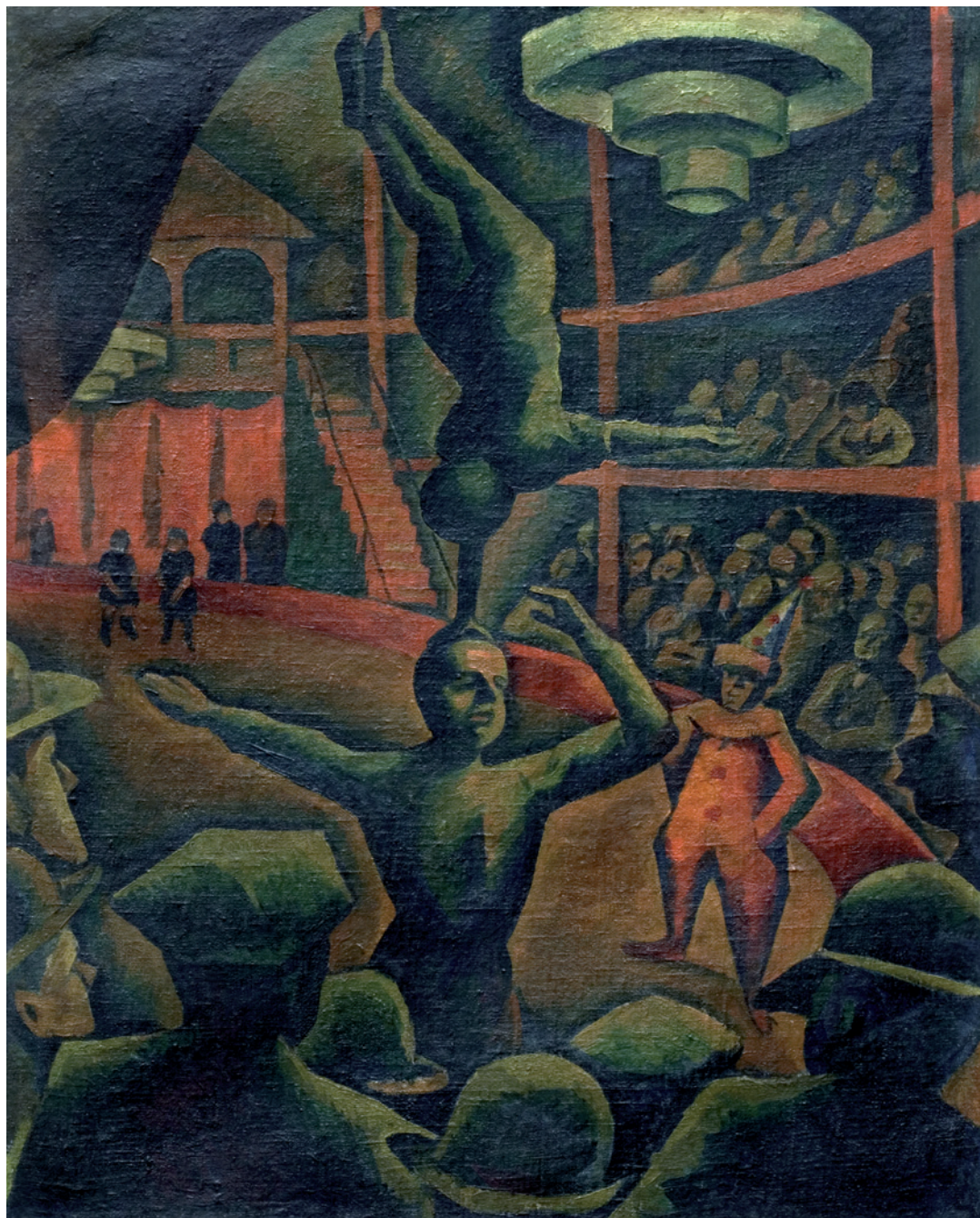


ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Czech and Slovak
Pediatrics

ČASOPIS ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ



Bohumil Kubišta: Cirkus, 1911



INDEXACE

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

6

2022
ročník 77



ISSN 0069-2328

O časopise

Redakce

Redakční rada

Aktuální číslo

Archiv

Fulltext

Předplatné

Inzerce

Pokyny pro autory

Kontakt

OPEN ACCESS



Co jsme psali

redakce

Čes-slov Pediat 2022, 77(4):183

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.

Editorial

Hana Hrstková, Vladimír Bzdúch
Čes-slov Pediat 2022, 77(4):187

Gregor Mendel slaví 200 let: ze zahrad augustiniánského kláštera v Brně až ke kauzální léčbě monogenně pod
Ondřej Slabý, Ondřej Dostál, Kateřina Slabá
Čes-slov Pediat 2022, 77(4):189-197 | DOI: 10.55095/CSpediatrie2022/031

Letos slavíme 200. výročí narození nového oboru - genetiky. Mendelův přínos nespočíval jen ve vlastním experimentu a jeho smrti, aby položilo základy nového oboru - genetiky. Mendelův přínos nespočíval jen ve vlastním experimentu a jeho inovaci - použití matematiky a statistiky v biologickém výzkumu, což bylo pro tehdejší ryze deskriptivní biologické vědy němotivací i nebyla snaha o rozšíření lidského poznání. Mendela, jak sám uvedl v úvodu svojí práce Pokusy s rostlinnými hyl

redakční systém pro přijímání rukopisů
do časopisu Česko-slovenská pediatrie
a nové internetové stránky
www.cspediatrie.cz

Na webových stránkách časopisu najdete:

- možnost vložit rukopis
- aktuální číslo
- fulltextové vyhledávání
- předplatné
- informace o inzerci
- pokyny pro autory

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

ČASOPIS ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI

VYDÁVÁ 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 6 | PROSINEC/DECEMBER | 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.

doc. 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 Kráľinský, Ph.D.

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

doc. MUDr. Martin Wagner, 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 Stary, DrSc.

prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

doc. MUDr. Jana Trebatická, Ph.D.

prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.



Bohumil Kubišta: Cirkus

GALERIE UMĚNÍ KARLOVY VARY, FOTO BOŘIVOJ HOŘÍNEK

Jeden ze zakladatelů českého moderního malířství a představitel avantgardy Bohumil Kubišta (1884–1918) byl i teoretik výtvarného umění.

Jako nemanželské dítě měl jen malé vyhlídky na studium a úspěšně uplatnění v životě. Díky svému talentu ale absolvoval gymnázium a potom studoval na Uměleckoprůmyslové škole v Praze, kterou však brzy opustil. Následovala Akademie výtvarných umění, kde se dostával do sporu s profesory ohledně svých avantgardních názorů na tvorbu, proto i odtud odešel. Kubišta měl výrazné matematické nadání a principy matematiky uváděl do svých idejí o umění. V malbě se důsledně zabýval kompozicí a teorií zlatého řezu. Toto nadání doplňoval zvláště později řešením otázek o obsahu výtvarného díla, který měl být i duchovní, niterný. Opravdové dílo mělo být výrazem života. Kubišta se zabýval také teorií a symbolikou barev i vztahy barev komplementárních a simultánních.

Kvůli tíživé finanční situaci se Kubišta rozhodl pro vojenskou dráhu. Nastoupil do školy pro důstojníky a během první světové války byl činný v armádě. Stále ale maloval a kreslil a vydával teoretické statí o umění. Již předtím stál mj. u zrodu skupiny Osma, která razila expresionistické umění. V mekke moderního výtvarného umění v Paříži se seznámil s kubismem, který hluboce zasáhl do jeho díla. Zásady kubistické malby přiváděl překvapivě do figurálních obrazů s náboženskou tematikou, často

ve spojení s osudovostí a otázkami života a smrti. Kubišta vstřebával mnoho tehdejších uměleckých tendencí, takže se v jeho tvorbě objevují i prvky futurismu a fauvismu. Nejvíce je ale znám jako tvůrce českého kubismu, kterému vtiskl osobitou tvář. V narážce na Kubištovo jméno napsal G. Apollinaire, že Čechy mají malíře, který byl kubistou již od narození.

Obraz Cirkus (1911) lze charakterizovat jako kuboexpresionistický, oba styly se v něm objevují a prolínají. Obraz je řešen na základě důsledné kompozice a barevné skladby. Postavy artistů v popředí jsou umístěny na ose obrazu, jejich vertikální uspořádání ale vyvažují pohyby rukou do stran. Dalším rozvolněním této vertikály jsou diváci, sedící na pomyslných horizontálách. Na plátně se nachází i jedna dlouhá diagonála, oddávající diváky od manéže, a jedna menší, tvořená schodištěm. Některé postavy a hlavy diváků s klobouky jsou namalovány kubisticky s rozložením na geometrizující tvary. Nejcharakterističtější je červená figura klauna. Nápadná je i barevnost založená pouze na červené a zelené. Na svou dobu a české, resp. rakousko-uherské prostředí je obraz mimořádně novátorský.

Kubišta toho za svůj krátký život dokázal zvládnout neuvěřitelně mnoho. Můžeme se jen dohadovat, kam by se jeho tvorba ubírala, kdyby nepodleh v r. 1918 španělské chřipce ve věku pouhých 34 let.

JULIANA BOUBLÍKOVÁ JAHNOVÁ

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Časopis České pediatrické společnosti
a Slovenskej pediatrickej spoločnosti
2022 | ročník/volume 77 |

číslo/number 6

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 6× 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: predplatne@abompkapa.sk,

www.ipredplatne.sk

Určeno odborné veřejnosti. Zasláné příspěvky se nevracejí. Nakladatel získá otištěním 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:

21. 11. 2022

Evidenční číslo MK ČR: E20795

Místo vydání: Praha

Číslo a datum vydání: 6/2022, 8. 12. 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

BERKOVÁ O. ONEMOCNĚNÍ TETANEM PO SÁDROVÉM OBVAZU

B. P., 11letá, holčička, přijata do naší nemocnice 8. III. 1947. (...) V roce 1945 byla léčena doma na zánět plic a zánět pohrudnice. V květnu 1946 zjistili na ortopedické klinice specifický proces v levém kotníku, byla pak léčena sádrovými obvazy. (...)

Za měsíc po posledním sádrovém obvodu (6. III. 1947) cítila nemocná únavu, levá noha jí pod sádrou páčila, měla v ní pocit „dřevění“, v noci špatně spala. Druhý den se cítila stále malátnou, nemohla dobře jíst pro polykací obtíže. Třetí den nemohla otevřít ústa, cítila napětí v zádech, byla podrážděná, nesnášela hluk a při zvuku zavírání kabelky se dostávaly křečovitě stahy svalstva obličejového, zádového a končetin. (...)

Po odstranění sádrového obvodu jsme viděli, že v krajíně levého zevního kotníku se vytvořily dva dekubity velikosti 20 hal., okrouhlé, dosti ostrých okrajů; spodina vředů byla asi do hloubky 4 mm pokryta nekrotickými cáry a hnísem.

Aplikovali jsme 30.000 j. protitetanového sera nitrosvalově a luminal, který byl dále podáván s chloralhydrátem v šestihodinových přestávkách. Ránu jsme vyčistili, neexcidovali a lokálně jsme aplikovali sulfadiazinovou mast s penicilinem.

Druhý den teplota 37,8 stupňů Celsia, puls 164/min., pacientka neklidná, křeče se objevovaly častěji, trismus trval, pila však dosti dobře. Aplikovali jsme 15.000 j. protitetanového sera nitrosvalově a ve větším množství luminal a chloralhydrát v přestávkách 3hodinových, na noc pak avertin. Kromě toho jsme začali dávat penicilin v dávkách 15.000 j. oxf. po 3 hodinách. (...)

Ve třetím týdnu se již nedostavil žádný záchvat křečí, rigidita šíjního svalstva ustoupila, trismus se značně upravil. Narkotika jsme úplně vysadili.

Ve čtvrtém týdnu se celkový stav nemocné pěkně upravuje, je bez potíží. (...)

PEDIATRICKÉ LISTY 1947; 2: 259–261.

Co psal náš časopis před 25 lety, v roce 1997

FEJFAR Z. DO DRUHÉ DVACÍTKY MOTOLSKÉHO KARDIOCENTRA

Když jsem začal studovat medicínu, internista nebo kardiolog se staral i o děti s vrozenými srdečními vadami. Ovšem pouze o tu menší polovinu, která přežila první léta života. Počátky dětské kardiologie po druhé světové válce jsou spojeny s Hanou Padovcovou, Imre Borem a Miladou Krčilkovou v Praze a s Irenou Jakubcovou v Bratislavě. S dětskou kardiologií začal ve stejné době v Praze profesor Václav Kafka. Jejich pokračovatelé – Marie Voříšková, Bohumil Hučín a Milan Šamánek, tryskový motor této trojice – trpělivou soustavnou prací vychovávali další mladé nadšence, lámali jednu překážku za druhou, až se po téměř desetiletém úsilí dočkali oficiálního otevření dětského Kardiocentra.

Zklamání a frustrace většiny našich obyvatel ze zlomené naděje svobodného vývoje společnosti na konci roku 1968 se projevily v sedmdesátých letech i ve zdravotnictví. Ve vyspělých zemích se již v této době snižovala úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění. U nás však, jako v ostatních zemích za železnou oponou, tato mortalita trvale stoupala a v polovině sedmdesátých let převýšila klesající úmrtnost na srdeční a cévní choroby v USA.

V bahně morálního úpadku naší společnosti vzniklo motolské Kardiocentrum, které se stalo po několika letech předním evropským pracovištěm. Umí napravit i nejzávažnější vrozené srdečné poruchy a je příkladem vzorné trvalé péče o tyto děti. Zrození Kardiocentra nebylo ani náhodné, ani politickou snahou ukázat na péči o děti v socialistickém státě. Bylo prostě výsledkem neustávajícího upratného snažení nadšenců, kteří nemohli nečinně přihlížet k vysoké mortalitě postižených dětí. Profesor Jaroslav Procházka to vystihl v roce 1981 jednou větou: „Cesta dopředu je možná jen tehdy, jestliže se spojí zaujetí pro věc, dobře erudovaní odborníci (a máme jich dost) ve smyslu nezištné, integrované, interdisciplinární spolupráce a jestliže se této činnosti věnují cele a nikoli jen okrajově.“

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE 1997; 52: 331.

Co psal náš časopis před 50 lety, v roce 1972

KUBÁT K. 55. VÝROČÍ VELKÉ ŘÍJNOVÉ SOCIALISTICKÉ REVOLUCE, 50. VÝROČÍ VZNIKU SVAZU SOVĚTSKÝCH SOCIALISTICKÝCH REPUBLIK

Od prvních dnů sovětského státu věnoval V. I. Lenin a ostatní vedoucí činitelé strany a státu velkou pozornost zdravotnické péči, zvláště péči o matky a děti. Již v roce 1922 vydali dekret o založení Institutu pro péči o matku a děti. Jeho prvním ředitelem se stal G. N. Speranský, přítel naší pediatrie. (...)

Při budování našeho socialistického zdravotnictví jsme mnoho čerpali ze sovětských zkušeností, pediatri také navázali úzký kontakt s vedoucími představiteli sovětské pediatrie. Československá lékařská společnost v uznání za to vyznamenala čestným členstvím akademiky Speranského, Maslova, Tura, Dombrovskou, Sokolovu-Ponomarevu a Studenikina, dále prof. Bubnovu. V poslední době se prohlubuje vědecká spolupráce sovětských a našich pediatri při společném výzkumu některých problémů, studenti lékařských fakult jezdí na výměnnou prázdninovou praxi. Při zamýšlení nad velkými výročí i dalšími perspektivami SSSR znovu oceňujeme význam obrovských společenských přeměn, jimiž procházejí země socialistického tábora, uvědomujeme si důležitost ideové a politické výchovy v duchu marxismu-leninismu a proletářského internacionalismu a angažovanosti pro cíle naší socialistické společnosti, jak je stanovil 14. sjezd KSČ.

ČESKOSLOVENSKÁ PEDIATRIE 1972; 27: 562.

Obsah

318

ZE SBÍRKY MODERNÍHO
ČESKÉHO A SLOVENSKÉHO
UMĚNÍ

319

CO JSME PSALI

323

EDITORIAL

325

STOLETÍ ERVÍNA ADAMA
A PŘÍBĚH ERADIKACE
POLIOMYELITIDY

328–382

ODBORNÉ ČLÁNKY

315

PEDIATRICKÁ POEZIE

328 SOUBORNÝ REFERÁT

review

Poliomyelitida
a problémy eradikácie

*Poliomyelitis and
eradication problems*

Margita Špaleková

VENOVANÉ
PROF. ERVÍNU ADAMOVÍ K JEHO
100. NAROZENINÁM

333 PŮVODNÍ PRÁCE

original article

Epidemiologie a klinický
průběh syndromu
multisystémové zánětlivé
odpovědi spojeného
s infekcí SARS-CoV-2 u dětí
a mladistvých (PIMS-TS)
v České republice

*Epidemiological and clinical
characteristics of paediatric
inflammatory multisystem
syndrome temporally
associated with SARS-CoV-2
(PIMS-TS) in the Czech Republic*

Jan David, Veronika Stará, Ondřej Hradský,
Šárka Pešková, Ledjona Toni, Vojtěch Šedivý,
Michaela Šibíková, Hana Malcová, Jana Tučková,
Kateřina Slabá, Petr Jabandžiev, Lumír Šašek,
Michal Huml, Iveta Žídková, Jan Pavlíček, Alžběta
Palátová, Eva Klásková, Karina Bánszka, Eva
Terifajová, Radim Vyhnanek, Markéta Bloomfield,
Šárka Fingerhutová, Pavla Doležalová, Lucie
Procházková, Gabriela Chramostová, Roman Grätz,
Martin Chalupský, Magdalena Chvilová Weberová,
Jana Radvanová, Luděk Ryba, Pavel Vlachý, Martin
Žáček, Filip Fencel, Jan Lebl

340 PŮVODNÍ PRÁCE

original article

Infekce vyvolané
Clostridioides difficile
u dětských pacientů Fakultní
nemocnice v Motole

*Clostridioides difficile infection
in children hospitalised in Motol
University Hospital*

Marcela Krůtová, Aleš Briks, Pavel Dřevínek

345 PŮVODNÍ PRÁCE

original article

Liečba spánkových porúch
dýchania neinvazívnym
pozitívnym pretlakom
(NIV) – naše skúsenosti

*Treatment of sleep
disordered breathing with
non-invasive positive pressure
ventilation (NIV) – our
experience*

Dominika Šutvajová, Matúš Igaz, Júlia
Kvaššayová, Lukáš Remeň, Michaela Babničová,
Pavol Dvoran

353 KRÁTKÉ SDĚLENÍ

short communication

Iný pohľad na následky
syndrómu CAN

*Different perspective
of the consequences of CAN
syndrome*

Žofia Klimová, Zuzana Adamcová Petříková,
Oliver Petřík, Zuzana Havlíčková

356 PŮVODNÍ PRÁCE

original article

Nomofobie v pediatrické
populaci

*Nomophobia in pediatric
population*

Jana Chromá, Nikol Španihelová

362 KRÁTKÉ SDĚLENÍ

short communication

Suprakondylické zlomeniny
humeru v dětském věku –
souhrnný přehled

*Supracondylar fractures of
humerus in children – overview*

Martin Vlach, Vojtěch Havlas, Jakub Kautzner

366 KRÁTKÉ SDĚLENÍ

short communication

Nemocnost dětí ve věku 0–2
roky v okresech s rozdílným
znečištěním ovzduší

*Morbidity of children under
2 years of age in the districts with
different degrees of air pollution*

Anna Pastorková, Miroslav Dostál, Miloš
Velemínský, Radim J. Šrám Šrám

370 KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

chapters for specialization in pediatrics

Dědičné poruchy
metabolismu aminokyselin,
organických kyselin a cyklu
močovin

*Inborn errors of amino acid
and organic acid metabolism
and disorders of the urea cycle*

Tomáš Honzík, Jiří Zeman

Althéra[®]
I-Mo[®]

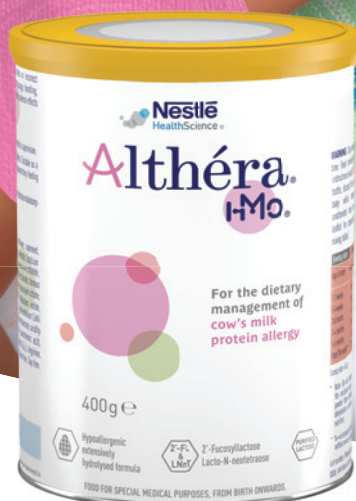
Alfamino[®]
I-Mo[®]

Alfaré[®]
I-Mo[®]

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 Laktó-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[®]

**POSÍLOVACÍ
DÁVKA**
vakcíny
COMIRNATY
pomáhá obnovit
ochranu proti
onemocnění
COVID-19.¹

**Booster
pro děti
již od 5 let¹**

BIONTECH **Pfizer**

**NABÍDNĚTE
BOOSTER**

**VAKCÍNY
COMIRNATY**

**VŠEM SVÝM
PACIENTŮM, KTERÍ
NA NĚJ MAJÍ NÁROK.¹**



Více informací o vakcíně
COMIRNATY naleznete na
www.COMIRNATYeducation.cz

Reference: 1. SPC COMIRNATY, COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů), COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů)

Zkrácená informace o přípravku: Comirnaty 3, 10 nebo 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi; Comirnaty 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi; Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku koncentrát pro injekční disperzi; Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů)/dávku koncentrát pro injekční disperzi a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů)/dávku koncentrát pro injekční disperzi; mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid). **Složení:** Comirnaty 3 µg/dávku, koncentrát pro injekční disperzi: jedna injekční lahvička s hnědočerveným víčkem (0,45 ml) obsahuje 3 µg tozinameranu, mRNA vakciny proti onemocnění COVID-19 (zapořené v lipidových nanočásticích) a další pomocné látky. Comirnaty 10 µg/dávku, koncentrát pro injekční disperzi: jedna injekční lahvička s oranžovým víčkem (1,3 ml) obsahuje po nadešení 10 dávek po 0,2 ml, 1 dávka (0,2 ml) obsahuje 10 µg tozinameranu, mRNA vakciny proti onemocnění COVID-19 (zapořené v lipidových nanočásticích) a další pomocné látky. Comirnaty 30 µg/dávku, koncentrát pro injekční disperzi: jedna injekční lahvička s fialovým víčkem (0,45 ml) obsahuje po nadešení 6 dávek po 0,3 ml, 1 dávka (0,3 ml) obsahuje 30 µg tozinameranu, mRNA vakciny proti onemocnění COVID-19 (zapořené v lipidových nanočásticích) a další pomocné látky. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg)/dávku koncentrát pro injekční disperzi: jedna injekční lahvička s fialovým víčkem (0,45 ml) obsahuje po nadešení 6 dávek po 0,3 ml, 1 dávka (0,3 ml) obsahuje 15 µg tozinameranu a 15 µg lamtozinameranu, mRNA vakciny proti onemocnění COVID-19 (zapořené v lipidových nanočásticích) a další pomocné látky. Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)/dávku koncentrát pro injekční disperzi: jedna injekční lahvička s fialovým víčkem (0,45 ml) obsahuje po nadešení 15 dávek po 0,3 ml, 1 dávka (0,3 ml) obsahuje 15 µg tozinameranu a 15 µg lamtozinameranu, mRNA vakciny proti onemocnění COVID-19 (zapořené v lipidových nanočásticích) a další pomocné látky. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg)/dávku koncentrát pro injekční disperzi: jedna injekční lahvička s fialovým víčkem (0,45 ml) obsahuje po nadešení 15 dávek po 0,3 ml, 1 dávka (0,3 ml) obsahuje 15 µg tozinameranu a 15 µg lamtozinameranu, mRNA vakciny proti onemocnění COVID-19 (zapořené v lipidových nanočásticích) a další pomocné látky. **Indikace:** Comirnaty 3 µg/dávku: aktivní imunizace k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného SARS-CoV-2 u osob ve věku od 6 měsíců do 4 let; Comirnaty 10 µg/dávku: aktivní imunizace k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného SARS-CoV-2 u dětí ve věku od 5 až 11 let; Comirnaty 30 µg/dávku: aktivní imunizace k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného SARS-CoV-2 u osob ve věku 12 let a starších; Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg)/dávku koncentrát pro injekční disperzi: aktivní imunizace k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného SARS-CoV-2 u dětí ve věku 5 až 11 let, které podstoupily alespoň základní očkování proti onemocnění COVID-19; Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)/dávku, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg)/dávku: aktivní imunizace k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného SARS-CoV-2 u osob ve věku 12 let a starších, kteří již absolvovali alespoň základní očkování proti onemocnění COVID-19. Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními. **Dávkování a způsob podání:** Comirnaty 3 µg/dávku: intramuskulárně, po nadešení roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) jako základní očkování 3 dávkami (0,2 ml každá dávka). Druhou dávku se doporučuje podat 3 týdny po první dávce a následně podat třetí dávku nejpozději 8 týdnů po druhé dávce. Pokud dítě mezi jednotlivými dávkami základního očkování dosáhne věku 5 let, má sérii dokončit se stejnou dávkou 3 µg. U kojenců ve věku od 6 měsíců do 4 let se doporučuje podat 3 týdny po první dávce a následně podat třetí dávku nejpozději 8 týdnů po druhé dávce. **Intramuskulárně, po nadešení roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) jako základní očkování 2 dávkami (0,2 ml každá dávka). Druhou dávku se doporučuje podat 3 týdny po první dávce. Těže imunokompromitovaným osobám ve věku 5 až 11 let může být třetí dávka podána nejméně 28 dní po druhé dávce. Pokud dítě mezi jednotlivými dávkami základního očkování dosáhne věku 12 let, má sérii dokončit se stejnou dávkou 10 µg. Posilovací dávka vakcíny Comirnaty 10 µg může být podána u dětí ve věku od 5 do 11 let intramuskulárně za nejméně 6 měsíců po základním očkování. Comirnaty 30 µg/dávku: intramuskulárně, jako základní očkování 2 dávkami (0,3 ml každá dávka). Druhou dávku se doporučuje podat 3 týdny po první dávce. Posilovací dávka (0,3 ml) může být podána jedincům ve věku 12 let a starším. Mezi podáním posilovací dávky a poslední předchozí dávky vakcíny proti onemocnění COVID-19 má být interval alespoň 3 měsíce. Comirnaty 30 µg/dávku, koncentrát pro injekční disperzi je třeba před podáním naředit roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Těže imunokompromitovaným osobám ve věku 12 let a starším může být třetí dávka podána nejméně 28 dní po druhé dávce. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku koncentrát pro injekční disperzi: 0,2 ml podáváno intramuskulárně, mezi podáním vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a poslední předchozí dávky vakcíny proti onemocnění COVID-19 má být uplynout interval nejméně 3 měsíce. Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je indikována pouze u jedinců, kteří již dříve podstoupili alespoň základní očkování proti onemocnění COVID-19. Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)/dávku nebo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg)/dávku: 0,3 ml podáváno intramuskulárně, mezi podáním přípravku Comirnaty Original/Omicron BA.1 nebo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a poslední předchozí dávky vakcíny proti onemocnění COVID-19 má být uplynout interval nejméně 3 měsíce. Přípravek Comirnaty Original/Omicron BA.1 nebo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je indikován pouze u jedinců, kteří již dříve podstoupili alespoň základní očkování proti onemocnění COVID-19. Preferované místo aplikace je deltový sval horní části paže. Vakcína se nesmí podávat intravenózně, subkutánně ani intradermálně. Vakcína se nesmí mísit ve stejné injekční stříkačce s jinými vakcínami nebo léčivými přípravky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Byly hlášeny případy anafylaxe. Pro přípravu, že by po podání vakcíny došlo k anafylaktické reakci, má být zajištěna okamžitá lékařská péče a dohled. Po vakcinaci se doporučuje pečlivě sledování po dobu minimálně 15 minut. Další dávky vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty. Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování, vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců. Dostupné údaje naznačují, že průběh myokarditidy a perikarditidy po vakcinaci se neliší od myokarditidy nebo perikarditidy obecně. Zdravotníci pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkování jedinců mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich po očkování objeví příznaky myokarditidy nebo perikarditidy, například bolest na hrudi (akutní a přetrvávající), dušnost nebo palpitace. V souvislosti s procesem očkování se mohou objevit reakce spojené s úzkostí, včetně vzácných alergických reakcí, hyperventilace nebo reakce spojených se stresem, které jsou dočasné a samy se upraví. Očkovávací osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkujícího zdravotníka. Je důležité, aby byla zavedena opatření zabránění zranění v důsledku mdloby. U osob trpících závažným akutním horečným onemocněním nebo akutní infekcí se má podání vakcíny Comirnaty odložit. Přítomnost mírné infekce a horečky nízkého stupně není důvodem k odložení vakcinace. Stejně jako u jiných intramuskulárních injekcí je třeba vakcínu podávat opatrně osobám podstupujícím léčbu antikoagulancí nebo poruchami koagulační. Účinnost, bezpečnost a imunogenita vakcíny nebyly hodnoceny u imunokompromitovaných osob, včetně osob podstupujících imunosupresivní léčbu. Účinnost vakcíny Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.1 nebo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 může být u imunokompromitovaných osob nižší. Doba ochrany poskytovanou vakcínou není známa, protože je stále hodnocena v probíhajících klinických studiích. Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína vakcínou Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.1 nebo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po druhé dávce vakcíny, respektive po základním očkování 3 dávkami vakcíny Comirnaty 3 µg/dávku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Současné podání vakcíny Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.1 nebo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: Vakcína Comirnaty lze v těhotenství podávat. Protože rozdíly mezi přípravky jsou omezeny na sekvenční spike proteinu a neexistují klinicky významné rozdíly v reakto-genitě, vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 lze v těhotenství podávat. Na základě dostupných údajů o jiných variantách vakcíny lze vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v těhotenství podávat. Kojení: Vakcína Comirnaty, vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 nebo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lze během kojení podávat. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Bolest hlavy, průjem, artralgie, myalgie, bolest v místě injekce, únava, zimnice, pyrexie, zduření v místě injekce, celistvosť v místě injekce, ospalost, podrážděnost. **Předávkování:** Údaje o předávkování jsou k dispozici od 52 účastníků studie zafazovaných do klinického hodnocení, kterým bylo kvůli chybě v ředění podáno 58 mikrogramů vakcíny Comirnaty. Příjemci vakcíny nehlásili zvýšení reaktivity ani nežádoucí účinky. **Uchování:** Zmrazená injekční lahvička se uchovává v mrazničce při teplotě -90 °C až -60 °C v původním obalu, aby jí připravit chráněn před světlem. Rozmrazená neotevřená injekční lahvička: Comirnaty 3 µg/dávku koncentrát pro injekční disperzi, Comirnaty 10 µg/dávku koncentrát pro injekční disperzi, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg)/dávku koncentrát pro injekční disperzi a Comirnaty 30 µg/dávku, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)/dávku nebo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg)/dávku injekční disperzi: 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C, až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C. Comirnaty 30 µg/dávku koncentrát pro injekční disperzi: až 1 měsíc při teplotě 2 °C až 8 °C, až 2 hodiny při teplotě do 30 °C. Po rozmrazení vakcína nesmí být znovu zmrazena. **Balení:** Comirnaty 3 µg/dávku koncentrát pro injekční disperzi: 0,4 ml koncentrát pro disperzi ve 2 ml, čiré, vícedávkové injekční lahvičky se zátkou a hnědočerveným odhrovnacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 dávek. Velikost balení: 10 nebo 195 injekčních lahviček. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg)/dávku koncentrát pro injekční disperzi: 1,3 ml koncentrát pro disperzi ve 2 ml, čiré, vícedávkové injekční lahvičky se zátkou a oranžovým odhrovnacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 dávek. Velikost balení: 10 nebo 195 injekčních lahviček. Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)/dávku koncentrát pro injekční disperzi: 2,25 ml disperze ve 2 ml, čiré, vícedávkové injekční lahvičky se zátkou a fialovým odhrovnacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 dávek. Velikost balení: 195 nebo 10 injekčních lahviček. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** BioNTech Manufacturing GmbH, Am der Golderbue 12, 55131 Mainz, Německo. **Registrační číslo:** EU/120115/28/001-012. **Datum poslední revize textu:** 10.11.2022. Výdej léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou brány z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.**

Vážené čtenářky a vážení čtenáři, pediatri a přátelé pediatrie,

uzavíráme první z ročníků časopisu, který jsme prožili společně – my jsme se pro vás snažili připravit poutavá jednotlivá čísla a supplementa Česko-slovenské pediatrie a vy jste nás za to odměňovali vesměs pozitivními ohlasy.

Během roku 2022 jsme v šesti řádných číslech a ve dvou tematických supplementech (kongresové supplementum nepočítaje) publikovali díky tvůrčí aktivitě našich autorů celkem 65 plnotextových odborných textů ze všech oblastí pediatrie i neonatologie. Z nich bylo osm žádaných a očekávaných „kapitol k atestaci z pediatrie“, šest neméně žádaných „pediatrických postupů v praxi“, dvanáct původních prací, osm krátkých sdělení, osm tematických kazuistik, dvacet souborných referátů či přehledových článků, dva texty o „patofyziologii v pediatrii“ a jeden věnovaný „setkání s pacientem“.

S podporou vás, našich čtenářů a autorů, se už nyní těšíme na přípravu dalšího ročníku časopisu. Na obálce se budeme i v příštím roce setkávat s obrazy českého moderního a současného umění. Ke spolupráci jsme získali Galerii Středočeského kraje (GASK), která sídlí v budově jezuitské koleje v Kutné Hoře a jejíž bohaté sbírky i příležitostné výstavy rozhodně stojí za návštěvu.

Po vzore renomovaných zahraničních medicínských časopisů spustíme na prahu nového roku 2023 moderní redakční systém Česko-slovenské pediatrie, který najdete na adrese **www.cspediatric.cz**. Uvítáme, ak rukopisy, ktoré ponúkate na publikovanie v našom časopise, začnete posielat cez

novu zriadený portál. Systém je technicky „friendly“ k užívateľom, zjednoduší a najmä urýchli recenzné konania pre autorov aj recenzentov. Nový portál má čo ponúknuť aj svojim čitateľom. Vstupom do portálu získate otvorený prístup k všetkým článkom publikovaným pred viac ako 6 mesiacmi.

Naši pravidelní čitatelia vysoko oceňujú, že okrem zaujímavých recentných pediatrických tém pravidelne uvádzame historicky významné stopy pediatrie v minulosti. V tomto mesiaci je mimoriadnou ctí pripomenout životní osudy profesora Ervína Adama, který 7. listopadu oslavil ve skvělé duševní kondici svoje 100. narozeniny. Profesor Ervín Adam je světově proslulým virologem, jehož nepominutelná stopa v československé medicíně byla po několika desetiletí potlačena, ba až vymazána. Úvodní text dnešního čísla a následující souborný článek docentky Špalekové připomenou nejen jeho osobnost, ale zejména zásluhy manželů Adamových o eradikaci poliomyelitidy, nejobávanější infekční nemoci poloviny dvacátého století. Ervínu Adamovi posíláme do Houstonu alespoň touto formou mírně opožděná blahopřání a přání pevného zdraví. Až se seznámíte s jeho obdivuhodným osudem, porozumíte spolu s námi jeho nekončícímu optimismu.

