

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Czech and Slovak
Pediatrics

ČASOPIS ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ



Antonín Procházka: Štěstí, 1932



INDEXACE

EMBASE/Excerpta Medica,
Chemical Abstracts
EBSCO – Academic Search
Complete
Bibliographia medica
Čechoslovaca, SCOPUS
Seznam recenzovaných
neimpaktovaných periodik
Rada pro výzkum,
vývoj a inovace

2

2022
ročník 77



ISSN 0069-2328

SYNEO™ PORTFOLIO

Objevte, že můžete udělat víc
zaměřením se na střevní mikrobiotu¹⁻³



PRVNÍ A JEDINÉ KOMPLETNÍ PORTFOLIO PRODUKTŮ SE SYNBIOTIKY V ČR



Pro podporu imunitního
systému **DĚTÍ S DYSBIÓZOU
STŘEVNÍ MIKROBIOTY^{1,4,5}**

Faktory přispívající k rozvoji disbiózy:

- porod císařským řezem^{6,7}
- užívání antibiotik^{8,9}



Extenzivně hydrolyzovaná formule
**PRO DĚTI S MÍRNOU
A STŘEDNĚ TĚŽKOU ABKM^{2,10,11}**



Formule s aminokyselinami
**PRO DĚTI S TĚŽKÝMI PROJEVY
ABKM^{3,12,13} A MNOHAČETNÝMI
POTRAVINOVÝMI ALERGIEMI**

¹ABKM = alergie na bílkovinu kravského mléka. **REFERENCE:** 1. Chua M, et al. JPN, 2017;65(1):102-106. 2. Van der Aa LB, et al. Clin Exp Allergy. 2010;40:795-804. 3. Candy, DCA et al. Pediatr Res. 2018;83(3):677-686. 4. Tang M, et al. Abstract at EAACI;17-21 June 2017; Helsinki, Finland. 5. Wopereis H, et al. JACI. 2018;141(4):1332. 6. Neu J, et al. Clin Perinatol. 2011;38(2):321-331. 7. Papathoma E, et al. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27(4):419-424. 8. Ahmadizar F, et al. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(5):430-437. 9. Kozyrskyj AL, et al. CHEST. 2007;131(6):1753-1759. 10. Giampietro PG, et al. Pediatr Allergy Immunol. 2001;12:83-86. 11. Van der Aa LB, et al. Allergy. 2011;66:170-177. 12. Fox AT, et al. Clin Transl Allergy. 2019;9:5. 13. DeBoissieu D, Dupont C. J Pediatr. 2002;141(2):271-273. **DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ:** Kojení je nejpřírodnějším způsobem výživy kojenčů. Nutrilon 1 HA PROSYNEO™ je určen pro řízenou dietní výživu, která vyžaduje částečně naštěpenou bílkovinu, probiotika a prebiotika. Nutrilon 1 Allergy Care SYNEO™ je určen pro řízenou dietní výživu při alergii na bílkovinu kravského mléka. Neocate SYNEO je určen pro řízenou dietní výživu při alergii na bílkovinu kravského mléka, mnohačetných potravinových alergiích a jiných indikacích vyžadujících výživu na bázi aminokyselin. Potraviny pro zvláštní výživu – potraviny pro zvláštní lékařské účely. Tyto potraviny musí být používány pod dohledem lékaře. Způsob použití a další informace na www.nutrilib.cz, www.neocate.cz a na infolince 800 110 000. **MATERIÁL PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST - NEŠÍŘIT NA LAICKOU VĚŘEJNOST.** 01/2022. BF312612.

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

ČASOPIS ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI

VDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

Czech and Slovak Pediatrics

Journal of Czech and Slovak pediatric societies

Published by Czech Medical Association of J. E. Purkyně

2022 | ROČNÍK/VOLUME 77 | ČÍSLO/NUMBER 2 | BŘEZEN/MARCH | ISSN 0069-2328



První číslo vyšlo 1. 4. 1946
pod názvem
PEDIATRICKÉ LISTY

ŠÉFREDAKTOR

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

ZÁSTUPKYNĚ ŠÉFREDAKTORA

prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

VÝKONNÍ REDAKTOŘI

MUDr. Jan David, Ph.D.

MUDr. Radana Kotalová, CSc.

ŠÉFREDAKTOR EMERITUS

prof. MUDr. Hana Hrstková, CSc.

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

prof. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

MUDr. Hana Cabrnachová, MBA

doc. MUDr. Peter Čižnár, CSc.

prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.

MUDr. Martin Gregora

prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

MUDr. René Hrdlička, Ph.D.

MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Janota, Ph.D.

prof. MUDr. Jan Janoušek, Ph.D.

prof. Mgr. MUDr. Miloš Jeseňák, Ph.D., MBA

prof. MUDr. Alexander Jurko, Ph.D.

doc. MUDr. Miriam Kolníková, Ph.D.

MUDr. Gabriel Kolvek, Ph.D.

prof. MUDr. Karol Králinský, Ph.D.

doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc., mim. prof.

doc. MUDr. Martin Magner, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.

MUDr. Ivan Peychl

prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.

MUDr. Bohuslav Procházka

prof. MUDr. Michal Rygl, Ph.D.

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.

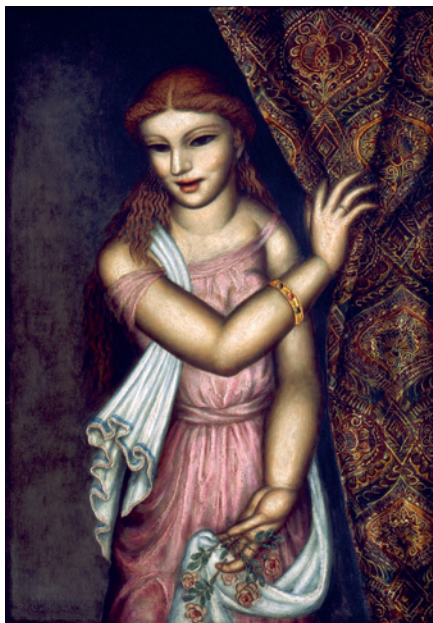
prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

doc. MUDr. Jana Trebatická, Ph.D.

prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.



Antonín Procházka:

Štěstí

GALERIE UMĚNÍ KARLOVY VARY, FOTO BOŘIVOJ HOŘÍNEK

Antonín Procházka (1882–1945) je znám především jako vynikající představitel českého malířského kubismu. Procházka kubistická tvorba se rozvíjela ve druhém desetiletí 20. století. Ještě předtím se v cizině seznámil s evropským uměním. Jeho malířské začátky jsou expresionistické. Kubistické obrazy vznikají přibližně od roku 1910. Jsou to pozoruhodná díla srovnatelná s francouzským kubismem a přitom originální. Některá bývají označována jako Procházkův orfický kubismus. Procházka maluje především zátiší, podobizny nebo obrazy nekonkrétních lidí, které se vyznačují osobitou barevností i skladbou forem. Stává se tehdy členem avantgardní skupiny Osma. V dalším tvůrčím období se však, v duchu tehdejších tendencí, vydává směrem civilistního neoklasicismu, někdy ozvláštěného prvky naivismu. Jeho postavy jsou nápadně plastické. Malíř toho dosahuje výrazným odstíněním tvarů. Procházka se zajímal o umění starověku, egyptské a především řecké. I s tím patrně souviselo jeho sošné pojmání postav. Studoval také náročnou techniku enkaustiky, kterou použil na některých obrazech. Enkaustika je starobylá malířská technika, při níž se barva míchá s včelím voskem a nanáší nejčastěji na dřevěnou desku. Příkladem takového zpracování díla je Procházkův obraz Štěstí z roku 1932, který vlastní Galerie umění v Karlových Varech.

Štěstí zosobňuje záhadně působící dívka s kytičkou v ruce. Přitahuje pozornost velkýma temnými očima a tajuplným i líbezným úsměvem, ale také plasticky modelovanými detaily, jako je náramek, prsten, růže, vlasy nebo lem přehození. Děvče-Štěstí odhrnuje bohatě zdobený závěs a zjevuje se nám jako dočasný dar, který může zase zmizet, když se skryje za oponou, představující možná proměnlivý čas. Obraz si musíme vychutnat, protože Štěstí je prchavé. Není ale prchavé pro karlovarskou galerii, která ho získala už v roce 1968. Obraz totiž nese na rubu přepis, patrně od předchozího majitele JUDr. Karla Růžičky: „Štěstí tomu, kdo mne má.“ Kromě toho lze objevit na zadní straně ještě dva texty o štěstí. Latinský od Horatia a kratší řecký. Oba nabádají k tomu, aby člověk využíval dary života, dokud je mladý.

JULIANA BOUBLÍKOVÁ JAHNOVÁ

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Časopis České pediatrické společnosti
a Slovenskej pediatrickej spoločnosti
2022 | ročník/volume 77 | číslo/number 2
březen/march 2022

ISSN 0069-2328 (PRINT)
ISSN 1805-4501 (ON-LINE)

Vydavatel: Česká lékařská společnost

J. E. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2
Nakladatel: Galén, spol. s r. o., Na Popelce

3144/10a, 150 00 Praha 5, IČ 49356399
Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Kuthanová,
e-mail: kuthanova@galen.cz

Sazba a zlom: Petra Veverková, DTP Galén
(G421006)

Autor fotografie na obálce Bořivoj Hořínek

Tisk: Printo, spol. s r. o., Gen. Sochora 1379,
708 00 Ostrava-Poruba

Inzerce: Lenka Příhonská, Galén,
Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5,
tel.: 724 350 610, e-mail: prihonska@galen.cz

Předplatné: Časopis vychází 6x ročně;

cena jednotlivého výtisku 100 Kč,

cena celoroční předplatné 600 Kč

Členové České pediatrické společnosti:

předplatné v rámci členského příspěvku. Dotazy,
změny v doručování a reklamace Lenka Příhonská,
Galén, tel.: 724 350 610, prihonska@galen.cz

Ostatní předplatitelé v České republice:

SEND Předplatné spol. s r. o., Ve Žlíbku 1800/77,
193 00 Praha 9.

Kontakt pro zákazníky (všední dny 8.00–18.00 h)

tel.: 225 985 225, 777 333 370, www.send.cz

Nové předplatné, dotazy a reklamace:

send@send.cz

Předplatitelé ve Slovenské republice:

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s.,
oddelenie inej formy predaja, Stará Vajnorská 9,
P.O.BOX 183, 830 00 Bratislava 3.

Infolinka: 0800 188 826,

e-mail: předplatne@abompkapa.sk,

www.ipředplatne.sk

Určeno odborné veřejnosti. Zasláné příspěvky se nevracejí. Nakladatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerce odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Redakční uzávěrka pro toto číslo:

15. 2. 2022

Evidenční číslo MK ČR: E20795

Místo vydání: Praha

Číslo a datum vydání: 2/2022, 18. 3. 2022

© Česko-slovenská pediatrie, 2022

© Galén, 2022

www.galen.cz | www.pediatrics.cz | www.sls-sps.sk
www.cls.cz

Co jsme psali

Odkud jdeme a kam směřujeme? Cestu pediatrie od minulosti přes přítomnost do budoucnosti naznačí ohlédnutí prostřednictvím vybraných textů, které uveřejnil náš časopis před 75, 50 a 25 lety.

Co psal náš časopis před 75 lety,

v roce 1947

**Procházka J, Kredba V.
DIFTERIE U KOJENCŮ**

...v roce 1943, při obrovské epidemii záškrtu v Praze, bylo na našem oddělení přijato 3¼ tisíce případů, bakteriologicky prokázaných. Stoupl také počet onemocnění kojenců, a to ve stáří ½ až 1 rok. Ošetřovali jsme 76 kojenců, z toho 3 croupy, 34 případů formy tonsilární, z nichž dokonce 7 byla forma maligní. Ostatní byly případy difterie nosní.

V roce 1944 a 1945 bylo v Praze prováděno rozsáhlé očkování proti záškrtu, hlavně dětí školou povinných. Celkový počet onemocnění záškrtem klesl, ale počet onemocnění do 1 roku se zvětšil. Hranice věková se posunula ještě níže, pod šest měsíců. Případy nejsou již z ústavů jako dříve, ale z domova a většinou se jedná o difterii mandlí, v četných případech o maligní formu. Z 63 případů maligní difterie kojenců námi od roku 1938 pozorovaných plných 56 bylo za posledních 3½ roku. Maligní difterie postihuje i kojence pod 2 měsíce věku.

PEDIATRICKÉ LISTY 1947; 2: 45–51.

Co psal náš časopis před 50 lety,

v roce 1972

**Bulla M, Siebert HG, Freiberg J, Hübner W.
ZKUŠENOSTI PŘI AKUTNÍCH DIALÝZÁCH U DĚTÍ**

Akutní selhání ledvin přichází v dětském věku překvapivě zřídka, ačkoliv poruchy vodního a elektrolytového hospodářství, šokové stavy a intoxikace se vyskytují právě tak často jako u dospělých. V posledních pěti letech jsme měli příležitost použít dialýzu u 20 dětí. (...)

Indikace k dialýze u dítěte je dána tehdy, když se objeví první známky urémie, popřípadě když urea přestoupí 180 mg% nebo když již je přítomno značné, konzervativně neovlivnitelné převodnění. Hyperkalémie dnes nepředstavuje indikaci k dialýze, protože pomocí iontoměníčů z umělé pryskyřice lze rychle dosáhnout poklesu zvýšených hladin kalie v séru. Metabolickou acidózu lze odstranit pomocí natriumbikarbonátu, popřípadě Trometamolem.

Extrakorporální dialýza u dítěte není v rukou školeného týmu nebezpečnější než u dospělého. Vystávají zde jen tyto hlavní problémy:

1. správná volba shuntu, která počítá se zmenšeným cévním systémem dítěte,
2. použití desky nebo cívky s malým obsahem náplně.

Přesto Barry a Segar dávají zásadně přednost u kojenců a malých dětí peritoneální dialýze, aby se zabránilo nebezpečí rychlých nekontrolovatelných přesunů krevního volumu.

ČESKOSLOVENSKÁ PEDIATRIE 1972; 27: 165–166.

Co psal náš časopis před 25 lety,

v roce 1997

Kopečná L, Doležel Z, Fedora M.

SOUČASNÉ POUŽITÍ HEMODIALÝZY A HEMOPERFUZE U ZÁVAŽNÉ INTOXIKACE MYDOCALMEM

Chlapec ve věku 19 měsíců (hmotnost 13,2 kg) požil 26 dražé preparátu Mydocalm forte. Jedno dražé tohoto farmaka obsahuje 150 mg tolperisonu, celkem tedy dítě požílo 3900 mg (tj. 295,5 mg / kg tělesné hmotnosti). Přibližně za 285 minut od požití došlo u chlapce k manifestaci nežádoucích účinků tohoto léku, a to včetně poruchy vědomí, která vyžadovala umělou plicní ventilaci. Na pracovišti vyššího typu byla tato otrava úspěšně léčena současnou hemodialýzou a hemoperfuzí. (...)

V dostupné literatuře, včetně doplnění informací přímo od výrobce, se nám nepodařilo získat recentnější údaje o nežádoucích účincích tolperisonu, zejména v případě tak závažné intoxikace, jaká byla vyjádřena u našeho pacienta. (...) Dle sdělení toxikologického centra bylo v minulosti v ČR léčeno jedno 2,5leté dítě, které požílo 15 drg Mydocalmu. Průběh otravy byl však letální.

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE 1992; 52: 81–82.

Obsah

54

ZE SBÍRKY MODERNÍHO
ČESKÉHO A SLOVENSKÉHO
UMĚNÍ

55

CO JSME PSALI

58

VÁLKA NA UKRAJINĚ OČIMA
KYJEVSKÉ LÉKAŘKY

59

EDITORIAL

61

100 LET INZULINU:
PŘÍBĚH ELISABETH HUGHESOVÉ
A JEDNOHO ZÁZRAKU
V MEDICÍNĚ

64–114

ODBORNÉ ČLÁNKY

115

OSOBNÍ ZPRÁVY

116

HISTORICKÝ ROZHOVOR

118

PEDIATRICKÁ POEZIE

120

POKYNY PRO AUTORY

64

PŮVODNÍ PRÁCE

original article

Kompenzace diabetu 1. typu
u českých dětí se dlouhodobě
zlepšuje: data z národního
registru ČENDA (2013–2020)

*Continuing improvement in
metabolic control in Czech children
with type 1 diabetes: data from the
ČENDA registry (2013–2020)*

Zdeněk Šumník, Petra Konečná, Petra
Venháčová, David Neumann, Jaroslav
Škvor, Renata Pomahačová, Jiří Strnadel,
Štěpánka Průhová, Lenka Petruželková,
Jan Vosáhlo, Kamila Kocourková,
Markéta Pavlíková, Ondřej Cinek,
za konsorcium ČENDA

78

SOUBORNÝ REFERÁT

comprehensive paper

Technologická revoluce
v léčbě diabetu 1. typu

*The implementation of modern
technology into standard of care
of type 1 diabetes*

Lenka Petruželková, Lukáš Plachý,
Marie Kajprová, Vítek Neuman, Barbora
Obermannová, Štěpánka Průhová,
Jan Lebl, Stanislava Koloušková,
Zdeněk Šumník

94

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

chapters for specialization in pediatrics

Resuscitace novorozence,
kardiopulmonální
resuscitace dětí

*Newborn resuscitation,
cardiopulmonary resuscitation
of older children*

René Hrdlička

72

SOUBORNÝ REFERÁT

comprehensive paper

Postiniciální remisie
u dětí s diabetes
mellitus 1. typu

*Postinitial remission
in children with type 1
diabetes mellitus*

Kristína Podoláková, Denisa
Lobotková, Emília Jančová,
Ľudmila Podracká, Ľubomír
Barák, Juraj Staník

86

KAZUISTIKA

case report

Glukokinázový
diabetes u dětí

*Glucokinase diabetes
in children*

Kateřina Woznicová,
Jiří Strnadel, Štěpánka
Průhová, Jan Pavlíček,
Michal Hladík

91

PEDIATRICKÉ POSTUPY V PRAXI

pediatric protocols in praxis

Oxygenoterapie
u akutních stavů v praxi

*Oxygen therapy for acute
states in practice*

Jan David, Jakub Jonáš,
Václav Koucký

103

PŮVODNÍ PRÁCE

original article

Pandemie covidu-19
v pediatrické
populaci Ústeckého
kraje

*COVID-19 pandemic of
the pediatric population
in the Ústí nad Labem
region*

Josef Vičar, Eva Patrasová,
Vojtěch Balatka

Althéra.
HMO

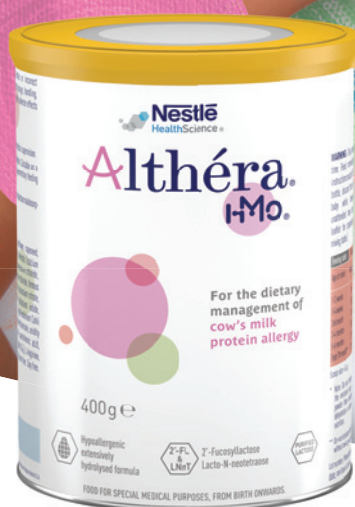
Alfamino.
HMO

Alfaré.
HMO

POKROK V ŘEŠENÍ ALERGIE NA BÍLKOVINU KRAVSKÉHO MLÉKA

NOVĚ všechny formule s obsahem unikátních oligosacharidů mateřského mléka HMO (2'FL a LNnT) pro podporu imunitního systému kojenců a snížení rizika infekcí.

Každé dítě je
jedinečné.
Stejně tak
☆ ☆ ☆ jsou
jedinečné
díky HMO.



NOVINKA

SEZNAM ZKRATEK:
2'FL 2'-fukosyllaktóza
LNnT Lakto-N-neotetraóza

DŮLEŽITÁ UPOZORNĚNÍ: Kojení je během prvních měsíců života dítěte nejlepší způsob výživy, proto mu dáváme přednost před výrobky náhradní kojenecké výživy. Musí být podáváno na základě doporučení lékaře nebo kvalifikovaného pracovníka v oblasti klinické výživy.

Althéra HMO, Alfaré HMO a Alfamino HMO/Junior jsou potraviny pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ), určené pro řízenou dietní výživu při alergii na bílkovinu kravského mléka. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Výše uvedené přípravky jsou kompletní potraviny. Jsou vhodné jako jediný zdroj výživy od narození nebo jako součást smíšené stravy od ukončení 6. měsíce. Pokud bude přijato rozhodnutí o použití speciální formule určené pro kojení či batole, je důležité postupovat podle pokynů na etiketě.

Určeno výhradně pro odborné pracovníky ve zdravotnictví.

LITERATURA: Puccio Get al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(4):624-631.; Nestlé Health Science, data on file. CINNAMON study; Vandenplas Y et al. Abstract presented at PAAM. Florence, Italy, October 19, 2019.

© 2021 Nestlé. Všechna práva vyhrazena.

Pokud není uvedeno jinak, všechny obchodní značky jsou vlastnictvím společnosti Société des Produits Nestlé SA, Avenue Nestlé 55, 1800 Vevey, Švýcarsko – 11/2021.

www.nestlehealthscience.cz



Nestlé
HealthScience®



Válka na Ukrajině očima kyjevské lékařky

24. 2. 2022, 5:47

Válka začala. Bombardují mnoho měst. Vzbudily mě výbuchy.

24. 2. 2022, 9:00

Jsmo stále v šoku. Pořád nemůžeme uvěřit, že bez důvodu, bez vyhlášení války, v noci, když jsme spali, jako Hitler (a snad i hůř) začali bombardovat naše města...

Svět podporoval toho pekelného démona. Osm let jsme volali, ale nikdo nás neslyšel.

25. 2. 2022, 10:27

Bydlím blízko centra Kyjeva. Jejich hlavním úkolem je dobýt parlament a zajmout prezidenta. Naši čtvrť bombardovali v noci od jedné hodiny do sedmi do rána. Druhou noc jsme nespali.

Obsadili jadernou elektrárnu v Černo-byly. To je vyloučená zóna a neměli jsme tam žádné vojenské oddíly.

Nedivila bych se, kdyby ji vyhodili do povětří. Úroveň radiace už stoupla...

Brzy nám dojdou prostředky protivzdušné obrany. Dneska bombardovali obytný dům blízko mých rodičů.

Sami už to přestáváme zvládat.

3. 3. 2022, 16:36

Jsmo v zoufalé situaci, hlavně ve vzduchu.

Soustavně nás bombardují, a co je nejhorší – střelami s krátkým a středním doletem.

Nemůžeme proti tomu nic dělat.

Střely způsobují úplnou zkázu. Spálená země.

Město Charkov (asi 2 miliony obyvatel) prakticky srovnali se zemí. My se vzchopíme, ale stavby ne.

Lidé potřebují někde bydlet, opouštějí svoje zničená města.

A rusové mohou takhle ničit jedno město za druhým... A dělají to.

3. 3. 2022, 22:50

Ráda bych uviděla na obzoru naději tak jako ty, ale všechno zatím vypadá moc špatně. Dokud neskončí on (a někteří další rusové), jenom Boží zázrak nás může zachránit.

EVGENIA

Dr. Med. Evgenia Globa pracuje v Endokrinologickém institutu v Kyjevě. Pečuje o děti s diabetem a dalšími endokrinními nemocemi. V roce 2016 byla na několikaměsíční stáži v Praze. E-mailové a whatsappové zprávy se svolením autorky přeložil Jan Lebl.

Agenturní zpráva 26. 2. 2022: Rusko při ostřelování zasáhlo v Kyjevě mimo jiné dětské onkologické oddělení nemocnice Ochmatdyt. Při útoku zemřelo jedno dítě, další dvě děti a dva dospělí byli zraněni.

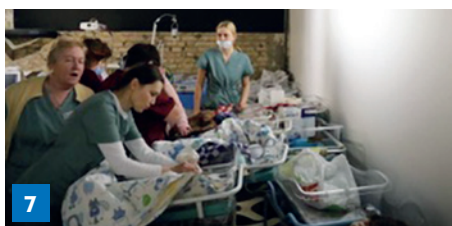
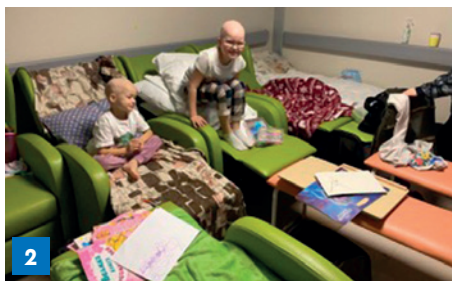


Foto 1, 2: Onkologická léčba v nouzových podmínkách podzemí nemocnice Ochmatdyt

Foto 3: Nouzový provoz dětské lůžkové stanice

Foto 4, 5, 6, 7: Porodnice a novorozenecké oddělení v proleteckém krytu

Vážení čtenáři Česko-slovenské pediatrie, milí kolegové

I v týdnech, kdy barbarská válka v blízké zemi evokuje pocity zmaru a nepoučitelnosti lidstva, si připomeňme úžasnou sílu lidského ducha, která dokáže zachránit miliony lidských životů. Právě před sto lety, v prvních měsících roku 1922, byl v léčbě dítěte s diabetem poprvé použit nový lék – inzulin.

Objev inzulinu je klíčovým mezníkem ve vývoji lékařství. Poprvé v historii bylo možné úspěšně léčit onemocnění, které bezprostředně ohrožuje život – včetně diabetického kómatu, před rokem 1922 vždy fatální komplikace.

Příběh úspěšně liečeného 14-ročného umierajúceho chlapca z Toronta rýchlo obletel vedecký svet a za prelomový objav bola Bantingovi a Macleodovi udelená v roku 1923 Nobelová cena. Ba čo viac, Banting sa získajúc prestížne vedecké ocenenie vo veku 32 rokov stal historicky najmladším „nobelistom“ za medicínu.

Ostatní velké objevy medicíny 20. století následovaly až později – antibiotika, kortikoidy, cytostatika, podpora a obnova vitálních funkcí a mnoho dalších.

V letech 1897–1913 mělo desetileté diabetické dítě v okamžiku stanovení diagnózy průměrnou šanci na 1,3 roku života. Mezi lety 1914–1920 byly zavedeny drastické diety, které měly udržet dítě bez glykosurie, a tak předejít rozvoji diabetické ketoacidózy a kómatu. Děti se dostávaly do extrémní kachexie, měnily se v žijící kostry. Přežívaly v průměru 2,6 roku od zjištění nemoci. V prvních letech po zavedení inzulinu se prodloužila střední délka života po diagnóze na 14 let, poté následovalo další obrovské zlepšení. Dnes při zjištění diabetu v deseti letech říkáme rodičům, že očekávaná délka života bude při správně vedené léčbě srovnatelná se zdravými vrstevníky, i když léčení bude vyžadovat jisté úsilí a nepohodlí.

Od objevu inzulinu sa datuje éra „evidence-based medicine“ – medicíny založenej na dôkazoch. Liečba diabetických pacientov bola spočiatku dostupná len vo vybraných centrách

za dôsledného sledovania priebehu a účinkov terapie. Dnes by sme takýto postup označili za multicentrickú klinickú štúdiu. Z prvých poznatkov vznikli všeobecné odporúčania pre vedenie liečby, vrátane edukačných pomôcok pre lekárov a pacientov.

Objev inzulinu přivedl do vývoje medicíny nového hráče. Zásadně se změnila role farmaceutického průmyslu. Farmaceutické firmy se v předinzulinové éře podobaly drogistickým dílnám, ve kterých se míchaly masti, kapky, připravovaly se symptomatické léky. V roce 1922 se nejdříve pracovníci univerzity v Torontu pokusili na akademické půdě zavést hromadnou výrobu inzulinu. Nepodařilo se jim to. Nakonec přijali nabídku rodinné farmaceutické firmy Eli Lilly z Indianapolis, která během několika týdnů zajistila hromadný výkup obrovského množství pankreatů jatečných zvířat z celého amerického Středozápadu, jejich přepravu v mrazicích vozech, zpracování, extrakci inzulinu a stabilizaci kvalitního extraktu se standardizovanou (a trvale kontrolovanou) účinností. Tak se během několika měsíců vyráběl účinný lék pro tisíce a postupně desetitisíce pacientů, které každý další den čekání na léčbu ohrožoval na životě. V roce 1923 byl vyroben první inzulin v Evropě, nejdříve u firmě Hoechst, Novo a Nordisk. I tehdejší Československo patřilo k zemím, kde se rychle prosadila inzulinová léčba, a v roce 1926 byla dokonce zahájena jeho tuzemská výroba.



Inspirativní čtení
o historii a současnosti léčby diabetu
i o dalších aktuálních tématech
Vám přeji

JAN LEBL A ĽUDMILA PODRACKÁ

17. FESTI L

kazuistik®

Pediatrická konference

22. - 24. 4. 2022

Luhačovice



KRAJSKÁ
NEMOCNICE
TOMÁŠE BATI

*Těšíme se na setkání s Vámi
v jarních Luhačovicích*

www.feskaz.cz



EUROPEAN
SOCIETY

**OF PAEDIATRIC
CLINICAL RESEARCH**
30th meeting

**16 - 17th
June 2022**
BRNO CZECH REPUBLIC

**UNIVERSITY
HOSPITAL
BRNO**

DEPARTMENT
OF PEDIATRICS

**MUNI
FACULTY
OF MEDICINE**

MASARYK UNIVERSITY

100 let inzulinu: Příběh Elisabeth Hughesové a jednoho zázraku v medicíně

Elisabeth Hughesová oslavila v létě 1918 svoje jedenácté narozeniny. Byla zdravá a šťastná, jak děti v jejím věku bývají.

Její vychovatelku Blanche, která s rodinou žila v honosném měšťanském domě na 64. východní ulici v New Yorku, vzbudil jedné noci v prosinci 1918 jakýsi šramot. Když vstala, uviděla sestupovat Elisabeth po schodech do kuchyně. Zpovzdálí ji sledovala.

Elisabeth stála u kohoutku a nalévala si šestou sklenici vody. Voda jí stékala po tvářích, jak lačně a hltavě pila.

Charles Evans Hughes, otec Elisabeth, byl věhlasným právníkem a jedním ze ctihodných občanů New Yorku. V roce 1916 kandidoval v prezidentských volbách. Neuspěl, protože žádal vstup USA do 1. světové války na podporu Británie a Francie. USA stejně po pár měsících v dubnu 1917 do války vstoupily.

V dalších měsících se Elisabeth, která byla nejmladší z jeho čtyř dětí, nedařilo dobře. Chřadla, byla slabá, omdlévala. Rodinný lékař se obával nejhoršího a připravoval rodiče na beznadějnou diagnózu.

„Je to diabetes.“

„Není žádná naděje?“ ptali se Antoinette a Charles Evans Hughesovi.

„Zkuste se obrátit na doktora Allena. Říká se mu dr. Diabetes.“

Dr. Frederick M. Allenovi bylo v té době 39 let. Byl synem kalifornského farmáře, pěstitele pomerančů. Medicínu absolvoval v San Francisku v roce 1907, rok po katastrofálním zemětřesení. Po promoci pracoval za stipendium 47,50 dolaru měsíčně na Harvardu v laboratoři. Během tří let zkoumal 400 diabetických psů, kterým odstranil pankreas.

V roce 1913 vydal knihu *Glykosurie a diabetes*, která mu otevřela cestu k další kariéře. Dr. Allen dostal místo v Rockefellerově institutu medicínského výzkumu v New Yorku.

Zavedl metodu léčby diabetu hladem, jen s množstvím stravy nutným pro přežití. V roce 1916 vydal spis *Totální omezení stravy v léčení diabetu* se 76 kazuistikami svých pacientů – žijících koster, kterým hlad, podvýživa a tělesné cvičení o něco

prodloužily život s diabetem. Pacienti říkali, že léčení je horší než nemoc sama.

V dubnu 1919 dr. Allen navštívil dům rodiny Hughesových a vyšetřil Elisabeth. Pak ji poslali nahoru do ložnice a dr. Allen sdělil rodičům svoje závěry.

„Elisabeth trpí těžkou formou juvenilního diabetes mellitus – neschopností těla zpracovávat glukózu. Lidské tělo potřebuje glukózu, aby mohlo fungovat. Při diabetu však pankreas nepracuje správně a tělo glukózu neumí využít. Opravit pankreas nelze. Léčba neexistuje. Obávám se, že Elisabeth do roka zemře.“

Předal rodičům svoji brožuru *Hladová (Allenova) léčba diabetu* a nabídl jim, že pokud rodina finančně podpoří založení Allenova Fyziatrického institutu k léčení hladovou dietou pod trvalou lékařskou kontrolou, Elisabeth by se mohla stát jedním z prvních pacientů a prodloužit si naději na přežití. Mohla by možná žít až dva roky. A mezi řečí zmínil, že mezitím možná bude objeven lék na diabetes.

V těch letech se díky pokroku v diagnostice dařilo diabetes lépe rozpoznávat. Na objev účinného léku ale lékaři a hlavně jejich pacienti zatím čekali marně. Počet úmrtí na diabetes stoupl v USA za deset let na dvojnásobek. Výzkum léčení diabetu začal ztrácet dech.

* * *

Dr. Frederick Grant Banting promoval v Torontu v roce 1917. Hned po promoci odjel jako válečný chirurg do Evropy a sloužil na 13. polní ošetrovně na statku Lilac u Cambrai ve Francii. Právě tam Němci v listopadu 1917 začali zkoušet nový způsob útoku, tanky a letadly zároveň. Služba vojenského lékaře byla tvrdá a náročná – zranění vojáků byla vážná a vyžadovala časové amputace.

Dne 28. září 1918, pár týdnů před koncem války, přišel u Cambrai další německý útok. Střely mířily i na ošetrovnu.



Elisabeth Hughesová se svojí vychovatelkou Blanche v létě 1918

Charles Evans Hughes, otec Elisabeth, neúspěšný prezidentský kandidát v roce 1916



Dr. Frederick Grant Banting a student medicíny Charles Herbert Best

Střepina šrapnelu zasáhla pravé předloktí kapitána Bantinga a poškodila arterii. Jeho kolega mu střepinu vyjmul a ránu ošetřil. Banting odmítl odvoz ambulancí a pokračoval v operování dalších těžce zraněných vojáků.

Rána se zanítila. Banting byl jako důstojník evakuován do Anglie. Infekce postupovala a lékaři mu doporučili amputaci předloktí, aby si zachránil život. Antibiotika měla být objevena o více než desetiletí později.

Banting amputaci odmítl. Infekce nakonec ustoupila. Banting dostal válečný kříž za to, že ač zraněný, odmítl opustit ošetřovnu a dále operoval. To, že odmítl amputaci ruky, nakonec zachránilo životy milionům diabetických dětí.

Po návratu z války a demobilizaci nebylo v Kanadě pro lékaře dost práce. Dr. Frederick Grant Banting si otevřel privátní praxi, ale nechodili mu pacienti. Přivydělával si jako externí učitel fyziologie na Univerzitě západního Ontaria ve městě London – za 8–10 dolarů týdně.

* * *

V dubnu 1920 zemřela na tuberkulózu Helen – starší sestra Elisabeth a její důvěrnice. Otec se rozhodl nekandidovat znovu na prezidenta, aby se rodina mohla plně věnovat Elisabeth, kterou si vzali z Allenova institutu domů.

Elisabeth vážila 30 kg a měla povoleno denně méně než 500 kcal – jedno vejce, trochu tvarohu a fazolí. Přežívala od stanovení diagnózy diabetu zatím nejdéle ze všech diabetických dětí.

* * *

V říjnu 1920 se při přípravě na přednášku dostal dr. Bantingovi do rukou článek o tom, že z pankreatu lze získat látku, která má ovlivňovat metabolismus cukru v těle.

Banting před přednáškami špatně spával. V noci 30. 10. 1920 se probudil – s jasnou myšlenkou, kterou si poznamenal: „Podvázat pankreatické vývody psů. Počkat 6–8 týdnů na de-

generaci lalůčků. Zbytek vybrat a pokusit se extrahovat látku, která snižuje glykosurii.“

V příštích dnech požádal fyziologa profesora Macleoda v Torontu, aby mu poskytl deset pokusných psů a nějakou místnost. Postupně se dohodli. Banting dostal psy a dostal i „pokusnou místnost“. Experimenty začaly v květnu 1921.

