Typický je rychlý pokles pH a obtížná adaptace novorozence [3]. Poporodní stav plodu bývá v řadě případů významně horší, než by bylo možné z průběhu porodu očekávat. Zpětný průkaz příčiny proběhlého prepartálního inzultu a časové ohraničení vzniku léze je obtížné a často se opírá pouze o nález z patologicko-anatomické pitvy. Přínosné mohou být některé zobrazovací metody, zejména vyšetření pomocí magnetické rezonance. Tyto případy proto bývají častým důvodem soudních sporů.

INTRAUTERINNÍ INFEKCE PLODU ZA PORODU

Významnou nehypoxickou příčinu DMO v souvislosti s těhotenstvím a porodem představuje intrauterinní infekce. Diagnostika v průběhu porodu může být obtížná, protože projevy u matky často nekorelují s projevy a stupněm poškození u plodu. Změny na CTG záznamu jsou nespecifické. Kontroverzi představuje také způsob řešení v okamžiku záchytu intrauterinní infekce v průběhu porodu. Protektivní vliv ukončení porodu císařským řezem nebyl jednoznačně prokázán. Způsob dokončení porodu je doporučeno volit dle dalších okolností. Dokončení porodu vaginálně je možné za předpokladu jinak nekomplikovaného průběhu porodu a při absenci známek nitroděložní tísně plodu na CTG [3]. Současný výskyt hypoxie plodu významně zvyšuje riziko poškození plodu z důvodu synergického působení obou patofyziologických mechanismů [20].

Tradiční kritéria chorioamnionitidy jsou založena na přítomnosti horečky matky a průkazu minimálně jednoho z dalších faktorů (tachykardie plodu, tachykardie matky, nadměrná citlivost dělohy, zápachající plodová voda, purulentní výtok, zkalená plodová voda). Nicméně současné poznatky nasvědčují tomu, že probíhající intrauterinní infekce nemusí být nutně provázena horečkou matky, případně nemusí být horečka jedním z prvních projevů [21].

Na CTG záznamu lze pozorovat vzestup bazální frekvence, který však často nepřesahuje hranici tachykardie, a proto může uniknout pozornosti. Ostatní změny na CTG záznamu (omezení variability, úseky zvýšené variability, decelerace, sinusoida) jsou výrazně méně spolehlivé a jejich asociace s chorioamnionitidou je proto problematická [21]. Při hodnocení CTG je potřeba věnovat dostatečnou pozornost změnám úrovně bazální frekvence v průběhu celého porodu a nehodnotit pouze aktuální úsek CTG záznamu. Typickým obrazem

intrapartálně probíhající chorioamnionitidy je postupný vzestup bazální frekvence plodu, bez předchozího výskytu decelerací, případně následovaný postupným omezením variability a horečkou matky. Vzestup bazální frekvence zpravidla přetrvává i po podání běžných antipyretik nebo tokolýzy [3, 22].

Při hodnocení EKG křivky plodu za porodu (ST-analyza) nebudou zaznamenány známky aktivace obranných mechanismů v souvislosti s rozvojem hypoxie, protože patologický proces není zapříčiněn hypoxií, ale zánětlivými mediátory. Při ukončení porodu císařským řezem bude ve většině případů zaznamenána normální hodnota pH z pupečnickové arterie [22].

Při podezření na intraamniální infekci by případně známky hypoxie plodu na CTG záznamu měly být posuzovány velmi přísně a v případě nejistoty by mělo být přistoupeno k ukončení porodu císařským řezem.

ZÁVĚR

Znalost patofyziologie oxygenace plodu a principů aktivace adaptačních mechanismů plodu je pro pochopení jevů, které je možné na kardiokografickém záznamu v průběhu porodu hodnotit, nezbytná. Pouhý popis změn na kardiokografické křivce bez zohlednění širších souvislostí nevede k očekávanému výsledku, tedy identifikaci plodů, které budou profitovat z případné intervence. Řada faktorů může modifikovat průběh a závažnost intrapartální hypoxie plodu (příčina hypoxie, rychlost rozvoje hypoxie, přidružená intraamniální infekce, horečka matky) a stejně tak může být ovlivněna schopnost aktivace obranných mechanismů plodu (zachované rezervy, gestační stáří, podávaná medikace). Tyto faktory je nutné včas identifikovat a správně vyhodnotit jejich význam. Příčinou poškození plodu nemusí být pouze hypoxie za porodu. Je třeba vzít v úvahu také nehypoxické příčiny (zánětlivé mediátory při intraamniální infekci) a existenci již prepartálně vzniklého poškození plodu (prepartální inzult), které mohou vést k významně horšímu výsledku porodu, než bychom na základě dostupných informací očekávali.

LITERATURA

1. **Ayres-de-Campos D, Arulkumaran S, Panel FIFMEC.** FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. *Int J Gynecol Obstet* 2015; 131: 5–8. doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.018.
2. **Jia Y-J, Ghi T, Pereira S, Gracia Perez-Bonfils A, et al.** Pathophysiological interpretation of fetal heart rate tracings in clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 228: 622–644. doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.023.
3. **Chandrarahan E.** Handbook of CTG interpretation: From patterns to physiology. Cambridge University Press n.d.
4. **Yli BM, Kjellmer I.** Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 30: 9–21. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.05.004.

5. **Ugwumadu A.** Understanding cardiotocographic patterns associated with intrapartum fetal hypoxia and neurologic injury. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27: 509–536. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.04.002.
6. **Martin CB.** Normal fetal physiology and behavior, and adaptive responses with hypoxemia. *Semin Perinatol* 2008; 32: 239–242. doi.org/10.1053/j.semperi.2008.04.003.
7. **Chandrahara E, Arulkumaran S.** Prevention of birth asphyxia: Responding appropriately to cardiotocograph (CTG) traces. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 609–624. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.02.008.
8. **Sukumaran S, Pereira V, Mallur S, et al.** Cardiotocograph (CTG) changes and maternal and neonatal outcomes in chorioamnionitis and/or funisitis confirmed on histopathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 260: 183–188. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.029.
9. **Blume HK, Li CI, Loch CM, et al.** Intrapartum fever and chorioamnionitis as risks for encephalopathy in term newborns: A case-control study. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 19–24. doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.02007.x.
10. **Gunn AJ, Bennet L.** Fetal hypoxia insults and patterns of brain injury: Insights from animal models. *Clin Perinatol* 2009; 36: 579–593. doi.org/10.1016/j.clp.2009.06.007.
11. **Clapp JF, Peress NS, Wesley M, et al.** Brain damage after intermittent partial cord occlusion in the chronically instrumented fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 504–509. doi.org/10.1016/s0002-9378(88)80118-2.
12. **Clark SL, Hankins GDV.** Temporal and demographic trends in cerebral palsy: Fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 628–633. doi.org/10.1067/mob.2003.204.
13. **Rei M, Ayres-de-Campos D, Bernardes J.** Neurological damage arising from intrapartum hypoxia/acidosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 30: 79–86. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.011.
14. **Štembera Z, Dittrichová J, Sobotková D.** Perinatální neuropsychická morbidita dítěte. Praha: Karolinum Press 2014.
15. **Gracia-Perez-Bonfils A, Vigneswaran K, Cuadras D, et al.** Does the saltatory pattern on cardiotocograph (CTG) trace really exist? The ZigZag pattern as an alternative definition and its correlation with perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34: 3537–3545. doi.org/10.1080/14767058.2019.1686475.
16. **Tarvonen M, Hovi P, Sainio S, et al.** Intrapartum zigzag pattern of fetal heart rate is an early sign of fetal hypoxia: A large obstetric retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100: 252–262. doi.org/10.1111/aogs.14007.
17. **Pinas A, Chandrahara E.** Continuous cardiotocography during labour: Analysis, classification and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 30: 33–47. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.03.022.
18. **Parts L, Holzmann M, Norman M, et al.** Admission cardiotocography: A hospital based validation study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 229: 26–31. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.07.016.
19. **Gyllencreutz E, Varli IH, Johansson K, et al.** The association between undetected small-for-gestational age and abnormal admission cardiotocography: A registry-based study. *BJOG* 2023; 130: 1412–1420. doi.org/10.1111/1471-0528.17504.
20. **Kendall G, Peebles D.** Acute fetal hypoxia: The modulating effect of infection. *Early Hum Dev* 2005; 81: 27–34. doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.10.012.
21. **Sukumaran S, Pereira V, Mallur S, et al.** Cardiotocograph (CTG) changes and maternal and neonatal outcomes in chorioamnionitis and/or funisitis confirmed on histopathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 260: 183–188. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.029.
22. **Chandrahara E, Evans S-A, Krueger D, et al.** Physiological CTG interpretation. *Intrapartum Fetal Monitoring Guideline* 2018. Dostupné z: <https://physiological-ctg.com/guideline.html>.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 27. 2. 2025

Adresa pro korespondenci:
 doc. MUDr. Lukáš Hruban, Ph.D., MBA
 Gynekologicko-porodnická klinika
 LF MU a FN Brno
 Obilní Trh 11
 625 00 Brno
 e-mail: hruban.lukas@fnbrno.cz

Současné možnosti fetální chirurgie v České republice

Straňák Z.^{1,2}, Hašík L.^{1,2}, Hanulíková P.^{1,2}, Feyereisl J.^{1,2}, Krofta L.^{1,2}

¹Centrum fetální medicíny, Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

²3. Lékařská Fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Fetální medicína je vysoce specializovanou multioborovou součástí feto-maternální a perinatální medicíny. První otevřené operace plodu byly provedeny již v osmdesátých letech 20. století. Komplexní řešení vrozených vad v děloze však bylo historicky asociováno s vysokou úmrtností plodů, signifikantní neonatální mortalitou a závažnými komplikacemi u matek. V současné době dominuje koncept minimálně invazivní chirurgie plodu, který je spojený se snížením délky operačního zákroku a snížením radikality operace. Minimální invazivní chirurgie plodu zlepšuje podmínky pro následnou definitivní korekci operabilních vad u novorozenců. Podmínkou úspěšné fetální intervence jsou nové metody prenatalní diagnostiky, nové anesteziologické postupy v průběhu intervence *in utero* a dostupnost vysoce specializované neonatální péče.

V roce 2012 bylo v Ústavu pro péči o matku a dítě konstituováno Centrum fetální medicíny, které úzce spolupracuje při transferu know-how s renomovaným zahraničním partnerem University Hospital Leuven v Belgii. V souborném referátu jsou prezentovány současné možnosti léčby plodu v Centru fetální medicíny a možnosti dalšího rozvoje fetální medicíny.

KLÍČOVÁ SLOVA

centrum fetální medicíny, fetální chirurgie, monochoriální dvojčata, defekty neurální trubice, hypoplazie plic, sakrokokcygeální teratom, transfúzní syndrom u dvojčat, laserová ablace

SUMMARY

Current options for fetal surgery in the Czech Republic

Fetal medicine is a highly specialized multidisciplinary part of feto-maternal and perinatal medicine. The first open fetal surgeries were performed as early as the 1980s. However, the complete solution of congenital defects in the womb has historically been associated with high fetal mortality, significant neonatal mortality and serious complications in mothers. Currently, the concept of minimally invasive fetal surgery dominates, which is associated with a reduction in the duration of the surgical procedure and a reduction in the radicality of the operation. Minimally invasive fetal surgery improves the conditions for subsequent definitive correction of operable defects in newborns. The condition for successful fetal intervention is new methods of prenatal diagnosis, new anesthetic procedures during *in utero* intervention and the availability of highly specialized neonatal care.

In 2012, the Center for Fetal Medicine (CFM) was established at the Institute for Maternal and Child Care, which closely cooperates in the transfer of know-how with a renowned foreign partner (University Hospital Leuven, Belgium). The review presents current options for fetal treatment in the CFM and the possibilities for further development of fetal medicine.

KEYWORDS

fetal medicine center, fetal surgery, congenital malformation, monochorionic twins, neural tube defect, pulmonary hypoplasia, sacrococcygeal teratoma, transfusion syndrome in twins, laser ablation

Čes. Slov. Neonat. 2025; 31 (1) 33–42

ÚVOD

První úspěšnou fetální intervencí byla intravenózní aplikace krevní transfuze podaná pro hemolytickou anemii plodu při Rh imunizaci v roce 1963. Dynamický rozvoj fetální chirurgie však nastal až po roce 2000 (všeobecná dostupnost moderní ultrazvukové diagnostiky a/nebo diagnostiky pomocí nukleární magnetické rezonance).

Intrauterinní výkony dělíme do pěti kategorií s ohledem na invazivitu výkonu a specifické potřeby anestezie/analgosedace plodu nebo matky [4, 15].

- Kategorie I: otevřené chirurgické výkony s nutností provést laparotomii, hysterotomii s amniotomií a následně částečnou evakuací plodu ex utero. Plod je po skončení chirurgického výkonu vrácen zpět do dělohy. Příkladem otevřeného chirurgického výkonu je operace meningomyelokély.
- Kategorie II: fetoskopické chirurgické výkony – např. tracheální okluze (FETO) u pacientů s těžkou formou plicní hypoplazie u kongenitální diafragmatické hernie nebo fetální valvuloplastika (aortální stenóza).

- Kategorie III: fetoskopické výkony na placentě a/nebo pupečníku – např. laserová ablace placentárních cévních spojek u monochoriálních dvojčat s transfuzním syndromem.
- Kategorie IV: metoda EXIT (ex utero intrapartum treatment), ev. synonymum OOPS (operation on placental support). Metoda EXIT se používá při vaginálním porodu i císařském řezu. Porozena bývá pouze část plodu se zachováním placentární perfuze. Indikací pro metodu EXIT je obecně neprůchodnost dýchacích cest (např. při laryngeální atrezii, hygroma colli cysticum nebo při iatrogenní tracheální okluzi u pacientů s kongenitální diafragmatickou hernií). Metoda EXIT se provádí také při nutnosti zahájení extrakorporální membránové oxygenace (u pacientů s těžkou hypoplazií plic a plicní hypertenzí).
- Kategorie V: relativně vzácné pozdní přerušení těhotenství ve smyslu fetocidy, obvykle pro pozdní záchyt vrozených vývojových vad neslučitelných s přežitím po porodu nebo u nejtěžších komplikací transfuzního syndromu. Metodou volby je bipolární okluze pupečníku.

INDIKACE A KOMPLIKACE FETÁLNÍCH INTERVENČÍ

Komplikace při fetálních výkonech rozdělujeme na maternální (infekce, krvácení, nežádoucí účinky farmakoterapie), těhotenské (předčasný nástup děložní aktivity, předčasný porod, abrupce placenty, infekce) a fetální (intrauterinní úmrtí). Riziko perinatálních komplikací se zvyšuje s rozsahem a délkou fetálního výkonu [4, 15].

Vzhledem k uvedeným rizikům musí indikace pro fetální intervenci splňovat čtyři základní kritéria:

1. Validní prenatalní diagnostika: jednoznačná a přesná detekce vrozené vývojové vady, vyloučení jiných, potenciálně letálních vad.

2. Vrozená vada by měla plodu způsobovat progresivní a po porodu ireverzibilní poškození.
3. Fetální korekce vady by měla zastavit progresi onemocnění nebo alespoň zmírnit závažnost postnatálních komplikací.
4. Chirurgický výkon musí být co nejméně rizikový pro matku a její další fertilitu.

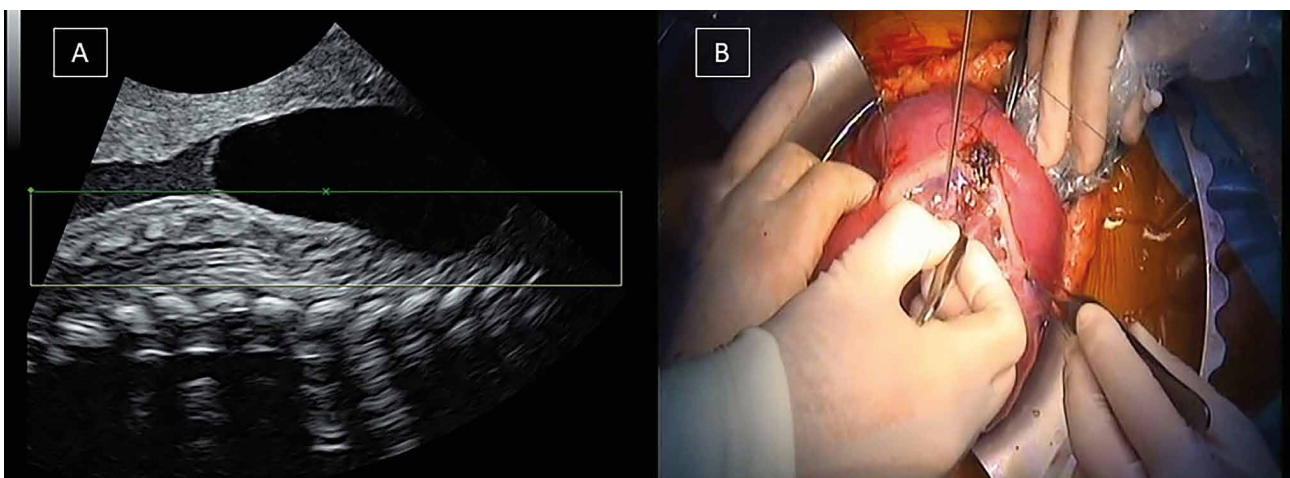
Defekty neurální trubice (neural tube defects, NTD)

Spina bifida (SB) je nejčastější vrozená vývojová vada CNS. Nejtěžší formou SB je myelomeningokéla (MMC), u které vrozený defekt neurální trubice vede k úniku mozkomíšního moku, progresivnímu chemickému poškození míchy amniovou tekutinou a mechanickému traumatu míchy. Výsledkem je herniace struktur zadního mozku, ztráta hybnosti dolních končetin, dysfunkce močového měchýře a gastrointestinálního traktu.

Cílem fetální terapie je minimalizovat rizika progresivního poškození míchy.

Momentálně je MMC jediným defektem neurální trubice, který může být definitivně operován v děloze, a jedinou vrozenou vývojovou vadou, která není letální, ale u které je indikována fetální intervence, protože dosažené výsledky jednoznačně prokazují pozitivní efekt fetální intervence. Randomizovaná studie MOMS (Management of Myelomeningocele Study), která hodnotila výsledky chirurgického řešení prenatalně a postnatalně, musela být předčasně ukončena s ohledem na jednoznačně lepší výsledky intrauterinní intervence. Otevřený výkon na děloze viz obr. 1.

U pacientů po fetálním výkonu byla signifikantně nižší nutnost zavedení shuntu (40 % vs 82 %, RR 0,48; 97,7 % confidence interval (CI), 0,36 až 0,64; $P < 0,001$), vyšší kompozitní skóre pro mentální vývoj a motorické funkce ve 30 měsících ($P = 0,007$) a schopnost samostatné chůze. Intrauterinní výkon byl však spojený s vyšším rizikem předčasného porodu a vznikem dehiscence dělohy během porodu [3, 11, 16].