Tématem prvního čísla ročníku 2023 budou žhavé novinky v zobrazovacích metodách v pediatrii – u příležitosti sta let, která uplynou od skonu Wilhelma Conrada Röntgena, který jako první neinvazivně pohlédl do nitra lidského těla *in vivo*.

Radost z poznání a inspirativní čtení
vám přeji



JAN LEBL, LUDMILA PODRACKÁ, RADANA KOTALOVÁ, JAN DAVID

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Czech and Slovak Pediatrics

ČASOPIS ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

Vychází 6× ročně + supplementa

Cena předplatného 720 Kč

Členové České pediatrické společnosti dostávají časopis jako součást členských výhod



PŮVODNÍ PRÁCE

PEDIATRICKÉ POSTUPY V PRAXI

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

KAZUISTIKY

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

PATOFYZIOLOGIE V PEDIATRII

NAKLADATEL:

Galén, spol. s r.o., Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5
prihonska@galen.cz

OBJEDNÁVKY PŘEDPLATNÉHO

Česká republika: SEND Předplatné, e-mail: send@send.cz

Slovenská republika: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Století Ervína Adama a příběh eradikace poliomyelitidy

Kdo si dnes vzpomene na Podkarpatskou Rus v době mladé Československé republiky, kdo ví, že v jejím samém jihovýchodním cípu, pár kilometrů od rumunské hranice, leží na řece Tise město Rachov? Tam se před sto lety, 7. listopadu 1922, narodil Ervín Adam.

Jak sám vzpomíná, Rachov byl v té době ukázkové multikulturní město. Z deseti tisíc obyvatel bylo nejvíce Rusínů, část Němců, Maďarů a po vzniku republiky se tam přistěhovalo pár stovek Čechů. V Rachově žila i židovská menšina, asi 1200 až 1400 osob. Jejich děti, a také Ervín Adam, chodily většinou do české školy.

Podkarpatskou Rus během 2. světové války obsadilo Maďarsko.

„Byl 12. červenec 1941, dva týdny po maturitě. Šel jsem domů z tenisu a sousedka říká: ‚Nechodte domů, jsou tam četníci.‘ Já jsem si myslel, proč bych nešel domů. Tak jsem tam šel.“

V bytě byli maďarští četníci a dohlíželi na rodiče, jak si balí věci. Poslední slova, která na něj česky zašeptal otec, byla: „Vezmi sestru a zmizte, utečte!“

S Editou vyskočili oknem. Svoje rodiče už nikdy neviděl. Po válce se dozvěděl, že byli popraveni hned v roce 1941.

Ukryval se u strýce. Až v roce 1944 ho Němci odvezli do koncentračního tábora.

„Já jsem na německé státní útraty objel takovou okružní jízdu. Šel jsem trasou Birkenau, Auschwitz, Buchenwald, potom do Dachau a dalších. Celkem šest koncentračních táborů. Musel jsem přežít, to se nedá nic dělat.“

Po válce nenašel v Rachově nikoho známého, přežila jen jeho sestra. Podkarpatskou Rus anektoval Sovětský svaz. Ervín Adam se vrátil se do Prahy. Začal studovat medicínu a v roce 1951 promoval.

Manželka Vlasta ho přiměla, aby šel na infekci, a tak oba pracovali na infekčním oddělení na Bulovce. Nejobávanějším strašákem infekčního lékařství byla tehdy poliomyelitida.

* * *

„Už nevím, jak se ten chlapec jmenoval. Byl to půvabný jedenáctiměsíční kojeneček, který onemocněl poliomyelitidou a dostal těžkou kvadruparézu. Ochrtuté dítě bylo u nás na Bulovce umístěno do takzvaných železných plíc, ale všichni jsme věděli, že nemá velkou šanci. To se bohužel záhy potvrdilo.“

Jednou večer jsme šli s Vlastou po nemocniční chodbě, když na nás ze dveří zavolal Čestá Kalina:

„Malý právě zemřel. Má zástavu srdce.“

Stáli jsme nad dítětem bezmocní, zoufalí.

„Čestó, co kdybychom mu dali do srdce adrenalin?!“

Pokrčil rameny. O tomhle způsobu jsme zatím jen četli, nikdy jsme to nezkusili, ba ani na vlastní oči neviděli, jak to někdo dělá.

„Není co ztratit.“

A tak jsem vzal lumbální jehlu a píchl 0,3 ml adrenalinu do místa, které v literatuře doporučovali jako nejvhodnější. Snad jsem to udělal správně. Pak jsem zase železné plíce zavřel...

Za chvíli se srdeční akce obnovila, dítě ožilo. Zachránil jsem ho. Jak je to možné? Nevím a asi nikdy vědět nebudu. Zdravotní stav chlapečka, k němuž jsme ještě více přilnuli, se postupně stabilizoval, až nakonec mohl železné plíce opustit, dýchal spontánně. Zůstal však ochrtutý.

Po několika měsících kloučka převezli na rehabilitaci do Krče a já ho ztratil ze zřetele. Čas od času jsem ho ale vídal, protože jsem do Thomayerovy nemocnice pracovně jezdil. Když mu bylo asi deset let, byl to chytrý šikovný chlapec, dobře se učil, ale sám se nedokázal ani najíst, dokonce ani nemohl sám otočit stránku v knize.

Občas na něho myslím. Bylo to jediné dítě mladých rodičů, všichni energii věnovali ochrtutému synovi a už nenašli odvahu mít dalšího potomka. Museli mít těžký život. Vždyť to byla padesátá léta, nikdo jim situaci neulehčil. Zasáhl jsem do jejich osudu. Měl jsem na to právo? Byl jsem tehdy tak mladý, nezkušený. Sekundář, horlivý začínající lékař. Někdy mne poleje až hrůza, když si uvědomím, jakou moc a odpovědnost má tohle povolání.“

* * *

„Tramtárie. To si asi myslel o Československu profesor Ginsburg, když na začátku padesátých let přiletěl do Prahy. Ruský dětský neurolog měl všechny symptomy příslušníka neporazitelného národa z Východu. Procházel se svým kolegou, mladým inženýrem, jenž se specializoval na studium obrny, naším oddělením a pohoršeně krčil nos. Díval se na nás spatra, jako na méněcenný druh. I když jsme se pokoušeli trochu prolomit ledy a v rámci ‚bratrské‘ spolupráce s ním upjeli po večeri jeho oblíbenou vodku nebo koňak, nebral si servítky.“

„Mluvíte celkem dobrou ruštinou, kolego. To oceňuji. Ale ten váš přízvuk!“ řekl mi, čímž mě samozřejmě nijak nemotivoval k vřelejšímu tónu. Naopak on sám musel nakonec značně slevit na svém pohrdání. Když poznal naši propracovanou organizační strukturu péče o pacienty s poliomyelitidou a dobrou kvalitu českých nemocnic, trochu zjhl. A jeho kolega inženýr? Ten byl doslova v transu.



Obr. 1: Ervín Adam se sestrou Editou za války v rodném Rachově na Podkarpatské Rusi



Obr. 2: **Novo-
manželé Ada-
movi – Vlasta
a Ervín**
(Praha, 1951)

Ten mladý muž mi ukázal plány, na nichž si načrtl konstrukci přístroje na umělé dýchání. Vymyslel ho sám a hrdě mi vysvětloval, jak to celé bude fungovat při léčbě poliopacientů. Líčil mi, že nemocného s dýchacími problémy při obrně vsunou do železného válce, jen hlavu bude mít venku. Válec hermeticky uzavřou a vzdušné pumpy, které v něm budou nainstalovány, budou regulovat uvnitř tlak vzduchu a pomáhat nemocnému dýchat.

„Jak známo,“ vysvětloval mi trpělivě, „lidé, tak jako většina savců, dýchají pomocí podtlaku. Hrudní koš se při nádechu zvětší a bránice se stáhne, čímž zvětší dutinu hrudní. To způsobí, že tlak v dutině klesne, plíce zaplní celý prostor, tlak v nich se v poměru k atmosféře stane záporným a to umožní naplnění plic vzduchem. Výdech funguje opačně. Pokud člověk ztratí schopnost ovládat dýchací svaly, musíme mu pomoci vzdušnými pumpami v přístroji.“

Nepřerušoval jsem ho. Když skončil, pochválil jsem jeho skvělý záměr a pak ho odvedl do vedlejší místnosti, kde jsme měli hned čtyři takové přístroje – a všechny byly právě v chodu.

Oněměl. Pohledem těkal z jedné „železných plic“ na druhé, na pacienty, pak se zase nevěřícně vracel ke mně.

„Kdy byly vyrobeny?“

„Tak to opravdu nemám potuchy. Na Bulovku dorazily po válce, dostali jsme je darem z USA. Musely být vyrobeny jistě před rokem 1939.“

Stál tam jako solný sloup, v rukou pauzáky se svými plány. Až mi ho bylo líto. Ale nemohl jsem si to odpustit a odvedl jsem ho ještě do druhé místnosti, kde stál prototyp českých „železných plic“. Na jeho vývoji jsme spolupracovali už pár měsíců s firmou Chirana.

Naše „plíce“ byly modernější, pobyt v nich byl pro pacienta o trochu snesitelnější. Měly polohovatelné lůžko a nabízely více možností, jak k pacientovi přistupovat. Pohled na naše „železné plíce“ ruského inženýra dorazil.

* * *

„Na podzim roku 1955 mě ministerstvo zdravotnictví vyslalo do Paříže – protože jsem byl v republice jediný, kdo se systematicky zabýval diagnostikou a terapií dýchacích obtíží u obrny. A právě k tomuto tématu pořádal pařížský Centre international de l'enfance vzdělávací kurz. Tam jsem šel nad nejnovějšími dýchacími přístroji. Žádné železné plíce, ale tlakové přístroje německé firmy Draeger nebo švédské firmy Engström. Pomáhaly nemocným dýchat přímo, přes tracheostomii. Cítil jsem se jako ve futuristickém románu Julesa Verna. Po mém návratu putovala z kliniky žádost na ministerstvo na nákup polioma-
tu těchto dvou firem. A do roka jsme ty přístroje dostali!“

* * *

„Na vakcínu jsme dlouho čekali. Když v roce 1955 poprvé dorazila do Evropy, byli jsme v pohotovosti. Jenže se ukázal drobný háček. Zástupci ministerstva zdravotnictví koupili Salkovu inaktivovanou vakcínu od Connaught Laboratories v Kanadě, ale vzhledem k omezeným finančním prostředkům jí bylo málo. A tak jsme dostali za úkol naočkovat zatím jen první dva ročníky dětí, které byly nejvíce ohroženy.

Vakcína začala brzy docházet, a tak jsme se museli uchýlit k úspornější taktice. Místo 1 ml i.m. jsme očkovali 0,01 ml intradermálně na zkoušku vybraným dětem v kojeneckých ústavech a dětských domovech. Ukázalo se, že je to stejně účinná metoda, a tak na ministerstvu rozhodli, že ji budeme používat celostátně.

V první vlně jsme s Vlastou takto naočkovali své dcery a také děti ve věku 1 až 5 let ostatních kolegů-lékařů. Neučinili jsme to proto, abychom měli přednost, ale abychom ukázali, že vakcíně důvěřujeme. Ve veřejnosti se totiž ozývaly hlasy pochybující o bezpečnosti vakcín. Očkování vlastních dětí lékaři nám velmi pomohlo při následné celostátní akci.“

* * *

„V roce 1958 přijel do Prahy americký virolog Albert Bruce Sabin s návrhem, aby se jeho živá poliovakcína, kterou zatím v USA nemo-
hl prosadit proti Salkově inaktivované vakcíně, vyzkoušela v ČSR. A nabídl 200 000 dávek, jež byly vyrobeny v USA ve firmě Merck, Sharp and Dohme a zaplatila je tamní nadace podporující boj proti poliomyelitidě. To byla pro nás úžasná zpráva a byli jsme vděční hlavnímu hygienikovi doktoru Škovránkovi, že se zasadil o přijetí tohoto návrhu a také o schválení prvního terénního výzkumu živé poliovakcíny v ČSR.

Téměř okamžitě byly zahájeny přípravy na rozsáhlé studie. Sledovali jsme zdravotní stav očkováných, zjišťovali exkreci oslabených virů, sledovali tvorbu protilátek u očkováných osob a monitorovali pohyb poliovirů a dalších enterovirů v populaci. Důležité bylo také pátrání, zda u očkováných dětí nedochází k viremii poté, co se viry pomnožily v trávicím traktu.

Současně jsme prověřovali podmínky pro výrobu domácí poliovakcíny. O její bezpečnosti nebylo ještě dost epidemiologických a klinických informací. Nicméně první dávka živé vakcíny byla aplikována na sklonku roku vybraným skupinám dětí ve čtyřech krajích, další dva kmeny následovaly začátkem roku 1959. Já a Vlasta jsme tehdy objížděli všechna poliocentra, vyšetřovali každý paralytický případ. Terénní práci jsme dělali rádi – vždyť to byl vrchol poliovýzkumu, na kterém jsme se podíleli od zavádění jednotného léčebného postupu. V té době Prahu opakovaně navštívil prof. Albert Sabin a velmi se zajímal o průběžné výsledky.“

* * *



Obr. 3: Adamovi s oběma dcerami brzy po emigraci na počátku 70. let. Karolína vystudovala medicínu, Alice je právnička.

Ervin Adam významně přispěl k úspěchu boje proti dětské obrně. Hlavně díky němu a jeho manželce se Československo stalo první zemí, kde byla poliomyelitida eradikována. Koncepce, kterou spoluvytvořil, se stala vzorem v boji proti dětské obrně ve světovém měřítku.

* * *

„V roce 1960 jsem dostal dopis z děkanátu Fakulty dětského lékařství, že nedostatečně politicky vychovávám studenty a že musím odejít. Když jsem se zeptal děkana prof. Kamila Kubáta, jak mám vyučovat infekci podle Lenina a Stalina, tak mi řekl: „Soudruhu, touto otázkou jsi potvrdil, že na fakultu nepatříš.““

* * *

Ervin Adam pak začal pracovat ve Výzkumném ústavu imunologickém, který byl volně připojen k Ústavu sér a očkovacích látek. Založil tam klinicko-epidemiologické oddělení, kde zkoumal účinnost a bezpečnost biologických preparátů. Toto oddělení úspěšně pokračovalo v jednotlivých projektech dlouho po jeho odchodu.

„V roce 1968, když nás přišli naši „přátelé“ osvobodit, jsem si pomyslel, že potřebuji osvobodit taky. Měl jsem strach, že moje dvě holky se nedostanou na střední školu. Řekl jsem si, jistota je jistota, a emigroval jsem.“

* * *

„Když po ránu usedám do auta a vydávám se do Texas Medical Center, kde mám stále pracovní a své studenty, občas mi po cestě před očima vyvstane to někdejší panorama. V roce 1970, když mne sem vezl poprvé Vladimír Vonka, se podél cesty ještě rozprostíraly zelené plochy a hustý les, některé nemocniční budovy se teprve stavěly. A až řadu let po našem příchodu tady vyrostla třeba lékařská fakulta veřejného zdravotnictví University of Texas z Austinu, farmakologická fakulta University of Houston a další domy, ve kterých naši

ubytování studenti a začínající lékaři. Také MD Anderson Cancer Center a Baylor University se rozrostly o vysoké budovy, z nichž některé dosahují až 28 pater. Většina z nich byla postavena díky finančním darům rodin Andersonových, Taubových, Smithových, De Bakeyových, Alkekových a McNamarových.

V současném Texas Medical Center pracuje 58 000 lidí. Je to největší zdravotnické centrum v USA. Houston má ještě více než dvacet dalších nemocnic různých velikostí. Ty – stejně jako celé město – jsou s Texas Medical Center propojeny speciální autobusovou a tramvajovou linkou, protože četná parkoviště už nestačí.

Tedy, v mých začátcích, byla devítipatrová budova Jewish Research Institute of Baylor University ještě rozestavěná. Na chodbách místy trčely roury, někde stály jen obvodové zdi a teprve se budovaly příčky pro jednotlivá pracoviště, ale oddělení epidemiologie a virologie, stejně jako farmakologie a biologie, patřící k lékařské fakultě, už byla zařízena. Tam jsem na jaře roku 1970 začínal v miniaturní pracovně se smutným výhledem na dvě protější zdi, ale já si tím hlavu nelámám.

„Důležitá je práce, nikoliv velikost pracovny,“ řekl mi se svým typickým úsměvem Vláda Vonka. V Houstonu se nehrálo na luxusní podmínky, ale na výzkumné výsledky.“

Ervin Adam se stal světově uznávaným virologem, věnoval se především výzkumu role virů v etiopatogenezi lidských nádorů. Publikoval 240 původních vědeckých článků.

* * *

„Když někdo žije tak dlouho jako já a prožil to co já, už ho asi jen tak něco nemůže vykořistit. Třikrát jsem přišel úplně o všechno. Poprvé, když mě odvezli do koncentráku. Podruhé, když jsem se rozhodl pro emigraci. A potřetí 25. srpna 2017, když uhořel na Texas hurikán Harvey. Není to ale důvod k naříkání a depresi, jsem přece stále svobodný člověk. Už zase mám střechu nad hlavou. A také důstojnou penzi a šekovou knížku, to je třeba zdůraznit.“

* * *

Prof. Ervin Adam s manželkou Vlastou založili na počátku devadesátých let nadaci z peněz, které jim měly být v České republice vypláceny jako důchod. Věnovali je 2. lékařské fakultě a požádali její představitele, aby zřídili konto, z něhož budou přispívat zvláště potřebným medikům.

V roce 2013, kdy v Praze obdržel cenu Česká hlava, založil z odměny dvě ceny, které nesou jméno jeho a jméno manželky Vlasty. Každý rok jsou uděleny za vynikající publikace v renomovaných časopisech, jejichž autory jsou mladší pracovníci fakulty.

JAN LEBL

LITERATURA

Adam E, Jirků I. Všechno je jinak. Edice Paměť, sv. 104. Praha: Academia 2018.

Vonka V. Vlasta Adamová, Ervin Adam. In: Koutecký J (ed.). Spondeo ac polliceor. Slavnostně slibují. Praha: Triton 2003: 320–323.

Vonka V. Nadace Vlasty a Ervina Adamových. Fakultní zprávy. Pelikán, 19. 2. 1997.

Zemanová V. Přežil šest koncentračních táborů, pomohl dětem. V 90 letech získal cenu Česká hlava. iHNed.cz, 19. 11. 2012.

SOUBORNÝ REFERÁT

Poliomyelitída a problémy eradikácie

Poliomyelitis and eradication problems

Margita Špaleková

Venované prof. Ervínu Adamovi k jeho 100. narodeninám

Ústav epidemiológie,
Lekárska fakulta Univerzity
Komenského v Bratislave

SÚHRN

Špaleková M. Poliomyelitída a problémy eradikácie

Poliomyelitis je závažná infekcia vyvolaná neurotropným vírusom. V minulosti ochoreli najmä deti do 5 rokov veku, v zaostalých oblastiach sa vyskytovali epidémie. Nákaza prebiehala asymptomaticky alebo ako febrilné chrípke podobné ochorenie a asi u 1% chorých sa manifestovala paralyzami končatín.

Už viac ako 60 rokov sa vo svete plošne očkujú deti inaktivovanou (IPV) vakcínou, ale najmä viac imunogénou orálnou živou vakcínou (OPV), obe s antigénmi troch typov poliovírusu (1, 2, 3).

V bývalom Československu sa začalo očkovať už v r. 1957 (IPV) a od r. 1960 (OPV). Patrili sme medzi prvé krajiny, ktoré očkovali a ktorým sa podarilo plošnou vakcináciou OPV a dôkladnou surveillance pomerne rýchlo dosiahnuť elimináciu cirkulácie divých poliovírusov a ochorení, neskôr eradikáciu.

V r. 1988 vyhlásila WHO celosvetový program eradikácie poliomyelitídy (Global Eradication Poliomyelitis Initiative), ktorého cieľ sa naplnil na Americkom kontinente (r. 1994), v západnom Pacifiku (r. 2000) a v európskom WHO regióne (r. 2002). Finálna fáza eradikácie (The Polio Eradication Strategy 2022–2026) je problematická, predstavuje zastaviť prenos divých poliovírusov v endemických oblastiach (typ 1 v Afganistane a Pakistane) aj cirkulujúce vakcínou derivované poliovírusy (cVDPV typov 1 a 3), ktoré sa správajú ako divé poliovírusy a môžu vyvolať paralýzy. Problémom sú aj epidémie cVDPV typu 2 v Afrike a Ázii, na ich zvládnutie sa vyvinula nová geneticky stabilnejšia novel (nOPV2) vakcína. V súčasnosti zostáva pre potreby eliminácie ochorení vyvolaných poliovírusmi typu 1 a VDV1,3 bivalentná OPV a pre elimináciu infekcií typom 2 poliovírusu očkovanie trivakcínou OPV, monovakcínou mOPV2 alebo nOPV2 s následnou aspoň jednou dávkou IPV. V krajinách bez cirkulácie vírusu sa vyžaduje prechod z OPV na IPV. Naďalej je potrebná kvalitná surveillance s hlásením laboratórne potvrdených ochorení a akútnych chabých paréz, izoláciu vírusov od pacientov a z odpadových vôd, sekvenáciou vzoriek a plošnou vakcináciou.

Kľúčové slová: poliomyelitída, vakcíny, vakcinácia v Československu, surveillance, problémy finálnej globálnej eradikácie

SUMMARY

Špaleková M. Poliomyelitis and eradication problems

Poliomyelitis is serious infection caused by neurotropic virus. In the past, infection was contracted mostly by children less 5 years old, outbreaks occurred in underdeveloped regions. Infection could be asymptomatic or flu-like disease and about 1% ill persons manifested in paralytic form.

More than six decades since mass vaccination of children by inactivated vaccine (IPV) and more immunogenic oral live vaccine (OPV), both with antigens of three poliovirus types (1, 2, 3) has been used.

In the former Czechoslovakia vaccination started already in 1957 (IPV) and in 1960 (OPV). Our Republic was one of the leaders in immunization and by intensive surveillance early elimination of circulation of wild polioviruses and disease, later eradication were successful.

Global Eradication Poliomyelitis Initiative was launched in 1988 by WHO. The goals of this program were fulfilled in Americas (in 1994), in Western Pacific (in 2000) and in European WHO region (in 2002). Final phase (The Polio Eradication Strategy 2022–2026) started to be difficult. The target is to stop transmission of wild viruses in endemic areas (type 1 in Afghanistan, Pakistan) and also circulating vaccine derived polioviruses (cVDPV types 1, 3) behaving likewise wild polioviruses capable causing paralyses. Concerning other problematic tasks, there is also need to combat against epidemics caused by cVDPV type 2 in Africa and Asia, helpful could be new more genetic stable novel (nOPV2) vaccine. Currently, there is recommended for elimination type 1 diseases and VDV1,3 bivalent OPV (types

1, 3) and for type 2 infection trivalent OPV or monovalent mOPV2/ nOPV2 followed by at least one dose IPV. In the countries without circulation required is changing OPV to IPV. Necessary is to perform continuing high quality surveillance with notification of laboratory confirmed cases and acute flaccid paralyses, isolation of viruses from patients and sewage water, sequencing and mass vaccination.

Key words: poliomyelitis, vaccines, vaccination in Czechoslovakia, surveillance, problems of final global eradication

Korešpondenčná adresa

doc. MUDr. Margita Špaleková, PhD.
Ústav epidemiológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
Špitálska ul. 24
813 72 Bratislava

KLINICKÝ OBRAZ A EPIDEMIOLOGIA

Poliomyelitída (poliomyelitis anterior acuta), detská obrna, je akútna vysoko infekčná vírusová infekcia gastrointestinálneho traktu, ktorá sa vyskytovala pravdepodobne už v dávnomveku. Prvé epidémie boli popísané v Európe už v 19. storočí. Človek sa infikuje pri bežnom sociálnom styku od chorého, ale najčastejšie od zdravého nosiča fekálno-orálnou cestou, v menšej miere sa môže preniesť aj kontaminovanou vodou a jedlom. Vírus sa vylučuje stolicou a z nazofaryngu už niekoľko dní pred klinickými príznakmi ako aj niekoľko týždňov po prekonaní ochorenia.⁽¹⁾ Po inkubačnej dobe 6–20 dní (rozsah 3–35 dní) sa vírus v organizme šíri lymfatickými cestami a hematogénne do buniek CNS, kde sa replikuje a dochádza k ich deštrukcii. Infekcia prebieha väčšinou bez príznakov, v 4–8 % ako mierne črevné alebo chrípke podobné ochorenie s teplotou počas 2–5 dní (abortívna forma). V druhej fáze ochorenia medzi 12. až 17. dňom sa objaví sekundárna virémia s horúčkou a prienik vírusu k meningom (aseptická meningitis) a neskôr asi u 1 % infikovaných sa ochorenie manifestuje paralýzami dolných a horných končatín (typická poliomyelitída). Lokalizácia v CNS je dôsledkom afinity poliovírusov k motorickým neurónom.

Pôvodcom ochorenia je neurotropný poliovírus (RNA vírus, genus Enterovirus, čeľaď *Picornaviridae*) troch antigénnych typov (sérotypy 1, 2, 3). Neurotropizmus je najvýraznejší pri type 1 s frekvenciou 1 : 190, menej pri type 3 (1 : 1100) a type 2 (1 : 1900). Vírus je pomerne odolný, vo vode prežíva týždne až mesiace,⁽³⁾ odoláva éteru, 70 % alkoholu, ale ničí ho teplo, chlór a aldehydové dezinfekčné látky.

Infekcia sa diagnostikuje izoláciou vírusu zo stolice a z likvoru, dôkazom RNA vírusu v PCR a detekciou vírus neutralizačných protilátok. Predpokladom poznania epidemiológie infekcie a cirkulujúceho pôvodcu je sekvenovanie vzoriek.⁽²⁾

Vírus sa v zlých hygienických podmienkach v preľudnených oblastiach s veľkým počtom úzkych kontaktov ľahko prenášal, intenzívne medzi ľuďmi cirkuloval, ochoreli najmä deti najnižších vekových skupín, kedy už neboli chránené materskými protilátkami. V takýchto oblastiach bolo 90 % detí do 5 rokov veku premorených poliovírusmi. Takto prebiehala nákaza najmä v krajinách trópov a subtropov. V starších vekových skupinách bol výskyt nákazy nízky. So

zlepšovaním sanitárnych opatrení a životného štandardu sa primoinfekcia posúvala do vyššieho veku populácie, chabé obrny u infikovaných boli častejšie a pozorovali sa rozsiahle epidémie. Nákaza sa na severnej pologuli vyskytovala každoročne väčšinou koncom leta. Výskyt infekcie a cirkulácia vírusu sa znížili až po zavedení očkovania v r. 1955 v USA a neskôr aj v ďalších krajinách.

PREVENIA NÁKAZY OČKOVANÍM

O vývoj vakcín proti poliomyelitíde sa v 50. rokoch 20. storočia zaslúžili Jonas Salk, ktorý vyvinul v r. 1952 formalinovou inaktivovanú vakcínu (IPV),⁽¹⁾ a Albert Sabin, ktorý úspešne odskúšal živú orálnu vakcínu (OPV) v r. 1956 pre účely plošného očkovania v ZSSR, Afrike a Latinskej Amerike v rokoch 1957–1959. Na očkovanie detí sa volila najskôr inaktivovaná vakcína (IPV), ale lepšiu imunitu poskytovala živá vakcína (OPV), obe trivalentné, cielené na vytvorenie typovo špecifickej imunity proti trom typom poliovírusov (1, 2, 3).

IPV po i.m. alebo s.c. aplikácii vedie k tvorbe špecifických IgG protilátok, chráni hlavne pred paralytickou formou, nebráni však replikácii vírusu v čreve a neposkytuje lokálnu imunitu. Vakcínou IPV sa môžu očkovať aj gravidné. Reakcie po očkovaní IPV sú zriedkavé, môže byť prítomný erytém v mieste vpichu. IPV je kontraindikovaná u detí s alergickou reakciou na predchádzajúcu dávku IPV alebo streptomycin, polymyxin B, neomycin vo vakcíne. Očkovanie IPV vakcínou (primovakcinácia v troch dávkach) si vyžadovalo booster dávky a tak bola v r. 1977 vyvinutá tzv. enhanced inactivated polio vaccine (E-IPV) aplikovaná i.m. alebo s.c. v 1–2 dávkach.

Výhodou OPV oproti IPV bola jednoduchá p.o. forma aplikácie a skutočnosť, že atenuované vakcinačné kmene sa množia v zažívacom trakte a indukujú prirodzeným spôsobom všetky zložky imunity, vrátane sekrečnej imunity (IgA protilátky). Vakcína chráni pred ochorením, nakoľko bráni preniknutiu vírusu do CNS. Živou vakcínou sa očkovali 2–14 mesačné deti v kampaniach v ročnom období, kedy je nízke riziko interferencie s inými enterovírusmi, a o rok sa rovnakým spôsobom preočkovali. Systematickým plošným očkovaním orálnou vakcínou a aj vylučovaním týchto vírusov stolicou do okolia počas 2–3 týždňov sa podarilo preimunizovať

populáciu a zabezpečiť jej solidnú imunitu natoľko, že sa dosiahla eliminácia cirkulácie virulentných poliovírusov ako aj výskyt ochorení.

Niektoré krajiny (Švédsko) zotrvali na očkovaní IPV napriek výhodám OPV. Zohľadnili zriedkavé, ale závažné vedľajšie reakcie vakcín v podobe s vakcínou asociovaných paralýz (VAPP – vaccine associated paralytic poliomyelitis) s frekvenciou 1/2,5 milióna dávok. OPV bola kontraindikovaná u detí s imunodeficitom. U osôb s imunosupresiou sa pozorovalo dlhodobé vylučovanie vírusu, ktorý môže nadobudnúť vlastnosti divého poliovírusu a vyvolať ochorenie, čo bolo rizikové pre takto oslabených ľudí a tehotné ženy.

POLIOMYELITIS V ČESKOSLOVENSKU

Naša republika medzi prvými krajinami vo svete zahájila už v roku 1957–1958 očkovanie proti poliomyelitíde Salkovou IPV vakcínou s tromi typmi vírusov inaktivovanými formalínom. Podávala sa u dojčiat v troch dávkach, dve s intervalom 3 až 6 týždňov a posilňujúca dávka o 7–12 mesiacov. Začiatok vakcinácie spolu s intenzívnou protiepidemickou prácou v ohniskách bola rýchla reakcia na epidemický výskyt infekcie v predchádzajúcich desaťročiach. Vysvetlenie rôzneho výskytu vo vekových skupinách, nerovnomerného rozloženia prípadov a premorenosti obyvateľstva súviselo so sociálnou úrovňou a hygienickým štandardom, keď napr. v roku 1953 bolo chorých detí do 4. roku života 38 % na českom území oproti 72 % detí na Slovensku, čo súviselo s horšou životnou úrovňou ako v Čechách. Chorých vo veku nad 15 rokov bolo v Čechách 25,5 % a v slovenských okresoch len 4,2 %.⁽³⁾ Závažnosť infekcie a nutnosť účinných opatrení možno dokumentovať údajmi z rokov 1946–1949, keď chorobnosť bola v Čechách 9,38/100 000, úmrtnosť 0,63/100 000 a smrtnosť 6,8 %.⁽³⁾ Na Slovensku bola pred zavedením očkovania incidencia ochorení 10–25/100 000.

Za úspech vakcinácie, kedy chorobnosť očkovaných detí do siedmich rokov oproti neočkovaným klesla v Čechách trojnásobne a na Slovensku štvornásobne, sa zaslúžili mnohí virológovia, epidemiológovia a klinickí pracovníci (okrem Ervína Adama aj Škovránek, Žáček, Slonim, Radkovský, Červenka, Procházka, Novák a ďalší). Od roku 1958 sa už očkovalo československou vakcínou.

V roku 1959 sa vyvinula vakcína zo živých atenuovaných vírusov podľa Sabina (OPV), po rozsiahlych terénnych štúdiách sa od r. 1960 začala používať aj u nás a odvtedy sa už prípady poliomyelitídy na našom území nezaznamenali. Očkovali sa dojčatá dvoma dávkami v apríli a máji (2 kvapky na kocku cukru, lyžičku so sirupom) a o rok sa rovnakým spôsobom preočkovali. Plošným očkovaním orálnou vakcínou a dlhodobou surveillance sa podarilo navodiť kolektívnu imunitu, eliminovať ochorenia a cirkuláciu divých poliovírusov a prispieť tak ku eradikácii detskej obrny v Európe v r. 2002.

Po certifikácii eradikácie nákazy sa na udržanie kolektívnej imunity od r. 2005 aplikuje IPV vakcína, zväčša ako kombinovaná hexavakcína v troch dávkach u detí od 6.–8. týždňa

života s ukončením do jedného roku dieťaťa a s preočkovaním v 6. a 13. roku veku.

PROGRAM GLOBÁLNEJ ERADIKÁCIE

Poliomyelitída bola závažná nákaza vhodná na eradikáciu, spĺňala niekoľko atribútov. Predpokladom boli skutočnosti, že prameňom nákazy je človek, k dispozícii bola účinná živá vakcína pre deti a bol vypracovaný systém surveillance. Zatiaľ čo vyspelé krajiny veľmi skoro začali vakcinovať, problémom bola prevencia v rozvojových krajinách a najmä v komunitách nízkej hygienickej úrovne. V r. 1988 bolo ešte vo svete hlásených 350 000 paralytických ochorení vo viac ako 125 endemických krajinách a preto v tomto roku vyhlásila Svetová zdravotnícka organizácia (SZO) program eradikácie poliomyelitídy vo svete (Global Polio Eradication Initiative – GPEI). Po 15 rokoch sa podarilo znížiť počet ochorení o 99 %, zabránilo sa 1,25 miliónom úmrtiam a asi 5 miliónom trvalých poškodení. Postupne sa program eradikácie naplňoval v jednotlivých regiónoch SZO, v r. 1994 dosiahol tento cieľ americký kontinent, v r. 2000 západný Pacifik a v r. 2002 Európa.