Jako pomocník byl dr. Bantingovi přidělen student medicíny Charles Herbert Best. V hlubokém obdivu k oběma budiž řečeno, že usilovně pracovali, i když často neměli dostatek jídla pro sebe ani pro své psy. Banting nejprve prodal nábytek, poté i dům po rodičích, ve kterém bydlel, a Besta platil ze svého.

* * *

Nově zvolený prezident Harding se ujal funkce v březnu 1921. Charlese Evanse Hughese nominoval do svého kabinetu jako ministra zahraničí. Ten se ve své funkci zasloužil o částečné odzbrojení a mírové uspořádání světa ve 20. letech.

Rodina se přestěhovala do Washingtonu. Léto 1921 bylo ve Washingtonu horké. Všichni věděli, že může být pro Elisabeth poslední. Proto ji Antoinette poslala s Blanche k Lake George v horách státu New York, kde je mírnější podnebí. Elisabeth chytala ryby, pozorovala ptáky, hodně četla a psala dlouhé dopisy. Oslavila 14. narozeniny. Od zjištění diabetu nevyrostla ani nezačala dospívat. Napsala povídku do dětského časopisu o chytání ryb – byla přijata a otištěna.

* * *

Pes číslo 406 byla kolie. Dne 1. srpna 1921 ležela po pankreatektomii v bezvědomí, blízko smrti. Nebylo jasné, zda kvůli infekci, nebo diabetu. Banting s Bestem jí podali do žíly 8 ml extraktu. Glykemie začala klesat. Pes se náhle probudil, postavil se na nohy a začal obcházet laboratoř. Banting s Bestem jásal.

Poté však kolie znovu upadla do bezvědomí a zemřela, navzdory opakovaným injekcím. Byla zřejmě první obětí hypoglykemie po předávkování inzulinem.

O dva týdny později měli Banting s Bestem připravené dva psy po pankreatektomii – čísla 92 a 409. Rozhodli se, že udělají zkoušku: pes 92 bude dostávat extrakt z pankreatů, který nazvali isletin, a pes 409 bude sloužit jako kontrola.

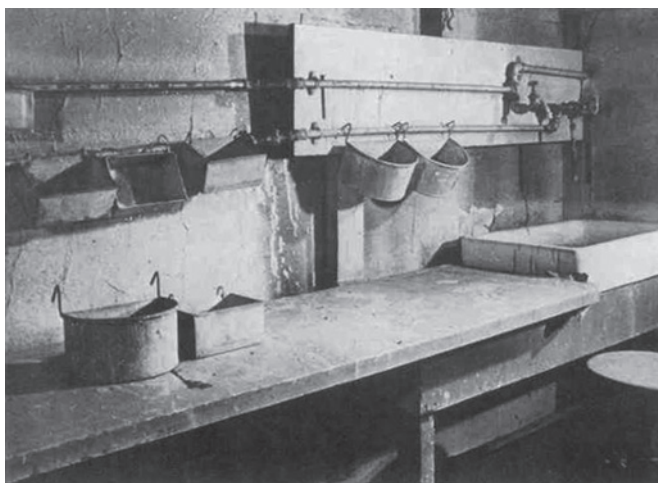
Pes 409 se sotva ploužil. Pes 92, zlatá kolie, skákal po laboratoři a chodil za Bantingem jako za páníčkem.

Další den, 14. srpna, dali psu 92 vysokou dávku extraktu. Způsobil hypoglykemie. Pak zkoušeli různá dávkování.

Dne 15. srpna pes 409 zemřel. Pes 92 se stále těšil dobrému zdraví. Byl to skvěle spolupracující pacient a Banting si ho velmi oblíbil.

Dne 19. srpna spotřebovali všechnu extrakt. Aby udržel při životě svého miláčka – psa 92, Banting zkusil poprvé extrahovat isletin z čerstvě odebraného pankreatu, bez podvazu vývodů. Extrakce trvala dlouho a byla náročná, bylo třeba zbavit pankreas trypsinu.

Kolie číslo 92 zvolna umírala.



„Pokusná místnost“, kterou prof. Macleod přidelil dr. Bantingovi na experimenty se psy

Večer 20. srpna byl extrakt připraven. Podali ho kolii 92. Další ráno zlatá kolie s pyšně zvednutým ocasem chodila za Bantingem po laboratoři. Odpoledne seskočila z kotce na podlahu, dvě a půl stopy hluboko, a s přehledem dopadla na všechny čtyři. Banting to popsal jako jeden z největších zážitků svého života.

Na podzim 1921 požádal Banting Macleoda, aby se do výzkumné práce mohl zapojit biochemik James Bertram Collip, vyhověno však bylo až druhé žádosti. Collip se ujal purifikace extraktu. Zbavil jej vedlejších účinků, na nichž ztroskotávali předchozí badatelé.

V prosinci 1921 už bylo Macleodovi jasné, že výzkum má fantastické výsledky, a začal se k němu hlásit. Koncem roku 1921 měl na výročním kongresu Americké fyziologické společnosti v New Havenu uvést přednášku Bantinga a Besta. Slovo jim však nepředal a celé sdělení přednesl sám. Na tomto kongresu byl přítomen George Clowes ze společnosti Eli Lilly and Company z Indianapolis. Po skončení přednášky se sešel s Bantingem a Macleodem, aby jim nabídl spolupráci při výrobě inzulinu, ale Macleod s Bantingem nabídku odmítl.

Začátkem ledna 1922 byl přijat na dětské oddělení Toronto General Hospital Leonard Thompson. Bylo mu 14 let, vážil 32 kg, otec ho musel nosit. Pach acetonu z jeho dechu se šířil po celém pokoji. Glykemie kolísala mezi 3,5 a 5,6 mg/cm³ (19–31 mmol/l). Dostal hladovou dietu o 450 kcal denně, ale kóma nezadržitelně postupovala.

Dne 11. ledna dostal 15 ml extraktu – 7,5 ml do každé hýždě. Glykemie poklesla. Po vpiších vznikly hluboké abscesy. V dalších dnech občas chyběl extrakt, ale léčení se nakonec podařilo. Stal se prvním člověkem zachráněným od smrti v diabetickém kómatu.

V dalších měsících probíhaly na univerzitě v Torontu práce na vývoji a standardizaci metody hromadné výroby inzulinu. Univerzita sestavila „Insulin Committee“, jehož úkolem bylo dohlížet na výrobu a distribuci inzulinu, který dostávali pouze komisi schválení lékaři. Jednalo se o uznávané kapacity v oboru a zároveň o první centra, která prováděla testování inzulinu na pacientech – jakési první klinické studie.

Po spuštění velkovýroby se ukázalo, že inzulin má ve srovnání s dříve vyrobeným extraktem nižší účinnost a po aplikaci způsobuje abscesy. Profesoru Collipovi se nedařilo problém se ztrátou účinnosti vyřešit. Nakonec se v květnu 1922 Torontská univerzita rozhodla využít nabídky společnosti Eli Lilly and Company a vznikla dohoda mezi univerzitou a společností o spolupráci na vývoji standardizované metody a o velkovýrobě inzulinu.

Clowes sestavil skupinu, která začala pracovat na výrobě inzulinu z vepřových a hovězích pankreatů dle postupů Collipa a Besta. První šarže vznikla 26. 6. 1922, druhá 5. 7. 1922. V druhé šarži bylo vyrobeno 30 jednotek inzulinu ze 75 liber (cca 34 kg) pankreatů. Postupným zdokonalováním výrobního procesu se podařilo do 1. 9. 1922 vyrobit celkem 5390 jednotek inzulinu. V září 1922 již byli schopni z jedné libry pankreatů vyrobit 90–120 jednotek inzulinu a začali s instalací zařízení pro velkovýrobu.

* * *

V létě 1922 Elisabeth postihlo průjemové onemocnění a dostala se na práh diabetického kómatu. Dr. Allen trval na přijetí do Fyziatrického institutu k léčení dietou při hospitalizaci.

Antoinette požádala manžela, aby se pokusil dostat Elisabeth na léčení do Toronta, kde byl objeven zázračný lék na diabetes.

Charles Evans Hughes nejprve odmítl využít svého vlivu ve prospěch vlastní rodiny, protože se to neslučuje s etikou politiky. Po nějaké době se však nechal manželkou přesvědčit.

Elisabeth odvezli proti vůli dr. Allena v noci z Fyziatrického institutu. Odjela vlakem do Toronta a jejího léčení se 15. 8. 1922 ujal dr. Banting.

* * *

Elisabeth Hughesová se dožila 74 let. Zemřela 25. 4. 1981, po 42 000 injekcích inzulinu.

Pohřbu se zúčastnily její tři děti – Antoinette, William a Elisabeth se svými životními partnery a osm vnoučat. Nejstarší z nich, 24letý David, právě studoval závěrečný rok medicíny.

JAN LEBL

Volně zpracováno podle: Cooper T, Ainsberg A. Breakthrough. Elizabeth Hughes, the discovery of insulin, and the making of a medical miracle. New York: St. Martin's Press 2011: 320.

PŮVODNÍ PRÁCE

Kompenzace diabetu 1. typu u českých dětí se dlouhodobě zlepšuje: data z národního registru ČENDA (2013–2020)

Continuing improvement in metabolic control in Czech children with type 1 diabetes: data from the ČENDA registry (2013–2020)

Zdeněk Šumník¹, Petra Konečná², Petra Venháčová³, David Neumann⁴, Jaroslav Škvor⁵, Renata Pomahačová⁶, Jiří Strnadel⁷, Štěpánka Průhová¹, Lenka Petruželková¹, Jan Vosáhlo⁸, Kamila Kocourková⁹, Markéta Pavlíková¹⁰, Ondřej Cinek¹, za konsorcium ČENDA

¹Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Pediatrická klinika FN a LF MU, Brno

³Dětská klinika FN a LF UP, Olomouc

⁴Dětská klinika FN a LF UK, Hradec Králové

⁵Dětská klinika Masarykovy nemocnice a IPVZ, Ústí nad Labem

⁶Dětská klinika FN a LF UK, Plzeň

⁷Dětská klinika FN a LF OU, Ostrava

⁸Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FNKV, Praha

⁹Dětská klinika Nemocnice České Budějovice

¹⁰Katedra pravděpodobnosti a statistiky, MFF UK, Praha

SOUHRN

Šumník Z, Konečná P, Venháčová P, Neumann D, Škvor J, Pomahačová R, Strnadel J, Průhová Š, Petruželková L, Vosáhlo J, Kocourková K, Pavlíková M, Cinek O. Kompenzace diabetu 1. typu u českých dětí se dlouhodobě zlepšuje: data z národního registru ČENDA (2013–2020)

Úvod: Diabetes je jedním z nejčastějších chronických onemocnění dětského věku. Společným úsilím dětských diabetologických center a ambulancí byl v roce 2013 založen webový longitudinální registr dětského diabetu ČENDA, který se v následujících letech etabloval jako důležitý zdroj informací o průběhu, kompenzaci, terapii a komplikacích diabetu u dětí a adolescentů. Sdělení shrnuje trendy v klíčových parametrech kompenzace diabetu za prvních 8 let trvání registru ČENDA.

Výsledky: V roce 2020 registr obsahoval data od 3818 pacientů, tedy přibližně 90 % dětí s diabetem v ČR. Registr ukazuje jednoznačný trend ve snižování HbA_{1c} na populační úrovni, průměrný HbA_{1c} poklesl u dětí s diabetem 1. typu z 66,6 mmol/mol v roce 2013 na 54,7 mmol/mol v roce 2020 ($p < 0,001$). Toto snížení bylo doprovázeno snížením incidence akutních komplikací diabetu. Hlavními prediktory pro dosažení uspokojivé kontroly diabetu jsou využívání moderních technologií (inzulinových pump a kontinuálních monitorů glykemie), mužské pohlaví a sledování ve větších centrech.

Závěr: Prognóza dětí s diabetem 1. typu se v ČR v posledních letech významně zlepšila. Zavádění moderních technologií do klinické praxe a založení registru ČENDA se na tomto pozitivním vývoji velmi pravděpodobně spolupodílejí.

Klíčová slova: diabetes 1. typu, děti, epidemiologie, HbA_{1c}, registr

SUMMARY

Šumník Z, Konečná P, Venháčová P, Neumann D, Škvor J, Pomahačová R, Strnadel J, Průhová Š, Petruželková L, Vosáhlo J, Kocourková K, Pavlíková M, Cinek O. Continuing improvement in metabolic control in Czech children with type 1 diabetes: data from the ČENDA registry (2013–2020)

Introduction: Diabetes belongs to the most common chronic diseases in childhood. Web-based national longitudinal pediatric diabetes registry (ČENDA) was established in 2013 by the joint efforts of Czech centers of pediatric diabetes. Since then, the ČENDA registry represents an important source

of data on the course, control, therapy and complications of diabetes in children and adolescents. This paper summarizes trends in key parameters of diabetes control over the first 8 years of the ČENDA registry.

Results: In 2020, the register contained data from 3818 patients, i. e. approximately 90% of children with diabetes in the Czech Republic. The registry data shows a decreasing trend in HbA_{1c} in children with Type 1 diabetes - the mean HbA_{1c} dropped by 12 mmol/mol from 66.6 mmol/mol in 2013 to 54.7 mmol/mol in 2020 ($p < 0.001$). This change was accompanied by a reduction in the incidence of acute diabetic complications. Main predictors associated with lower HbA_{1c} were treatment using modern technologies (insulin pumps and continuous glucose monitors), male sex, and care provided at a large diabetes center.

Conclusion: The prognosis of Czech children with type 1 diabetes has significantly improved in recent years. The introduction of modern technologies into clinical practice and the establishment of the ČENDA registry have very likely contributed to this positive trend.

Key words: type 1 diabetes, children, epidemiology, HbA_{1c}, registry

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
zdenek.sumnik@lfmotol.cuni.cz

ÚVOD

Diabetes dnes u nás postihuje přibližně každé čtvrté dítě, čímž se řadí mezi nejčastější chronická onemocnění dětského věku. Epidemiologická data o výskytu diabetu v ČR čerpáme již od roku 1989 z údajů Českého registru dětského diabetu.^(1–3) Z těchto dat vyplývá, že incidence diabetu se za minulých 30 let vyšplhala z 6,8 nových případů diabetu 1. typu (DM1) / 100 000 dětí stejného věku / rok v roce 1989 až na aktuálních 25, tedy více než trojnásobek. Tento trend je patrný i v ostatních evropských zemích, jak ukazuje poslední z publikací iniciativy EURODIAB.⁽¹⁾ Stoupající incidence DM1 mezi českými dětmi představuje významný problém nejen pro poskytovatele diabetologické péče, ale též pro plátce, protože náklady vynaložené každým rokem na péči o diabetes strmě narůstají.⁽⁴⁾

Dětský diabetes je etiologicky velmi rozmanitý a rozhodně automaticky neznamená diabetes 1. typu (DM1). Ten sice představuje nejčastější typ diabetu u dětí (přibližně 95 % případů), nicméně genetická diagnostika potvrzuje výskyt monogenních forem u 3–4 % dětí.⁽⁵⁾ Monogenní etiologii prokazujeme u všech pacientů s novorozeneckým diabetem (NDM) s manifestací do šesti měsíců věku. Relativní výskyt diabetu 2. typu (DM2) u dětí se liší mezi jednotlivými etniky a populacemi, u Evropanů kavkazského etnika je výskyt dětských diabetiků 2. typu stále pouze

okolo 1–2 %, u Asiatů či Afroameričanů jsou však tato čísla mnohonásobně vyšší (až 90 % všech případů), a to při podobném BMI.⁽⁶⁾ Správná diagnostika jednotlivých typů dětského diabetu, založená zejména na kombinaci klinických, biochemických, genetických a imunologických parametrů, představuje základní předpoklad pro volbu adekvátní terapie vedoucí ke zlepšení dlouhodobé prognózy a kvality života dnešních diabetických dětí.

Přes jednoznačný pokrok v možnostech řízení DM1 zůstává smutným faktem významné zkrácení délky života pacientů diagnostikovaných v dětství. Článek publikovaný v roce 2018 popisuje zkrácení délky života u osob manifestovaných do 10 let věku o 16 let, v případě stanovení diagnózy mezi 10.–18. rokem je zkrácení předpokládané délky dožití stále 10 let.⁽⁷⁾ Přestože tato data mapují švédskou diabetickou populaci, u níž se DM1 manifestoval v hloubi minulého století, a tato generace tedy nemohla dostatečně profitovat ze zavádění moderních metod léčby DM1, nemalá část dnešních dětí stále nedosahuje doporučených parametrů kontroly diabetu.^(8,9) Riziko vzniku pozdních komplikací s fatálními důsledky je u nich stále vysoké. Proto je třeba dlouhodobě monitorovat parametry kompenzace diabetu u dětí s DM1, na základě těchto dat optimalizovat terapeutické postupy v ambulancích dětské diabetologie a paralelně motivovat plátce k zavedení úhrad efektivních metod

vedoucích ke zlepšení kontroly diabetu na populační úrovni.

Cílem sdělení je prezentovat trendy v klíčových parametrech kompenzace u dětí s DM1 pomocí dat z registru ČENDA. Základní informace o registru a některé analýzy do roku 2018 byly publikovány v mezinárodním písemnictví,^(10,11) zde prezentujeme kompletní údaje za roky 2013–2020.

METODIKA

V roce 2013 byl z iniciativy českých, slezských a moravských dětských diabetologů za podpory České diabetologické společnosti ČLS JEP a Ministerstva zdravotnictví ČR zahájen provoz webového registru léčby diabetu ČENDA (Česká národní dětská diabetická databáze), pomocí něhož je možné sledovat vybrané parametry terapie a kontroly diabetu v reálném čase a prostřednictvím chráněné webové stránky anonymně porovnávat vlastní výsledky s ostatními centry. Registr automaticky generuje každoroční individuální výroční zprávu, která obsahuje jednak statisticky zpracovaná data z vlastní ambulance, jednak údaje za celou ČR. Jde o plně anonymní registr postavený na dobrovolné bázi, lékaři vidí pouze graficky zvýrazněné vlastní výsledky ve vztahu k ostatním, znázorněným jednobarevně pomocí sloupcových grafů. Aplikace umožňuje filtrování výsledků dle věku a pohlaví.

V roce 2020 se na tomto projektu účastnilo 49 center z celé ČR, počet pacientů každoročně stoupá. Z porovnání údajů zahrnutých v epidemiologickém Českém registru dětského diabetu je zřejmé, že registr ČENDA obsahoval v roce 2020 data přibližně 90 % všech dětí s diabetem léčených v ČR.^(1–3)

Výsledky základního parametru kompenzace diabetu HbA_{1c} je možné zadávat průběžně, k tomu navíc jednou za rok (vždy v lednu následujícího roku) pracovníci diabetologické ambulance vyplní roční výkaz za předchozí rok. Registr ČENDA aktuálně dlouhodobě sleduje následující parametry: typ diabetu, datum diagnózy, pH při manifestaci, přítomnost protilátek specifických pro DM1, všechna provedená stanovení HbA_{1c} (do statistických analýz se nepočítají výsledky z prvních 3 měsíců trvání diabetu), jednou ročně se registruje hmotnost, výška, TK, počet těžkých hypoglykemií, počet diabetických ketoacidóz, přítomnost komorbidit (autoimunitní onemocnění štítné žlázy, celiakie, nefropatie, terapie hypertenze), typ terapie, denní dávka inzulínu a od roku 2017, kdy byla poskytnuta významnější úhrada této technologie ze strany zdravotních pojišťoven, též údaj o využívání kontinuální monitorace glykemie (CGM), včetně

času stráveného na CGM. Od roku 2021 je součástí ročního výkazu též informace o parametrech kompenzace derivovaných z CGM, tedy časy strávené v jednotlivých glykemických rozmezích.⁽¹²⁾

STATISTICKÁ ANALÝZA

Výsledky klíčových spojitých parametrů vyjadřujeme pomocí průměrných hodnot a směrodatné odchylky (SD), možný meziroční růst/pokles je testován pomocí ANOVA F-testu na základě lineárního regresního modelu; v případě potřeby byla závisle proměnná log-transformována. Výjimkou jsou hodnoty individuálních ročních průměrů měření HbA_{1c}, které jsou za celou kohortu shrnovány pomocí mediánu a interkvartilového rozpětí (IQR). Rozdíly v ročním průměrném HbA_{1c} mezi uživateli CGM s různou časovou intenzitou jsou testovány Krukalovým–Wallisovým testem. Změny v kategoriích proměnných byly analyzovány pomocí χ^2 testu.

VÝSLEDKY

Základní charakteristiky pacientů zahrnutých do registru ČENDA ilustruje tabulka 1. Je z ní jasně patrný jednoznačný nárůst počtu pacientů v průběhu 8leté doby sledování a v prvních čtyřech letech též postupné zvyšování počtu center zapojených do projektu. Významně se navyšuje též počet dětí s novou manifestací DM1, což reflektuje dlouhodobé epidemiologické charakteristiky.^(1–3) Aktuální věk pacientů se sice statisticky signifikantně zvyšuje, nicméně klinicky se nejedná o významný vzestup. Rozložení jednotlivých typů diabetu zůstává po dobu sledování neměnné a odpovídá předpokladům získaným z registrů dětského diabetu jinde v Evropě. Průměrný věk při manifestaci DM1 zůstává v posledních letech beze změny, přibližně 9,5 roku.

Pouze minimálně se ve sledovaných letech zvyšovala proporce dětí léčených inzulínovou pumpou (z 24 % v roce 2013 na 28 % v roce 2020), přestože automatické funkce nových typů pump bezesporu zvyšují jejich efektivitu, a tím i atraktivitu pro jejich nositele. Pozorujeme nicméně významný přesun s iniciací terapie inzulínovou pumpou do mladších věkových kategorií. Zatímco proporce starších dětí s DM1 léčených pumpou stagnuje, ve věkové kategorii do 5 let lze vysledovat významný nárůst z 6 % v roce 2013 na 35 % v roce 2020.

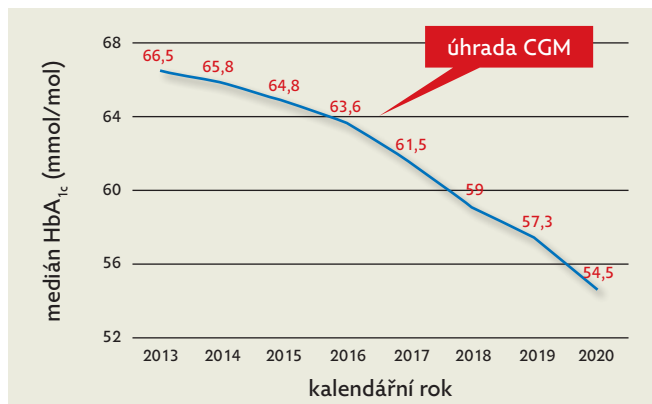
Nejpozoruhodnějším výsledkem získaným z registru ČENDA je bezpochyby důkaz kontinuálního snižování HbA_{1c}, tedy základního parametru kompenzace

Tab. 1: Základní charakteristiky registru ČENDA a jejich vývoj mezi lety 2013 a 2020

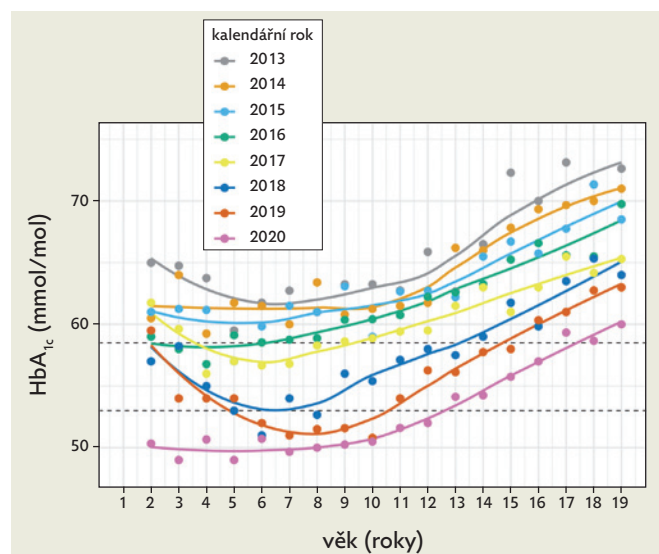
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	p-hodnota
Počet center	38	45	47	47	49	50	50	49	
Počet pacientů (% chlapců)	2197 (52 %)	2597 (53 %)	2835 (53 %)	3088 (53 %)	3272 (53 %)	3396 (52 %)	3607 (53 %)	3818 (53 %)	0,001 (1,0 pro pohlaví)
Věk (roky) (SD)	12,5 (4,3)	12,6 (4,2)	12,6 (4,2)	12,7 (4,2)	12,7 (4,2)	12,8 (4,1)	12,9 (4,1)	12,9 (4,1)	0,001
Typ diabetu									
DM1 (% ze všech)	2080 (94,7 %)	2465 (94,9 %)	2694 (95,0 %)	2906 (94,1 %)	3086 (94,3 %)	3225 (95,0 %)	3428 (95,0 %)	3641 (94,8 %)	0,88 pro proporce mezi typy diabetu
Z toho nově dia- gnostikovaných	337	323	394	386	355	382	427	486	
DM2 (%)	21 (1,0 %)	26 (1,0 %)	27 (1,0 %)	36 (1,2 %)	34 (1,0 %)	34 (1,0 %)	36 (1,0 %)	46 (1,2 %)	
Jiný typ diabetu (%)	83 (3,8 %)	99 (3,8 %)	104 (3,7 %)	132 (4,3 %)	135 (4,1 %)	137 (4,0 %)	143 (4,0 %)	131 (3,4 %)	
Pacienti s DM1									
Trvání diabetu.(roky) (SD)	5,1 (3,8)	5,2 (3,9)	5,3 (3,9)	5,3 (3,9)	5,3 (3,9)	5,4 (3,8)	5,4 (3,8)	5,3 (3,9)	0,02
Věk při manifestaci. (roky) (SD)	8,9 (4,3)	9,3 (4,5)	9,2 (4,4)	8,9 (4,4)	9,3 (4,5)	9,4 (4,3)	9,5 (4,3)	9,5 (4,3)	0,32
Podíl pacientů na inzulinové pumpě	24 %	23 %	23 %	24 %	26 %	26 %	27 %	28 %	< 0,001
Průměrná dávka inzulinu.(U/kg/den) (SD)	0,81 (0,26)	0,81 (0,26)	0,80 (0,26)	0,79 (0,26)	0,80 (0,26)	0,83 (0,27)	0,82 (0,28)	0,82 (0,28)	0,0014
Těžké hypoglykemie. (epizod / pacienta / 100 let)	4,9	3,3	3,0	2,8	3,1	4,1	3,1	2,0	< 0,001
Počet diabetických ketoacidóz.(epizod / pacienta / 100 let)	8,4	7,9	5,6	6,3	4,3	5,1	4,3	3,6	< 0,001

U kategorických proměnných jsou uvedeny absolutní a relativní četnosti pro každý kalendářní rok; možná přítomnost meziročních změn je testována pomocí χ^2 testu. Spojité proměnné jsou za každý kalendářní rok shrnuty pomocí průměru a směrodatné odchylky hodnot (SD), možný meziroční růst/pokles je testován pomocí ANOVA F-testu na základě lineárního regresního modelu.

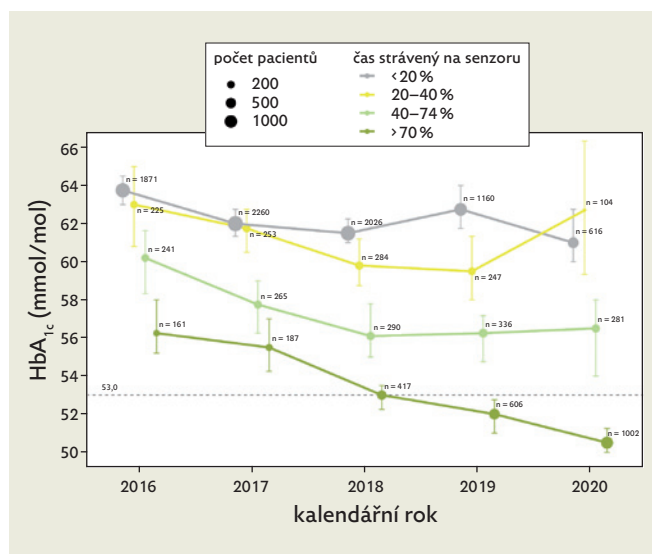
DM1 (graf 1). Zatímco v roce 2013 byl průměrný HbA_{1c} 66,5 mmol/mol, v roce 2020 to už bylo pouze 54,5 mmol/mol. Tento nezpochybnitelný pokles markeru průměrné glykemie má o to větší hodnotu, že není doprovázen nárůstem výskytu těžkých hypoglykemií, nýbrž naopak jeho významným poklesem (tab. 1). Graf 2 ukazuje povšechný pokles křivky HbA_{1c} vzhledem k věku. Přestože stále pozorujeme vzestup HbA_{1c} u dětí po 10. roce věku, pravidelný klesající trend je patrný i v této věkové kategorii. V souladu s popsávanými změnami stojí přesun pacientů mezi kategoriemi HbA_{1c} „doleva“ (graf 3). Zatímco v roce 2013 bylo v ČR 30 % dětí s $HbA_{1c} > 75$ mmol/mol, tedy v pásmu extrémně špatné kompenzace, za dobu trvání registru se tato kategorie zmenšila o dvě třetiny



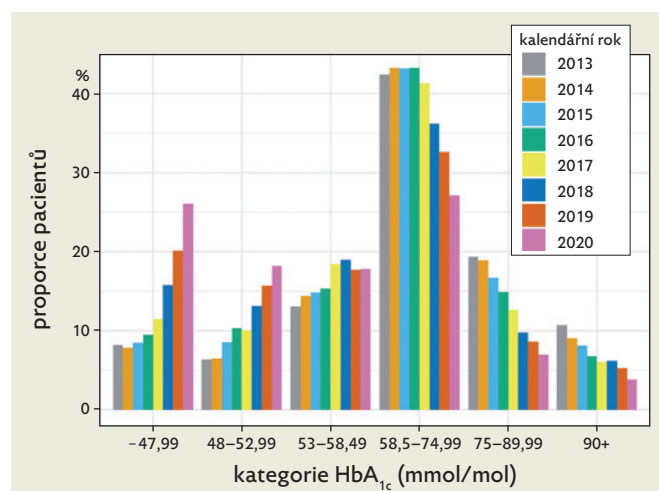
Graf 1: Vývoj střední hodnoty glykovaného hemoglobinu u dětí s DM1 v České republice mezi lety 2013 a 2020



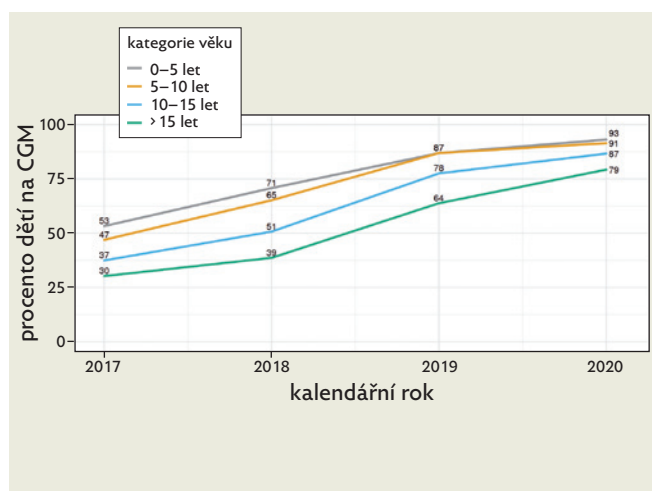
Graf 2: HbA_{1c} vztahující k věku, vývoj mezi lety 2013 a 2020 – trvalé zlepšování ve všech věkových kategoriích



Graf 4: Vztah mezi využíváním kontinuální monitorace glykémie (CGM) a HbA_{1c} – delší čas strávený na senzoru je významně asociován se snížením HbA_{1c}



Graf 3: Relativní zastoupení pacientů ve standardních kategoriích HbA_{1c} – přetrvávající pozitivní trend posunu k nižším hodnotám



Graf 5: Stoupající podíl dětí využívajících technologii kontinuální monitorace glykémie (CGM) – rozdělení podle věkových kategorií

na pouhých 10 %. Na druhé straně spektra je v roce 2020 46 % dětí, které splňují aktuálně platná kritéria uspokojivé kompenzace diabetu mezinárodní společnosti pro dětskou a adolescentní diabetologii ISPAD (53 mmol/mol),⁽⁸⁾ přičemž při zahájení činnosti registru ČENDA to bylo pouze 15 %.

Údaje o CGM jsou součástí registru od roku 2017. Ze čtyřletých dat porovnávajících roky 2017 a 2020 vyplývá výrazně stoupající popularita CGM mezi dětmi s DM1 (graf 4). V roce 2020 bylo pomocí CGM

monitorováno více než 90 % dětí s DM1 mladších 10 let, kde tato technologie zcela nahradila osobní glukometry jako základní prostředek selfmonitoringu u DM1. Starší věkové kategorie dosahují o něco nižších čísel, nicméně i zde je vidět vzrůstající popularita CGM (graf 4). Hodnota HbA_{1c} byla významně asociovaná s kategorií času stráveného na CGM (graf 5). Nejlepších výsledků dosahovaly děti, které strávily na CGM více než 70 % času za daný rok ($p < 0,001$). Na druhou stranu pouze intermitentní uživatelé

(< 40 % času stráveného na senzoru) z této technologie dostatečně neprofitují a jejich HbA_{1c} zůstává bez větší změny.

Komplexní statistické analýzy pojmenovaly některé z prediktorů asociovaných s uspokojivou kompenzací DM1. Jsou jimi monitorace pomocí CGM (nad 70 % času), léčba inzulinovou pumpou, mužské pohlaví a péče v centru, kde je v dlouhodobém sledování více než 40 dětí s DM1.

DISKUSE

Data získaná z osmiletého sledování parametrů kompenzace diabetu na celostátní úrovni pomocí registru ČENDA jednoznačně ukazují zlepšování kompenzace DM1 napříč věkovými kategoriemi.

Údaje z longitudinálních studií DCCT a EDIC prokázaly, že dlouhodobě epizody hyperglykemií (jejichž korelátem je dlouhodobé zvýšení HbA_{1c}) zvyšují riziko rozvoje mikro- i makrovaskulárních komplikací, s nimi související mortality a neurokognitivních dysfunkcí.^(13–15) V minulých desetiletích se v dětské diabetologii mylně tradovalo, že kompenzace DM1 do puberty zásadněji nepřispívá k riziku rozvoje pozdních komplikací, což vedlo mj. k uvolnění striktních parametrů kontroly diabetu pro dětský věk, včetně nejmírnějších kritérií pro předškolní věk. Dnes pozorujeme jednoznačný odklon od tohoto přístupu. Nová publikovaná data totiž bez jakýchkoli pochybností dokazují, že nedostatečná kontrola diabetu v dětství je důležitým nezávislým faktorem pro vznik chronických komplikací diabetu, a to včetně situace, kdy se v dospělosti HbA_{1c} sníží do doporučeného rozmezí.⁽¹⁶⁾ Pokles HbA_{1c} o 12 mmol/mol mezi lety 2013 a 2020 zaznamenaný registrem ČENDA představuje výrazné a z hlediska publikovaných populačních dat bezprecedentní snížení HbA_{1c}. Zatímco data z amerického registru T1DExchange^(9,17) či německo-rakousko-lucemburského DPV,⁽¹⁷⁾ resp. z mezinárodního registru SWEET⁽¹⁸⁾ ukazují žádné, resp. minimální zlepšení HbA_{1c} v dlouhodobém horizontu, pokles dokumentovaný registrem ČENDA představuje snížení rizika pozdních komplikací přibližně o 40 %. Podobně pouhých 17 % dětí sledovaných ve velkých centrech v USA splňuje kritéria uspokojivé kompenzace diabetu,⁽¹⁹⁾ u nás se do této prestižní kategorie dostává 2,5× více dětí. Střední hodnota HbA_{1c} 54,7 mmol/mol dosažená v roce 2020 se neliší od výsledků tradičně nejlépe hodnocených registrů skandinávských.^(20,21)

Na základě dat z registru je obtížné prokazovat kauzalitu, nicméně takto rychlého snížení HbA_{1c} je možné docílit pouze dvěma mechanismy, a to

zaváděním nových technologií (v tomto případě zejména kontinuálních monitorů glykemie) nebo zlepšenou edukací pacientů i edukátorů. Naše data ukazují, že oba mechanismy se na těchto výsledcích spolupodílejí, přičemž je pravděpodobné, že samo zavedení registru dětského diabetu ČENDA, umožňující zpětnou vazbu porovnáním výsledků vlastního centra s ostatními a vzájemné hledání optimálního přístupu k terapii diabetu, přispělo ke zlepšování kontroly DM1 na národní úrovni. Podobný efekt byl pozorován též u jiných registrů.⁽²⁰⁾ Může tak být vzorem pro sledování jiných skupin chronicky nemocných dětí i dospělých.