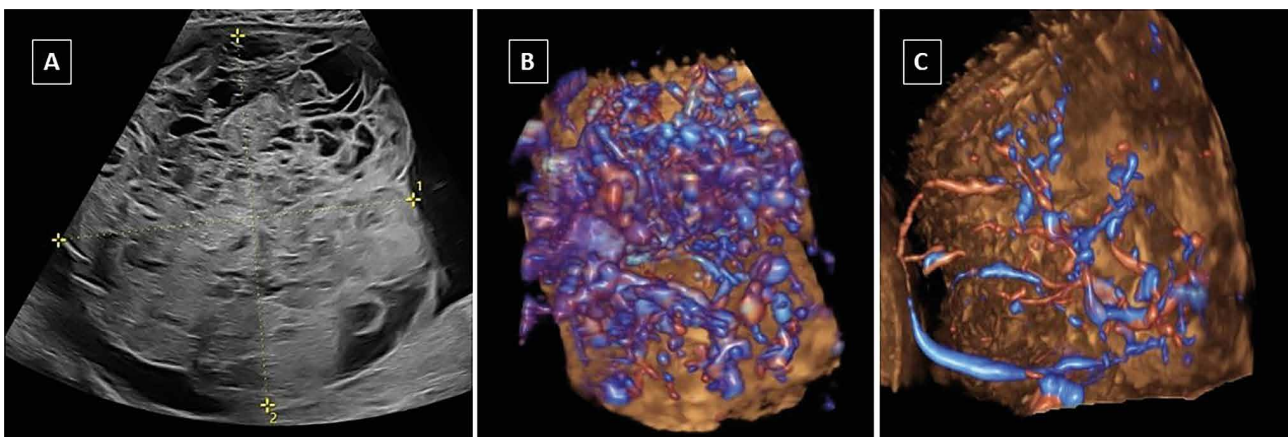


Obr. 1. Prenatální diagnostika MMC (A), otevřený neurochirurgický výkon s uzávěrem defektu (B)

Tab. 1. Prenatální management SCT

Klasifikace SCT podle Altmana	USG diagnostika – parametry hodnocení
<ul style="list-style-type: none"> • typ I: převažuje povrchová složka SCT, nepatrná část tumoru v malé pánvi • typ II: povrchová složka SCT s relativně velkou částí v malé pánvi • typ III: malá složka povrchová, větší část tumoru infiltruje malou pánev, šíří se i do břišní dutiny • typ IV: postihuje jen malou pánev a břišní dutinu 	<ul style="list-style-type: none"> • velikost SCT a rychlost růstu • charakter SCT (solidní, cystický) • vaskularizace SCT • komplikace SCT: polyhydramnion, hydrops, kardiomegalie
Negativní prognostické parametry	Prenatální management
<ul style="list-style-type: none"> • hydrops • polyhydramnion • kardiomegalie • solidní tumor s rychlým růstem • TRF > 0,12 	<p>SCT s nízkým rizikem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • expektační postup, porod per SC <p>SCT s vysokým rizikem pro plod:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. minimálně invazivní výkon: laserová a/nebo radiofrekvenční ablace přívodných cév 2. otevřený chirurgický výkon: resekce SCT při metodě EXIT a následně SC

SC – sectio caesarea; SCT – sakrokokcygeální teratom; TRF – tumor volume to fetal weight ratio (poměr velikosti tumoru ke hmotnosti plodu)



Obr. 2. Prenatální diagnostika cystického SCT (A), power Doppler analýza vaskulatury SCT (B), snížené cévní zásobení SCT po laserové ablacii přívodných cév (C)

Výsledky dlouhodobého sledování potvrzují trvalý pozitivní efekt intrauterinní intervence u dětí ve školním věku.

Recentně je možné provádět uzávěr neurální trubice i endoskopicky. Výsledky otevřené chirurgie a endoskopie jsou u dětí srovnatelné. Po endoskopickém výkonu bylo zaznamenáno signifikantně méně dehiscencí dělohy a metoda umožňuje i vaginální způsob vedení porodu [3, 10, 11].

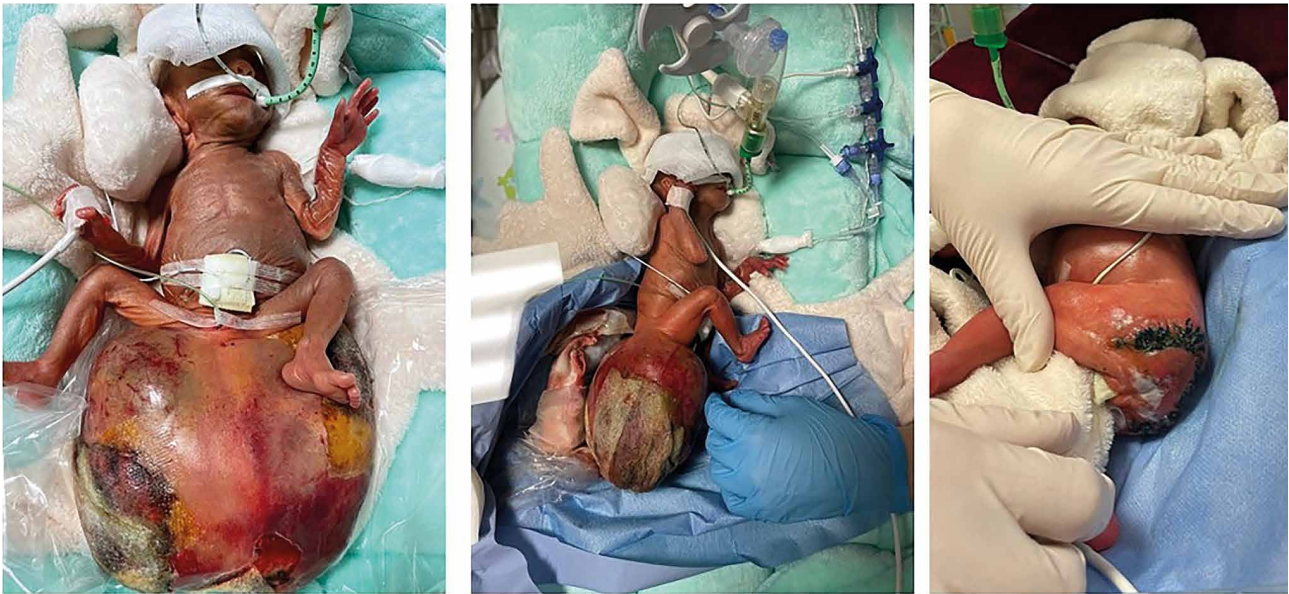
Sakrokokcygeální teratom (SCT)

Sakrokokcygeální teratomy jsou kongenitální tumory, většinou diagnostikované prenatálně. Výskyt SCT se udává 1:20–40 000 živě rozených novorozenců, SCT je 4krát častější u dívek. V sakrokokcygeální oblasti tyto tumory rostou jednak extrapelvicky, v hýžděové krajině, jednak presakrálně do malé pánve. Podle proporce jed-

notlivých komponent jsou klasifikovány dle Altmana na čtyři typy (tab. 1). Typy I a II představují 80 % všech případů. Histologicky se dělí na zralé, často převážně cystické, a nezralé. Část teratomů má maligní povahu, obsahují embryonální tkáň a tvoří přechod k yolk sac tumorům.

SCT může *in utero* velmi rychle růst a ohrožovat celkový stav plodu vznikem řady komplikací: hydrops, hyperkinetická cirkulace, anemie, kardiomegalie, srdeční selhání, intrauterinní úmrtí, placentomegalie. V případě intrapelvické lokalizace SCT může vzniknout infravezikální obstrukce a hydronefróza [2, 10].

V diagnostice SC teratomů dominuje 2D ultrasonografie, dopplerovské měření (včetně měření srdečního výdeje plodu) a magnetická rezonance (optimální pro posouzení anatomie SCT a vztahu SCT k páteřnímu kanálu). Prenatální diagnostika viz obr. 2, postnatální manifestace SCT po laserové ablacii viz obr. 3.



Obr. 3. Rozsáhlý cystický SCT po fetální intervenci u novorozence velmi nízké porodní hmotnosti, hmotnost po narození 1460 g, hmotnost SCT: 810 g

Cílem fetální terapie (laserová ablace) je eliminovat život ohrožující komplikace SCT (zvláště vznik hydropsu, srdečního selhání, závažné anemie a intrauterinního úmrtí).

Endoskopická balónková okluze trachey u plodu s kongenitální diafragmatickou hernií

Případy s izolovanou kongenitální diafragmatickou hernií (CDH) a těžkou plicní hypoplazií jsou v současné době indikované k fetální intervenci FETO (fetal endoscopic tracheal occlusion). FETO je indikováno pouze u pacientů s izolovanou CDH (tzn. bez dalších vrozených vývojových vad), u prokázané těžké hypoplazie plic (měřeno pomocí O/E LHR, viz dále) a při vhodných podmínkách pro zavedení endoskopického instrumentária (poloha placenty, postavení plodu). FETO se provádí ve 30.–32. týdnu těhotenství, balonek se extrahuje za 4 týdny po zavedení. **Cílem fetální terapie je snížení závažnosti hypoplazie plic.**

Závažnost hypoplazie plic a prognóza u prenatalně diagnostikované CDH jsou stanoveny na základě ultrazukových nálezů/vyloučení přidružených VVV, stanovení typu CDH, zhodnocení pozice jater, výpočet LHR (lung to head ratio), O/E LHR (observed/expected LHR), zhodnocení výsledků magnetické rezonance (validní stanovení přítomnosti sdružených vývojových vad a plicní hypoplazie) a výsledků invazivní prenatalní diagnostiky (vyloučení geneticky podmíněného vzniku CDH). Měření O/E LHR viz obr. 4 (A).

Na základě O/E LHR byla vytvořena čtyřstupňová klasifikace závažnosti plicní hypoplazie:

- O/E LHR 15 %: extrémní plicní hypoplazie neslučitelná se životem,

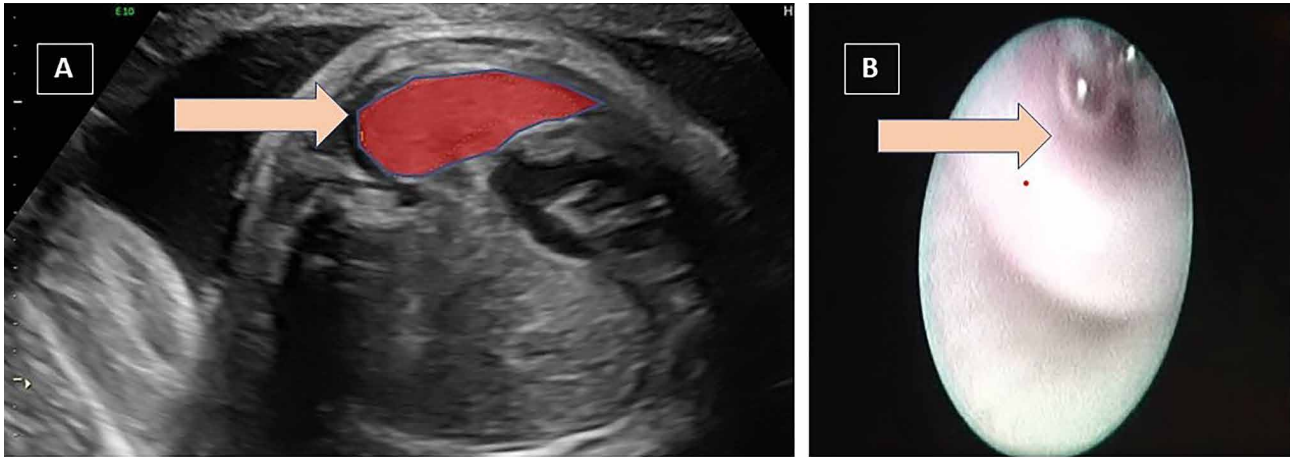
- O/E LHR 15–25 %: těžká plicní hypoplazie, přežívání okolo 15 %,
- O/E LHR 26–45 %: středně závažná plicní hypoplazie, přežívání 30–60 %,
- O/E LHR 45 %: mírná plicní hypoplazie.

Randomizovaná multicentrická studie (Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth, **TOTAL trial**) prokázala efektivitu metody FETO na snížení neonatální mortality u plodů s těžkou hypoplazií plic (přežití 63 % vs 50 % u kontrolní skupiny, RR 1,27; 95 % CI, 0,99 až 1,63; P = 0,06). Ve věku 6 měsíců přežívalo bez nutnosti oxygenoterapie 54 % dětí ve skupině po FETO versus 44 % v expektační skupině (RR 1,23; 95 % CI, 0,93 až 1,65). Incidence předčasného a předtermínového odtoku plodové vody byla signifikantně vyšší v léčené skupině (44 % vs. 12 %; RR, 3,79; 95 % CI, 2,13 až 6,91), vyšší byla i frekvence předčasného porodu (64 % vs. 22 %, RR, 2,86; 95 % CI, 1,94 až 4,34). Metoda FETO nebyla asociována se žádnými závažnými komplikacemi u matek. U obou skupin bylo v jednom případě zaznamenáno intrauterinní úmrtí plodu nejasné etiologie. FETO viz obr. 4 (B) [6, 7].

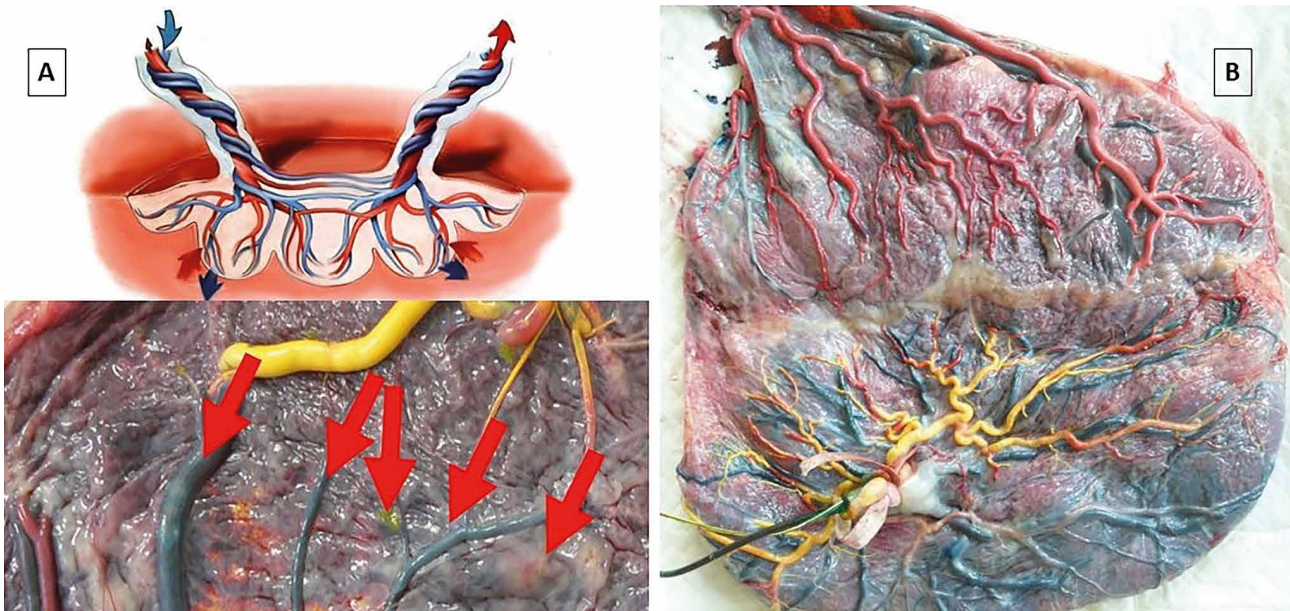
Fetální výkony u vícečetných těhotenství – laserové ablace cévních anastomóz

Monochoriální biamniální dvojčata (monochorionic diamniotic twins, MCDA) jsou ohrožena řadou specifických komplikací v průběhu intrauterinního vývoje, které souvisí s cévní architekturou společně sdílené placenty.

V současné době jsou metodou volby u komplikovaných případů MCDA dvojčat invazivní výkony *in utero*, které signifikantně snížily perinatální a neonatální mortalitu MCDA včetně závažné neonatální morbidit.



Obr. 4. Ultrasonografické 2D měření velikosti plic u plodu s CDH (A), zavedený balonek do subglotického prostoru plodu – metoda FETO (B)



Obr. 5. Schematické znázornění cévních anastomóz u MCDA (A), placenta po laserové ablacii spojek metodou podle Solomona (B)

Twin to twin transfusion syndrome (TTTS)

Transfuzní syndrom dvojčat známý také jako fetofetální transfuzní syndrom je jednou z nejzávažnějších komplikací u MCDA, která je způsobena nerovnoměrnou distribucí intravaskulárního objemu mezi plody. Krev přechází z jednoho plodu (donora) společnými placentárními cévami do druhého plodu (recipienta). V placentě se nachází několik typů vaskulárních spojek: povrchní arterio-arteriální + veno-venózní a hluboké arterio-venózní. Za normálních intrauterinních podmínek je u MCDA vyrovnaná distribuce invaskulárního objemu mezi plody. V případě vzniku cirkulační dysbalance dochází k dekompenzovanému přesunu invaskulárního objemu donora k recipientovi a vzniku TTTS. Cévní architektura společné placenty u MCDA je znázorněna na obrázku 5.

Snížení invaskulárního objemu (hypovolemie) u donora indukuje zvýšenou produkci antidiuretického hor-

monu a renin-angiotenzinového systému s následným rozvojem oligurie až anurie. Snížená produkce moče vede ke vzniku oligohydramnie až anhydramnie. Hypovolemie u recipienta je asociována se zvýšenou hladinou natriuretického peptidu, polyurií a vznikem polyhydramnie. Přítomnost oligohydramnie a polyhydramnie u MCDA dvojčat je základním diagnostickým kritériem TTTS. V dalším průběhu TTTS můžeme u recipienta diagnostikovat hypertrofii myokardu, trikuspidální regurgitaci, přetížení žilního systému, vznik hydropsu plodu a intrauterinní úmrtí plodu. U donora jsou typicky růstová restrikce, anemie a hypoproteinemie. Dále může mít renální selhání a/nebo renální tubulární dysgenezi na podkladě chronické hypoperfuze ledvin *in utero*. Hypovolemie donora vede přes aktivaci systému renin-angiotenzin k vazokonstrikci. Postnatální péče o polycytemické nebo anemické dvojčce je stejná jako u novorozenců z jednočetného těhotenství s týmiž problémy [17, 13, 5].

Tab. 2. Klasifikace a diagnostická kritéria transfuzního syndromu (twin to twin transfusion syndrome, TTTS) v průběhu těhotenství

	Ultrazvukový parametr	Patognomický USG nález
I. stupeň	MVP	MVP < 2 cm u donora MVP > 8 cm u recipienta
II. stupeň	močový měchýř plodu	nelze vizualizovat močový měchýř u donora v průběhu 60minutové observace
III. stupeň	Dopplerovské charakteristiky ductus venosus, arteria umbilicalis a vena umbilicalis	absence nebo reverzní diastolický tok v arteria umbilicalis, pulzatilní tok umbilikální žílou, reverzní tok v ductus venosus (vlna a)
IV. stupeň	hydrops	známky hydropsu plodu u jednoho a/nebo obou plodů
V. stupeň	asystolie	intrauterinní úmrtí jednoho a/nebo obou plodů

MVP – maximal vertical pocket, maximální vertikální kapsa (2D rozměr při měření plodové vody)

Twin anemia polycythemia syndrome (TAPS)

TAPS je atypická forma chronické fetó-fetální transfuze, která vzniká spontánně u nekomplikovaných MCDA dvojčat a/nebo po laserové ablacii pro TTTS. TAPS je charakterizován rozdílem v hladinách hemoglobinu mezi dvojčaty bez rozdílu v množství plodové vody. Spontánně vzniklý TAPS je diagnostikován přibližně ve 3–5 % případů na rozdíl od 13 % případů vzniklých po fetální intervenci (laserové ablacii). Anatomickým korelátem TAPS je existence malých arterio-venózních anastomóz, které umožňují velmi pomalou transfuzi mezi plody.