Epidemiologický dohľad (surveillance) pozostáva z hlásení laboratórne potvrdených ochorení, z vysokej zaočkovanosti populácie, z diferenciálnej diagnostiky hlásených tzv. akútnych chabých paréz (ACHO) a vylúčenia ich poliovírusovej etiológie ako aj vyšetrenia odpadových vôd na výskyt vakcinačných poliovírusov, vírusov odvodených od vakcinačných kmeňov v OPV, tzv. vaccine derived polioviruses (VDPV), či divých poliovírusov. VDPV sú buď rekombinanty atenuovaných poliovírusov vo vakcínach alebo poliovírusov a iných nehumánnych enterovírusov.⁽⁴⁾ Cirkulujúce VDPV (cVDPV) sa správajú rovnako ako divé poliovírusy v zmysle ľahkého prenosu v málo imunizovaných komunitách, môžu spôsobiť epidémie paralytických ochorení a vyžadujú rovnaké opatrenia, vrátane správnej stratégie intenzívneho plošného očkovania.

Globálne zavedenie polio imunizácie vo svete viedlo ku redukcii paralytických foriem z najmenej 600 000 prípadov za rok ku menej ako 1000 prípadov v roku 2000. V roku 1999 bol eradikovaný poliovírus typu 2, ale ďalej cirkulovali typy 1 a 3 v endemických krajinách Ázie a Afriky.⁽²⁾ Finálna fáza eradikácie predstavovala zastaviť prenos divých poliovírusov v endemických oblastiach (typ 1 v Afganistane a Pakistane, typ 3 v Nigérii), zabezpečiť ochranu pred reinfekciami v oblastiach s elimináciou infekcie, zabrániť epidémiám vyvolaným cirkulujúcimi vakcínou derivovanými poliovírusmi (cVDPV) a dlhodobým vylučovaním týchto kmeňov u očkovaných a najmä u osôb s B bunečnou imunodeficienciou.

Od roku 2016 v 155 krajinách sveta, ktoré imunizovali klasickou trojvalentnou OPV, resp. bivalentnou OPV (antigény typov 1 a 3) s absenciou dostupnosti IPV, sa zistil pokles imunity populácií voči poliovírusu typu 2, čo vyústilo do epidémií v Afrike a Ázii s trojnásobným počtom ochorení medzi rokmi 2019 a 2020.^(2,4) Išlo o taký veľký problém ako cirkulácia divého poliovírusu typu 1 v endemických krajinách. Výskyt epidémií vyvolaných cirkulujúcimi cVDPV1 a cVDPV3

bol nízky. Pre elimináciu cVDPV2 epidémií bola vyvinutá zlepšená viac geneticky stabilná verzia monovalentnej OPV2 (mOPV2) vakcíny, tzv. novelizovaná (novel – nOPV2) vakcína. Klinické štúdie ukázali porovnateľnú bezpečnosť a imunogenitu ako mOPV2, ale s menšou schopnosťou reverzie kmeňa do neurovirulencie ako aj indukcie s vakcínou asociovej paralytickej poliomyelitídy (VAPP) alebo epidémií spôsobených novými cVDPV2.⁽⁵⁾ V roku 2019 sa podarilo eradikovať typ 3 poliovírusu, ale bolo ešte hlásených 175 ochorení v dvoch endemických krajinách (Pakistan, Afganistan) s cirkuláciou divého poliovírusu typu 1.

Globálna eradikácia poliomyelitídy si v súčasnosti podľa WHO (The Polio Eradication Strategy 2022–2026) vyžaduje niekoľko zásadných opatrení. Dôležité je v endemických krajinách s cirkuláciou divého vírusu pokračovať s imunizáciou detí OPV s následnou vakcináciou aspoň jednej dávky IPV. V krajinách bez cirkulácie vírusu je žiadúci prechod z podávania OPV na aplikáciu IPV, na elimináciu VAP a na zabránenie epidémií spôsobených cVDPV. V súčasnosti zostáva pre potreby eliminácie ochorení vyvolaných divými poliovírusmi typu 1, VDPV1 a VDPV3 bivalentná OPV a pre

elimináciu infekcií typom 2 poliovírusu očkovanie trivalentnou OPV alebo monovakcínou mOPV2, resp. nOPV2. Po ukončení očkovania OPV pri výskyte divých poliovírusov alebo VDPV sa uplatní kombinácia typovo špecifickej nOPV a IPV.⁽⁵⁾

ZÁVER

Kvalitná surveillance poliomyelitídy s hlásením ochorení a akútnych chabých paréz (u detí do 15 rokov a neskôr aj u dospelých) s laboratórnym potvrdením (priamy dôkaz RNA v PCR, sérologické vyšetrenie protilátok), identifikácia izolátov poliovírusov od pacientov (zo stolice), z vonkajšieho prostredia (z odpadových vôd) a sekvenovanie je predpokladom efektívnej intervencie v prípade výskytu divých a cirkulujúcich VDPV poliovírusov. Pre zvládnutie konečnej eradikácie poliomyelitídy vo svete je potrebné národné programy (vakcinačné prístupy, surveillance) koordinovať s medzinárodnou surveillance a spoluprácou, vrátane uchovávaní izolátov a infekčných materiálov v intenciách WHO programov. |

LITERATÚRA

1. Salk J, Salk D. Control of influenza and poliomyelitis with killed virus vaccines. *Science* 1977; 195(4281): 834–847.
2. Bandyopadhyay AS, Macklin GR. Final frontiers of the polio eradication endgame. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33(5): 404–410.
3. Raška K. Epidemiológia. Martin: Osveta 1959.
4. Chumakov K, Ehrenfeld E, Agol VI, Wimmer E. Polio eradication at the crossroads. *Lancet Glob Health* 2021; 9: 1172–1175.
5. WHO Global Action Plan for Poliovirus Containment, Fourth edition (unedited version). Geneva: World Health Organization 2022.

Kineret® v léčbě COVID-19

Přípravek Kineret® zabraňuje vzniku závažného respiračního selhání u pacientů s pneumonií.¹



Snížení rizika progresse onemocnění a úmrtí o 64 %¹



Relativní pokles mortality o 55 %¹



Zkrácení průměrné doby do propuštění z nemocnice o 1 až 4 dny¹

Reference: 1. Kyriazopoulou et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>. **Zkrácená informace o léčivém přípravku Kineret®.** **Název přípravku:** Kineret 100 mg/0,67 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka se stupnicí obsahuje 100 mg anakinry v 0,67 ml (150 mg/ml). **Léková forma:** Injekční roztok (injekce). **Terapeutické indikace:** Revmatoidní artritida (RA). Covid-19. Syndromy periodické horečky. Kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS). Familiární středozevní horečka (FMF). Stillova nemoc. Přípravek Kineret lze podávat v monoterapii nebo v kombinaci s jinými protizánětlivými léky a chorobu modifikujícími antirevmatickými (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD). **Dávkování a způsob podání:** Pokud je to uvedeno v indikaci, výběr pacientů pro léčbu přípravkem Kineret má být na základě hladiny suPAR ≥ 6 ng/ml měřen validovaným testem. **RA: dospělí:** 100 mg jednou denně v subkutánní injekci. **Covid-19: dospělí:** 100 mg jednou denně v subkutánní injekci podávaná po dobu 10 dnů. **CAPS: dospělí, dospívající, děti a kojenci ve věku 8 měsíců nebo starší s hmotností 10 kg nebo větší:** doporučená počáteční a udržovací dávka u mírných CAPS je 1–2 mg/kg/den podkožní injekcí. Udržovací dávka u těžkých CAPS je 3–4 mg/kg/den a může být upravena až na maximálně 8 mg/kg/den. **FMF:** Doporučená dávka u pacientů o hmotnosti 50 kg nebo vyšší je 100 mg/den ve formě subkutánní injekce. Pacientům o hmotnosti nižší než 50 kg je třeba podávat dávky podle tělesné hmotnosti; doporučená dávka je 1–2 mg/kg/den. **Stillova nemoc:** doporučená dávka u pacientů o hmotnosti 50 kg nebo vyšší je 100 mg/den ve formě subkutánní injekce. Hmotnost nižší než 50 kg: dávky podle tělesné hmotnosti; počáteční dávka má být 1–2 mg/kg/den. **Starší populace:** není zapotřebí úprava dávek. **Pediatrická populace:** čtěte pozorně úplnou informaci o přípravku Kineret! **Porucha funkce jater:** není zapotřebí úprava dávek. **U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} < 30$ ml/min) nebo v konečném stádiu renálního onemocnění (včetně dialýzy)** je třeba zvážit podávání předepsané dávky přípravku Kineret každý druhý den. **Způsob podání:** subkutánní injekce. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na proteiny pocházející z *E. coli*. Neutropenie (ANC $< 1,5 \times 10^9/l$). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Sledovatelnost:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. V případě výskytu **těžké alergické reakce** by mělo být podávání přípravku Kineret přerušeno a měla by být zahájena odpovídající léčba. **Jaterní příhody:** v klinických studiích byla pozorována přechodná zvýšení jaterních enzymů. **Závažné infekce:** léčba přípravkem Kineret by neměla být zahajována u pacientů s aktivními infekcemi. U pacientů s RA, u nichž se rozvine závažná infekce, by měla být léčba přípravkem Kineret ukončena. V léčbě přípravkem Kineret je možné u covidu 19 pokračovat i v případech, že se objeví (sekundární) infekce. U pacientů s CAPS nebo FMF léčených přípravkem Kineret existuje riziko vzplanutí nemoci, když ukončí léčbu přípravkem Kineret. V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy MAS u pacientů se Stillovou nemocí léčených přípravkem Kineret. **Neutropenie (absolutní počet neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$):** léčba přípravkem Kineret by měla být přerušena a absolutní počet neutrofilů by měl být pečlivě sledován. **Plicní příhody:** po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, plicní alveolární proteinózy a plicní hypertenze, a to hlavně u pediatrických pacientů se Stillovou nemocí léčených inhibitory IL 6 a IL 1, včetně přípravku Kineret. **Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom):** vzácně byl hlášen syndrom DRESS, převážně u pacientů se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (SJIA). Tento stav může vést k úmrtí, a pokud se vyskytnou příznaky DRESS, je třeba přípravek Kineret vysadit. **Imunosuprese:** podávání přípravku pacientům s preexistujícím maligním nádorovým onemocněním se nedoporučuje. **Malignity:** při klinických hodnoceních u pacientů léčených přípravkem Kineret byla zjištěna incidence lymfomů vyšší, než se předpokládá v běžné populaci. **Covid 19:** Účinek léčby přípravkem Kineret nebyl u pacientů s covidem-19 se suPAR < 6 ng/ml stanoven. **Léčba přípravkem Kineret nemá být zahájena u pacientů vyžadujících neinvazivní nebo invazivní mechanickou ventilaci nebo extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO), protože účinnost u těchto skupin pacientů nebyla stanovena.** **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** **Současná léčba přípravkem Kineret a TNF α antagonisty:** současná podávání přípravku Kineret s etanerceptem nebo jinými TNF α antagonisty se nedoporučuje. **Substráty cytochromu P450:** u substrátů CYP450 s úzkým terapeutickým indexem (např. warfarin a fenytoin) může být zapotřebí upravit jejich individuální dávku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání látky anakinra v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, se z bezpečnostních důvodů nedoporučuje. Kojení má být během léčby přípravkem Kineret přerušeno. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté ($\geq 1/10$).** Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): závažná infekce, neutropenie, trombocytopenie, bolesti hlavy, reakce v místě vpichu, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi. Seznamte se, prosím, s úplným seznamem nežádoucích účinků viz SPC kapitola 4.8. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Kineret přemístěn z chladničky do prostředí o teplotě do 25 °C maximálně na období 72 hodin. **Držitel registračního rozhodnutí:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/02/203/005, 006, 007. **Datum revize textu:** 18. 7. 2022. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích Stillova nemoc (SJIA, AOSD) a kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS). Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. REF-4598. **URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese:** Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4, tel.: +420 257 222 034. Podrobné informace o léčivém přípravku jsou rovněž uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz>/nahlasit-nezadouci-ucinek, nebo firmě Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. prostřednictvím e-mailu: drugsafety@sobi.com. Sobi a Kineret® jsou ochrannými známkami Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). © 2022 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Všechna práva vyhrazena. Další informace o přípravku získáte na adrese: **Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4, tel.: +420 257 222 034, e-mail: mail.cz@sobi.com, www.sobi.com.**

PŮVODNÍ PRÁCE

Epidemiologie a klinický průběh syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi spojeného s infekcí SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS) v České republice

Epidemiological and clinical characteristics of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the Czech Republic

Jan David¹, Veronika Stará¹, Ondřej Hradský¹, Šárka Pešková¹, Ledjona Toni¹, Vojtěch Šedivý¹, Michaela Šibíková^{1,2,3}, Hana Malcová⁴, Jana Tučková⁵, Kateřina Slabá⁵, Petr Jabandžiev^{5,6}, Lumír Šašek⁷, Michal Huml⁷, Iveta Žídková⁸, Jan Pavlíček⁸, Alžběta Palátová⁹, Eva Klásková⁹, Karina Bánszka¹⁰, Eva Terifajová¹⁰, Radim Vyhnaněk¹¹, Markéta Bloomfield^{11,12}, Šárka Fingerhutová¹³, Pavla Doležalová¹³, Lucie Procházková¹⁴, Gabriela Chramostová¹⁵, Roman Grätz¹⁶, Martin Chalupský¹⁷, Magdalena Chvílová Weberová¹⁸, Jana Radvanová¹⁹, Luděk Ryba²⁰, Pavel Vlachý²¹, Martin Žáček²², Filip Fencel^{1*}, Jan Lebl^{1*}

¹Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN v Motole, Praha

²Ordinace PLDD, Smečno

³Oddělení dětského urgentního příjmu a lékařské služby první pomoci, FN v Motole, Praha

⁴Oddělení revmatologie dětí a dospělých, FN v Motole, Praha

⁵Pediatrická klinika, Masarykova univerzita a FN Brno, Brno

⁶Central European Institute of Technology, Masarykova univerzita, Brno

⁷Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Plzeň, Plzeň

⁸Klinika dětského lékařství, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a FN Ostrava, Ostrava

⁹Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a FN Olomouc, Olomouc

¹⁰Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Hradec Králové, Hradec Králové

¹¹Pediatrická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

SOUHRN

David J, Stará V, Hradský O, Pešková Š, Toni L, Šedivý V, Šibíková M, Malcová H, Tučková J, Slabá K, Jabandžiev P, Šašek L, Huml M, Žídková I, Pavlíček J, Palátová A, Klásková E, Bánszka K, Terifajová E, Vyhnaněk R, Bloomfield M, Fingerhutová Š, Doležalová P, Procházková L, Chramostová G, Grätz R, Chalupský M, Chvílová Weberová M, Radvanová J, Ryba L, Vlachý P, Žáček M, Fencel F, Lebl J. Epidemiologie a klinický průběh syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi spojeného s infekcí SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS) v České republice

Cíl: Cílem studie bylo analyzovat epidemiologii a klinický průběh syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi spojeného s infekcí SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS) v České republice (ČR).

Metody: Do retrospektivně-prospektivní observační celonárodní studie byli zařazeni pacienti s PIMS-TS dle diagnostických kritérií Světové zdravotnické organizace, kteří byli hospitalizováni v ČR v období od 1. 11. 2020 do 31. 5. 2021. Anonymizovaná data těchto pacientů (demografické a klinické údaje) byla získána z lékařských zpráv. Některá data z výše uvedeného sledovaného období byla následně porovnána s výsledky menšího souboru pacientů z další pandemie vlny. Druhá fáze observační celonárodní studie navazovala v období od 1. 6. 2021 do 31. 3. 2022, které bylo charakterizováno převažujícími variantami viru delta a následně omikron.

Výsledky: Od 1. 11. 2020 do 31. 5. 2021 bylo na území ČR diagnostikováno 207 pacientů s PIMS-TS. V pediatrické populaci (0–19 let) byla incidence 1 : 10 100 obecné populace, resp. 1 : 1127 ve skupině pozitivně testovaných jedinců. Při následné ambulantní kontrole měli všichni pacienti normální srdeční funkci, pouze u dvou (1,2 %) přetrvávala dilatace koronární tepny. V období 1. 6. 2021 až 31. 3. 2022 byl PIMS-TS diagnostikován u dalších 222 dětí. Zatímco při převažující variantě delta byl výskyt PIMS-TS vysoký, ve fázi převažující varianty omikron poklesl ve vztahu k počtu pozitivně testovaných na čtvrtinu. Celkově tedy onemocnělo 429 dětí, nebyly zjištěny žádné případy úmrtí.

Závěry: Nízký výskyt závažných průběhů nemoci a nulovou mortalitu u PIMS-TS lze vysvětlit edukací pediatriů v celé ČR a sjednocením diagnostických a terapeutických postupů s časným podáním kombinované imunosupresivní terapie.

Klíčová slova: PIMS-TS, MIS-C, covid-19, incidence

SUMMARY

David J, Stará V, Hradský O, Pešková Š, Toni L, Šedivý V, Šibíková M, Malcová H, Tučková J, Slabá K, Jabandžiev P, Šašek L, Huml M, Žídková I, Pavlíček J, Palátová A, Klásková E, Bánszka K, Terifajová E, Vyhnaněk R, Bloomfield M, Fingerhutová Š, Doležalová P, Procházková L, Chramostová G, Grätz R, Chalupský M, Chvílová Weberová M, Radvanová J, Ryba L, Vlachý P, Žáček M, Fencel F, Lebl J. Epidemiological and clinical characteristics of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the Czech Republic

¹²Ústav imunologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN v Motole, Praha

¹³Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

¹⁴Dětské oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

¹⁵Dětské oddělení, Oblastní nemocnice Kolín, Kolín

¹⁶Pediatrické oddělení, FN Na Bulovce, Praha

¹⁷Dětské oddělení, Nemocnice Nové Město na Moravě, Nové Město na Moravě

¹⁸Dětské oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod, Havlíčkův Brod

¹⁹Dětské a novorozenecké oddělení, Nemocnice Třebíč, Třebíč

²⁰Dětské oddělení, Orlickoústecká nemocnice, Ústí nad Orlicí

²¹Pediatrické oddělení, Nemocnice Jihlava, Jihlava

²²Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice, České Budějovice

Epidemiological and clinical characteristics of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the Czech Republic

Objective: The aim of this study was to analyse epidemiology and clinical course of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the Czech Republic.

Methods: We performed a retrospective-prospective nationwide observational study based on patients hospitalised with PIMS-TS according to World Health Organization definition and who were admitted to a hospital in the Czech Republic between November 1st, 2020, and May 31st, 2021. The anonymised data of patients (demographic and clinical data) were obtained from their medical records. Some of the data from the above-mentioned study period were compared with the results of a smaller set of patients from the next pandemic wave. The second nationwide observation period followed from June 1st, 2021, to March 31st, 2022. This period was characterized by prevailing delta and subsequently omicron variants.

Results: Between November 1st, 2020 and May 31st, 2021, the total number of diagnosed patients with PIMS-TS in the Czech Republic was 207. The overall incidence was 1:10,100 of the paediatric population aged 0–19 years; and 1:1,127 out of all children who tested positive for SARS-CoV-2, respectively. During follow-up, only two patients (1.2%) had persistent coronary artery dilation, all patients had normal cardiac function. Between June 1st, 2021 and March 31st, 2022, PIMS-TS was diagnosed in additional 222 children. Whereas PIMS-TS was frequent during the prevailing delta variant, the predominating omicron variant led to its decline to one fourth in relation to numbers of those tested positively for SARS-CoV-2. The total number of children affected by PIMS-TS reached 429, with no reported fatalities.

Conclusion: Above expectation outcome with no death could be explained by awareness campaigns and national guidelines with early use of combined immunosuppressive treatment.

Key words: PIMS-TS, MIS-C, COVID-19, incidence

Korespondenční adresa:

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

*tito autoři přispěli ke vzniku článku stejnou měrou

ÚVOD

Krátce po první závažné vlně nového koronavirového onemocnění (covid-19) v italském Bergamu na konci zimy 2020 bylo na tamní dětskou kliniku přijato deset dětí v závažném stavu, s příznaky podobnými Kawasakiho nemoci.⁽¹⁾ Jejich průměrný věk byl v porovnání s Kawasakiho nemocí vyšší – 7,5 roku, a překvapivě vysoký podíl pacientů měl srdeční dysfunkci.⁽¹⁾ Na počátku května 2020 se uskutečnila telekonference specialistů Great Ormond Street Hospital z Londýna a Hôpital Universitaire Robert-Debré z Paříže, během které byla definována nová pediatrická nemoc – syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s infekcí SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, PIMS-TS), ve Spojených státech nazvaná multisystémový zánětlivý syndrom (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), jako závažný opožděný klinický projev infekce virem SARS-CoV-2 u dětí a dospívajících.⁽²⁾

I když první ojedinělý případ v České republice (ČR) popsali již Klocperk se spolupracovníky na jaře 2020,⁽³⁾ skutečným problémem se u nás PIMS-TS stal až ve druhé vlně covidu-19 na přelomu října a listopadu téhož roku. Z pověření

výboru České pediatrické společnosti byly připraveny doporučené postupy⁽⁴⁾ a formou videokonference 18. 12. 2020 s nimi byli seznámeni lékaři dětských oddělení. Současně byla zahájena informační kampaň zaměřená na odbornou i laickou veřejnost s cílem včas rozpoznat tento závažný stav.

PIMS-TS je závažné akutní onemocnění dětí a dospívajících, které se rozvíjí obvykle za dva až šest týdnů po prodělení infekce SARS-CoV-2. Jeho podstatou je dysregulace imunitní odpovědi organismu na SARS-CoV-2 a vznik těžké multisystémové zánětlivé reakce. Klinicky nejzávažnější je postižení kardiovaskulárního aparátu. Při nepříznivém průběhu může dojít až k obrazu multiorgánového selhání. Etiologie je multifaktoriální. Svoji roli v patogenezi sehrávají T-lymfocyty i protilátky. Důvody vzniku autoreaktivních protilátek a imunokomplexů mohou být mnohé, nejen mikrobiální mimikry. Zvažována je i genetická predispozice jedinců vedoucí k eskalované imunitní odpovědi doprovázené vznikem cytokinové bouře.⁽⁵⁾

Cílem této studie bylo analyzovat epidemiologické a klinické charakteristiky pacientů s diagnostikovaným PIMS-TS v ČR.

METODY

První část souboru je tvořena pacienty s PIMS-TS dle diagnostických kritérií Světové zdravotnické organizace⁽⁶⁾ zařazených do retrospektivně-prospektivní observační celonárodní studie, kteří byli hospitalizováni v českých, moravských a slezských nemocnicích v období od 1. 11. 2020 do 31. 5. 2021. Anonymizovaná data těchto pacientů (demografické a klinické údaje, výsledky laboratorních testů, zobrazovací a echokardiografické nálezy a léčebné postupy) byla získána z lékařských zpráv. Oslovením všech pediatrických oddělení v ČR bylo zajištěno zachycení všech pacientů s PIMS-TS. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole (číslo 705/21). Vzhledem k jejímu charakteru nebyl vyžadován informovaný souhlas pacientů nebo jejich zákonných zástupců. Výsledky popisující tuto část pacientů již byly publikovány v *European Journal of Pediatrics*.⁽⁷⁾

Některá data z výše uvedeného sledovaného období byla následně porovnána s výsledky menšího souboru pacientů z další pandemické vlny, a to konkrétně z období 1. 10. 2021 až 15. 1. 2022. Jednalo se o děti a mladistvé, kteří byli s diagnózou PIMS-TS hospitalizováni na Pediatrické klinice Fakultní nemocnice v Motole.

Druhá fáze observační celonárodní studie následovala od 1. 6. 2021 do 31. 3. 2022 se srovnatelným systémem sběru dat ze všech dětských lůžkových oddělení na území ČR. Toto období bylo charakterizováno převážujícími virovými variantami delta a následně omikron.

U všech pacientů v obou fázích studie byla laboratorně prokázána expozice SARS-CoV-2 nebo kontakt s pozitivní osobou v předcházejících dvou měsících. U každého pacienta byl při příjmu k hospitalizaci proveden stěr z nosohltanu k vyšetření SARS-CoV-2 polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) a sérologické vyšetření na přítomnost protilátek třídy IgG proti SARS-CoV-2. Kardiologické vyšetření zahrnovalo elektrokardiografii a echokardiografii (vstupně a s odstupem jednoho až šesti měsíců). Dilatace koronárních arterií byla definována její šíří se z-skóre 2,0–2,5, aneurysma pak jako z-skóre 2,5 a více. Srdeční dysfunkce byla definována sníženou ejekční frakcí levé komory (< 55 %). Rezistence k intravenózní imunoglobulinové léčbě byla stanovena přetrvávající horečkou nebo elevací zánětlivých parametrů déle než 36 hodin po první dávce imunoglobulinů.

Pro účely popisu kohorty byli pacienti rozděleni do čtyř fenotypových skupin podle převažující počáteční symptomatologie – gastrointestinální typ (bolest břicha, průjem, zvracení), Kawasaki-like typ (exantém, konjunktivitida, slizniční změny, lymfadenopatie), kardiiovaskulární typ (hypotenze, edém, oligurie/anurie, prodloužený kapilární návrat) a neurologický typ (bolest hlavy, meningismus, křeče, porucha vědomí).

VÝSLEDKY

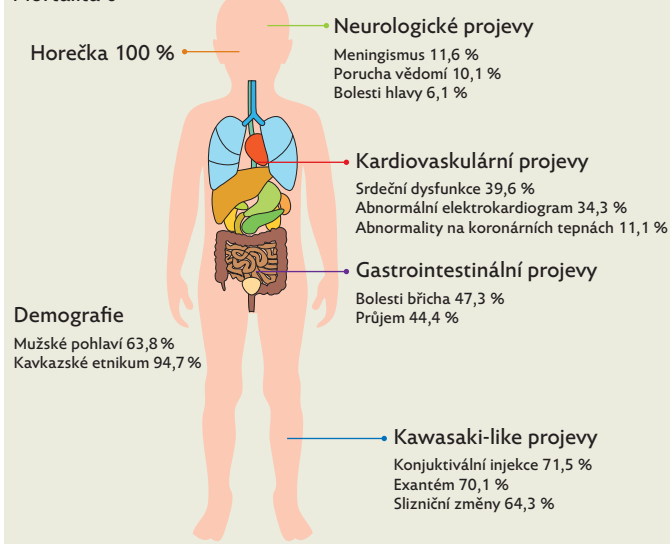
Do první části celonárodní studie bylo zařazeno 207 pacientů s diagnostikovaným PIMS-TS v ČR ve sledovaném období 2020–2021. V pediatrické populaci (ve věku 0–19 let) byla incidence PIMS-TS 1 : 10 100, resp. 1 : 1127 ve skupině všech pozitivně testovaných jedinců. Medián věku při manifestaci

PIMS-TS

n = 207

1. 11. 2020 – 31. 5. 2021

Mortalita 0



Obr. 1: Vybrané demografické a klinické nálezy u celonárodní sledované kohorty, upraveno volně dle⁽⁸⁾

onemocnění byl osm let (rozmezí 0,4–18) s převahou mužského pohlaví (132; 63,8 %). Většina jedinců (196; 94,7 %) patřila ke kavkazskému etniku. Demografické, klinické a laboratorní nálezy vč. léčby u sledovaných pacientů jsou shrnuty v tabulce 1 a graficky v obrázku 1 (upraveno dle⁽⁸⁾). Medián trvání příznaků před zahájením léčby byl pět dní (rozmezí 3–20). Většina pacientů byla doposud zdravá, 42 jedinců (20,3 %) mělo přidružené komorbidity. Nejčastěji se jednalo o alergická (7,7 %) a kardiiovaskulární (2,9 %) onemocnění.

Všichni pacienti měli na počátku onemocnění zvýšené zánětlivé parametry (C-reaktivní protein, prokalcitonin, sedimentaci erytrocytů a/nebo feritin). U 187 (90,3 %) z nich byla při přijetí potvrzena pozitivita SARS-CoV-2 IgG protilátek. Pouze 41 (19,8 %) pacientů bylo však v době diagnózy SARS-CoV-2 PCR pozitivních.

Gastrointestinální příznaky (bolest břicha, průjem, zvracení nebo nauzea) byly přítomny u 174 (84,1 %) pacientů. Mezi další často popisované symptomy patřila konjunktivální injekce (n = 148; 71,5 %), exantém (n = 145; 70,1 %) a slizniční léze (n = 133; 64,3 %).

U 71 (34,3 %) z 207 pacientů byly zjištěny elektrokardiografické (EKG) patologické nálezy jako abnormální repolarizace (n = 42), atrioventrikulární (AV) blokáda (n = 11) nebo prodloužený QT interval (n = 2). Dle echokardiografického vyšetření mělo 82 (39,6 %) jedinců sníženou funkci myokardu a 51 (24,6 %) vyžadovalo oběhovou podporu. Použití mimotělní membránové oxygenace nebylo hlášeno.

Neurologické postižení při přijetí mělo 61 (29,5 %) jedinců. Častěji hlášenými příznaky byly meningismus (n = 24), porucha vědomí (n = 21), bolest hlavy (n = 11) nebo křeče (n = 2). Lumbální punkce provedená u šesti dětí byla v pěti případech

negativní, jedenkrát byla v likvoru potvrzena pleocytóza. Tři (1,5 %) pacienti podstoupili zobrazení hlavy (výpočetní tomografií nebo magnetickou rezonancí), které odhalilo extrapontinní myelinolýzu, oboustranné kortikálně-subkortikální hyperintenzity, mozkový edém, změny při syndromu reverzibilní encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), arteriální trombózu nebo mozkovou ischemii. U dvou pacientů byly v době přijetí k hospitalizaci prokázány tromby v levé srdeční komoře s následnou embolizací do mozku. Rozdělení pacientů dle převažujícího fenotypu shrnuje tabulka 2.

Většině pacientů (n = 190; 91,8 %) byly podány intravenózní imunoglobuliny. Opakované podání kvůli rezistenci na úvodní léčbu bylo nutné v sedmnácti případech (8,2 %). Systémové

kortikosteroidy byly podány 172 pacientům (83,1 %). U šesti pacientů (2,9 %) bylo přistoupeno k biologické léčbě antagonistou receptoru pro interleukin 1 (anakinra). V naší kohortě nebylo zaznamenáno žádné úmrtí. Během následného sledování (až 1–6 měsíců) se srdeční funkce u všech pacientů (n = 161) znormalizovala, pouze u dvou jedinců (1,2 %) přetrvával reziduální nález (dilatace levé koronární arterie).

Kohortu cílenou k ověření validity těchto závěrů tvořilo 30 dětí s PIMS-TS hospitalizovaných na Pediatrické klinice Fakultní nemocnice v Motole v následném období. Medián věku při manifestaci onemocnění byl deset let (rozmezí 1–15) s převahou mužského pohlaví (20; 66,7 %). Většina jedinců (26; 86,7 %) patřila ke kavkazskému etniku. Medián trvání příznaků před zahájením léčby byl čtyři dny

Tab. 1: Demografické parametry, klinické a laboratorní nálezy a léčba u sledované celonárodní kohorty 207 dětí z období listopad 2020 až květen 2021

Věk při manifestaci (medián a rozpětí v letech)	8 (0,4–18)
Pohlaví	
Mužské (n, %)	132 (63,8)
Ženské (n, %)	75 (36,2)
Etnikum	
Kavkazské (n, %)	196 (94,7)
Romské (n, %)	5 (2,4)
Asijské (n, %)	4 (1,9)
Jiné (n, %)	2 (1,0)
Body mass index	
Medián a rozpětí v kg/m ² (n = 175)	16,4 (9,2–33,0)
Medián a rozpětí skóre směrodatné odchylky (n = 175)	–0,3 (–3,4–6,1)
Komorbidity	
Celkem (n, %)	42 (20,3)
Alergická onemocnění (n, %)	16 (7,7)
Kardiovaskulární onemocnění (n, %)	6 (2,9)
Jiné (n, %)	25 (12,1)
Trvání horečky (medián a rozpětí ve dnech)	5 (3–20)
Klinické projevy (seřazeno podle četnosti)	
Konjunktivální injekce (n, %)	148 (71,5)
Exantém (n, %)	145 (70,1)
Slizniční změny (n, %)	133 (64,3)
Bolest břicha (n, %)	98 (47,3)
Průjem (n, %)	92 (44,4)
Krční lymfadenopatie (n, %)	83 (40,1)
Nauzea (n, %)	78 (37,7)
Zvracení (n, %)	67 (32,4)
Meningismus (n, %)	24 (11,6)
Porucha vědomí (n, %)	21 (10,1)
Bolest hlavy (n, %)	11 (6,1)
Křeče (n, %)	2 (1,0)

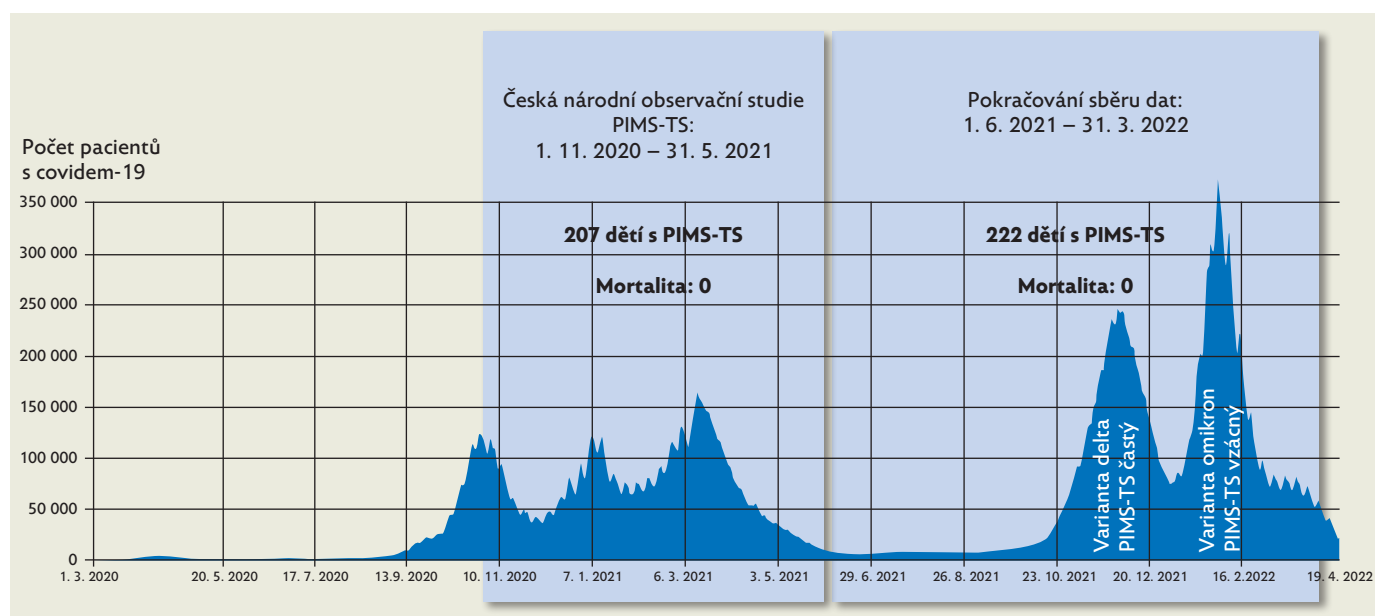
Laboratorní nálezy	
Leukocyty, $\times 10^9/L$ (medián, rozpětí)	9,4 (2,0–25,4)
Neutrofilie, $\times 10^9/L$ (medián, rozpětí)	7,0 (0,5–83,4)
Lymfocyty, $\times 10^9/L$ (medián, rozpětí)	1,0 (0,01–18,0)
Trombocyty, $\times 10^9/L$ (medián, rozpětí)	172 (40–831)
Hemoglobin, g/L (medián, rozpětí)	115 (78–166)
C-reaktivní protein, mg/L (medián, rozpětí)	140 (19–420)
Prokalcitonin, $\mu g/L$ (n = 195, medián, rozpětí)	3,0 (0,1–100,0)
Sedimentace erytrocytů, mm/h za první hodinu (n = 13, medián, rozpětí)	50 (6–130)
Feritin, $\mu g/L$ (n = 185, medián, rozpětí)	372 (77–3 700)
Troponin I, ng/L (n = 192, medián, rozpětí)	25 (2–46 292)
Mozkový natriuretický peptid, ng/L (n = 181, medián, rozpětí)	2 471 (10–48 216)
Fibrinogen, g/L (n = 188, medián, rozpětí)	5,1 (2,3–10,0)
D-dimery, $\mu g/L$ (n = 204, medián, rozpětí)	2 263 (185–35 000)
Urea, mmol/L (medián, rozpětí)	4,0 (0,8–25,2)
Kreatinin, $\mu mol/L$ (medián, rozpětí)	43 (16–300)
Triacylglyceroly, mmol/L (n = 148, medián, rozpětí)	1,8 (0,6–4,9)
Laktátdehydrogenáza, $\mu kat/L$ (n = 174, medián, rozpětí)	4,7 (2,3–10,0)
Alaninaminotransferáza, $\mu kat/L$ (n = 205, medián, rozpětí)	0,4 (0,1–8,4)
Aspartátaminotransferáza, $\mu kat/L$ (n = 206, medián, rozpětí)	0,5 (0,1–7,8)
Kardiovaskulární projevy	
Srdeční dysfunkce (n, %)	82 (39,6)
Abnormality na koronárních tepnách (n, %)	23 (11,1)
Abnormální elektrokardiogram (n, %)	71 (34,3)
Epidemiologické aspekty	
Pozitivní epidemiologický kontakt v anamnéze pacienta (n, %)	144 (69,6)
Symptomatologie covid-19 v anamnéze pacienta (n, %)	62 (30,0)
SARS-CoV-2 PCR pozitivita při přijetí pacienta (n, %)	41 (19,8)
SARS-CoV-2 IgG pozitivita při přijetí pacienta (n, %)	187 (90,3)
Léčba	
Intravenózní imunoglobuliny (n, %)	190 (91,8)
Rezistence k intravenózním imunoglobulinům (n, %)	17 (8,2)
Systémové kortikosteroidy (n, %)	172 (83,1)
Anakinra (n, %)	6 (2,9)
Bez imunosupresivní terapie (n, %)	17 (8,2)
Umělá plicní ventilace (n, %)	10 (4,8)
Oběhová podpora (n, %)	51 (24,6)
Úmrtí	0

Tab. 2: Rozdělení pacientů dle fenotypu u sledované celonárodní kohorty 207 dětí z období listopad 2020 až květen 2021

Dominující fenotyp	n (%)
Kawasaki-like	77 (37,20)
Gastrointestinální	61 (29,47)
Neurologický	37 (17,87)
Kardiovaskulární	32 (15,46)

(rozmezí 3–9). Osm pacientů (26,7%) rozvinulo srdeční dysfunkci.