Regresní analýzy pojmenovaly čtyři jednoznačné prediktory dosažení optimální kompenzace DM1, přičemž nejvýraznější z nich je trvalá monitorace pomocí CGM. Právě příznivá úhrada této technologie zdravotními pojišťovnami a její následné rozšíření se s největší pravděpodobností spolupodílely na poklesu HbA_{1c} v období po roce 2017. Vzhledem k tomu, že přístup plátců k úhradě diabetologických technologií je i v rámci EU velmi rozdílný,⁽²²⁾ je tento náález dalším z argumentů pro plnou úhradu CGM pro všechny pacienty s DM1 bez ohledu na věk.

Přestože se za dobu 8letého sledování rozdíly v HbA_{1c} mezi centry snížily, je patrný stále výrazný rozdíl mezi ambulancemi, které mají z hlediska přístupu k technologiím teoreticky stejné možnosti. Rozdíly lze hledat v rozdílné edukaci, personálních možnostech i zkušenostech daného centra. Nezávislý prediktivní faktor HbA_{1c} představuje velikost centra – podobně, jako je tomu i v jiných světových registrech.⁽²³⁾ Přes zcela jednoznačné regionální rozdíly a skvěle fungující některá menší centra s excelentními výsledky se zdá být počet 40 pacientů v trvalé péči jako minimum pro zajištění dostatečné zkušenosti pro poskytování adekvátní péče dětem s diabetem 1. typu. K podobnému zjištění došlo též konsorcium světových diabetologických registrů.⁽²³⁾ Proto sekce pro dětskou diabetologii České diabetologické společnosti zahájila iniciativu s cílem vytvoření sítě vysoce specializovaných center pro léčbu dětského diabetu směřující k zajištění kvalitní péče pro děti s DM1 bez ohledu na region bydliště.⁽²⁴⁾

V následujících letech lze předpokládat, že trend snižování HbA_{1c} bude pokračovat v důsledku plného nahrazení osobních glukometrů pomocí CGM a dostupnosti inzulinových pump nové generace s funkcí automatických okruhů. Tyto moderní systémy jsou českým diabetickým dětem k dispozici od prosince 2020 a jejich efekt na parametry kompenzace diabetu lze očekávat v následujících letech.

ZÁVĚR

Děti s diabetem sice tvoří pouze asi půl procenta všech osob s diabetem, nicméně z hlediska rozvoje pozdních komplikací jde o nejzranitelnější skupinu pacientů, protože prožijí prakticky celý svůj život s diabetem. Proto je třeba jim umožnit co nejtěsnější kontrolu DM1 a zajistit minimalizaci rizika akutních komplikací. Kompenzace DM1 se v České republice trvale zlepšuje, na tomto trendu se spolupodílí zavádění nových technologií a zlepšení cílené edukace mj. pomocí registru dětského diabetu ČENDA. Tento registr se tak stal nezastupitelnou součástí komplexní péče o děti s DM1 na národní úrovni. |

Poděkování

Registr dětského diabetu ČENDA je trvale podporován Českou diabetologickou společností ČLS JEP a Ministerstvem zdravotnictví ČR v rámci podpory výzkumné organizace FNM (000064203/6001). Specifické úpravy funkčnosti databáze ČENDA byly pořízeny z prostředků grantu AZV č. NU21-01-00085.

Autoři děkují též všem členům konsorcia ČENDA: J. Vyžrálková, M. Pejchlová (Brno), M. Schubert (Bruntál), L. Kocinová (Česká Lípa), I. Röchllová (Frýdek-Místek), A. Kudličková (Hodonín), A. Benešová (Chomutov), J. Češek (Chrudim), M. Adam (Jablonec), P. Kracíková (Jičín), P. Vlachý, M. Svojsík (Jihlava), M. Jiříčková (Jilemnice), K. Poločková (Karviná), J. Kytarová (Praha – VFN), K. Dimová (Kladno), S. Fialová (Kroměříž), M. Vracovská (Klatovy), J. Sivičková, P. Pelcová (Karlovy Vary), E. Hladáková (Kyjov), J. Bartošová (Liberec), M. Kulinová (Mladá Boleslav), N. Filáková (Ostrava-Fifejdy), M. Romanová (Praha – FNKV), M. Šnajderová, S. Koloušková, L. Plachý, V. Neuman (Praha-Motol), L. Týce (Náchod), E. Farkaš (Nový Jičín), Z. Ježová (Nové Město na Moravě), M. Honková (Opava), B. Červíčková (Pardubice, Trutnov), T. Farová (Písek), K. Fiklík (Plzeň), J. Malý (Sokolov), M. Gregora (Strakonice), J. Malý (Svitavy), A. Lysáková (Šumperk), J. Chocholová (Tábor), P. Eichl (Teplice), O. Michálková (Třebíč), M. Struminský (Třinec), M. Procházka (Ústí nad Orlicí), J. Vávra, H. Vávrová (Vsetín), P. Gogelová (Zlín), P. Mikyška (Znojmo).

LITERATURA

1. **Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al.** Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019; 62(3): 408–417.
2. **Cinek O, Šumník Z, Vavřinec J.** Childhood diabetes in the Czech Republic: a steady increase in incidence. *Cas Lek Cesk* 2005; 144(4): 266–71.
3. **Cinek O, Kulich M, Šumník Z.** The incidence of type 1 diabetes in young Czech children stopped rising. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(7): 559–63.
4. **McEwen LN, Casagrande SS, Kuo S, Herman WH.** Why are diabetes medications so expensive and what can be done to control their cost? *Curr Diab Rep* 2017; 17(9): 71.
5. **Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl 27): 7–19.
6. **Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl 27): 28–46.
7. **Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al.** Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392(10146): 477–486.
8. **DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl 27): 105–114.
9. **Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al.** State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(2): 66–72.
10. **Šumník Z, Venháčová J, Škvor J, et al.** ČENDA Project Group. Five years of improving diabetes control in Czech children after the establishment of the population-based childhood diabetes register CENDA. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(1): 77–87.
11. **Šumník Z, Pavlíková M, Pomahačová R, et al.** ČENDA Project Group. Use of continuous glucose monitoring and its association with type 1 diabetes control in children over the first 3 years of reimbursement approval: Population data from the CENDA registry. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(3): 439–447.
12. **Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al.** Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42(8): 1593–1603.
13. **Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al.** Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2020; 69(5): 1000–1010.

14. **Bebu I, Schade D, Braffett B, et al.** Risk factors for first and subsequent CVD events in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* 2020; 43(4): 867–874.
15. **Jacobson AM, Ryan CM, Braffett BH, et al.**; DCCT/EDIC Research Group. Cognitive performance declines in older adults with type 1 diabetes: results from 32 years of follow-up in the DCCT and EDIC Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(7): 436–445.
16. **Lind M, Pivodic A, Svensson AM, et al.** HbA_{1c} level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2019; 366: l4894.
17. **Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, et al.**; T1D Exchange Clinic Network and the DPV initiative. The Transatlantic HbA_{1c} gap: differences in glycaemic control across the lifespan between people included in the US T1D Exchange Registry and those included in the German/Austrian DPV registry. *Diabet Med* 2020; 37(5): 848–855.
18. **Danne T, Lanzinger S, de Bock M, et al.** A worldwide perspective on COVID-19 and diabetes management in 22,820 children from the SWEET Project: diabetic ketoacidosis rates increase and glycemic control is maintained. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(9): 632–641.
19. **Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al.**; T1D Exchange Clinic Network. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2015; 38(6): 971–8.
20. **Samuelsson U, Åkesson K, Peterson A, et al.** Continued improvement of metabolic control in Swedish pediatric diabetes care. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(1): 150–157.
21. **Skipper N, Thingholm PR, Borch L, et al.** Center differences in diabetes treatment outcomes among children with type 1 diabetes: A nationwide study of 3866 Danish children. *Pediatr Diabetes* 2021. doi: 10.1111/pedi.13284
22. **Šumník Z, Szypowska A, Iotova V, et al.**; SWEET study group. Persistent heterogeneity in diabetes technology reimbursement for children with type 1 diabetes: The SWEET perspective. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(4): 434–443.
23. **Birkebaek NH, Hermann JM, Hanberger L, et al.** Center size and glycemic control: an international study with 504 centers from seven countries. *Diabetes Care* 2019; 42(3): e37–e39.
24. **Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 08/2019 ze dne 30. 8. 2019.** Dostupné na: <https://www.mzcr.cz/vestnik/vestnik-c-8-2019/>

SOUBORNÝ REFERÁT

Postiniciálna remisia u detí s diabetes mellitus 1. typu

Postinitial remission in children with type 1 diabetes mellitus

Kristína Podoláková¹, Denisa Lobotková¹, Emília Jančová¹, Ľudmila Podracká¹, Ľubomír Barák¹, Juraj Staník^{1,2}

¹Detská klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského a Národný ústav detských chorôb, Bratislava

²DIABGENE a Oddelenie výskumu porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum Slovenskej Akadémie vied, Bratislava

SÚHRN

Podoláková K, Lobotková D, Jančová E, Podracká Ľ, Barák Ľ, Staník J. Postiniciálna remisia u detí s diabetes mellitus 1. typu

Postiniciálna remisia je obdobie, ktoré sa vyskytuje krátko po začatí liečby diabetes mellitus 1. typu (DM1) a charakterizuje ho prechodné zlepšenie reziduálnej sekrécie endogénneho inzulínu sprevádzané zníženou potrebou exogénneho inzulínu a dobrou glykemickou kompenzáciou ochorenia. Remisia sa vyskytuje u viac ako 1/3 detí s novodiagnostikovaným DM1, pričom vo väčšine prípadov ide o parciálnu remisiu so znížením dennej dávky inzulínu < 0,5 IU/kg/deň; kompletná remisia s dočasným prerušením liečby inzulínom je zriedkavá. Rozvoj a dĺžku remisie ovplyvňuje viacero faktorov – spomedzi známych faktorov ide najmä o vek a o včasnosť diagnostikovania DM1, kedy nebýva ešte rozvinutá diabetická ketoacidóza a je lepšia reziduálna sekrečná kapacita zostávajúcich β-buniek produkujúcich inzulín. V našom prehľadovom článku detailnejšie diskutujeme faktory ovplyvňujúce remisiu ako aj snahu ovplyvniť rozvoj a dĺžku trvania postiniciálnej remisie farmakologicky alebo novými technológiami.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 1. typu, deti, remisia, faktory

SUMMARY

Podoláková K, Lobotková D, Jančová E, Podracká Ľ, Barák Ľ, Staník J. Postinitial remission in children with type 1 diabetes mellitus

Post-initial remission is a period that occurs shortly after the initiation of treatment for type 1 diabetes mellitus (T1D) and is characterized by a transient improvement in residual endogenous insulin secretion accompanied by a reduced need for exogenous insulin and good glycemic control. Remission occurs in more than 1/3 of children with newly diagnosed T1D, and most cases are partial remission with a reduction in daily insulin dose < 0.5 IU/kg/day; complete remission with temporary discontinuation of insulin therapy is rare. Several factors influence the development and length of remission - known factors include age and early diagnosis of T1D, when diabetic ketoacidosis is not yet developed and the residual secretory capacity of the remaining β-cells secreting insulin is better. In our review article, we discuss in more detail the factors influencing remission as well as efforts to influence the development and duration of post-initial remission pharmacologically or with new technologies.

Key words: type 1 diabetes mellitus, T1D, children, remission, factors

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Juraj Staník, PhD.
Detská klinika LFUK a NÚDCH
Limbová 1
833 40 Bratislava
juraj.stanik@savba.sk

Grantová podpora: grant MZSR 2019/20- LFUK-8.

ÚVOD

Diabetes mellitus prvého typu je chronické ochorenie, ktoré v prípade nedostatočnej kompenzácie vedie k početným chronickým komplikáciám. Preto je snaha o čo najlepšiu kompenzáciu diabetu. Optimálna je aj nižšia dávka inzulínu, lebo preinzulínovanosť je jedným z faktorov rozvoja komplikácií. Na dosiahnutie dobrej kompenzácie ochorenia s nízkym rizikom vzniku chronických mikrovaskulárnych komplikácií sú hodnoty glykovaného hemoglobínu menej ako 7,0 % DCCT (53 mmol/mol) a denná dávka inzulínu menej ako 0,5 IU/kg/deň. To sú parametre, ktoré sa najčastejšie dosahujú počas postiniciálnej remisie. Preto je obdobie remisie veľmi vítané. Je snaha dosiahnuť ho čo najskôr a udržať čo najdlhšie, aby čo najdlhšie ovplyvnila kompenzáciu cukrovky. Každý mesiac remisie sa počíta.

V našom prehľadovom článku sa zameriavame na výskyt a prediktívne parametre remisie, ako aj na jej typy, ako je parciálna a kompletná remisia.

DEFINÍCIA

Definícia postiniciálnej remisie zaznamenala určitý vývoj. Po roku 1983 bola definovaná ako pokles celkovej dennej dávky inzulínu na $\leq 50\%$ od dávky inzulínu v čase prepustenia z nemocnice po diagnostikovaní diabetu pri stabilných hodnotách glykémii.⁽¹⁾ Neskôr sa použilo kritérium potreby inzulínu $< 0,5$ IU/kg/deň a od roku 1997 sa pridala aj hodnota $\text{HbA}_{1c} < 7,5\%$ (58 mmol/mol).^(2,3) Niektorí autori používajú rôzne alternatívy týchto dvoch parametrov ako napríklad pokles celkovej dennej dávky inzulínu pod 0,3 j/kg/deň.^(4,5) V tom čase bolo ako ďalšie kritérium remisie zvažované aj bazálna hodnota C-peptidu nad 100 pmol/l ako ukazovateľ reziduálnej funkcie β -buniek,⁽⁶⁾ ale ako kritérium hodnotenia parciálnej postiniciálnej remisie sa neuplatnila.⁽⁷⁾ V súčasnosti sa bežne používajú 2 definície postiniciálnej remisie, a to podľa medzinárodnej spoločnosti pre detský a adolescentný diabetes (ISPAD) a IDAA_{1c} . ISPAD definuje parciálnu remisiu ako potrebu inzulínu $< 0,5$ j/kg/deň a $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ (53 mmol/mol).^(8,9) Táto definícia z roku 2002 je prahová, čiže ak pacient jedno kritérium spĺňa so značnou rezervou a druhé tesne nespĺňa, už nespĺňa kritérium remisie. Systém hodnotenia podľa IDAA_{1c} bol publikovaný v roku 2009.⁽¹⁰⁾ Hodnotenie je na základe štúdie Mortensena et al., ktorá v regresnej analýze asociovala hodnoty stimulovaného C-peptidu s rôznymi parametrami. Hodnotu stimulovaného C-peptidu si autori zvolili

práve preto, že najlepšie odráža reziduálnu endogénnu sekréciu inzulínu, ktorá by mala byť počas remisie pomerne vysoká (nad 300 pmol/l).⁽¹¹⁾ S hodnotou stimulovaného C-peptidu najlepšie korelovala kombinácia glykovaného hemoglobínu a celkovej dennej dávky inzulínu:

$\text{HbA}_{1c} (\%) + 4 \times \text{dávka inzulínu (jednotky na kilogram za 24 h)}.$ ⁽¹⁰⁾

Ide o kontinuálnu numerickú premennú, preto autori skúsili odhadnúť aj konkrétny výsledok, ktorý by najlepšie odrážal postiniciálnu remisiu. Za tú hodnotu označili $\text{IDAA}_{1c} \leq 9$.⁽¹⁰⁾ Táto hodnota v porovnaní s kritériami ISPAD mierne nadhodnocuje výskyt remisie, a to najmä u detí s nízkymi hodnotami HbA_{1c} . Niektoré z nich preto môžu spĺňať kritérium remisie aj viac ako 3 roky, aj keď už nemajú merateľný C-peptid, čiže ich endogénna produkcia inzulínu je prakticky nulová.

EPIDEMIOLOGIA

Výskyt postiniciálnej remisie sa v jednotlivých centrách aj krajinách líši, pričom jedným z dôležitých faktorov je použitie kritérií pre remisiu. V našom Detskom diabetologickom centre SR je pri použití kritérií ISPAD 2018 výskyt parciálnej postiniciálnej remisie 39,9 %, pri použití kritérií IDAA_{1c} 54,8 %.

Spomedzi nedávnych štúdií boli kritériá ISPAD použité v poľskej štúdii Chobot et al., ktorí pozorovali frekvenciu 59 %.⁽¹²⁾ Spomedzi štúdií, ktoré používali kritériá IDAA_{1c} pre remisiu, Nagl et al. (Rakúsko a Nemecko) zaznamenali frekvenciu remisie u detí a adolescentov s DM1 71 %, ⁽¹³⁾ Passanisi et al. (Taliansko) 63,5 %, ⁽¹⁴⁾ Chiavaroli et al. (Nový Zéland) 42,4 %, ⁽¹⁵⁾ Marino et al. (USA) 42 % ⁽¹⁶⁾ a Nwosu et al. (USA) zaznamenali 35,8 % frekvenciu remisie.⁽¹⁷⁾ V českej štúdii sa výskyt IDAA_{1c} líšil v závislosti od diéty (71 % pri bezlepkovej diéte a 35 % bez špeciálnej diéty).⁽¹⁸⁾

PATOGENÉZA

Pri postiniciálnej remisii zostávajúce β -bunky pankreasu po niekoľkých dňoch podávania exogénneho inzulínu zlepšia svoju funkčnú kapacitu a začnú produkovať väčšie množstvo inzulínu ako tesne pred diagnostikovaním ochorenia. Zároveň v periférnych tkanivách klesá rezistencia na inzulín. Postupne sa denná produkcia inzulínu stabilizuje, čo umožní znížiť dávky exogénneho inzulínu a stabilizujú sa aj glykémie.^(16,19) Nástup postiniciálnej remisie teda závisí

od zostávajúceho počtu a funkčnej reziduálnej kapacity β -buniek a tiež od ďalších faktorov, ako je compliance pacienta, edukácia, nastavenie liečby, stravy a ďalších faktorov.⁽²⁰⁾

FAKTORY ROZVOJA REMISIE

Ako vyplýva z patogenézy remisie, skorší záchyt DM sa spája s väčším množstvom zostávajúcich β -buniek, ktoré bývajú v lepšom funkčnom stave, čím sa zvyšuje šanca rozvoja remisie. Medzi ďalšie faktory patrí menej agresívna autoimunitná deštrukcia β -buniek, diagnostikovanie ochorenia v čase pred rozvojom diabetickej ketoacidózy, vyšší C-peptid, neprítomnosť autoprotílátok, vyšší vek, vyššie BMI a mužské pohlavie.^(12–17,21)

Vyšší vek pri diagnóze DM ako faktor pre vznik remisie potvrdili viaceré práce.^(14,21) Dôvodom by mohla byť vyššia frekvencia diabetickej ketoacidózy u mladších detí a rýchlejší proces deštrukcie β -buniek v porovnaní so staršími deťmi a adolescentmi, čo je zodpovedné za menšiu reziduálnu funkciu β -buniek v čase diagnózy DM1.^(14,22)

Vyššie sérové hladiny C-peptidu boli spojené s remisiou v štúdií Passasiniho et al.⁽¹⁴⁾ C-peptid odráža reziduálnu funkciu β -buniek v čase diagnózy T1D. Včasnú diagnózu T1D sprevádzajú vyššie hladiny C-peptidu a vyššia pravdepodobnosť nižšej dennej potreby inzulínu. Remisia je vo viacerých prácach častejšia u chlapcov.^(13,16) Jedným z vysvetlení by mohlo byť, že u dievčat dochádza v puberte k rozsiahlejšej deštrukcii β -buniek.⁽²³⁾ Prítomnosť pankreatických autoprotílátok súvisela so vznikom remisie v štúdií Nagl et al.⁽¹³⁾ Pankreatické autoprotílátky môžu byť spojené s agresívnejšou autoimunitnou deštrukciou β -buniek, čo môže ovplyvniť aj nástup remisie.⁽²⁴⁾ Vyššia hodnota BMI-SDS,⁽¹²⁾ vyšší HCO_3^- ⁽¹⁶⁾ a neprítomnosť diabetickej ketoacidózy^(14,15) mali tiež pozitívny vplyv na rozvoj remisie v niektorých štúdiách. Asociácia remisie s BMI-SDS sa vysvetľuje akceleračnou hypotézou,⁽²⁵⁾ v ktorej inzulínová rezistencia spôsobená prírastkom hmotnosti zhoršuje glykemickú kontrolu a vedie k rýchlejšej diagnóze DM1. Vyšší HCO_3^- a neprítomná DKA odkazujú na skoršiu diagnózu diabetu a lepší stav β -buniek, podobne ako vyšší C-peptid a nižší HbA_{1c} .

Z faktorov, ktoré sa ťažko kvantifikujú, vplyva na rozvoj remisie aj správna edukácia. Ide najmä o správne reagovanie úpravou dávky inzulínu na poklesy glykémii. Pri nesprávnych úpravách dávok exogénneho inzulínu môže dochádzať k preinzulinovaniu pacienta a rozkolísaniu glykémii.

NEREMISIA

U viac ako 50 % detí a dospievajúcich s novozisteným DM1 nedochádza k parciálnej postiniciálnej remisii, a preto sú v budúcnosti vystavení zvýšenému riziku dlhodobých komplikácií. Prediktívny model pozostávajúci zo vstupnej hodnoty bikarbonátu v čase manifestácie DM1 $< 15 \text{ mmol/l}$, veku < 5 rokov, ženského pohlavia a viac ako 3 autoprotílátok súvisiacich s diabetom má 73 % silu predpovedať neremisiu u detí a dospievajúcich s novozisteným DM1.⁽¹⁶⁾

REMISIA A PRODUKTY POKROČILEJ GLYKÁCIE (ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS, AGEs)

AGEs vznikajú ako pokročilé produkty neenzymatickej glykácie bielkovín. Vzťah medzi akumuláciou AGEs v organizme a chronickými komplikáciami diabetu je známy už dlho.⁽²⁶⁾ Najznámejším AGE v krvi je glykovaný hemoglobín, ktorý odráža aj metabolickú kompenzáciu diabetu za obdobie približne 2–3 mesiacov.⁽²⁷⁾ Vyššie hodnoty HbA_{1c} pri zistení DM signalizujú dlhšie trvanie diabetu a vyššie hodnoty hyperglykémie pred diagnostikovaním. Ako negatívny faktor rozvoja remisie ich opísali Wong et al.⁽²⁸⁾ Sú však známe aj AGEs s výrazne dlhším biologickým polčasom, ako má glykovaný hemoglobín. Glykovaný kolagén v koži má biologický polčas 10–15 rokov.^(27,29,30) Keďže HbA_{1c} je jedným z parametrov, ktorý v čase manifestácie diabetu odráža dĺžku predchorobia a je asociovaný aj s nástupom remisie, je predpoklad, že aj hodnota glykovaného kolagénu by mohla byť asociovaná s nástupom remisie. Jeho hodnotu je možné sledovať jednoduchou neinvazívnou metódou – kožnou fluorescenciou (skin autofluorescence, SAF). V našej pilotnej štúdií u 114 detí a adolescentov s novozisteným DM1 sme zistili, že nižšie hodnoty SAF sú nezávisle asociované s vyššou pravdepodobnosťou remisie, a majú dokonca vyššiu prediktívnu hodnotu ako HbA_{1c} (Podoláková et al., v recenznom konaní).

PRIEBEH REMISIE

U približne 80 % detí s DM1 dochádza po začatí inzulínoterapie k určitému funkčnému zotaveniu β -buniek.⁽⁹⁾ To sa prejavuje poklesom denných dávok inzulínu, k čomu zvyčajne dochádza po niekoľkých dňoch (približne na 5.–7. deň) od začiatku liečby inzulínom (u menších detí neskôr). Nie všetky tieto deti však dosiahnu postiniciálnu remisiu, kedy by

mala byť nízka dávka inzulínu a dobrá kompenzácia ochorenia (dávka inzulínu $< 0,5 \text{ j/kg/deň}$ a $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ [53 mmol/mol] podľa ISPAD).⁽⁸⁾ Počas remisie bývajú lepšie a stabilnejšie glykémie, organizmus lepšie zvláda aj určité chyby v diéte alebo v dávkovaní inzulínu. Dĺžka remisie býva ovplyvnená podobnými faktormi ako jej výskyt. Patria sem napríklad vek pri zistení DM, hodnoty C-peptidu ako aj čas od zistenia DM po rozvoj remisie.⁽¹²⁾ Pokračujúcou postupnou autoimunitnou deštrukciou β -buniek ale postupne klesá aj endogénna sekrécia inzulínu a stúpa potreba exogénneho inzulínu.^(31,32) V klinickej praxi vidíme aj „schodový“ vzostup dávky inzulínu, kedy napríklad v dôsledku infekcií prudšie stúpa dávka inzulínu (a po odznení infekcie sa nevráti na pôvodnú hodnotu). Po skončení remisie je nutné dbať na to, aby sa dávka inzulínu adekvátne upravila pri poklese endogénnej sekrécie a vzostupe glykémii.

KOMPLETNÁ REMISIA

Kompletnú remisiu charakterizuje prerušenie inzulínovej liečby na určité obdobie. Podmienkou prerušenia podávania exogénneho inzulínu sú nízke glykémie aj pri veľmi nízkych dávkach inzulínu ($0,5 \text{ IU/deň}$). Kompletná remisia je veľmi zriedkavá a podľa publikovaných prác sa vyskytuje u 0 až 4,2% detí a adolescentov s DM1.^(21,33,34) Prác o kompletnej remisii je ale veľmi málo a väčšinou ide o kazuistiky menej ako 5 pacientov. Faktory rozvoja kompletnej remisie nie sú doposiaľ známe, rovnako ako faktory dĺžky jej trvania. Kompletnej remisii sa veľmi tešia rodičia ako aj samotní pacienti, ktorí si na určité obdobie (zvyčajne niekoľko mesiacov) nemusia pichať inzulín. Z hľadiska ďalšieho manažmentu DM1 a opätovnej liečby inzulínom môže však pri kompletnej remisii niekedy vzniknúť problém. Niektorí rodičia sa po dočasnom prerušení liečby inzulínom tešia, že lekári urobili pri diagnostike DM u dieťaťa chybu a diabetes 1. typu sa zázračne vyliečil. Často toto „uzdravenie“ pripisujú rôznym alternatívnym postupom a s takýmito teóriami sa radi pochvália aj na sociálnych sieťach. Niekedy môže nastať situácia, kedy dieťa chce spraviť radosť svojim rodičom (ktorí sa tešia z „vyliečenia DM“) a pri vzostupe glykémii po skončení kompletnej remisie si samo nasadí inzulín a pichá si ho tajne tak, aby o tom rodičia nevedeli. Pre nedostatočný self-monitoring liečby môžu mať tieto deti paradoxne vyššie riziko vzniku ťažkých hypoglykémii. Preto kompletná remisia a s ňou súvisiace prerušenie liečby inzulínom musí byť dôsledne pripravené a vysvetlené rodičom i dieťaťu. Účasť klinického psychológa na tomto procese je tiež vítaná.

INTERVENCIE A LIEKY OVPLYVŇUJÚCE REMISIU

Fáza DM1 krátko po diagnostikovaní ochorenia až do vymiznutia endogénnej sekrécie inzulínu je obdobím, na ktoré sa zameriava viacero štúdií. Ich cieľom je čo najdlhšie zachovať endogénnu sekréciu inzulínu a vďaka tomu dosiahnuť čo najlepšiu kompenzáciu DM1. Takéto intervencie majú za cieľ aj zvýšiť šancu rozvoja remisie a predĺžiť jej trvanie. V súčasnosti je registrovaných viacero štúdií (www.ClinicalTrials.gov), ktoré sa snažia farmakologicky ovplyvniť autoimunitnú deštrukciu β -buniek pankreasu, a tak predĺžiť endogénnu sekréciu inzulínu. Napriek tomu ešte nie je žiadny rutinne používaný farmakologický prípravok dostupný všetkým pacientom s DM1. Ide najmä o experimentálnu liečbu a klinické skúšania nových prípravkov. Väčšina z týchto látok ale využíva mechanizmy potlačenia autoimunitného procesu, čím sú tieto intervencie často sprevádzané závažnými nežiaducimi účinkami. Preto potrebujú dlhšie pozorovanie, aby sa preukázal ich významný prínos, a zvyčajne sú obmedzené na dospelých pacientov alebo pacientov, ktorí sú diagnostikovaní v skorom štádiu ochorenia.⁽³⁵⁾ Prísne kritériá na zaradenie pacienta do takýchto štúdií ich robia nedostupnými pre väčšinu detských pacientov s DM1 a z pozitívnych účinkov intervencie môžu profitovať len vybraní pacienti.⁽³⁶⁾ Jeden z prípravkov ovplyvňujúcich zachovanie endogénnej sekrécie inzulínu, ktoré boli testované aj u detí, je GAD-Alu. Ide o modifikovanú bielkovinu enzýmu – glutamát dekarboxylázy, ktorá je jedna z antigénových terčov autoimunitného procesu v β -bunkách pankreasu. Viaceré štúdie potvrdili pozitívny efekt tohto prípravku na reziduálnu sekréciu inzulínu a overujú aj jeho bezpečnosť u detí.⁽³⁷⁾

Oveľa dostupnejšie sú nefarmakologické intervenčné štúdie. Poľská štúdia Jamiolkowskej-Sztabkowskej et al. ukazuje prospešnosť pravidelnej fyzickej aktivity, ktorá môže viesť k predĺženiu postiniciálnej remisie.⁽³⁶⁾ Výsledky štúdie dánskych aj českých autorov na niekoľkých desiatkach detských pacientov bez celiakie naznačujú, že bezlepková diéta začatá krátko po manifestácii diabetu môže byť spojená s pomalším tempom poklesu β -buniek, lepšou metabolickou kontrolou a dlhšou a výraznejšou parciálnou remisiou bez negatívneho vplyvu na kvalitu života v porovnaní s pacientami na iba diabetickej diéte.^(18,38) Podobne aj v štúdiu Bouilleta et al. nízkosacharidová strava s vysokým obsahom tukov, ktorá sa začala okamžite po stanovení diagnózy, zabezpečila klinickú remisiu u troch pacientov s diabetom 1. typu.⁽³⁹⁾ Rutinne sa však zatiaľ žiadne z týchto intervenčných

postupov nevyužívajú, pretože chýbajú údaje o ich dlhodobom prínose a bezpečnosti.

NOVÉ TECHNOLOGIE A REMISIA

Veľká pozornosť pri manažmente DM1 u detí sa venuje presnejšiemu monitoringu glykémie a čo najautonómnejšej aplikácii inzulínu podľa nameraných glykémii. Výsledky medicíny založenej na dôkazoch jasne dokumentujú, že pravidelné používanie glukózových senzorov vedie k zlepšeniu glykemickej kompenzácie DM.⁽⁴⁰⁾ Veľmi perspektívnou sa ukazuje aj aplikácia inzulínu pomocou inzulínových púmp, ktoré vedia reagovať úpravou dávky inzulínu na dáta zo senzora (hybridný uzavretý okruh).^(41–43) Nie je známe, že by používanie týchto technológií viedlo k predĺženiu reziduálnej endogénnej sekrécie inzulínu. Detskí pacienti, ktorí majú od manifestácie diabetu glykémie

monitorované senzorom a/lebo sú na liečbe inzulínovou pumpou so senzorom, majú v prvom roku trvania diabetu signifikantne nižšie hodnoty HbA_{1c}.⁽⁴⁴⁾ Dobré hodnoty HbA_{1c} sú jedným z kritérií postiniciálnej remisie, preto použitie senzorov a inzulínových púmp so senzormi môže pozitívne ovplyvniť aj výskyt a dĺžku trvania remisie.⁽²⁰⁾

ZÁVER

Remisia pri DM1 je dôležitá aj v dobe nových inzulínov a nových technológií v liečbe a monitoringu DM1, pretože vie zabezpečiť dobrú kompenzáciu DM na niekoľko mesiacov až rokov. Hoci účinnú liečbu na predĺženie reziduálnej endogénnej sekrécie inzulínu v súčasnosti nepoznáme, veľké množstvo klinických štúdií nám však dáva nádej, že by sa takáto liečba čoskoro mohla objaviť. |

LITERATÚRA

1. Agner T, Damm P, Binder C. Remission in IDDM: prospective study of basal C-peptide and insulin dose in 268 consecutive patients. *Diabetes Care* 1987; 10(2): 164–9.
2. Mortensen HB, Volund A. Application of a biokinetic model for prediction and assessment of glycated haemoglobins in diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48(6): 595–602.
3. Ortqvist E, Falorni A, Scheynius A, et al. Age governs gender-dependent islet cell autoreactivity and predicts the clinical course in childhood IDDM. *Acta Paediatr* 1997; 86(11): 1166–71.
4. Lundberg RL, Marino KR, Jasrotia A, et al. Partial clinical remission in type 1 diabetes: a comparison of the accuracy of total daily dose of insulin of < 0.3 units/kg/day to the gold standard insulin-dose adjusted hemoglobin A1c of < />=9 for the detection of partial clinical remission. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30(8): 823–830.
5. Bonfanti R, Boggetti E, Meschi F, et al. Residual beta-cell function and spontaneous clinical remission in type 1 diabetes mellitus: the role of puberty. *Acta Diabetol* 1998; 35(2): 91–5.
6. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, et al. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Arch Dis Child* 1996; 75(5): 410–5.
7. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21–22 October 2001. *Diabetes* 2004; 53(1): 250–64.
8. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl 27): 20–27.
9. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15(4): 246–51.
10. Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, et al. New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1384–90.
11. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128(7): 517–23.
12. Chobot A, Stompor J, Szyda K, et al. Remission phase in children diagnosed with type 1 diabetes in years 2012 to 2013 in Silesia, Poland: An observational study. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(3): 286–292.
13. Nagl K, Hermann JM, Plamper M, et al. Factors contributing to partial remission in type 1 diabetes: analysis based on the insulin dose-adjusted HbA1c in 3657 children and adolescents from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(6): 428–434.
14. Passanisi S, Salzano G, Gasbarro A, et al. Influence of Age on Partial Clinical Remission among Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(13).
15. Chiavaroli V, Derraik JGB, Jalaludin MY, et al. Partial remission in type 1 diabetes and associated factors: Analysis based on the insulin dose-adjusted hemoglobin A1c in children and adolescents from a regional diabetes center, Auckland, New Zealand. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(7): 892–900.
16. Marino KR, Lundberg RL, Jasrotia A, et al. A predictive model for lack of partial clinical remission in new-onset pediatric type 1 diabetes. *PLoS One* 2017; 12(5): e0176860.