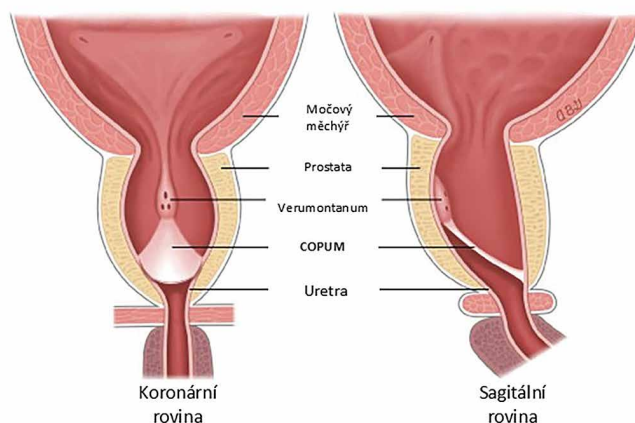
Prenatální diagnostika závažnosti transfuzního syndromu u MCDA je založená na měření dopplerovských charakteristik a biometrii plodů (tab. 2).

Postnatálně jsou přítomny klinické známky polycytemie u jednoho novorozence a anemie u druhého. Hematologické vyšetření prokazuje rozdíly v hodnotách hemoglobinu, retikulocytů (vyšší u donora) a trombocytů (signifikantní trombopenie u recipienta). U donora může být přítomna přechodná renální dysfunkce (vyšší hodnoty kreatininu v prvním týdnu po narození) a renální kortikální nekróza. Závažné formy polycytemie a hyperviskózního syndromu mohou být příčinou těžkého poškození mozku u recipienta.

INTRAUTERINNÍ INTERVENCE U MCDA

Cílem fetální terapie transfuzního syndromu je přerušení cévních anastomóz (arterio-arteriálních a/nebo arterio-venózních) ve společně sdílené placentě. Existují dva nejčastěji používané způsoby laserové ablace cévních spojek: selektivní laserová fotokoagulace (selective fetoscopic laser photocoagulation, SFLP) a Solomonova technika laserové fotokoagulace. Indikací pro fetální intervenci je stupeň II–IV podle Quintera (tab. 2)

V současné době je více používána Solomonova technika (tzn. přerušení cév napříč placentárním equatorem), která má vyšší pravděpodobnost přežití jednoho nebo obou plodů, nižší riziko vzniku TAPS po laserovém výkonu. Riziko abrupce placenty a předčasného porodu je nižší u metody SFLP. Placenta po laserové ablacii je znázorněna na obrázku 5 [17, 13, 5].



Obr. 6. Schematicky znázorněny změny při LUTO – PUV

Obstrukční uropatie dolních cest močových plodu (LUTO)

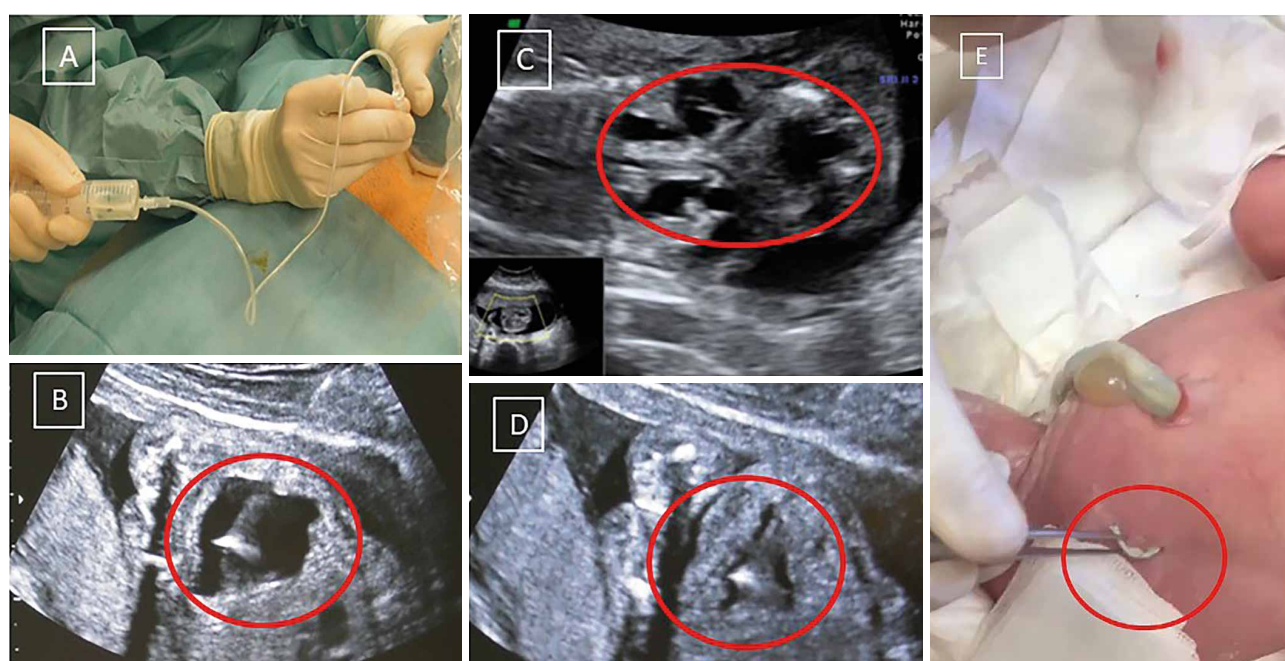
LUTO (lower urinary tract obstruction) je heterogenní skupina vzácných vrozených vývojových vad uropoetického traktu, která je charakterizována poruchou odtoku moče u plodu, rizikem vzniku hypoplazie plic a renálního selhání *in utero*. Etiologie LUTO je variabilní, nejčastějšími příčinami jsou: zadní chlopeč uretry (posterior urethral valves, PUV), atrezie uretry, stenóza uretry, megauretera, kloakální malformace, Prune Belly Syndrome (PBS) a obstrukční ureterokéla. LUTO postihuje přibližně 2–3 plody/10 000. Změny uropoetického traktu jsou schematicky znázorněny na obr. 6.

Závažnost LUTO závisí na stupni obstrukce, délce jejího trvání a etiologii. Včasná a precizní prenatální diagnostika je zásadní pro prognózu onemocnění a pro management *in utero*. Zobrazovací metody doplňujeme biochemickou analýzou moče, která je důležitá pro stanovení funkce ledvin. Moč plodu získáme provedením vezikocentézy. V moči plodu vyšetřujeme exkreci Na, Cl, osmolalitu a mikroglobulin [8, 14].

Cílem fetální intervence je eliminovat riziko renálního selhání a rozvoje hypoplazie plic. Metodou volby je ve většině případů zavedení veziko-amniálního drénu (vesicoamniotic shunting, VAS). Další možností je fetální cystoskopie, která má však doposud řadu technických limitací. VAS můžeme doplnit

Tab. 3. Klasifikace závažnosti LUTO (Ruano et al.)

	Stupeň I (mírné LUTO)	Stupeň II (závažné LUTO, normální renální funkce)	Stupeň III (závažné LUTO, abnormální renální funkce)	Stupeň IV (závažné LUTO, známky renálního selhání)
Množství plodové vody	normální	oligohydramnion anhydramnion	oligohydramnion převážně anhydramnion	anhydramnion
Echogenita ledvin	normální	hyperechogenita	hyperechogenita	hyperechogenita
Renální kortikální cysty	–	–	±	+
Renální dysplazie	–	–	±	+
Biochemie moče	normální	normální	abnormální	patologická, renální selhání
Náplň močového měchýře do 48 hodin po vesikocentezi	> 45 %	> 45 %	< 45 %	< 45 %
Fetální intervence	expektační přístup	prevence hypoplazie plic a renálního selhání (VAS nebo cystoskopie)	prevence hypoplazie plic (VAS + amnioinfuze)	intervence kontraindikována

**Obr. 7.** Diagnostická punkce močového měchýře plodu (A), megavesika s hypertrofií stěny močového měchýře (B), hydronefróza u plodu (C), veziko-amniální shunt (D), VAS u novorozence po porodu (E)

amnioinfuzí u plodů s vysokým rizikem rozvoje hypoplazie plic. Diagnostika LUTO a zavedení VAS viz obr. 7.

Fetální intervence je indikována podle stupně závažnosti LUTO (tab. 3).

Problematika thorako-amniálních zkratů

Thorako-amniální shuntů jsou indikovány u řady syndromů s rozvojem expanzivního fluidothoraxu nebo chylothoraxu. **Cílem fetální intervence je eliminovat riziko vzniku hydroksu, kardiálního selhání, závažné hypoplazie plic a intrauterinního úmrtí.**

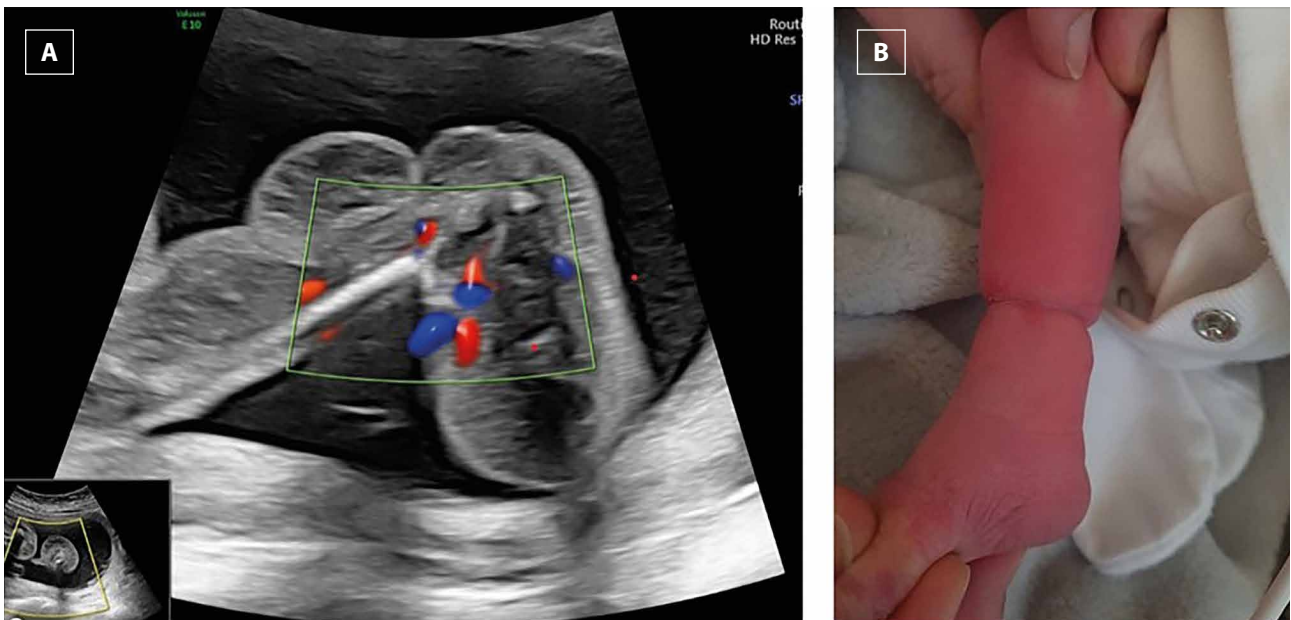
Princip metody a výběr katetrů jsou srovnatelné s metodou zavedení veziko-amniálního shuntu (obr. 8) [1].

Syndrom amniových pruhů (ABS)

ABS (amniotic band syndrome) je relativně vzácná komplikace, incidence se udává 1/3000–15 000 živě rozených [4]. Patofyziologicky dochází ke vzniku ABS rupturou amnia v časných stádiích gravidity se vznikem mezodermálních filament (amniových pruhů). Amniové pruhy mohou způsobit poruchu perfuze a ischemii postižené oblasti u plodu (nejčastěji končetiny nebo kranio-faciální část). **Cílem fetoskopického uvolnění amniových pruhů je eliminace rizika amputace končetin, vzniku závažných kranio-faciálních malformací a úmrtí plodu** (v případě ABS kolem pupečníku). Porucha perfuze dolní končetiny při ABS viz obr. 9 [9].



Obr. 8. Thorako-amniální shunt v levém hemithoraxu (A), poloha thorako-amniálních katetrů bezprostředně po narození (B), poloha shuntu při RTG vyšetření novorozence se závažnou hypoplazií plic, fluidothoraxem vpravo a pneumothoraxem vlevo po odstranění levého drénu (C)



Obr. 9. Porucha perfuze dolní končetiny u ABS (A), klinický obraz dolní končetiny po fetoskopickém uvolnění ABS (B) – po operaci zhojeno *per primam*, bez defektu

Problematika anestezie a analgosedace u matky a plodu

Plánování a adekvátní provedení fetální anestezie/analgosedace musí vycházet z řady fyziologických odlišností plodu a charakteru samotného intrauterinního výkonu. Výběr vhodné farmakoterapie musí zohlednit nejenom cíle anestezie plodu, ale také bezpečnost farmakoterapie v dalším období intrauterinního a postnatálního vývoje plodu/novorozence. Přehled možné taktiky fetální anestezie a analgezie u intrauterinních výkonů uvádí tabulka 4.

ZÁVĚR

Fetální chirurgie je super-specializovaná součást fetální a feto-maternální medicíny, která řeší nejzávaž-

nější (v případě expektace často letální) komplikace u plodů. Fetální intervence jsou ve většině případů zaměřené na eliminaci život ohrožujících komplikací u plodů s následným definitivním řešením postnatálně. Multioborová spolupráce prenatálně, intrapartálně a postnatálně je zásadní podmínkou úspěšné léčby. Stabilní a etablované Centrum fetální medicíny ÚPMD Podolí ve spolupráci se zahraničními centry dosahuje dlouhodobě srovnatelné výsledky s evropskými centry fetální chirurgie, poskytuje velmi širokou škálu výkonů (tab. 5) a dále zavádí nové metody chirurgické léčby plodu. V současné době centrum intenzivně pracuje na problematice defektů neurální trubice. Další oblastí jsou prenatální intervence u vrozených vývojových vad stěny břišní – omfalokéla, gastroschíza.

Tab. 4. Management anestezie matky a plodu, převzato [12]

	Anestezie matky	Anestezie plodu
Otevřený chirurgický výkon	celková anestezie volatilními anestetiky s efektem na plod epidurální anestezie	anestezie matky, u plodu i.m./i.v. opioidy (fentanyl 10 mcg/kg) a myorelaxace (pancuronium 0,3 mg/kg)
Fetoskopický chirurgický výkon	lokální nebo regionální anestezie	i.m./i.v. opioidy (fentanyl 10 mcg/kg) a myorelaxace (pancuronium 0,3 mg/kg) nebo i.v. remifentanil (0,1–0,2 mcg/kg/min) podaný matce
Fetoskopický výkon na placentě a/ nebo pupečníku	lokální nebo regionální anestezie	i.v. remifentanil (0,1–0,2 mcg/kg/min) podaný matce
Pozdní přerušování těhotenství	lokální nebo regionální anestezie	i.m./i.v. opioidy (fentanyl 10 mcg/kg)
Metoda EXIT	celková anestezie volatilními anestetiky s efektem na plod/ regionální anestezie kombinovaná s relaxací dělohy (nitroglycerin 50–200 mcg i.v./kont. podání v dávce až 20 mcg/kg/min)	i.m./i.v. opioidy (fentanyl 10 mcg/kg) a myorelaxace (pancuronium 0,3 mg/kg) nebo i.v. remifentanil (0,1–0,2 mcg/kg/min) podaný matce

Tab. 5. Nejčastější diagnózy Centra fetální medicíny, které jsou následně řešeny na novorozeneckém oddělení

	Počet případů/rok
Komplikace u monochoriálních dvojčat (transfuzní syndrom, selektivní růstová restrikce)	15–20
Kongenitální diafragmatická hernie	10–12 fetální intervence: 1–2
Sakrokokcygeální teratom (SCT) Laserová ablace	1–2
Obstrukční uropoetické vady (LUTO)	ojediněle
Amniové pruhy	ojediněle
Kongenitální hydroks – fluidothorax, chylothorax	1–2
Izoimunizace – intrauterinní transfuze	2–3
Kardiální komplikace plodu	ojediněle
*Defekt neurální trubice	ojediněle

*metoda se provádí v Leuvenu, diagnostika a indikace v ÚPMD

V CFM jsou realizovány četné multicentrické studie (včetně TOTAL trial), výsledky CFM jsou pravidelně prezentovány a pracoviště intenzivně rozvíjí spolupráci se všemi pracovišti prenatální diagnostiky, to vše je zásadní v diagnostice poruch vývoje plodu.

LITERATURA

- Abbasi N, Windrim R, Keunen J, Seaward PGR, Van Mieghem T, Kelly EN, Langer JC, Ryan G. Perinatal outcome in fetuses with dislodged thoraco-amniotic shunts. *Fetal Diagn Ther* 2021; 48(6): 430–439. doi: 10.1159/000515694. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33915545.
- Abiad M, Zargarzadeh N, Javinani A, Krispin E, Shamshirsaz AA. Fetal teratomas: Advances in diagnosis and management. *J Clin Med* 2024; 13(20): 6245. doi: 10.3390/jcm13206245. PMID: 39458194. PMCID: PMC11508798.
- Adzick NS, Thom EA, Spong CY et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011; 364(11): 993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1014379. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21306277. PMCID: PMC3770179.
- Bergh E, Buskmiller C, Johnson A. The future of fetal surgery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2021; 48(4): 745–758. doi: 10.1016/j.ogc.2021.06.004. PMID: 34756294.
- D'Antonio F, Herrera M, Oronzi L, Khalil A. Solomon technique vs selective fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome: Systematic review and meta-analysis of maternal and perinatal outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 60(6): 731–738. doi: 10.1002/uog.26095. PMID: 36240516.
- Danzer E, Rintoul NE, van Meurs KP, Deprest J. Prenatal management of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2022; 27(6): 101406. doi: 10.1016/j.siny.2022.101406. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36456433.
- Deprest JA, Nicolaides KH, Benachi A et al. TOTAL Trial for severe hypoplasia investigators. Randomized trial of fetal surgery for severe left diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2021; 385(2): 107–118. doi: 10.1056/NEJMoa2027030. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34106556. PMCID: PMC7613453.
- Farrugia MK, Kilby MD. Therapeutic intervention for fetal lower urinary tract obstruction: Current evidence and future strategies. *J Pediatr Urol* 2021; 17(2): 193–199. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.01.034. Epub 2021 Jan 31. PMID: 33583743.
- Ferrer-Marquez F, Peiro JL, Tonni G, Ruano R. Fetoscopic release of amniotic bands based on the evidence: A systematic review. *Prenat Diagn* 2024; 44(10): 1231–1241. doi: 10.1002/pd.6636. Epub 2024 Jul 30. PMID: 3908081.