Ve druhé fázi celonárodní observační studie mezi červnem 2021 a březnem 2022 byl PIMS-TS diagnostikován u dalších 222 dětí. Zatímco při převažující variantě delta byl výskyt PIMS-TS vysoký, ve fázi převažující varianty omikron poklesl ve vztahu k počtu pozitivně testovaných na čtvrtinu. Tato zjištění jsme publikovali v časopisu *Journal of Pediatrics*



Obr. 2: Průběh pandemie covidu-19 v České republice a celonárodní observační studie PIMS-TS. Údaje o průběhu pandemie dle ÚZIS.

and Child Health.⁽⁹⁾ Celkově tedy v ČR onemocnělo stavem označovaným jako PIMS-TS 429 dětí v období od listopadu 2020 do března 2022. Nebyly zjištěny žádné případy úmrtí a vzhledem k metodice sběru dat je nanejvýš pravděpodobné, že k žádnému úmrtí skutečně nedošlo (obr. 2).

DISKUSE

V předkládané studii je popsána celonárodní kohorta pacientů s PIMS-TS. Detailně jsou zpracována data 207 dětí a dospívajících z první části sběru dat mezi listopadem 2020 a květnem 2021. Některé demografické a klinické charakteristiky byly podobné dříve publikovaným zahraničním studiím. Jednalo se především o střední věk manifestace (osm let), délku trvání horečky (pět dní), převahu mužského pohlaví (64 %) nebo přítomnost gastrointestinálních příznaků (84 %) v úvodu onemocnění.^(5,8) Námi popisovaná incidence PIMS-TS počítaná na počty pozitivních testů (1 : 1127) bude zřejmě vyšší než „skutečná“ incidence, vztažená na všechny nakažené jedince, jejichž celkové počty nejsou reálně známy.

Kardiovaskulární postižení patří mezi nejčastější a nejzávažnější příčiny morbidit pacientů s PIMS-TS. V naší kohortě se určitý stupeň dysfunkce levé komory vyskytl u téměř 40 % pacientů, přičemž v zahraničních publikacích bývá v závislosti na definici a vstupních kritériích jednotlivých studií nejčastěji uváděna dysfunkce levé komory u 50–60 % pacientů.⁽¹⁰⁾ Postižení koronárních arterií bylo v námi popisovaném souboru přítomno u 11 % jedinců, což odpovídá zahraničním údajům (8–24 %).⁽¹⁰⁾

Poruchy rytmu a jiné EKG změny jsou u pacientů s PIMS-TS časté. Častěji jsou převodními poruchami ohroženi pacienti s komorovou dysfunkcí.⁽¹¹⁾ V naší kohortě byly změny

na EKG popisovány u 34 % pacientů. Nejčastěji se jednalo o nespecifické změny repolarizační fáze ($n = 42$), u deseti pacientů byl popsán AV blok prvního stupně a u jednoho pacienta AV blok druhého stupně. U žádného z nich však nebyly tyto změny zjištěny během následného sledování v odstupu jednoho až šesti měsíců.

Většina pacientů (90 %) měla při přijetí pozitivní sérologii ve třídě IgG SARS-CoV-2. Tento fakt se ukazuje jako důležitý prediktivní diagnostický parametr, který pomůže odlišit PIMS-TS od akutního průběhu covidu-19 nebo Kawasakiho nemoci.⁽¹²⁾ Právě Kawasakiho nemoc často způsobuje diferenciálně diagnostické problémy. Další pomocný parametr představuje počet krevních destiček. V recentně publikované studii byl u pacientů s PIMS-TS popsán významně nižší počet krevních destiček ($188 \times 10^9/l$) v porovnání s pacienty s Kawasakiho nemocí ($383 \times 10^9/l$).⁽¹³⁾ Podobně i v naší studii byl medián počtu trombocytů $172 \times 10^9/l$ (rozmezí 40–831). PIMS-TS se také objevuje v porovnání s Kawasakiho nemocí (šest měsíců – pět let) ve vyšším věku.⁽¹⁴⁾ Vysvětlením může být přetrvávající aktivita brzlíku u mladších dětí, která brání závažným a invazivním formám infekce SARS-CoV-2, a tím i rozvoji PIMS-TS.⁽¹⁵⁾ Na rozdíl od Kawasakiho nemoci je u PIMS-TS také častěji přítomna dysfunkce levé komory, která je u pacientů s Kawasakiho nemocí bez postižení koronárních arterií vzácná.^(7,10)

Třetina pacientů naší kohorty měla neurologické příznaky, podobně jako v jiných, dříve publikovaných studiích (15–40 %).^(16–19) K rozvoji neurologické symptomatologie může při PIMS-TS vést alterace jak periferního, tak i centrálního nervového systému. Nejčastěji se jedná o bolest hlavy, meningismus, zmatenost, křeče, poruchu vědomí, dysartrii nebo dysfagii, cerebrální ataxii, svalovou slabost, hyporeflexii nebo elektroencefalografické změny (pomalá aktivita). Při vyšetření mozkomíšního moku bývá likvor obvykle negativní.⁽¹⁶⁾ Poškození centrálního nervového systému může

u infekce SARS-CoV-2 být přímé nebo nepřímé. U PIMS-TS se spíše uplatňuje nepřímý mechanismus. Zvažuje se poškození při imunitně zprostředkovaném zánětu (tzv. cytokinové bouři), která je spojena s vysokou produkcí prozánětlivých cytokinů (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17, INF- γ , TNF- α). Tyto působky vedou k endoteliálnímu poškození a sekundární alteraci neuronů. Nepřímým mechanismem je hyperkoagulační stav asociovaný s PIMS-TS. V krajních situacích může tento stav vést k mozkové arteriální trombóze s následnou mozkovou ischemií.^(16–19) Nutno připomenout, že porucha vědomí může být i projevem těžké srdeční dysfunkce při nízkém srdečním výdeji a následné hypoperfuzi mozku. V naší kohortě jsme také popsali prvního dětského pacienta s PRES rozvinutým jako komplikace PIMS-TS.⁽²⁰⁾

Covid-19 je spojován s trombotickými komplikacemi, ale embolické příhody jsou v pediatrické populaci – na rozdíl od dospělých – vzácné. Pacienti s PIMS-TS mají nejvyšší incidenci (6,5 %) trombotických komplikací ve skupině dětí starších dvanácti let, oproti akutnímu průběhu covidu-19 (2,1 %) nebo asymptomatické infekci SARS-CoV-2 (0,7 %).⁽²¹⁾ V naší studii byl medián koncentrace D-dimerů 2 263 $\mu\text{g/l}$ (rozmezí 185 – 35 000). Navzdory tomu byla trombóza (tromby v levé srdeční komoře) potvrzena pouze u dvou pacientů (1 %), konkrétně u sedmnáctiletého chlapce a osmileté dívky.

U PIMS-TS se popisuje rozvoj akutního poškození ledvin až ve 41 % případů.⁽²²⁾ V naší studii byl medián koncentrace kreatininu 43 $\mu\text{mol/l}$ (rozmezí 16–300), oligo- či anurie se přechodně rozvinula v 56 případech (27 %).

Dle publikovaného systematického přehledu je u PIMS-TS ($n = 953$) popsáno celkem osmnáct úmrtí (1,9 %).⁽⁸⁾ V naší sledovaném období nebyl v ČR, na rozdíl od jiných zemí, hlášen žádný fatální případ. Domníváme se, že je to způsobeno spíše dobře fungujícím systémem pediatrické péče než méně závažným klinickým průběhem PIMS-TS. Situaci zřejmě dopomohla i možnost čerpat ze zahraničních zkušeností, kde se s PIMS-TS a nutností jeho léčby setkali dříve, než se objevil u nás. Podobně i reziduální srdeční nález byl přítomen pouze u dvou pacientů (1,2 %). Ve srovnání s dříve publikovanými daty je to významně nižší počet (7,3 %).⁽⁸⁾ S výjimkou jednoho pacienta s neurologickým deficitem není známa žádná jiná reziduální morbidita. Většina (83 %) pacientů dostávala duální léčbu intravenózními imunoglobuliny a systémovými kortikosteroidy. Tato kombinace může být spojena s lepším průběhem, a může tak přispívat k nízké nemocnosti a úmrtnosti v naší kohortě.⁽²³⁾ |

Poděkování

Všem českým, moravským i slezským pediatriům patří poděkování a uznání za osobní podíl při zvládnutí pandemie covidu-19 u dětí, a zejména za včasnou diagnostiku dětí s PIMS-TS.

LITERATURA

- Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021; 19(1): 29.
- Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5 (2): 133–41.
- Klopcer A, Parackova Z, Dissou J, et al. Case report: Systemic inflammatory response and fast recovery in a pediatric patient with COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: 1665.
- Fencel F, Sibikova M, David J, et al. Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí. Doporučený postup ČPS ČLS JEP. *Ces-slov Pediat* 2021; 76(1): 4–9.
- Feldstein L. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA* 2021; 325(11): 1074–87.
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Dostupné na: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- David J, Stará V, Hradský O, et al. Nationwide observational study of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the Czech Republic. *Eur J Pediatr* 2022; 181: 3663–72.
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 2019–34.
- David J, Hradský O, Jabandziev P, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the incidence of paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS). *J Paediatr Child Health* 2022; 58: 1901–3.
- Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of cardiac involvement in multisystem inflammatory syndrome in children. *Circulation* 2021; 143: 78–88.
- Dionne A, Mah DY, Son MBF, et al. Atrioventricular block in children with multisystem inflammatory syndrome. *Pediatrics* 2020; 146: e202009704.
- Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, et al. Quantitative SARS-CoV-2 serology in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Pediatrics* 2020; 146: e2020018242.
- Yeo WS, Ng QX. Distinguishing between typical Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2. *Med Hypotheses* 2020; 144: 110263.
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094.
- Güneş H, Dincer S, Acipayam C, et al. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? *Eur J Pediatr* 2021; 180: 983–6.
- Chen TH. Neurological involvement associated with COVID-19 infection in children. *J Neurol Sci* 2020; 418: 117096.
- Aghagholi G, Gallo Marin B, Katchur NJ, et al. Neurological involvement in COVID-19 and Potential mechanisms: a review. *Neurocrit Care* 2021; 34: 1062–71.
- Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1440–45.
- Lad SS, Kait SP, Suryawanshi PB, et al. Neurological manifestations in pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *Indian J Pediatr* 2021; 88: 294–5.
- David J, Toni L, Fencel F, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome – a rare complication of COVID-19 MIS-C. *Klin Padiatr* 2022. doi: 10.1055/a-1690-7583
- Whitworth HB, Sartain SE, Kumar R, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood* 2021; 5: blood.2020010218.
- Deep A, Upadhyay G, du Pré P, et al. Acute kidney injury in pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 pandemic: experience from PICUs across United Kingdom. *Crit Care Med* 2020; 48: 1809–18.
- Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA* 2021; 325: 855–64.

PŮVODNÍ PRÁCE

Infekce vyvolané *Clostridioides difficile* u dětských pacientů Fakultní nemocnice v Motole

Clostridioides difficile infection in children hospitalised in Motol University Hospital

Marcela Krůtová, Aleš Briksi, Pavel Dřevínek

Ústav lékařské mikrobiologie,
2. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice
v Motole

SOUHRN

Krůtová M, Briksi A, Dřevínek P. Infekce vyvolané *Clostridioides difficile* v dětské populaci Fakultní nemocnice v Motole

Infekce vyvolané *Clostridioides difficile* (CDI) jsou tradičně připisovány starším dospělým pacientům, ale mohou jimi být postiženy i děti. U dětí by v indikovaných případech měla být laboratorní diagnostika CDI kombinována s testováním přítomnosti dalších gastrointestinálních patogenů, které jsou hlavně u mladších dětí častou příčinou průjmu. To bylo potvrzeno i v kohortě 652 dětí s průměrem hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici v Motole, kde u 71 PCR pozitivní testů na přítomnost toxigenního *C. difficile* byla u 33.8 % ($n = 24$) prokázána jiná infekční příčina pomocí multiplexového PCR. Průkaz toxigenního *C. difficile* pomocí PCR neodliší kolonizaci od aktivní infekce, tudíž pozitivní PCR test je nutné doplnit o stanovení přítomnosti toxinů A/B. Z výše uvedených 71 PCR pozitivních stolic bylo 65 dotešováno imunoenzymatickým testem a současná pozitivita *C. difficile* GDH a toxinů A/B byla detekována pouze u 44,6 % stolic ($n = 24$), ale u téměř poloviny těchto vzorků ($n = 10$) byla současně prokázána další infekční příčina průjmu. U recidivující CDI by měl být stejně jako u první epizody kladen důraz na kombinovanou laboratorní diagnostiku k vyloučení koinfekce jiným střevním patogenem, případně k vyloučení pouhé kolonizace *C. difficile*. V porovnání s dospělými hospitalizovanými pacienty jsou dostupná klinická data u dětí limitovaná a je zapotřebí dalších prospektivních studií pro stanovení prevalence CDI a účinnosti léčebných režimů.

Klíčová slova: diagnostika, léčba, epidemiologie, ribotypizace, fidaxomicin, vankomycin, metronidazol

SUMMARY

Krůtová M, Briksi A, Dřevínek P. *Clostridioides difficile* infection in children hospitalised in Motol University Hospital

Clostridioides difficile infections (CDI) are traditionally attributed to adults, but children can also be affected. In children, when indicated, laboratory diagnosis of CDI should be combined with testing for the presence of other gastrointestinal pathogens that are a common cause of diarrhoea, particularly in younger children. This was also confirmed in a cohort of 652 children with diarrhoea admitted to the Motol University Hospital, where 71 PCR-positive tests for toxigenic *C. difficile* revealed another infectious cause in 33.8% ($n = 24$) by multiplex PCR. The detection of toxigenic *C. difficile* by PCR does not distinguish between colonisation and active infection, so the stool sample with a positive PCR test should be tested also for the presence of toxins A/B. Of the above 71 PCR-positive stools, 65 were further tested with the immunoenzymatic assay, and simultaneous positivity of *C. difficile* GDH and A/B toxins was detected only in 44.6% of stools ($n = 24$), but in almost half of these samples ($n = 10$), another infectious cause of diarrhoea was detected. In recurrent CDI, as in the first episode, emphasis should be placed on combined laboratory diagnostics to exclude co-infection with another intestinal pathogen or colonization with *C. difficile*. Compared with adult inpatients, available clinical data in children are limited and further prospective studies are needed to determine the prevalence of CDI and the efficacy of treatment regimens.

Key words: diagnostics, treatment, epidemiology, ribotyping, fidaxomicin, vancomycin, metronidazole

Korespondenční adresa:

Mgr. Marcela Krůtová, Ph.D.
Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06, Praha 5
marcela.krutova@lfmotol.cuni.cz

Výzkum je podpořen z:
Výzkumného záměru FN
v Motole 00064203 a EU
projektem: Národní institut
virologie a bakteriologie,
program EXCELES,
ID:LX22NPO5103, Next
Generation EU.

ÚVOD

Clostridioides (či *Clostridium*) *difficile* je grampozitivní anaerobní bakterie tvořící spory. Toxigenní kmeny *C. difficile* nesou gen(y) pro produkci toxinu(ů), a mohou tak produkovat různé spektrum toxinů (toxin A, toxin B, binární toxin). Vyskytují se ale i kmeny netoxigenní, které takovou genetickou výbavu nemají. Infekce vyvolané *C. difficile* (CDI) se mohou manifestovat jako „samouždravný“ průjem, gastroenteritida, pseudomembranózní kolitida, fulminantní kolitida, ileus nebo toxické megakolon.^(1,2)

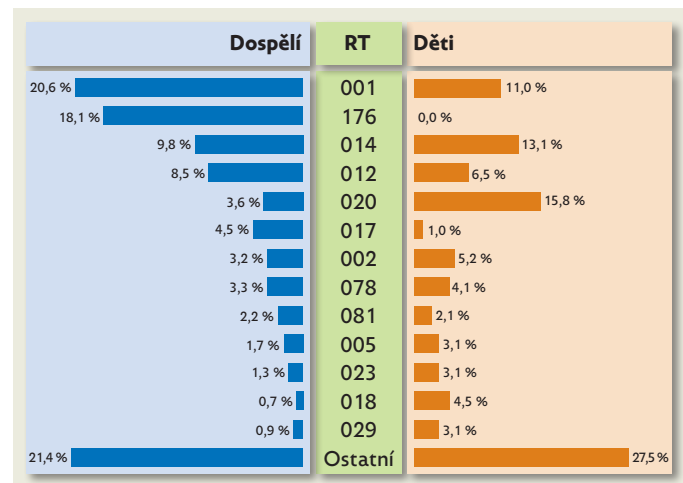
K přenosu *C. difficile* dochází fekálně orální cestou zpravidla prostřednictvím spor, jelikož živé buňky *C. difficile* jsou citlivé na přítomnost kyslíku, a proto v zevním prostředí nepřežívají. Spory jsou metabolicky neaktivní, jsou tedy rezistentní k antibiotikům a řadě dezinfekčních přípravků běžně používaných v nemocničních zařízeních. Zmíněná rezistence umožňuje přetrvávání spor v prostředí po řadu let a kontaminace nemocničního prostředí může hrát zásadní roli v šíření *C. difficile*.⁽³⁾

Rizikové faktory pro rozvoj CDI u dětí jsou podobné jako u dospělých s výjimkou vyššího věku. Obecně je patogeneze CDI spojována se změnou střevní mikrobioty, která způsobí tzv. ztrátu kolonizační rezistence. *C. difficile* kolonizuje sliznici střeva, kde se pomnoží a produkuje toxiny, které jsou zodpovědné za rozvoj infekce.⁽⁴⁾ Nejčastějším faktorem, který se podílí na narušení složení střevní mikrobioty, je užívání antibiotik.⁽⁵⁾ Změny ve složení střevní mikrobioty, které představují riziko pro rozvoj CDI, byly pozorovány také u jedinců s autoimunitními poruchami, alergiemi, rakovinou, diabetem a zánětlivým onemocněním střev.⁽⁶⁾ Mezi další specifické populace se zvýšeným rizikem pro rozvoj CDI patří pacienti po transplantaci krevetvorných buněk (HSCT) nebo solidních orgánů či onkologičtí pacienti.^(7–10)

V souladu s evropskými doporučeními je laboratorní diagnostika CDI založena na dvoustupňovém testovacím algoritmu, jelikož žádný dostupný test nemá sám o sobě dostatečně vysokou negativní a zároveň i pozitivní prediktivní hodnotu.⁽¹¹⁾ U mladších dětí je navíc nutné brát v úvahu relativně velkou pravděpodobnost kolonizace *C. difficile*, která je častá do dvou let věku, a také možnou koinfekci jiným střevním patogenem.⁽¹²⁾ Podstatou PCR testu je detekce genů pro produkci toxinů; imunoenzymatické testy určují přítomnost glutamát dehydrogenázy (GDH) coby markeru přítomnosti *C. difficile* ve stolici a toxinů A/B (více viz kapitola Diagnostika).

Doporučení pro léčbu CDI u dětí byla zpracována Americkou pediatrikou akademií, Americkou společností pro epidemiologii ve zdravotnictví (SHEA) a Americkou společností pro infekční nemoci (IDSA).^(13,14) Od publikování těchto doporučení byly dokončeny klinické studie, jejichž výsledky podporují nutnost tato doporučení revidovat.⁽¹⁵⁾

V následujícím textu shrnujeme současný stav poznání o infekcích vyvolaných *C. difficile* u pediatrické populace a současně předkládáme vlastní zkušenosti s diagnostikou a epidemiologií u dětských pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici v Motole.



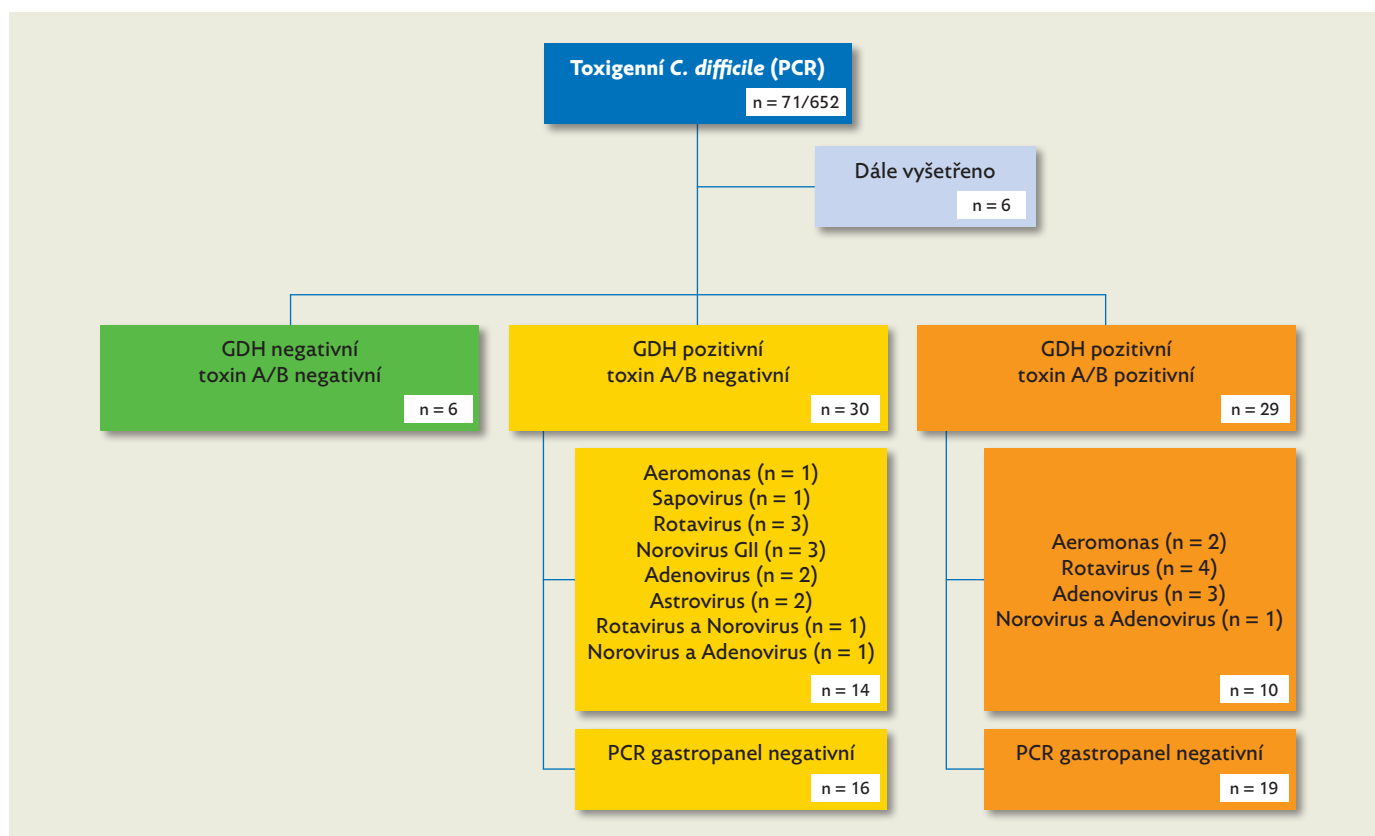
Obr. 1: Distribuce ribotypů *Clostridioides difficile* kultivovaných ze stolic pacientů ve FN v Motole v období 2009–2022. Dospělí: n = 1264, děti: n = 291.

EPIDEMIOLOGIE

Od roku 2006 byl celosvětově zaznamenán nárůst incidence CDI u dospělých v souvislosti s rozšířením epidemickou linií *C. difficile* ribotypu 027. U dětí byl narůstající výskyt CDI hlášen ve Spojených státech amerických,^(16,17) ale v Evropě nebyl stejně dramatický nárůst CDI u dětské populace jako u dospělých zaznamenán, jak mohou ilustrovat data z evropské multicentrické studie, byť pouze 1,5 % izolátů z 1196 izolátů *C. difficile* pocházelo od pacientů ve věku 2–18 let.⁽¹⁸⁾

Pro efektivní kontrolu šíření *C. difficile* v nemocničním prostředí je důležitým nástrojem typizace kmenů. Jednou z možných technik je ribotypizace, která je metodou doporučenou Evropským centrem pro prevenci a kontrolu infekcí (ECDC). Ribotypizace je na Ústavu lékařské mikrobiologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnici v Motole (dále jen ÚLM) rutinně prováděna u všech kmenů *C. difficile* od roku 2009, sbírka zahrnuje již více než 6000 kmenů. V grafu na obrázku 1 jsou znázorněny nejčastější ribotypizační profily izolátů *C. difficile* kultivovaných ze vzorků stolic od dětských a dospělých pacientů FN v Motole.

U pacientů s CDI v České republice dominují dva ribotypy, 001 a 176.⁽¹⁹⁾ Jak je patrné z obrázku 1, *C. difficile* ribotyp 176, který je blízký příbuzný s celosvětově rozšířeným ribotypem 027, je ribotypem téměř výhradně se vyskytujícím u dospělých hospitalizovaných. Oproti tomu epidemický ribotyp 001 je zastoupený u obou populací, ale s vyšším procentuálním zastoupením u dospělých. Česká data jsou v souladu s evropskými, kdy CDI u dětí je převážně komunitní, epidemická linie ribotypu 027 se vyskytuje zřídka a převažují jiné ribotypy.^(20,21)



Obr. 2: Přehled výsledků testování stolic, u kterých byla zjištěna pozitivita toxigenního *C. difficile* pomocí PCR panelu střevních patogenů a které byly následně testovány imunoenzymatickým testem detekujícím *C. difficile* GDH a toxiny A/B

DIAGNOSTIKA

Laboratorní vyšetření pro potvrzení CDI by mělo být indikováno u všech hospitalizovaných pacientů ve věku ≥ 2 roky, kteří měli během 24 hodin tři nebo více neformovaných stolic, tzn. stolic kopírující tvar kontejneru.^(11,14) Indikace vyšetření u dětí ve věku ≤ 24 měsíců by mělo být prováděno ve specifických případech, jako je Hirschsprungova choroba nebo jiné závažné poruchy motility, průkaz pseudomembranózní kolitidy, toxické megakolon nebo klinicky významný průjem bez zjevné příčiny.^(13,14) U pediatrické populace je třeba zvážit prostou kolonizaci *C. difficile*. Kolonizace toxigenním *C. difficile* se běžně vyskytuje u kojenců a mladších dětí. Studie zahrnující 338 dětí ve věku ≤ 2 roky ukázala, že míra prevalence kolonizace *C. difficile* je závislá na věku, neboť se zvyšuje do 11 měsíců věku a poté klesá.⁽²¹⁾ Vzhledem k možné kolonizaci je tedy diagnostika CDI u dětí mladších dvou let zvláště při absenci rizikových faktorů velmi obtížná a vyžaduje pečlivý klinický úsudek.

Pro laboratorní potvrzení CDI není v současné době k dispozici komerční test s vysokou negativní a pozitivní prediktivní hodnotou, který by byl vhodný jako samostatný test pro potvrzení aktivní infekce. Z tohoto důvodu je Evropskou společností pro klinickou mikrobiologii a infekční lékařství (ESCMID) doporučený víceúrovňový testovací algoritmus.⁽¹¹⁾ V prvním kroku je použit citlivý vyhledávací test (detekce

GDH) nebo PCR průkaz genů pro produkci toxinů. V případě pozitivního vyhledávacího testu je vzorek stolice vyšetřen na přítomnost vlastních toxinů A/B. Průkaz toxinů je testem s vysokou pozitivní prediktivní hodnotou, bohužel citlivost těchto komerčních testů se mezi jednotlivými výrobci liší. V případě pozitivního průkazu GDH a negativního průkazu toxinů A/B je tedy nutné vyšetření doplnit o PCR průkaz nebo kultivaci cílenou na *C. difficile* s následnou charakterizací kmene, abychom získali informaci o schopnosti kmene *C. difficile* toxiny produkovat. U těchto pacientů je také nutná klinická rozvaha o dalších možných příčinách průjmu. Stanovení diagnózy CDI pouze na základě pozitivního PCR průkazu toxigenního *C. difficile* ve vzorku stolice není doporučeno vzhledem k neschopnosti tohoto testu odlišit kolonizaci *C. difficile* od infekce.⁽¹¹⁾ Pokud je PCR jediným dostupným testem pro diagnostiku CDI, je vhodné brát v úvahu Ct (cycle of threshold) hodnotu výsledku, kdy nižší hodnota Ct může predikovat vyšší bakteriální nálož, a aproximativně tedy i tvorbu toxinů.⁽²²⁾

U dětí jsou časté koinfekce *C. difficile* s jinými gastrointestinálními patogeny, jak ukázala analýza 1718 dětských pacientů s pozitivním testem na *C. difficile*. Souhrnná prevalence byla 20,7 % ($n = 355$), nejčastějšími koinfekcemi byly virové infekce (46 %), bakteriální a parazitární infekce byly zjištěny v 14,9 %, a 0,01 % případů.⁽¹²⁾ Na základě těchto dat

by laboratorní diagnostika CDI u dětí měla být kombinována s testováním na přítomnost jiných gastrointestinálních patogenů.⁽¹⁵⁾

Na ÚLM byla s cílem zvýšení citlivosti a rozšíření detekovaných agens původců střevních infekcí provedena evaluační studie, kdy 90 vzorků průjemových stolic, již vyšetřených v rámci rutinního provozu, bylo následně analyzováno novou diagnostickou soupravou (AusDiagnostics Faecal Pathogens M), která detekuje následující virová, bakteriální a parazitární agens: enteroinvazivní *E. coli* (Shiga-like), *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Yersinia*, *Sapovirus*, *Rotavirus*, *Norovirus*, *Adenovirus*, *Astrovirus*, *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica* a *C. difficile*. Překvapivě byl u 27 % stolic v rutinním provozu vyšetřených jen na virová agens a u 40 % stolic testovaných v běžném provozu jen na bakteriální patogeny zjištěn alespoň jeden nový nález.⁽²³⁾ Výsledky této studie představovaly pádný argument pro zavedení tohoto testu s širokým spektrem mikrobiálních agens do rutinní diagnostiky střevních infekcí na ÚLM. Ačkoliv je *C. difficile* jedním z detekovaných agens v tomto panelu, jsou všechny PCR pozitivní stolice na průkaz toxigenního *C. difficile* dotestovány enzymatickým testem ještě na přítomnost GDH a toxinů A/B (mariPOC, CDI test, ArcDia, Finsko) k odlišení kolonizace od aktivní infekce v souladu s evropským doporučeným postupem.⁽¹¹⁾

Výsledky testování po zavedení výše uvedeného multiplexového PCR jsou znázorněné na obrázku 2. Z celkem 652 stolic pacientů ≤ 18 let bylo 71 vzorků PCR pozitivních na přítomnost toxigenního *C. difficile*. Z těchto 71 vzorků bylo 65 dále testováno na přítomnost *C. difficile* pomocí detekce GDH a toxinů A/B.

U 6 vzorků pozitivních na přítomnost toxigenního *C. difficile* pomocí PCR byl průkaz *C. difficile* GDH a toxinů A/B zcela negativní (obr. 2). Domníváme se, že u těchto vzorků byla detekce GDH pod diagnostickým limitem metody nebo se jednalo o záchyt DNA toxigenního *C. difficile* přítomné ve sporách.