17. **Nwosu BU, Rupendu S, Zitek-Morrison E, et al.** Pubertal lipid levels are significantly lower in youth with type 1 diabetes who experienced partial clinical remission. *J Endocr Soc* 2019; 3(4): 737–747.
18. **Neuman V, Pruhova S, Kulich M, et al.** Gluten-free diet in children with recent-onset type 1 diabetes: A 12-month intervention trial. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(5): 866–872.
19. **Pyziak A, Zmyslowska A, Bobeff K, et al.** Markers influencing the presence of partial clinical remission in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30(11): 1147–1153.
20. **Fonolleda M, Murillo M, Vazquez F, et al.** Remission phase in paediatric type 1 diabetes: new understanding and emerging biomarkers. *Horm Res Paediatr* 2017; 88(5): 307–315.
21. **Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M.** The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(2): 101–7.
22. **Mortensen HB, Swift PG, Holl RW, et al.** Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(4): 218–26.
23. **Pozzilli P, Mesturino CA, Crino A, et al.** Is the process of beta-cell destruction in type 1 diabetes at time of diagnosis more extensive in females than in males? *Eur J Endocrinol* 2001; 145(6): 757–61.
24. **Zamaklar M, Jotic A, Lalic N, et al.** Relation between course of disease in type 1 diabetes and islet cell antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958: 251–3.
25. **Wilkin TJ.** The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(7): 914–22.
26. **Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, et al.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–86.
27. **Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM.** The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science* 1978; 200(4337): 21–7.
28. **Wong TWC, Wong MYS, But WMB.** Features of partial remission in children with type 1 diabetes using the insulin dose-adjusted A1c definition and risk factors associated with nonremission. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 26(2): 118–125.
29. **Vlassara H, Striker GE.** Advanced glycation endproducts in diabetes and diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42(4): 697–719.
30. **Verzija N, DeGroot J, Thorpe SR, et al.** Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 2000; 275(50): 39027–31.
31. **Shields BM, McDonald TJ, Oram R, et al.** C-peptide decline in type 1 diabetes has two phases: an initial exponential fall and a subsequent stable phase. *Diabetes Care* 2018; 41(7): 1486–1492.
32. **Akivav E, Kushner JA, Herold KC.** Beta-cell mass and type 1 diabetes: going, going, gone? *Diabetes* 2008; 57(11): 2883–8.
33. **Martin S, Pawlowski B, Greulich B, et al.** Natural course of remission in IDDM during 1st yr after diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15(1): 66–74.
34. **Simell T, Kaprio EA, Maenpaa J, et al.** Randomised prospective study of short-term and long-term initial stay in hospital by children with diabetes mellitus. *Lancet* 1991; 337(8742): 656–60.
35. **Marek-Trzonkowska N, Mysliwiec M, Iwaszkiewicz-Grzes D, et al.** Factors affecting long-term efficacy of T regulatory cell-based therapy in type 1 diabetes. *J Transl Med* 2016; 14(1): 332.
36. **Jamiolkowska-Sztabkowska M, Glowinska-Olszewska B, Luczynski W, et al.** Regular physical activity as a physiological factor contributing to extend partial remission time in children with new onset diabetes mellitus - two years observation. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(5): 800–807.
37. **Ludvigsson J, Cheramy M, Axelsson S, et al.** GAD-treatment of children and adolescents with recent-onset type 1 diabetes preserves residual insulin secretion after 30 months. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30(5): 405–14.
38. **Svensson J, Sildorf SM, Pipper CB, et al.** Potential beneficial effects of a gluten-free diet in newly diagnosed children with type 1 diabetes: a pilot study. *Springerplus* 2016; 5(1): 994.
39. **Bouillet B, Rouland A, Petit JM, et al.** A low-carbohydrate high-fat diet initiated promptly after diagnosis provides clinical remission in three patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2020; 46(6): 511–513.
40. **Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G.** Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 17–22.
41. **Thrallkill KM, Moreau CS, Swearingen C, et al.** Insulin pump therapy started at the time of diagnosis: effects on glycemic control and pancreatic beta-cell function in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(10): 1023–30.
42. **Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27: 302–325.
43. **de Bock M, Dart J, Roy A, et al.** Exploration of the performance of a hybrid closed loop insulin delivery algorithm that includes insulin delivery limits designed to protect against hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(1): 68–73.
44. **Patton SR, Noser AE, Youngkin EM, et al.** Early initiation of diabetes devices relates to improved glycemic control in children with recent-onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(7): 379–384.

SOUBORNÝ REFERÁT

Technologická revoluce v léčbě diabetu 1. typu

The implementation of modern technology into standard of care of type 1 diabetes

Lenka Petruželková, Lukáš Plachý, Marie Kajprová, Vítek Neuman, Barbora Obermannová,
Štěpánka Průhová, Jan Lebl, Stanislava Koloušková, Zdeněk Šumník

Pediatrická klinika FN Motol
a 2. LF UK, Praha

SOUHRN

Petruželková L, Plachý L, Kajprová M, Neuman V, Obermannová B, Průhová Š, Lebl J, Koloušková S, Šumník Z. Technologická revoluce v léčbě diabetu 1. typu

Diabetes 1. typu je chronické autoimunitní onemocnění vyžadující doživotní aplikaci inzulínu. Vzhledem k nárůstu počtu onemocnění především v nejmladší věkové kategorii je potřeba počítat s nárůstem celkového počtu pacientů a z toho plynoucí zvýšenou zátěží zdravotního systému. Neuspokojivá kompenzace diabetu je spojena s rozvojem dlouhodobých mikro- a makrovaskulárních komplikací, které výrazně ovlivňují kvalitu a délku života pacientů. Cílem léčby u dětských pacientů je dosáhnout optimální kontroly glykemie, tedy normoglykemie, která by měla výskyt sekundárních komplikací diabetu zcela eliminovat. K dosažení normoglykemie přispělo zařazení moderních technologií do standardní terapie diabetu 1. typu. Jejich přehled a cestu k našim pacientům přiblíží tento článek.

Klíčová slova: diabetes 1. typu, technologie, uzavřená smyčka

SUMMARY

Petruželková L, Plachý L, Kajprová M, Neuman V, Obermannová B, Průhová Š, Lebl J, Koloušková S, Šumník Z. The implementation of modern technology into standard of care of type 1 diabetes

Type 1 diabetes is a chronic autoimmune condition that requires life-long insulin administration. An increasing prevalence of diabetes, especially in youngest children, results in significant burden on the healthcare system. Unsatisfactory disease control is associated with the development of long-term micro- and macrovascular complications, which significantly affect the quality of life and life expectancy of our patients. The current treatment goal in paediatric patients is to achieve normoglycemia and to completely eliminate the occurrence of secondary complications of diabetes. Modern technologies have been successfully implemented as the standard of care for people with Type 1 diabetes and have improved the glycaemic control by reducing time spent both in hyper- and hypoglycaemia, while improving quality of life of our patients. Their overview and their pathway to our patients are presented in this review.

Key words: type 1 diabetes, technology, closed loop

Korespondenční adresa:

MUDr. Lenka Petruželková, Ph.D.
Pediatrická klinika FN Motol a 2. LF UK
V Úvalu 84
Praha 5
150 06
lenkapetruzelskova@gmail.com

t:slim X2

S TECHNOLOGIÍ **Control-IQ**



Funkce Control-IQ v pumpě t:slim X2 představuje technologii hybridní uzavřené smyčky, která na základě predikce budoucích hodnot glykémie pomáhá zabránit vysokým a nízkým hladinám a zvyšuje čas strávený v cílovém rozmezí.*

JAK TECHNOLOGIE CONTROL-IQ FUNGUJE

Inzulínová pumpa t:slim X2 s technologií Control-IQ je navržena tak, aby pomáhala prodloužit čas v cílovém rozmezí (3,9-10,0 mmol/l)* s použitím údajů z Dexcom G6 kontinuální monitorace (CGM) a předpovídá hodnoty glykémie v budoucích 30 minutách, na jejichž základě upravuje dávkování inzulínu; včetně dávek automatických korekčních bolusů (maximálně jednou za hodinu).

10,0		Podá automatický korekční bolus v případě predikce glykémie ze senzoru nad 10 mmol/l
8,9		Zvýší bazální dávku inzulínu v případě predikce glykémie ze senzoru nad 8,9 mmol/l
6,25		Udržuje nastavení aktivního Osobního profilu
3,9		Sníží bazální dávku, jestliže predikovaná hodnota glykémie ze senzoru bude pod 6,25 mmol/l
mmol/L		Zastaví bazální dávku inzulínu, jestliže predikovaná hodnota glykémie ze senzoru klesne pod 3,9 mmol/l

*měřeno CGM



Stacy

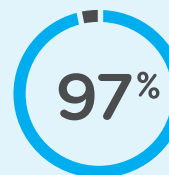
diagnostikována 2006

VÝSLEDKY KLINICKÉ STUDIE



Více času
v cílovém
rozmezí*

Průměrný dodatečný čas strávený v cílovém rozmezí za den u účastníků studie, kteří používali Control-IQ technologii.



Uživatelů říká,
že se pumpa
snadno používá

Procento účastníků studie, kteří používali technologii Control-IQ a řekli, že se snadno používá.



Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je závažné chronické autoimunitní onemocnění vedoucí k progresivní ztrátě β -buněk pankreatu a nutnosti doživotní aplikace inzulínu. K manifestaci onemocnění dochází nejčastěji během dětství a dospívání, v menší míře během dospělosti pod obrazem hyperglykemie.⁽¹⁾ V České republice je momentálně celkem 150 000 pacientů s DM1, z toho 4000 dětí. Incidence a prevalence diabetes mellitus však neustále stoupá a největší nárůst je pozorován u dětí mladších 15 let.^(2–4) Během dvaceti let vzrostla incidence v České republice z 6,8/100 000 v roce 1989 až na 18,5/100 000 v roce 2009, a to hlavně v nejmladší věkové kategorii (0–4 roky). Průměrný meziroční nárůst tak činil 5,4 %.⁽⁵⁾ Výskyt diabetu v dětském věku roste v celé Evropě v průměru asi o 3–4 % ročně, nicméně nárůst není shodný ve všech regionech.^(2–4) Pokud bude současný trend pokračovat, bude náš zdravotní systém čelit až čtyřnásobnému nárůstu incidence nových případů DM1 mezi lety 2009 a 2025, a to s největší dynamikou přírůstkem v nejmladší věkové kategorii (0–4 roky).^(2–4)

DM1 je spojený s rizikem rozvoje akutních a chronických komplikací. Akutní komplikace se projevují při extrémních hodnotách koncentrace glukózy a souvisejí buď s chybějící nebo nedostatečnou léčbou (hyperglykemické stavy a ketoacidóza), nebo naopak s neadekvátně vysokým účinkem léčby (hypoglykemie, neadekvátní dávka inzulínu). Pozdní komplikace rozdělujeme podle postižení cév a orgánů na mikrovaskulární a makrovaskulární. Mezi mikrovaskulární komplikace patří diabetická retinopatie, neuropatie a diabetické onemocnění ledvin. Makrovaskulární komplikace představuje akcelerovaná ateroskleróza.⁽⁵⁾ Akutní i pozdní komplikace negativně ovlivňují morbiditu a kvalitu života pacientů s DM1 a mají velmi významné dopady do socioekonomické sféry, protože jsou spojeny s vyššími náklady na léčbu.^(6–8) Dlouhodobé epidemiologické studie navíc jasně ukazují, že riziko úmrtí je u mladých lidí s nedostatečnou kontrolou diabetu signifikantně vyšší než u osob s dobrou metabolickou kompenzací^(9–11) a jakákoliv delší doba strávená v hyperglykemii vede ke zvýšenému riziku rozvoje pozdních mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací.^(12,13)

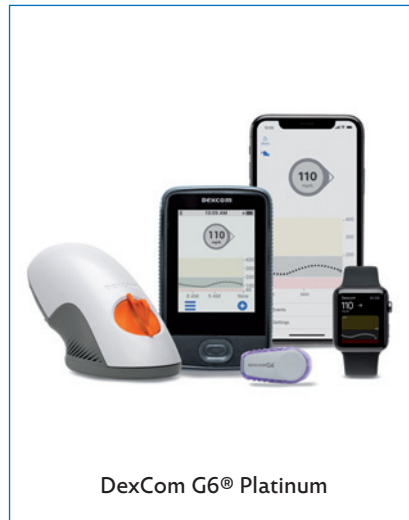
Recentní studie ukazují, že více než obávaná hypoglykemie má na poškození centrální nervové soustavy vliv čas strávený v hyperglykemii a vysoká variabilita glykemie spojená právě s vyšší průměrnou glykemií.⁽¹⁴⁾ Jedinou možností prevence chronických komplikací diabetu a zachování očekávané délky života pacientů s DM1 je tedy dostatečná kontrola hladiny cukru v krvi. Naším cílem je nyní úplná eliminace akutních i chronických komplikací diabetu,

tedy dosažení co nejlepší kontroly glykemie, optimálně normoglykemie. Tento cíl reflektuje neustálé zpřísňování doporučovaných cílů léčby, kterých mají naši pacienti dosáhnout. Cílová hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) se podle aktuálních doporučení odborných společností snížila na 53 mmol/mol (ISPAD 2019,⁽¹⁵⁾ ADA 2019⁽¹⁶⁾), přičemž v případě dostatečné dostupnosti moderních technologií v léčbě je cílová hodnota HbA_{1c} dále snížena na 48 mmol/mol (ISPAD 2019, NICE 2018⁽¹⁷⁾, Sweden guidelines 2019 (<https://www.ndr.nu/>). Všechny těchto cílů bychom se měli snažit dosáhnout, ale nikoliv na úkor kvality života našich pacientů a jejich rodin, kteří jsou péčí o diabetes nepřiměřeně zatěžováni a mají pocit viny, že se jim nedaří léčebných cílů dosáhnout.⁽¹⁵⁾

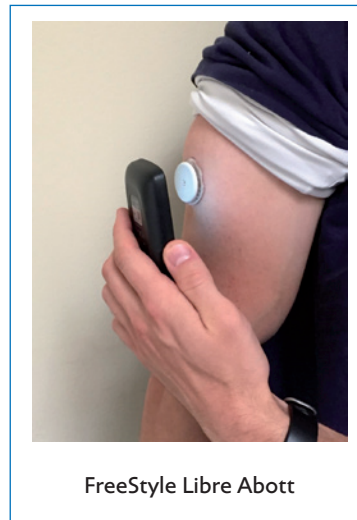
V poslední dekádě došlo k technologické revoluci v léčbě DM1. První převratnou novinkou bylo zavedení kontinuální monitorace glykemie (continuous glucose monitoring, CGM) do standardů léčby. To vedlo k významnému zlepšení kompenzace diabetu.^(18–20) Senzor snímající aktuální hladinu glykemie z intersticiálního prostoru v podkoží kontinuálně informuje pacienta o aktuální hladině glykemie a o probíhajícím trendu. V případě rizikových hodnot glykemie (hypoglykemie, hyperglykemie) varuje pacienta pomocí nastavitelných alarmů (obr. 1). Bylo prokázáno, že dlouhodobé užívání CGM vede k signifikantnímu zlepšení výsledků léčby pacientů s DM1 – snížení hodnoty HbA_{1c} a současnému poklesu výskytu těžkých hypoglykemií.^(19,21–23) Zásadní je však správná implementace CGM do terapie pacienta – tj. dostatečná edukace, jak se senzorem pracovat a jak reagovat na alarmy a aktuální trendy glykemie. 24hodinová kontrola glykemie s nutností neustálého vyhodnocování, jak na aktuální trend glykemie či na alarm reagovat, vede postupně k vyčerpání pacienta (tzv. alarm fatigue), které může vyústit v přání přerušit užívání CGM. Udržení zlepšené kompenzace však úzce souvisí s frekvencí používání CGM. Studie ukazují, že pacient musí využívat CGM alespoň 70 % času. Nejlepších výsledků pochopitelně dosahují ti pacienti, kteří využívají CGM trvale – tj. téměř 100 % času.^(20,24) Zavedení CGM do léčby DM1 s sebou přineslo další parametry hodnocení kompenzace diabetu získané pomocí CGM: čas strávený v cílovém rozmezí glykemie (tj. v pásmu glykemie 3,9–10 mmol/l), ve kterém by měl pacient strávit více než 70 % času, a čas strávený v hypoglykemii (glykemie pod 3,9 mmol/l), který by neměl přesáhnout 5%. Dalším hodnoceným parametrem je čas strávený v hyperglykemii (glykemie nad 14 mmol/l) a tzv. glykemická variabilita. Uvedená doporučení pro léčbu CGM vycházejí z mezinárodního konsenzu ATTD z roku



Guardian Medtronic



DexCom G6® Platinum



FreeStyle Libre Abott

Obr. 1: Přehled používaných CGM v léčbě diabetu 1. typu

2019.⁽²⁵⁾ Nové parametry pomáhají posoudit kontrolu glykemie, ale zároveň představují další cíle, kterých musí pacient dosáhnout.

Další zlepšení přinesly inzulinové pumpy s automatickými funkcemi, které jsou propojeny s CGM. Na základě zpracování údajů z CGM automaticky dočasně přerušují dodávku inzulinu v případě hrozící hypoglykemie (obr. 2).⁽²⁶⁾ Tuto generaci inzulinových pump představuje pumpa Minimed G640 (Medtronic) s funkcí Predictive Low Suspend⁽²⁷⁾ či pumpa Tandem s funkcí Basal IQ.⁽²⁸⁾ Prospektivní i retrospektivní studie prokázaly účinnost těchto automatických funkcí v prevenci hypoglykemie.^(28,29) Dočasné přerušování inzulinu však vede k následné hyperglykémii a signifikantnímu zvýšení průměrné glykemie.⁽²⁸⁾ Dále tato automatická funkce neřeší zásadní problém v léčbě diabetu, a to signifikantní proměnlivost inzulinové potřeby za den, která dosahuje až 30 % a u dětských pacientů se mění nejen ze dne na den, ale i několikrát během dne.⁽³⁰⁾ Dále v dětském věku bojujeme s proměnlivým a nepravidelným příjmem jídla a nepředvídatelnou fyzickou aktivitou.⁽³¹⁾

Přes signifikantní nárůst dostupnosti nových technologií širšímu okruhu pacientů a jejich prokazatelného benefitu na kompenzaci DM1 se nedostavilo očekávané plošné zlepšení kontroly glykemie.^(20,32–34) Tento „technologický paradox“ reflektovaly především výsledky národních registrů, kdy doporučených cílů pro kompenzaci diabetu ($\text{HbA}_{1c} < 58 \text{ mmol/mol}$) podle českého národního registru ČENDA dosáhlo v roce 2018 pouze 40 % dětských pacientů.⁽²⁰⁾ Skotský registr, analyzující výsledky více než 30 tisíc pacientů s DM1 mezi roky 2004 až 2016 bez ohledu na věk, ukázal, že přes významné zlepšení kompenzace

dosahuje cílového HbA_{1c} pod 58 mmol/mol pouze 15 % pacientů.⁽³⁴⁾ V neposlední řadě americký registr T1D Exchange, kde cílové HbA_{1c} dosahuje 17 %, ukázal, že se kompenzace diabetu mezi roky 2010–2012 a 2016–2018 nejen významně nezlepšila, ale u adolescentů se navzdory dostupnějším technologiím v léčbě diabetu dokonce zhoršila.⁽³⁵⁾

Tato zjištění ještě prohloubila skepsi našich pacientů, že požadovaných cílů nelze dosáhnout, a vedla ke snaze urychlit technologický vývoj „umělé slinivky“, který mezi lety 2009 a 2016 nepřinesl žádné novinky. Právě patientské sdružení „We are not waiting“, které sdružuje motivované pacienty s DM1 či jejich rodiče, nabídlo další technologický pokrok ve formě hybridní uzavřené smyčky. Tyto systémy (OpenAPS, Loop, AndroidAPS) se sdružují pod názvem „Do It Yourself“, dosud však nemají oficiální certifikaci, a tak si je uživatel musí sestavit sám na základě open source kódu, který je k dispozici na internetu. Představují však další krok ke zlepšení kompenzace našich pacientů a otevřely dveře k urychlení certifikace systémům oficiálním.

Systém uzavřené smyčky se skládá ze senzoru CGM, který kontinuálně snímá hladinu glykemie a přes Bluetooth ji vysílá do inzulinové pumpy. Ta obsahuje algoritmus, který vyhodnocuje aktuální hodnotu glykemie, porovná ji s cílovou glykemií a na základě rozdílu určí změnu dávky inzulinu, který je do těla pacienta vydán inzulinovou pumpou. Tento uzavřený okruh se opakuje každých 5 minut – vždy, když senzor CGM vyšle informaci o aktuální glykémii. Kalkulace změny dávky inzulinu vychází z matematického modelu, který bere v úvahu nejen hodnoty glykemie, ale také množství inzulinu vydané systémem.



Obr. 2: Záznam glykemie a výdeje inzulinu dle typu užitého automatického systému ke kontrole glykemie. A – systém zastavení před nízkou „Predictive Low“ (MiniMed 640G). B – systém hybridní uzavřené smyčky (Tandem Control IQ). C – systém zcela uzavřené smyčky (AndroidAPS).

Momentálně dostupné systémy pracují jako „hybridní uzavřené smyčky“, tj. algoritmus upravuje dávku inzulínu mezi jídly, ale prandiální inzulín (inzulín na pokrytí přijímaných sacharidů) si dále zajišťuje pacient sám pomocí tzv. bolusového kalkulatoru. Ten vypočítá bolus inzulínu na jídlo na základě aktuální glykemie a množství sacharidů zadaného pacientem.

Nedávno publikované studie přesvědčivě prokázaly signifikantní snížení HbA_{1c} a prodloužení času v cílovém rozmezí bez nárůstu času stráveného v hypoglykémii v porovnání s použitím CGM samotného či při porovnání se systémy využívajícími pouze funkci „zastavení před nízkou glykemií“ (obr. 1).^(36–42) Dostupná data z reálného života uživatelů po více než roce užívání těchto systémů ukazují desetiprocentní nárůst času v cílovém rozmezí během dne, což odpovídá více než dvěma a půl hodinám času navíc v cílové glykémii během dne.⁽⁴³⁾ Efektivita těchto systémů byla testována v téměř všech věkových skupinách – u předškolních dětí, školních dětí, adolescentů i u dospělých, nicméně studie na dětské populaci převažují.^(36–42)

Přehled a popis jednotlivých systémů shrnuje tabulka 1. Liší se zabudovaným algoritmem, jednotlivými funkcemi a množstvím parametrů, které si uživatel může nastavit, a tím systém uzpůsobit své

potřebě. Míra autonomie, která přímo koreluje s mírou nutnosti spolupráce pacienta se systémem, je asi nejvýznamnějším rozdílem mezi jednotlivými systémy. Budoucí uživatel by měl být seznámen s jednotlivými systémy včetně jejich výhod a nevýhod tak, aby si mohl zvolit systém na základě osobních preferencí. Nutné je však zdůraznit, že jakmile je systém hybridní slinivky předepsán, uživatelé by měli být o systému proškoleni. Edukace by měla obsahovat nejen terapii inzulínovou pumpou a CGM, ale i specifika jednotlivých systémů. Mnoho dospělých, ale především dospívajících v USA přestalo hybridní smyčky po roce využívat. Pravděpodobnou příčinou byl nejen nedostatečný trénink, ale také přehnaná očekávání, která současné systémy nemohou splnit.⁽⁴⁴⁾

Dalším krokem technologického vývoje je „zcela uzavřená smyčka“, která by byla schopna pokrýt i postprandiální výkyvy glykemie bez nutnosti kalkulace sacharidů a bez manuálního podání bolusových dávek inzulínu před každým jídlem. Úskalím pro uzavření smyčky zůstává neuspokojivá kontrola glykemie po jídle a rychlá proměnlivost citlivosti na inzulín během fyzické aktivity. Tyto systémy jsou zatím ve fázi vývoje. Celosvětově první pilotní studie testující zcela uzavřený okruh proběhla v roce 2021

Tab. 1: Přehled systémů hybridní uzavřené smyčky dostupných v ČR

			
Typ okruhu	Tandem + Control IQ	MiniMed 780G	„DIY“ AndroidAPS
Algoritmus	MPC	PID	Heuristic
Jak funguje	> 8,9 mmol/l zvýší bazální dávku > 10 mmol/l posílá automatický korekční bolus < 6,2 mmol/l sníží bazální dávku < 3,9 vypíná bazální dávku	- Automatická úprava bazální dávky < 4,4 mmol/l vypnutí bazální dávky > 6,7 mmol/l mikrobolus	Princip Super Mikro bolusů
Kompatibilita s inzulinovou pumpou	Tandem T-Slim X2	Minimed 780G	Accucheck Insight DANA RS
Kompatibilita se senzorem	DexCom G6 Bez kalibrace	Guardian Bez kalibrace	DexCom G6 Libre Freestyle sensor
Spojení s mobilním telefonem	ANO – pouze sledování Bolus mobilem NE	ANO – pouze sledování Bolus mobilem NE	ANO – ovládání přes mobil Bolus mobilem ANO
Následná úprava nastavení	Nutná optimalizace nastavení pacientem/lékařem (bazální dávka, IS, ISF)	Úprava bazální dávky s ISF smyčkou Pacient upravuje pouze I/S poměr a aktivní inzulin	Nutná optimalizace nastavení pacientem/lékařem (bazální dávka, IS, ISF)
Extra režim	- Spánek – cíl 6,2–6,7 - Úprava bazálů pouze Sport – cíl 8,3 < 7,8 mmol/l snižuje bazální dávku < 4,4 mmol/l vypíná inzulin	Sport – dočasný cíl 8,3 mmol/l	Přepnutí profilu dle potřeby (automatická úprava bazální dávky, I/S poměru a ISF)
Plus/minus	Nejjednodušší start	Nastavení bazální dávky systémem	Není certifikováno
Subjektivní pohled autorky	Nastavení lze ušít na míru Nutné vyladění nastavení	Nastavení nelze ušít na míru Není třeba se o nic starat	Nastavení lze ušít na míru Pokročilý algoritmus Nejobtížnější začátek

v našem dětském motolském dia-centru, kde jsme testovali algoritmus AndroidAPS (obr. 3). Ten je výsledkem již zmíněné pacientské iniciativy „We are not waiting“ a jeho efektivita se prokázala *in silico* či v retrospektivní studii.^(45,46) Naše studie, která testovala různé scénáře této uzavřené smyčky, prokázala nejen bezpečnost, ale i efektivitu toho systému. Prokázala také, jak moc je přínosné, když svůj názor na léčbu chronického onemocnění vyjádří nejen lékař, ale i pacient, a to i při vývoji léčebné pomůcky. V dnešní hektické době jsme na komunikaci s pacientem pozapomněli a ten si nyní hledá svou cestu, často však bez konzultace lékaře. Snahou našeho centra je pacienta do léčebného procesu opět vrátit, a možná právě proto patří motolské dětské dia-centrum podle výsledků léčby dětského diabetu mezi absolutní světovou špičku. |



Obr. 3: Automatický systém AndroidAPS testovaný jako „zcela uzavřená smyčka“ skládající se z telefonu s algoritmem umělé slinivky, CGM a inzulinové pumpy

LITERATURA

1. **Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27: 7–19.
2. **Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al.** Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019; 62(3): 408–417.
3. **Jarosch-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, et al.** Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia*. 2011; 54(3): 508–15. doi: 10.1007/s00125-010-1993-4
4. **Chobot A, Polanska J, Brandt A, et al.** Updated 24-year trend of Type 1 diabetes incidence in children in Poland reveals a sinusoidal pattern and sustained increase. *Diabet Med* 2017; 34(9): 1252–1258.
5. **Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27: 262–274.
6. **DCCT/EDIC research group.** Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: Long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(10): 793–800.
7. **Lachin M, White H, Hainsworth P, et al.** Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015; 64(2): 631–642.
8. **Nordwall M, Arnqvist H, Bojestig M, et al.** Good glycemic control remains crucial in prevention of late diabetic complications–The Linköping Diabetes Complications Study. *Pediatric Diabetes* 2009; 10(3): 168–176.
9. **Lind M, Svensson AM, Rosengren A.** Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372(9): 880–1.
10. **Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al.** Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 2015; 313: 37–44.
11. **Gagnum V, Stene LC, Sandvik L, et al.** All-cause mortality in a nationwide cohort of childhood-onset diabetes in Norway 1973–2013. *Diabetologia* 2015; 58: 1779–86.
12. **Samuelsson U, Steineck I, Gubbjörnsdóttir S.** A high mean-HbA1c value 3–15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood–A pilot study using two nation-wide population based quality registries. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(3): 229–35.
13. **Anderzén J, Samuelsson U, Gudbjörnsdóttir S, et al.** Teenagers with poor metabolic control already have a higher risk of microvascular complications as young adults. *J Diabetes Complications* 2016; 30(3): 533–6.
14. **Bizzarri C, Benevento D, CiampaliMarzelli MJ, et al.** Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 343–53.
15. **DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27: 105–114.
16. **American Diabetes Association 6.** Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes–2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl 1): S61–S70. doi: 10.2337/dc19-S006
17. **Beckles ZL, Edge JA, Muggleston MA, et al.** Diagnosis and management of diabetes in children and young people: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2016; 352: i139.
18. **Battelino T, Conget I, Olsen B, et al.; SWITCH Study Group.** The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55(12): 3155–62. doi: 10.1007/s00125-012-2708-9
19. **Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, et al.** Glycemic outcomes in adults with t1d are impacted more by continuous glucose monitoring than by insulin delivery method: 3 years of follow-up from the COMISAIR Study. *Diabetes Care* 2019; pii: dc190888.
20. **Šumník Z, Venháčová J, Škvor J, et al.; ČENDA Project Group.** Five years of improving diabetes control in Czech children after the establishment of the population-based childhood diabetes register ČENDA. *Pediatr Diabetes* 2019.
21. **Parkin CG, Graham C, Smolskis J.** Continuous glucose monitoring use in type 1 diabetes: longitudinal analysis demonstrates meaningful improvements in HbA1c and reductions in health care utilization. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(3): 522–528.
22. **Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy KJ, et al.; DIAMOND Study Group.** Effect of initiating use of an insulin pump in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections and continuous glucose monitoring (DIAMOND): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(9): 700–708.
23. **Heinemann L, Freckmann G, et al.** Real time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10128): 1367–1377.
24. **Danne T, Nimri R, Battelino T, et al.** International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1631–1640.
25. **Battelino T, Danne T, Bergenstal RM.** Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42(8): 1593–1603. doi: 10.2337/dci19-0028
26. **Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al.** Predictive low-glucose suspend reduces hypoglycemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study: results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(10): 2155–2161.
27. **Biester T, Kordonouri O, Holder M, et al.** „Let the algorithm do the work“: Reduction of hypoglycemia using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension (SmartGuard) in pediatric type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(3): 173–182.
28. **Müller L, Habif S, Leas S, Aronoff-Spencer E.** Reducing hypoglycemia in the real world: a retrospective analysis of

- predictive low-glucose suspend technology in an ambulatory insulin-dependent cohort. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(9): 478–484.
29. **Battelino T, Nimri R, Dovc K, et al.** Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *diabetes care*. 2017; 40(6): 764–770.
 30. **Petruzelkova L, Pickova K, Sumnik Z, et al.** Effectiveness of SmartGuard Technology in the prevention of nocturnal hypoglycemia after prolonged physical activity. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(5): 299–304.
 31. **Dovc K, Boughton C, Tauschmann M, et al.** Young children have higher variability of insulin requirements: observations during hybrid closed-loop insulin delivery. *Diabetes Care* 2019; 42(7): 1344–1347.
 32. **Ranjit U, Shah VN, Mohan V.** Challenges in diagnosis and management of diabetes in the young. *Clin Diabetes Endocrinol* 2016; 2: 18.
 33. **Sumnik Z, Szypowska A, Iotova V, et al.** SWEET study group. Persistent heterogeneity in diabetes technology reimbursement for children with type 1 diabetes: The SWEET perspective. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(4): 434–443.
 34. **Mair C, Wulaningsih W, Jeyam A, et al.** Glycaemic control trends in people with type 1 diabetes in Scotland 2004–2016. *Diabetologia* 2019; 62(8): 1375–1384.
 35. **Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al.** State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(2): 66–72.
 36. **Bally L, Thabit H, Kojzar H, et al.** Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 261–270.
 37. **Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al.** Day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in adolescents with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 1168–1174.
 38. **Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al.** Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018; 392(10155): 1321–1329.
 39. **Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, et al.** Successful at-home use of the tandem control-IQ artificial pancreas system in young children during a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(4): 159–169.
 40. **Sherr JL, Buckingham BA, Forlenza GP, et al.** Safety and performance of the Omnipod hybrid closed-loop system in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes over 5 days under free-living conditions. *Diabetes Technol Ther* 2019.
 41. **Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al.** Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016; 316(13): 1407–1408.
 42. **Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al.** Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(3): 155–163.
 43. **Stone MP, Agrawal P, Chen X, et al.** Retrospective analysis of 3-month real-world glucose data after the MiniMed 670G system commercial launch. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(10): 689–692.
 44. **Goodwin G, Waldman G, Lyons J, et al.** OR14–5 Challenges in implementing hybrid closed loop insulin pump therapy (Medtronic 670g) in a ‘real world’ clinical setting. *Proc J Endocrine Soc* 2019; 3(Suppl 1): OR14–5.
 45. **Toffanin C, Visentin R, Messori M, et al.** Toward a run-to-run adaptive artificial pancreas: In silico results. *IEEE Transactions Biomed Eng* 2018; 65(3): 479–488.
 46. **Petruzelkova L, Jiranova P, Soupal J, et al.** Pre-school and school-aged children benefit from the switch from a sensor-augmented pump to an AndroidAPS hybrid closed loop: A retrospective analysis. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(4): 594–604.

KAZUISTIKA

Glukokinázový diabetes u dětí

Glucokinase diabetes in children

Kateřina Woznicová¹, Jiří Strnadel¹, Štěpánka Průhová², Jan Pavlíček^{1,3}, Michal Hladík^{1,3}

¹Klinika dětského lékařství,
FN Ostrava

²Pediatrická klinika 2. LF UK
a FN Motol, Praha

³Lékařská fakulta,
Ostravská univerzita,
Ostrava

SOUHRN

Woznicová K, Strnadel J, Průhová Š, Pavlíček J, Hladík M. Glukokinázový diabetes u dětí

Glukokinázový diabetes je monogenně podmíněná forma diabetu vznikající na podkladě nosičství patogenní varianty v genu *GCK*, kódujícím enzym glukokinázu. Je to jeden z typů MODY diabetu (maturity onset diabetes of the young), který představuje heterogenní skupinu onemocnění, jehož prevalence činí zhruba 2–3 % ze všech pacientů s diabetem manifestovaným do 30 let věku v evropských zemích. Charakteristický je autosomálně dominantní typ dědičnosti a časný začátek (první záchyt hyperglykemie nejčastěji v období puberty či časně dospělosti). Glukokinázový diabetes představuje 65 % všech pacientů s MODY diabetem v České republice a je nejčastěji diagnostikován u dětí a dospívajících, díky nimž se následně prokáže tato forma diabetu u dalších členů rodiny. Charakteristická je mírná chronická hyperglykemie u jinak asymptomatických jedinců, kterou ve většině případů není potřeba léčit. Kazuistika popisuje náhodné zachycení hyperglykemie u osmileté dívky s malým vzrůstem, kde po sérii vyšetření byla prokázána patogenní varianta v genu pro glukokinázu.

Klíčová slova: maturity onset diabetes of the young, GCK, hyperglykemie

SUMMARY

Woznicová K, Strnadel J, Průhová Š, Pavlíček J, Hladík M. Glucokinase diabetes in children

Glucokinase diabetes is a form of monogenic diabetes, caused by a heterozygous pathogenic variant in the *GCK* gene, which encodes the enzyme glucokinase. It is a part of MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) diabetes, which is a heterogeneous group of disorders whose overall prevalence is estimated to 2–3 % of the European diabetic population with manifestation of diabetes until 30 years of age. The clinical features include typically an autosomal dominant inheritance and young age of onset (usually first occurs in adolescence or early adulthood). Glucokinase diabetes is one the most common MODY subtypes, accounting for 65 % of patients with MODY in the Czech Republic. Being diagnosed in adolescents and young adults, it may lead to identifying other cases in family members. A chronic mild hyperglycemia is typical for otherwise asymptomatic patients. Most of these cases do not require any treatment. In the case report we present a case of a randomly found hyperglycemia in an 8-year-old female with short stature. After a series of medical tests, a pathogenic variant in the *GCK* gene was identified.