10. **Konno H, Okpaise OO, Sbragia L, Tonni, G, Ruano R.** Perinatal outcomes of intrauterine interventions for fetal sacrococcygeal teratoma based on different surgical techniques: A systematic review. *J Clin Med* 2024; 13: 2649.
11. **Lee SY, Papanna R, Farmer D, Tsao K.** Fetal repair of neural tube defects. *Clin Perinatol* 2022; 49(4): 835–848. doi: 10.1016/j.clp.2022.06.004. Epub 2022 Oct 9. PMID: 36328602.
12. **Parikh JM, Warner L, Chatterjee D.** Anesthetic considerations for fetal interventions. *Semin Pediatr Surg* 2024; 33(5): 151455. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2024.151455. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39406010.
13. **Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M.** Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19(8 Pt 1): 550–555. doi: 10.1038/sj.jp.7200292. PMID: 10645517.
14. **Ruano R, Dunn T, Braun MC, Angelo JR, Safdar A.** Lower urinary tract obstruction: Fetal intervention based on prenatal staging. *Pediatric Nephrology* 32, no. 10 (2017): 1871–1878.
15. **Sampat K, Losty PD.** Fetal surgery. *Br J Surg* 2021 Jun; 108(6): 632–637. doi: 10.1093/bjs/znaa153. PMID: 33720314.
16. **Sanz Cortes M, Chmait RH, Lapa DA et al.** Experience of 300 cases of prenatal fetoscopic open spina bifida repair: Report of the International Fetoscopic Neural Tube Defect Repair Consortium. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(6): 678.e1–678.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.044. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34089698.
17. **Shanahan MA, Bebbington MW.** Monochorionic twins: TTTS, TAPS, and selective fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2023 Dec 1; 66(4): 825–840. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37910135.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 16. 3. 2025

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc., MBA
Novorozenecké oddělení
Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157
147 00 Praha 4
e-mail: zbynek.stranak@upmd.eu

INKUBÁTOR GIRAFFE OMNIBED



Giraffe Omnibed můžete vidět ve všech Perinatologických centrech intenzivní péče

INKUBÁTOR PRO RESUSCITAČNÍ A INTENZIVNÍ PÉČI

medisap 25
let v ČR

www.medisap.cz

Porody dětí na hranici viability, okrajová problematika neonatologie?

Staníková A.

Neonatologické oddělení, Fakultní nemocnice Brno, Brno
Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

SOUHRN

Většina novorozenců přichází na svět v očekávaném termínu, rodí se v bezpečném prostředí porodnice a obvykle nevyžaduje naši pomoc. Někdy však těhotenství končí mnohem dříve a na svět přichází dítě ve výrazně nižším gestačním týdnu. Problematika dětí narozených na hranici viability nebo v tzv. šedé zóně se týká jen několika desítek dětí ročně, a proto se může jevit okrajová. Tato situace však může nastat kdykoli, kdekoliv, a kromě medicínských otázek sebou přináší i zásadní etické výzvy. Proto je důležité, aby zdravotníci pracující v jakémkoliv typu porodnice měli o této problematice dostatečné povědomí.

KLÍČOVÁ SLOVA

hranice viability, šedá zóna, extrémně nezralý novorozenec, paliativní péče, periviabilní novorozenec, mortalita, morbidita

SUMMARY

Perivable births: A marginal issue in neonatology?

Most newborns are born at full term and even though they are born in the safe environment of a hospital, they require little to no assistance. However, sometimes pregnancies end much earlier, and a baby is born too soon and too small. The issue of babies born at the threshold of viability, or in the so-called gray zone, concerns only a few dozen children each year, and may therefore seem marginal. Yet such a situation can occur anytime, anywhere, and besides medical questions, it also presents significant ethical challenges. That is why it is important for everyone working in any type of maternity hospital to have sufficient awareness of this issue.

KEYWORDS

viability threshold, grey zone, extremely preterm newborn, palliative care, perivable newborn, mortality, morbidity

Čes. Slov. Neonat. 2025; 31 (1) 43–49

ÚVOD

V současné době v české perinatologii a neonatologii rezonuje především téma „renesance porodní asistence“ a péče o fyziologického novorozence. Vzhledem k poklesu porodnosti, se kterým se potýkáme, je patrná snaha porodnic ještě více se přizpůsobit trendům a požadavkům společnosti v souvislosti s fyziologickým porodem. Ve srovnání s tím se problematika porodů na hranici viability může jevit jako okrajová, jelikož pouze přibližně 0,5 % porodů probíhá před začátkem třetího trimestru těhotenství [1]. Nicméně péče o nejslabší jedince odráží úroveň společnosti. A přístup k nedonošeným novorozencům na hranici viability reflektuje úroveň péče v perinatologii. A to bez ohledu na to, zda se jedná o péči intenzivní nebo komfortní, paliativní.

VIABILITA

Periviabilním rozumíme porod mezi 20⁺⁰ až 25⁺⁶ týdnem těhotenství [1, 3], přičemž viability označ-

je schopnost jedince přežít a vyvíjet se mimo dělohu [14, 47]. Biologická viability plodu a novorozence závisí na určitém stupni zralosti orgánů, zejména plic, jejichž funkční zralosti dosahuje lidský plod přibližně ve 22. gestačním týdnu.

Zároveň je však viability podmíněna úrovní medicínských poznatků a technologického pokroku, který teprve v posledních desetiletích umožnil těmto dětem jejich biologickou viability plně využít. Až do sedmdesátých a osmdesátých let 20. století, kdy se v neonatologii začaly rozvíjet nové metody dechové podpory, standardem léčby respirační tísně se stala aplikace exogenního surfaktantu a došlo k pokroku v dalších oblastech neonatologie, bylo přežití dětí narozených před 28. gestačním týdnem nebo s porodní hmotností pod jeden kilogram výjimečné. V roce 1975 etik Al Jonsen popisoval jako eticky závažné dilema otázku, zda resuscitovat dítě ve 32. gestačním týdnu, pokud vykazuje známky respirační tísně vyžadující mechanickou ventilaci [13]. Dnes v tomto týdnu přežívá více než 98 % novorozenců [5].

Od devadesátých let 20. století se v rozvinutých zemích začaly vytvářet národní registry a objevily se studie, které na národní úrovni nebo v jednotlivých centrech dokumentují, jak se posouvá nejen schopnost přežití, ale i přežití bez závažné morbiditativy do stále nižších gestačních týdnů. Tento vývoj vedl v posledních letech v mnoha zemích k přehodnocení přístupů k péči o tyto novorozence.

NÁRODNÍ DOPORUČENÍ, GUIDELINES

Přístup k periviabilním porodům se liší nejen mezi jednotlivými zeměmi, ale i mezi pracovišti [8, 28]. Znalost těchto rozdílů může přispět k diskusi i v České republice. Obecně panuje konsenzus, že u dětí narozených před 22. týdnem se poskytuje pouze komfortní péče, zatímco ve 25. týdnu se již standardně zahajuje intenzivní péče. Například v Turecku a Itálii se doporučuje resuscitace všech novorozenců narozených od 20. týdne se známkami života [26, 27]. V Japonsku je intenzivní péče poskytována od 22. týdne již od roku 1991 [11]. Ve Švédsku ještě v roce 1989, kdy vzniklo sedm perinatologických center, nebyl mezi neonatologou a porodníky jednotný přístup – rozhodování záviselo na jednotlivých centrech. V 90. letech však vznikly první národní studie, které ukázaly, že v regionech s proaktivním přístupem dosahovalo přežití dětí narozených ve 23.–25. týdnu v letech 1992–1998 hodnot 44–77 % [6, 33]. Na základě výsledků prospektivní studie EXPRESS, která sledovala novorozence narozené < 27. týden v letech 2004–2007, byla v roce 2016 vydána nová klinická doporučení [22]. V současnosti se ve Švédsku standardně poskytuje intenzivní péče dětem narozeným ve 23. týdnu, včetně kardiopulmonální resuscitace (KPR), a zvažuje se i císařský řez z indikace plodu. Doporučuje se zvážit zahájení podpůrné péče již od 22⁺⁰, včetně aplikace kortikosteroidů (AKS) a resuscitace. Doporučení uvádí: *Dítě narozené ve 22. týdnu má právo na zdravotní péči jako každý jiný občan Švédska. Je v akutním ohrožení života a může být úspěšně léčeno. Vzhledem k tomu, že nelze ihned po porodu určit prognózu přežití a dalšího vývoje, měla by být výchozím přístupem aktivní léčba až do momentu, kdy je zcela zřejmé, že je úspěch beznadějný* [22]. V Norsku fungují v rámci osmi center poskytujících intenzivní péči novorozencům narozeným před 26. týdnem dva přístupy: některá centra přijímají všechny děti od 23⁺⁰, jiná až od 24⁺⁰ a u mladších dětí se rozhodují individuálně na základě dohody s rodiči. Celkově je z porodních sálů přijímáno 97 % dětí narozených ve 24. týdnu, 74 % ve 23. týdnu a méně než 20 % ve 22. týdnu [33]. V Dánsku se donedávna zahájení péče před 25.–26. týdnem nedoporučovalo. V roce 2018 však došlo ke konsenzu mezi neonatologou a porodníky: ve 22. týdnu se nabízí pouze paliativní péče, ve 23. týdnu se rozhoduje individuálně na základě rizikových faktorů a přání rodičů, zatímco standardní intenzivní péče je doporučena od

24. týdne. V Dánsku je na novorozenecká oddělení přijímáno 73 % dětí narozených ve 22.–24. týdnu, což je méně než v Norsku (92 %) nebo ve Švédsku (98 %) [23]. V Austrálii a na Novém Zélandu byla v roce 2018 vydána nová národní doporučení k periviabilním porodům [36]. Do 22. týdne se nedoporučuje žádná prenatální ani postnatální intervence. Ve 22. týdnu je doporučen *in utero* transport do specializovaného centra, přítomnost pediatra či neonatologa u porodu a zvážení aplikace AKS a KPR. Císařský řez z indikace plodu ani monitorace během porodu nejsou v tomto týdnu doporučeny. Ve 23. týdnu se jasně doporučuje transport, zahájení AKS a přítomnost pediatra; císařský řez se zvažuje v případě růstové restrikce nebo malprezentace plodu, ale ne při hypoxii během porodu. Ve 24. týdnu se doporučuje plně proaktivní přístup, ke zvážení zůstává pouze provedení císařského řezu při těžké hypoxii plodu [36]. Současným doporučením The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) je zahájení péče a resuscitace od 24⁺⁰ a zvážení této péče již od 22⁺⁰ [2]. V Británii se po domluvě s rodiči doporučuje stabilizace novorozence již od 22⁺⁰ [18]. Podle dat z Vermont Oxford Network se mezi lety 2014 a 2019 zahajování péče ve 22. týdnu téměř zdvojnásobilo a přežití těchto dětí se za stejnou dobu ztrojnásobilo na téměř 20 % [29]. V Nizozemsku zůstává hranice pro zahájení intenzivní péče po dohodě s rodiči ve 24. týdnu [41]. V České republice došlo v roce 1994 k posunu tzv. hranice životaschopnosti z 27. na 24. týden [47]. Od té doby nebyla vydána nová národní doporučení. Přístup k dětem narozeným před 24. týdnem se na jednotlivých pracovištích liší. Některá centra již řadu let poskytují intenzivní péči dětem narozeným ve 22. týdnu a potvrzují, že proaktivní přístup zlepšuje jejich šance na přežití [35]. Vzhledem k malému počtu těchto dětí dává smysl péči o periviabilní novorozence v rámci České republiky směřovat do několika málo center, která by navíc měla mezi sebou své zkušenosti sdílet. Sdílení dat na národní, ale i mezinárodní úrovni je nesmírně důležité pro zlepšování prognózy těchto dětí v budoucnosti.

MORTALITA A MORBIDITA

Zatímco v roce 1990 dosahovali 50 % přežití novorozenci narození ve 25.–26. gestačním týdnu, dnes se tato hranice posunula na 23.–24. týden [5]. V některých zemích se přežití významně zlepšilo i u dětí narozených ve 22. týdnu [6]. S klesajícím gestačním týdnem však stoupá nejen novorozenecká mortalita, ale i morbidita. Pravděpodobnost přežití i přežití bez postižení se navíc liší mezi jednotlivými centry [34]. Nejvyšší mortalita u dětí narozených na hranici viability je v prvním týdnu života – až 80 % novorozenců narozených ve 22. týdnu a 20 % ve 24. týdnu během této doby umírá [7]. Mezi nejčastější příčiny úmrtí patří respirační insuficience, infekce a nekrotizující enterokolitida (NEC). V posledních

letech však mortalita způsobená syndromem respirační tísně (RDS), NEC a intraventrikulárním krvácením (IVH) klesá [10].

Skandinávské země patří k regionům s nejnižší novorozeneckou i dětskou úmrtností a zároveň dosahují nejlepších výsledků v péči o extrémně nezralé novorozence. Jejich zkušenosti prokazují, že proaktivní přístup u dětí narozených na hranici viability nevede jednoznačně k vyššímu výskytu neurologického deficitu [46]. V rámci studie EXPRESS probíhalo dlouhodobé sledování dětí narozených ve 23. týdnu a z dat vyplývá, že ve věku šesti let nemá 44 % z nich žádný nebo pouze mírný neurologický deficit, zatímco 22 % má těžké neurologické postižení [30]. Japonské studie již v roce 2007 prokázaly pozitivní vliv proaktivního přístupu na přežití dětí narozených ve vyšších gestačních týdnech [11]. Podle dostupných dat přežívá bez trvalého postižení přibližně 20 % dětí narozených ve 22. týdnu, téměř 30 % ve 23. týdnu a až 50 % ve 24. týdnu [36]. Data z Velké Británie z let 2016–2019 ukazují, že dvě třetiny dětí narozených ve 22.–23. týdnu přežívají bez těžkého postižení [18]. Podobné výsledky přinesla i australská data z let 2011–2014, ve 23. týdnu přežívá přibližně 50 % novorozenců, přičemž 30 % z nich bez závažného postižení [36].

Recentní výsledky dlouhodobého sledování extrémně nezralých dětí ve Švédsku však poukazují na to, že se stoupajícím věkem přibývá zdravotních komplikací. Ve věku 10–13 let má určité potíže až 82 % dětí narozených před 24. týdnem. Čtyři z deseti dětí mají poruchu intelektu a jedno ze čtyř trpí poruchou autistického spektra [20].

PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Mezi základní prognostické faktory ovlivňující šance na přežití, a především přežití bez závažné dlouhodobé morbidity, patří gestační věk, porodní hmotnost, pohlaví, četnost gravidity a podání antenatální kortikoterapie [36, 25]. Další skutečnosti, jako jsou vývojové vady, chorioamnionitida, předčasný odtok plodové vody, místo porodu nebo hypoxie během porodu, prognózu výrazně zhoršují [36, 44]. K odhadu šancí na přežití lze využít tzv. kalkulátory viability, jejichž poslední aktualizace proběhla v roce 2020 [37].

Šance na dobrý výsledek se dramaticky snižují, narodí-li se dítě mimo specializované centrum, což zdůrazňuje důležitost včasného transportu *in utero* [15, 17]. Pokud novorozenec přežije první týden bez závažných komplikací, jeho prognóza se výrazně zlepšuje [47, 15]. Kontroverzním tématem zůstává provádění KPR u dětí narozených na hranici viability. Podle jedné studie vede prolongovaná KPR (Apgar skóre < 2 v páté minutě) k přežití bez postižení pouze u 14 % dětí [45]. Jiné studie však ukazují, že nutnost KPR automaticky neznamená zhoršenou prognózu [40, 31].

Důležité je si uvědomit, že dnes narozeným novorozencům odvozujeme prognózu často z dat starých 10–30 let [25]. Za klíčový prognostický faktor je považován gestační věk. Určení prognózy je však mnohem komplexnější problematikou. Přesné stanovení gestačního stáří je zatíženo odchylkou ± 5 –7 dní a mezi dětmi existují výrazné individuální rozdíly [47]. Striktní zaměření na gestační týden vytváří ostrou hranici a vede k tzv. „Cinderella efektu“, kdy se přístup k dítěti může změnit doslova „úderem pěstí“ [43]. Z tohoto důvodu je vhodnější než o pevné hranici viability hovořit o tzv. šedé zóně. Tento termín lépe vystihuje nejistotu spojenou s péčí o extrémně nezralé novorozence a umožňuje individualizovaný přístup. Zohledňuje nejen další prognostické faktory, ale také přání a názory rodičů.

ETIKA A HRANICE VIABILITY

Jedním ze základních práv jednotlivce v moderní společnosti je právo na zdravotní péči na nejvyšší možné úrovni dle aktuálních medicínských poznatků. Zdravotníci mají zároveň povinnost poskytovat tuto péči v nejlepším zájmu pacienta. Z těchto dvou vět je jasné, jak složitá je podstata problému a jak náročné je rozhodování o poskytování péče novorozencům na hranici viability.

Novorozenci narození v tzv. šedé zóně jsou ve společnosti v nevýhodě. Opakované průzkumy ukazují, že jak veřejnost, tak zdravotníci k nim nepřístupují stejně jako k jiným pacientům se srovnatelnými šancemi na přežití a kvalitu života. U jiných diagnóz, například některých vrozených vad, mohou rodiče žádat o ukončení těhotenství ve druhém či třetím trimestru, přestože prognóza může být lepší než u dítěte narozeného na hranici viability [19]. Kanadská studie zjistila, že pouze 35 % respondentů by poskytlo intenzivní péči dítěti narozenému ve 24. týdnu, zatímco 74 % by plně léčilo dvouměsíční dítě s meningitidou, přestože jejich prognóza je srovnatelná [12]. Zdravotníci mají na poskytování péče extrémně nezralým novorozencům odlišný názor, pokud jde o jejich vlastní dítě [34]. Například v Norsku by 9 z 10 pediatrií poskytlo plnou péči dítěti narozenému ve 24. týdnu, avšak pokud by se jednalo o jejich vlastní dítě, stejné rozhodnutí by učinilo pouze 6 z 10 [9].

V pediatrii se rozhodujeme na základě principu „nejlepšího zájmu dítěte“. Co však tento pojem znamená [16]? Jak lze eticky ospravedlnit neposkytnutí podpory životních funkcí někomu, kdo má 50% šanci na přežití? Důvodem je skutečnost, že s klesajícím gestačním věkem roste riziko celoživotních komplikací [33]. Přestože se špatná prognóza často stává argumentem proti zahájení péče, dobrá prognóza nebývá automaticky důvodem k jejímu poskytnutí [34]. V okamžiku porodu nelze individuální prognózu přesně určit a jedinou prognostickou jistotou je to, že

nezahájení intenzivní péče jednoznačně vede ke smrti [5]. Pokud je péče zahájena, čeká ho dlouhá a náročná cesta na jednotce intenzivní péče. V prvních 14 dnech života jsou tyto děti vystaveny až 7–17 bolestivým procedurám denně [33]. Medián délky umělé plicní ventilace u dětí narozených ve 22. týdnu je 47 dní, zatímco u dětí narozených ve 26. týdnu pouze 2 dny [24]. Průměrná délka hospitalizace těchto dětí je 5 měsíců, což představuje obrovskou psychickou i fyzickou zátěž pro celou rodinu [24]. Novorozence na hranici viability již cítí bolest, ale ještě nemá zralé regulační mechanismy, takže je ohrožen dlouhodobým vlivem všech bolestivých vjemů [33].