Současná pozitivita *C. difficile* GDH a toxinů A/B byla detekována pouze u 29/65 (44,6 %) testů, avšak u 10 z těchto vzorků byla zjištěna přítomnost další možné příčiny infekčního průjmu (obr. 2). Pouze 19 vzorků bylo pozitivní na *C. difficile* GDH a toxiny A/B bez jiné positivity v PCR panelu gastrointestinálních patogenů, podporujících tak diagnózu CDI, pokud příznaky u pacienta stále přetrvávají.

Obtížně diagnosticky interpretovatelnou skupinou jsou pacienti s pozitivním průkazem *C. difficile* GDH, ale negativním nálezem pro toxiny A/B, u nichž PCR indikuje, že se může jednat o kmen s potenciálem produkovat toxiny (přítomnost genu pro tvorbu toxinu). U 14 z těchto pacientů byla nalezena jiná infekční příčina průjmu (obr. 2) a bez multiplexového PCR by tyto pacienti mohli být nesprávně diagnostikováni jako případy CDI. Právě používání PCR v diagnostice CDI může být důvodem vysoké incidence těchto onemocnění u americké pediatrické populace^(16,17) v porovnání s Evropou, kde jsou více podporované imunoenzymatické testy.⁽¹¹⁾ U zbylých 16 pacientů, kde byla zjištěna přítomnost toxigenního *C. difficile* bez přítomnosti toxinů A/B, je nutná pečlivá klinická rozvaha, zda není průjem způsoben jinou

neinfekční příčinou nebo zda se nejedná o možnou falešnou negativitu imunoenzymatického testu pro detekci toxinů.⁽¹¹⁾ Také je nutné vyhodnotit další laboratorní parametry a vývoj klinických příznaků.

LÉČBA

U dětí s laboratorně potvrzenou nezávažnou CDI může k vymizení průjmu stačit ukončení podávání antibiotik, která vyvolala střevní dysmikrobii, a vhodná rehydratace.⁽²⁴⁾ Pokud děti nereagují, doporučuje se zahájit specifickou anti-CDI antibiotickou léčbu. Kromě údajů o klinické účinnosti by lék volby měl být v souladu s pravidly antimikrobiálního stewardshipu s důrazem na rychlou obnovu střevní mikroflóry, aby se minimalizovalo riziko recurence onemocnění.⁽²⁵⁾

Ačkoliv je metronidazol doporučeným lékem volby pro léčbu CDI u dětí,⁽¹⁴⁾ randomizovaná klinická data u pediatrické populace chybí. U dospělých je použití metronidazolu pro léčbu CDI doporučeno pouze v případě nedostupnosti fidaxomicinu nebo vankomycinu,^(14,22) a to na základě dvou randomizovaných studií, ve kterých byla prokázána inferiorita metronidazolu v porovnání s vankomycinem.⁽²⁶⁾ Metronidazol také dosahuje velmi nízké koncentrace ve stolici a většina je ho absorbována do krve.⁽²⁵⁾

Fidaxomicin a vankomycin dosahují vysokých koncentrací ve stolici a k systémovému vstřebávání při orálním podání téměř nedochází.⁽²⁵⁾ Účinnost použití fidaxomicinu v porovnání s vankomycinem u pediatrické populace s CDI byla testována v randomizované studii SUNSHINE.⁽²⁷⁾ V této studii bylo 142 pacientů ve věku < 18 let léčeno po dobu 10 dní fidaxomicinem (n = 98) nebo vankomycinem (n = 44). Ačkoliv klinické odpovědi 2 dny po ukončení léčby se významně nelišily u pacientů léčených fidaxomicinem a vankomycinem (77,6 % oproti 70,5 %, s upraveným rozdílem léčby 7,5 %; 95 % interval spolehlivosti (CI) 7,4–23,9 %), klinická odpověď bez recurence CDI do 30 dnů byla významně vyšší u pacientů léčených fidaxomicinem (68,4 % oproti 50,0 %; upravený rozdíl v léčbě, 18,8 %; 95 % CI 1,5–35,3 %).⁽²⁷⁾ Vzhledem k tomu, že v klinických studiích byl fidaxomicin vystaven pouze jeden dětský pacient mladší 6 měsíců,^(27,28) FDA neschvaluje použití fidaxomicinu u dětí mladších 6 měsíců a EMA doporučuje léčit pacienty v této věkové skupině s opatrností.^(29,30) Doporučená dávka u dětských pacientů je 200 mg (jedna tableta) podávaná perorálně dvakrát denně (jednou za 12 hodin) po dobu 10 dnů.^(29,30) Nižší procento rekurentních infekcí u skupiny dětí léčených fidaxomicinem můžeme odůvodnit selektivním působením fidaxomicinu na klostridia, a tím jeho minimální zásah do složení střevní mikrobioty v porovnání s vankomycinem, který díky vysoké koncentraci ve stolici působí kromě grampozitivní flóry i na gramnegativní anaeroby.⁽²⁵⁾

Klinická data porovnávající zároveň metronidazol, vankomycin a nově schválený fidaxomicin u dětí a dospělých nejsou dostupná.

V případě recurence CDI by stejně jako u první ataky CDI měl být kladen důraz na laboratorní diagnostiku k vyloučení přítomnosti koinfekcí. U potvrzené infekce by měla být

lčba upravena z léku (léků) nebo lékového režimu použití k léčbě v předchozí epizodě (epizodách).⁽¹⁵⁾ U mnohočetné rekurentní CDI by měla být zvážena transplantace fekální mikrobioty (FMT) po standardní léčbě poslední epizody CDI.^(14,31) Nedávná rozsáhlá americká multicentrická retrospektivní studie zahrnující 335 pacientů ve věku 11 měsíců až 23 let, kteří podstoupili FMT a byli sledováni po dobu

2 měsíců nebo déle, ukázala, že 271 pacientů (81%) bylo bez rekurence CDI po jednorázové FMT a 86,6% po první nebo opakované FMT.⁽³²⁾

V porovnání s dospělými hospitalizovanými pacienty jsou dostupná klinická data u dětí limitovaná a je zapotřebí dalších prospektivních studií pro stanovení prevalence CDI a účinnosti léčebných režimů u této populace. |

LITERATURA

1. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, et al. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* 2016; 40: 95–9.
2. Oren A, Rupnik M. *Clostridium difficile* and *Clostridioides difficile*: two validly published and correct names. *Anaerobe* 2018; 52: 125–126.
3. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA. *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol* 2014; 22(7): 406–16.
4. Chilton CH, Pickering DS, Freeman J. Microbiologic factors affecting *Clostridium difficile* recurrence. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(5): 476–82.
5. Miranda-Katz M, Parmar D, Dang R, et al. Epidemiology and risk factors for community associated *Clostridioides difficile* in children. *J Pediatr* 2020; 221: 99–106.
6. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012; 148(6): 1258–70.
7. Dominguez SR, Dolan SA, West K, et al. High colonization rate and prolonged shedding of *Clostridium difficile* in pediatric oncology patients. *Clin Infect Dis* 2014; 59(3): 401–3.
8. Barbar R, Hayden R, Sun Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of *Clostridioides difficile* infections in hospitalized and outpatient pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40(7): 655–62.
9. Breuer C, Döring S, Rohde H, et al. *Clostridium difficile* infection after pediatric solid organ transplantation: a practical single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(7): 1269–75.
10. Mayer EF, Maron G, Dallas RH, et al. A multicenter study to define the epidemiology and outcomes of *Clostridioides difficile* infection in pediatric hematopoietic cell and solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2020; 20(8): 2133–42.
11. Crobach MJ, Planché T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 Suppl 4: S63–81.
12. de Graaf H, Pai S, Burns DA, et al. Co-infection as a confounder for the role of *Clostridium difficile* infection in children with diarrhoea: a summary of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(7): 1281–7.
13. Schutze GE, Willoughby RE; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics* 2013; 131(1): 196–200.
14. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66(7): 987–94.
15. Krutova M, de Meij T, Fitzpatrick F, et al. How to: *Clostridioides difficile* infection in children. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(8): 1085–1090.
16. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, et al. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2013; 56(10): 1401–6.
17. Wendt JM, Cohen JA, Mu Y, et al. *Clostridium difficile* infection among children across diverse US geographic locations. *Pediatrics* 2014; 133(4): 651–8.
18. Davies KA, Ashwin H, Longshaw CM, et al. Diversity of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in Europe: results from the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID), 2012 and 2013. *Euro Surveill* 2016; 21(29).
19. Krutova M, Capek V, Nycova E, et al. The association of a reduced susceptibility to moxifloxacin in causative *Clostridium (Clostridioides) difficile* strain with the clinical outcome of patients. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9(1): 98.
20. van Dorp SM, Smajlović E, Knetsch CW, et al. Clinical and microbiological characteristics of *Clostridium difficile* infection among hospitalized children in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2017; 64(2): 192–8.
21. Stoesser N, Eyre DW, Quan TP, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants in Oxfordshire, UK: Risk factors for colonization and carriage, and genetic overlap with regional *C. difficile* infection strains. *PLoS One* 2017; 12(8): e0182307.
22. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(Suppl 2): S1–S21.
23. Briksí A, Hubáček P, Šumová J, et al. Porovnání tradiční a komerční molekulárně-biologické detekce gastrointestinálních patogenů firmy AusDiagnostics ve FN Motol. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2019; 25(4): 132–139.
24. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59(1): 132–52.
25. Krutova M, Wilcox M, Kuijper JE. *Clostridioides difficile* infection: are the three currently used antibiotic treatment options equal from pharmacological and microbiological points of view? *Int J Infect Dis* 2022; S1201-9712(22)00512-4.
26. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014. 59(3): 345–54.
27. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C, et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). *Clin Infect Dis* 2020; 71(10): 2581–8.
28. O'Gorman MA, Michaels MG, Kaplan SL, et al. Safety and pharmacokinetic study of fidaxomicin in children with *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a phase 2a multicenter clinical trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7(3): 210–8.
29. European Medicines Agency, Dificlr European public assessment report, last update (04/06/2021). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dificlr-epar-product-information_en.pdf
30. US Food and Drug Administration (FDA), DIFICID® (fidaxomicin), 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/2131381-bl.pdf
31. Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection and other conditions in children: a joint position paper from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68(1): 130–43.
32. Nicholson MR, Mitchell PD, Alexander E, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(3): 612–19.e1.

PŮVODNÍ PRÁCE

Liečba spánkových porúch dýchania neinvazívnym pozitívnym pretlakom (NIV) – naše skúsenosti

Treatment of sleep disordered breathing with non-invasive positive pressure ventilation (NIV) – our experience

Dominika Šutvajová, Matúš Igaz, Júlia Kvaššayová, Lukáš Remeň, Michaela Babničová, Pavol Dvoran

Klinika detí a dorastu,
Jesseniova lekárska fakulta
v Martine, Univerzita
Komenského v Bratislave

SÚHRN

Šutvajová D, Igaz M, Kvaššayová J, Remeň L, Babničová M, Dvoran P. Liečba spánkových porúch dýchania neinvazívnym pozitívnym pretlakom (NIV) – naše skúsenosti

Úvod: Medzi najčastejšie sa vyskytujúcu skupinu ochorení spánku a bdenia v detskej populácii patria spánkové poruchy dýchania. Obštrukčné spánkové apnoe (OSA) v detskej populácii možno považovať za pomerne časté ochorenie so závažnými klinickými dôsledkami. Jednou z možností liečby závažných spánkových porúch dýchania je liečba pomocou neinvazívneho pozitívneho pretlaku (NIV) v dýchacích cestách.

Cieľ práce: Cieľom práce je zhodnotiť efektívnosť NIV u detí so spánkovými poruchami dýchania na Slovensku.

Materiál a metodika: Práca bola realizovaná v Detskom spánkovom laboratóriu Kliniky detí a dorastu JLF UK a UNM. U pacientov bol realizovaný skrining porúch dýchania v spánku, následne pacienti absolvovali diagnostickú celonočnú PSG s prietokovou kapnografiou, na základe ktorej im bol stanovený stupeň a typ spánkovej poruchy dýchania. Po absolvovaní diagnostickej celonočnej PSG bola u pacientov začatá titrácia na NIV liečbu. Pacienti na liečbe NIV po titracii boli ďalej sledovaní a pravidelne kontrolovaní špecializovaným lekárom v spánkovom laboratóriu.

Výsledky: V Detskom spánkovom laboratóriu Kliniky detí a dorastu JLF UK a UNM sme od roku 2016 do roku 2020 indikovali 17 detských pacientov so závažnými poruchami dýchania na NIV. Na režim CPAP bolo nastavených 9 (52,94 %) pacientov, na BiPAP 8 (47,06 %) pacientov. Najpočetnejšiu skupinu pacientov nastavených na NIV liečbu predstavovali obežní pacienti (12–70,59 %). U obežných pacientov sme po titracii na NIV prístroj zaznamenali signifikantné zlepšenie respiračných PSG parametrov.

Záver: Problematika sekundárnych následkov syndrómu obštrukčného spánkového apnoe u detí aj dospelých je vysoko aktuálna otázka v kontexte manažmentu tohto ochorenia. Správna diagnostika a liečba spánkových porúch dýchania u detí je veľmi dôležitá pre zvýšenie kvality života týchto detí. Liečba NIV je jednou z možností liečby OSA s preukázateľne dobrým efektom.

Kľúčové slová: spánkové poruchy dýchania, obštrukčné spánkové apnoe, dieťa, neinvazívna ventilácia, CPAP, BiPAP, obezita

SUMMARY

Šutvajová D, Igaz M, Kvaššayová J, Remeň L, Babničová M, Dvoran P. Treatment of sleep disordered breathing with non-invasive positive pressure ventilation (NIV) – our experience

Introduction: The most common group of sleep disorders in the pediatric population is sleep disordered breathing. Obstructive sleep apnea (OSA) in the pediatric population can be considered a relatively common disease with serious clinical consequences. One of the treatment options for severe sleep disordered breathing is treatment with non-invasive positive airway pressure (NIV).

Objective: The aim of this work is to evaluate the effectiveness of NIV in children with sleep disordered breathing in Slovakia.

Methodology: The study was realised in the children's sleep laboratory at the Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM. Patients were screened for sleep disordered breathing, then patients underwent diagnostic all-night PSG with flow capnography based on which they determined the degree and type of sleep disordered breathing. After undergoing diagnostic overnight PSG, patients were initiated for NIV treatment. Patients on NIV treatment after titration were further regularly monitored by a specialist physician in the sleep laboratory.

Results: From 2016 to 2020, we indicated 17 pediatric patients with severe respiratory disorders at the NIV in the KDaD UNM children's sleep laboratory. 9 (52.94%) patients were set to CPAP mode and 8 (47.06%) patients to

BiPAP mode. The most numerous group of patients set for NIV treatment were obese patients (12–70.59%). In obese patients, after titration on a NIV device, we observed a significant improvement in respiratory PSG parameters.

Conclusion: The issue of secondary consequences of obstructive sleep apnea syndrome in children and adults is a highly topical issue in the context of the management of this disease. Proper diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing in children is very important for improving the quality of life of these children. NIV treatment is one of the treatment options for OSA with a demonstrably good effect.

Key words: sleep disordered breathing, obstructive sleep apnoe, child, non-invasive ventilation, CPAP, BiPAP, obesity

Korešpondenčná adresa:

MUDr. Matúš Igaz, PhD.
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM
matusko.igaz@gmail.com

ÚVOD

Poruchy spánku a bdenia sa vyskytujú u 30–40 % detí. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce skupiny ochorení v detskej populácii patria spánkové poruchy dýchania. V poslednom desaťročí možno obštrukčné spánkové apnoe (OSA) v detskej populácii považovať za pomerne časté ochorenie so závažnými klinickými dôsledkami. Charakterizujeme ho opakovanými epizódami prolongovanej parciálnej (obštrukčné hypopnoe) a/alebo intermitentne kompletnej (obštrukčné apnoe) obštrukcie horných dýchacích ciest (Apnoe/hypopnoe index – AHI > 1/hod.), ktorá vedie k narušeniu normálnej ventilácie počas spánku, kontinuity spánku, k zmenám dýchacích plynov (hypoxia, hyperkapnia) a k typickým príznakom počas dňa a noci.^(1,2) Ako ľahkú formu OSA definujeme, ak je AHI 1–5/hod., stredne ťažkú formu ak AHI je ≥ 5 až 10/hod. a ťažkú formu ak AHI je > 10/hod.⁽³⁾ U detských pacientov s OSA pracujeme s tromi základnými fenotypmi, ktoré predstavujú najčastejšie rizikové skupiny detí. Rozoznávame skupinu s klasickým fenotypom, kde dominuje hlavne adenotonzilárna hypertrofia, a deti s dospeláckym fenotypom, kde dominuje obezita, pričom táto skupina detí sa vzhľadom na zvyšujúci výskyt obezity v pediatrickej populácii neustále rozrastá. Tretiu skupinu tvoria deti s vrodenými kraniofaciálnymi abnormalitami a s genetickými syndrómami. Jednotlivé fenotypy sa môžu navzájom prekrývať.⁽⁴⁾

Štandardné celonočné polysomnografické (PSG) vyšetrenie v spánkovom laboratóriu sa v súčasnosti považuje za zlatý štandard v diagnostike porúch spánku a bdenia u detských pacientov, pretože zatiaľ ako jediné objektívne vyšetrenie dokáže potvrdiť, alebo vylúčiť prítomnosť závažnej spánkovej poruchy dýchania a zároveň určiť stupeň závažnosti.⁽⁵⁾

Terapiu prvej voľby a zatiaľ najviac efektívnu metódu liečby OSA u nekomplikovaných detských pacientov s adenotonzilárnou hypertrofiou vo väčšine prípadov predstavuje adenotonzilektómia (AT).⁽⁶⁾ Ostatné liečebné modalities uvádza tabuľka 1. Jednou z možností liečby závažných spánkových porúch dýchania je aj liečba pomocou neinvazívneho pozitívneho pretlaku (NIV) v dýchacích cestách. Liečba pomocou trvalého pretlaku v dýchacích cestách (CPAP/BiPAP) sa indikuje u pacientov s ťažkou formou OSA, ak je AT ako

primárna liečba kontraindikovaná, pri pretrvávajúcom závažných príznakoch po chirurgickej intervencii či pri inom základnom ochorení.

Princíp účinku trvalého pretlaku v dýchacích cestách spočíva v eliminácii základného patofyziologického mechanizmu vzniku apnoickej udalosti a obštrukcie HDC zvýšením intraluminálneho tlaku. Reflexne pôsobí na respiračné centrum ovplyvnením generátora dychového vzoru (HDC obsahujú množstvo senzorických nervových zakončení), zvýšený prietok vzduchu nosom počas NIV stimuluje dýchanie, reflexne mení zdroj aktivácie respiračných svalov

Tab. 1: **Terapeutické postupy u detí so spánkovými poruchami dýchania, upravené podľa⁽⁴⁾**

Fenotyp SDB	Primárne chrápanie a ľahká forma OSA (AHI ≤ 5/hod.)	Stredná a ťažká forma OSA (AHI > 5/hod.)
Fenotyp bez obezity (klasický / s vrodenými kraniofaciálnymi abnormalitami / s genetickými syndrómami)	1. Medikamentózna terapia	1. Adenotonzilektómia
	2. Ortodontická terapia	2. Ortodontická terapia
	3. Orofaryngeálne cvičenia	3. Ak je prítomné reziduálne OSA: • CPAP (ak AHI > 5) • Medikamentózna terapia • Orofaryngeálne cvičenia
Fenotyp s obezitou (dospelácky)	1. Hypokalorická diéta	1. CPAP / Adenotonzilektómia
	2. Medikamentózna terapia	2. Hypokalorická diéta
	3. CPAP	3. Ortodontická terapia
	4. Ortodontická terapia	4. Medikamentózna terapia

AHI – apnoicko/hypopnoický index, CPAP – kontinuálny pozitívny pretlak v dýchacích cestách, OSA – obštrukčné spánkové apnoe, SDB – spánkové poruchy dýchania

a ovplyvňuje priechodnosť nosa reguláciou nazálnej vaskulatury. NIV pôsobí ako pneumatická dlaň. Cez masku, ktorá je pripojená na nos, sa do dýchacích ciest vŕha vzduch z kompresora, ktorý generuje pozitívny tlak. Tento je inhalovaný a zabezpečuje zvýšenie intraluminálneho tlaku v HDC (pretlak) nad úroveň kritického zatváracieho tlaku, čím sa zabezpečí priechodnosť DC v priebehu celého inspiračno-expiračného cyklu. Pri správnej aplikácii NIV miznú respiračné udalosti počas spánku, dýchacie zvuky, chrápanie a prebúdajúce reakcie. Obnovuje sa normálna štruktúra a architektúra spánku, zvyšuje sa množstvo kyslíka v krvi, upravuje sa kognitívny deficit, neprospievanie, denná ospalosť, únava, normalizujú sa kardiovaskulárne parametre a riziká, zlepšuje sa kvalita života dieťaťa a celej rodiny.^(7,8)

Cieľom práce je zhodnotiť efektivitu NIV u detí so spánkovými poruchami dýchania na Slovensku.

MATERIÁL A METODIKA

V Detskom spánkovom laboratóriu Kliniky detí a dorastu JLF UK a UNM v Martine sme od roku 2016 do roku 2020 indikovali 17 detských pacientov so závažnými poruchami dýchania na NIV. Detskí pacienti indikovaní na NIV absolvovali pred začatím liečby vyšetrenie v Detskom spánkovom laboratóriu Kliniky detí a dorastu JLF UK a UNM v Martine, kde bol realizovaný skrining porúch dýchania v spánku (anamnéza, dotazníky, Epworthská škála spavosti). Následne absolvovali diagnostickú celonočnú PSG, na základe ktorej im bol stanovený stupeň a typ spánkovej poruchy dýchania. V našej práci sme vyšetrenie realizovali na polysomnografickom prístroji Alice 6 (Philips Respironics, USA), za štandardných podmienok (zabezpečené odporúčané priestorové vybavenie vo forme samostatnej miestnosti pre vyšetřovaného pacienta a ďalšej miestnosti pre technického pracovníka, zvukovo a svetelne izolovaná miestnosť, v spánkovom laboratóriu teplota v rozmedzí 18–22°C, vyšetřovacie lôžko spĺňajúce požiadavky a kritériá pre zdravý spánok) v trvaní najmenej 6 hodín kontinuálneho videomonitoringu pri infračervenom svetle. Zapojenie elektród bolo štandardné, bol meraný elektroencefalogram (6 základných zvodov – F_3M_2 , F_4M_1 , C_3M_2 , C_4M_1 , O_1M_2 , O_2M_1 , podľa medzinárodného systému 10–20), ľavý a pravý elektrookulogram, bradový elektromyogram, jednozvodová elektrokardiografia, prietok vzduchu dýchacími cestami, dýchacie úsilie na bruchu a hrudníku, dýchacie zvuky, saturácia hemoglobínu v krvi, poloha tela, elektromyogram mm. tibiales anteriores. K štandardnému zapojeniu bol pridaný senzor prietokovej kapnografie, ktorý zaznamenával vydychované $EtCO_2$. Nameraný PSG záznam sme analyzovali a hodnotili pomocou softvéru Sleepware G3 (Philips Respironics, USA). Záznam bol vizuálne skórovaný podľa odporúčaní AASM⁽⁹⁾ špecializovaným somnológom.

Po absolvovaní diagnostickej celonočnej PSG sme u pacientov začali titráciu na NIV liečbu. Titráciu sme realizovali na ventilačnom prístroji OmniLab Advanced+ (Philips Respironics, USA). Prvá titračná noc prebiehala manuálnou titráciou na režim ventilácie kontinuálneho pozitívneho tlaku

(CPAP – continuous positive airway pressure). V režime CPAP ventilátor vŕha vzduch do dýchacích ciest pod konštantným tlakom počas inspiria aj expiria, je úplne zachované spontánne dýchanie pacienta a ventilátor vŕha vzduch bez ohľadu na jeho dychový cyklus.⁽¹⁰⁾ Ak pacient zvolený režim toleroval, došlo k poklesu indexu respiračných zmien AHI pod 10 udalostí za hodinu spánku, vymizli nočné desaturácie pod 90 %, došlo k subjektívnemu zlepšeniu kvality spánku a k zníženiu prípadne až k eliminácii dennej spavosti,⁽¹¹⁾ tak druhú titračnú noc pokračoval na zvolenom CPAP režime bez zmeny nastavení. Ak počas prvej titračnej noci pacient režim CPAP netoleroval, CPAP nemal dostatočný efekt (nebola dosiahnutá redukcia AHI < 10/hod. pri adekvátnych únikoch masky), nebol dosiahnutý dostatočný nárast saturácie, pacient nie je schopný sa adaptovať na CPAP alebo je liečba CPAP pre pacienta nevhodná, prípadne sa začali objavovať centrálné apnoické pauzy alebo periodické dýchanie,⁽¹²⁾ ďalšiu noc sme začali manuálnu titráciu na ventilátor v režime pozitívneho tlaku o dvoch úrovniach (BiPAP – bi-level positive airway pressure). V režime BiPAP ventilátor vŕha vzduch do dýchacích ciest tlakom o dvoch rôznych úrovniach. Vyšším tlakom počas inspiria (IPAP) a nižším tlakom počas expiria (EPAP). Využíva sa vtedy, keď nie je úplne zachované spontánne dýchanie pacienta a ventilátor rešpektuje dychový cyklus pacienta. V móde S (spontaneous) ventilátor podporuje spontánne inspiračné úsilie pacienta vzostupom inspiračného tlaku a pri jeho spontánnom výdychu ventilátor zníži tlak na expiračnú úroveň, čo mu umožní vydychnúť. V móde T (timed) ventilátor strieda vyšší inspiračný a nižší expiračný tlak vopred nastavenou konštantnou frekvenciou, pričom zachováva pomer dĺžky medzi nádychom a výdychom. Mód S/T (spontaneous/timed) je kombináciou uvedených módov. Pokiaľ pacient dýcha spontánne, pracuje ventilátor v móde S, ak sa vo vopred nastavenom čase nedostaví očakávaný spontánny nádych, prepne sa ventilátor do módu T.⁽¹³⁾ Keď pacient zvolený BiPAP režim a mód toleroval, absolvoval ešte ďalšiu noc na zvolenom režime pre overenie efektívnosti liečby.

Počas titračných nocí sme sledovali aj toleranciu pacienta na zvolenú masku. U každého pacienta sme skúšali najzákladnejšiu aj oronazálnu masku. Sledovali sme správnu tesnosť a prilnavosť masky, úniky vzduchu, či pacienta zvolená maska netlačí a neodiera.

Pacienti na liečbe NIV po titrácii boli ďalej sledovaní a pravidelne kontrolovaní špecializovaným lekárom v spánkovom laboratóriu.^(14,15) Pri pravidelných kontrolách sme sledovali efektivitu liečby, compliance (každonočnú využiteľnosť prístroja nad 4 hod.), toleranciu prístroja, toleranciu masky, úniky vzduchu, parametre krvných plynov a hmotnosť pacienta. Prvá kontrola bola realizovaná po 1 mesiaci NIV liečby, druhá po 3 mesiacoch a tretia po 6 mesiacoch. Ďalšie kontroly boli realizované raz ročne alebo podľa potreby.

Výsledky našej práce boli štatisticky spracované pomocou programu Microsoft Office Excel 365. Kvantitatívne hodnoty sú prezentované ako priemer a smerodajná odchýlka. Na porovnanie štatistickej významnosti kvantitatívnych

znakov sme použili Studentov t-test. Hodnoty $p < 0,05$ ukazujú štatisticky významný rozdiel medzi porovnávanými znakmi.

VÝSLEDKY

V Detskom spánkovom laboratóriu Kliniky detí a dorastu JLF UK a UNM v Martine sme od roku 2016 do roku 2020 indikovali 17 detských pacientov so závažnými poruchami dýchania na NIV. Realizovali sme 23 titrácií na NIV, z toho 5 (21,74 %) retitrácií a jedna titrácia (4,35 %) bola ukončená predbežne ako neúspešná (obr. 1).

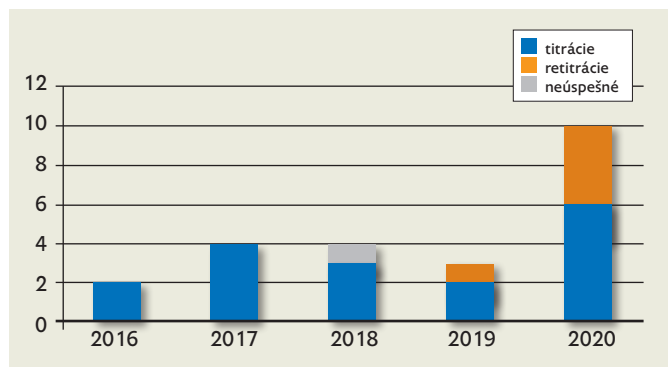
Zo 17 indikovaných pacientov na NIV liečbu je 5 (29,41 %) dievčat a 12 (70,59 %) chlapcov, ktorí mali v čase nastavenia na liečbu v priemere $10,89 \pm 4,32$ rokov.

Základná diagnóza, ktorá viedla k nastaveniu na NIV liečbu, bola u 8 (47,06 %) pacientov exogénna obezita, u 4 (23,53 %) geneticky podmienená obezita (Praderov–Williho syndróm), 2 (11,76 %) pacienti trpeli neuromuskulárnym ochorením (Duchennova svalová dystrofia, spinálna svalová atrofia I.), iným genetickým ochorením trpeli 2 (11,76 %) pacienti (kongenitálnocentrálny hypoventilačný syndróm, leukodystrofia) alebo sa jednalo o iné ochorenie – 1 (5,88 %) pacient po resekcii tumoru mozog (obr. 2).

Antropometrické a demografické parametre jednotlivých pacientov spolu s uvedením základného ochorenia, ktoré viedlo k rozvoju poruchy dýchania v spánku sú uvedené v tabuľke 2. Uvedené antropometrické parametre sú pred začatím liečby NIV.

Na režim CPAP bolo nastavených 9 (52,94 %) pacientov, na BiPAP 8 (47,06 %) pacientov. Na BiPAP v móde S bol nastavený 1 (5,88 %) pacient a 7 (41,18 %) pacientov bolo nastavených na BiPAP v móde S/T (obr. 3).

V našom súbore pacientov nastavených na NIV liečbu predstavovali najpočetnejšiu skupinu obézni pacienti (12–70,59 %). Sú to deti, ktoré trpia obezitou exogénnou alebo

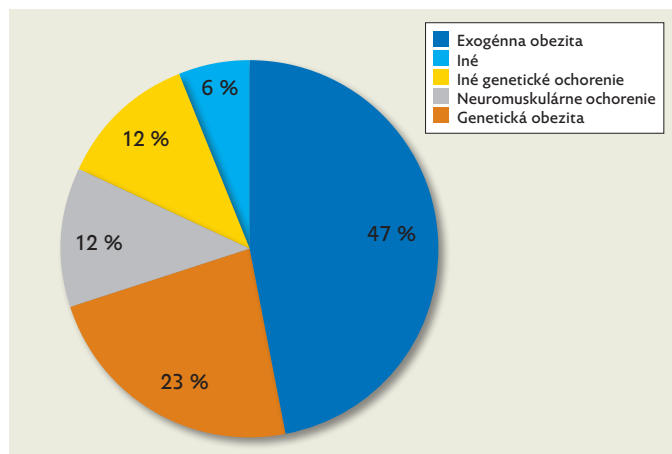


Obr. 1: Počet ročných titrácií vykonaných v Detskom spánkovom laboratóriu Kliniky detí a dorastu JLF UK a UNM v Martine

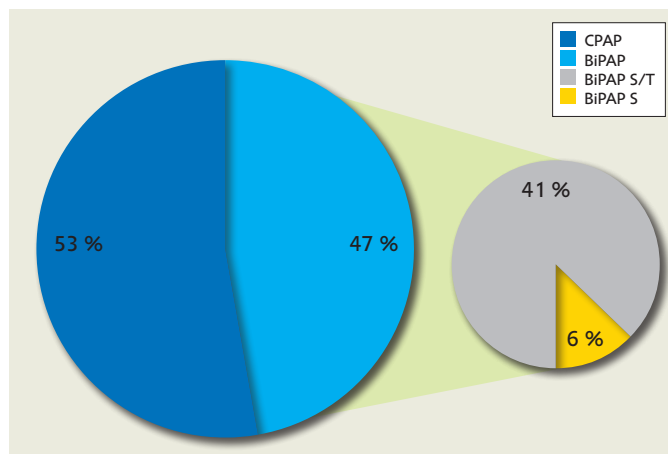
geneticky podmienenou, a každé z nich malo v čase titrácie BMI nad 99. percentil pre daný vek a pohlavie.

Počas PSG vyšetrenia bolo zaznamenané zvýšené trvanie bdelosti v priebehu spánku ($10,15 \pm 5,32$ % SPT), zvýšená latencia REM spánku ($164,15 \pm 92,92$ min.), znížená spánková efektivita ($88,07 \pm 5,97$ TST / TIB %), znížená spánková efektivita hlbokého spánku ($32,61 \pm 16,85$ % TST), zvýšený podiel NREM1 spánkového štádia ($20,65 \pm 14,03$ % TST) a znížený podiel REM spánkového štádia ($13,85 \pm 7,40$ % TST). Tiež bol zachytený zvýšený počet prebúdzacích reakcií (Arousal index $52,82 \pm 58,75$ % TST) viazaných prevažne na respiračné udalosti počas spánku. Rovnako bol zachytený zvýšený počet respiračných udalostí počas spánku (AHI $66,58 \pm 58,33$ TST/h), z toho prevažne bolo hypopnoických udalostí ($35,24 \pm 30,55$ TST/h) a obštrukčno apnoických udalostí ($25,85 \pm 41,09$ TST/h). Bola zachytená znížená priemerná saturácia kyslíka v krvi ($85,67 \pm 9,43$ %) a zvýšená hodnota vydychovaného oxidu uhličitého ($\text{EtCO}_2 > 50$ mmHg $27,66 \pm 31,24$ % TST).

U 9 obéznych pacientov bol indikovaný režim CPAP v rozmedzí tlakov 6–10,5 cmH₂O (priemerne $8,83 \pm 1,69$ cmH₂O).