Key words: Maturity Onset Diabetes of the Young, GCK, hyperglycemia

Korespondenční adresa:

MUDr. Kateřina Woznicová
Klinika dětského lékařství
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava-Poruba
katerina.woznicova@fno.cz

ÚVOD

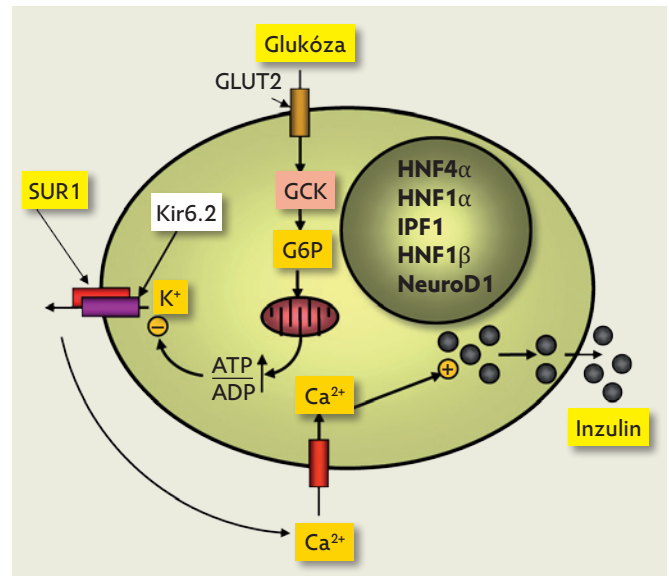
Diabetes MODY (maturity onset diabetes of the young) byl poprvé popsán v roce 1974. V rámci klasifikace diabetu jej řadíme mezi ostatní formy diabetes mellitus (DM) způsobené genetickou změnou, tj. monogenní diabetes.⁽¹⁾ Tvoří zhruba 2–3 % z celkového počtu pacientů s diabetem diagnostikovaným do 30 let věku, často ale bývá nesprávně zařazen jako diabetes 1. nebo 2. typu.^(2,3) Podstata onemocnění spočívá v nosičství heterozygotní patogenní varianty v jednom z genů zapojených do vývoje nebo metabolismu β -buněk pankreatu, což má vliv na sekreci inzulínu.⁽⁴⁾ Typický je nález diabetu nebo hyperglykemie v časném věku u probanda a současně alespoň u jednoho člena rodiny před 40. rokem života, což odpovídá autosomálně dominantnímu typu dědičnosti.⁽⁵⁾ Vzácně se můžeme setkat i s případy bez rodinné anamnézy, kde je patogenní varianta v některém z MODY genů prokázána *de novo*.⁽⁶⁾ Základní rozdíl oproti diabetu 1. typu spočívá v nepřítomnosti autooprotilátek proti ostrůvkovým buňkám pankreatu (např. antiGAD, IAA, ICA, ZnT8). U MODY diabetu nebývá acanthosis nigricans, obezita ani inzulínová rezistence, které se obvykle vyskytují u pacientů s diabetem 2. typu.⁽⁷⁾ Stanovení správné diagnózy pomocí molekulárně genetického vyšetření je naprosto zásadní pro výběr vhodné terapie a další prognózu pacienta.^(4,8)

Kdy zvažovat u pacienta MODY diabetes:⁽¹⁾

1. Pozitivní rodinná anamnéza DM (porucha glukózové tolerance, gestační diabetes, mírná hyperglykemie nalačno) a manifestace onemocnění do 40. roku života.
2. Manifestace diabetu (hyperglykemie) bez známek diabetické ketoacidózy.
3. Trvalá stacionární mírná hyperglykemie.
4. Nepřítomnost autooprotilátek proti ostrůvkovým buňkám pankreatu – anti-GAD, IA2, IAA, ICA, ZnT8.

PATOFYZIOLOGIE VZNIKU MODY DIABETU

MODY diabetes vzniká mutací genů kódujících proteiny, které jsou nezbytné pro správnou funkci β -buněk. Dochází tedy buď k porušení produkce, anebo sekrece inzulínu.⁽¹⁾ Ta je ovlivněna metabolismem a aktuální koncentrací glukózy v krvi. Glukóza vstupuje do β -buněk pankreatu pomocí nízkoafinity transportéru GLUT2. Pomocí enzymu glukokinázy dochází k fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát



Obr. 1: Základní funkce β -buňky. Glukóza vstupuje do β -buňky glukózovým transportérem GLUT2 podle koncentračního gradientu. Metabolismus glukózy v β -buňce zahajuje enzym glukokináza (GSK), který bývá s mírnou nadsázkou označován jako „senzor“ β -buňky pro glukózu. Metabolizace glukózy následně probíhá v dalších krocích v mitochondriích a vyústí ve zvýšení poměru ATP : ADP. Tento poměr je klíčovým podnětem pro změnu konformace napěťově řízeného draslíkového kanálu β -buňky. Ten má dvě složky – vnitřní, zvanou Kir6.2, a regulační, označenou jako SUR1 (sulfonylureový receptor). Snížení prostupnosti draslíkového kanálu depolarizuje buněčnou membránu, což otevře vápníkový kanál a zvýší intracelulární koncentraci kalcia. To je poslední podnět pro exocytózu inzulínu z intracelulárních granul. Volně upraveno dle⁽¹⁰⁾.

(G6P). Oxidace G6P při glykolýze a následné zpracování v Krebsově cyklu vede k produkci ATP. Zvýšením poměru ATP/ADP se uzavírá ATP-senzitivní draslíkový kanál. Uzavřením draslíkového kanálu dochází ke změně membránového potenciálu a otevření kalciového kanálu a toku vápenatých iontů do nitra β -buňky, čímž je spuštěna exocytóza inzulínu ze sekrečních granul (obr. 1).⁽⁹⁾

Důležitou úlohu hrají v β -buňce transkripční faktory (hepatocytární nukleární faktor HNF1A, HNF1B, HNF4A a další), které jsou součástí transkripční regulační sítě. Úlohou transkripčních faktorů je kontrola správné funkce β -buněk a také exprese řady genů kódujících proteiny, zapojených do transportu a metabolismu glukózy.⁽¹¹⁾

KLINICKÉ TYPY MODY DIABETU

Ačkoli bylo doposud identifikováno nejméně 14 genů spojených se vznikem MODY diabetu, pro klinickou praxi má význam jen 4–5 genů. Jednotlivé typy se liší v klinických projevech, patofyziologii vzniku, extrapankreatické manifestaci, riziku komplikací, prognóze a způsobu léčby. I přes zmíněné odlišnosti mají podtypy MODY mnoho společného, proto je můžeme rozdělit na základní 2 skupiny dle genu, který je mutován (tab. 1):^(5,12)

Glukokinázový diabetes (GCK diabetes či MODY 2) představuje nejčastější formu MODY, je způsoben patogenní variantou v genu pro glukokinázu, což vede k mírné chronické hyperglykemii s minimální progresí v průběhu života.⁽¹³⁾

Diabetes transkripčních faktorů je zastoupen zejména HNF1A-MODY a HNF4A-MODY. Transkripční faktory regulují expresi mnoha genů, kromě β -buněk jsou zodpovědné za normální funkci jater, ledvin a exokrinní části pankreatu. V β -buňkách pankreatu pak zejména regulují produkci a sekreci inzulínu a transport a metabolismus glukózy.^(11,13)

GLUKOKINÁZOVÝ DIABETES (GCK-MODY NEBO MODY 2)

Glukokinázový diabetes je nejčastější formou MODY diabetu u dětí.^(14,15) V České republice tvoří 65 % z celkového počtu pacientů s MODY diabetem. U dětí a adolescentů představuje přes 50 % případů náhodně zachycené hyperglykemie.⁽¹⁶⁾ Příčinou vzniku je heterozygotní nosičství patogenní varianty v genu

pro glukokinázu, kódujícím enzym, který katalyzuje fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát a bývá označován jako „glukózový senzor“ β -buněk pankreatu.^(17,18) Důsledkem mutace je snížená citlivost β -buněk na hyperglykemii a sekrece inzulínu je zahájena až při vyšší hladině glykemie než obvykle.^(19,20) Dědičnost tohoto diabetu je autosomálně dominantní. Závažnější formou je homozygotní nosičství patogenní varianty, která způsobí vznik novorozeneckého diabetu s celoživotní nutností terapie inzulínem.⁽²¹⁾

Klinický obraz

Pacienti s výše popsaným genetickým defektem mají trvale zvýšenou glykemii od narození s minimální progresí v průběhu života. Hodnota glykemie nalačno bývá v rozmezí 5,5–9 mmol/l. Většina pacientů je zcela asymptomatická a hyperglykemie je zjištěna náhodně při rutinním vyšetření z jiné indikace.⁽⁵⁾ Komplikace ve smyslu mikrovaskulárních a makrovaskulárních změn jsou vzácné.^(22,23)

Kdy zvažovat glukokinázový diabetes:⁽¹⁾

1. Glykemie nalačno v rozmezí 5,5–8 mmol/l.
2. Mírný vzestup glykemie při oGTT (orální glukózový toleranční test) mezi 0. a 120. minutou (většinou o méně než 3 mmol/l).
3. Glykovaný hemoglobin HbA_{1c} nad horní hranici normy (až do 56 mmol/mol).
4. Pozitivní rodinná anamnéza hyperglykemie.
5. Absence autoprotilátek anti-GAD, IAA, IA2, případně ZnT8.

Tab. 1: Přehled častých typů MODY diabetu

Gen	Diabetes transkripčních faktorů			Glukokinázový diabetes
	HNF1A	HNF1B	HNF4A	GCK
Chromozom	12q24.31	17q12	20q13.2	7p13
Klinické projevy	Snížený renální práh pro glukózu, polyurie, polydipsie, glykosurie	Renální cysty, malformace genitálu, dna	Makrosomie plodu, novorozenecká hypoglykemie, dyslipidemie	Mírná chronická hyperglykemie
Věk při diagnóze	Většinou < 25 let			Náhodný nález, často v období puberty
Léčba	Dieta, PAD, inzulín	Inzulín	PAD	Bez nutnosti terapie
Komplikace	Běžně			Vzácně
Frekvence výskytu mezi pacienty s MODY v ČR	16 %	6,5 %	7,5 %	65 %

MODY – maturity onset diabetes of the young; PAD – perorální antidiabetika

Diagnostika a léčba

V případě, že pacient splňuje výše uvedená kritéria, je doporučeno molekulárně genetické vyšetření vzorku DNA k průkazu monogenního diabetu. U dětí s geneticky potvrzenou diagnózou je vhodná dispenzarizace diabetologem s pravidelnými kontrolami 1× ročně. Farmakoterapie není při nekomplikovaném průběhu GCK-MODY indikována. Dieta nemá zásadní vliv na ovlivnění glykemie.⁽²⁴⁾ Doporučuje se zdravý životní styl, zejména prevence obezity.⁽²⁵⁾ Jiná je situace v těhotenství, kdy terapie inzulinem může být potřebná k ochraně plodu, který MODY nezdědil. V případě, že matka má GCK-MODY, ale plod variantu v genu pro glukokinázu nenese, bude plod reagovat na dlouhodobé vystavení hyperglykémii zvýšenou sekrecí inzulinu, což povede k nadměrnému růstu a následné makrosomii. Naopak, pokud plod nese stejnou variantu, je před vznikem makrosomie ochráněn.⁽²⁶⁾ Zda bude matka s GCK-MODY léčena inzulinem, rozhoduje zejména velikost plodu při pravidelných ultrazvukových kontrolách.⁽¹⁾

Genetika

Molekulárně genetické vyšetření potvrzující klinické podezření na MODY diabetes se v České republice provádí např. v Laboratoři molekulární genetiky Pediatrické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (www.Lmg.cz). Vyšetření se provádí buď cíleně pomocí PCR a Sangerova sekvenování konkrétní varianty vyskytující se například v rodině, nebo pomocí sekvenování nové generace pomocí panelu genů pro monogenní diabetes. Potenciálně patogenní varianty se vždy potvrzují Sangerovým sekvenováním a klasifikují podle aktuálně platné klasifikace nalezených variant (ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics z roku 2015).⁽²⁷⁾ V českém národním registru osob s monogenním diabetem je k 31. 8. 2020 vedeno 1501 rodin s klinickým podezřením nebo již prokázaným monogenním diabetem. Dosud bylo geneticky diagnostikováno v České republice 638 rodin s MODY diabetem. GCK-MODY představuje 65 %, HNF1A-MODY 16 %, HNF4A-MODY 7,5 % a HNF1B-MODY 6,5 % potvrzených případů. Velmi vzácně se vyskytují i patogenní varianty v jiných genech pro monogenní diabetes. V rámci srovnání s ostatními typy diabetu představuje monogenní diabetes 2–3 % dětí s diabetem (např. v registru ČENDA – Českém národním registru dětí s diabetem je to přesně 2,9 %)⁽²⁸⁾ a kolem 2 % dospělých osob s diabetem do 30 let věku. Glukokinázový diabetes patří jednoznačně mezi nejčastěji zachycené typy MODY. V některých

oblastech České republiky je záchyt MODY diabetu poměrně vysoký a některé varianty se vyskytují endemicky a jejich původ byl prokázán mnoho set generací zpět.^(29,30)

KAZUISTIKA

V ordinaci dětského endokrinologa byla vyšetřena osmiletá dívka, která byla odeslaná praktickou lékařkou pro malý věk. V osmi letech měřila 113 cm (–3,2 SDS). V rodině se vyskytuje menší věk u rodičů i prarodičů. Matka je sledována pro diabetes 2. typu na dietě, v posledních 6 letech byla léčena metforminem. Na základě provedených vyšetření dívky (hormonální profil, stanovení kostního věku, karyotypu, vyšetření *SHOX* genu) a vzhledem k výšce rodičů byl stav zhodnocen jako familiární malý věk. Náhodným nálezem byla hodnota glykemie nalačno 6,7 mmol/l. Opakovaný odběr potvrdil zvýšenou glykémii nalačno i zvýšenou hladinu glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} 47 mmol/mol. Při oGTT došlo pouze k mírnému vzestupu glykemie mezi 0. a 120. minutou (o 2,5 mmol/l). Negativní byly specifické auto-protilátky proti ostrůvkovým buňkám pankreatu (anti-GAD, IAA, ICA, IA2). Pro přetrvávající zvýšené hodnoty glykemie nalačno, kolísající hodnoty glykovaného hemoglobinu a pozitivní rodinnou anamnézu diabetu byl v diferenciální diagnostice zvažován glukokinázový diabetes. Pomocí molekulárně genetického vyšetření byla prokázaná heterozygotní patogenní varianta p.Gly318Arg v genu pro glukokinázu. Tato varianta (dříve označována jako mutace) je kauzální pro glukokinázový diabetes. V dalším průběhu bylo doplněno genetické vyšetření u matky, které prokázalo stejný typ patogenní varianty. Matka byla do stanovení diagnózy léčena perorálními antidiabetiky, která byla následně vysazena beze změny laboratorních hodnot kompenzace diabetu. Dívka je trvale sledována, kontroly jsou indikovány 1× ročně. Při kontrolách hodnoty glykemie nepřevyšují 8 mmol/l, hodnoty glykovaného hemoglobinu kolísají v rozmezí 42–47 mmol/mol. U dívky nebyla zahájena medikamentózní terapie, doporučena byla pouze režimová opatření, zejména prevence obezity.

ZÁVĚR

Glukokinázový diabetes je nejčastější formou MODY diabetu u dětí. Onemocnění je charakteristické mírnou hyperglykemií. Při došetření hraje důležitou roli hladina glykovaného hemoglobinu, orálně glukózový

toleranční test a nepřítomnost autoprotolátů proti ostrůvkovým buňkám pankreatu. Diferenciálně diagnosticky je vždy nutno vyloučit diabetes 1. typu. Konečnou diagnózu glukokinázového diabetu potvrdí až molekulárně genetické vyšetření. Prognóza

je dobrá, pacienti jsou dlouhodobě bez komplikací a většinou postačuje konzervativní sledování bez terapie. Genetické vyšetření je v České republice podpořeno grantem Ministerstva zdravotnictví ČR AZV NV18-01-00078. |

LITERATURA

1. **Lebl J, Al Taji E, Koloušková S, et al.** Dětská endokrinologie a diabetologie. Praha: Galén 2016: 372–382.
2. **Cambridge PJ.** Diabetes Mellitus and Heredity. *BMJ* 1928; 2: 738–41.
3. **Tattersall RB.** Mild familial diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med* 1998; 15: 1–4.
4. **Fajans SS, Bell GI.** MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011; 34(8): 1878–84.
5. **Hattersley AT.** Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998; 15: 15–24.
6. **Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, et al.** De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014; 57(3): 480–4.
7. **Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT.** Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51: 546–553.
8. **Shepherd M.** Our evolving understanding of monogenetic diabetes: possibilities of improving glycaemic control following transfer from insulin to sulphonylureas. *Prim Care Diabetes* 2008; 2(2): 87–90.
9. **Heuvel-Borsboom H, de Valk HW, Losekoot M, et al.** Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *Neth J Med* 2016; 70(5): 193–200.
10. **Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS.** Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345(13): 971–980.
11. **Sanyoura M, Phillipson LH, Naylor R.** Monogenetic diabetes in children and adolescents: Recognition and treatment options. *Current Diabetes Rep* 2018; 18(8): 1–13.
12. **Urakami T.** Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2019; 12: 1047–1056.
13. **Průhová Š, Lebl J.** Kapitola z knihy: Trendy soudobé diabetologie. Svazek 11. Praha: Galén 2007.
14. **Průhová Š, Dušatková P, Šumník Z, et al.** Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 529–35.
15. **Průhová Š, Ek J, Lebl J, et al.** Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4A, GCK and HNF-1A. *Diabetologia* 2003; 46: 291–295.
16. **Feigerlová E, Průhová Š, Dittertová L, et al.** Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 446–452.
17. **Matschinski FM, Glaser B, Magnuson MA.** Pancreatic β -cell-glucokinase: closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. *Diabetes* 1998; 47: 307–315.
18. **Nolan CJ, Prentki M.** The islet β -cell: fuel responsive and vulnerable. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 285–291.
19. **Velho G, Froguel P, Clement K, et al.** Primary pancreatic β -cell secretory defect caused by mutation in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the young. *Lancet* 1992; 340: 444–448.
20. **Byrne MM, Sturis J, Fajans SS, et al.** Altered insulin secretory responses to glucose in subjects with a mutation in the MODY 1 gene on chromosome 20. *Diabetes* 1995; 44: 699–704.
21. **Gloyn AL.** Glucokinase (GCK) mutation in hyper- and hypoglycaemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia in infancy. *Human Mutat* 2003; 22: 353–362.
22. **Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al.** Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycaemia. *JAMA* 2014; 311(3): 279–86.
23. **Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, et al.** Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997; 40(2): 217–24.
24. **Hattersley AT.** Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin Med* 2005; 5(5): 476–81.
25. **Hattersley AT, Bruining J, Shield J, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. The diagnosis and management of monogenetic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 352–360.
26. **Velho G, Hattersley AT, Froguel P.** Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY 2) kindreds but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia* 2000; 43: 1060–1063.
27. **Richards S, Aziz N, Bale S, et al.** Committee ALQA. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–424.
28. **Šumník Z, Venháčová J, Škvor J, et al.** ČENDA Project Group. Five years of improving diabetes control in Czech children after the establishment of the population-based childhood diabetes register ČENDA. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(1): 77–87.
29. **Dusatkova P, Pruhova S, Borowiec M, et al.** Ancestral mutations may cause a significant proportion of GCK-MODY. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(6): 489–98.
30. **Pruhova S, Dusatkova P, Sumnik Z, et al.** Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(8): 529–35.

Oxygenoterapie u akutních stavů v praxi

Oxygen therapy for acute states in practice

Jan David¹, Jakub Jonáš², Václav Koucký¹

¹Pediatrická klinika
2. LF UK a FN v Motole,
Praha

²Klinika anesteziologie,
resuscitace a intenzivní
medicíny 2. LF UK a FN
v Motole, Praha

SOUHRN

David J, Jonáš J, Koucký V. Oxygenoterapie u akutních stavů v praxi

Léčba kyslíkem patří mezi základní terapeutické postupy onemocnění dýchacího traktu, zejména v akutních stavech. Předkládaný článek pojednává o využití jak nízkoprůtokové, tak vysokoprůtokové oxygenoterapie v praxi a upozorňuje na její rizika.

Klíčová slova: léčba kyslíkem, toxicita kyslíku, vysokoprůtoková nazální kanyla

SUMMARY

David J, Jonáš J, Koucký V. Oxygen therapy for acute states in practice

Oxygen therapy is an essential therapeutic practice in various respiratory diseases, especially in acute conditions. This article discusses the practical application of both low-flow and high-flow oxygen therapy. It also highlights its risks.

Key words: oxygen therapy, oxygen toxicity, high-flow nasal cannula

Korespondenční adresa:

MUDr. Jan David, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha
jan.david@fnmotol.cz

Oxygenoterapie (léčba kyslíkem) představuje jednu z nejčastěji užívaných léčebných modalit pro různá respirační onemocnění – zejména v akutních stavech (hypoxemická respirační insuficience). Jedná se o podávání směsi vzduchu se zvýšenou inspirační frakcí kyslíku (FiO_2) s cílem odstranit arteriální hypoxemii. Oxygenoterapie bez umělé plicní ventilace je efektivní zejména tehdy, je-li příčinou hypoxemie alveolární hypoventilace. Naopak méně účinná je, pokud nízkou saturaci krve kyslíkem způsobuje tzv. plicní zkrat.⁽¹⁾ K maximální efektivitě léčby kyslíkem též přispívá vhodná poloha pacienta. Pokud to aktuální stav nemocného umožňuje, nejpriznivější je polosed, eventuálně vleže alespoň mírná elevace hrudníku.

Tato poloha dovoluje lepší zapojení jak hlavních, tak i pomocných dýchacích svalů.

Na druhou stranu je nutné uvést, že oxygenoterapie přináší určitá rizika. Ke snížení vysychání sliznic je třeba inhalovaný kyslík zvlhčovat (vodními parami či aerosolem). U pacientů s chronickou hyperkapnií může při kyslíkové léčbě dojít k útlumu dechového centra. Nejobávanejší riziko však přináší samotná toxicita kyslíku, která závisí zejména na délce podání a koncentraci vdechovaného kyslíku, dále též na věku pacienta (rizikovi jsou zejména nedonošení novorozenci). Bezpečný interval je 21–40 % kyslíku ve směsi. Tato koncentrace nevyvolává progresivní změny plicního parenchymu.⁽²⁾ Naopak významná

hyperoxie vede ke vzniku kyslíkových radikálů, které způsobují resorpční atelektázy a plicní edém. Toto hyperoxií indukované plicní postižení (hyperoxic acute lung injury, HALI) je pak často nerozlišitelné od základního onemocnění.⁽³⁾ Vhodnou prevencí HALI může být omezení nadužívání léčby kyslíkem, dechová rehabilitace či intermitentní střídání oxygenoterapie s neinvazivní ventilací. Kromě plicního postižení se především u nezralých novorozenců můžeme setkat i s poškozením jiných orgánů. Příkladem může být retinopatie nedonošených, což je vazoproliferativní onemocnění nezralé sítnice způsobené hyperoxií. Představuje nejčastější příčinu nevidomosti v dětském věku ve vyspělých zemích.⁽⁴⁾

Vzhledem k výše uvedené toxicitě kyslíku je potřeba myslet na to, že cílem oxygenoterapie není dosažení stoprocentní saturace kyslíkem. Hyperoxie je stejně škodlivá jako hypoxie.⁽⁵⁾ Cílová saturace závisí na věku pacienta a základní diagnóze, která k oxygenoterapii vedla. Ve většině případů je jistě dostačující saturace nad 92 %.⁽⁶⁾ Chybou naopak bývá snaha o její udržení na maximální hodnotě. Při kardiopulmonální resuscitaci je podle současných doporučení Evropské resuscitační rady z roku 2021 vhodné zahájit podávání kyslíku při saturaci pod 94 %, pak cílit na rozmezí 94–98 % a vyhnout se saturaci 100 %.⁽⁷⁾

Techniky aplikace kyslíku lze rozdělit podle schopnosti zajistit konstantní FiO_2 na nízkoprůtokové a vysokoprůtokové. Nízkoprůtoková oxygenoterapie není schopna generovat konstantní FiO_2 . Závisí na velikosti přívodu/průtoku kyslíku za minutu a minutové ventilaci pacienta. Při snížení dechového objemu nebo dechové frekvence pacienta stoupá FiO_2 . K nízkoprůtokové oxygenoterapii lze využít kyslíkové brýle, masku otevřenou nebo s rezervoárem či kyslíkový stan. Kyslíkové brýle zajistí FiO_2 do 40–50 %. Selhávají však v situacích, kdy pacient dýchá pouze ústy (děti s významnou nosní obstrukcí, např. při choanální atrezii). Tento fakt zdůrazňuje také význam udržování volného nosního průchodu. Otevřená maska zajistí FiO_2 40–70 %, maska s rezervoárem 80–100 %.^(1,2)

Vedle léčby kyslíkem s nízkým průtokem se v poslední době čím dál častěji začíná uplatňovat tzv. vysokoprůtoková oxygenoterapie s využitím tzv. Venturiho masky či vysokoprůtokové nazální kanyly (high-flow nasal cannula, HFNC). Tento způsob podání kyslíku zajistí konstantní FiO_2 . Vzhledem k tomu, že maximální průtoky (60–70 l/min) HFNC dokážou teoreticky generovat tlak na konci výdechu (positive end-expiratory pressure, PEEP) přibližně 3–5 cmH_2O , lze tuto metodu použít jako jednu z forem distenzní podpory. Mezi indikace HFNC

v pediatrii patří pokročilé formy akutní hypoxemické respirační insuficience, například u akutní bronchiolitidy, exacerbace průduškového astmatu či odpojování (weaning) pacienta od umělé plicní ventilace.⁽⁸⁾ Zároveň nesmí být přítomna některá z kontraindikací. Ke kontraindikacím použití HFNC patří zejména akutní zhoršení stavu vědomí, progresse do hyperkapnického respiračního selhání, riziko aspirace a nutnost ochrany dýchacích cest tracheální intubací, významné zvracení, střevní obstrukce, excesivní sekrece z dýchacích cest, oběhové selhání, pneumotorax či pneumomediastinum, faciální anomálie (např. atrezie choan, úraz obličeje) a netolerance či výrazný neklid.

Volba velikosti nazální kanyly závisí na věku dítěte, resp. rozměru jeho nosu. Na trhu jsou obvykle značeny jako XS, S, M, L. Velikost zvolené kanyly by měla představovat přibližně polovinu průsvitu nosního vchodu tak, aby nezpůsobovala dekubitus ani významný únik. Nastavení HFNC je velmi jednoduché, spočívá v určení průtoku (l/min), FiO_2 (%) a teploty zvlhčované vdechované směsi. Úvodní cílový průtok je závislý na hmotnosti pacienta, u dětí do 10 kg 1–2 l/kg/min, nad 10 kg 0,5–1 l/kg/min. V praxi se zdá nejvýhodnější začít s nízkými průtoky a postupně je navyšovat tak, aby proudící vzduch nezpůsobil pacientovi v nose subjektivní diskomfort. Maximální průtoky, které je stroj schopen generovat, jsou obvykle 60–70 l/min. U konkrétního pacienta je pak maximální průtok limitován zejména průsvitem nazální kanyly. Zvolenou FiO_2 se snažíme udržovat v bezpečném pásmu do 40–50 %. Naopak při zlepšení stavu pacienta nejprve redukuje FiO_2 a poté až průtok, abychom co nejdříve eliminovali možné toxické účinky hyperoxie. Teplotu vdechované směsi nastavujeme iniciálně zhruba 1–2 °C pod pacientovu tělesnou teplotu, s úpravami podle pacientovy tolerance.

Po zahájení léčby s HFNC je nutná pečlivá monitorace pacienta, neboť při další progresi onemocnění může stav vyžadovat změnu na jiný neinvazivní či invazivní způsob ventilace. Mezi sledované parametry patří vitální funkce pacienta (saturace, dechová a tepová frekvence), krevní plyny a některé parametry acidobazické rovnováhy (pH, laktát). Pokud u dušného pacienta nedochází zhruba po hodině od zahájení léčby ke zlepšení saturace, poklesu tepové a dechové frekvence či úpravě krevních plynů, pak se zřejmě jedná o selhání zvolené léčby. V tom případě je nutné upravit nastavení průtoku nebo FiO_2 či zvolit jinou léčebnou modalitu. Kromě progresse samotného základního onemocnění může být příčinou selhání léčby s HFNC také dislokace či obstrukce nazální kanyly,

Tab. 1: **Příčiny selhání léčby vysokoprůtokovou nazální kanylou (mimo progresi samotného základního onemocnění)**

D = Dislocation (dislokace nazální kanyly)

O = Obstruction (obstrukce nazální kanyly)

P = Pneumothorax (rozvoj přítomnosti vzduchu v pohrudniční dutině)

E = Equipment failure (selhání zdroje kyslíku)

S = Stomach (aerogastrie)

nedostatečnost zdroje kyslíku, významná distenze žaludku nebo velmi vzácně rozvoj pneumotoraxu. Tyto stavy si lze pamatovat pod mnemotechnickou pomůckou anglického akronymu DOPES (tab. 1).

Pro úplnost též uvádíme tzv. hyperbarickou oxygenoterapii. U „klasické“ oxygenoterapie zvyšujeme jen FiO_2 , v případě hyperbarické léčby i tlak vdechované směsi. V důsledku toho se v krvi rozpouští větší množství kyslíku, který není vázán na hemoglobin, tj. zvyšuje se parciální tlak kyslíku. Význam této metody spočívá v tom, že stoprocentní koncentrace kyslíku ve vdechované směsi zlepšuje perfuzi, upravuje tkáňovou hypoxii, podporuje angiogenezi a epitelizaci. Mezi nejčastější indikace v pediatrické populaci patří postižení centrálního nervového systému při kraniotraumatu, hypoxicko-ischemická encefalopatie (například stav po tonutí) a akutní intoxikace oxidem uhelnatým.⁽⁹⁾ Za absolutní kontraindikaci této metody se považuje neléčený pneumotorax či epilepsie. |

LITERATURA

1. Ševčík P, et al. Intenzivní medicína. Třetí, přepracované a rozšířené vyd. Praha: Galén 2014.
2. Novák I, et al. Intenzivní péče v pediatrii. Praha: Galén 2008.
3. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. Respir Care 2013; 58(1): 123–141.
4. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet 2013; 382(9902): 1445–1457.
5. Page D, Ablordeppey E, Wessman BT, et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. Crit Care 2018; 22(1): 9.
6. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. BMJ 2018; 363: k4169.
7. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. Resuscitation 2021; 161: 1–60.
8. Milési C, Boubal M, Jacquot A, et al. High-flow nasal cannula: recommendations for daily practice in pediatrics. Ann Intensive Care 2014; 4: 29.
9. Hájek M, Slaný J, Maršálková J, et al. Hyperbarická oxygenoterapie u pediatrických pacientů v Centru hyperbarické medicíny Ostrava v letech 2007–2011. Čes-slov Pediat 2015; 70(4): 200–209.

Resuscitace novorozence, kardiopulmonální resuscitace dětí

Newborn resuscitation, cardiopulmonary resuscitation of older children

René Hrdlička

Dětské oddělení
Oblastní nemocnice Kolín a.s.,
nemocnice Středočeského
kraje

SOUHRN

Hrdlička R. Resuscitace novorozence, kardiopulmonální resuscitace starších dětí

Aktuální doporučené postupy pro resuscitaci vycházejí z konsenzuálních stanovisek a léčebných doporučení z roku 2020. Byly uveřejněny jako doporučení Evropské resuscitační rady v roce 2021. Resuscitace dětí představuje samostatnou kapitolu a týká se resuscitace pro věkovou kategorii 0–18 let s výjimkou novorozenců bezprostředně po porodu. Resuscitaci novorozenců po porodu je věnována samostatná kapitola. V článku jsou uvedeny postupy při základní i rozšířené pediatrické resuscitaci s důrazem na zajištění dýchání a krevního oběhu. U resuscitace novorozenců jsou probrány terapeutické postupy na porodním sále a následné zajištění péče o novorozence s poruchou poporodní adaptace. Jsou uvedena kritéria ne zahájení resuscitace a jejího ukončení.

Klíčová slova: resuscitace, děti, novorozenci, dýchání, krevní oběh

SUMMARY

Hrdlička R. Newborn resuscitation, cardiopulmonary resuscitation of older children

Current resuscitation guidelines are based on consensual opinions and medical guidelines from 2020. They were published as the European resuscitation council's guidelines in 2021. A separate chapter is dedicated to paediatric resuscitation. It examines the resuscitation of the age category between 0 and 18 years, with the exception of newborn shortly after birth. The resuscitation of newborn shortly after birth is studied in another separate chapter. Practices of basic and advanced paediatric resuscitation with particular focus on the respiratory and blood flow ensuring are also mentioned in the article. As for the neonatal resuscitation, the therapeutic procedures in delivery rooms and subsequent provision of care for newborns with problems of postnatal adaptation are examined. Finally, the criteria of non-initiation of resuscitation as well as its discontinuation are presented.

Key words: resuscitation, children, newborn, breathing, circulation

Korespondenční adresa:

MUDr. René Hrdlička, Ph.D.
Dětské oddělení Oblastní nemocnice Kolín
Žižkova 146, 280 02 Kolín
rene.hrdlicka@nemocnicekolin.cz

ÚVOD

Kardiopulmonální resuscitace (KPR) je definována jako soubor intervencí prováděných za účelem zachování dodávky kyslíku během srdeční zástavy.⁽¹⁾ V řadě případů je však resuscitace zahájena i při zachovaném krevním oběhu s cílem předejít asystolii. Důvodem ke kardiopulmonální resuscitaci je u dospělých pacientů nejčastěji náhlá srdeční zástava. Podle American Heart Association i v současnosti téměř 95 % dospělých pacientů zemře před přijetím do nemocnice.⁽²⁾ Rozhodujícím kritériem prognózy pacientů po srdeční zástavě je časový interval mezi srdeční zástavou a zahájením resuscitace a kvalita prováděné resuscitace.^(3,4) Odlišná je situace u pediatrických pacientů, kde je primární srdeční zástava relativně vzácná a je omezena hlavně na pacienty s kritickými srdečními vadami a po kardiokirurgických výkonech. Jejich zastoupení se udává mezi 4–10 % ze všech pediatrických resuscitací prováděných mimo nemocnici a ani v nemocničním prostředí není tento počet o mnoho vyšší, představuje asi 15 % pediatrických resuscitací.⁽⁵⁾ Příčinou většiny stavů, které vedou v pediatrii k nutnosti resuscitace, je sekundární zástava při těžké hypoxii myokardu na podkladě vyčerpání kompenzačních mechanismů. Primární příčinou je respirační selhání nebo oběhové selhání při dekompenzovaném šoku. Z tohoto důvodu je pak výsledek resuscitace po srdeční zástavě u dětí uspokojivý jen v malém počtu případů. Lepší výsledky jsou při srdeční zástavě u pacientů monitorovaných na jednotkách intenzivní péče (JIP), kde počet přežití dosahuje 45 % a většina přeživších pacientů má jen minimální neurologické postižení.⁽⁶⁾

HISTORIE

Snaha o obnovení základních životních funkcí má dlouhou historii a písemné prameny lze nalézt již v nejstarších kulturních artefaktech. První zdokumentovaná úspěšná resuscitace byla referována Královské společnosti v Londýně v roce 1744.⁽⁷⁾ Přelomem v úspěšnosti resuscitace bylo zavedení dvou technik, které se s relativně malými úpravami používají dodnes. Je to asistovaná ventilace a nepřímá masáž srdeční. Techniku asistované ventilace metodou dýchání z úst do úst a její modifikaci s použitím samorozpínacího vaku popsal v 50. letech 20. století prof. Peter Safar. Následně pak byla publikována technika nepřímé srdeční masáže, kterou popsal William B. Kouwenhoven.⁽⁸⁾ Z jejich prací vychází resuscitační postupy dosud. Prof. Safar byl významnou

lékařskou osobností. Pro českou lékařskou veřejnost je určitě zajímavá skutečnost, že pocházel z rodu Šafařů z východních Čech a při svých návštěvách Československa se k českému původu hlásil.⁽⁹⁾

ROZDĚLENÍ RESUSCITAČNÍCH POSTUPŮ

Popis a účinnost nových resuscitačních postupů byly publikovány začátkem 60. let 20. století.⁽¹⁰⁾ V současné době jsou resuscitační postupy celosvětově koordinovány Mezinárodním výborem pro součinnost v resuscitaci (ILCOR). Na aplikaci resuscitačních postupů se v Evropě podílí European Resuscitation Council (ERC). ERC byl založen v roce 1989, první doporučení, představená v roce 1992, zahrnovala základní a rozšířenou resuscitaci. Pediatrická problematika byla následně doplněna v roce 1994. ERC v současné době sdružuje 33 národních resuscitačních rad, Česká republika je zastoupena Českou resuscitační radou. ERC aktualizuje resuscitační postupy každých 5 let, aktuální doporučení jsou z roku 2021 a jsou v originále publikována na <https://cpr-guidelines.eu>. Současné resuscitační postupy rozdělujeme na základní resuscitaci – basic life support (BLS) a rozšířenou – advanced life support (ALS). Z věkového hlediska rozdělujeme resuscitaci na resuscitaci dospělých, resuscitaci dětí a resuscitaci novorozenců. Resuscitace novorozenců představuje specifickou oblast resuscitace a týká se jen novorozenců bezprostředně po porodu. Novorozenci po ukončení poporodní adaptace spadají do skupiny dětských resuscitací. Následně uváděné resuscitační postupy vycházejí ze souhrnu doporučení ERC z roku 2021,⁽¹¹⁾ která byla doplněna i českou verzí.⁽¹²⁾

ORGANIZACE RESUSCITAČNÍ PÉČE

Resuscitaci je povinen zahájit nejen každý zdravotník, ale každý občan. Výjimkou jsou situace, kdy je zachránce vystaven nebezpečí. Neposkytnutí první pomoci může být posouzeno jako trestný čin podle zákona č. 40/2009 Sb. (trestní zákoník). Resuscitace mimo zdravotnické zařízení pak zahrnuje nejen vlastní resuscitaci, ale rovněž přivolání odborné pomoci – Zdravotnické záchranné služby (ZZS). Tu lze přivolat telefonicky na linkách tísňového volání 155 a 112 a rovněž využitím aplikace Záchranka. V tomto případě dojde nejen k automatickému vytočení čísla 155, ale také k odeslání souřadnic aktuální polohy volajícího. Při volání je vždy nezbytné zachovat hlasitý odposlech.