Prognóza se obvykle posuzuje podle tří kritérií: přežití do propuštění, přežití s těžkým neurologickým deficitem a přežití bez závažného postižení. Kvalita života však bývá vnímána odlišně – rodiče a samotné děti ji hodnotí výrazně pozitivněji než zdravotníci [25]. Jako zdravotníci nemáme právo rozhodovat o tom, který život stojí za to žít. Proto je zásadní, aby se do rozhodovacího procesu aktivně zapojili rodiče. Jen tak můžeme zajistit, že námi poskytovaná péče bude reflektovat nejen medicínská fakta, ale i hodnoty a přání rodiny.

POSTOJE RODIČŮ DĚTÍ NA HRANICI VIABILITY

V roce 2014 byla v časopise *Acta Paediatrica* publikována výzva rodičů, kteří zažili porod dítěte v tzv. šedé zóně, pod názvem *Dítě není pouze gestační věk* [32]. V této výzvě žádají lékaře o individuální přístup a otevřenou komunikaci, která se nebude soustředit pouze na statistiky, ale především na hodnoty a potřeby rodiny. Výzva obsahovala silná prohlášení: *Neříkejte nám, že naše dítě ve 22.–23. týdnu nepřežije. Neříkejte nám, že většina přeživších je postižená. Neříkejte nám, že to bude mít negativní dopad na celou rodinu. Než se dítě narodí, neptejte se, zda máte dělat vše, nebo nic. Jak má rodič říct, že nechce pro své dítě nic? Neberte nám naději. Máme naději, že dnes ještě neporodíme. Máme naději, že budeme s dítětem alespoň chvíli. Máme naději, že přežijeme jeho smrt s pozitivními emocemi. Řekněte nám, že tu budete, ať se stane cokoli.*

Pro mnoho rodičů je možnost, nebo dokonce povinnost rozhodovat o osudu svého dítěte narozeného v šedé zóně vnímána jako součást odpovědného rodičovství [39]. Chtějí být dobrými rodiči – milovat své dítě, poskytnout mu život, a zároveň ho chránit před bolestí a utrpením [39]. Rodiče by měli být součástí rozhodovacího procesu, avšak často toho nejsou schopni. Chybí jim potřebné informace, zkušenosti i čas, zároveň se nacházejí v extrémně stresující situaci plné strachu a nejistoty [34].

Norská dotazníková studie se snažila najít odpověď na to, jak se cítí rodiče se zkušeností s porodem na hranici viability [39]. Zde je opět jeden z postřehů:

Nejhorší otázka, jakou můžete od neonatologa dostat, když přijдете do porodnice a porodníci se snaží zklidnit běžící porod, je: Máme zachraňovat vaše dítě? Zachraňte nás před námi samotnými. Když rodič řekne, že chce dítěti dát šanci, myslí tím: Nechávám to na vás – ne, že musíte udělat vše.

Rodiče jsou ti, kteří se o dítě s případným postižením budou starat. Ale přivádějí dítě na svět a zároveň mají rozhodnout o jeho smrti? Budou žít s vědomím, že mu nedali šanci – nebo naopak dovolili, aby trpělo. Chtějí být součástí rozhodování, ale mají právo nevědět, jak se rozhodnout. Mají právo mít strach říct definitivní ano, nebo ne. Lékař by proto měl mít sílu situaci jasně popsat, podat rodičům srozumitelné informace a pokusit se najít společný konsenzus. Když rozhodnutí není jen na rodičích, ale je výsledkem společné dohody s lékaři, rodiče jej často lépe přijímají a snáze se s ním vyrovnávají [34].

JAK MŮŽEME POSTUPOVAT?

Při porodu dítěte v šedé zóně máme v podstatě tři možnosti, jak postupovat. Můžeme zahájit plnou intenzivní péči, nabídnout komfortní paliativní péči nebo provést tzv. terapeutický pokus. Pokud se nám nepodaří včas promluvit s rodiči a nejsme si jisti gestačním týdnem nebo jinými rizikovými faktory, je zahájení péče jedinou reverzibilní možností.

U porodu dítěte v šedé zóně by měl být přítomen pediatr nebo neonatolog. Může se totiž stát, že při porodu, kdy je plánována komfortní péče, se dítě narodí v neočekávaně dobré kondici, nebo naopak, což si vyžádá okamžité přehodnocení postupu specialistou a komunikaci s rodiči o nové situaci. Zahájení plné intenzivní péče nelze odkládat, pokud má být v nejlepším zájmu dítěte [44, 15]. Pokud následně dojde k rozvoji komplikací, je důležité situaci s rodiči znovu probrat a plnou péči případně ukončit.

Eticky není rozdíl mezi nezahájením péče a jejím ukončením, nicméně ukončení péče bývá emocionálně náročnější, a to nejen pro rodiče [34]. Personál je školen k tomu, aby zachraňoval a léčil, proto považuje ukončení péče za těžší než nezahájení [38, 42]. V roce 2019 byla publikována norská studie, která se zaměřuje na koncept tzv. *pozdrženého ukončení péče* [22]. Tento přístup dává rodičům i personálu možnost odložit rozhodnutí, pokud se nachází v akutní situaci, kdy není čas na diskuzi nebo pokud rodiče nejsou schopni se rozhodnout. Zahájení péče je v tomto okamžiku jedinou reverzibilní akcí [34]. Důležité je rodičům vysvětlit, že se jedná o *nerozhodnutí* nebo *odložené nezahájení* péče. Jsou to v neonatologii nové termíny, které mají i své kritiky [4]. Tento koncept má svůj ekvivalent v dospělé intenzivní medicíně, známý jako *time-limited trials* (TLT), kdy zahájení plné péče poskytuje čas na posouzení, jakou kvalitu života můžeme pacientovi nabídnout [34].

I když dítě na jednotce intenzivní péče přežije pouze krátce, rodiče tento čas vnímají jako vzácnou příležitost strávit ho se svým dítětem, rozloučit se a (co je velice důležité) cítit uznání svého rodičovství. Dánská studie prokázala, že i ten nejkratší život na JIP vede personál k tomu, že dítě narozené v šedé zóně považují za člověka a uznávají, že rodiče k němu mohou přilnout. Tento přístup však stejným personálem není automaticky aplikován na všechny periviabilní děti, ne všechny jsou považovány za zachraňování hodné [21].

PALIATIVNÍ PÉČE V ŠEDÉ ZÓNĚ

Paliativní medicína je dnes pediatrikou subspecializací, ale její základní principy by měl znát každý lékař, který pečuje o dítě na konci života. Osvojení si základních technik, metod a komunikačních dovedností v paliativě je nedílnou součástí neonatologie [25]. Konec života u dětí narozených v šedé zóně někdy přichází zároveň s jeho začátkem. Jako lékaři nemáme právo soudit hodnotu cizího života, ale máme právo rozhodovat o významu terapie [29]. Ukončení intenzivní péče, pokud je zjevně marná, je projevem rozumu i soucitu.

Zatímco cílem intenzivní péče je především udržet život, homeostázu a stabilizovat vitální funkce, v paliativní péči jde primárně o minimalizaci bolesti a stresu. Neonatální paliativní péče znamená teplo, zamezení invazivních intervencí, bolesti, stresu, hladu a žízně [15]. Znamená umožnění kontaktu s rodiči a poskytnutí soukromí a laskavého prostředí pro navázání vztahu a rozloučení. Dítě má právo zemřít v náručí rodičů; pokud to není možné, klidně v náručí personálu. Přechod na paliativní péči může být pro zdravotníky frustrující a často je považován za selhání. Naši roli však je toto překonat a být s rodiči, vysvětlit jim, že dítě může dýchat nebo gaspovat i několik desítek minut, a nabídnout jim možnost skin-to-skin kontaktu. Pokud je to jenom trochu možné, neměli bychom v této situaci ponechat bez podpory ani mladé lékaře. Následně je velice důležité podpořit personál, který komfortní nebo paliativní péči poskytuje, a to například formou debriefingu nebo individuálních či skupinových supervízií. Umožnit dětem umřít v klidu, bez bolesti, v kruhu milující rodiny není selháním, ale pokrokem moderní neonatální péče [44].

ZÁVĚR

S tématem hranice viability se pojí velká míra nejistoty. Mnozí odborníci poukazují na to, že není eticky správné rozhodovat o osudu těchto dětí individuálně na úrovni lékaře nebo centra. Lékaři volají po konsenzu na národní úrovni, po doporučených postupech a považují za eticky správné postupovat v podobných případech jednotně [15]. Novorozenců narozených v šedé zóně je v České republice pouze několik desítek ročně,

přesto si zaslouží naši pozornost. Je nesmírně důležité, aby lékaři, kteří slouží v jakémkoliv porodnici, měli o tomto tématu povědomí, chápali důležitost komunikace s rodiči a uvědomovali si, že gestační týden není zdaleka jediným faktorem, který ovlivňuje prognózy těchto novorozenců. Tyto děti přicházejí na svět v nesprávný čas, a ne všechny v perinatologickém centru. Je potřeba klást důraz na to, aby se jim i jejich rodinám poskytla péče, která jim náleží – s respektem k individuálním skutečnostem a všem nejistotám, které jsou s touto problematikou spjaty.

LITERATURA

1. ACOG. Obstetric care consensus No. 3 Summary: Periviable birth. *Obstet Gynecol* 2015; 126(5): 1123–1125. doi: 10.1097/AOG.0000000000001101.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus No. 6: Periviable birth. *Obstet Gynecol* 2017; 130(4): e187–e199. doi: 10.1097/AOG.0000000000002352.
3. Ecker JL, Kaimal A, Mercer BM, Blackwell SC, deRegnier RA, Farrell RM, Grobman WA, Resnik JL, Sciscione AC; American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine. No. 3: Periviable birth. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(5): 604–14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.035.
4. Anani U, Tucker Edmonds B, Andrews BL, Famuyide M, Feltman D. Default withdrawal: exacerbating mistrust for our most vulnerable families. *Am J Bioeth* 2022; 22(11): 46–48. doi: 10.1080/15265161.2022.2123980.
5. Char D. The advance of rescue technologies and the border of viability. *Am J Bioeth*. 2017; 17(8): 40–41. doi: 10.1080/15265161.2017.1340995.
6. Domellöf M, Jonsson B. The Swedish approach to management of extreme prematurity at the borderline of viability: A historical and ethical perspective. *Pediatrics* 2018; 142(Suppl 1): S533–S538. doi: 10.1542/peds.2018-0478C.
7. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, Marsál K, Serenius F, Wennergren M; EXPRESS Group. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009; 301(21): 2225–2233. doi: 10.1001/jama.2009.771.
8. Guillén Ú, Weiss EM, Munson D, Maton P, Jefferies A, Norman M, Naulaers G, Mendes J, Justo da Silva L, Zolan P, Hansen TW, Hallman M, Delivoria-Papadopoulos M, Hosono S, Albersheim SG, Williams C, Boyle E, Lui K, Darlow B, Kirpalani H. Guidelines for the management of extremely premature deliveries: A systematic review. *Pediatrics* 2015; 136(2): 343–350. doi: 10.1542/peds.2015-0542.
9. Hagen EM, Therkelsen ØB, Førde R, Aasland O, Janvier A, Hansen TW. Challenges in reconciling best interest and parental exercise of autonomy in pediatric life-or-death situations. *J Pediatr* 2012; 161(1): 146–151. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.01.017.
10. Humberg A, Härtel C, Rausch TK, Stichtenoth G, Jung P, Wieg C, Kribs A, von der Wense A, Weller U, Höhn T, Olbertz DM, Felderhoff-Müser U, Rossi R, Teig N, Heitmann F, Schmidtke S, Bohnhorst B, Vochem M, Segerer H, Möller J, Eichhorn JG, Wintgens J, Böttger R, Hubert M, Dördelmann M, Hillebrand G, Roll C, Jensen R, Zemlin M, Mögel M, Werner C, Schäfer S, Schaible T, Franz A, Heldmann M, Ehlers S, Kann O, Orlikowsky T, Gerleve H, Schneider K, Haase R, Böckenholt K, Linnemann K, Herting E, Göpel W. Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105(2): 190–195. doi: 10.1136/archdischild-2018-316770.
11. Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, Fujimura M, Matsuo M. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics* 2009; 123(2): 445–50. doi: 10.1542/peds.2008-0763. Erratum in: *Pediatrics* 2009; 123(6): 1611. PMID: 19171608.

12. **Janvier A, Leblanc I, Barrington KJ.** Nobody likes premies: The relative value of patients' lives. *J Perinatol* 2008 Dec; 28(12): 821–826. doi: 10.1038/jp.2008.103.
13. **Jonsen AR, Phibbs RH, Tooley WH, Garland MJ.** Critical issues in newborn intensive care: A conference report and policy proposal. *Pediatrics* 1975; 55(6): 756–768. PMID: 1169753.
14. **Koc E, Unal S.** Viability of extremely premature neonates: clinical approaches and outcomes. *J Perinat Med* 2024. doi: 10.1515/jpm-2024-0432.
15. **Kornhauser Cerar L, Lucovnik M.** Ethical dilemmas in neonatal care at the limit of viability. *Children (Basel)* 2023; 10(5): 784. doi: 10.3390/children10050784.
16. **Lantos JD.** Ethical Problems in Decision Making in the Neonatal ICU. *N Engl J Med* 2018; 379(19): 1851–1860. doi: 10.1056/NEJMra1801063.
17. **LoRe D, Groden CM, Schuh AR, Holmes C, Ostilla L, Vogel MM, Murray PD, Yamasato K, Tonismae T, Anani UE, Henner N, Famuyide M, Leuthner SR, Laventhal N, Andrews BL, Tucker Edmonds BM, Brennan KG, Feltman DM;** Investigating neonatal decisions for extremely early deliveries (indeed) study group. Variability of care practices for extremely early deliveries. *Pediatrics* 2024; 154(3): e2023065521. doi: 10.1542/peds.2023-065521.
18. **Mactier H, Bates SE, Johnston T, Lee-Davey C, Marlow N, Mulley K, Smith LK, To M, Wilkinson D;** BAPM Working Group. Perinatal management of extreme preterm birth before 27 weeks of gestation: A framework for practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020; 105(3): 232–239. doi: 10.1136/archdischild-2019-318402.
19. **Mercurio MR, Peterec SM, Weeks B.** Hypoplastic left heart syndrome, extreme prematurity, comfort care only, and the principle of justice. *Pediatrics* 2008; 122(1): 186–189. doi: 10.1542/peds.2008-0143.
20. **Morsing E, Lundgren P, Hård AL, Rakow A, Hellström-Westas L, Jacobson L, Johnson M, Nilsson S, Smith LEH, Sävman K, Hellström A.** Neurodevelopmental disorders and somatic diagnoses in a national cohort of children born before 24 weeks of gestation. *Acta Paediatr* 2022; 111(6): 1167–1175. doi: 10.1111/apa.16316.
21. **Navne LE, Svendsen MN, Gammeltoft TM.** The attachment imperative: Parental experiences of relation-making in a danish neonatal intensive care unit. *Med Anthropol Q* 2018; 32(1): 120–137. doi: 10.1111/maq.12412.
22. **Norman M.** Nya nationella riktlinjer för extremt för tidigt födda: Ett viktigt steg framåt för bättre vård [New Swedish guideline on periviable births]. *Lakartidningen* 2017; 114: EH7Z. Swedish. PMID: 28463391.
23. **Norman M, Padkaer Petersen J, Stensvold HJ, Thorkelsson T, Helenius K, Brix Andersson C, Ørum Cueto H, Domellöf M, Gissler M, Heino A, Håkansson S, Jonsson B, Klingenberg C, Lehtonen L, Metsäranta M, Rønnestad AE, Trautner S.** Preterm birth in the Nordic countries: Capacity, management and outcome in neonatal care. *Acta Paediatr* 2023; 112(7): 1422–1433. doi: 10.1111/apa.16753.
24. **Norman M, Jonsson B, Wallström L, Sindelar R.** Respiratory support of infants born at 22–24 weeks of gestational age. *Semin Fetal Neonatal Med* 2022; 27(2): 101328. doi: 10.1016/j.siny.2022.101328.
25. **Oehmke F, Lauer T, Baecker J, Mader S, Soydan N, Born T, Brumhard M, Dettmeyer R, Staszewski S, Heinemann T, Kilian U, Sarikaya Y, Kress H, Tinneberg HR, Bilgin Y, Zimmer KP, Ehrhardt H.** Ethical, legal, and religious aspects at the border of viability. *Front Pediatr* 2019; 7: 175. doi: 10.3389/fped.2019.00175.
26. **Oygür N, Önal EE, Zenciroğlu A.** National guidelines for delivery room management. *Türk Pediatri Ars* 2018; 53(Suppl 1): S3–S17. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01803.
27. **Pignotti MS, Moratti S.** The Italian Ministry of Health recommends resuscitation for all preterm infants irrespective of gestational age and parental consent. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95(2): F150–151. doi: 10.1136/adc.2009.164376.
28. **Prasath A, Kumar VHS.** Special issue: Advances in healthcare for neonates. *Children (Basel)*. 2023; 10(6): 1048. doi: 10.3390/children10061048.
29. **Rysavy MA, Mehler K, Oberthür A, Ågren J, Kusuda S, McNamara PJ, Giesinger RE, Kribs A, Normann E, Carlson SJ, Klein JM, Backes CH, Bell EF.** An immature science: Intensive care for infants born at ≤23 weeks of gestation. *J Pediatr* 2021; 233: 16–25.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.03.006.
30. **Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Fellman V, Hafström M, Hellgren K, Maršál K, Ohlin A, Olhager E, Stjernqvist K, Strömberg B, Ådén U, Källén K;** Extremely preterm infants in sweden study group. Neurodevelopmental outcomes among extremely preterm infants 6.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA Pediatr* 2016; 170(10): 954–963. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1210.
31. **Singh J, Fanaroff J, Andrews B, Caldarelli L, Lagatta J, Pleasha-Troyke S, Lantos J, Meadow W.** Resuscitation in the „gray zone“ of viability: Determining physician preferences and predicting infant outcomes. *Pediatrics* 2007; 120(3): 519–526. doi: 10.1542/peds.2006-2966.
32. **Staub K, Baardsnes J, Hébert N, Hébert M, Newell S, Pearce R.** Our child is not just a gestational age. A first-hand account of what parents want and need to know before premature birth. *Acta Paediatr* 2014 Oct; 103(10): 1035–1038. doi: 10.1111/apa.12716.
33. **Syltern J.** Scandinavian perspectives on life support at the border of viability. *Front Pediatr* 2024; 12: 1394077. doi: 10.3389/fped.2024.1394077.
34. **Syltern J, Ursin L, Solberg B, Støen R.** Postponed withholding: Balanced decision-making at the margins of viability. *Am J Bioeth* 2022; 22(11): 15–26. doi: 10.1080/15265161.2021.1925777.
35. **Šimják P, Smíšek J, Koucký M, Lamberská T, Plavka R, Hájek Z.** Proactive approach at the limits of viability improves the short-term outcome of neonates born after 23 weeks' gestation. *J Perinat Med* 2018; 46(1): 103–111. doi: 10.1515/jpm-2016-0264.
36. **South Australian Perinatal Practice Guideline Perinatal Care at the Threshold of Viability.** [online] [cit. 2025-02-27]. Dostupný na: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/8ddf798042ac004d9f11bfad100c470d/Perinatal+Care+at+the+Threshold+of+Viability_PPG_v2_0.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-8ddf798042ac004d9f11bfad100c470d-p4cjljK
37. **Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD;** National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity: Moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008; 358(16): 1672–1681. doi: 10.1056/NEJMoa073059.
38. **Ursin LØ.** Withholding versus withdrawing treatment: Why medical guidelines should omit „theoretical equivalence“. *Am J Bioeth* 2019; 19(6): W5–W9. doi: 10.1080/15265161.2019.1607920.
39. **Ursin L, Syltern J.** Protect us from ourselves: Balancing the parental instinct of saving. *Nurs Ethics* 2020 Aug; 27(5): 1282–1296. doi: 10.1177/0969733019871691.
40. **Verhagen AA, Janvier A, Leuthner SR, Andrews B, Lagatta J, Bos AF, Meadow W.** Categorizing neonatal deaths: A cross-cultural study in the United States, Canada, and The Netherlands. *J Pediatr* 2010; 156(1): 33–37. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.019.
41. **Walther F, Küster DB, Bieber A, Rüdiger M, Malzahn J, Schmitt J, Deckert S.** Impact of regionalisation and case-volume on neonatal and perinatal mortality: An umbrella review. *BMJ Open*. 2020; 10(9): e037135. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037135.
42. **Wilkinson D, Butcherine E, Savulescu J.** Withdrawal aversion and the equivalence test. *Am J Bioeth* 2019; 19(3): 21–28. doi: 10.1080/15265161.2019.1574465.
43. **Wilkinson D, Verhagen E, Johansson S.** thresholds for resuscitation of extremely preterm infants in the UK, Sweden, and Netherlands. *Pediatrics* 2018; 142(Suppl 1): S574–S584. doi: 10.1542/peds.2018-0478I.
44. **Wyatt J, Hain R.** Redirecting care: compassionate management of the sick or preterm neonate at the end of life. *Children (Basel)* 2022; 9(3): 344. doi: 10.3390/children9030344.
45. **Wyckoff MH, Salhab WA, Heyne RJ, Kendrick DE, Stoll BJ, Laptook AR;** National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Outcome of extremely low birth weight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation. *J Pediatr* 2012; 160(2): 239–244.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.07.041.