Obr. 2: Podiel základných diagnóz pacientov v Detskom spánkovom laboratóriu Kliniky detí a dorastu JLF UK a UNM v Martine na NIV liečbe



Obr. 3: Pomer nastavených NIV režimov v Detskom spánkovom laboratóriu Kliniky detí a dorastu JLF UK a UNM v Martine

Tab. 2: Antropometrické a demografické parametre pacientov pred začatím NIV liečby

Pacient	Pohlavie	Vek (roky)	Výška (cm)	Váha (kg)	BMI (kg/m ²)	BMI (‰)	Základná diagnóza	Diagnóza súvisiaca so spánkom
Pacient 1	žena	17	163	161,3	60,7	nad 99	Praderov–Williho syndróm	Obštrukčné spánkové apnoe ťažkého stupňa
Pacient 2	žena	15	191	181,5	49,8	nad 99	Exogénna obezita	Obštrukčné spánkové apnoe ťažkého stupňa
Pacient 3	muž	16	167	67	24	84	Duchennova svalová dystrofia	Hypoventilačný syndróm
Pacient 4	muž	16	178	198,7	62,7	nad 99	Exogénna obezita	Obštrukčné spánkové apnoe ťažkého stupňa
Pacient 5	muž	9	152	118,5	51,3	nad 99	Exogénna obezita	Hypoventilačný syndróm
Pacient 6	muž	12	163	164	61,7	nad 99	Exogénna obezita	Obštrukčné spánkové apnoe ťažkého stupňa
Pacient 7	muž	1 mesiac	68	4,2	/	/	Kongenitálny centrálny hypoventilačný syndróm	Kongenitálny centrálny hypoventilačný syndróm
Pacient 8	žena	7	135	84,5	46,4	nad 99	Praderov–Williho syndróm	Hypoventilačný syndróm
Pacient 9	muž	12	162	132,8	50,6	nad 99	Exogénna obezita	Hypoventilačný syndróm
Pacient 10	muž	7	118	42	30,2	nad 99	Exogénna obezita	Obštrukčné spánkové apnoe ťažkého stupňa
Pacient 11	muž	12	150	45	20	78	Spinálna svalová atrofia I	Zmiešané spánkové apnoe ťažkého stupňa
Pacient 12	muž	9	139	26,5	13,7	3	Resekcia tumoru mozog	Sekundárne centrálné spánkové apnoe a hypoventilačný syndróm
Pacient 13	muž	15	165	122	44,8	nad 99	Exogénna obezita	Obštrukčné spánkové apnoe ťažkého stupňa
Pacient 14	žena	11	154	43	18,1	60	Leukodystrofia	Obštrukčné spánkové apnoe ťažkého stupňa
Pacient 15	muž	8	146	105	49,3	nad 99	Praderov–Williho syndróm	Hypoventilačný syndróm
Pacient 16	muž	13	175	133,4	43,6	nad 99	Exogénna obezita	Obštrukčné spánkové apnoe ťažkého stupňa
Pacient 17	žena	6	112	32	25,5	nad 99	Praderov–Williho syndróm	Hypoventilačný syndróm

Pri 3 obéznych pacientov bol indikovaný režim BiPAP s IPAP v rozmedzí 10–22 cmH₂O, EPAP v rozmedzí 6–8 cmH₂O. Obézní pacienti nastavení na liečbu v režime BiPAP vyžadovali aj dodatočnú suplementáciu kyslíka (priemerne 0,5–1,5

litra za minútu), ktorý im bol zapojený priamo do okruhu k ventilátoru a obohacoval vdychovanú zmes.

U obéznych pacientov sme po titracii na NIV prístroj zaznamenali signifikantné zlepšenie respiračných PSG parametrov (tab. 3).

Došlo k zvýšeniu priemernej saturácie krvi kyslíkom počas noci (85,67 ± 9,43 vs. 93,58 ± 3,54; p < 0,01), k zníženiu ODI (47,94 ± 38,31 vs. 5,63 ± 3,89; p < 0,01), k zníženiu AHI (66,58 ± 58,33 vs. 2,47 ± 1,55; p < 0,01), signifikantne sa redukoval počet hypopnoických udalostí počas spánku (35,24 ± 30,55 vs. 0,10 ± 0,12; p < 0,01) a počet obštrukčných apnoe udalostí (25,85 ± 41,09 vs. 1,11 ± 1,24; p < 0,01).

V priemere bola využiteľnosť prístroja u našich obéznych pacientov po prvej kontrole 68,6 % z celkového počtu nocí. Z toho efektívnosť použitia prístroja nad 4 hodiny bola priemerne 48,8 %. Priemerný počet apnoicko/hypopnoických udalostí po prvej kontrole sa u našich obéznych pacientov pohyboval AHI 2,29 ± 1,98 (TST/h), po druhej kontrole AHI 3,53 ± 2,46 (TST/h), po tretej AHI 1,77 ± 0,84 (TST/h). V priemere bol nameraný únik vzduchu po prvej kontrole u obéznych pacientov 49,5 ± 17,51 l/min., po druhej kontrole 40,5 ± 20,11 l/min. a po tretej kontrole 21,50 ± 3,50 l/min.

Tab. 3: Počet apnoicko/hypopnoických udalostí za hodinu spánku pred titraciou a po titracii NIV u obéznych pacientov

	Pred titraciou Priemer (± SD)	Po titracii Priemer (± SD)	P
Priemerné SpO ₂	85,67 (± 9,43)	93,58 (± 3,54)	< 0,01
ODI (#/hod)	47,94 (± 38,31)	5,63 (± 3,89)	< 0,01
AHI (TST/h)	66,58 (± 58,33)	2,47 (± 1,55)	< 0,01
Obštrukčné apnoe (TST/h)	25,85 (± 41,09)	1,11 (± 1,24)	< 0,01
Centrálné apnoe (TST/h)	5,10 (± 15,63)	0,55 (± 0,90)	0,34
Zmiešané apnoe (TST/h)	0,43 (± 0,57)	0,62 (± 0,69)	0,46
Hypopnoe (TST/h)	35,24 (± 30,55)	0,10 (± 0,12)	< 0,01

AHI – apnoicko/hypopnoický index, ODI – oxidačno-desaturačný index, SpO₂ – saturácia krvi kyslíkom, TST – celkové trvanie spánku

DISKUSIA

Detskí obézni pacienti patria medzi vysoko rizikovú skupinu pre možný vznik závažných spánkových porúch dýchania. Obezita, ktorej percentuálne zastúpenie celosvetovo, ale aj na Slovensku v detskej populácii neustále narastá, nielen spôsobuje, ale aj prehľbuje spánkové poruchy dýchania. Ich následkom je nekvalitný, prerušovaný spánok, poruchy ventilácie počas spánku, zmeny dýchacích plynov, ktoré následne vedú k poruchám regenerácie buniek, metabolizmu či srdcovo-cievny ochoreniam, a tie opätovne vedú k obezite. V súčasnosti sa obezita aj v detskej populácii považuje za jeden z kauzálnych faktorov vývoja OSA či alveolárnej hypoventilácie v dôsledku ukladania tuku v oblasti horných dýchacích ciest a narušenia ich neuromuskulárnej rovnováhy prostredníctvom efektu adipokínov pri centrálnom type obezity. OSA patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúcu spánkovú poruchu dýchania v detskej populácii s prevalenciou 30–60 % u obéznej skupiny detí, kde sa práve v kombinácii s obezitou považuje za rizikový faktor rozvoja metabolického syndrómu u detí. Vzhľadom k závažnosti prítomných komorbidít u dieťaťa s obezitou ako sú v neposlednom rade aj spánkové poruchy dýchania, by takéto dieťa malo byť komplexne vyšetrené a následne správne manažované v špecializovanom detskom spánkovom laboratóriu. Včasná diagnostika a terapia, kde z pohľadu spánkovej medicíny dominuje redukcia hmotnosti a neinvazívna ventilačná liečba, môžu veľmi významne ovplyvniť kvalitu života nielen dieťaťa, ale aj celej rodiny.^(16–18)

Z viacerých štúdií vyplýva, že neinvazívna ventilačná liečba pri uspokojivom používaní prístroja v trvaní aspoň 4 hod. počas noci významne napomáha detským obéznym pacientom v liečbe OSA.^(19,20) V našej práci sme zaznamenali signifikantné zlepšenie respiračných parametrov a redukciu príznakov OSA po titracii na NIV, no dlhodobú efektivitu liečby ako uvádzajú ďalšie štúdie ovplyvňuje adherencia k liečbe.⁽²¹⁾

V našej práci sme zistili, že adherenciu k liečbe ovplyvňuje niekoľko faktorov, vrátane veku, pohlavia, etnickej príslušnosti, sociálno-ekonomický status, závažnosť poruchy dýchania, mentálna vyspelosť a rodinné zázemie. Každý z našich pacientov potreboval iný čas na to, aby sa s maskou a prístrojom dokázal zžiť. U obéznych pacientov bol značný problém s každodennou využiteľnosťou prístroja. U dvoch (16,67 %) obéznych pacientov došlo kvôli netolerancii až k odovzdaniu prístroja. Jeden z týchto pacientov trpel Praderovým–Williho syndrómom. S týmto syndrómom sú spojené problémy so správaním – výbuchy zlosti,⁽²²⁾ čo bol dôvod, prečo sa jeho rodič rozhodol prístroj vrátiť, aj keď bol poučený o rizikách prerušenia liečby. Ďalší pacient trpel exogénnou obezitou a už od začiatku si neuvedomoval riziká spojené s jeho diagnózou. Viac krát bol vyzvaný na kontrolu efektivity liečby, na ktorú sa nedostavil, až sa nakoniec rozhodol dobrovoľne prístroj odovzdať. U detských pacientov je veľmi významným faktorom pri efektivite liečby pozitívny vplyv rodiča, ktorý dieťa motivuje ku každodennému použitiu prístroja. U jedného z našich obéznych pacientov napomohlo k tolerancii prístroja odborné psychologické vedenie a kúpeľný pobyt. Potvrdila sa nám zhoršená adherencia k liečbe NIV u obéznych pacientov, ktorá bola zaznamenaná aj v ďalších štúdiách.^(23,24) Každého pacienta, ktorého

compliance po prvej kontrole nebola uspokojivá, sme aj s jeho zákonným zástupcom dodatočne edukovali o potrebe každodenného použitia prístroja. Stretli sme sa aj s tým, že po prvej kontrole bola využiteľnosť prístroja uspokojivá, no pri ďalšej kontrole sme zistili, že pacient prístroj nepoužíval. U trištvrtiny našich pacientov sme pozorovali pri ich dlhšom sledovaní stúpavo-klesavý charakter využiteľnosti prístroja. V priemere potrebovali naši pacienti rok a pol pravidelných kontrol a dodatočnej edukácie, aby začali prístroj uspokojivo používať a navykli si naň aj s maskou.

Zaznamenali sme, že pri uspokojivom používaní prístroja každú noc sa výrazne znížil subjektívny pocit únavy pacientov, boli menej spaví, viac sa hrali a začali dosahovať aj lepšie výsledky v škole. Ich školský prospech sa zlepšil, nevyžadovali poobedný spánok, v škole nezaspávali.

V našej práci sme sledovali aj toleranciu pacienta na zvolenú masku. Zahraniční autori pri analýze preferencie nazálnej a oronazálnej masky uvádzajú zistenie, že dospelí pacienti lepšie tolerujú nazálnu masku. U oronazálnej masky deklarujú, že je potrebné zvýšenie optimálneho CPAP tlaku, vyskytuje sa vyššie reziduálne AHI a väčší únik vzduchu.⁽²⁵⁾ Štúdií, ktoré by analyzovali tento zistený poznatok aj na detskom pacientovi, je nedostatok. My sme postrehli u detských pacientov lepšiu efektivitu a toleranciu liečby s oronazálnou maskou. Detskí pacienti dýchali počas noci zväčša ústami, čo by pri nazálnej maske mohlo spôsobovať nežiadúci únik vzduchu. Pri oronazálnej maske síce môže dôjsť k prehltaniu vzduchu, ale menší únik vzduchu je stále väčším benefitom.⁽²⁶⁾ Výber dobre padnúcej masky u obéznych detských pacientov je veľkým problémom v liečbe NIV u detí. Masky by nemala pacienta otláčať, odierať, spôsobovať poškodenia kože na tvári a sčervenanie očí kvôli úniku vzduchu. Masky na NIV liečbu sú vyrábané hlavne pre dospelých pacientov. Málo masiek na trhu je vyrábaných pre detských pacientov, a keď aj áno, sú to najmä nazálne masky. Ako sme uviedli vyššie, naši detskí pacienti preferujú zväčša oronazálne masky. Obézni pacienti majú kvôli zvýšenému podielu telesného tuku značne disproporčné tváre, ktoré sú kvôli tuku širšie, ale ich tváre sú menšie ako tváre dospelých, preto sme sa stretli aj s tým, že masku nebolo možné dostatočne utesniť. Zaznamenali sme tiež, že si masku cez noc pacienti spontánne strhávali a vznikali veľké úniky vzduchu, čo znižovalo efektivitu liečby. V tomto prípade je veľmi dôležité, aby na dieťa počas noci pravidelne dozeral rodič a kontroloval správne nasadenie masky. Číselné hodnoty vyjadrujúce únik vzduchu sú ale relatívne parametre, keďže hranica tolerancie leaku závisí od režimu prístroja, zvoleného tlaku liečby, typu masky a výrobcu masky a prístroja. Preto leak delíme na úmyselný, neúmyselný a totálny. Úmyselný leak sa zvyšuje vyšším tlakom a každý výrobca deklaruje, aký leak je charakteristický pre danú masku. Neúmyselný leak je ten, ktorý vieme ovplyvniť dobrým utesnením masky, a totálny je súčtom týchto dvoch druhov únikov.⁽²⁷⁾ Rozhodujúci parameter preto je, koľko percent z noci strávil pacient vo veľkom leaku (tento parameter si vie zvyčajne vypočítať samotný softvér podľa druhu prístroja a masky), a vie nám naznačiť, či pacient nenechal počas noci ventilovať prístroj naprázdno.

V prípade, že mechanická ventilácia spôsobovala pacientovi vysušanie slizníc, upchanie nosa a zvýšený výtok z nosa,

korigovali sme tento problém zapojením zvlhčovača k ventilačnému prístroju. Novodobé ventilátory vedú vdychovaný vzduch nie len zvlhčovať, ale aj zahrievať, a tým ponúknuť pacientovi zvýšený komfort pri liečbe.⁽²⁸⁾ Otázkou, či zvlhčovanie napomáha k lepšej adherencii liečby, si položili aj zahraniční autori pri analyzovaní štúdií, ktoré sa venovali efektívnosti CPAP liečby u dospelých pacientov,⁽²⁹⁾ no pre nedostatok doposiaľ realizovaných štúdií na detských pacientoch je odpoveď zatiaľ nejasná.

Pri pravidelných kontrolách liečby NIV u našich obéznych pacientov sme sledovali ich váhový úbytok. Každému z obéznych pacientov bola nakázaná hypokalorická diéta. Zistili sme, že pri dodržiavaní liečby a diéty, pacienti chudli. Keď dieťa schudlo, mohli sme pristúpiť k úprave parametrov a znížiť optimálny tlak liečby. Napríklad jeden z našich pacientov, trpiaci exogénnou obezitou s pôvodnou hmotnosťou 132,8 kg pred začatím liečby na NIV, po roku a pol pravidelného užívania CPAP prístroja schudol o 30 kg a preto sme pristúpili k retitrácii. Pôvodne nastavený tlak 8,5 cmH₂O sme znížili na 7,5 cmH₂O, pri ďalšej kontrole si váhový úbytok pacient zachoval.

Veľkým plusom technologického pokroku je rozvoj telemedicíny. Telemedicina sa vie uplatniť aj v spánkovej medicíne. Jednoduchým pridaním bezdrôtového modulu do ventilačného prístroja pacienta, vieme pacienta sledovať na diaľku bez potreby osobnej návštevy spánkového laboratória. Ventilátor vďaka tomuto modulu so zabudovanou GSM SIM kartou každý deň po ukončení terapie odošle dáta priamo na server, kde sa ukladajú v cloude a odkiaľ si ich vie spánkový lekár pozrieť zo svojho počítača s internetom. Softvér vie doktora upozorniť, ktorí pacienti si vyžadujú jeho zvýšenú pozornosť, či už kvôli zvýšenému AHI, zvýšenému leaku alebo zníženej compliance. Tento trend v spánkovej medicíne napreduje a čoraz viac výrobcov začína s distribúciou ventilačných prístrojov už so zabudovaným bezdrôtovým modulom a zameriava sa na bezpečnosť posielaných

a spracovaných dát. Sledovanie detského pacienta pomocou telemedicíny zatiaľ nie je veľmi preferované kvôli jemným osobitostiam, ktorými je detský pacient charakteristický. NIV liečba ale u mnohých detských obéznych pacientov nekončí dovŕšením devätnásteho roku, presúvajú sa do dispenzárov ambulancií pre poruchy spánku dospelých, kde sa z nich stávajú dlhodobo sledovaní pacienti.^(30,31)

ZÁVER

Problematika sekundárnych následkov syndrómu obštrukčného spánkového apnoe u detí aj dospelých je vysoko aktuálna otázka v kontexte manažmentu tohto ochorenia. Detskí pacienti s týmto syndrómom predstavujú rizikóvu skupinu pre možný vznik a následne ďalší rozvoj sekundárnych dôsledkov vyplývajúcich zo základných patofyziologických mechanizmov tohto ochorenia. Obezita predstavuje jeden z hlavných problémov verejného zdravia na celom svete nielen u dospelých, ale aj u detí. Jeho prevencia je jedným z najefektívnejších nástrojov aj v rámci znižovania výskytu závažných spánkových porúch dýchania v pediatrickej populácii. Obézne dieťa trpí mnohými závažnými zdravotnými komplikáciami. Obezita v detstve, ktorá často prechádza aj do dospelosti, je významným predisponujúcim faktorom pre možný rozvoj kardiovaskulárnych, metabolických, psychosociálnych následkov a v neposlednom rade aj závažných spánkových porúch dýchania. Preto každé obézne dieťa s klinickým podozrením na poruchy dýchania v spánku a s prítomnosťou komplikácií a následkov obezity by malo byť vyšetrené v detskom spánkovom laboratóriu za účelom potvrdenia, alebo vylúčenia porúch dýchania a prípadného nastavenia na liečbu. Správny manažment obézneho detského pacienta aj po tejto stránke významne zvyšuje kvalitu života nielen dieťaťa, ale aj celej rodiny a je prevenciou závažných komorbidít a pretrvávania obezity do dospelosti. |

LITERATÚRA

- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 69–94.
- Marcus SL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012; 130(3): 576–584.
- Tauman R, Gozal D. Obstructive sleep apnea syndrome in children. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5(3): 425–440.
- Villa MP, Sujanska A, Vitelli O, et al. Use of the sleep clinical record in the follow-up of children with obstructive sleep apnea (OSA) after treatment. *Sleep Breath* 2016; 20(1): 321–329.
- Suroviaková S, Šujanská A, Durdík P, Bánovčin P. Centrálna spánková apnoe u detí: Central sleep apnea in children. *Lekársky obzor: odborný časopis Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave*. Bratislava: HERBA 2016; 65(11): 433–437.
- Guilleminault C, Huang YS, Glanmann C, et al. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136(2): 169–175.
- Nevšimalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdění. Praha: Galén 2007.
- Sujanska A, Durdík P, Rabasco J, et al. Surgical and non-surgical therapy of obstructive sleep apnea syndrome in children. Hradec Kralove: ActaMedica 2014; 57(4): 135–141.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, et al. AASM scoring manual updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med* 2017; 13(5): 665–666.
- Mehta S, Hill NS. Non-invasive ventilation. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163(2): 540–577.
- Mucska I, Hájková M. Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR pre odbor pneumológia a ftezeológia: indikácie použitia CPAP v dlhodobej domácej liečbe. *Respiro: časopis pre kontinuálne vzdelávanie v pneumológii a ftezeológii*. Bardejov: TB-Tlačiareň Bardejov 2015; 13(1): 41–45.
- Mucska I, et al. Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZSR pre odbor pneumológia a ftezeológia a hlavného odborníka MZSR pre odbor pediatrická pneumológia a ftezeológia. Indikácie neinvazívnej pretlakovej ventilácie – NIPV. 2019.
- Selim B, Ramar K. Sleep-related breathing disorders: When CPAP is not enough. *Neurotherapeutics* 2021; 18: 81–90.
- Marcus SL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012; 130(3): 576–584.
- Andersen IG, Holm JCH, Homoe P. Obstructive sleep apnea in obese children and adolescents, treatment methods and outcome of treatment. A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 87: 190–197.
- Durdík P, Sujanska A, Suroviaková S, et al. Sleep architecture in children with common phenotype of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2018; 14(1): 9–14.

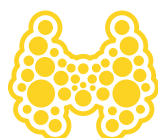
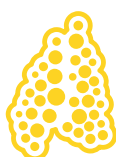
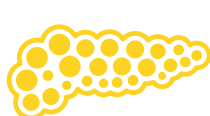
17. **Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS.** Childhood and adolescent obesity: A review. *Front Pediatr* 2021; 8: 581461.
18. **Čiljaková M, Vojtková J, Šujanská A, et al.** Kvalita spánku dětí a adolescentů s diabetes mellitus 1. typu. *Čes-slov Pediat* 2017; 72 (1): 25–32.
19. **Castro-Codesal ML, Dehaan K, Bedi PK, et al.** Long-term benefits in sleep, breathing and growth and changes in adherence and complications in children using non-invasive ventilation. *Canad J Resp Crit Care Sleep Med* 2020; 4(2): 1–9.
20. **Wang JJ, Imamura T, Lee J, et al.** Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea in children. *Can Fam Physician* 2021; 67(1): 21–23.
21. **Amaddeo A, Khirani S, Griffon L, et al.** Non-invasive ventilation and CPAP failure in children and indications for invasive ventilation. *Front Pediatr* 2020; 8: 544921.
22. **Cassidy S, Schwartz S, Miller J, et al.** Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012; 14: 10–26.
23. **O'Donnell AR, Bjorson CL, Bohn SG, et al.** Compliance rates in children using non-invasive continuous positive airway pressure. *Sleep* 2006; 29 (5): 651–658.
24. **Wearn J, Akpa B, Mokhlesi B.** Adherence to positive airway pressure therapy in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep Med Clin* 2021; 16(1): 43–59.

25. **Andrade RGS, Viana FM, Nascimento JA, et al.** Nasal vs oronasal CPAP for OSA treatment. *Chest* 2018; 153(3): 665–674.
26. **Morley SL.** Non-invasive ventilation in paediatric critical care. *Paed Resp Rev* 2016; 20: 24–31.
27. **Chediak AD.** Manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clinics* 2009; 4(3): 443–453.
28. **Pavone M, Verrillo E., Caldarelli V, et al.** Non-invasive positive pressure ventilation in children. *Early Human Development* 2013; 89: 25–31.
29. **Kennedy B, Lasserson TJ, Wozniak DR, Smith I.** Pressure modification or humidification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12(12): CD003531.
30. **Hu Y, Su Y, Hu S, et al.** Effects of telemedicine interventions in improving continuous positive airway pressure adherence in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Breath* 2021; 25 (1): 1–8.
31. **Schutte-Rodin S.** Telehealth, telemedicine, and obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin* 2020; 15(3): 359–375.

23. DNY DĚTSKÉ ENDOKRINOLOGIE

WWW.DNY-DETSKE-ENDOKRINOLOGIE.CZ

Plzeň • 20.–21. ledna 2023
Vienna House Easy Pilsen



SEKRETARIÁT KONFERENCE

AMCA, spol. s r.o., Academic and Medical Conference Agency

Vyšehradská 320/49, 128 00 Praha 2, t: +420 221 979 351, m: +420 731 496 060, e: amca@amca.cz, www.amca.cz



KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Iný pohľad na následky syndrómu CAN

*Different perspective of the consequences of CAN syndrome*Žofia Klimová¹, Zuzana Adamcová Petříková¹, Oliver Petrík¹, Zuzana Havlíčková²

¹II. Klinika pediatrie a anesteziologie a intenzivní medicíny SZU, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Banská Bystrica

²Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Univerzitná nemocnica Martin

SÚHRN

Klimová Ž, Adamcová Petříková Z, Petrík O, Havlíčková Z. Iný pohľad na následky syndrómu CAN

Syndróm týraných, zneužívaných a zanedbávaných detí, známy pod skratkou CAN (child abuse and neglect), patrí k najviac prehliadaným a podceňovaným oblastiam pediatrie. Výskumy posledných rokov pritom ukazujú, že jeho závažnosť spočíva nielen v samotnom násilnom a traumatizujúcom správaní voči dieťaťu, ale aj v devastujúcich následkoch, ktoré takéto konanie zanecháva. Narastanie napätia a agresivity v spoločnosti, ako aj prehlbovanie chudoby a sociálnych rozdielov, predovšetkým v súvislosti s pandemiou a blízko prebiehajúcim vojenským konfliktom, robia problém ešte naliehavším. Aj keď globálne riešenie problému presahuje naše možnosti a kompetencie ako pediatrov a zodpovednosť za prevenciu týchto prípadov leží na pleciach celej spoločnosti, naša úloha je nezapustiteľná. Veríme, že hlbšie pochopenie mechanizmov vedúcich k vzniku dlhodobých následkov, ako aj poukázanie na závažnosť vzniknutých zmien prinesie iný pohľad na problematiku a uľahčí prácu všetkým zainteresovaným.

Kľúčové slová: týranie, zneužívanie, zanedbávanie, syndróm CAN, následky, toxický stres

SUMMARY

Klimová Ž, Adamcová Petříková Z, Petrík O, Havlíčková Z. Different perspective of the consequences of CAN syndrome

Child abuse and neglect syndrome, known by its abbreviation as syndrome CAN, is one of the most overlooked and underestimated areas of pediatrics. Moreover, research in recent years has already showed, that its severity lies not only in the violent and traumatic behavior towards child, but also in the devastating consequences, that such behavior has. The growing tensions and aggression in society, the deepening of poverty and social disparities, especially in the context of the pandemic and the ongoing military conflict, make the problem even more pressing. Although the global solution of the problem goes beyond our possibilities and competencies as paediatricians and the responsibility for its prevention lies with society as a whole, our role is irreplaceable. We believe that deeper understanding of the mechanisms leading to the long-term consequences, as well as pointing out the severity of the resulting changes, will bring a different perspective of the issue and make work easier for all involved.

Key words: abuse, neglect, syndrome CAN, consequences, toxic stress

Korešpondenčná adresa:

MUDr. Žofia Klimová
II. KPAIM SZU Detská fakultná nemocnica s poliklinikou
Nám. L. Svobodu 4
974 09 Banská Bystrica
Slovenská republika
zofia.klimova@dfnbb.sk

ÚVOD

Aj keď od prvých vedeckých prác o nenáhodných poraneniach detí uplynulo už viac ako 150 rokov, v odbornej pediatrie spoločnosti sa stále len málo hovorí o dôsledkoch, ktoré takéto konanie zanecháva. Vystavenie dieťaťa niektorej z foriem týrania, zanedbávania či zneužívania, špecifikovaných aj v 10. revízii Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH-10) kódom T74, však ovplyvňuje nielen bezprostredný stav obete, ale aj

jej ďalší vývoj a prežívanie. Následky môžu vyplývať jednak zo spôsobenej fyzickej traumy (poranenie mozgu, popáleniny, zlomeniny...), vo veľkej miere sa však na ich vzniku podieľa zažitý psychický utrpenie a dlhotrvajúci stres neoddeliteľne spojený so všetkými formami CAN. V súčasnosti je už zrejme, že anamnéza zlého zaobchádzania v detstve je spojená nielen s vyšším výskytom psychických porúch, rizikovým a samovraždovým správaním či zneužívaním psychoaktívnych látok,

ale vo zvýšenej miere sa u postihnutých vyskytujú aj choroby kardiovaskulárneho systému, onkologické, pľúcne a kožné ochorenia či chronické bolestivé syndrómy.^(1,2)

Komplexné vnímanie dieťaťa ako bio-psycho-sociálnej bytosti je základným predpokladom pochopenia jednotlivých mechanizmov podieľajúcich sa na vzniku dlhodobých následkov. Napĺňanie biologických potrieb je totiž nevyhnutnou, ale nie jedinou podmienkou zdravého vývoja.

ŠPECIFIKÁ DETSKÉHO VEKU A TEÓRIA VZŤAHOVEJ VÄZBY

Vývoj mozgu a nervového systému začína v 2. postkonceptuálnom týždni a definitívne končí okolo 20. roku života mladého človeka. Zatiaľ čo prenatálne obdobie charakterizuje multiplifikácia a migrácia nediferencovaných nervových buniek – neuroblastov, postnatálne dochádza k ich postupnej maturácii, diferenciácii, myelinizácii a predovšetkým k intenzívnej tvorbe funkčných nervových prepojení – synáps, ktoré sú pre správne fungovanie CNS kľúčové. Súčasne dochádza k riadenej apoptóze a eliminácii „nepotrebných“ nervových buniek a prepojení. Celý tento proces je plne pod kontrolou genetickej informácie, zároveň je na všetkých úrovniach ovplyvňiteľný mnohými faktormi vnútorného aj vonkajšieho prostredia, ktoré sú, v konečnom dôsledku, zodpovedné za expresiu genotypu a tým za jedinečnosť každého človeka. V prípade synaptogenézy je najdôležitejšia práve samotná skúsenosť dieťaťa a jeho interakcia s okolím. Tento proces vzniku funkčných, ale aj štruktúrnych zmien nervového systému, ako odpovede na prežitú zážitky a formujúce podmienky prostredia, označujeme termínom **neuroplasticita**. Vývoj CNS je pritom hierarchický, vyššie nervové centrá sa vytvárajú v závislosti od tých nižších a jednotlivé časti mozgu majú rozdielne načasovanie svojej vrcholovej „špecializácie“. Z toho vyplýva dôležitosť existencie tzv. kritických vývojových období, kedy je práve nevhodnými podmienkami (nedostatok kyslíka, výživy, pôsobenie toxických látok a pod.), ako aj absenciou potrebných stimulov, možné navodiť nepriaznivé a žiaľ veľakrát nezvratné zmeny.^(3,4)

Proces učenia a vzájomná interakcia sa uplatňujú aj pri vytváraní **vzťahovej väzby** medzi dieťaťom a jeho opatrovníkom (ideálne biologickým rodičom). Dieťa má geneticky zakódovanú schopnosť nadviazať sa na osobu, ktorá sa o neho stará a ktorá naň čo najcitlivejšie reaguje (úsmev, hlas, dotyk...). Pri dobrom kontakte s matkou sa u dieťaťa vo zvýšenej miere vyplavuje oxytocín a endorfíny vyvolávajúce pocit upokojenia a bezpečia. Táto pudová tendencia, uplatňujúca sa predovšetkým v prvých mesiacoch života, má z evolučného hľadiska pre človeka významnú ochrannú funkciu. Je základom jeho budúcej odolnosti (resiliencie) a predpokladom zdravého duševného vývinu. Kvalita a charakter vzťahovej väzby medzi opatrovníkom/rodičom a dieťaťom má priamy vplyv na rozvoj neurobiologických štruktúr zodpovedných za zvládanie stresu, zásadným spôsobom ovplyvňuje kognitívne funkcie a rovnako sa ukazuje, že deti s vytvorenou istou a bezpečnou vzťahovou väzbou majú aj lepšiu schopnosť učiť sa a zapamätáť si. Vytvorená vzťahová väzba následne ovplyvňuje aj vytváranie ďalších vzťahov v živote.⁽⁵⁾

Teóriu vzťahovej väzby ako prvý koncipoval v r. 1958 britský pedopsychiater John Bowlby. Na jeho výsledky neskôr nadviazali Američanky Mary Ainsworthová a Mary Mainová. Tie na základe svojich pozorovaní definovali tzv. typológie vzťahovej väzby. Za najvhodnejšiu je považovaná tzv. bezpečná vzťahová väzba, pretože poskytuje dieťaťu emocionálnu istotu a tým tie najideálnejšie podmienky pre ďalší vývoj. Za neisté typy vzťahových väzieb sú označované tzv. úzkostne-vyhýbavá a úzkostne-ambivalentná väzba. Vznikajú vtedy, keď opatrovník na dieťa nereaguje, reaguje oneskorene alebo nepredvídateľne. Ak sa takéto správanie opakuje, dieťa sa naučí, že nemá zmysel dožadovať sa pozornosti resp. že nikdy nemôže mať istotu, že na svoje potreby dostane odpoveď. Dochádza k porušeniu mechanizmov umožňujúcich vysporiadanie sa so záťažovými situáciami, čím sa znižuje schopnosť dieťaťa adekvátne na ne v budúcnosti reagovať. Za najhorší, patologický typ vzťahovej väzby je považovaný tzv. dezorganizovaný typ. Vzniká vtedy, ak osoba, ktorá má dieťaťu poskytnúť bezpečie a oporu, ho naopak fyzicky alebo psychicky týra, zastrahuje, respektíve vtedy, keď sám opatrovník trpí poruchou, ktorá mu neumožňuje poskytnúť dieťaťu príslušné citové zázemie (napr. nekontrolovateľné výbuchy hnevu).⁽⁶⁾ Podobnú situáciu zažívajú deti, ktoré síce nie sú priamo týrané, ale týraná je napr. matka, ktorá tým pádom pre nich nemôže predstavovať potrebnú oporu. Tento typ väzby pre dieťa nepredstavuje ochranu, ale naopak ohrozenie; dieťa vie, že mu nikto nepomôže a nemôže sa ani na nikoho spoľahnúť.

Neistá vzťahová väzba nie je jedinou a ani bezprostrednou príčinou vzniku psychických porúch. Absencia bezpečnej väzby, ako významného protektívneho faktora, však robí človeka zraniteľnejším a vnímavejším na ostatné traumatizácie, čím sa zásadným spôsobom zvyšuje riziko psychických a psychosomatických ochorení.

HLAVNÉ PATOMECHANIZMY VZNIKU NÁSLEDKOV

Za hlavnú príčinu vzniku následkov traumatizujúcich udalostí z detstva sa považuje prolongovaná vegetatívna, hormonálna a imunitná odpoveď na opakované resp. dlhotrvajúce nepriaznivé okolnosti spôsobujúce tzv. **toxický stres**. Termínom stres pritom označujeme odpoveď organizmu na požiadavky a výzvy každodenného života v tom pozitívnom aj negatívnom zmysle. Každá takáto situácia v tele aktivuje neuroendokrinnú kaskádu s príslušnými fyziologickými zmenami (zvýšenie dychovej a srdcovej frekvencie, krvného tlaku, kyslíkovej spotreby a pod.), ktorých úlohou je čo najlepšie reagovať a adaptovať sa na nové podmienky. Dôležitú úlohu pri zvládaní stresu hrá získaná psychická a fyzická odolnosť, ale aj silná emocionálna podpora okolia. Zatiaľ čo v ideálnom prípade stresová odpoveď odoznie s ustúpením vyvolávajúceho podnetu, v prípade toxického stresu, akým násilie na dieťať v akejkoľvek podobe určite je, pretrvávajúce zmeny sú natoľko intenzívne, že môžu viesť až k orgánovému poškodeniu.⁽⁷⁾

Neustále preťažovanie stresovej osi vedie k jej dysregulácii, k zmenám v hladine kortizolu a ďalších, periférne aj centrálnie pôsobiacich mediátorov a signálnych molekúl.