Obr. 1: Aktuální resuscitační postupy preferují držení obličejové masky oběma rukama

Organizace resuscitace v nemocnici je organizována podle vnitřních směrnic zdravotnického zařízení. Resuscitací jsou obvykle pověřeny resuscitační týmy složené nejčastěji z pracovníků anesteziologicko-resuscitačních oddělení či pracovišť intenzivní medicíny. Nicméně do jejich příchodu je nezbytné, aby resuscitaci prováděl zdravotník přítomný na místě zástavy.

Základní postupy resuscitace:

- **Nepřímá srdeční masáž** – spočívá ve stlačování dolní poloviny sternu, u dětí je nutné stlačení do $\frac{1}{3}$ předozadního průměru hrudníku, u dospělých pacientů je optimální stlačení 5 cm. V žádném případě by hloubka komprese neměla přesáhnout 6 cm. Frekvence kompresí se pohybuje mezi 100–120/min.
- **Umělá ventilace** – v některých případech vede k obnovení ventilace samotné zprůchodnění dýchacích cest. U malých kojenců je dostačující neutrální poloha hlavy vzhledem k tělu, u ostatních pacientů je nutný záklon hlavy. Dále se provede přizvednutí brady vzhůru. Pokud se spontánní dechová aktivita neobnoví, je nutné přistoupit k umělé ventilaci. Technika dýchání z úst do úst se v případě resuscitace zdravotnickým pracovníkem nahradí dýcháním samorozpínacím vakem (je-li k dispozici). Ventilaci vakem je nutno provádět přes obličejovou masku adekvátní velikosti. Pokud je zachránců více, aktuální resuscitační postupy preferují fixaci obličejové masky oběma rukama a ventilaci druhým zachráncem (obr. 1). Účinnost ventilace a přiměřenost dechového objemu kontrolujeme podle dechových exkurzí hrudníku.
- **Defibrilace** – jak bylo uvedeno, nutnost defibrilace je u pediatrických pacientů relativně vzácná, konkrétní případy budou uvedeny v dalším textu.

Resuscitaci vždy provádíme do obnovení příznaků spontánního krevního oběhu (restore of spontaneous circulation – ROSC).

ZÁKLADNÍ RESUSCITACE DĚTÍ (PBLs)

Důležitou změnou v aktuálním doporučení je definice cílové skupiny v této kategorii pacientů. Jedná se o všechny pacienty do 18 let s výjimkou novorozenců resuscitovaných bezprostředně po porodu. Děti, které vypadají jako dospělí, tzn. s vyvinutými sekundárními pohlavními znaky, je však možno resuscitovat i podle souhrnu doporučení pro resuscitaci dospělých. Jedná se o racionální doporučení, kdy v řadě případů nelze v okamžiku zahájení resuscitace určit přesný věk pacienta. Základní podmínkou pro zahájení efektivní resuscitace je rychlé rozpoznání stavu indikovaného k zahájení resuscitace. V případech, kdy nutnost resuscitace není zcela jasná, je indikováno využití nástroje rychlého zhodnocení stavu (quick-look). Lze využít například pediatrický hodnoticí trojúhelník, umožňující rychlé zhodnocení stavu dítěte. Uplatňuje se zde zhodnocení celkového stavu dítěte, dechové práce a prokrvení kůže.⁽¹³⁾ Patologie v kterémkoli bodu trojúhelníku je indikací k zahájení intenzivní léčby či resuscitace. O kritickém stavu dítěte svědčí nejen zástava oběhu či dýchání, ale rovněž další klinické známky či laboratorní hodnoty. Zahrnujeme mezi ně těžkou poruchu vědomí s absencí cílené reakce na algický podnět a prodloužení kapilárního návratu.⁽¹⁴⁾ Z laboratorních hodnot pak nízká hodnota pH při těžké acidóze dokumentuje vyčerpání kompenzačních mechanismů organismu s rizikem kardiální zástavy.

Zahájení resuscitace dítěte představuje okamžité provedení pěti úvodních dechů, a pokud nadále nejsou přítomny známky života, následuje 15 stlačení hrudníku. Je-li zachránce sám, měl by před zahájením resuscitace zavolat ZZS. Pokud nemá zachránce telefon k přivolání ZZS u sebe, má provádět KPR po dobu jedné minuty a pak teprve přivolat pomoc. Při náhle vzniklém bezvědomí bez jasné příčiny je vhodné aktivovat AED, je-li snadno dostupný. Cílovou hodnotou periferní saturace O_2 (SpO_2) je 94–98 %. Do zavedení monitorace SpO_2 je indikováno použití vysokoprátkového kyslíku k zajištění asistované ventilace.

Souhrn resuscitačních postupů se označuje jako postup ABCDE, při zjištění patologie v jednotlivých bodech je nutné vždy adekvátně reagovat a po intervenci zhodnotit efekt intervence:

- **A – dýchací cesty (airway)** – zprůchodněte dýchací cesty a udržujte je průchodné. Fyziologické hodnoty ventilace jsou uvedeny v tabulce 1.
- **B – dýchání (breathing)** – hodnotí se dechová frekvence a její trend. Důležité je zhodnocení dechové práce (zatahování, grunting, alární souhyb) a oxygenace.

- **C – krevní oběh (circulation)** – do tohoto bodu patří zhodnocení tepové frekvence, krevního tlaku a periferního prokrvení. Pro zhodnocení stavu cirkulace je přínosem provedení echokardiografie. Fyziologické hodnoty tepové frekvence jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3. K posouzení stavu krevního oběhu je vhodné doplnit opakované vyšetření laktátu.
- **D – neurologický stav (disability)** – k hodnocení stavu vědomí využíváme skórovací schémata, nejčastěji používané Glasgow Coma Scale (GCS) je uvedeno v tabulce 4 včetně varianty pro malé děti. Toto vyšetření je nutné doplnit vyšetřením stavu zornic, jejich symetrie a reakce na osvit. Důležité je zaznamenat případnou neurologickou symptomatologii (přítomnost křečí, ložiskového neurologického nálezu).
- **E – celkové vyšetření (exposure)** – celkové vyšetření a zhodnocení stavu pacienta k rozhodnutí o dalším léčebném postupu.

I když použití defibrilátoru je v pediatrické BLS relativně vzácné, v případě dostupnosti je nutno

s jeho použitím počítat. Použití AED je nutno s maximálním omezením no-flow time a pokračováním KPR co nejdříve po podání výboje nebo po detekci nedefibrilovatelného rytmu. Pokud je u AED funkce dětského režimu s redukcí energie výboje, používá se tento výboj u dětí do 8 let. Při absenci tohoto režimu lze AED použít u dětí všech věkových kategorií.

ROZŠÍŘENÁ RESUSCITACE DĚTÍ (PALS)

Kromě prováděných resuscitačních postupů je u PALS nezbytná týmová spolupráce. Pokračuje snaha o zajištění adekvátní oxygenace s použitím maximálně dosažitelné FiO_2 . Pokud je předpoklad déletrvající resuscitace či transportu pacienta, provede kompetentní lékař definitivní zajištění dýchacích cest (endotracheální intubace, laryngeální maska). Jako prevence hyperventilace je vhodné využít kapnometrii (EtCO_2). Hyperventilace při použití nadměrného dechového objemu či dechové frekvence je spojena

Tab. 1: Normální hodnoty dechové frekvence vzhledem k věku

Dechová frekvence vzhledem k věku	1 měsíc	1 rok	2 roky	5 let	10 let
Horní limit	60	50	40	30	25
Dolní limit	25	20	18	17	14

Tab. 2: Normální hodnoty tepové frekvence vzhledem k věku

Tepová frekvence vzhledem k věku	1 měsíc	1 rok	2 roky	5 let	10 let
Horní limit	180	170	160	140	120
Dolní limit	110	100	90	70	60

Tab. 3: Normální hodnoty středního arteriálního tlaku (MAP) u dětí (5. a 50. percentil)

Krevní tlak vzhledem k věku	1 měsíc	1 rok	5 let	10 let
p50 MAP (mmHg)	55	70	75	75
p5 MAP (mmHg)	40	50	50	55

Tab. 4: Hodnocení poruchy vědomí podle Glasgow Coma Scale

Otevření očí	Dospělí a velké děti	Malé děti
1	Neotevívá	Neotevívá
2	Na bolest	Na bolest
3	Na oslovení	Na oslovení
4	Spontánně	Spontánně
Slovní projev		
1	Žádný	Žádný
2	Nesrozumitelný	Sténání
3	Jednotlivá slova	Pláč na algický podnět
4	Neadekvátní slovní projev	Spontánní pláč
5	Adekvátní slovní projev	Broukání, žvatlání
Motorická odpověď		
1	Žádná	Žádná
2	Nespecifická extenze	Nespecifická extenze
3	Nespecifická flexe	Nespecifická flexe
4	Úniková reakce	Úniková reakce
5	Cílená obranná reakce	Cílená obranná reakce
6	Adekvátní motorická reakce	Adekvátní motorická reakce
Vyhodnocení		
13–15	Žádná nebo lehká	Žádná nebo lehká
9–12	Střední	Střední
≤ 8	Těžká	Těžká

s rizikem cerebrální vazokonstrikce s prohloubením mozkové hypoperfuze. Přiměřený dechový objem je vhodné kontrolovat dechovými exkurzemi hrudníku, které musí být zajištěny i při kompresích hrudníku při nepřímé srdeční masáži. Při obnovení cirkulace udržujeme SpO_2 v hodnotách mezi 94–98 %. Poměr kompresí hrudníku k ventilaci 15 : 2 je doporučen v případech, kdy je na to personál vyškolen.

Dalším krokem při PALS je zajištění žilního vstupu, buď intravenózní (i.v.) kanylou, nebo intraoseálním (i.o.) vstupem. Srdeční masáž je následně doplněna aplikací adrenalinu i.v./i.o. v dávce 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (maximální dávka je 1 mg). Účinnost aplikace se zvýší proplachem. Uvedenou dávku adrenalinu je možné opakovat každých 3–5 minut. Tuto léčbu doplníme podáváním bolusu tekutin (krystaloidů) v dávce 10 ml/kg, v indikovaných případech je možno podání opakovat.

V případě zachycení defibrilovatelného rytmu (fibrilace komor, bezpulzová komorová tachykardie) použijeme defibrilaci výbojem 4 J/kg. Až do obnovení cirkulace je nutné minimalizovat přerušování KPR. Interval mezi poslední kompresí a podáním výboje má být maximálně 5 sekund. Při podání výboje je nutné dodržet zásady bezpečnosti. Analýzu srdečního rytmu provádíme každé 2 minuty. Při neefektivní cirkulaci se provede opakovaný výboj stejné intenzity. Bezprostředně po podání 3. výboje se aplikuje druhá dávka adrenalinu 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a amiodaron 5 mg/kg (max 300 mg) i.v./i.o. Po podání 5. výboje podáme další identickou dávku adrenalinu, amiodaron podáme v poloviční dávce. Každá aplikace léku musí být doplněna proplachem.

Resuscitaci vždy provádíme do obnovení příznaků spontánního krevního oběhu (restore of spontaneous circulation – ROSC) nebo do splnění kritérií pro ukončení KPR – viz níže. U každého dítěte s prolongovanou KPR s předpokladem reverzibilní etiologie zástavy je indikace ke konzultaci dětského ECMO centra (centra pro mimotělní membránovou oxygenaci).

RESUSCITACE DĚTÍ ZA SPECIFICKÝCH PODMÍNEK

Traumatická zástava oběhu – kromě PBLs a PALS je nutno ošetřit potenciálně život ohrožující krvácení, diagnostikovat pneumotorax, ev. hemotorax, podání tekutinové resuscitace v indikovaných případech doplnit transfuzí erymasu nebo krve.

Hypotermická zástava oběhu – u pacientů s teplotou tělesného jádra 28 °C je možno KPR provádět intermitentně či odložit, je-li KPR na místě události

nemožná či obtížná. U dětí s teplotou 30 °C nepodáváme adrenalin a defibrilaci odložíme až na dobu po dosažení této teploty.

Obstrukce dýchacích cest cizím tělesem – největší riziko je u dětí do 3 let. Na úplnou obstrukci je nutno myslet vždy, pokud dojde u dítěte k náhlé apnoei a cyanóze. Absence kašle svědčí pro mimořádnou závažnost stavu. Jedná se o urgentní stav vyžadující okamžitý zákrok, opakovaný úder mezi lopatky u dítěte s polohou hlavy dolů. Pokud tento postup není účinný, střídáme úder mezi lopatky a stlačení hrudníku (dítě do 1 roku) nebo stlačení nadbřišku (dítě > 1 rok).

KRITÉRIA NEZAHÁJENÍ ČI UKONČENÍ RESUSCITACE

Není-li možnost zajistit bezpečnost zachránce.

Přítomnost poranění zjevně neslučitelného se životem či přítomnost známek jisté smrti.

Asystolie přetrvávající i po 20 minutách PALS, nejsou-li přítomny reverzibilní příčiny zástavy oběhu.

U pacienta, kde riziko poškození z délky probíhající KPR převažuje nad jejím přínosem, pokud nenastává ROSC, je přítomna závažná chronická komorbidita nebo velmi nízká kvalita života před zástavou.

Souhrn resuscitace dětí

- Na rozdíl od dospělých je srdeční zástava u dětí obvykle sekundární při zástavě dechu nebo při vyčerpání kompenzačních mechanismů.
- Resuscitaci dětí lze použít pro věkové spektrum 0–18 let, s výjimkou novorozenců bezprostředně po porodu.
- Resuscitaci zahajujeme provedením 5 úvodních dechů, dále postupujeme podle doporučení pro PBLs a PALS.
- Přehledný souhrn doporučení je uveden na obrázku 2.

RESUSCITACE NOVOROZENCŮ

Resuscitace novorozenců se týká donošených i nedonošených novorozenců bezprostředně po porodu, ve většině případů na porodním sále, případně v domácích podmínkách nebo v přednemocniční péči. Významným rozdílem proti pediatrické resuscitaci je možnost identifikace stavů, které mohou vést ke komplikacím v poporodním období. Nejčastější příčiny jsou uvedeny v tabulce 5. Z patofyziologického hlediska dochází po porodu ke dvěma významným změnám oproti intrauterinnímu životu:

RESUSCITACE DĚTÍ* 2021

5 KLÍČOVÝCH SDĚLENÍ

*0-18 let kromě novorozenců bezprostředně po porodu



- 1.** Používejte postup ABCDE jako "společný jazyk"
– Pracujte jako tým – Budte kompetentní
- 2.** Titrujte podávání kyslíku k dosažení SpO₂ 94–98 %
– Pouze pokud není možné měřit spolehlivé saturaci, zahajte podávání kyslíku o vysokém průtoku na základě přítomnosti známek oběhového/respiračního selhání.
- 3.** Při "šoku" podejte 1 nebo více bolusů tekutin v dávce 10 ml/kg, použijte (preferenčně balancované) krystaloidy (nebo krevní deriváty). Zhodnotte efekt každého bolusu. Zahajte časné podávání vazopresorů.
- 4.** Při základní resuscitaci použijte specifický dětský algoritmus (ABC a 15:2), pokud jste pro takový postup proškoleni. Zásadní je vysoká kvalita prováděné resuscitace a minimalizace přestávek v srdeční masáži (hands-off time). Věnujte pozornost bezpečnosti zachránce.
- 5.** Při rozšířené resuscitaci použijte specifický dětský algoritmus (PALS). Aktivně pátrejte po reverzibilních příčinách a zahajte jejich léčbu. Ventilace samorozpínacím vakem technikou 2 ruce na masce je první volbou. Pouze u intubovaných dětí provádějte asynchronní ventilaci s dechovou frekvencí podle věku (10–25/min).

Obr. 2: Přehledný souhrn doporučení pro základní (PBLs) a rozšířenou (PALS) resuscitaci dětí

- aerifikace plic, které byly do doby porodu nevdušné a jejich perfuze neměla žádný vliv na oxygenaci;
- přestavba fetální krevní cirkulace, kdy dochází k zásadní přestavbě oběhového systému včetně uzavření Botallový dučeje a foramen ovale.

Nezbytným předpokladem kvalitní péče o novorozence s poruchou poporodní adaptace je adekvátní vybavení místa pro resuscitaci. Resuscitace musí probíhat v termoneutrálním prostředí, hypotermie je u nezralých novorozenců spojena s vyšším výskytem intraventrikulární hemoragie i vyšší úmrtností.⁽¹⁵⁾ Resuscitaci je nutno provádět na vyhřívaném lůžku, cílová teplota novorozence se má pohybovat mezi 36,5–37,5 °C. I při maximálním výkonu vyhřívaného lůžka je nutno zabránit okolnímu proudění studeného vzduchu. Děti narozené ve 32. týdnu a mladší je doporučeno bez omytí zabalit do polyethylenové fólie

Tab. 5: Rizikové faktory pro poruchu poporodní adaptace novorozence (Zdroj: Janota J, Straňák Z. Neonatologie. Praha: Mladá fronta 2013.)

Nejčastější rizikové faktory s předpokladem poruchy poporodní adaptace

Známky závažné komplikace u plodu v průběhu porodu

Novorozenec gestačního stáří < 35. týden těhotenství

Spontánní porod koncem pánevní

Vícečetné těhotenství

Chronické či akutní onemocnění matky a abnormity zjištěné u plodu v průběhu těhotenství

Tab. 6: Apgar skóre

Body	0	1	2
Dýchání	Apnoe	Nepravidelné	Eupnoe
Akce srdeční	Asystolie	< 100/min	> 100/min
Tonus	Atonie	Hypotonie	Normotonie
Reakce na podráždění	Žádná	Nedostatečná	Aktivní, cílená
Barva	Cyanóza, bledost	Periferní cyanóza	Růžová

(s výjimkou obličeje). Po porodu je nutno posoudit klinický stav dítěte. Dosud je standardní součástí neonatologické dokumentace Apgar skóre (tab. 6 a 7). Jedná se o jednoduchý skórovací systém, který v roce 1952 zavedla do praxe americká anestezioložka Dr. Virginia Apgar. Apgar skóre se hodnotí za 1., 5. a 10. minutu po porodu. Ve specifickém případě nutnosti resuscitace novorozence používáme zjednodušené hodnocení popisující pouze tonus, akci srdeční a dýchání. Z laboratorních hodnot využíváme k hodnocení stavu novorozence hodnotu pH z pupečnickové arterie. Těžká acidóza s pH < 7,0 poukazuje na patologii poporodní adaptace, i když nemusí vždy být predikcí závažnosti stavu.⁽¹⁶⁾ Vždy je však vhodné mít laboratorní hodnotu k dispozici, a to pro rozhodnutí o dalším léčebném postupu. Pokud to klinický stav novorozence umožňuje, je nutno odložit podvaz pupečnicku alespoň o jednu minutu po porodu. Tento postup zvýší efektivně cirkulující objem v krevním řečišti.⁽¹⁷⁾

Počet novorozenců, kteří vyžadují po porodu intervenci, se dle údajů ERC pohybuje kolem 15 %. Většina novorozenců ale dobře reaguje na osušení a taktilní stimulaci. Tyto postupy probíhají prakticky současně a představují minimální časovou prodlevu. Následně asi 5 % novorozenců vyžaduje další léčbu.



Obr. 3: Resuscitátor Neo Puff

Insuflace plic a asistovaná ventilace

Pokud je dítě apnoické, je přítomen gasping či jiná forma neefektivní ventilace, je nutno zahájit ventilaci pozitivním přetlakem, optimálně do 60 sekund po porodu. Ventilaci provádíme resuscitátorem Neo Puff (obr. 3), který umožňuje nastavit jak inspirační tlak (PIP), tak i tlak na konci expirace (PEEP). Samorozpínací vak je méně vhodný k resuscitaci novorozence, jeho použití je možné v situacích, kdy není pracoviště vybaveno resuscitačním přístrojem. K ventilaci použijeme obličejovou masku adekvátní velikosti. U donošených novorozenců zahájíme prodýchávání tlakem 30 cmH₂O vzduchem (FiO₂ 0,21), u nezralých novorozenců na 25 cmH₂O, u novorozenců ≤ 32. gestační týden se použije k ventilaci FiO₂ 0,21–0,30. Ventilaci vždy zahájíme provedením 5 insuflačních dechů s udržením insuflačního tlaku 2–3 sekundy. Adekvátní terapeutickou odezvou je přítomnost akce srdeční > 100/min, viditelné zvedání hrudníku a adekvátní dechový objem. Pokračujeme dále dýcháním s frekvencí 30/min a inspiračním časem 1 s. Hodnota nastavení PEEP je 5 cmH₂O jako prevence

Tab. 7: Hodnocení stavu novorozence po porodu dle Apgar skóre

Apgar skóre	Stav novorozence
7–10	Fyziologický nález, lehká hypoxie
4–6	Střední hypoxie
< 4	Těžká hypoxie

kolapsu alveolů. Pokud terapeutická odezva není dostatečná, je nutno vždy zkontrolovat těsnost masky, polohu hlavičky (neutrální poloha bez záklonu), dostatečný PIP nebo přítomnost obstrukce dýchacích cest. Vždy je nutno vyloučit technický problém. Akci srdeční a dechovou frekvenci kontrolujeme po 30 s, při nutnosti prolongované ventilace a při přítomnosti kompetentního personálu provedeme následně spolehlivější zajištění dýchacích cest (endotracheální rourka). Co nejdříve je nutno monitorovat preduktální SpO₂ (na pravé ruce), frakci kyslíku použitou při ventilaci je nutno přizpůsobit naměřeným hodnotám. Cílové hodnoty SpO₂ jsou uvedeny v tabulce 8.

Masáž srdeční

Účinnost masáže srdeční je vždy podmíněna adekvátní ventilací (viz výše). Kompresi hrudníku zahájíme nejen při asystolii, ale vždy, pokud je srdeční frekvence po porodu < 60/min a nedojde k úpravě po 30 s adekvátní ventilace. V tomto případě zvýšíme FiO₂ na 1,0 a provádíme 3 komprese hrudníku na 1 vdech (15 cyklů na 30 s). Pokud je to možné, používáme techniku stačování dvěma palci (ruce máme obemknuté kolem hrudníku novorozence). Efekt srdeční masáže kontrolujeme každých 30 s, kontrolujeme i účinnost ventilace, FiO₂ titrujeme podle hodnot SpO₂, pokud je možné ji spolehlivě měřit. Zároveň zajistíme vstup do žilního řečiště.

Zajištění žilního vstupu u novorozence

Metodou volby je zajištění vstupu do umbilikální žíly. Použijeme uzavřený systém jako prevenci vzduchové embolie. Před aplikací léků verifikujeme správné zavedení katétru aspirací krve. Alternativní cestou je zajištění intraoseálního vstupu.

Farmakoterapie

Adrenalin – je základním lékem při resuscitaci novorozence, podáváme jej, pokud adekvátní ventilace a masáž srdeční nezvýší srdeční frekvenci nad 60/min. Adrenalin je aplikován v ředění 1 : 10 000 (1 mg v 10 ml roztoku), dávka je 10–30 µg/kg. Při přetrvávání bradykardie je indikováno opakované podání vždy po

Tab. 8: Hodnoty uspokojivé preduktální SpO₂ v poporodním období

Čas po porodu	2. min	3. min	4. min	5. min	10. min
Cílová SpO ₂	65 %	70 %	80 %	85 %	90 %

3–5 minutách. Intratracheální podání adrenalinu by mělo být použito jen v případech, kdy nelze zajistit žilní vstup, a to v dávce 50–60 µg/kg.

Glukóza – je podávána jako prevence hypoglykemie při prolongované resuscitaci, dávka je 2,5 ml/kg 10% roztoku glukózy. Hladinu glukózy je vhodné kontrolovat glukometrem.

Krystaloidy – při hypotenzii je indikováno bolusové podání krystaloidů v dávce 10 ml/kg s možností opakování. Při podezření na výraznou krevní ztrátu je indikováno podání 0 rh negativní krve.

Bikarbonát sodný – je indikován v případě déletrávající zástavy oběhu nereagující na zavedenou léčbu. Podává se dávka 1–2 mmol/kg (2–4 ml 4,2% roztoku). Výhodné je vyšetření pH při možnosti point-of-care testing (POCT).

Naloxon – jeho použití je limitováno na případy, kdy příčinou zástavy dechu a nedostatečného srdečního výdeje může být podání opioidů matce během porodu.

Řízená hypotermie

Řízená hypotermie je účinná metoda, která může zabránit závažnému neurologickému poškození po těžké perinatální asfyxii či je minimalizovat.⁽¹⁸⁾ Podmínkou je gestační stáří novorozence ≥ 36 . týden a zahájení řízené hypotermie do 6 hodin po porodu. Řízená hypotermie by měla být indikována na podkladě celkového stavu novorozence, případně i provedení amplitudového EEG (aEEG). Do doby rozhodnutí o zahájení řízené hypotermie by novorozenec neměl být aktivně zahříván a je nutno zajistit optimální oxygenaci.

Indikace k ukončení či nezahájení resuscitace u novorozenců

Zahájení resuscitace není vhodné při předpokladu vysoké úmrtnosti a nepříjemně vysoké morbidit u přeživších novorozenců. Pokud je to možné, měla by být tato situace konzultována s rodiči. Resuscitace by měla být zahájena u většiny dětí s délkou těhotenství ≥ 24 . gestační týden. Resuscitaci je třeba zahájit, pokud je prognóza dítěte nejasná anebo nebyla možná konzultace s rodiči.

Pokud nelze detekovat srdeční akci po 10 minutách resuscitace, je nutno posoudit všechny klinické faktory (gestační věk, dysmorfické změny) a zvážit ukončení resuscitace. Pokud nelze detekovat akci srdeční po 20 minutách adekvátní resuscitace, je doporučeno ukončit resuscitaci novorozence vždy.



Obr. 4: Přehledný souhrn doporučení pro resuscitaci novorozenců

Souhrn resuscitace novorozence

- Vždy je nutné vyhodnotit průběh gravidity a rizikové faktory. Konzultace s rodiči by měla být provedena vždy, pokud je to možné.
- Resuscitace musí probíhat v termoneutrálním prostředí. Je zahájena pěti insuflačními dechy.
- Srdeční masáž zahajujeme i při bradykardii < 60 /min, pokud 30sekundová ventilace nevedla k úpravě srdeční akce.
- Přehledný souhrn doporučení je uveden na obrázku 4.

ZÁVĚR

Resuscitace v novorozeneckém i dětském věku je vždy stav závažný nejen po odborné stránce. Kromě teoretických znalostí je pro pediatrii nezbytné i získání praktických zkušeností v rámci postgraduálního vzdělávání i cíleně zaměřených kurzů. Jejich součástí musí být i adekvátní komunikace s rodiči. |

LITERATURA

1. **Goyal A, Sciammarella JC, Cusick AS, Patel PH.** Cardiopulmonary Resuscitation. 2021 Jun 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021. PMID: 29261985.
2. **Moezzi M, Aftshari G, Rahim F, et al.** Outcomes of cardiopulmonary resuscitation and its predictors in hospitalized patients. *Clin Med Rev Case Rep* 2020; 7: 309. doi: 10.23937/2378-3656/1410309
3. **Song F, Sun S, Ristagno G, et al.** Delayed high-quality CPR does not improve outcomes. *Resuscitation* 2011; 82: S52–S55.
4. **Pembeci K, Yildirim A, Turan E, et al.** Assessment of the success of cardiopulmonary resuscitation attempts performed in a Turkish university hospital. *Resuscitation* 2006; 68: 221–229.
5. **Djakow J.** Neodkladná resuscitace u dětí. *Pediatr Praxi* 2018; 19(3): 159–165.
6. **Berg RA, Nadkarni VM, Clark AE, et al.;** Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Incidence and outcomes of cardiopulmonary resuscitation in PICUs. *Crit Care Med* 2016; 44(4): 798–808. doi: 10.1097/CCM.0000000000001484
7. **Dostál P, et al.** Základy umělé plicní ventilace. Praha: Maxdorf 2005.
8. **David D.** Historie resuscitace. *Urgentní medicína* 2009; 12(3): 34–35.
9. **Pokorný J.** Profesor Peter J. Safar, MD (1924–2003) – neuvěřitelná životní dráha. *Anest Intenziv Med* 2007; 18(5): 305–314.
10. **Safar P, Brown TC, Holtey WJ, Wilder RJ.** Ventilation and circulation with closed-chest cardiac massage in man. *JAMA* 1961; 176(7): 574–576. doi: 10.1001/jama.1961.03040200010003
11. **Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, Olasveengen T, et al.;** European Resuscitation Council Guideline Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation* 2021; 161: 1–60. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.003. Erratum in: *Resuscitation* 2021; 163: 97–98.
12. **Truhlář A, Černá Pařízková R, Dizon JML, et al.** Doporučené postupy pro resuscitaci ERC 2021: Souhrn doporučení. *Anest Intenz Med* 2021; 32(Suppl. A): 72.
13. **Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M.** The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26(4): 312–5. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181d6db37.
14. **Astapenko D, Černý V.** Kapilární návrat – klinické vyšetření přítomnosti cirkulační koherence? *Anest Intenziv Med* 2019; 30: 190–191.
15. **Miller S, Lee H, Gould J.** Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol* 2011; 31: S49–S56. doi: 10.1038/jp.2010.177.
16. **Větr M.** Laboratorní a klinické ukazatele stavu novorozence po porodu. *Čes Gynek* 2010; 75(5): 447–454.
17. **Gutierrez AO, Velasquez RME, Iriarte MT.** Analysis of clinical course in term patients with early and delayed umbilical cord clamping after birth. *Int J Pediatr Neonatol* 2010.
18. **Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al.** Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31(1).

PŮVODNÍ PRÁCE

Pandemie covidu-19 v pediatrické populaci Ústeckého kraje

COVID-19 pandemic of the pediatric population in the Ústí nad Labem region

Josef Vičar¹, Eva Patrasová², Vojtěch Balatka¹

¹Dětská klinika Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

²Protiepidemický odbor, Krajská hygienická stanice Ústeckého kraje

SOUHRN

Vičar J, Patrasová E, Balatka V. Pandemie covidu-19 v pediatrické populaci Ústeckého kraje

Cíl: Popis závažnosti průběhu covidu-19 (coronavirus disease 2019) v souboru všech nakažených dětí, které byly evidované v Ústeckém kraji v období od začátku pandemie do 31. března 2021.

Metody: Retrospektivní studie vycházející z dat Krajské hygienické stanice Ústeckého kraje (KHS), informačního systému infekčních nemocí (ISIN) a výkaznictví nemocnic Ústeckého kraje.

Výsledky: Do 31. března 2021 bylo v Ústeckém kraji evidováno 15 395 případů covidu-19 ve věku 0–18 let, což tvořilo 14 % ze všech nakažených v kraji. Asymptomatický průběh byl popisován u 5650 dětí (36,7 %) a byl častější u dětí do devíti let věku (46 %). U ostatních dominoval mírný průběh infekce a pouze 75 dětí vyžadovalo hospitalizaci. Tři z nich zemřely na respirační selhání při covid pneumonii, všechny tři měly závažné komorbidity. Tři děti prodělaly syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s covidem-19 u dětí (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS). V měsících, kdy převládlo šíření mutace alfa, se podíl asymptomatických dětí snížil. Neodrazilo se to však na počtu hospitalizovaných.

Závěr: Závažný průběh covidu-19 byl ve sledovaném období u dětí vzácný. Hospitalizováno bylo 75 nakažených (0,49 %). V těžkém nebo kritickém stavu bylo devět dětí (0,06 %), sedm jich mělo závažné komorbidity a tři z nich onemocněli podlehl.

Klíčová slova: covid-19, děti, hospitalizace, pneumonie, mortalita

SUMMARY

Vičar J, Patrasová E, Balatka V. COVID-19 pandemic of the pediatric population in the Ústí nad Labem region

Objective: To describe the severity of COVID-19 (coronavirus disease 2019) infections within the cohort of all infected children registered in the Ústí region from the pandemic origin until the 31st March 2021.

Methods: A retrospective study based on data obtained from the Public Health Office of the Ústí nad Labem region, the National Information System of infectious diseases and hospitals in the Ústí nad Labem region.

Results: By 31 March 2021, 15,395 cases of covid-19 aged 0-18 were registered in the Ústí region, which made up 14% of all infected patients. A total of 5650 children were asymptomatic (36,7 %), most commonly in an age range of 0-9 years (46,0 %). The remaining patients had mild symptoms and only 75 children were admitted to hospital care. Three children died of respiratory failure, all of which had severe comorbidities. Three children were diagnosed with Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). The proportion of asymptomatic children decreased during the months of alpha mutation spreading, however this did not affect the number of hospitalized patients.

Conclusion: Severe cases of COVID-19 occurring in children were rare events during the study period. A total of 75 children (0,49 %) were admitted for hospital care due to COVID-19 infections. Nine children were in severe clinical conditions, of which seven had major comorbidities and three died.

Key words: COVID-19, children, hospitalization, pneumonia, mortality

Korespondenční adresa:

MUDr. Josef Vičar
Dětská klinika
Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, o. z.
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
josef.vicar@gmail.com

ÚVOD

Covid-19 u dětí probíhal obvykle nezávažně, přibližně třetinu tvořili asymptomatictí jedinci a děti, které symptomy měly, se zotavily během jednoho až dvou týdnů.^(1–5) I přesto byly v průběhu pandemie opakovaně popsány případy, kdy dítě při infekci virem SARS-CoV-2 vyžadovalo intenzivní péči, nebo dokonce onemocnění podlehl.⁽⁶⁾ Celková prevalence v pediatrické populaci mohla být vyšší, než se udávalo,^(2,3) naopak počty hospitalizovaných dětí mohly být nadhodnoceny, protože záchyt covidu-19 byl vedlejším nálezem u jinak bezpříznakového dítěte.^(7,8)

Pozornost navíc vzbudil v jarních měsících roku 2020 výskyt neobvyklého klinického obrazu abnormální systémové imunitní odpovědi s multiorgánovým poškozením u několika desítek dětí v Itálii, Francii, Velké Británii a ve Spojených státech amerických.^(9–12) Tento stav byl ve většině evropských zemí označen jako syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s covidem-19 u dětí (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS). Na severoamerickém kontinentu se vžilo označení multisystémový zánětlivý syndrom u dětí (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C).⁽¹³⁾

METODY

Data

Všechna data byla získávána retrospektivně. Základní údaje o nakažených vycházely z evidence KHS. Do studie byly zařazeny všechny případy nákazy

potvrzené na základě laboratorního vyšetření provedeného před dovršením věku devatenácti let v období 3. 3. 2020 až 31. 3. 2021. Shromažďovaly se údaje o věku, pohlaví, symptomech, komorbiditách, výsledcích reverzní transkripční polymerázové řetězové reakce v reálném čase (real time, RT-PCR) a zdrojích nákazy. Ty vycházely z epidemiologického šetření, ve kterém byli rodiče dotazováni, zda si u svých dětí jsou vědomi konkrétního rizikového kontaktu s nakaženým v určitém prostředí (rodina, škola apod.). Tento rozhovor probíhal obvykle na začátku onemocnění, po zjištění positivity RT-PCR. Soubor hospitalizovaných pacientů vycházel z informačního systému infekčních nemocí (ISIN) a byl doplněn údaji výkaznictví konkrétních nemocnic a příslušné zdravotní dokumentace – nemocnice Krajské zdravotní, a. s. (Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Nemocnice Teplice, Nemocnice Děčín, Nemocnice Chomutov, Nemocnice Most), Nemocnice Kadaň s.r.o., Nemocnice Rumburk, Nemocnice Žatec, Nemocnice Litoměřice a Fakultní nemocnice v Motole.