46. **Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, Bell EF, Rysavy MA, Duncan AF, Vohr BR, Das A, Goldberg RN, Higgins RD, Cotten CM;** Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med* 2017; 376(7): 617–628. doi: 10.1056/NEJMoa1605566.
47. **Zlatohlávková B.** Viabilita plodu a novorozence. *Actual Gyn* 2011; 3: 47–51.

Konflikt zájmů: žádný.

Došlo do redakce: 25. 3. 2025

Adresa pro korespondenci:
 MUDr. Andrea Staníková
 Neonatologické oddělení
 Fakultní nemocnice Brno
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 e-mail: stanikova.andrea@fnbrno.cz



Partner pro zdraví.

Leoni 4

Prémiový neonatální plicní ventilátor pro invazivní i neinvazivní ventilaci novorozenců od dechového objemu 0,1 ml.



www.saegeling-mt.cz



Objevte novinku Leoni 4 na našem stánku!
 XXXX. Neonatologické Dny
 3. – 5. listopadu 2025, Hradec Králové

Profylaxe novorozenecké konjunktivitidy

Čtvrtníčková P., Juren T.

Neonatologické oddělení, Fakultní nemocnice Brno, Brno

SOUHRN

Novorozenecká konjunktivitida (ophthalmia neonatorum) je akutní zánět spojivky objevující se v prvních 28 dnech života. Jedná se o nejčastější onemocnění očí u novorozenců. Onemocnění má většinou mírný průběh, ale závažná hyperakutní gonokoková konjunktivitida může vést až ke slepotě. Velký význam v prevenci tohoto onemocnění má prenatální screening a léčba sexuálně přenosných infekčních onemocnění u těhotných. Dalším preventivním opatřením je aplikace lokální profylaktické látky novorozencům po porodu. Článek shrnuje výhody a nevýhody paušální profylaxe novorozenecké konjunktivitidy. Na základě zhodnocení lokální epidemiologické situace a řady platných zahraničních doporučení se autoři přiklání k cílené profylaxi pouze u novorozenců s rizikovými faktory.

KLÍČOVÁ SLOVA

genitální mykoplazmata, malperfuze, plodová voda, předčasný porod, zánět

SUMMARY

Ophthalmia neonatorum prophylaxis

Neonatal conjunctivitis (ophthalmia neonatorum) is an acute conjunctival infection that occurs within the first 28 days of life. In most instances, it is a mild illness, but severe gonococcal infections can cause blindness. Antenatal screening and treatment, if indicated, can prevent gonococcal ophthalmia neonatorum. Another form of prevention is the neonatal eye prophylaxis. The article summarises the advantages and disadvantages of neonatal eye prophylaxis given to all newborns. It seems to be better to indicate the eye prophylaxis only in the presence of risk factors according to local epidemiological situation and foreign recommendations.

KEYWORDS

ophthalmia neonatorum, antenatal screening, neonatal ocular prophylaxis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis

Čes. Slov. Neonat. 2025; 31 (1) 50–55

ETIOLOGIE

Etiologie novorozenecké konjunktivitidy může být infekční a neinfekční. Nejčastější formou neinfekční konjunktivitidy je chemická konjunktivitida, která vzniká reaktivně po aplikaci profylaktické látky. Mezi infekční konjunktivitidy řadíme bakteriální a virové. Přenos nákazy může být přímý při průchodu porodními cestami, ale i rukama ošetřujícího personálu (např. při aplikaci profylaxe nebo při vyšetření oftalmoskopem), vzácně rovněž transplacentárně.

Zastoupení patogenů způsobujících novorozeneckou konjunktividu se liší mezi jednotlivými regiony. V rozvinutých zemích má incidence klesající charakter, a to především díky větší edukaci obyvatelstva o sexuálně přenosných chorobách a jejich lepší diagnostice a léčbě.

V minulosti byla v Evropě ophthalmia neonatorum způsobená Neisseria gonorrhoeae hlavní příčinou dětské slepoty. Na konci 19. století však Carl Siegmund Franz Credé v německém Lipsku představil profylaxi novorozenecké konjunktivitidy, která spočívala v apli-

kaci 2% roztoku dusičnanu stříbrného, a zasadil se tak o výrazné snížení incidence tohoto onemocnění. Dnes však již není Neisseria gonorrhoeae dominujícím patogenem, ve většině zemí převažuje Chlamydia trachomatis. Neléčená chlamydiová novorozenecká konjunktivitida může vést rovněž až k poškození rohovky a následné slepotě. Další patogeny způsobující novorozeneckou konjunktividu jsou Staphylococcus aureus, Staphylococcus spp., Streptococcus, Haemophilus influenzae a nesmíme opomenout také Herpes simplex virus 1, 2 a adenoviry (tab. 1).

INCIDENCE

Celosvětová incidence novorozenecké konjunktivitidy je 23 %, z toho více jak 90 % případů je zaznamenáno v rozvojových zemích [5, 15]. Ve vyspělých zemích s dostupnou a kvalitní zdravotní péčí je incidence novorozenecké konjunktivitidy menší jak 1 %, což platí i pro Českou republiku. Nejen tato informace nás vybízí k zamýšlení nad nutností historicky zavedené oční profylaxe u všech novorozenců. Jak již bylo zmíněno,

Tab. 1. Diferenciální diagnostika novorozenecké konjunktivitidy [9]

Etiologie	Nástup po narození	Klinické příznaky	Oční komplikace	Systémové komplikace
Chemická	prvních 24 hodin	mírný otok víček, serózní sekrece, trvá 2–4 dny	žádné	žádné
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5–14 dnů	otok víček, mukopurulentní sekrece	chronická infekce → postižení rohovky, folikulární reakce spojivky → pannus	pneumonie, otitidy, kolonizace faryngu
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2–5 dnů	bilaterální hyperakutní konjunktivitida, těžký otok víček, výrazná žluto-zelená hnisavá sekrece, chemóza	postižení rohovky → perforace během hodin → slepota	sepsis, meningitida, artritida
Další bakterie (<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , ...)	4–28 dnů	hnisavá sekrece, otok víček	<i>Pseudomonas spp.</i> → postižení rohovky	většinou žádné
Herpes simplex virus	1–14 dnů	puchýřky na víčkách, otok víček, sérosangvinózní sekrece, postižení rohovky	opakované infekce → jizvení rohovky, chorioretinitida, zánět n. opticus, katarakta	meningoencefalitida s mortalitou až 85 %
Obstrukce slzných cest	7–21 dnů	vodové slzy, hnisavý nebo žlutý výtok typicky v koutku oka, většinou jednostranná opakující se sekrece	recidivující bakteriální záněty	většinou žádné

nejobávanějším patogenem způsobujícím fulminantní konjunktivitidu, která může vést až ke slepotě, je *Neisseria gonorrhoeae*. Incidence novorozenecké gonokokové konjunktivitidy se přímo odvíjí od incidence gonokokové nákazy u žen v reprodukčním věku. Světová zdravotnická organizace odhaduje, že incidence gonokokové nákazy u žen v reprodukčním věku je ve vyspělých zemích menší jak 1 % [11, 12, 13].

Mezi rizikové faktory nákazy u žen v reprodukčním věku patří nechráněný pohlavní styk s různými partnery, původ z oblasti s vysokou incidencí sexuálně přenosných onemocnění, anamnéza předchozího sexuálně přenosného onemocnění, nižší socioekonomický status, užívání návykových látek a prostituce [10, 13]. Až 80 % gonokokových infekcí u žen je asymptomatických, proto je zajisté namíste zvážit vyšetření u gravidních s výše zmíněnými rizikovými faktory a v případě positivity jejich řádné přeléčení. Riziko rozvoje gonokokové novorozenecké konjunktivitidy u novorozence narozeného pozitivní matce při absenci léčby a profylaxe je 30–50 % [8]. V řadě rozvinutých zemí je již řadu let doporučována profylaxe novorozenecké konjunktivitidy pouze v přítomnosti rizikových faktorů. Ve Velké Británii se profylaxe novorozenecké konjunktivitidy neprovádí už asi 60 let, a přesto nebyl hlášen žádný případ slepoty způsobený fulminantní novorozeneckou gonokokovou konjunktivitidou. Mezi další státy, kde již není profylaxe novorozenecké konjunktivitidy standardem, patří Kanada, Austrálie, Švédsko, Dánsko, Norsko a Irsko [6]. Ve Spojených státech amerických AAP (American Academy of Pediatrics) stále doporučuje profylaxi novorozenecké konjunktivitidy u všech novorozenců,

a to zejména kvůli vyšší incidenci gonokokové infekce v populaci, zvláště pak u žen s nižším socioekonomickým statusem, které často nemají zdravotní pojištění a zdravotní péče včetně řádných prenatálních screeningů pro ně není dostupná [4]. Stejně tak i Světová zdravotnická organizace nadále doporučuje profylaxi novorozenecké konjunktivitidy u všech novorozenců, především pak v rozvojových zemích [11, 12].

PROFYLAKTICKÉ LÁTKY

Farmaka užívaná k prevenci novorozenecké konjunktivitidy se liší v jednotlivých zemích, a dokonce i mezi jednotlivými pracovišti v rámci jednoho státu. Světová zdravotnická organizace doporučuje jako lokální oční profylaxi novorozenecké konjunktivitidy 0,5% erytromycinovou oční mast, 1% tetracyklin hydrochloridovou oční mast, 2,5% roztok povidon-jodu, 1% dusičnan stříbrný nebo 1% chloramfenikolovou oční mast. Ideální profylaktické farmakum používané pro prevenci ophthalmia neonatorum by mělo splňovat následující kritéria: vysoká účinnost proti všem etiologickým agens, nemělo by indukovat bakteriální rezistenci, dále by nemělo způsobovat chemickou konjunktivitidu a zároveň by daná látka měla být cenově dostupná a vyráběná v jednorázovém balení. Žádné z dostupných farmak všechna tato kritéria nesplňuje, avšak 2,5% roztok jod-povidonu splňuje nejvíce kritérií. Jod-povidon má stejné výsledky v prevenci gonokokové novorozenecké konjunktivitidy jako dusičnan stříbrný i erytromycin,

a dokonce lepší výsledky v prevenci chlamydiové novorozenecké konjunktivitidy. Jod-povidon má i antivirové vlastnosti a je účinný i proti herpes simplex viru (HSV) a viru lidské imunodeficiencie (HIV). Jedná se o poměrně levné léčivo, nevzniká na něj bakteriální rezistence a incidence chemické konjunktivitidy po jeho aplikaci není vysoká. Přechodně je po jeho aplikaci hnědě zbarvené bělmo, což může být považováno za nežádoucí účinek, ale na druhou stranu tak dokážeme verifikovat správnou aplikaci [6]. Na našem pracovišti používáme dezinfekční oční kapky s obsahem chloridu sodného a výtažkem ze světlíku lékařského. Po konzultaci s oftalmologem jsme dospěli k závěru, že efekt námi používaných kapek je spíše fyzikální a spočívá v proplachu spojivkového vaku a odplavení potenciálních infekčních agens, což je nesporně pozitivní vlastnost, kterou splňují všechny profylaktické látky. Vlastnosti profylaktických látek jsou shrnuty v tabulce 2.

DISKUZE

Abychom měli lepší představu o epidemiologické situaci v našem regionu, oslovili jsme Krajskou hygienickou stanicí Jihomoravského kraje, která nám poskytla počty nahlášených gonokokových nálezů od roku 2018 do 2. 12. 2024. Jak je patrné z tabulek 3 a 4, incidence gonokokové nákazy je nejvyšší ve věkové skupině 20–29 let jak u žen, tak i u mužů. Nicméně počty případů jsou nízké a za sledované období jsou zachyceny pouze dva případy gonokokové infekce ve věkové kategorii 0–9 let. Podobná epidemiologická situace je také v zemích, které od profylaxe novorozenecké kon-

junktivitidy ustoupily již dříve [6, 16]. Vzhledem k příznivé epidemiologické situaci v našem regionu proto na našem pracovišti uvažujeme o zrušení profylaxe novorozenecké konjunktivitidy u všech novorozenců a zavedení pouze cílené profylaxe u novorozenců s rizikovými faktory.

Jak bylo zmíněno, prováděli jsme u nás doposud dezinfekci spojivkového vaku u všech novorozenců do jedné hodiny po porodu a využívali jsme oční kapky s dezinfekčním účinkem. Poměrně často se na našem oddělení setkáváme s chemickou konjunktivitidou vznikající do 24 hodin od aplikace dezinfekčních kapek, což byl pro nás další důvod pro zvážení zavedení profylaxe pouze u rizikových novorozenců.

Nejefektivnější prevencí novorozenecké konjunktivitidy je prenatální testování gravidních žen na sexuálně přenosné choroby, a to zejména těch s pozitivními rizikovými faktory, proto nelze opomenout spolupráci s gynekology, kteří hrají nezastupitelnou roli v prevenci novorozenecké morbidity. Předpokladem úspěšnosti profylaxe novorozenecké konjunktivitidy je důsledné testování rizikových gravidních žen registrujícími gynekology. Z výsledků prenatálního screeningu infekce *Neisseria gonorrhoeae* a *Chlamydia trachomatis* u těhotných vychází doporučený postup (znázorněný na obrázku 1) převzatý z italských a kanadských doporučení [5, 10]. V případě positivity stěru u těhotné by mělo následovat její řádné přeléčení v graviditě. Po řádném přeléčení gonokokové a chlamydiové infekce u těhotné a průkazné negativní kultivaci z kontrolního vulvovaginálního stěru není u novorozence potřebná aplikace profylaxe po porodu. Oční topickou profylaxi však podáme dítěti, jehož matka nebyla v graviditě řádně přelé-

Tab. 2. Charakteristiky používaných profylaktických látek pro prevenci novorozenecké konjunktivitidy [6]

	Chlamydia trachomatis	Neisseria gonorrhoeae	Další bakterie	Rezistence (incidence)	Chemická konjunktivitida	Nežádoucí účinky
Dusičnan stříbrný 1%	S	S	S	ne	ano (50–90 %)	léze na epitelu rohovky
Tetracyklin 1%	S	S	S	ano	ano (< 10 %)	žádné
Azitromycin 1,5%	S	S	S	ano	ano	eroze rohovky, xeroftalmia, keratitis punctata
Erytromycin 0,5%	S	S	S	ano	ano (< 10 %)	žádné
Jod-povidon 2,5%	S	S	S	ne	ano (5–10 %)	žádné
Tobramycin	R	S	S	ano	/	/
Gentamicin	R	S	S	ano	/	periokulární dermatitida
Chloramfenikol 1,5%	R	S	S	ano	/	aplastická anemie
Ciprofloxacín	S	S	S	ano	ano	rohovkové infiltráty, keratitida
Kyselina fusidová	S	S	S	ano	/	/

S – senzitivní, R – rezistentní, / – nebyla nalezena žádná data

Tab. 3. Počty hlášených gonokokových infekcí u žen v jednotlivých věkových skupinách v Jihomoravském kraji, data poskytnuta Krajskou hygienickou stanicí Jihomoravského kraje

ŽENY	počty hlášených případů v jednotlivých věkových skupinách							
rok	0–9 let	10–19 let	20–29 let	30–39 let	40–49 let	50–59 let	60–69 let	70–79 let
2018		3	19	6	5	2		
2019	1		17	14	1	1	3	
2020		6	24	11	6		1	
2021		4	21	12	2	2		
2022		4	11	5	3	1		
2023		7	23	17	6	3		
2024		3	23	16	9	2		