Pri dlhodobom netolerovateľnej situácii dochádza tiež k nadmernému uvoľňovaniu prozápalovo pôsobiacich cytokínov navodzujúcich perzistentný inflamatórny stav, čo spolu s oxidatívnym stresom predisponuje k poruchám imunitného systému. Všetky tieto faktory môžu zároveň prispievať k modifikácii génovej expzie a k vzniku tzv. epimutácií. Tým následne dochádza napr. k zmenám v géne pre glukokortikoidný receptor, čím sa spätne ovplyvňuje celé fungovanie hypothalamo-hypofyzárnej osi.⁽⁸⁾ Prebiehajúce zmeny síce krátkodobo fungujú ako spôsob vyrovnania sa s nepriaznivým prostredím a okolnosťami, z dlhodobého hľadiska sú však pre mnohých, paradoxne, zdrojom celoživotných ťažkostí. Zvyšuje sa náchylnosť na imunitné a hormonálne podmienené choroby, dokázaný je zvýšený výskyt diabetu, hypertenzie, ischemickej choroby srdca, ale aj onkologických diagnóz a rôznych kožných ochorení.

Zvlášť citlivý na pôsobenie uvoľnených chemických látok, hormónov a stresových mediátorov je centrálny nervový systém. Práve plasticita nezrelého detského mozgu je zodpovedná za následnú remodeláciu vytvárajúcich sa nervových prepojení, čo sa prejaví nielen funkčnými, ale aj anatomickými zmenami. Použitie funkčného MRI vyšetrenia u dospelých s anamnézou týrania, zneužívania alebo zanedbávania jednoznačne preukazuje zmeny architektiky mozgu v porovnaní s kontrolnou skupinou.⁽⁸⁾ Tieto sa týkajú predovšetkým oblastí zodpovedných za reguláciu stresovej odpovede, spracovávanie emócií, vytváranie pamäťových stôp, udržanie pozornosti, ale aj za sociálne a sexuálne správanie (limbický systém, amygdala, hipokampus a prefrontálna kôra).⁽³⁾ Kliniky sa tieto odchýlky prejavujú nadmerným pociťovaním strachu a úzkosti, impulzívnosťou, atakmi paniky či sociálnymi fóbiami. Ovplyvnené sú vzorce správania, kognitívne funkcie a flexibilita, limitovaná je schopnosť zapamätať si a učiť sa.⁽⁹⁾

ZÁVER

Anamnéza týrania, zneužívania a zanedbávania v detstve predisponuje k vzniku celého spektra ochorení a je

považovaná za jeden z hlavných rizikových faktorov dospelých psychopatológií.

Klinický obraz sa môže, v závislosti od genetickej predispozície, ostatných osobnostných a enviromentálnych faktorov, ako aj typu prežitej traumy, do veľkej miery líšiť. Ťažkosti sa môžu objaviť okamžite, ale aj roky po prežitom utrpení. Typickým príkladom je **posttraumatická stresová porucha** (posttraumatic stress disorder, PTSD), ktorej symptómy sa, vo väčšine prípadov, začínajú do troch mesiacov od traumatizujúcej udalosti. Predstavuje opakované sa vracajúcu živú spomienku alebo sen pripomínajúci traumatizujúcu udalosť či udalosti, čo spôsobuje znovuprežívanie ohrozenia s plnou emocionálnou intenzitou. Rovnako k tomu dochádza pri expozícii okolnostiam pripomínajúcim prežité utrpenie alebo s ním spojeným. Spája sa s poruchami spánku a nočnými morami, frekventné sú poruchy sústredenia, náladovosť a podráždenosť. U malých detí môže byť spektrum prejavov odlišné. Traumatizujúca skúsenosť sa u nich neraz transformuje do pocitu popretia, zahanbenia či dokonca sebaobviňovania. PTSD je v MKCH-10 označená kódom F43.1 a jej posúdenie patrí do rúk skúseného detského psychológa alebo psychiatra.⁽¹⁰⁾

U jedincov s dobrou odolnosťou resp. včasnou terapeutickou intervenciou nemusí vôbec dôjsť k rozvoju psychického ochorenia, môžu však byť pozorované odlišnosti v odpovedi na stres, znížená frustračná tolerancia či skratové reakcie v zaťažkávajúcich situáciách. Je však dokázané, že psychické ochorenia vznikajúce v priamej súvislosti so syndrómom CAN majú jednoznačne skorší nástup príznakov, komplikovanejší priebeh, ako aj horšiu odpoveď na liečbu.^(11,12)

CAN predstavuje heterogénnu skupinu prípadov – od nenápadných fyzických prejavov po život ohrozujúce poranenia, od minimálnych behaviorálnych zmien po ťažké psychické poruchy vznikajúce v dôsledku a na podklade prežitých traumatizujúcich skúseností. My pediatri máme v rukách moc meniť k lepšiemu nielen bezprostredný stav malých pacientov, ale našim konaním či nekonaním ovplyvniť celú ich budúcnosť. Od našej schopnosti rozpoznať a odvahy konať v prospech zverených pacientov totiž závisí ich ďalší osud. |

LITERATÚRA

1. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998; 14(4): 245–258.
2. Rose EJ, Fishbein DH. Neurobiological consequences of childhood maltreatment. In: Laskey A, et al. *Child Abuse: Medical Diagnosis and Management*. 4th ed. Itasca: American Academy of Pediatrics 2019: 1019–1057.
3. Shonkoff JP, Garner AS, et al. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics* 2012; 129(1): e232–e246.
4. Tierney AL, Nelson CA. Brain development and the role of experience in the early years. *Zero to three* 2009; 30(2): 9–13.
5. Verešová M. Kruh bezpečia. In: Vargová (ed.). *Zborník z odbornej konferencie s medzinárodnou účasťou „Trauma v detstve... čo ďalej?“*. Piešťany 25. –26. september 2019. Warszawa: Collegium Humanum – Szkoła Główna Menedżerska 2020: 68–74.
6. Hašto J. Vztáhová väzba: ku koreňom lásky a úzkosti. Trenčín: Vydavateľstvo F 2005.
7. Franke HA. Toxic stress: effects, prevention and treatment. *Children* (Basel, Switzerland) 2014; 1(3): 390–402.
8. Nemeroff CB. Paradise lost: the neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect. *Neuron* 2016; 89(5): 892–909.
9. Horner G. Childhood trauma exposure and toxic stress: what the PNP needs to know. *J Pediatr Health Care* 2015; 29(2): 191–198.
10. Hašto J. Posttraumatická stresová porucha – prevalencia u psychiatrických hospitalizovaných pacientov. *Psychiatr Prax* 2011; 12(4): 161–164.
11. Lippard E, Nemeroff CB. The devastating clinical consequences of child abuse and neglect: increased disease vulnerability and poor treatment response in mood disorders. *Am J Psychiatry* 2020; 177(1): 20–36.
12. Negele A, Kaufhold J, Kallenbach L, et al. Childhood trauma and its relation to chronic depression in adulthood. *Depres Res Treat* 2015; 2015: 650804.

PŮVODNÍ PRÁCE

Nomofobie v pediatrické populaci

Nomophobia in pediatric population

Jana Chromá, Nikol Španihelová

Ústav ošetřovatelství a porodní
asistence, Lékařská fakulta
Ostravské univerzity, Ostrava

SOUHRN

Chromá J, Španihelová N. Nomofobie v pediatrické populaci

Termín nomofobie byl odvozen od výrazu „NO MOBILE PHOne phoBIA“, tedy fobie z přerušení kontaktu s mobilním telefonem.

Cíl studie: Cílem výzkumu bylo zjistit míru nomofobie u dětí.

Metody: Výzkum byl realizován metodologií kvantitativního výzkumu. Pro sběr dat byl využit standardizovaný dotazník Nomophobia Questionnaire (NMP-Q). Nástroj byl použit za souhlasu autorů a dle jejich přesně stanovené metodologie. Proběhla lingvistická verifikace a pilotní testování.

Výsledky: Výzkumný soubor byl tvořen 237 dětmi. Z výsledků vyplynulo, že 47 % dětí mělo mírnou nomofobii, 41 % střední a 10 % dětí těžkou nomofobii. Analýza výsledků ukázala, že se zvyšujícím se počtem hodin strávených na chytrém telefonu za den se zvyšuje i míra nomofobie. Statisticky zanedbatelný rozdíl byl mezi nomofobií u děvčat a chlapců, kde děvčata měla o něco vyšší nomofobii než chlapci. Věk respondentů nemá vliv na míru nomofobie. Děti, které vlastnily chytrý telefon méně než 4 roky, dosáhly nižšího počtu bodů v dotazníku (což odpovídá nižší nomofobii) než respondenti vlastníci chytrý telefon 4 roky a déle. Cronbach alfa pro českou verzi dotazníku je 0,942.

Závěry: Čas strávený na chytrém telefonu souvisí s mírou nomofobie, proto je nezbytné edukovat děti i rodiče o důležitosti redukce času na chytrém telefonu s využitím praktických pomůcek. Přínosem pro prevenci nomofobie bylo používání české verze dotazníku NMP-Q při pravidelných preventivních prohlídkách.

Klíčová slova: adolescent, dítě, nomofobie, Nomophobia Questionnaire, NMP-Q, závislost, závislost na chytrém telefonu

SUMMARY

Chromá J, Španihelová N. Nomophobia in pediatric population

The term nomophobia was derived from the term 'NO MOBILE PHOne phoBIA', a phobia of breaking contact with a mobile phone.

Objective: The aim of the research was to determine the rate of nomophobia in children.

Methods: The research was carried out using quantitative research methodology. The standardised Nomophobia Questionnaire (NMP-Q) was used for data collection. The tools were used with the agreement of the authors and according to their precise methodology. Linguistic verification and pilot testing took place.

Results: The research population was 237 children. The results indicate that 47 % of children have mild nomophobia, 41 % moderate and 10 % of children have severe nomophobia. Analysis of the results showed that as the number of hours spent on a smartphone per day increases, so does the rate of nomophobia. The statistically negligible difference was between nomophobia in girls and boys, where girls had slightly higher nomophobia than boys. The age of respondents does not affect nomophobia. Children who have owned a smartphone for less than 4 years scored lower on the questionnaire (corresponding to lower nomophobia) than respondents who have owned a smartphone for 4 years or more. Cronbach alfa for the Czech version of dotaník is 0,942.

Conclusions: Time spent on a smart phone is related to the rate of nomophobia, so it is essential to educate both children and parents about the importance of reducing smartphone time using practical aids. The benefit for the prevention of nomophobia would be the use of the Czech version of the NMP-Q questionnaire during regular preventive inspections.

Key words: adolescent, child, nomophobia, Nomophobia Questionnaire, NMP-Q, addiction, smartphone addiction

Korespondenční adresa:

Mgr. Jana Chromá, Ph.D.
Ústav ošetřovatelství a porodní asistence LF OU
Syllabova 19
703 00 Ostrava 703 00
jana.chroma@osu.cz

ÚVOD

Termín nomofobie byl poprvé použit ve Velké Británii v roce 2008 a je odvozen od výrazu „NO MOBILE PHOne phoBIA“, tedy fobie z přerušení kontaktu s mobilním telefonem.⁽¹⁾ Jedná se o závislost na mobilním telefonu, při které jedinec prožívá nadměrné obavy v případě, že mobilní telefon nemá u sebe.⁽²⁾ Davie a Hilber považují nomofobii za jednu z nejnovějších digitálních závislostí.⁽³⁾ Zároveň upozorňují, že byla ze všech digitálních závislostí zkoumána nejméně. V odborné literatuře se objevuje řada definic a vysvětlení pojmu nomofobie, z nichž je patrná nejednotnost. Někteří autoři považují nomofobii za behaviorální závislost, jiní za situační fobii. Darvishi et al. popisují nomofobii jako behaviorální závislost charakterizovanou psychologickými symptomy, stejně jako nelátkové závislosti.⁽⁴⁾ Gutiérrez-Puertas et al. definují nomofobii jako pojem označující závislost na chytrých telefonech.⁽⁵⁾ Dle Ding a Li je nomofobie forma internetové závislosti, která je považována za závislostní chování s důsledky na mentálním, fyzickém a sociálním zdraví a pohodě.⁽⁶⁾

Mezi autory, kteří považují nomofobii za fobii, patří King et al., Lin et al., Gezgin et al., González-Cabrera et al.^(1,7,8,9) Jedinec trpící touto fobií pociťuje úzkost v situaci, kdy nemá přístup k mobilnímu telefonu. González-Cabrera et al. popisují, že nomofobie vychází z návykového používání mobilů a internetu a ze závislosti na nich, avšak nejedná se o pouhou závislost.⁽⁹⁾ Podle nich je nomofobie specifická úzkostná porucha, která vyvolává různé příznaky a chování, jako je posedlost udržovat mobil nabitý, stále nošení nabíječky u sebe, úzkost v případě, kdy nemůžeme používat mobil z důvodu nedostupnosti internetu a vybité baterie, vyhýbání se místům a situacím, kdy nemůžeme používat mobil (divadla, kina), stále sledování obrazovky a kontrolování přijatých zpráv či hovorů.

V Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-11, ICD-11) jsou behaviorální závislosti řazeny mezi „Psychické, behaviorální a neuro vývojové“ poruchy a zde do kategorie „Poruchy způsobené návykovým chováním“.⁽¹⁰⁾ V páté revizi diagnostického a statistického manuálu (DSM-5) Americké psychiatrické asociace jsou všechny závislosti zařazeny do kategorie „Užívání drog a závislostní chování“, do které kromě látkových závislostí patří také patologické hráčství (gambler disorder) a porucha internetového hraní (internet gaming disorder), která je navržena pro další výzkum.⁽¹¹⁾

V současné době je používání chytrých telefonů včetně internetu v celosvětovém měřítku nadměrně rozšířeno. Nejohroženější skupinou jsou děti a dospívající. Ti používají mobilní telefony častěji než dospělí, tráví na mobilech více času a mají také nižší kontrolu impulzivního chování.⁽¹²⁾ Děti používají chytré telefony zejména za účelem psaní zpráv, přístupu k internetu a informacím, stahování a používání aplikací, připojování se k sociálním sítím.⁽¹³⁾ Je možné používat je kdykoliv a kdekoliv. Jsou také nejčastějším zařízením, pomocí něhož se děti připojují k internetu.⁽¹⁴⁾ V důsledku nadměrného používání chytrého telefonu může vznikat nomofobie, která má dopad na každodenní fungování dětí i adolescentů a může vést k zhoršení kvality života.

CÍL VÝZKUMU

Hlavním cílem výzkumu bylo zjistit míru nomofobie u dětí. Byly stanoveny tři dílčí cíle. Zjistit míru nomofobie v závislosti na demografických charakteristikách (věk, pohlaví). Zjistit vztah mezi časem stráveným na chytrém telefonu a mírou nomofobie. Zjistit vztah mezi délkou vlastnictví chytrého telefonu a mírou nomofobie.

METODY

Výzkum byl realizován metodologií kvantitativního výzkumu. Jednalo se o průřezovou studii. Soubor respondentů tvořilo celkem 237 dětí (108 dívek, 129 chlapců). Výběr výzkumného souboru byl systematický, záměrný a respondenti museli splňovat následující kritéria pro zařazení do skupiny dětí:

- věk 10–17 let;
- studium na druhém stupni základní školy;
- vlastnictví chytrého telefonu;
- komunikace v českém jazyce;
- přítomnost dítěte ve škole ve dnech, kdy probíhal výzkum;
- souhlas zákonného zástupce s účastí dítěte na výzkumu.

Pro sběr dat byl využit standardizovaný dotazník Nomophobia Questionnaire NMP-Q⁽¹⁵⁾ doplněný o identifikační údaje dětí. Tento standardizovaný měřicí nástroj byl použit za souhlasu autorů a dle jejich přesně stanovené metodologie. Nomophobia Questionnaire NMP-Q obsahuje 20 otázek rozdělených do čtyř domén:

- Neschopnost získávat informace (položky 1–4): doména zaměřená na diskomfort ze ztráty nepřetržitého přístupu k informacím a z nemožnosti vyhledávat informace přes chytré telefony.
- Ztráta pohodlí poskytovaná chytrými telefony (položky 5–9).
- Neschopnost komunikace (položky 10–15): popisuje pocity přicházející se ztrátou neustálé komunikace s lidmi a nemožnosti používat služby používané ke komunikaci.
- Ztráta připojení (položky 16–20): zabývá se pocity ze ztráty připojení, které chytrý telefon poskytuje, pocity odpojení od online identity, hlavně od sociálních médií.

Hodnocení dotazníku probíhalo na sedmibodové Likertově škále (od 1 – silně nesouhlasím po 7 – silně souhlasím). Bodové rozmezí se pohybovalo od 20 do 140. Respondenti, kteří získali méně než 20 bodů, nomofobii netrpěli, 20–59 bodů měli mírnou nomofobii, 60–99 střední nomofobii, 100 a více bodů těžkou nomofobii.⁽¹⁵⁾

Nejprve proběhla lingvistická verifikace hodnotícího nástroje. Samotnému sběru dat pak předcházelo pilotní testování, jehož se účastnilo 12 respondentů, kteří splňovali kritéria pro zařazení do výzkumu. Bezprostředně po vyplnění dotazníku probíhalo ověření jeho srozumitelnosti na základě pěti otázek dle Dowling (2009, s. 12): Je těžké na otázku odpovědět? Je otázka matoucí? Je těžké otázku pochopit? Je otázka urážlivá? Zeptal by se hodnotitel na otázku jiným způsobem? Cílem pilotního testování bylo odhalit případné

Tab. 1: Míra nomofobie v závislosti na věku respondentů

Nomofobie	Mírná	Střední	Těžká	medián	$\bar{x}$	SD	min	max	p-hod.*	p-hod.**
Věk	N (%)	N (%)	N (%)							
10–11	16 (44)	15 (42)	5 (14)	70,5	67,3	28,2	29	129	0,777	0,320
12	32 (44)	31 (43)	9 (13)	66,5	64,5	28,7	20	128		
13	31 (59)	18 (34)	4 (8)	50	56,9	24,6	22	119		
14	23 (47)	23 (47)	3 (6)	62	64,1	25,3	23	125		
15–16	14 (52)	10 (37)	3 (11)	57	57,8	26,3	20	109		

N – počet, SD – směrodatná odchylka, $\bar{x}$ – aritmetický průměr, min – minimální hodnota, max – maximální hodnota.

*chí-kvadrát test, **Kruskalův–Wallisův test

chyby či nesrovnalosti v překladu. V pilotním testování bylo prokázáno, že na všechny otázky vybraných hodnotících nástrojů je snadné odpovědět. Před zahájením výzkumu byly získány také souhlasy od managementu jednotlivých institucí. Administrace dotazníku probíhala speciálně proškolenými pedagogickými pracovníky jednotlivých institucí. Dotazníkové šetření probíhalo na třech základních školách Moravskoslezského kraje v prosinci 2020. V tomto časovém období žáci navštěvovali základní školy prezenčně, výsledky výzkumu tedy nejsou ovlivněny online (distanční) výukou během pandemie covidu-19 (onemocnění koronavirem). Respondenti vyplňovali dotazník na základě instrukcí obsažených přímo v úvodu dotazníku, po vyplnění je vhodili do předem připraveného papírového boxu k zajištění plné anonymity. Dotazníky dětí, které nevlastnily chytrý telefon, byly z výzkumu vyřazeny.

Před samotným výzkumným šetřením byly výzkumné metody konzultovány se statistikem, který byl využit i k následnému zpracování dat. Pro zpracování byl použit statistický program Stata verze 14 a program JASP (JASP Team 2019, JASP Version 0.11.1 [computer software]). Pro popis dat byla použita základní popisná statistika – frekvenční tabulky, medián, aritmetický průměr, směrodatná odchylka. Pro vyhodnocení hypotéz byl použit chí-kvadrát test, případně test trendu pro ordinální znaky a Kruskalův–Wallisův test. Pro vyhodnocení konzistence otázek v dotazníku byla použita Cronbachova alfa. Statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti 5 %.

VÝSLEDKY

Výzkumný soubor tvořilo 237 dětí, 108 dívek, 129 chlapců, průměrného věku 12,8 roku. Nejpočetnější skupina respondentů (N = 106) trávila na chytrém telefonu 1–3 hodiny denně a 116 respondentů z našeho výzkumu vlastnilo chytrý telefon méně než 4 roky. Pro českou verzi dotazníku Nomophobia Questionnaire NMP-Q byl proveden výpočet Cronbach alfa. Celková hodnota Cronbach alfa pro českou verzi dotazníku je 0,942, pro jednotlivé položky se pohybuje v rozmezí 0,936–0,943, což svědčí o velmi vysoké vnitřní konzistenci. Cronbach alfa originální verze dotazníku je téměř srovnatelná 0,945. Česká verze dotazníku tedy poskytuje spolehlivé výsledky a je vhodná pro zjištění míry nomofobie u dětí.

Hlavním cílem výzkumu bylo zjistit míru nomofobie u dětí. Analýza výsledků ukázala, že z celkového počtu 237 respondentů má 47 % dětí mírnou nomofobii, 41 % respondentů střední nomofobii, 10 % dětí má těžkou nomofobii a u 2 % respondentů nebyla zjištěna žádná nomofobie. Vzhledem k malému počtu respondentů (N = 4) byla tato kategorie sloučena s kategorií mírná nomofobie. Na základě stanovení dílčích cílů byla analyzována míra nomofobie v závislosti na demografických charakteristikách (věku a pohlaví).

Míra nomofobie v závislosti na věku

Respondenti byli rozděleni dle věkové kategorie do pěti skupin (10–11 let, 12 let, 13 let, 14 let, 15–16 let). Kategorie 10–11 let byly sloučeny vzhledem k účasti pouze jednoho dítěte ve věku 10 let a 15–16 let vzhledem k tomu, že se výzkumu účastnily pouze 2 děti ve věku 16 let. Z výsledků porovnání míry nomofobie v závislosti na věku dle dotazníku Nomophobia Questionnaire NMP-Q nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl (chí-kvadrát test, $p = 0,777$). Výsledek Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0,320$) potvrzuje, že rozdíly celkové míry nomofobie u jednotlivých věkových kategorií nejsou statisticky významné. Tedy věk nemá vliv na míru nomofobie u dětí (tab. 1).

Míra nomofobie v závislosti na pohlaví

Na základě dalšího dílčího cíle byla porovnávána míra nomofobie v závislosti na pohlaví dítěte. Ke zjištění míry nomofobie v závislosti na pohlaví dítěte byl proveden chí-kvadrát test ($p = 0,094$), kde nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl (tab. 2). Na základě celkové míry nomofobie také výsledek Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0,157$) potvrzuje, že rozdíly počtu bodů u děvčat a chlapců nejsou statisticky významné. Míra nomofobie mezi děvčaty a chlapci se neliší.

Míra nomofobie v závislosti na délce času stráveného na chytrém telefonu

Jedním z cílů bylo zjistit také vztah mezi časem stráveným na chytrém telefonu a mírou nomofobie. Zde byli respondenti rozděleni podle času stráveného na chytrém telefonu do čtyř skupin (méně než 1 hodina denně, 1–3 hodiny denně, 3–5 hodin denně a více než 5 hodin denně). V následující

Tab. 2: Míra nomofobie v závislosti na pohlaví

Nomofobie	Mírná	Střední	Těžká	medián	$\bar{x}$	SD	min	max	p-hod.*	p-hod.**
Pohlaví	N (%)	N (%)	N (%)							
Dívky	46 (43)	47 (44)	15 (14)	65,5	65,2	27,5	20	129	0,094	0,157
Chlapci	70 (54)	50 (39)	9 (7)	56	60,0	26,2	20	128		

N – počet, SD – směrodatná odchylka, $\bar{x}$ – aritmetický průměr, min – minimální hodnota, max – maximální hodnota.

*chí-kvadrát test, **Kruskalův–Wallisův test

tabulce byl pro vyhodnocení použit chí-kvadrát test (tab. 3). Analýza výsledků ukazuje statisticky významný vztah mezi časem stráveným na chytrém telefonu a mírou nomofobie ($p < 0,001$). Podíl hodnocené kategorie Mírná nomofobie v porovnání s délkou času stráveného na chytrém telefonu klesal. Aritmetický průměr z celkového počtu bodů dotazníku s časem denního používání chytrého telefonu stoupá. Respondenti používající chytrý telefon 1 hodinu a méně dosáhli průměrného skóre 50,5 bodu. Nejvyšší průměrné skóre, tj. 90 bodů, získali respondenti, kteří používají chytrý telefon více než 9 hodin denně.

Míra nomofobie v závislosti na délce vlastnictví chytrého telefonu

Dále byla porovnávána také míra nomofobie v závislosti na délce vlastnictví chytrého telefonu. Zde byli respondenti rozděleni do tří skupin (vlastnictví chytrého telefonu méně než 4 roky, 4 roky, 5 a více let). V rámci hodnocení tohoto dílčího cíle byl proveden chí-kvadrát test, kde nebyl zjištěn významný vztah v jednotlivých kategoriích nomofobie ($p = 0,096$). Následně bylo provedeno hodnocení na základě celkového počtu bodů a test trendu (tab. 4), ve kterém byla

zjištěna statisticky významná závislost ($p = 0,022$). Delší doba vlastnictví odpovídá vyššímu počtu bodů v dotazníku.

DISKUSE

Hlavním cílem výzkumu bylo zjistit míru nomofobie u dětí. Analýza dat našeho výzkumu ukázala, že 47 % dětí mělo mírnou nomofobii, 41 % respondentů trpělo střední nomofobii a 10 % dětí mělo těžkou nomofobii. K podobným výsledkům dospěli také autoři studií ze Španělska a Turecka.^(9,16) Louragli et al. zjistili, že 69 % dívek a 63 % chlapců mělo střední a těžkou nomofobii.⁽¹⁷⁾ Vyšší procento dětí se střední nomofobií popsali také autoři Rezki, Indriati ve výsledcích své studie, kterou prezentovali ve sborníku z konference.⁽²⁾ Výzkum provedli v Indonésii s 260 dětmi ve věku 11–17 let, z nichž 99 % bylo ve věku 11–14 let. Výsledky studie ukázaly, že 12 % mělo lehkou nomofobii, 78 % střední a 10 % těžkou. Procentuální zastoupení u těžké nomofobie bylo podobné jako v našem výzkumu. Jedním z dílčích cílů našeho výzkumu bylo zjistit míru nomofobie u dětí v závislosti na věku. Do výzkumu byly zařazeny pouze děti druhého stupně základních škol. Tato věková skupina byla vybrána, protože autoři odborných studií uvádějí, že výskyt nomofobie je nejčastější právě u dospívajících (a mladých dospělých).⁽⁸⁾ Dospívající používají mobilní telefony častěji než dospělí, tráví na mobilních telefonech více času. Mají také nižší kontrolu impulzivního chování, jsou tedy ve větším riziku nomofobie.⁽¹²⁾ Rodríguez-García et al. uvádějí, že v největším riziku nomofobie jsou jedinci ve věku 12–18 let.⁽¹⁸⁾ V této věkové kategorii nomofobie stále stoupá. Prevalence závislosti na mobilních telefonech je u teenagerů 2× větší než u dospělých.⁽¹⁹⁾ V našem výzkumu nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v míře nomofobie a věku respondentů. Toto potvrzuje i turecká studie.⁽²⁰⁾ Ve studii ze Španělska byly zjištěny statisticky významné rozdíly v nomofobii dle věku respondentů. Nejrizikovější skupinou nomofobie jsou dle autorů adolescenti

Tab. 3: Míra nomofobie v závislosti na délce času stráveného na chytrém telefonu

Nomofobie	Mírná	Střední	Těžká	Celkem	p-hodnota*
Počet hodin	N (%)	N (%)	N (%)	N	
< 1 hodina	23 (62)	11 (30)	3 (8)	37	p < 0,001
1–3 hodiny	61 (58)	42 (40)	3 (3)	106	
> 3–5 hodin	25 (44)	25 (44)	7 (12)	57	
> 5 hodin	7 (19)	19 (51)	11 (30)	37	

N – počet

*chí-kvadrát test

Tab. 4: Míra nomofobie v závislosti na délce vlastnictví chytrého telefonu

Doba vlastnictví smartphonu	N	medián	$\bar{x}$	SD	min	max	p-hod.*	p-hod.**
< 4 roky	116	54	57,7	26,3	20	129	0,022	0,022
4 roky	48	69,5	67,9	25,4	24	113		
5 a více let	73	66	66,2	27,8	22	125		

N – počet, SD – směrodatná odchylka, $\bar{x}$ – aritmetický průměr, min – minimální hodnota, max – maximální hodnota.

*chí-kvadrát test, **test trendu

ve věku 14–16 let. U věkové skupiny 13–15 let byla vyšší nomofobie než u skupiny jedinců ve věku 16–19 let.⁽⁹⁾

Dále jsme se v našem výzkumu zaměřili na míru nomofobie v závislosti na pohlaví. Analyzované studie potvrdily vyšší míru výskytu nomofobie u dívek.^(8,16,20–22) V našem výzkumu rozdíl nebyl statisticky významný. Yavuz, Gündüz uvádějí, že důvodem vyšší nomofobie u dívek může být fakt, že hlavním důvodem používání mobilů je v poslední době sociální komunikace a ženy mají tendenci požívat mobil ke komunikaci a sociální interakci častěji než muži.⁽¹⁶⁾ To potvrzuje i Arthy et al., který upřesňuje, že 73,2 % dívek používá chytrý telefon za účelem použití sociálních médií a 62,3 % chlapců používá chytrý telefon kvůli zábavě.⁽²³⁾

Součástí našeho výzkumu bylo také zjistit míru nomofobie v závislosti na délce času stráveného na chytrém telefonu. Analýza dat výzkumu ukázala statisticky významný vztah mezi časem stráveným na chytrém telefonu a mírou nomofobie. Průměrné skóre získané v dotazníku u respondentů stoupalo spolu s časem stráveným na chytrém telefonu. Tento statisticky významný vztah mezi časem stráveným na mobilu a celkovým skóre v dotazníku NMP-Q potvrdili také Adawi et al. ve studii s 403 jedinci průměrného věku 27,9 roku.⁽²⁴⁾ Nejčastějšími odpověďmi na otázku zjišťující čas strávený na mobilu za den byly 1–2 hodiny (23 %) a 2–3 hodiny (17 %). Autor označil počet hodin strávených na mobilu za prediktor nomofobie. Ve studii se studenty z Indie bylo zjištěno, že jedinci, kteří tráví na chytrém telefonu 5–6 hodin denně, jsou více náchylní k negativním důsledkům nomofobie (nespavost, strach, ztráta zájmu o studium).⁽⁸⁾ Pozitivní korelaci mezi časem stráveným na chytrém telefonu a nomofobií potvrdili také Elyasi et al.⁽²⁵⁾

Následně jsme zjišťovali míru nomofobie v závislosti na délce vlastnictví chytrého telefonu. Delší doba vlastnictví chytrého telefonu odpovídá vyššímu počtu bodů v dotazníku. Rozdíl byl zjištěn zejména mezi jedinci vlastníci chytrý telefon méně než 4 roky (u kterých je průměrný počet bodů 57,7) a 4 roky (jejichž průměrná hodnota bodů v dotazníku je 67,9 bodu). To potvrzují také Yildirim et al., kde jedinci vlastníci chytrý telefon po dobu delší než 2 roky měli vyšší průměrné skóre než jedinci vlastníci chytrý telefon méně než 2 roky (rozdíly jsou statisticky významné).⁽²⁰⁾ Gezgin, Çarik ve výzkumu nezjistili významný rozdíl v nomofobii v závislosti na délce vlastnictví chytrého telefonu u adolescentů v Turecku.⁽⁸⁾ Uvádí však, že na nomofobii má vliv i délka používání internetu v mobilu. Jedinci, kteří měli internet v mobilu 1–4 roky, měli nižší skóre v dotazníku než jedinci, kteří používali mobilní internet déle než 4 roky. Ke stejným výsledkům došli i v jiné studii o dva roky později.⁽²⁶⁾ V dalších výzkumech by bylo vhodné porovnat rozdíly v nomofobii dle doby vlastnictví smartphonu a internetu v chytrém telefonu, neboť některé zahraniční studie u těchto dvou parametrů vykazují rozdílné výsledky. Jako další námět pro výzkum by bylo vhodné zjistit průměrný věk, ve kterém děti začínají používat chytrý telefon, a jeho souvislost s nomofobií, což by bylo přínosem pro prevenci nomofobie u pediatrické populace.

DOPORUČENÍ PRO PRAXI

V prevenci nomofobie má důležitou roli dětská sestra, která podle vyhlášky 55/2011 § 4b může bez odborného dohledu a bez indikace lékaře vyhledávat rizikové faktory ohrožující zdravý vývoj dítěte, poskytovat ošetrovatelskou péči v rámci prevence závislosti v dětském věku, edukovat rodiče nebo jiné zákonné zástupce ve výchově a ošetrovatelské péči o dítě, vést rozhovory s rodiči v náročné životní situaci.⁽²⁷⁾ V rámci pravidelných preventivních prohlídek může dětská sestra posoudit rizikové i ochranné (dopad a účinky rizikových faktorů zmírňují, působí proti nim) faktory závislosti. Mezi hlavní prediktory pro rozvoj nomofobie patří: osamělost, zvýšená potřeba uznání, typ osobnosti, impulzivita, deprese, nízká metakognice a alexitimie, úzkostná a vyhýbavá citová vazba.^(8,12,16,18,22) Dětská sestra může také provést zhodnocení míry nomofobie pomocí standardizovaného dotazníku, vést motivační rozhovory a edukovat děti a rodiče o důležitosti redukce času na chytrém telefonu s využitím praktických pomůcek.

Cílem prevence není dětem zakazovat mobilní telefony, ale propagovat jejich správné používání, být dítěti dobrým průvodcem.⁽²⁸⁾ Důležitou roli hrají rodiče, kteří by měli děti seznámit s riziky používání mobilů a být dítěti dobrým partnerem. Je důležité, aby rodiče byli edukováni o rizicích digitálních technologií a možných preventivních opatřeních. V rámci prevence nomofobie je proto důležité vést děti k jiným aktivitám a redukovat čas s chytrým telefonem, stanovit dětem časový limit, během kterého mohou být na mobilu.⁽⁸⁾ Vhodné je také vypracovat systém kontroly používání nejen chytrých telefonů, ale i tabletů a dalších technologií. Americká pediatrická akademie uvádí jako limit denního času stráveného před obrazovkou za účelem zábavy méně než 1 hodinu až 2 hodiny s tím, že děti mladší 2 let by se neměly dívat na obrazovku vůbec.⁽²⁹⁾ Dále doporučuje nenechávat televizi a zařízení, pomocí kterých se děti mohou připojit k internetu, v dětských pokojích a ložnicích. V prevenci mají klíčovou úlohu rodiče, kterým dětská sestra může doporučit tvorbu domácích pravidel a využití kalkulačky moderních technologií.