Studie byla 17. 6. 2020 schválena etickou komisí jako grantový projekt „Klinické, imunologické a epidemiologické charakteristiky onemocnění COVID-19 v dětském věku“, projekt byl přijat v rámci interní grantové podpory Krajské zdravotní, a. s.

Virologické vyšetření

PCR testování – reverzní transkripční polymerázová řetězová reakce v reálném čase (RT-PCR) – na přítomnost genomu viru SARS-CoV-2 ze vzorku zajištěného výtěrem nosohltanu. Vyšetření v terénu i laboratorní diagnostika vzorků byly prováděny na různých pracovištích v rámci kraje.

Používané pojmy a definice

Za PCR pozitivní dítě byl považován pacient před dovršením věku devatenácti let, který měl alespoň jednou pozitivní výsledek při průkazu genomu SARS-CoV-2 metodou RT-PCR ve vzorku získaném výtěrem nosohltanu.

Průběh onemocnění byl klasifikován podle definice závažnosti modifikované Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization, WHO),⁽¹⁴⁾ u dětí vycházející i ze studie Dong et al.⁽²⁾ – asymptomatický (bez příznaků), mírný (příznaky bez známek pneumonie nebo hypoxie), střední (klinické příznaky nezávažné pneumonie), těžký (pneumonie s hypoxií pod 90 %, nutnost oxygenoterapie) a kritický (známky akutního respiračního distress syndromu – ARDS, nutnost neinvazivní ventilace – NIV nebo umělé plicní ventilace – UPV).

Hospitalizovaní pacienti byli klasifikováni na ty, kteří byli přijati pro symptomy covidu-19 (tj. hlavní diagnóza – HDG), a na ty, u kterých byl covid-19 vedlejším nálezem (tj. vedlejší diagnóza – VDG).

Reinfekce je opakované, potvrzené, symptomatické onemocnění covidem-19 s minimálně 60denním odstupem mezi oběma epizodami.⁽¹⁵⁾ Při opakované pozitivitě RT-PCR je na rozdíl od reinfekce minimálně jedna z epizod asymptomatická.

PIMS-TS nebo také MIS-C – paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 / childhood multisystem inflammatory syndrome – syndrom navazující 2–6 týdnů po kontaktu se SARS-CoV-2. Všechny děti v souboru uvedené s tímto syndromem splňovaly definovaná diagnostická kritéria:^(14,16,17)

- věk 0–19 let, febrilie ≥ 3 dny;
- a zároveň alespoň 2 z následujících:
 - vyrážka nebo bilaterální nehnisavá konjunktivitida nebo kožní/slizniční projevy (dutina ústní, ruce nebo nohy);
 - hypotenze nebo šok;
 - známky dysfunkce myokardu, perikarditidy, valvulitidy nebo koronárních abnormalit (podle echokardiografického nálezu nebo zvýšeného troponinu/NT-proBNP);
 - koagulopatie (prodloužení PT, PTT, elevace D-dimerů);
 - akutní gastrointestinální obtíže (průjem, zvracení nebo bolest břicha);
- a zároveň elevace zánětlivých parametrů (FW, CRP, prokalcitonin);
- a zároveň absence zjevné infekční příčiny;
- a zároveň průkaz covidu-19 v anamnéze nebo kontakt s covidem-19 (tento bod nemusí být přítomen

vždy pro možný asymptomatický průběh a absenci tvorby protilátek).

Statistická analýza

Pro účely zpracování byl použit Microsoft Excel k vytvoření kontingenčních tabulek. Následně s využitím R-project byly všechny hypotézy otestovány. Dvouvýběrové testy na porovnání dvou proporcí (prop. test) při deaktivaci Yatesovy korekce na spojitost, všechny hypotézy otestovány v obecné podobě $H_0 : p_1 = p_2$ oproti $H_1 : p_1 \neq p_2$, kde p_1 , resp. p_2 je vždy sledovaná proporce v 1., resp. 2. kategorii nemocných dětí.

VÝSLEDKY

Základní charakteristiky souboru

Ve sledovaném období 3. 3. 2020 – 31. 3. 2021 bylo KHS Ústeckého kraje evidováno 109 759 potvrzených případů nákazy virem SARS-CoV-2, z toho bylo 15 395 dětí (14,0 %). Zastoupení chlapců a dívek bylo vyrovnané a incidence rostla s věkem – viz tabulka 1. Nejvíce nakažených evidovala KHS ve věku 18 let (1467 případů, 9,5 %). Věkově specifickou nemocnost na 100 000 obyvatel v Ústeckém kraji ukazuje tabulka 2.

Pandemie se v průběhu prvních třinácti měsíců lišila, a to zejména v dynamice šíření nákazy. Týdenní nárůsty nakažených v Ústeckém kraji ukazuje graf 1. Do srpna 2020 bylo evidováno od začátku pandemie pouze 99 dětí s covidem-19 (0,6 % z celkového počtu dětských případů) se dvěma hospitalizovanými případy a neobjevilo se nakažené dítě mladší jednoho roku. Během podzimní vlny mezi zářím a listopadem 2020 se nakazilo 3673 dětí (23,9 %) a od propuknutí zimní vlny v prosinci se do konce března 2021 nakazilo 11 623 dětí (75,5 %).

Zdroj nákazy

Rodičem nejčastěji uváděný zdroj nákazy dítěte byl kontakt s nakaženým ve společné domácnosti nebo při setkávání s příbuznými a přáteli – celkem 11 037 dětí (71,69 %). Školu zmiňovali rodiče jako prostředí nákazy u 1272 dětí (8,26 %). Anamnéza rizikového kontaktu ve škole byla u nakažených evidována především od prosince 2020 do března 2021 (948 dětí), ale největší podíl z měsíčního nárůstu nakažených měly školy v září 2020 (126 dětí – tehdy 34,0 %). Onemocnění se v tomto měsíci šířilo převážně na středních školách (55 dětí), což souvisí i s vyšším

Tab. 1: Základní charakteristiky dětí nakažených SARS-CoV-2 a podíl asymptomatických

	Počet	%	Věk (medián, rozmezí)	Asymptomatických	%
Potvrzené případy	15 395	100,0	11 (0–18)		
Pohlaví					
Muž	7747	50,3	11 (0–18)	3025	39,1
Žena	7648	49,7	11 (0–18)	2652	34,3
Věk					
pod 1 rok	136	0,9	–	53	39,0
1–2 roky	1026	6,7	–	381	37,1
3–6 let	2816	18,3	–	1358	48,2
7–10 let	3136	20,4	–	1481	47,2
11–14 let	3977	25,8	–	1313	33,0
15–18 let	4304	28,0	–	1066	24,8
Průběh dle WHO					
Asymptomatický	5650	36,7	9 (0–18)		
Mírný	9731	63,2	12 (0–18)		
Střední	5	0,032	14 (0–18)		
Těžký	4	0,026	15,5 (3–18)		
Kritický	5	0,032	10 (1–18)		
PIMS-TS	1/3*	0,006 / nelze*	nelze / 5 (4–8)*	–	–
Hospitalizace	128	0,8	5 (0–18)	26	20,0
VDG	53	41,4**	12 (0–18)	26	49,1
HDG	75	58,6**	3,5 (0–18)	–	–
JIP	7	5,5**	10 (1–18)	–	–
Úmrtí	3	0,02	9 (1–10)	0	0,0

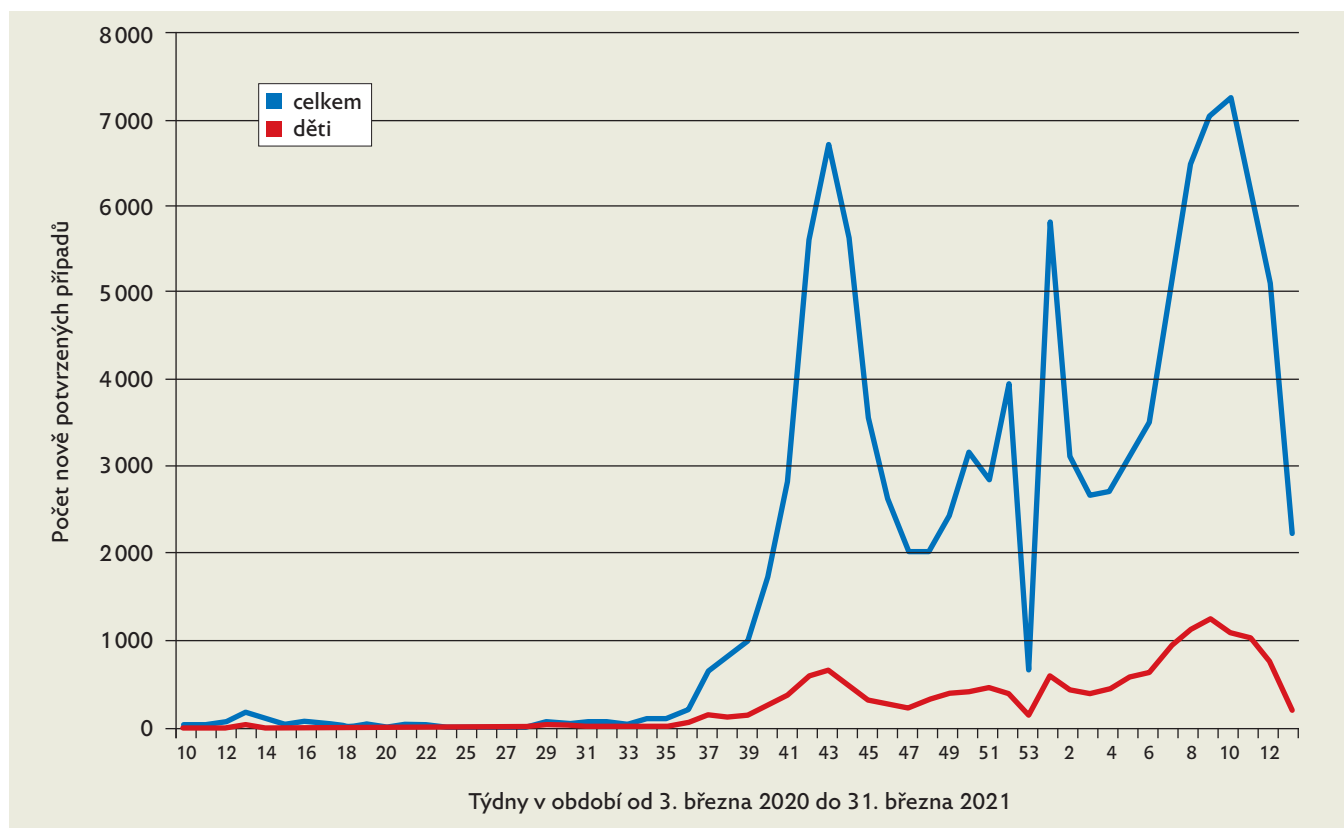
*Bere v úvahu všechny PIMS-TS ve sledovaném období včetně dvou PCR negativních případů.

**Udává procento ze všech hospitalizovaných.

WHO – World Health Organization, PIMS-TS – paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, VDG – vedlejší diagnóza, HDG – hlavní diagnóza, JIP – jednotka intenzivní péče, PCR – reverzní transkripční polymerázová řetězová reakce v reálném čase.

Tab. 2: Věkově specifická nemocnost na 100 000 obyvatel podle věkové kategorizace informačního systému infekčních nemocí (ISIN)

Kategorie	Počet obyvatel	Počet nakažených	Nemocnost (na 100 000 obyvatel)
0–1 rok	7895	136	1722,6
1–4 roky	32 962	2366	7178,0
5–9 let	41 987	3791	9029,0
10–14 let	48 312	4798	9931,3
15–18 let	33 068	4304	13 015,6
Celkem (0–„99“ let)	817 004	109 759	13 434,3



Graf 1: Vývoj počtu nově potvrzených případů infekce SARS-CoV-2 v Ústeckém kraji s podílem dětí v jednotlivých týdnech za období 3. 3. 2020 – 31. 3. 2021. Pozn.: Údaje pro 53. týden roku 2020 jsou podhodnocené vzhledem k méně častému testování mezi vánočními svátky.

mediánem věku nakažených (15 let) v září 2020. Zároveň se jednalo o jediný měsíc, kdy nebylo vzdělávání na žádném stupni omezeno. V dalších měsících převažovaly spíše mateřské školy (celkem ve sledovaném období 610 dětí – 3,96 %), které byly většinu času otevřené. U dětí starších 15 let bylo zmiňováno i pracovní prostředí a brigády (116 dětí – 0,8 %). Nakažených ve zdravotnickém zařízení nebo v zařízení sociální péče se evidovalo 31 (0,2 %). Importované nákazy ze zahraničí byly v celkovém počtu nevýznamné a týkaly se pouze 26 dětí (0,17 %). Celkem 2923 dětí (18,99 %) nemělo dohledatelný rizikový kontakt s nakaženým.

Symptomy a průběh onemocnění

V souboru bylo 5650 dětí (36,7 %), které v době kontaktu s KHS byly asymptomatické. Jejich zastoupení bylo statisticky významně vyšší ve věkové kategorii 0–9 let oproti dětem 10–18 let (2925 – 46 % vs. 2725 – 30 %, $p < 10^{-16}$). Při rozdělení sledovaného období

Tab. 3: Četnost výskytu symptomů u nakažených dětí v době jejich trasování

Symptom	Počet (%)
Subfebrilie	3470 (22,5)
Kašel	3453 (22,4)
Rýma	3388 (22,0)
Cefalea	2738 (17,8)
Únava	2055 (13,3)
Porucha chuti/čichu	1574 (10,2)
Febrilie	1369 (8,9)
Bolest v krku	954 (6,2)
Myalgie	831 (5,4)
Artralgie	725 (4,7)
Průjem	613 (4,0)
Bolesti zad	353 (2,3)
Dušnost	221 (1,4)
Nauzea	147 (1,0)

do tří časových úseků korespondujících s jednotlivými vlnami šíření infekce lze sledovat klesající podíl asymptomatických dětí. Zatímco do srpna 2020 absence příznaků převažovala u 60,6 % (60 dětí), během podzimní vlny v září až listopadu 2020 klesl podíl na 47,1 % (1729 dětí) a od začátku šíření britské mutace v prosinci 2020 do konce března 2021 byl podíl asymptomatických 33,2 % (3861 dětí). Byl prokázán statisticky významně nižší podíl asymptomatických dětí nakažených až v roce 2021, tedy v době, kdy byla dominujícím kmenem mutace alfa (2519 – 45 % vs. 3131 – 32 %, $p < 10^{-16}$).

Se symptomatickou domácí léčbou vystačilo 9668 dětí (62,8 %). Jejich symptomy byly mírné, nejčastěji se jednalo o zvýšenou teplotu (3470 dětí, 22,5 %), kašel (3453 dětí, 22,4 %) a rýmu (3388 dětí, 22,0 %). Vyskytovaly se i další nespecifické projevy infektu, jak je ukazuje tabulka 3. Gastrointestinální obtíže ve sledovaném souboru nebyly časté (760 dětí, 4,9 %). Charakteristickým příznakem byla porucha chuti a/nebo čichu.

Pouze 75 dětí (0,49 %) vyžadovalo při covidu-19 hospitalizaci a jen čtrnáct z nich splňovalo definici vážnějšího průběhu, jak ji uvádí WHO – střední, těžký nebo kritický stav (viz tabulka 1).

Komorbidity

Údaje o chronickém onemocnění nebo dispenzarizaci v odborné poradně uvedli rodiče 760 dětí (4,9 %). Nejčastěji šlo o chronická onemocnění dýchacích cest jako asthma bronchiale (286 dětí – 36,3 %), dále onemocnění srdce a cév (169 dětí – 22,2 %), především dobře hemodynamicky kompenzované vrozené srdeční vady, a alergo-imunologickou dispenzarizaci (168 dětí – 22,1 %, z toho 142 alergiků). Jiné rizikové choroby, které souvisí s možností komplikovaného průběhu, byly uvedeny vzácně – diabetes mellitus I. typu mělo 23 dětí (3,0 %), hypertenzi 12 dětí (1,58 %) a obezitu 5 dětí (0,7 %). V souboru bylo také několik závažně nemocných dětí náchylných k rozvoji respiračního selhání, jednalo se o pacienty s těžkou formou psychomotorické retardace (10 dětí – 1,3 %), s dědičnou metabolickou poruchou (7 dětí – 0,9 %), o pacienty hematologické (14 dětí – 1,84 %) nebo pacienty po operaci srdce (5 dětí), mozku (1 případ) či transplantaci plic (1 případ).

Hospitalizovaní

Z daného souboru bylo hospitalizováno celkem 128 dětí, ale nákaza a jí způsobené obtíže byly důvodem k přijetí pouze u 75 dětí (58,6 %). Byly to mladší děti

(medián 3,5 roku) a nebyl rozdíl mezi zastoupením chlapců a dívek (37 vs. 38).

Děti hospitalizované kvůli covidu-19 měly nejčastěji respirační projevy infekce (47 dětí – 62,7 %) s klinickým obrazem pneumonie, laryngitidy a bronchitidy nebo měly nespecifické respirační obtíže při kataru horních cest dýchacích, viz tabulka 4. Observaci pro febrilní nebo gastrointestinální symptomatologii vyžadovalo shodně vždy osm dětí (10,7 %). U tří dětí (4,0 %) horečky provázely febrilní křeče. Závažné komorbidity byly přítomné u 27 dětí (35,5 %), nejčastěji šlo o psychomotorickou retardaci (sedm dětí), především na základě geneticky podmíněného onemocnění (šest dětí), dále obezita (šest dětí), asthma bronchiale (čtyři děti) a vrozené srdeční vady (tři děti – foramen ovale apertum, perzistující ductus arteriosus, Ebsteinova anomálie).

Běžná symptomatická terapie vystačila v léčbě u 43 dětí (57,3 %). Při vážnějším průběhu se uplatňovaly systémově podávané kortikoidy (nejčastěji dexamethason), antibiotika ke krytí suspektní bakteriální suprainfekce a preventivní dávky antikoagulace nízkomolekulárním heparinem. Antivirotikum remdesivir bylo indikováno při průkazu pneumonie a hypoxemie (čtyři děti). Dechovou podporu vyžadovalo pět dětí. Přehled terapie ukazují tabulky 4 a 5.

Nejvíce hospitalizovaných dětí s covidem-19 bylo v březnu 2021 (24 dětí – 0,5 %). Děti s respiračním selháním se kromě jednoho pacienta objevily v nemocnicích až v prosinci 2020 a po Novém roce. Nebyl ale jasně prokázán nárůst počtu hospitalizovaných dětí v měsících, kdy se v populaci šířila již převážně mutace alfa, tj. leden až březen 2021, oproti měsícům roku 2020 (3,4 / 100 tis. nemocných vs. 5,7 / 100 tis. nemocných, $p = 0,048$).

U dětí s pozitivním výsledkem RT-PCR jako vedlejším nálezem při přijetí (53 dětí – 41,4 %) byla nejčastějším důvodem hospitalizace akutní pyelonefritida (devět dětí – 17,3 %). U dvou dětí došlo k manifestaci nového onemocnění – diabetes mellitus, resp. epilepsie. U jedné dívky byla diagnostikována aseptická meningoencefalitida, infekční agens ale nebylo v likvoru zachyceno. Celkem 26 dětí (49,1 %) bylo asymptomatických, důvodem k hospitalizaci u těchto dětí byly často intoxikace nebo úrazy.

Těžký průběh covidu-19

Celkem devět dětí bylo nutno léčit pro respirační selhání, pět chlapců a čtyři dívky ve věku 1–18 let (medián 11 let). U osmi z nich byla prokázána pneumonie s bilaterálními infiltráty na rentgenu plic, u poloviny z nich byl stav komplikován rozvojem

Tab. 4: Děti hospitalizované z důvodu symptomatologie covidu-19 (coronavirus disease 2019)

	Počet dětí – n (%)	Věk – medián (rozmezí)	Počet dní – medián (rozmezí)
Celkem	75 (100,0)	3,5 (0–18)	3 (1–36)
Diagnózy			
Pneumonie	13 (17,3)	14 (0–18)	7,5 (3–36)
z toho s respiračním selháním	8 (10,7)	11 (1–18)	10 (4–36)
Bronchitida	7 (9,3)	9 (0–12)	3 (1–18)
z toho s respiračním selháním	1 (1,3)	3	3
Laryngitida	12 (16,0)	3 (0–6)	2,5 (1–3)
Respirační symptomy typu kataru horních cest dýchacích	15 (20,0)	1 (0–18)	3 (2–11)
Akutní gastroenteritida	8 (10,7)	4 (1–15)	3 (2–4)
Febrilie nejasné příčiny	8 (10,7)	3 (0–9)	2 (2–16)
Febrilní křeče	3 (4,0)	1 (1–2)	3 (3–4)
z toho komplikované	1 (1,3)	2	3
Bolesti na hrudi	2 (2,7)	12 (7–17)	2,5 (2–4)
Nespecifické (neklid, exantém, bolesti hlavy ad.)	7 (9,3)	12,5 (0–18)	3 (2–9)
Typ lůžka			
Standardní	68 (90,7)	3 (0–18)	3 (1–18)
JIP	7 (9,3)	10 (1–18)	9,5 (3–36)
Terapie			
Dechová podpora	5 (6,7)	–	–
Oxygenoterapie	4 (5,3)		
Kortikoterapie systémová	19 (25,3)	–	–
Antikoagulace	8 (10,7)	–	–
Antibiotika	10 (13,3)	–	–
Remdesivir	4 (5,3)	–	–
Bronchodilatancia	9 (12,0)	–	–
Úmrtí	3 (4,0)	9 (1–10)	6 (4–36)

JIP – jednotka intenzivní péče.

ARDS. V jednom případě šlo o akutní bronchitidu s obstruktivními rysy. Komorbidity predisponující ke komplikovanému průběhu infekce byly přítomné u sedmi dětí. V léčbě se uplatňovaly konvenční metody léčby respiračního selhání – čtyři děti byly připojené na UPV, jedno dítě na vysokoprůtokové nosní kanyle (HFNC) a čtyřem dětem byla podávána oxygenoterapie maskou. Medikamentózně se léčily celkově podávanými kortikoidy (osm dětí), byla podávána profylaktická antikoagulace (šest dětí) a antibiotika ke krytí suprabakteriální infekce (sedm dětí). Remdesivir byl indikován u čtyř dětí, dvě z nich zemřely. Celkem podlehlý respiračnímu

selhání tři děti s covid pneumonií po rozvoji ARDS. Všechny tři děti měly těžké komorbidity. Podrobněji viz tabulka 5.

PIMS-TS

Ve sledovaném období byl diagnostikován PIMS-TS u tří dětí z Ústeckého kraje. Jednalo se o dosud zdravé děti předškolního a mladšího školního věku bez chronického onemocnění. Jedno dítě bylo součástí souboru nakažených evidovaného KHS (0,006 %), protože mělo čtyři týdny před projevy syndromu pozitivní výsledek RT-PCR. Ostatní dvě děti byly

Tab. 5: Hospitalizované děti s respiračním selháním

Měsíc	Pohlaví	Věk	Diagnóza	Komorbidity	Vstupní CRP (mg/l)	Oxygenoterapie / dechová podpora	Terapie	Úmrtí
X.20	chlapec	16	pneumonie	0	140,7	oxygenoterapie maskou	kortikoidy, ATB, bronchodilatacia, remdesivir	ne
XII.20	dívka	3	bronchitida	asthma bronchiale	5,3	oxygenoterapie maskou	kortikoidy, ATB, bronchodilatacia	ne
XII.20	dívka	1	pneumonie	PMR, HIE, sekundární epilepsie	12,7	UPV	kortikoidy, ATB, bronchodilatacia	ano
II.21	chlapec	18	pneumonie	PMR, m. Down, obezita	131,9	UPV	kortikoidy, ATB, antikoagulace	ne
II.21	chlapec	11	pneumonie	PMR, HIE, sekundární epilepsie	9	UPV	kortikoidy, ATB	ne
II.21	chlapec	15	pneumonie	PMR, mukopolysacharidóza II. typu (Hunter)	0,4	oxygenoterapie maskou	antikoagulace, ATB	ne
II.21	dívka	9	pneumonie	PMR, Millerův–Diekerův syndrom, sekundární epilepsie	63,7	HFNC	kortikoidy, ATB, antikoagulace, remdesivir	ano
III.21	chlapec	10	pneumonie	PMR, 1p36 mikroleční syndrom (Slavotínkové syndrom)	76	UPV	kortikoidy, ATB, antikoagulace, remdesivir	ano
III.21	dívka	18	pneumonie	0	54,9	oxygenoterapie maskou	kortikoidy, antikoagulace, remdesivir	ne

CRP – C-reaktivní protein, PMR – psychomotorická retardace, HIE – hypoxicko-ischemická encefalopatie, UPV – umělá plicní ventilace, HFNC – vysokoprůtoková nosní kanyla, ATB – antibiotika

PCR negativní, a proto v evidenci chybí, později byly u nich zjištěny pozitivní protilátky proti SARS-CoV-2.

Kromě horeček se v klinickém obrazu objevovaly typické kožní a slizniční projevy vycházející z diagnostických kritérií (konjunktivitida, exantém, erytém na dlaních a ploskách), zvětšené lymfatické uzliny a bolesti břicha.

U osmiletého chlapce byly bolesti břicha výrazné, jevil známky peritoneálního dráždění a při sonografickém vyšetření byla popsána akcentace stěny céka a terminálního ilea, mezenterální lymfadenitida a nepřehledný appendix. Chirurgem byl nakonec indikován k operační revizi pro suspektní apendicitidu. Perioperačně byl popsán počínající katarální zánět apendixu a provedena apendektomie (APPE). Diagnóza PIMS-TS byla stanovena až po operačním výkonu, kdy byly prokázány protilátky proti SARS-CoV-2 a chlapec klinickými obtížemi splňoval diagnostická kritéria.

V laboratoři dětí s PIMS-TS dominovala elevace závažných parametrů včetně prokalcitoninu, zvýšené kardiomarkery a D-dimery. I přes zvýšené hodnoty kardiomarkerů měly ale tyto děti na echokardiografii normální funkci levé komory včetně normálního nálezu na koronárních arteriích. Přehled klinických a laboratorních nálezů představuje tabulka 6. Léčba PIMS-TS splňovala tehdejší doporučené postupy – aplikace intravenózních imunoglobulinů (IVIG), kortikoidů, profylaktické antikoagulace a antiagregace. Všechny děti byly kryté širokospektrými antibiotiky. Žádné z nich nezemřelo.

Reinfekce a opakovaná pozitivita PCR

V souboru bylo 33 dětí (0,2 %), které měly pozitivní RT-PCR dvakrát v rozmezí minimálně 92 dnů (medián 128 dní, rozmezí 92–181). Pouze osm z nich (0,05 %) bylo symptomatických v obou epizodách, tzn. reinfikovaných. U všech byl průběh onemocnění

Tab. 6: Děti s PIMS-TS (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2)

Pacient		Symptomy											
Pohlaví	Věk	Horečka	GIT	Kožní	Zvětšené uzliny	Konjunktivitida							
Chlapec	8	4 dny	Bolesti břicha, zvracení, APPE	Exantém, palmární a plantární erytém	mezenterická	+							
Dívka	5	3 dny	Bolesti břicha	Exantém, palmární a plantární erytém	submandibulární	+							
Dívka	4	3 dny	Bolesti břicha, průjem	Exantém, plantární erytém	–	+							
Pacient		Laboratoř										Covid-19	
		CRP (mg/l)	PCT (µg/l)	Leu (x10 ⁹ /l)	Neu (x10 ⁹ /l)	Lym (x10 ⁹ /l)	Hb (g/l)	Trom (x10 ⁹ /l)	Troponin (ng/l)	NTproBNP (ng/l)	D-dimery (µg/l)	PCR	Protilátky
Chlapec	8	248,0	9,86	6,5	5,73	0,34	99	62	27,9	6969	1834	-	+
Dívka	5	80,0	9,00	11	9	1,3	105	188	240	4000	1000	-	+
Dívka	4	56,6	1,25	16,6	13	2,5	111	290	6,2	475	640	+	+

CRP – C-reaktivní protein, PCT – prokalcitonin, Leu – leukocyty, Neu – neutrofil, Lym – lymfocyty, Hb – hemoglobin, Trom – trombocyty, NTproBNP – N-terminální natriuretický propeptid typu B

mírný a nikdo nevyžadoval hospitalizaci v prvním ani v druhém případě.

DISKUSE

Článek prezentuje data všech nakažených dětí na území Ústeckého kraje, která umožňují ucelený pohled na průběh pandemie covidu-19 ve vztahu k dětem na našem území. Data jsou limitovaná především v oblasti zdrojů nákazy a symptomů nehospitalizovaných dětí, protože byla získávána jednorázově na začátku onemocnění, kdy KHS kontaktovala rodiče těchto dětí. Naopak podrobnější informace byly k dispozici u hospitalizovaných pacientů, a jsou tak hlavním přínosem naší studie. Naše zjištění podporují tvrzení, která byla formulována již v zahraničních zdrojích.

Děti všech věkových skupin mohou covid-19 prodělat, incidence roste s věkem, dívky a chlapci jsou nakaženi stejnou měrou.^(1–2,4,14,18–21) Celková čísla počtu nakažených dětí jsou podhodnocená pro častý asymptomatický a oligosymptomatický průběh,^(2,4,18–22) séroprevalence v pediatrické populaci bývá totiž

vyšší.^(3,4) Navíc mezi předškolními dětmi může hrát roli obtížnější technika výtěru u nespolupracujících dětí a především také fakt, že se v klinické praxi PCR testování indikuje u malých dětí zřídka. Podíl asymptomatických případů se mezi dětmi pohybuje kolem jedné třetiny nakažených, a proto by měl být stále kladen důraz na rychlou identifikaci a izolaci.^(4,5) V naší studii byly údaje o symptomech získávány v nejednotném čase v rámci epidemiologického šetření bezprostředně po pozitivním testu, kdy příznaky ještě nemusely být plně vyjádřeny, a data jsou tak v tomto ohledu zkreslená. Vyšší podíl asymptomatických v prvním půlroce pandemie může souviset s rychlejším trasováním v tomto období, a tedy častějším zachytem presymptomatických jedinců. Na narůstající výskyt covidu-19 u dětí v čase mohl mít vliv nástup nové varianty alfa, která byla v České republice poprvé detekována celogenomovou sekvenací ve vzorku ze 7. prosince roku 2020. Na počátku února 2021 již byla zachycena ve stejném podílu vzorků jako původní varianta, kterou postupně zcela nahradila.⁽²³⁾

Role dětí v přenosu infekce není zanedbatelná, mohou ji šířit i asymptomatické jedinci včetně dětí.^(24,25)

Přesné stanovení sekundárního přenosu v rodinách s dítětem jako primárním nakaženým je ale obtížné a výsledky se různí především vlivem nejednotné metodiky prací.^(26–28)

Vstupní data o zdroji nákazy v naší studii jsou nepřesná. Vycházejí z epidemiologického šetření, kdy sami rodiče udávali, kde mohlo k rizikovému kontaktu dojít. Podle toho pak byly zařazovány zdroje do jednotlivých kategorií. Nejčastěji šlo o kategorii „rodina, přátelé, sousedi“, přičemž nelze jasně určit, do jaké míry byla tvořena pouze společnou domácností, i když to lze předpokládat vzhledem k jiným studiím.⁽¹⁵⁾ Nespolehlivost výsledků ale také vycházela z nemožnosti jasně určit zdroj nákazy v době, kdy byla v populaci virová nálož vysoká a mohlo docházet k rizikovým kontaktům na různých místech současně.

Podle zahraničních zdrojů se děti nejčastěji nakazily ve společné domácnosti a šíření infekce na školách souviselo spíše s nedodržováním protiepidemických opatření než se samotným otevřením škol.^(3,15,29–32,34) Je ale nutné zdůraznit, že školy na našem území fungovaly ve sledovaném období pouze omezenou dobu (září 2020), po většinu času pandemie byly děti na distanční výuce a nelze z našich dat určit, do jaké míry se mohly školy na šíření infekce podílet u nás. Závěry k tomuto tématu nabízí Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí.⁽³³⁾

Covid-19 může mít vážný průběh také u dětí⁽³⁵⁾ a v případě těžkých komorbidit nebo dysregulace imunitní odpovědi může vzácně vést k úmrtí.^(6,36) Prezentace robustnějších dat k vážným dětským případům vyžaduje spolupráci více pracovišť, včetně mezinárodní spolupráce.^(6,35) Soubor 363 hospitalizovaných dětí s covidem-19 sledovaný v rámci multicentrické kohortové studie Götzingera et al. vyžadoval data 77 zdravotnických pracovišť.⁽⁶⁾

Počty hospitalizovaných dětí se napříč státy různí a jejich počty mohou být nadhodnocené, protože covid-19 není vždy hlavním důvodem k přijetí.⁽¹¹⁾ Podobně jako u nás je popisováno, že u 40–45 % hospitalizovaných dětí byl covid-19 náhodným nálezem.^(37,38) Děti s covidem-19 vyžadují hospitalizaci zřídka,⁽¹⁾ častěji se jedná o děti do 1 roku, ale nelze určit, zda tento trend souvisí skutečně s tíží onemocnění, nebo spíše s vyšší opatrností u této věkové kategorie.⁽²²⁾ Reálné údaje o počtu hospitalizovaných v naší studii se mohou mírně lišit, pokud byl někdo hospitalizován mimo kraj svého trvalého pobytu. Předpokládáme ale, že takových dětí bude v řádu jednotek vzhledem k celkovému počtu. Hospitalizace dětí v Ústeckém kraji tak ukazují podobné údaje jako ty zveřejňované American Academy of Pediatrics,

kde se v době dokončení tohoto článku pohybovala míra hospitalizace u dětí mezi 0,1–1,9 % (Ústecký kraj 0,5 %) a úmrtnost 0,03 % (Ústecký kraj 0,02 %).⁽³⁹⁾

U hospitalizovaných dětí, kde bylo zjištěno covidu-19 vedlejším nálezem (mnohdy jako výsledek screenin-gového vyšetření na začátku hospitalizace), probíhal infekce asymptomaticky nebo oligosymptomaticky. Je otázkou, zda role covidu-19 u některých těchto dětí mohla být ve smyslu „spouštěče“ dekompenzace nebo manifestace některých onemocnění (např. epilepsie nebo jiného nasedajícího infekčního fokusu).

Těžký průběh infekce je spojen s vážnými komorbiditami, především s geneticky podmíněnými chorobami, neurologickými a metabolickými poruchami, dále s obezitou, diabetes mellitus, vrozenými srdečními vadami a s chronickým plicním onemocněním.^(40–42) Častější výskyt komplikovaného průběhu se ukazuje u Downova syndromu,⁽⁴³⁾ i v našem souboru byl mezi devíti dětmi s respiračním selháním jeden pacient s m. Down. Jinak ale údaje o komorbiditách nejsou v našem souboru kompletní. Chronické onemocnění bylo evidováno KHS jen u 758 dětí a nelze je blíže interpretovat, protože by byla incidence některých onemocnění (např. asthma bronchiale) nižší než v běžné populaci. Údaje o chronických onemocněních ponecháváme spíše pro představu, že v souboru byli i pacienti, kteří by se dali považovat za rizikové ke komplikovanému průběhu covidu-19.