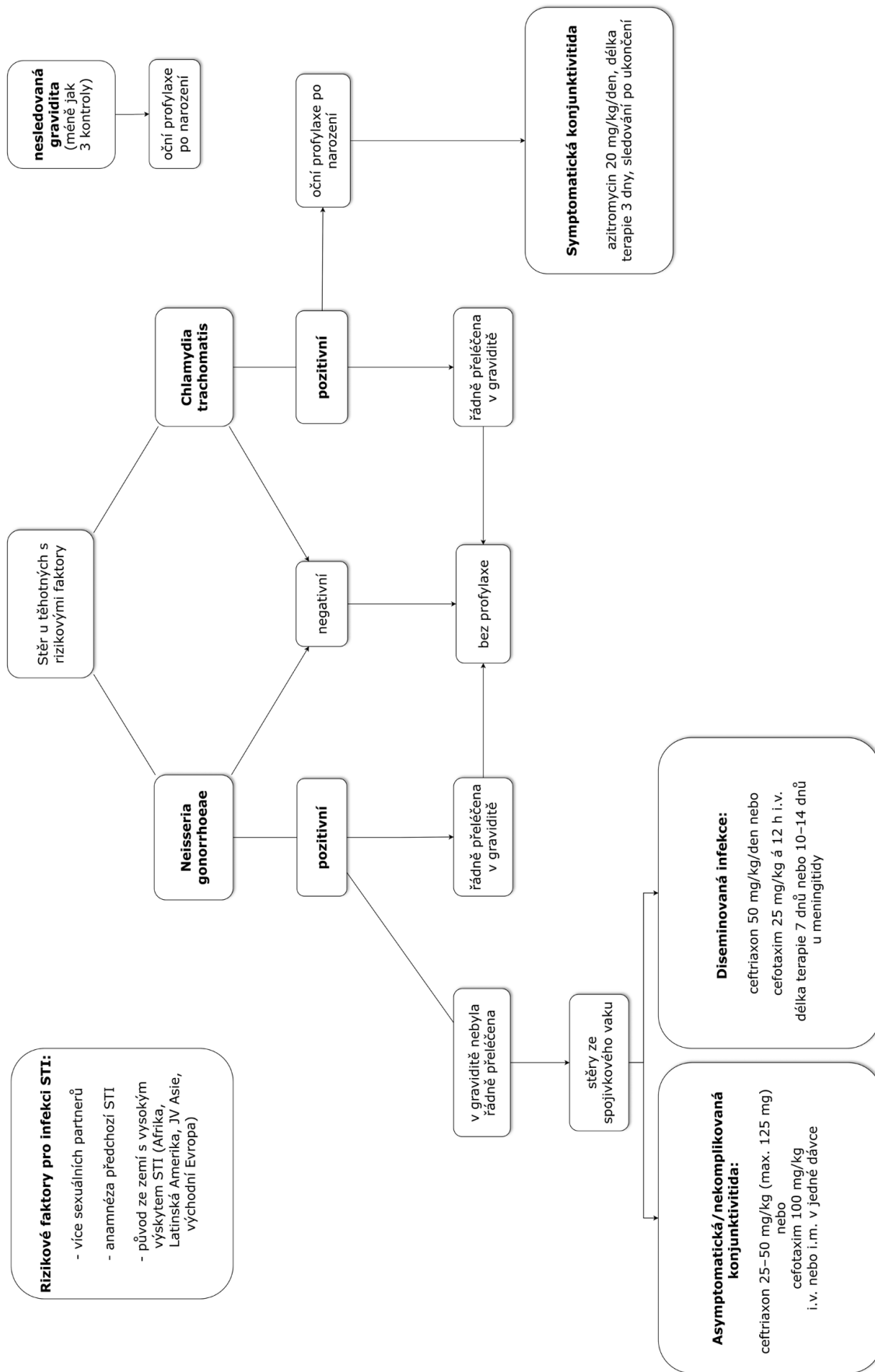
Tab. 4. Počty hlášených gonokokových infekcí u mužů v jednotlivých věkových skupinách v Jihomoravském kraji, data poskytnuta Krajskou hygienickou stanicí Jihomoravského kraje

MUŽI	počty hlášených případů v jednotlivých věkových skupinách							
rok	0–9 let	10–19 let	20–29 let	30–39 let	40–49 let	50–59 let	60–69 let	70–79 let
2018		17	67	52	21	6	2	
2019	1	11	66	39	20	7	3	
2020		7	66	46	28	11	2	1
2021		6	63	44	24	5	2	
2022		1	56	42	22	5	2	2
2023		11	61	61	32	4		
2024		5	88	70	43	21	3	

čena, nebo novorozenci z nesledované gravidity anebo pokud má jeho matka pozitivní anamnestické rizikové faktory, ale v těhotenství nebyla řádně vyšetřena. V případě positivity matky na gonokokovou infekci a její nedostatečné nebo žádné přeléčení je pak s ohledem na možný fulminantní průběh novorozenecké konjunktivitidy vhodné zajistit novorozence co nejdříve po porodu jednou dávkou intramuskulárně nebo intravenózně podaného ceftriaxonu (50 mg/kg, maximálně 125 mg). V případě, že je podání ceftriaxonu kontraindikováno, je vhodnou alternativou cefotaxim v jednorázové dávce 100 mg/kg. Podání ceftriaxonu je kontraindikováno u novorozenců, jimž je parenterálně aplikováno kalcium [14]. Před aplikací antibiotika je však vždy třeba odebrat stěr ze spojivkového vaku. Stěr se provádí klasickou odběrovou soupravou na mikrobiologické vyšetření s Amiesovou transportní půdou. Samotný odběr provádíme tak, že pacientovi odtáhneme dolní okraj víčka a navlhčeným vatovým tamponem ve fyziologickém roztoku setřeme spojivkový vak. Při odběru je třeba vyvarovat se kontaktu s okolní kůží. Před transportem skladujeme při pokojové teplotě, neboť *Neisseria gonorrhoeae* je velmi citlivá na teplotní podmínky. Při podezření na gonokokovou novorozeneckou konjunktivitidu je rovněž vhodné odeslat do mikrobiologické

laboratoře nátěr na sklíčko k rychlé mikroskopické diagnostice pomocí Gramova barvení. Důvodů pro volbu systémového podání antibiotika u novorozence exponovaného *Neisseria gonorrhoeae* je vícero, jednak riziko rozvoje závažné systémové infekce, a dále také stále se zvyšující rezistence *Neisseria gonorrhoeae* na používaná topická antibiotická profylaktika (např. erytromycin). Je třeba pamatovat na to, že při nákaze *Neisseria gonorrhoeae* jsou novorozenci ohroženi rozvojem sepse, meningitidy nebo artritidy. Účinnou lokálně aplikovanou profylaktickou látkou, na kterou nevzniká rezistence, je jod-povidon, jehož používání by bylo s velkou výhodou zejména v rozvojových zemích, ale i v zemích vyspělých u novorozenců matek s pozitivními rizikovými faktory nebo u dítěte narozeného z nesledované gravidity.

V případě porodu matky pozitivní na *Chlamydia trachomatis*, která nebyla v graviditě řádně přeléčena, je vhodné novorozenci po narození aplikovat lokální oční profylaxi, a pokud se i přesto u novorozence rozvine chlamydiová konjunktivitida, je lékem volby azitromycin v dávce 20 mg/kg/den po dobu 3 dnů. Je třeba zmínit důležitost následného zvýšeného sledování klinických potíží, neboť chronická chlamydiová konjunktivitida může vyústit v zajižení rohovky a dokonce až ve slepotu.



Řádně přeléčení v graviditě: azitromycin (1 g v jedné dávce) při pozitivitě Ch. trachomatis, kontrolní test za 4 týdny; ceftriaxon (500 mg v jedné dávce i.m.) při pozitivitě N. gonorrhoeae, kontrolní test za 3 týdny nebo ve 3. trimestru u rizika reinfekce

Obr. 1. Doporučení profylaxe novorozenecké konjunktivitidy, upraveno dle [5]

ZÁVĚR

V České republice nemáme žádné oficiální doporučení k profylaxi a terapii novorozenecké konjunktivitidy, proto můžeme vidět značné rozdíly v uchopení této problematiky mezi jednotlivými novorozeneckými odděleními. Konsenzus však není ani v doporučeních jiných států, neboť je třeba zohledňovat i lokální epidemiologickou situaci a dostupnost zdravotní péče včetně prenatálního screeningu. Světová zdravotnická organizace paušální profylaxi u novorozenců stále doporučuje, především však v rozvojových zemích, kde je incidence sexuálně přenosných onemocnění a potažmo i novorozenecké konjunktivitidy vysoká. V našem regionu jsou případy obávané gonokokové novorozenecké konjunktivitidy vzácné a incidence sexuálně přenosné gonokokové infekce nízká, proto je namíste zamyslet se nad nutností oční profylaxe u všech novorozenců a zvážit, zda není vhodnější aplikovat oční profylaxi pouze u novorozenců, jejichž matka má v anamnéze rizikové faktory jako například nechráněný pohlavní styk s různými partnery. Samozřejmostí je důslednost registrujících gynekologů v prenatálním testování rizikových těhotných na sexuálně přenosné nákazy a následná spolupráce mezi gynekology a neonatologem. V případě zrušení paušální profylaxe novorozenecké konjunktivitidy si rovněž musíme být jisti následnou dostupností pravidelných lékařských prohlídek u propuštěných novorozenců a také vhodně edukovat rodiče, jelikož první symptomy se vzhledem k inkubačním dobám mohou objevit až po propuštění dítěte z porodnice. Vzhledem k dobře fungujícímu systému preventivních lékařských prohlídek v České republice by nás proto ani tento aspekt neměl odrazovat od ustoupení od paušální profylaxe novorozenecké konjunktivitidy.

LITERATURA

- Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F.** Gomella's neonatology: Management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 8th edition. A Lange medical book. New York: McGraw-Hill 2020. ISBN 978-1-259-64481-8.
- Janota J, Straňák Z.** Neonatologie. 3. vydání. Medicína. Praha: EEZY 2023. ISBN 978-80-88506-07-2.
- Malik ANJ, Gilbert C.** Cochrane corner: Interventions for preventing ophthalmia neonatorum. *Eye* 2022, 36(2): 356–357. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01803-8>.
- Guirguis-Blake JM, Evans CV, Rushkin M.** Ocular prophylaxis for gonococcal ophthalmia neonatorum: A reaffirmation evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2019. (Evidence Synthesis, No. 173.) Chapter 1, Introduction. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537599/>.
- Tziella C, Auriti C, Aversa S, Merazzi D, Martinelli S, Araimo G, Massenzi L, Cavallaro G, Gagliardi L, Giuffrè M, et al.** Intersociety position statement on the prevention of ophthalmia neonatorum in Italy. *Microorganisms* 2024, 12, 15. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010015>.
- Kaštelan S, Anić Jurica S, Orešković S, Župić T, Herman M, Gverović Antunica A, Marković I, Bakija I.** A survey of current prophylactic treatment for ophthalmia neonatorum in Croatia and a review of international preventive practices. *Med Sci Monit* 2018; 24: CLR8042–CLR8047. <https://doi.org/10.12659/MSM.910705>.
- Ophthalmia neonatorum prophylaxis. (n.d.). PHSA Hub. Dostupné z: <https://www.psbchealthhub.ca/clinical-guidance/63>
- Kapoor VS, Evans JR, Vedula SS.** Interventions for preventing ophthalmia neonatorum. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9: CD001862. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
- Němec P.** Infekční konjunktivitidy. [online]. *Pediatric pro praxi* 2009; 9(2): 100–104. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2009/02/09.pdf>. [cit. 2025-01-19].
- Canadian Paediatric Society (n.d.). Preventing ophthalmia neonatorum. Dostupné z: <https://cps.ca/documents/position/ophthalmia-neonatorum>.
- WHO, UPF, UNICEF, Integrated Management of Pregnancy and Childbirth. Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: A guide for essential practice. 3rd edition. Geneva: WHO 2015.
- World Health Organization. WHO recommendations on newborn health: Guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee. Vol. WHO/MCA/17.07. Geneva: WHO 2017.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Neonatal ophthalmia. In *Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, Eds; American Academy of Pediatrics: Itasca, IL, USA 2021: 1023–1026. [Google Scholar].
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (n.d.). Ceftriaxone (rocephin): Incompatible with solutions containing calcium. GOV UK. Dostupné z: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ceftriaxone-rocephin-incompatible-with-solutions-containing-calcium>.
- Shrestha S, Manandhar SR, Malla OK.** Culture positive cases of ophthalmia neonatorum in a tertiary care centre of Nepal: A descriptive cross-sectional study. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2021; 59(236): 369–373. doi: 10.31729/jnma.5044. PMID: 34508543. PMCID: PMC8369596.
- Moore DL, MacDonald NE;** Canadian Paediatric Society. Infectious diseases and immunization committee: Preventing ophthalmia neonatorum. *Paediatr Child Health* 2015; 20(2): 93–96.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 25. 2. 2025

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavlína Čtvrtníčková
Neonatologické oddělení
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: ctvrtnickova.pavlina@fnbrno.cz

Použití dexmedetomidinu u novorozenců

Hálek J., Voláková J.

Novorozenecké oddělení a Dětská klinika Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc
Oddělení klinické farmacie, Lékárna Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

SOUHRN

Nevyhnutelnou součástí péče o kriticky nemocné novorozence jsou různé invazivní diagnostické a terapeutické výkony, které s sebou přináší diskomfort a bolestivé vjemy. Bolest přitom přináší nejen utrpení, ale má i významné negativní akutní i chronické zdravotní důsledky. Bohužel neexistuje ideální, bezpečný a univerzální prostředek umožňující sedaci a analgezii v tomto věkovém období. Přehledový článek uvádí možnosti využití dexmedetomidinu v novorozeneckém období.

KLÍČOVÁ SLOVA

dexmedetomidin, novorozenec, bolest, analgosedace

SUMMARY

The use of dexmedetomidine in the neonatal period

Various invasive diagnostic and therapeutic procedures are an inevitable part of the care of critically ill newborns, which entail discomfort and painful sensations. Pain not only brings suffering but also has significant negative acute and chronic health consequences. Unfortunately, there is no ideal, safe and universal means of providing sedation and analgesia in this age period. This review article outlines the potential uses of dexmedetomidine in the neonatal period.

KEYWORDS

dexmedetomidin, newborn, pain, analgosedation

Čes. Slov. Neonat. 2025; 31 (1) 56–60

ÚVOD

Péče o novorozence se závažnými onemocněními může být spjata s bolestí, která může být symptomem samotného onemocnění nebo jeho komplikací, ale také může doprovázet invazivní diagnostické nebo terapeutické procedury. Bolestivých procedur na jednotkách intenzivní a resuscitační péče pro novorozence je mnoho, jedna studie uvádí počet procedur 7,5–17 denně (!) [1, 2]. Kromě léčby bolesti je také v některých případech vhodná zklidňující – sedativní léčba (stabilizace novorozence, snížení energetických ztrát dítěte, synchronizace s umělou plicní ventilací atp.).

V současné době již není zpochybňován fakt, že novorozenec (i předčasně narozený) nejen bolest vnímá, ale je spolehlivě prokázáno, že bolest má významné nežádoucí zdravotní efekty, a to jak bezprostřední, tak chronické (včetně neurovývojových) [1, 3].

Management bolesti u novorozenců a v některých případech důsledná analgosedace se tak staly samozřejmou součástí péče o novorozence. Management bolesti u novorozenců se opírá o několik pilířů:

1. Zásadní je předcházet příčinám, které způsobují bolest nebo neklid novorozence [1].
2. Důležitou součástí managementu bolesti jsou nefarmakologické metody.
3. Bolest, léčba a její efekt má být hodnocen adekvátními metodami: škály, speciální monitory hodnotící autonomní reaktivitu, změny mozkového prokrvení nebo mozkové aktivity atd. [1].
4. Farmakologická léčba má být dostatečně razantní, s použitím minimálních dávek, které přináší dostatečný efekt.
5. Používaná farmaka mají být účinná a bezpečná.

Aktuálně se běžně pro léčbu bolesti a k sedaci v novorozeneckém období užívají léky z různých skupin. Co se týče silných analgetik, převažuje podávání opioidů, zejména morfinu, fentanylu nebo sufentanlu. Mezi hojně užívaná sedativa patří zejména benzodiazepiny, případně fenobarbital, chloralhydrát. Některá z uvedených léčiv nejsou v této indikaci a pro tuto věkovou skupinu schválena. Prokazatelně mají nežádoucí účinky, a to jak akutní (zejména pokles krevního tlaku či výskyt

bradykardií, útlum dechové aktivity, útlum peristaltiky), tak chronické. Opioidy zřejmě působí apoptózu některých neuronálních buněčných populací, jejich dlouhodobé podávání je asociováno s vyšším výskytem neurokognitivních deficitů, může na ně vznikat tolerance a závislost. Přesto se tyto léky v praxi běžně používají, a to i u předčasně narozených novorozenců, kteří jsou extrémně zranitelní vůči neurovývojovým nežádoucím účinkům [1–7]. Vlastnosti ideálního analgetika/sedativa pro novorozenecký věk jsou:

- bezpečnost, bez negativních efektů akutních i chronických,
- snadné podávání a příznivá farmakokinetika a farmakodynamika (krátký biologický poločas atd.),
- v ideálním případě i pozitivní vlastnosti, například neuroprotektce,
- příznivá (nízká) cena.

Žádné z běžně používaných léčiv však tyto ideální vlastnosti nemá. Jednou z látek, která se začíná prosazovat do běžné praxe a která se využívá v lidské medicíně v jiných kontextech, je Dexmedetomidin.

MECHANISMUS ÚČINKU

Dexmedetomidin je selektivní alfa-2-adrenergní agonista, který má sedativní, analgetický a sympatolytický účinek. Ve svém působení je podobný klonidinu, ale má vyšší selektivitu (alfa 2 : alfa 1 účinek až 1620 : 1 u dexmedetomidinu vs. 220 : 1 u klonidinu). Jeho hlavním efektem je snížení aktivity noradrenergických neuronů v mozковém kmeni, v locus coeruleus, kde také snižuje uvolnění substance P. Narozdíl od ostatních sedativ (propofol, benzodiazepiny, fenobarbital, chloralhydrát), které přímo zvyšují aktivitu GABA neuronů, působí dexmedetomidin jiným mechanismem. Sedace způsobená dexmedetomidinem tak mnohem více vyvolává stav podobný přirozenému spánku (specificky 2. stadium NREM spánku) a pacient je relativně lehce probuditelný do bdělého stavu. Jeho působení není spojeno s útlumem respirace nebo zpomalením střevní peristaltiky. Analgezií působí zřejmě i jeho efekt v oblasti míchy a na jiných supraspinálních úrovních. Jeho sympatolytická aktivita je významná. Jeho efekt na krevní tlak je komplikovaný, obecně působí snížení tlaku (sympatolytický efekt), ale minimálně přechodně může způsobit i jeho zvýšení – vazokonstrikci. Způsobuje také mírné snížení srdeční frekvence (zřejmě jde opět o sympatolytický efekt) [1, 2, 8].

FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI

Dexmedetomidin je extenzivně metabolizován játry, zejména pomocí glukuronidace (glukuronidy jsou nejvýznamněji zastoupenými metabolity) a hydroxy-la-

ce (prostřednictvím cytochromů P450 – zejména CYP 2A6). Metabolity mají zanedbatelnou farmakologickou aktivitu. Většina metabolitů je vylučována ledvinami, malá část stolicí.

Bylo publikováno jen málo farmakokinetických studií, ale zdá se, že u novorozenců (zvláště předčasně narozených) má dexmedetomidin delší biologický poločas, který může být dále prodloužen při terapeutické hypotermii.

Chrysostomou et al. studovali farmakokinetický profil dexmedetomidinu u donošených a předčasně narozených novorozenců s výslednými eliminačními poločasy 3,2 hodiny pro donošené, respektive 7,6 hodin pro nedonošené. Distribuční objem byl stanoven 3,9 l/kg pro donošené a 2,7 l/kg pro nedonošené, clearance 0,9 l/h/kg pro donošené a 0,3 l/h/kg pro nedonošené novorozence (uvedeny hodnoty mediánu) [9].

McAdams et al. prováděli farmakokinetickou studii s dexmedetomidinem u sedmi novorozenců (gestační věk ≥ 36 týdnů) s HIE podstupujících terapeutickou hypotermii a v populačním modelu stanovili srovnatelnou nebo nižší clearance (0,7 l/h/kg), větší distribuční objem (7,5 l/kg) a delší eliminační poločas (7,3 h) ve srovnání s normotermickými novorozenci bez HIE obdobného gestačního věku 7,3 hodiny [10].

Dexmedetomidin vykazuje vysokou vazbu (94 %) na plazmatické bílkoviny (zejména albumin).

Biologická dostupnost po intranazálním podání byla stanovena u zdravých dospělých dobrovolníků a dosahovala 82 % [11].

NEUROPROTEKTIVNÍ VLASTNOSTI DEXMEDETOMIDINU

V animálních modelech se ukazuje, že dexmedetomidin může mít určité neuroprotektivní vlastnosti. Mechanismy jsou nejasné. Při hypoxii stimulace alfa-2-adrenergických receptorů zvyšuje expresi enzymů zodpovědných za přežití neuronů a aktivuje synaptickou plasticitu, suprimuje zánětlivou aktivitu cytokinů – animální modely takto předpokládají, že může dexmedetomidin chránit před neuronální ztrátou a zlepšovat funkční deficit indukovaný hypoxicko-ischemickým inzultem. Ve studiích dexmedetomidin také prokazatelně suprimoval hypoxií indukovanou aktivaci NADPH-oxidázy 2, i tím by mohl omezit apoptózu neuronů a chránit před rozvojem neurologického deficitu. V jiných animálních studiích užití dexmedetomidinu snížilo neuronální ztráty v mozkové kůře a bílé hmotě v modelech hypoxicko-ischemické encefalopatie [2, 4, 12].

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Téměř všechny publikované studie uvádí výskyt snížení srdeční frekvence a pokles krevního tlaku. Výskyt

relativní bradykardie je běžný, pokles srdeční frekvence mírný většinou o 10 tepů/min, většinou nebyla nutná žádná intervence. Hypotenze – pokles krevního tlaku o 5–10 %, klinický význam většinou malý, opět většinou nebyla nutná intervence. Nejde o překvapivý nález vzhledem k sympatolytické aktivitě dexmedetomidinu, omezení efektu stresových situací na oběh novorozence [4, 13, 14].

Dexmedetomidin může v některých případech způsobit i bifázické ovlivnění krevního tlaku s prvotní kratší hypertenzní fází (zprostředkovanou α_{2B} subtypem receptorů) následovanou hypotenzní fází (α_{2A} subtyp receptorů). Riziko přechodné hypertenze je závislé na dávce a dosažených plazmatických koncentracích. Při vyšších koncentracích (např. při loading dose před kontinuální infuzí) mohou převládnout periferní vazokonstrikční účinky nad centrálními sympatolytickými a pravděpodobnost výskytu přechodné hypertenze může být vyšší [15].

Rychlé či náhlé vysazení dexmedetomidinu po prodlouženém kontinuálním podávání (> 72 h) může být spojeno s výskytem rebound hyperaktivity sympatiky projevující se hypertenzí, tachykardií a agitovaností [16–18]. Toto riziko může být preventováno postupným snižováním dávek, někdy je využíván klonidin (delší biologický poločas, enterální forma léčiva) [19–21].

Výskytu nežádoucích účinků lze předcházet užitím správného dávkování a respektováním specifík metabolismu předčasně narozených novorozenců (tab. 1).

UŽITÍ DEXMEDETOMIDINU V PRAXI

Dexmedetomidin byl v roce 1999 schválen FDA k použití k sedaci u dospělých pacientů (kontinuální intravenózní podání, v roce 2003 i pro procedurální sedaci). V dětském věku a neonatologii se záhy začal používat v off-label režimu. Dle publikovaných dat jeho užití v novorozeneckém období roste a spolu s tím klesá užívání fentanyl: např. ve Spojených státech bylo užití na sledovaných NICU uváděno v roce 2010 v 0,003 %, v roce 2020 již v 0,185 % [8].

Roste počet publikovaných studií, které se zabývají využitím dexmedetomidinu v neonatologii u kriticky nemocných novorozenců při analgosedaci na umělé plicní ventilaci i bez této terapie, u novorozenců narozených v termínu i u předčasně narozených novorozenců (i extrémně nezralých) [8, 9, 22, 23]. Možné neuroprotektivní vlastnosti jej předurčují k využití v analgosedaci dětí podstupujících terapeutickou hypotermii po těžké perinatální asfyxii [4, 24]. Využívá se v pooperační péči. Zvláštní místo může mít v oblasti procedurální sedace, zvláště v případech, kdy je možné proceduru plánovat, například při MRI vyšetření nebo při očním vyšetření nebo ošetření v rámci diagnostiky a terapie retinopatie nezralých [6, 25, 26].

Klinické studie, které hodnotí užití dexmedetomidinu v praxi, přináší pozitivní výsledky. Ve srovnání s opioidy obvykle prokazují snížení doby umělé plicní ventilace a kratší dobu do dosažení plné enterální výživy, při použití v kombinacích s opioidy potom snížení jejich spotřeby nebo nižší potřebu použití doplňkových jednorázových dávek analgetik/sedativ [2, 27].

Přehled možného využití dexmedetomidinu v neonatologii

- sedace a léčba bolesti na JIPN, u předčasně narozených novorozenců i novorozenců narozených v termínu, u ventilovaných i neventilovaných pacientů, intravenózní kontinuální podávání, samostatně nebo v kombinacích s opioidy;
- užití u pacientů podstupujících terapeutickou hypotermii pro hypoxicko-ischemickou encefalopatii, výhodou je zde zejména nižší ovlivnění EEG záznamu ve srovnání s jinými sedativními látkami (benzodiazepiny) a relativně příznivé ovlivnění stresové reakce organismu na chlad;
- pooperační analgosedace;
- procedurální sedace (zejména u plánovaných výkonů, např. MRI, oční vyšetření nebo ošetření očí u ROP apod.);
- abstinencní syndrom (z odnětí opioidů, benzodiazepinů, barbiturátů aj. návykových látek), formy iatrogení i získané vlivem závislosti matky v těhotenství [28].

Tab. 1. Dávkování dexmedetomidinu u novorozenců (upraveno dle ANMF Formulary, dostupné z <https://www.anmfonline.org/>)

Gestační věk, věk	Úvodní dávka	Kontinuální podávání	Titrace, interval	Maximální dávka
< 37 ⁺⁰	0,2 µg/kg	0,2 µg/kg/h	30–60 min	1 µg/kg
≥ 37 ⁺⁰ ≤ 14 dní života	0,35 µg/kg	0,3 µg/kg/h	30–60 min	1,2 µg/kg
≥ 37 ⁺⁰ > 14 dní života	0,5 µg/kg	0,5–0,75 µg/kg/h	30–60 min	1,5 µg/kg

Tab. 2. Vysazování dexmedetomidinu (upraveno dle ANMF Formulary, dostupné z <https://www.anmfonline.org/>)

Doba podávání dexmedetomidinu	Vysazování dexmedetomidinu
podávání méně než 24 h	možné přímé, náhlé vysazení
24–72 h	snížit dávku na polovinu, poté (pokud je dítě stabilní déle než 2 hodiny) snižujte o 0,1 µg/kg/h á 6 h
déle než 72 h	Snižujte dávku o 0,1 µg/kg/h á 12 h až do vysazení
vysazování – tranzice přes podávání klonidinu (i.v. nebo p.o.)	1. den – klonidin 2 µg/kg á 6 h s redukcí dexmedetomidinu o 50 % 30 min po 2. dávce klonidinu, vysadte dexmedetomidin po 3. dávce klonidinu 2. den – klonidin 2 µg/kg á 8 h 3. den – klonidin 2 µg/kg á 12 h 4. den – klonidin 2 µg/kg, podat dávku a vysadit

Dávkování

Kontinuální podávání – analgosedace na JIP:

- úvod – 0,2–0,5 µg/kg (podání během 10–20 min, nepodávat jako rychlý bolus),
- udržovací dávka 0,05–1,5 (2,5) µg/kg/h (hodnocení efektu a eventuální změny rychlosti, interval 30 až 60 min, navyšování o 0,1–0,2 µg/kg/h) [29],
- Pokud je dexmedetomidin podáván delší dobu, je nutné zvážit jeho postupné vysazování nebo využít přechod na klonidin (tab. 2) [1, 7].

Procedurální sedace:

- Intranazální podávání: 1–2 (0,5–4 µg/kg), ředění 10–20 µg/ml, maximální objem do každé nosní dírky 0,3 ml [25, 29].

V ČR jsou v současné době dostupné HVLP ve formě koncentrátu (100 mg/ml) pro intravenózní podání. Souhrn informací o přípravku uvádí nutnost naředění koncentrátu před podáním na 4 nebo 8 µg/ml. Pro potřeby podání novorozencům (nízké dávky, restrikce tekutin) je v praxi nutné a dokumentované podání roztoků odlišných výsledných koncentrací – pro intravenózní podání jsou užívány koncentrace 0,5–8 µg/ml (0,5–2 µg/kg/ml) ve fyziologickém roztoku či 5% glukóze, případně pro intranazální podání roztoky o koncentraci až 20 µg/ml ve fyziologickém roztoku s fyz-chemickou stabilitou 24 h při pokojové teplotě [30, 31].

ZÁVĚR

Dexmedetomidin je pravděpodobně bezpečnou a účinnou alternativou v léčbě bolesti a sedaci u novorozeneckém období. Je možné jej použít u pacientů vyžadujících umělou plicní ventilaci, v pooperačním období nebo u krátkých invazivních procedur.

Jeho možné neuroprotektivní vlastnosti jej předurčují k použití u pacientů s hrozícím poškozením nervových struktur, například u hypoxicko-ischemické encefalopatie – lze jej použít jako analgosedativum při terapeutické hypotermii, jen málo ovlivňuje EEG záznam.

Jeví se jako perspektivní pro použití na JIPN pro sedaci a léčby bolesti u předčasně narozených novorozenců i novorozenců narozených v termínu, ventilovaných i neventilovaných. Je možné jej podávat intravenózně – kontinuálně, samostatně nebo v kombinaci s opioidy (v kombinaci snižuje potřebnou dávku opioidů).

Jeho výhodou je poměrně příznivé spektrum nežádoucích účinků, popisované efekty jako zpomalení srdeční frekvence a mírné snížení tlaku nebývají klinicky relevantní a nevyžadují obvykle intervenci a jde obvykle o přímý sympatolytický efekt – blokující efekt stresorů.

Doposud však neexistují průkazné studie popisující jeho dlouhodobý efekt na psychomotorický vývoj dítěte. Chybí také farmakokinetické studie nutné k optimalizaci dávkovacích schémat. Intranazální podání dexmedetomidinu může být alternativním prostředkem při krátkých bolestivých procedurách.

LITERATURA

1. Mantecón-Fernández L, Lareu-Vidal S, González-López C, Solís-Sánchez G, Suárez-Rodríguez M. Dexmedetomidine: An alternative to pain treatment in neonatology. *Children (Basel)* 2023; 10(3).
2. Ojha S, Abramson J, Dorling J. Sedation and analgesia from prolonged pain and stress during mechanical ventilation in preterm infants: Is dexmedetomidine an alternative to current practice? *BMJ Paediatr Open* 2022; 6(1).
3. Portelli K, Kandragu H, Ryu M, Shah PS. Efficacy and safety of dexmedetomidine for analgesia and sedation in neonates: A systematic review. *J Perinatol* 2024; 44(2): 164–172.
4. Acun C, Ali M, Liu W, Karnati S, Fink K, Aly H. Effectiveness and safety of dexmedetomidine in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2024; 29(3): 232–240.
5. Dallefeld SH, Smith PB, Crenshaw EG, Daniel KR, Gilleskie ML, Smith DS, et al. Comparative safety profile of chloral hydrate versus other sedatives for procedural sedation in hospitalized infants. *J Neonatal Perinatal Med* 2020; 13(2): 159–165.
6. Leister N, Yüçetepe S, Ulrichs C, Pietsch S, Schink U, Kilian J, et al. Dexmedetomidine as a sole sedative for procedural sedation in preterm and neonate infants: A retrospective analysis. *Paediatr Anaesth* 2022; 32(8): 907–915.
7. McDonald D, Palsgraf H, Shah P. Dexmedetomidine: An emerging option for sedation in neonatal patients. *J Perinatol* 2022; 42(7): 845–855.

8. **Curtis S, Kilpatrick R, Billimoria ZC, Zimmerman K, Tolia V, Clark R, et al.** Use of dexmedetomidine and opioids in hospitalized preterm infants. *JAMA Netw Open* 2023; 6(11): e2341033.
9. **Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, da Rocha MG, et al.** A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr* 2014; 164(2): 276–282.e1–3.
10. **McAdams RM, Pak D, Lalovic B, Phillips B, Shen DD.** Dexmedetomidine pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Anesthesiol Res Pract* 2020; 2020: 2582965.
11. **Yoo H, Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, et al.** Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(10): 1197–1207.
12. **Chen X, Chen D, Chen P, Chen A, Deng J, Wei J, et al.** Dexmedetomidine attenuates apoptosis and neurological deficits by modulating neuronal NADPH oxidase 2: Derived oxidative stress in neonates following hypoxic brain injury. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(11).
13. **McPherson C, Liviskie CJ, Zeller B, Vesoulis ZA.** The impact of dexmedetomidine initiation on cardiovascular status and oxygenation in critically ill neonates. *Pediatr Cardiol* 2022; 43(6): 1319–1326.
14. **Tervonen M, Cajanus J, Kallio M, Huhtamäki H, Pokka T, Peltoniemi O.** Adverse cardiovascular events are common during dexmedetomidine administration in neonates and infants during intensive care. *Acta Paediatr* 2023; 112(11): 2338–2345.
15. **Philipp M, Brede M, Hein L.** Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: One receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(2): R287–R295.
16. **Dersch-Mills DA, Banasch HL, Yusuf K, Howlett A.** Dexmedetomidine use in a tertiary care NICU: A descriptive study. *Ann Pharmacother* 2019; 53(5): 464–470.
17. **Kim CS, McLaughlin KC, Romero N, Crowley KE.** Evaluation of dexmedetomidine withdrawal and management after prolonged infusion. *Clin Ther* 2024; 46(12): 1034–1040.
18. **Burbano NH, Otero AV, Berry DE, Orr RA, Munoz RA.** Discontinuation of prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill children with heart disease. *Intensive Care Med* 2012; 38(2): 300–307.
19. **Glaess SS, Attridge RL, Christina Gutierrez G.** Clonidine as a strategy for discontinuing dexmedetomidine sedation in critically ill patients: A narrative review. *Am J Health Syst Pharm* 2020; 77(7): 515–522.
20. **Liu J, Miller J, Ferguson M, Bagwell S, Bourque J.** The impact of a clonidine transition protocol on dexmedetomidine withdrawal in critically ill pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2020; 25(4): 278–287.
21. **Stroeder J, Dersch-Mills D.** Identification of a conversion factor for dexmedetomidine to clonidine transitions. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2024; 29(4): 375–378.
22. **Guillen-Hernandez J, Kyllonen KC, Tumin D, Rodriguez RJ.** The use of dexmedetomidine in preterm infants: A single academic center experience. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2023; 28(7): 628–634.
23. **Lim JY, Ker CJ, Lai NM, Romantsik O, Fiander M, Tan K.** Dexmedetomidine for analgesia and sedation in newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 5(5): CD012361.
24. **Elliott M, Fairchild K, Zanelli S, McPherson C, Vesoulis Z.** Dexmedetomidine during therapeutic hypothermia: A multicenter quality initiative. *Hosp Pediatr* 2024; 14(1): 30–36.
25. **Bua J, Massaro M, Cossovel F, Monasta L, Brovedani P, Cozzi G, et al.** Intranasal dexmedetomidine, as midazolam-sparing drug, for MRI in preterm neonates. *Paediatr Anaesth* 2018; 28(8): 747–748.
26. **Inserra E, Colella U, Caredda E, Diplomatico M, Puzone S, Moschella S, et al.** Safety and effectiveness of intranasal dexmedetomidine together with midazolam for sedation in neonatal MRI. *Paediatr Anaesth* 2022; 32(1): 79–81.
27. **Nakauchi C, Miyata M, Kamino S, Funato Y, Manabe M, Kojima A, et al.** Dexmedetomidine versus fentanyl for sedation in extremely preterm infants. *Pediatr Int* 2023; 65(1): e15581.
28. **Ávila-Alzate JA, Gómez-Salgado J, Romero-Martín M, Martínez-Isasi S, Navarro-Abal Y, Fernández-García D.** Assessment and treatment of the withdrawal syndrome in paediatric intensive care units: Systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(5): e18502.
29. ANMF. Australasian Neonatal Medicines Formulary Consensus Group. Dexmedetomidine. [online]. 2024 [cit. 9. 12. 2024]. Dostupné z: <https://www.slhd.nsw.gov.au/>.
30. **Wolfe A, Zhang J, Lapenskie J, Downar J, Kanji S.** Stability of dexmedetomidine in polyvinyl chloride bags containing 0.9% sodium chloride intended for subcutaneous infusions. *Int J Pharm Compd* 2021; 25(4): 330–335.
31. **Preslaski CR, Mueller SW, Wempe MF, MacLaren R.** Stability of dexmedetomidine in polyvinyl chloride bags containing 0.9% sodium chloride injection. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70(15): 1336–1341.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 11. 1. 2025

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Hálek, Ph. D.
Novorozenecké oddělení FN Olomouc
Zdravotníků 248/7
779 00 Olomouc 9
e-mail: jan.halek@fnol.cz

EarWell®

MALÁ ZMĚNA, VELKÝ ROZDÍL INOVATIVNÍ, NEINVAZIVNÍ METODA KOREKCE DEFORMACÍ UŠNÍCH BOLTCŮ

AŽ 15 % NOVOROZENCŮ PŘICHÁZÍ NA SVĚT S VROZENOU DEFORMITOU ZEVNÍHO UCHA

Každý rodič chce pro své dítě to nejlepší – zdraví, štěstí a přijetí. Přesto se až 15 % novorozenců narodí s deformitou zevního ucha, včetně odstátých boltců. Co se na první pohled jeví jako drobnost, může mít v budoucnu zásadní vliv na sebevědomí dítěte i jeho sociální začlenění.

„EarWell je unikátní, neinvazivní a naprosto bezpečný systém tvarování ušních boltců novorozenců bez chirurgického zákroku.“

Klinické studie ukazují, že vrozené deformity, které se samovolně nevyřeší do jednoho týdne od narození, se budou s postupem času zhoršovat. A to znamená často jediné – chirurgický zákrok v pozdějším věku. Existuje ale elegantní řešení, díky kterému lze operaci předejít: **EarWell**.

Tento **neinvazivní systém tvarování ušních boltců** využívá zvýšené tvárnosti chrupavky dané vyšší hladinou estrogenu v prvních týdnech po narození. Pokud je aplikace zahájena do šesti týdnů od narození (ideálně do tří týdnů), dokáže EarWell až s **98% úspěšností** upravit tvar ucha bez bolesti, stresu a bez nut-

nosti pozdější operace. Samotná terapie trvá zpravidla **4 až 6 týdnů** a dítě ji snáší zcela bez obtíží.

„EarWell je nejrozšířenějším, nejprozkoumanějším a nejspěšnějším systémem tvarování ušních boltců na světě.“

EARWELL MÁ ZA SEBOU VÍCE NEŽ 600 000 ÚSPĚŠNĚ LÉČENÝCH PŘÍPADŮ A JEHO ÚČINNOST PROKAZUJÍ DESÍTKY ODBORNÝCH PUBLIKACÍ

Včasná informovanost rodičů a doporučení od pediatra může hrát rozhodující roli. Pomozte rodičům udělat správný krok. Informujte je o možnosti, která může jejich dítěti ušetřit roky nejistoty – a darovat mu zdravé sebevědomí hned na začátku života.

Odborní garanti EarWell Česká republika:

MUDr. Petros Christodoulou, emeritní primář Kliniky plastické chirurgie Fakultní Nemocnice na Bulovce.

MUDr. Martin Čihař, primář Neonatologického oddělení Fakultní Nemocnice na Bulovce.



Více
informací



Odborné
publikace



Family Centered Care ✓ Rooming in ✓

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



voda o správné teplotě
zajišťuje optimální ohřev

37°C

KANMED[®]