Přesná incidence PIMS-TS je nejasná, lze ale mluvit o velmi vzácné komplikaci covidu-19, postihující – stejně jako v našem souboru – méně než 1 % nakažených dětí. Incidence tohoto syndromu ve státě New York byla 2 na 100 000.⁽⁴⁴⁾

Prezentovaná data sledovala průběh pandemie do března 2021, tedy v době, kdy nebyla dominantním kmenem mutace delta. Z nich je patrné, že se klinický průběh u původní varianty viru a mutace alfa lišil i u dětí, přestože tato změna neznamenal zásadní problém pro zdravotnický systém (pomíne-li obrovský vzestup nakažených). Proto je důležité sledovat vývoj pandemie ve vztahu k dětem i nadále, pediatrická populace bude v následující době tou nejméně proočkovanou. Kromě očkování je nejúčinnější zbraní proti šíření covidu-19 důsledná identifikace nakažených a jejich izolace, neměli bychom na tento jednoduchý princip zapomenout v klinické praxi.

ZÁVĚR

- Infekce virem SARS-CoV-2 byla do 31. 3. 2021 evidována u 15 395 dětí v Ústeckém kraji, incidence rostla s věkem.

- Asymptomatický průběh je častější u dětí do 9 let věku.
- Klinický obraz u dětí je neodlišitelný od jiných respiračních virových infekcí, nejčastěji se projeví zvýšenou teplotou, kašlem a rýmou.
- Kvůli covidu-19 bylo hospitalizováno 75 dětí (0,49 %), medián věku 3,5 roku.
- Těžký a kritický průběh covidu-19 u dětí je vzácný (9 dětí – 0,06 %), častější je u dětí s těžkými ko-

morbiditami a může končit úmrtím pod obrazem ARDS (3 děti).

- PIMS-TS je vzácnou komplikací, objevil se v lednu a březnu 2021 u 3 dětí, žádné nezemřelo.
- V průběhu pandemie byl pozorován významný nárůst nakažených dětí od prosince 2020 v souvislosti se šířící se mutací alfa, byly evidovány méně často asymptomatické případy a začaly se ojediněle objevovat těžké a kritické průběhy infekce. |

Děkujeme za laskavou spolupráci dětským oddělením Děčín, Chomutov, Teplice, Most, Litoměřice, Žatec, Kadaň, Rumburk a Pediatrické klinice Fakultní nemocnice v Motole.

LITERATURA

1. **Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al.** Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *Morbidity Mortality Weekly Report (MMWR)* 2020; 69(24): 759–765.
2. **Dong Y, Mo X, Hu Y, et al.** Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20200702.
3. **Hobbs CV, Martin LM, Kim SS, et al.**; CDC COVID-19 Response Team. Factors associated with positive SARS-CoV-2 test results in outpatient health facilities and emergency departments among children and adolescents aged <18 years - Mississippi, September–November 2020. *Morbidity Mortality Weekly Report MMWR* 2020; 69(50): 1925–1929.
4. **Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al.** Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31483-5
5. **Oran DP, Topol EJ.** The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. *Ann Intern Med* 2021; 174(5): 655–662.
6. **Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, et al.**; COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(9): 653–661.
7. **Beck A, Gandhi M.** Adjudicating reasons for hospitalization shows that severe illness from COVID-19 in children is rare. *Hospital Pediatr* 2021; 19:e2021006084. doi: 10.1542/hpeds.2021-006084
8. **Kushner LE, Schroeder AR, Kim J, Mathew R.** “For COVID” or “with COVID”: classification of SARS-CoV-2 hospitalizations in children. *Hospital Pediatr* 2021; e2021006001. doi: 10.1542/hpeds.2021-006001
9. **Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, et al.** Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30175-9
10. **Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al.** Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
11. **Verdoni L, et al.** An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
12. **Felstein LR, et al.** Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. children and adolescents. *NEJM* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
13. **Fencel F, Šibílková M, David J, Malcová H.** Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí. Doporučený postup ČPS ČLS JEP. *Čes-slov Pediatr* 2021; 76(1): 4–9.
14. **Brookman S, Cook J, Zucherman M, et al.** Effect of the new SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 on children and young people. *Lancet Child Adolesc Health* 2021. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00030-4
15. **European Centre for Disease Prevention and Control.** COVID-19 situation update worldwide, as of week 11, updated 25 March 2021. Stockholm: ECDC 2021. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
16. **Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID19, Royal College of Paediatrics and Child Health.** Dostupné na: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
17. **Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al.**; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 347–358.
18. **Lu X, Zhang L, Du H, et al.**; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382(17): 1663–1665.
19. **Wei M, Yuan J, Liu Y, et al.** Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020; 323(13): 1313–1314.
20. **Zimmermann P, Curtis N.** Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(5): 355–368.

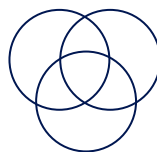
21. **Rosenberg ES, Dufort EM, Blog DS, et al.**; New York State Coronavirus 2019 Response Team. COVID-19 testing, epidemic features, hospital outcomes, and household prevalence, New York State—March 2020. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa549
22. **CDC COVID-19 Response Team.** Coronavirus Disease 2019 in children - United States, February 12–April 2, 2020. *Morbidity Mortality Weekly Report MMWR*. 2020; 69(14): 422–426.
23. **Jiřincová H, Nagy A.** Surveillance variant/mutací SARS-CoV-2 v ČR, prezentace NRL pro ECDC, 6. březen 2021. Dostupné na: <http://www.szu.cz/tema/prevence/surveillance-variant-mutaci-sars-cov-2-v-cr>
24. **Kelvin AA, Halperin S.** COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(6): 633–634.
25. **Huff HV, Singh A.** asymptomatic transmission during the coronavirus disease 2019 pandemic and implications for public health strategies. *Clin Infect Dis* 2020; 71(10): 2752–2756.
26. **Soriano-Arandes A, Gatell A, Serrano P, et al.**; COPEDI-CAT research group. Household SARS-CoV-2 transmission and children: a network prospective study. *Clin Infect Dis* 2021. doi: 10.1093/cid/ciab228
27. **Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, et al.** Transmission of SARS-CoV-2 infections in households - Tennessee and Wisconsin, April–September 2020. *Morbidity Mortality Weekly Report MMWR* 2020; 69(44): 1631–1634.
28. **Park YJ, Choe YJ, Park O, et al.**; COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team. Contact tracing during coronavirus disease outbreak, South Korea, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(10): 2465–2468.
29. **Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al.** COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. *Pediatrics* 2020; 146(2): e20201576. doi: 10.1542/peds.2020-1576
30. **Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al.**; Columbia Pediatric COVID-19 Management Group. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2020; 174(10): e202430. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430
31. **Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al.** COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *Eclinical-Medicine*. 2020 Jun 26; 24: 100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433.
32. **Chua GT, Wong JSC, Lam I, et al.** Clinical characteristics and transmission of COVID-19 in children and youths during 3 waves of outbreaks in Hong Kong. *JAMA Netw Open* 2021; 4(5): e218824. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8824
33. **European Centre for Disease Prevention and Control.** COVID-19 in children and the role of school settings in transmission – second update. 8 July 2021. Stockholm: ECDC 2021. Dostupné na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-in-children-and-the-role-of-school-settings-in-transmission-second-update.pdf>
34. **Macartney K, Quinn HE, Pillsbury AJ, et al.**; NSW COVID-19 Schools Study Team. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(11): 807–816.
35. **Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group.** Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMc2007617
36. **Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, et al.** Pediatric SARS-CoV-2: Clinical presentation, infectivity, and immune responses. *J Pediatr* 2020. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.037
37. **Webb NE, Osburn TS.** Characteristics of hospitalized children positive for SARS-CoV-2: Experience of a large center. *Hosp Pediatr* 2021; e2021005919. doi: 10.1542/hpeds.2021-005919
38. **Kushner LE, Schroeder AR, Kim J, Mathew R.** “For COVID” or “with COVID”: classification of SARS-CoV-2 hospitalizations in children. *Hospital Pediatr* 2021; e2021006001. doi: 10.1542/hpeds.2021-006001
39. **American Academy of Pediatrics, Children and COVID-19: State-Level Data Report.** Dostupné na: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
40. **Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al.**; International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* 2020; 174(9): 868–873.
41. **Irfan O, Muttalib F, Tang K, et al.** Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2021; 106(5): 440–8.
42. **Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al.**; COVID-NET Surveillance Team. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. *Morbidity Mortality Weekly Report MMWR* 2020; 69(32): 1081–1088.
43. **Newman AM, Jhaveri R, Patel AB, et al.** Trisomy 21 and coronavirus disease 2019 in pediatric patients. *J Pediatr* 2021; 228: 294–296. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.067
44. **Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al.**; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 347–358.

Osobní zprávy

MUDr. František Schneiberg

Tři kruhy, tři navzájem se prolínající množiny symbolizující Společnost sociální pediatrie ČLS JEP, v jejímž čele dlouhá léta na postu předsedy stál MUDr. František Schneiberg (14. 12. 1949, Praha – 5. 12. 2021, Praha). Erudovaný, zkušený pediatr, který svůj profesní život věnoval dětem ocitajícím se v těžké životní situaci, v ohrožení zdraví či života, dětem opuštěným, zanedbávaným, týraným, o něž se jejich biologická rodina nedokázala, nemohla nebo nechtěla postarat. Čestný, kolegiální lékař, zapálený pro svoji práci, který musel na mnoha frontách bojovat za zařízení poskytující péči právě těmto dětem – za kojenecké ústavy, dětská centra a dětské domovy pro děti do 3 let. Celoživotně neohroženě obhajoval jejich existenci a dokladoval jejich potřebnost, propojoval zahraniční zkušenosti se zkušenostmi v naší zemi, mapoval historický vývoj péče o děti v ohrožení, společně se svým týmem vytvořil koncepci dětských center, kterou opakovaně předkládal na ministerstvu zdravotnictví, na ministerstvu práce a sociálních věcí, na půdě Poslanecké sněmovny. Publikoval, přednášel studentům lékařské fakulty, byl aktivním účastníkem kongresů, konferencí, seminářů, předával odkazy nestorů a průkopníků náhradní rodinné péče v naší zemi. V čele spolupracujících odborníků, lékařů, ředitelů a pracovníků dětských center, osvědčených sociálních pracovníků a psychologů neřídka čelil značným tlakům ze strany odpůrců a popíratelů potřebnosti našich zařízení, vzdoroval nevybíravým invektivám, nad něž se však dokázal

povznést a jejichž ostnům čelil odbornými argumenty a příklady dobré (ale i té špatné) praxe jak u nás, tak v zahraničí. Člověk, který stál po boku čelných odborníků na problematiku ohrožených dětí, který se sám stal váženým nestorem. Člověk, který z reality osobních setkání přešel do reality našich vzpomínek, rozhovorů, citací.



**SPOLEČNOST SOCIÁLNÍ PEDIATRIE
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI
J. E. PURKYNĚ**

František Schneiberg – tři kruhy, tři profesní kréda: odbornost, včasnost a přesná diagnostika v péči o ohrožené děti.

Tři lidská kréda: poctivost, pevnost, čestnost.

Tři krásné rozměry: empatie, víra, rodina.

My, kteří jsme mohli být kolegy, spolupracovníky, přáteli a blízkými lidmi hodně dlouho, v průsečíku těch tří kruhů uvidíme jeho tvář, protože byl a bude pro nás symbolem sociální pediatrie a lidskosti.

Za to děkujeme.

VÝBOR SPOLEČNOSTI SOCIÁLNÍ PEDIATRIE ČLS JEP

Dne 30. 1. 2022 ve svých 85 letech zemřela

MUDr. Jaroslava Kočíčková

Narodila se 4. 7. 1936 v Jičíně, po absolvování Fakulty dětského lékařství UK v Praze nastoupila v roce 1960 na „umístěnkou na pediatrii“ do České Lípy, kde složila atestaci I. a II. stupně. Po složení I. atestace pokračovala v tehdy obvyklé kombinaci práce na dětském středisku a na dětském oddělení. V roce 1979 po vykonání II. atestace se vrací na dětské oddělení jako zástupkyně primáře a stává se ordinářkou pro novorozenecký úsek. Pro nastupující mladé pediatrie byla oporou při seznamování s neonatologickou péčí. V této funkci setrvala až do roku 1992, kdy v počínajícím

důchodovém věku odešla pracovat na dětské středisko, které v posledních letech předala dceři, ale i nadále zůstávala aktivní – dva dny v týdnu a v době dovolených práci PLDD vykonávala až do svých 83 let. U svých pacientů byla velmi oblíbená.

Na 13. kongresu ČPS v roce 2019 jí byl zcela zaslouženě předán diplom za celoživotní zásluhy o českou pediatrii.

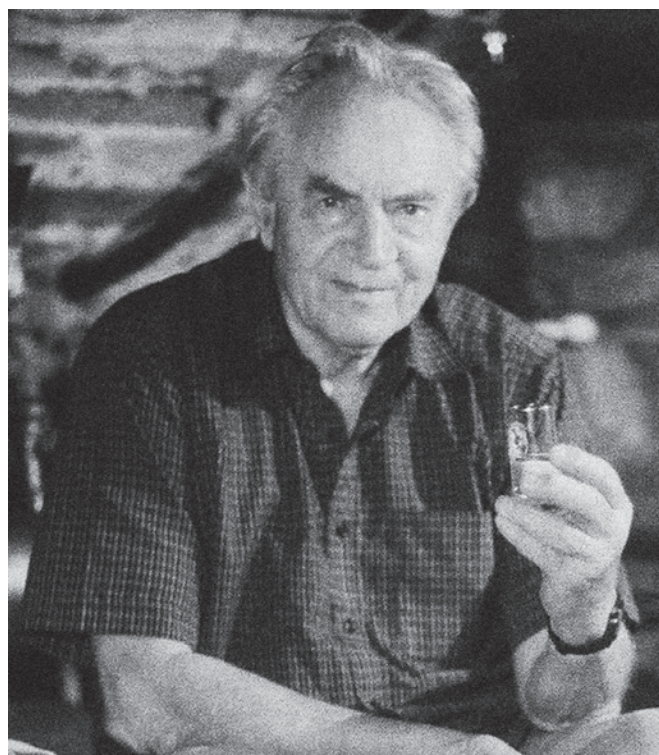
JOSEF GUT

primář Oddělení pediatrie Nemocnice Česká Lípa

Historický rozhovor s legendou: doc. MUDr. Alois Kopecký, CSc. (1920–2013)

O panu docentovi Kopeckém jsme říkali, že je o dva roky starší než inzulin. Byl naším učitelem dětské endokrinologie a diabetu, založil moderní českou dětskou diabetologii a k tomu, jakoby mimochodem, nás naučil rozumět duši nemocného dítěte i jeho rodičů – a trochu snad i životu vůbec.

V předvečer jeho 85. narozenin, v roce 2005, jsme navštívili manžele Kopeckých v jejich vilce ve Zbuzanech. Rádi si s Vámi atmosféru tohoto setkání připomeneme právě v těchto dnech, kdy uplynulo sto let od prvního podání inzulinu diabetickému dítěti.



Během celého života jste s manželkou hodně cestovali. Jaká byla a je naše medicína ve srovnání se světem?

Naše medicína byla vždycky dobrá. Když jsme kdysi v 60. letech poprvé přijeli ve Francii do diabetické kolonie v Saint Brieux, ustrnuli jsme nad tamní hygienou. Skleněné stříkačky tam vyvařili jenom jednou, na začátku, pak visely na provázku v desinfekci a během celého tábora si je tam děti braly a píchaly si s nimi inzulin. Oni měli dia-tábory dávno, od roku 1953. Ale Československo s nimi začalo už v roce 1936, jako první v Evropě.

Kdy vás napadlo věnovat se medicíně?

To jsem byl malé dítě. Můj strýc byl kovářem v Pozdni u Slaného. Zemřela jim malá dcerka na meningitidu a moji rodiče mě tam půjčili, abych je potěšil. Dýmal jsem měchy, držel jsem podkovy, vychodil jsem tam i první třídu. A dostal jsem černý kašel. Jezdil za mnou vousatý pan doktor Pastyřík ze Mšece. Moc jsem ho obdivoval a řekl jsem si, že půjdu na medicínu.

S rodiči jsem potom bydlel ve Štětí nad Labem v Sudetech. Hráli jsme si tam s německými dětmi a dobře jsme si rozuměli, naučil jsem se přitom německy. To až později Hitler zasel nenávist a s Němci přestala být řeč. A v roce 1938 jsme my byli ti první vyhnání, ne Němci.

Byl jste také nadšeným Sokolem...

V Sudetech platilo, že co Čech, to Sokol. Vyrůstal jsem v sokolské rodině – v Sokole jsem byl žákem, dorostencem, dotáhl jsem to až na cvičitele mužů, cvičil jsem na všech všesokolských sletech. To byla občanská organizace! Tělocvik, ale i kultura. V Sokole jsme hráli divadlo. Sokol byl v každé malé vsi, i když tam třeba nebyl ani kostel. To všechno komunisté zničili, celé podhoubí občanské společnosti. Byl to jeden z jejich největších hříchů.

Jaké byly vaše začátky na lékařské fakultě?

Rodiče neměli moc peněz. Doma se rozhodovalo o tom, zda půjdu na medicínu, nebo na kněze. Jít na kněze, to nic nestálo. Medicína byla drahá. Ale nakonec jsem šel na medicínu. V říjnu 1939 jsem nastoupil na pražskou lékařskou fakultu, kde nás učil anatomii prof. Borovanský. Přišli jsme za ním, zda na Dušičky bude volno, a on řekl: „Je sice absurdní, aby anatom světil dušičky, ale – máte volno.“

Za pár dní byl pohřeb Jana Opletala. Řádili jsme po Praze a převraceli německá auta. Čekali jsme, co se stane, a přišel 17. listopad. Tu noc jsem na koleji naštěstí nebyl, to mě zachránilo před koncentrákem. Ale s medicínou byl na šest let konec.

Přes válku jsem se protloukal všelijak. Třikrát jsem utekl pracovnímu nasazení. Měl jsem dvě bydliště – na Mělníku a v Praze. Když mě povolali na Mělník, řekl jsem, že je to omyl, že bydlím v Praze, a naopak. Ale v Praze mě pak určili do Německa k luftschutzpolizei. Ta musela za náletu chodit po ulicích a střílet lidi, co chtěli rabovat. To se nedalo přežít, všichni tam zůstali. Bydlel jsem v podnájmu u Němky, paní Demartini. Přišli pro mě a bytná jim řekla: „Sie können warten.“ Já byl schovaný vzadu v kamrlíku. Báł jsem se, ale naštěstí za chvíli odešli.

Jak jste se dostal k pediatrii?

V roce 1950 jsem nastoupil v Kolíně, kde byla primářkou dětského oddělení dr. Mádllová, velká komunistka. Poslala mě na stáž, abych se vyučil na primáře a nastoupil na Mělník. A tak jsem přišel na II. dětskou kliniku k prof. Houšťkovi, který mi brzy nabídl místo sekundáře. Dr. Mádllová tam přijela na vizitu a řekla prof. Houšťkovi, ať mě pošle na Mělník. Houštěk jí odpověděl: „O tom nerozhodujete vy. Kopecký zůstane v Praze.“ Z Kolína pak poslali posudek, že jsem nepřítelem lidově demokratického zřízení a že poradny, které jsem vedl, matky přestaly navštěvovat.

Přes polovinu života jste prožil v diktaturách, a přesto jste si uchoval svoji tvář. Jak se vám to dařilo?

Ta stupidita komunistického režimu byla až k smíchu... Houštěk jednou zařídil díky svému přátelství s prof. Zetterströmem ze Stockholmu zájezd pro studenty a učitele do Švédska. Já ten zájezd organizoval. Před odjezdem za mnou přišel muž a říkal: „My víme, že jste spolehlivý. Budete vše sledovat a hlásit, máte krycí jméno Ratibořický. Po návratu si vás najdu a budete referovat.“

Ve Švédsku to bylo báječné. Tam svobodný a bohatý svět – a my zpoza železné opony. Byli jsme u Zetterströmů na večeři a pak nás prováděl po Stockholmu jeden český emigrant. Říkal nám: „Před válkou platila jedna švédská koruna stejně jako česká, byli jsme stejně bohatí. A teď se podívejte...“ V jedné hospodě si náš student sedl ke klavíru a začal hrát. Hostinskému se jeho hra líbila a nabídl mu místo za slušné peníze. To by tedy byl pro náš zájezd pěkný průšvih, kdyby někdo emigro-

val. Tak jsem mu vysvětlil, že by měl nejdříve doma dostudovat a pak se rozhodnout, kde bude žít. Vrátil se s námi.

Po návratu se ozval ten tajný. Jen co jsem tam přišel, řekl: „Nepotřebuji nic slyšet. Zachoval jste se jako vlastenec, když jste přesvědčil toho medika.“ Měl mezi námi totiž dalšího zpravodaje. A to bylo všechno, ale klidně jsem se mohl ocitnout na seznamu tajných spolupracovníků.

Podruhé jsme byli s mediky ve Finsku. Do zájezdu byl do-
datečně zařazen učitel marxismu-leninismu doc. Rudolf Künst-
linger. Z toho jsme neměli radost. Ve Finsku jsem byl popr-
vé v sauně. Potili jsme se, nálada byla uvolněná. Skočili jsme
do ledové řeky a pak usedli k večeři. Někdo z Finů se zeptal
doc. Künstlingera: „Šel by ve Finsku také zřídit socialismus?“
A on odpověděl: „Šlo by to. Ale byla by to škoda.“ A tak zá-
brany padly.

Měl jste v medicíně nějaké vzory?

Mým prvním vzorem byl prof. Charvát. Už před více než půl
stoletím jsem chodil na jeho semináře. Těm, kteří ho už neměli
možnost poznat osobně, moc doporučuji přečíst si i dnes jeho
knížky *Život, adaptace a stress* a *Člověk a jeho svět*. Jsou skvělé
i po tolika letech. Profesora Charváta mi denně připomíná lito-
grafie od Cyrila Boudy, kterou mám ve své pracovně.

Druhým vzorem mi byl prof. Houštěk. Byl vzorem i v pracov-
nosti. Při ranním kolektivu rekapituloval plánované akce a říká-
val: „To toho zase dneska máme...“ A já na něm viděl, že by byl
nerad, kdyby toho tolik nebylo. Právě Houštěk vybudoval to
naše takzvané socialistické zdravotnictví. S plnou zodpověd-
ností za pacienty a s plným nasazením lékařů. Také díky tomu
naše pediatrie stále dobře funguje.

Kouzlo společného večera ve Zbuzanech se nachýlilo k zá-
věru. Setkali jsme se pak ještě několikrát, pan docent jezdil
do posledních let na naše nové dia-tábory i na Dny dětské en-
dokrinologie. Když jsme se v dubnu 2013, v jeho téměř 93 le-
tech, dozvěděli smutnou zprávu o jeho skonu, uvědomili jsme
si, že roli seniorů už pomalu přejímáme my...

JAN LEBL, STANISLAVA KOLOUŠKOVÁ

Foto – archiv autorů

LITERATURA

Lebl J, Koloušková S. **Večer u Kopeckých**. Setkání se dvěma le-
gendami české pediatrie – pětáosmdesátníkem doc. MUDr. Aloisem
Kopeckým, CSc., a jeho manželkou MUDr. Boženou Kopec-
kou. Ces-slov Pediat 2005; 60(6): 311–313.

Pediatrická poezie



**PŘEVZATO Z KNIHY
JIŘÍ ŽÁČEK: JAK ROZESMÁT MONU LISU**

**(Praha: Šulc–Švarc 2015: 114)
Publikováno se souhlasem autora.**

Jiří Žáček

Sluneční sonet pro dvě malé divoženky

/vnučkám Johance a Tereze/

Havraní křídla tmy
přikryla celý obzor a my,
ztracení dole pod hvězdami,
hledáme malou Polárku.

Všichni jsme děti hvězd,
jsme z téže hmoty. Láska žije
jen ze sluneční energie.
Tak je to, moje sluníčka.

My také spalujeme sami sebe
a zahříváme ty, jež milujeme,
v pustinách kosmu, který zebe,
až vyhoříme jako supernova.
Pak si nás Vesmír při Velikém třesku
zas uhněte a všechno začne znova.

PŘEVZATO Z KNIHY JIŘÍ ŽÁČEK: SONY

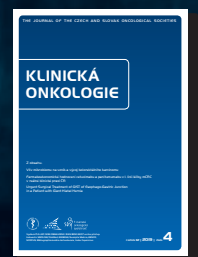
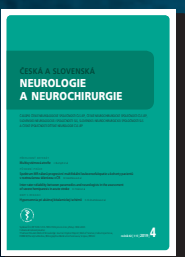
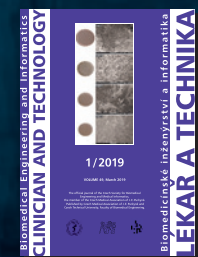
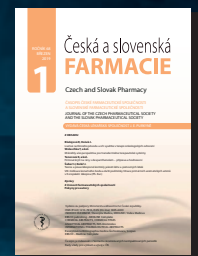
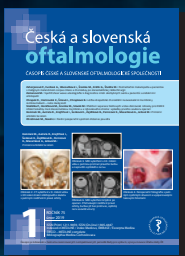
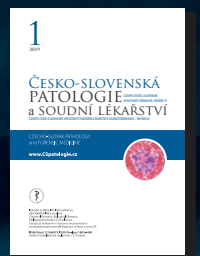
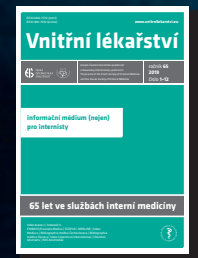
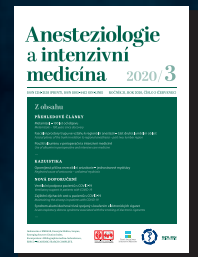
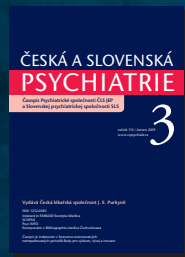
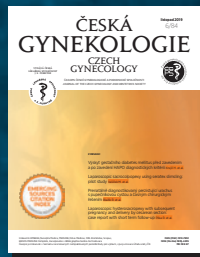
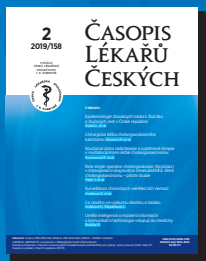
**(Praha: Šulc–Švarc 2015: 76)
Publikováno se souhlasem autora.**

NABÍDKA ČASOPISŮ

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ



NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP
SOKOLSKÁ 31, 120 26 PRAHA 2
tel./fax: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz
www.cls.cz



Pokyny pro autory ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

(zkratka pro citování Ces-slov Pediat)

Uveřejňujeme původní vědecko-výzkumné práce, klinická pozorování a krátká původní sdělení z příslušných oborů, přehledné referáty, editoria, zprávy z vědeckých sjezdů a studijních pobytů, dopisy redakci, úvodníky a osobní zprávy.

Náležitosti nezbytné k přijetí práce k publikování

- ▶ K publikaci v časopise Česko-slovenská pediatrie jsou přijímány příspěvky v českém, slovenském a anglickém jazyce. Autor souběžně s nabídnutou prací doručí na níže uvedenou e-mailovou adresu prohlášení, v němž potvrdí, že práce nebyla a nebude zadána k publikování v jiném časopise a že autor s jejím uveřejněním v Česko-slovenské pediatrii souhlasí. Užívaná odborná terminologie, zkratky a symboly musí odpovídat platným normám.
- ▶ Autor uveřejněného článku v rubrice „Oficiální stanovisko České nebo Slovenské pediatrické společnosti a jejich pracovních skupin (sekcí)“ musí písemně prohlásit, že článek je publikován s vědomím předsedy ČPS nebo SPS nebo vedoucího pracovní skupiny (sekce).

Posouzení nabízené práce

- ▶ Práce je po stránce formální a odborné posouzena 1–2 anonymními oponenty, a na základě jejich posudku rozhodne definitivně vedoucí redaktor o jejím přijetí či nepřijetí k uveřejnění.
- ▶ Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné úpravy, eventuálně zkrácení rukopisu. Autor je povinen reagovat na připomínky recenzního řízení. Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

Forma dodání příspěvku

- ▶ Výhradně v elektronické podobě.
- ▶ Grafy a obrázky/fotodokumentaci je nutné umístit do samostatných souborů - nevkládat do powerpointu a wordu!

Formát textu a příloh

- ▶ Text práce musí být napsán v některém z běžných textových editorů (v operačním systému Windows, ne Macintosh), nejlépe ve formátu .doc.

- ▶ Tabulky a grafy by měly být ve formátu .xls (MS Excel), v případě grafů včetně zdrojových dat.
- ▶ Fotodokumentace ve formátu .jpg nebo .tif, v potřebném tiskovém rozlišení minimálně 300 dpi; redakce zajistí vyretušování identifikačních údajů pacientů (jméno, RČ, páska přes oči), pokud není přiložen písemný souhlas rodičů s jeho zveřejněním.

Struktura původní práce

Délka prací

Rozsah abstraktu: 200–250 slov.

Rozsah původní práce (bez abstraktu, literárních odkazů a příloh): maximálně 3000 slov.

Rozsah krátkého sdělení: maximálně 1500 slov.

1. **Stručný, jasný a výstižný název článku**, podtitul pouze v případě nutnosti.
2. **Celé jméno autora/autorů** a přesný název a adresa pracoviště autora/autorů.
3. **Adresa, e-mail, mobilní telefon prvního autora** (nebo kontaktní osoby) pro komunikaci a korektury.
4. **U původních prací** se přikládá strukturovaný souhrn v českém/slovenském a anglickém jazyce – Název práce, Cíl studie (Objective), Metody (Methods), Výsledky (Results), Závěry (Conclusion); rozsah souhrnu by neměl přesahovat 250 slov.
5. **Klíčová slova** (key words) se uvádějí pod souhrnem na zvláštním řádku. Doporučený rozsah 3 až 10 slov, mají podat výstižně hlavní problematiku, o které se pojednává.
6. **Styl vlastního textu** by měl odpovídat zvyklostem v biomedicínských časopisech s následujícími kapitolami: Úvod, Metody, Výsledky, Diskuse, Závěry.
7. **Literatura** – uvádí se pouze literatura, z níž autor čerpal informace či podněty, a nebo s níž srovnává vlastní výsledky (předpokládá se nejvýše 30 citací, větší na ne starších pěti let); je vhodné omezit autocitace; smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává; odkazy na literaturu jsou v textu uváděny arabskou číslicí v kulatých závorkách v horním indexu a citovaná literatura v textu je v seznamu citací

(„Literatura“) řazena podle pořadí výskytu v textu, nikoli podle abecedního pořadí jmen prvního autora.

a) monografická publikace

Kršek P, Zumrová A, et al. Základy dětské neurologie. 3. vyd. Praha: Galén 2021; 214.

Ogilvy-Stuart A, Midgley P. Practical Neonatal Endocrinology. Cambridge: University Press, 2006; 218.

b) příspěvek v monografické publikaci

Šumník Z, Souček O. Diagnostika a terapie rachitid. In: Lebl J, Šumník Z, Souček O, et al. Onemocnění skeletu u dětí. Motolské pediatrické semináře 4. Praha: Galén 2019: 15–23.

Yaffe SJ, Aranda JV. Pediatric pharmacology. In: Assael B, Rusconi F, eds. Aminoglycoside Antibiotics. 2nd ed. Philadelphia: Saunders 1992: 244–251.

c) příspěvek ve sborníku

Dunovský J. Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003: 5–15.

e) článek v časopise

Lebl J, Koloušková S, Toni L, et al. Syndrom Noonanové a další RASopatie: Etiologie, diagnostika a terapie. Ces-slov Pediat 2020; 75(4): 219–226.

f) příspěvek na internetu

Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. [online]. Dostupné na: <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>.

8. **Přílohy s popisky** (tabulky, grafy, obrázky); přílohy je vhodné umístit až za text práce (tj. až za literaturu) v náležitém pořadí; v textu vyznačte místa, kam vložit grafické přílohy (obr. 1, graf 1, schéma 1...).

9. **Zkratky** užívejte v omezené míře, každou zkratku je třeba vysvětlit; fyzikální a biochemické hodnoty uvádějte v jednotkách SI.

Adresa vedoucího redaktora časopisu:

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK

FN v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: jan.lebl@lfmotol.cuni.cz

Zdravotnictví



11. 11. 2021

Vývoj počtu hospitalizovaných s covidem je nepříznivý

Epidemie COVID-19 opět zahlcuje nemocnice, necovidová péče se v některých z nich odkládá. Počty hospitalizovaných s COVID-19 dynamicky rostou. Zátěž...

Stěhování České lékařské komory do Domu lékařů



10. 11. 2021

Česká lékařská komora se stěhuje. Vrcholí tak pětiletý projekt Domu lékařů, který prezident ČLK Milan Kubek vnímá jako svůj odkaz v této stavovské...

Koalice slibuje pravidelnou valorizaci plateb státu do zdravotnictví

9. 11. 2021

Budoucí vláda ve zdravotnictví plánuje posílení role zdravotních pojišťoven, reformu primární péče, reformu psychiatrie a podporu prevence. Slíbila...

Ambulantní specialisté řešili vývoj úhrad. Jojko má podporu



8. 11. 2021

Sdružení ambulantních specialistů na svém sjezdu v Průhonicích u Prahy 5. listopadu znovuzvolilo do funkce předsedy MUDr. Zorjana Jojka a zvolilo...

VŠECHNY ZPRÁVY



lékařů na



Tribune.cz v novém



Seriózních dat o kvalitě péče konečně přibývá

2. 11. 2021



VÍCE

antiv

ISOP

Dy

Spustili jsme
nový web
tribune.cz



PEDIATRICKÝ KONGRES

s mezinárodní účastí

13. - 15. 10. 2022



Clarion Congress Hotel

O S T R A V A

pořadatel

Česká pediatriká společnost ČLS JEP

ve spolupráci s

Odbornou společností praktických dětských lékařů ČLS JEP
Sdružením praktických lékařů pro děti a dorost ČR

Vážené kolegyně, vážení kolegové, milí přátelé!

Je nám velkou ctí a potěšením Vás v tomto roce pozvat do Ostravy, která bude ve dnech **13. - 15. října 2022** hostit již **XVI. Pediatrický kongres s mezinárodní účastí**. Pořadatelem kongresu je Česká pediatriká společnost ČLS JEP ve spolupráci s Odbornou společností praktických dětských lékařů ČLS JEP a se Sdružením praktických lékařů pro děti a dorost ČR.

Ve stále nelehké době probíhající koronavirové pandemie se těšíme na setkání na největší vzdělávací akci v oboru pediatrie, která je určena nejen pediatriům, ale i všem specializacím souvisejících s dětským lékařstvím. Chtěli bychom pozvat nejen lékaře a zástupce odborných společností, ale i zdravotní sestry a další nelékařské pracovníky, studenty medicíny a zástupce společností a firem, které se pediatrii věnují.

Program kongresu přinese jak aktuální informace a novinky z oblasti dětského lékařství, tak souhrnné bloky a sympozia z většiny pediatrických oborů, již zvyklou součástí bude blok mladých pediatriů.

Vyjma pestrého odborného programu se těšíme na společenská a neformální setkání. Zveme Vás do Ostravy, která se postupně přerodila do jednoho z našich nejzelenějších měst. I tak Vám, ale při únavě z odborného programu, můžeme nabídnout řadu industriálních expozic a umožnit vzpomínky na bývalé ocelové srdce naší země. Doufáme, že kongres splní vaše odborná očekávání a zároveň Vám poskytne možnost určitého odpočinku, diskuzí a uvolněné atmosféry.

Ještě jednou tedy přijměte pozvání do Ostravy v říjnu 2022.

doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.
prezident kongresu

prof. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.
předseda České pediatrické společnosti ČLS JEP

Spuštění on-line přihlášky

20. března 2022

Deadline aktivní účasti, abstrakt

20. května 2022

Deadline zvýhodněné ceny

30. června 2022

www.pediatrie2022.cz