Vzhledem k tomu, že kromě rodiny je důležitým činitelem v podpoře zdraví dětí škola, měla by ve školním prostředí působit školní sestra, jako je tomu ve většině států Evropy. Měla by se podílet na výchově dětí ke zdravému životnímu stylu, koordinovat tým školního programu zdraví, řídit preventivní a léčebnou péči ve škole, podílet se na edukaci dětí, rodičů i pedagogů a poskytovat jim potřebné konzultace.

Americká pediatrická akademie také doporučuje vzdělávání zdravotníků v problematice používání nových technologií, aby hodnotili rizika u dětí a edukovali děti i rodiče o správném používání nových technologií.⁽²⁹⁾ Také však upozorňuje, že sami zdravotníci musí používat nové technologie správně a zbavovat se špatných návyků. Zdravotníci, kteří sami používají moderní technologie v nadměrné míře, méně uplatňují výše zmíněná preventivní opatření ve své zdravotnické praxi.

Všechny tyto činnosti mohou přispět k prevenci novodobých závislostí u dětí. Skupinou dětí, kterým je nutné v rámci prevence závislosti věnovat speciální pozornost, jsou zejména dospívající.

Na základě analýzy odborných studií a výsledků našeho výzkumu doporučujeme:

- Zaměřit se na prevenci nomofobie u dívek a chlapců ve věkové kategorii 10–19 let.
- V rámci preventivní prohlídky u praktického lékaře pro děti a dorost zhodnotit míru nomofobie pomocí standardizovaného dotazníku.
- Edukovat rodiče a zákonné zástupce dětí o rizicích nadměrného používání chytrých telefonů a dalších moderních technologií.
- Doporučit rodičům i dětem vhodná opatření ke snížení času stráveného na chytrém telefonu (např. zájmové kroužky, dohodnout pravidla používání, časový limit).
- Edukovat pedagogické pracovníky o rizicích digitálních technologií, možných projevech a preventivních opatřeních, jak jim předcházet.
- Edukovat zdravotníky (dětské sestry) v oblasti novodobých závislostí, o rizikových faktorech, prevenci, léčbě.

ZÁVĚRY

Děti a dospívající jsou nejvíce ohroženou skupinou náchylnou k technologickým závislostem, které vznikají v důsledku nadměrného využívání nových technologií a sociálních médií. Výsledky výzkumu ukazují, že největší skupina respondentů má mírný stupeň nomofobie. V porovnání se zahraničními výzkumy je míra nomofobie dětí z našeho výzkumu podobná. Na základě statistického zpracování dat bylo zjištěno, že míra pozitivně koreluje s časem stráveným na chytrém telefonu a délkou vlastnictví chytrého telefonu. Dále bylo zjištěno, že není statisticky významný rozdíl v nomofobii v závislosti na věku a pohlaví. Hodnota Cronbach alfa pro českou verzi dotazníku Nomophobia Questionnaire (NMP-Q) je 0,942. Hodnota Cronbach alfa originální verze dotazníku je podobná – 0,945. |

LITERATURA

1. King ALS, Valença AM, Silva AC, et al. „Nomophobia“: Impact of cell phone use interfering with symptoms and emotions of individuals with panic disorder compared with a control group. *CP & EMH* 2014; 10: 28–35.
2. Rezki A, Indriati GE. Nomophobia: incidents and levels among Indonesian teenagers. In: Riau international nursing conference (RINC) 2018; 159 (101): 109.
3. Davie N, Hilber T. Nomophobia: Is smartphone addiction a genuine risk for mobile learning? *Proceedings of the International Association for Development of the Information Society: 13th International Conference Mobile Learning* 2017. 2017; 13: 100–104.
4. Darvishi M, Noori M, Nazer MR, et al. Investigating different dimensions of nomophobia among medical students: a cross-sectional study. *Open Access Macedon J Med Sci* 2019; 7 (4): 573–578.
5. Gutiérrez-Puertas L, Márquez-Hernández VV, São-Romão-Preto L, et al. Comparative study of nomophobia among Spanish and Portuguese nursing students. *Nurse Ed Pract* 2019; 34: 79–84.
6. Ding D, Li J. Smartphone overuse – a growing public health issue. *J Psychol Psychother* 2017; 7 (1): 289.
7. Lin C, Griffiths MD, Pakpour AH, et al. Psychometric evaluation of Persian Nomophobia Questionnaire: Differential item functioning and measurement invariance across gender. *J Behav Addict* 2018; 7(1): 100–108.
8. Gezgin DM, Çakir Ö. Analysis of nomophobic behaviors of adolescents regarding various factors. *J Hum Sci* 2016; 13 (2): 2504–2519.
9. González-Cabrera J, León-Mejía A, Pérez-Sancho C, et al. Adaptation of the Nomophobia Questionnaire (NMP-Q) to Spanish in a sample of adolescents. *Actas Espanolas Psiquiatria* 2017; 45 (4): 137–144.
10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. ICD-11. Dostupné na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
11. Vacek J, Vondráčková P. Behaviorální závislosti: klasifikace, fenomenologie, prevalence a terapie. *Čes Slov Psychiatrie* 2014; 110(3): 144–150.
12. Mitchell L, Hussain Z. Predictors of problematic smartphone use: an examination of the integrative pathways model and the role of age, gender, impulsiveness, excessive reassurance seeking, extraversion, and depression. *Behav Sci* 2018; 8(74): 1–13.
13. Alosaimi FD, Alyahya H, Alshahwan H, et al. Smartphone addiction among university students in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2016; 37 (6): 675–683.
14. Smahel D, Machackova H, Mascheroni G. EU Kids Online 2020: Survey results from 19 countries. *EU Kids Online* 2020.
15. Yildirim C, Correia A. Understanding nomophobia: a modern age phobia among college students. *Learn Collab Technol* 2015; 9192: 724–735.
16. Yavuz M, Gündüz M. The relationships between nomophobia, alexithymia and metacognitive problems in an adolescent population. *Turkish J Pediatr* 2019; 61(3): 345–351.
17. Louragli I, Ahami A, Khadmaoui A, et al. Evaluation of the nomophobia's prevalence and its impact on school performance among adolescents in Morocco. *Problems of Psychology in the 21st Century* 2018; 12 (2): 84–94.
18. Rodríguez-García A, Moreno-Guerrero A, Belmonte JL. Nomophobia: an individual's growing fear of being without a smartphone—a systematic literature review. *Int J Env Res Public Health* 2020; 17(2): 580.
19. Kee IK, Byun JS, Jung JK, et al. The presence of altered craniocervical posture and mobility in smartphone-addicted teenagers with temporomandibular disorders. *J Physical Ther Sci* 2016; 28 (2): 339–346.
20. Yildirim C, Sumuer E, Adnan M, et al. A growing fear: Prevalence of nomophobia among Turkish college students. *Information Development* 2016; 32 (5): 1322–1331.
21. Prasad, M. Nomophobia: a cross-sectional study to assess mobile phone usage among dental students. *J Clin Diag Res* 2017; 11 (2): 34–39.
22. Arpacı I, Baloglu M, Kozan HİÖ, et al. Individual differences in the relationship between attachment and nomophobia among college students: The mediating role of mindfulness. *J Med Internet Res* 2017; 19(12): 1–12.
23. Arthy CC, Effendy E, Amin MM, et al. Indonesian version of addiction rating scale of smartphone usage adapted from smartphone addiction scale-short version (SAS-SV) in junior high school. *Open Access Macedon J Med Sci* 2019; 7 (19): 3235–3239.
24. Adawi M, Bragazzi NL, Argumosa-Villar L, et al. Translation and validation of the Nomophobia Questionnaire (NMP-Q) in the Italian language: insights from factor analysis. *JMIR Health Uhealth* 2018; 6(1): 1–9.
25. Elyasi F, Hakimi B, Parkoobi PI. The validity and reliability of the Persian version of Nomophobia Questionnaire. *Addict Health* 2018; 10(4): 231–41.
26. Gezgin DM, Hamutoglu NB, Sezen-Gultekin G, et al. The relationship between nomophobia and loneliness among Turkish adolescents. *Int J Res Edu Sci* 2018; 4(2): 358–374.
27. Ministerstvo zdravotnictví. Vyhláška č. 55 ze dne 1. března 2011, o činnosti zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků. In: *Sbírka zákonů, Česká republika*. 2011, částka 20. Dostupné na: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-55/souvislosti>
28. Zmeškalová D. Game over aneb děti chycené v síti. *Pediatr Praxi* 2018; 19 (6): 317–321.
29. American Academy of Pediatrics. Council on Communications and Media (2016). Media and young minds. *Pediatrics* 2016; 138(5): 2591.
30. Tóthová V, Machová A, Veisová V. Community nurse in taking care of children. *Kontakt* 2011; 13(1): 18–29.

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Suprakondylické zlomeniny humeru v dětském věku – souhrnný přehled

Supracondylar fractures of humerus in children – overview

Martin Vlach^{1,2}, Vojtěch Havlas¹, Jakub Kautzner¹

¹Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie, 2. lékařská fakulta a FN Motol

²Ústav chirurgie ruky a plastické chirurgie, p. o., Vysoké nad Jizerou

SOUHRN

Vlach M, Havlas V, Kautzner J. Suprakondylické zlomeniny humeru v dětském věku

Suprakondylické zlomeniny humeru jsou jedny z nejčastějších zlomenin dětského věku na horní končetině. Vzhledem ke specifické anatomii distálního humeru a intimnímu vztahu nervů a cév je u tohoto typu zlomeniny vyšší riziko závažných komplikací. Základem úspěšné léčby je znalost anatomie a patofyziologie tohoto poranění. Klinická i radiologická diagnostika byly v průběhu let již dobře vypracovány. Názory na terapeutické postupy se však liší s ohledem na zkušenosti jednotlivých pracovišť. Zejména se liší postupy operační repozice a fixace dle typu zlomeniny. Klíčovým aspektem léčby je důsledná repozice rotačních dislokací, aby se předešlo poruše růstu a omezené funkci lokte. Následné řešení reziduálních deformit je velmi komplikované, má svá přesná pravidla a indikace, a proto náleží pracovištím s velkou zkušeností v této oblasti. Předkládaný text je přehledem poznání v oblasti ošetřování suprakondylických zlomenin humeru u dětí.

Klíčová slova: zlomenina, humerus, loket, dětský věk

SUMMARY

Vlach M, Havlas V, Kautzner J. Supracondylar fractures of humerus in children

Supracondylar humeral fractures are one of the most common fractures of childhood in the upper limb. Due to the specific anatomy of the distal humerus and the intimate relationship between nerves and blood vessels, this type of fracture has a higher risk of serious complications. The basis of successful treatment is knowledge of the anatomy and pathophysiology of this injury. Clinical and radiological diagnostics have been well developed over the years. However, opinions on therapeutic approach differ with regard to the experience of individual centres. In particular, the methods of surgical reduction and fixation differ according to the type of fracture. A key aspect of treatment is the precise reduction of rotational dislocations to prevent growth disturbance and elbow function impairment. Subsequent treatment of residual deformities is very complicated, has its own rules and indications, and therefore belongs to centres with extensive experience in this field. The presented text is an overview of knowledge in the field of treatment of supracondylar humeral fractures in children.

Key words: fracture, humerus, elbow, childhood

Podpořeno MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203

Korespondenční adresa:

MUDr. Martin Vlach
Ústav chirurgie ruky a plastické chirurgie, p. o.
Dr. Karla Farského 267
512 11 Vysoké nad Jizerou
martin.vlach@gmail.com

ÚVOD

Suprakondylické zlomeniny humeru (SCFH), zvané někdy též transkondylické, jsou v literatuře obvykle uváděny jako jedny z nejčastějších zlomenin horní končetiny u dětí, s frekvencí výskytu v našich podmínkách kolem 5 %. Nejvyšší

incidence SCFH bývá popisována u dětí okolo 7. roku věku.⁽¹⁾ V každodenní praxi se nicméně setkáváme s posunem výskytu tohoto typu zlomeniny do stále mladšího věku. V posledních 5 letech na našem pracovišti není výjimkou ani výskyt u pacientů ve věku 2–3 let (vlastní nepublikovaná statistika

pracoviště autora 2014–2020). Předložený text je přehledem poznání v oblasti ošetřování suprakondylických zlomenin humeru u dětí.

VYŠETŘENÍ LOKTE

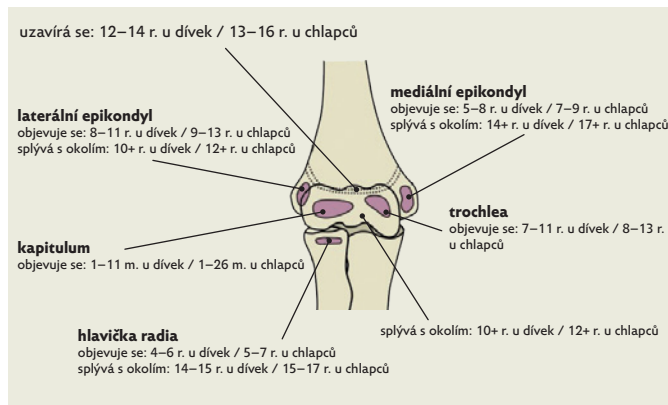
Ortopedické vyšetření loketního kloubu zahrnuje zhodnocení rozsahu pohybu ve dvou rovinách a posouzení základního postavení lokte v plné extenzi a supinaci.⁽²⁾ Rozsah pohybu měříme jednak ve smyslu flexe–extenze, kde jako normální nález hodnotíme dle různých zdrojů hyperextenzi v rozsahu 0–11°, a poté aktivní ventrální flexi do 145°. Pasivně můžeme flexi považovat za normální až do 160°. Dále pohyb hodnotíme ve smyslu pronace–supinace, kde za normální považujeme supinaci do 90° a pronaci do 85°. To vše, pokud hodnotíme izolovanou hybnost v loketním kloubu.^(2,3) Dalším sledovaným parametrem je tzv. nosný úhel, měřitelný klinicky či dle rtg. Jedná se o úhel mezi osami paže a předloktí měřený ve frontální rovině v plné extenzi lokte s plně supinovaným předloktím. Fyziologickým postavením je valgusita v rozmezí 5–15°, výrazněji vyjádřená bývá na dominantní končetině a u dívek.^(3,4)

Pro diagnostiku a hodnocení správného postavení či repozice je na rentgenových snímcích stanoveno několik pomocných znaků. Základním znakem je tzv. přední humerální linie. Jedná se o linii pokračující kaudálně jako prodloužení přední kontury diafýzy humeru na bočním snímku lokte. Fyziologicky prochází tato linie hlavičkou humeru.⁽⁵⁾ Dále hodnotíme nepřímé známky poranění, nejčastěji tzv. znamení tukového polštáře. Tukové polštářky v loketním kloubu bývají dislokovány tlakem kloubního výpotku či hematomu, na bočním rtg snímku pak je možné sledovat jejich stín posunutý kraniálně.⁽⁷⁾

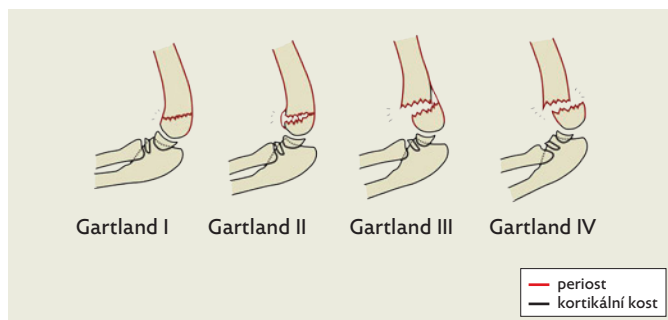
PATOGENEZE A KLASIFIKACE ZLOMENIN

Úraz vzniká v naprosté většině případů (cca 98 %) nepřímým násilím – pádem na nataženou horní končetinu (tzv. extenční typ), kdy je v sagitální rovině distální fragment dislokován dorzálně od proximálního.⁽⁵⁾ Při pádu na končetinu ve flexi vzniká tzv. flekční typ zlomeniny. V období 7.–8. roku věku je periost ještě velmi pevný, a proto je schopen udržet (dorzální) kortiku na původním místě a usnadňovat tím repozici zlomeniny. Následně se pak podílí na stabilizaci reponované zlomeniny. Pouze ojediněle vzniká SCFH jako součást polytraumat, kde je však pozorováno vyšší procento otevřených zlomenin – dle některých až 3 %.⁽⁸⁾

Výskyt SCFH v dané věkové kategorii je dán postupem kostního zrání. V kritickém období je distální konec pažní kosti tvořen pouze dvěma štíhlými sloupky kompaktní kosti, jejichž stěny divergují ve tvaru obráceného písmene V ve všech rovinách. Kondyly jsou obvykle ještě celé tvořeny epifyzární chrupavkou, ve které kondenzují osifikační jádra distálního humeru (obr. 1). Působící síla se proto nejčastěji projeví právě v úrovni nad kondyly, kdy dochází ke zlomenině úzkých šikmých pilířů kortikalis, které



Obr. 1: Postup osifikace jader a uzavírání fyzárních štěrbin v oblasti lokte, upraveno dle⁽⁶⁾



Obr. 2: Modifikovaná Gartlandova klasifikace suprakondylických zlomenin humeru u dětí, upraveno dle⁽¹⁴⁾

ohraničují fossu coronoideu ventrálně, resp. fossu olecrani dorzálně.

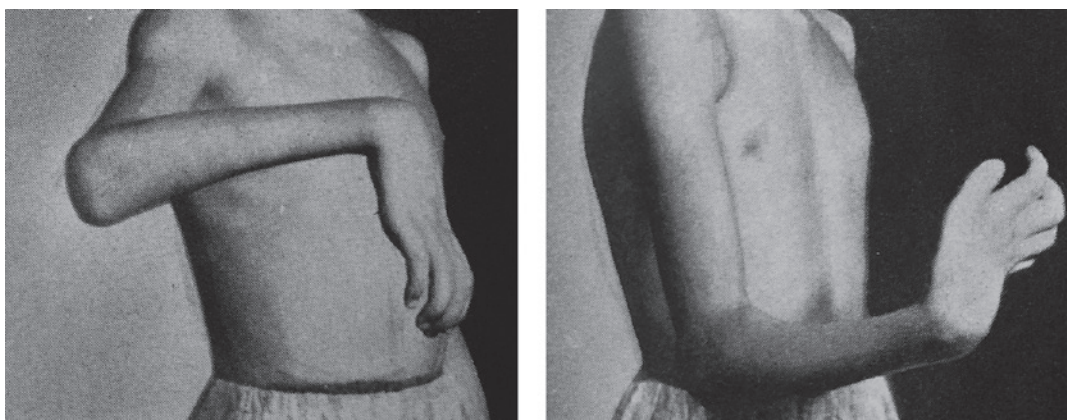
Pro hodnocení SCFH byla navržena celá řada klasifikací. Nejčastěji je v literatuře uváděna klasifikace dle Gartlanda.⁽⁹⁾ Původně třístupňová klasifikace byla postupně rozšiřována dalšími autory (obr. 2).^(10,11) Havránek původní verzi dle svého pozorování rozšířil o čtvrtý, tzv. indiferentní typ a následně rozpracoval svou vlastní klasifikaci.^(12,13)

TERAPIE

Pro repozici a osteosyntézu dislokovaných zlomenin byla v průběhu let popsána celá řada postupů.^(15–20) Některé postupy jsou postupně opouštěny či se užívají pouze empiricky na jednotlivých pracovištích (např. v ČR neužívaná fixace metodou „collar and cuff“).

Tošovský se Stryhalem například uvádí pozici pro naložení sádrové dlahy s flexí lokte 120–130° pro dosažení větší stability periferního fragmentu.⁽²¹⁾

Podle Arnolda et al. je po repozici vhodná fixace předloktí v pronačním postavení – napětí extenzorů zápěstí a m. brachioradialis pomáhá zlomeninu reponovat a dále ji stabilizovat i v laterálním směru.⁽²²⁾



Obr. 3: **Volkmannova ischemická kontraktura**⁽²¹⁾

Studie s dopplerovským mapováním průtoku krve ukázala, že při zvyšování flexe lokte dochází k oslabení až vymizení pulzace na a. radialis, což vedlo postupně i u méně dislokovaných zlomenin k většímu rozšíření perkutánní osteosyntézy Kirschnerovými dráty s možností fixace dlahou ve flexi lokte 80–90°.⁽²³⁾

V terapii hrubě dislokovaných a nestabilních SCFH je od 70. let 20. století preferován postup s nekravou repozicí a perkutánní fixací fragmentů Kirschnerovými dráty s následným přiložením sádrové dlahy prováděným v celkové anestezii.^(24–26) Jednou z variant je polohování pacienta na břicho s operovanou končetinou svěřenou přes okraj operačního stolu.⁽²⁷⁾

Na našem pracovišti byla začátkem 90. let 20. století vyvinuta a publikována originální metoda repozice suprakondylické zlomeniny v poloze pacienta na břicho s podložením paže stranovým nástavcem.^(8,17)

Dlouhodobé výsledky (více než 10 let) terapie SCFH u dětí s ohledem na probíhající růst včetně hodnocení výsledků v závislosti na typu ošetření (konzervativní vs. perkutánní fixace vs. otevřená revize) spolu s rozбором možných komplikací dle našich zjištění zatím publikovány nebyly a jsou v současnosti předmětem doktorského studia prvního autora.

RIZIKA A NÁSLEDKY

Nebezpečí selhání primární léčby a neurovaskulární komplikace spojené se samotným traumatem jsou dobře zmapovány.^(1,5,10) Nejčastěji uváděné akutní komplikace jsou neurologické.⁽¹⁾ Obecně lze říci, že deficit taktilního čítí či motoriky přítomný ihned při přijetí k ošetření je v naprosté většině případů způsoben neurapraxií, která se postupně spontánně upraví. Naproti tomu změna neurologického nálezu po repozici a ev. osteosyntéze je s větší pravděpodobností známkou peroperačního poranění nervu při manipulaci či uskřínutí nervu v linii lomu. Druhý typ neurologického deficitu pak obvykle vyžaduje revizi a ošetření nervu v místě jeho poškození.⁽¹⁴⁾

Poškození cévního zásobení končetiny je velice častou komplikací. Nejčastěji se jedná buď o uskřínutí a. brachialis v linii lomu, či její přímé poranění ostrým kostním

úlohem. V některých případech je však diagnostika cévního poškození komplikovaná. Bylo prokázáno, že rozsáhlá kolaterální cirkulace v okolí lokte zajistí adekvátní perfuzi předloktí a ruky, a to dokonce i pokud je hlavní kmen brachiální arterie poškozen. Často rovněž dochází ke spazmu cév a oslabení pulzace na periferii vlivem tlaku hematomu či kostních úlomků. Dostatečné prokrvení je tedy třeba hodnotit nezávisle na přítomnosti pulzu na a. radialis pomocí barvy (růžová), teploty (teplá) a (normálního) kapilárního návratu. Je třeba rozlišovat mezi normálně perfundovanou, růžovou rukou bez pulzu a rukou s porušenou cirkulací – bez pulzu a bledou.⁽¹⁴⁾ V případě podezření na cévní poranění v oblasti zlomeniny při absenci pulzu a bledosti končetiny je vždy indikována CT angiografie. U končetiny s porušenou cirkulací by měla být při trvání nálezu akutně (jako součást primárního ošetření) zvažena revize kubity cévním chirurgem.^(1,14)

V případě nadměrného otoku končetiny je nutno zahájit neprodleně antiedematózní terapii. V případě rozvoje kompartment syndromu je třeba neodkladně ošetřit končetinu fasciotomiemi předloktí, aby nedošlo až k rozvoji tzv. Volkmannovy ischemické kontraktury.^(1,5,14) Rovněž je třeba dbát na minimalizaci útlaku končetiny ve fixaci, z tohoto důvodu se často využívá pouze sádrová dlahá namísto cirkulární fixace.⁽⁸⁾

Mezi akutní komplikace léčby patří (kromě již výše uvedených) redislokace fragmentů při selhání provedené fixace (ať již se jedná o nedostatečnost sádrové dlahy, či perkutánní transfixace Kirschnerovými dráty), infekce v okolí Kirschnerových drátů a při nešetrné primární repozici pak poškození periostálního rukávce, které může někdy až znemožnit opakovanou repozici nekravou cestou a vyústit v nutnost otevřené repozice.^(1,5,14)

Jako dlouhodobé následky se obvykle uvádí varózní či valgózní deformita lokte, omezení hybnosti, osteonekróza epifyzy či hyperextenční deformity.^(1,5) Nejobávanejší je ale rozvoj Volkmannovy kontraktury (obr. 3).

Roku 1887 popsal Volkmann ischemickou kontrakturu horní končetiny u skupiny dětí právě po zlomenině pažní kosti. Postupně se u nich rozvinula nekróza s následnou fibrozou flexorů ruky a flekční kontrakturou ruky a prstů. Současně bývají postiženy i nervové kmeny s rozvojem parézy.⁽¹⁾

Výsledkem je dysfunkční ruka. Tíže postižení se může lišit a existuje celá řada klasifikací. Tsuge navrhl klasifikaci založenou na rozsahu postižení svalů, která se v klinické praxi používá asi nejčastěji.⁽⁵⁾ Stav může vznikat buď při přímém poranění a brachialis jednotlivými dislokovány fragmenty, nebo sekundárně jako součást kompartment syndromu, např. při naložení příliš těsné cirkulární fixace.

Při uvažování o eventuální operační korekci potraumatické deformity by neměly hrát hlavní, či dokonce jedinou roli nefyziologické hodnoty jednotlivých měřitelných úhlů, ale spíše pacientovy subjektivní obtíže, zvláště pak s ohledem na schopnost pacienta vykonávat běžné denní aktivity či oblíbené sporty. Někdy se též setkáváme s tlakem rodičů na provedení chirurgické korekce malpozice distálního humeru z důvodů kosmetických. Vždy je třeba přísně

posuzovat rizika a benefity spojené s požadovanou osteotomií, neboť se jedná o komplikované operační výkony.

ZÁVĚR

S ohledem na možné následky patří SCFH v klinické praxi mezi obávané typy zlomenin.

Jejich ošetření by mělo být provedeno v centrech dětské traumatologie, která mají zkušenosti s terapií těchto zlomenin i dostatečně vyškolený personál. Názory na terapeutické postupy se však liší s ohledem na zkušenosti jednotlivých pracovišť.

Dlouhodobé výsledky terapie SCFH jsou předmětem postgraduálního studia prvního autora. |

LITERATURA

- Havránek P, et al. Dětské zlomeniny. 2. dopl. a přeprac. vyd. Praha: Karolinum 2013: 115–132.
- Kapandji AI. The physiology of the joints 1: The upper limb. 7th ed. Fountainhall: Handspring Publishing 2019: 98–107.
- Barad JH, et al. Range of motion of the healthy pediatric elbow: cross-sectional study of a large population. *J Pediatr Orthop B* 2013; 22(2): 117–122.
- Brabston EW, et al. Anatomy and physical examination of the elbow. *Oper Tech Orthop* 2009; 19(4): 190–198.
- Skaggs DL, Flynn JM. Supracondylar fractures of the distal humerus. In: Flynn JM, Skaggs DL, Waters PM (eds.). *Rockwood and Wilkins' fractures in children*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health 2015: 581–628.
- Popkin CA, Rosenwasser KA, Ellis HB Jr. Pediatric and adolescent T-type distal humerus fractures. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev* 2017; 1(8): 1–10.
- Goswami GK. The fat pad sign. *Radiology* 2002; 222(2): 419–420.
- Mrzena V. Suprakondylární zlomenina humeru u dětí. *Postgraduální medicína* 2008; 8.
- Gartland JJ. Management of supracondylar fractures of the humerus in children. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109: 145–154.
- Wilkins KE. Fractures and dislocations of the elbow region. In: Rockwood CA, Wilkins KE, King RE (eds.) *Fractures in children*. Vol. 3. Philadelphia: JB Lippincott Co 1984: 363–575.
- Leitch K, Kay R, Faminio J, et al. Treatment of multidirectionally unstable supracondylar humeral fractures in children. A modified Gartland type-IV fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(5): 980–985.
- Havránek P, et al. Dětské zlomeniny. Praha: Corvus 1991: 64–74.
- Havránek P. Klasifikace suprakondylárních zlomenin humeru u dětí. *Acta Chir Orthop Traum Čech* 1998; 65(5): 277–288.
- Mencio GA. Fractures and dislocations about the elbow. In: Mencio GA, Swintkowski MF (eds.) *Green's skeletal trauma in children*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015: 182–240.
- Dunlop J. Transcondylar fractures of the humerus in childhood. *J Bone Jt Surg* 1939; (21): 59–73.
- Charnley J. The closed treatment of common fractures. Edinburgh: E & S Livingstone 1950: 105–115.
- Havlas V, Trc T, Gaheer R, Schejbalova A. Manipulation of pediatric supracondylar fractures of humerus in prone position under general anesthesia. *J Pediatr Orthop* 2008; 28(6): 660–664.
- Novais EN, Andrade MAP, Gomes DC. The use of a joystick technique facilitates closed reduction and percutaneous fixation of multidirectionally unstable supracondylar humeral fractures in children. *J Pediatr Orthop* 2013; 33(1): 14–19.
- Tugut A, Aksakal AM, Ozturk A, et al. A new method to correct rotational malalignment for closed reduction and percutaneous pinning in pediatric supracondylar humeral fractures. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014; 48(5): 611–614.
- Slongo T. Radial externer fixateur zur geschlossenen behandlung problematischer suprakondylärer humerusfrakturen typ III und IV bei kindern und jugendlichen. Eine neue chirurgische technik. *Oper Orthop Traumatol* 2014; 26(1): 75–96.
- Tošovský V, Stryhal F, Syrovátka A. Dětské zlomeniny. Praha: SZN 1961: 50–82.
- Arnold JA, Nasca RJ, Nelson CL. Supracondylar fractures of the humerus: the role of dynamic factors in prevention of deformity. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59(5): 589–595.
- Mapes RC, Hennrikus WL. The effect of elbow position on the radial pulse measured by Doppler ultrasonography after surgical treatment of supracondylar elbow fractures in children. *J Pediatr Orthop* 1998; 18(4): 441–444.
- Flynn JC, Matthews JG, Benoit RL. Blind pinning of displaced supracondylar fractures of the humerus in children. *J Bone Jt Surg* 1974; 56(A): 263–272.
- Fowles JV, Kassab MT. Displaced supracondylar fractures of the elbow in children. *J Bone Jt Surg* 1974; 56(B): 490–500.
- Kocher MS, et al. Lateral entry compared with medial and lateral entry pin fixation for completely displaced supracondylar humeral fractures in children. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(4): 706–712.
- Fowler TP, Marsh JL. Reduction and pinning of pediatric supracondylar humerus fractures in the prone position. *J Orthop Trauma* 2006; 20(4): 277–281.

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Nemocnost dětí ve věku 0–2 roky v okresech s rozdílným znečištěním ovzduší

Morbidity of children under 2 years of age in the districts with different degrees of air pollution

Anna Pastorková^{1,2}, Miroslav Dostál¹, Miloš Velemínský², Radim J. Šrám^{1,2}

¹Ústav experimentální medicíny
Akademie věd České republiky,
Praha

²Zdravotně sociální fakulta
Jihočeské univerzity,
České Budějovice

Tato práce byla podpořena
Ministerstvem zdravotnictví
ČR, grant č. NV18-09-00151,
a z Evropského fondu pro
regionální rozvoj v rámci grantu
Healthy Aging in Industrial
Environment HAIE (CZ.02.1.01/
0.0/0.0/16_019/0000798).

SOUHRN

Pastorková A, Dostál M, Velemínský M, Šrám R.J. Nemocnost dětí ve věku 0–2 roky v okresech s rozdílným znečištěním ovzduší

Byla studována nemocnost 300 dětí od narození do 2 let v okresech Karviná (KI) a České Budějovice (CB), lišících se stupněm znečištění ovzduší. Podle očekávání byly více nemocné děti v okrese Karviná, nejčastější byly infekce horních cest dýchacích, onemocnělo 84 % dětí z KI a 75 % dětí z CB, s průměrnou frekvencí 126,8 diagnóz / 100 dětí / rok v KI oproti 98 diagnózám / 100 dětí / rok v CB. Onemocnění dolních cest dýchacích byla srovnatelná v obou okresech, za celé sledované období onemocnělo 29,7 % dětí v KI a 30,7 % dětí v CB, s frekvencí 26,85 dg / 100 dětí / rok v KI a 24,6 dg / 100 dětí / rok v CB. Vyšší nemocnost v Karvině byla také u virových onemocnění, nemocí gastrointestinálního traktu a kůže.

Klíčová slova: děti 0–2 roky, nemocnost, znečištění ovzduší, benzo(a)pyren, MKN-10, diagnóza, respirační onemocnění

SUMMARY

Pastorková A, Dostál M, Velemínský M, Šrám R.J. Morbidity of children under 2 years of age in the districts with different degrees of air pollution

The morbidity of 300 children from birth to 2 years in the districts of Karviná (KI) and České Budějovice (CB), differing in the degree of air pollution, was studied. As expected, there were more sick children in the Karviná district, the most common being upper respiratory tract infections, with an average frequency of 126,8 dg / 100 children / year compared to 98 dg / 100 children / year in CB. 84% of children from KI and 75% of children from CB became ill. The proportion of children with lower respiratory tract disease was comparable – 29.7% in KI and 30.7% in CB, with a frequency of 26.85 dg / 100 children in KI and 24.6 dg / 100 children in CB. Higher morbidity in Karviná was also in viral diseases, diseases of the gastrointestinal tract and skin.

Key words: children aged 0–2 years, morbidity, air pollution, benzo(a)pyrene, ICD-10, diagnosis, respiratory diseases

Korespondenční adresa:

MUDr. Radim Šrám
Ústav experimentální medicíny AV ČR
Vítězská 1083
142 20 Praha 4
radim.sram@iem.cas.cz

ÚVOD

Znečištěné ovzduší v České republice představuje významný problém, znepokojivé jsou hodnoty karcinogenního benzo(a)pyrenu (BaP), které v některých lokalitách násobně převyšují roční imisní limit 1 ng/m³,⁽¹⁾ jeho přítomnost v ovzduší je indikátorem kontaminace polycyklickými aromatickými uhlovodíky, obvykle navázanými na jemné prachové částice. V době, kdy probíhala naše studie (2015–2016), byl roční

imisní limit překročen na cca 23 % území ČR, na Karvinsku více než trojnásobně, v zimních měsících ještě více.⁽²⁾ Na celém území ČR se postupně zlepšuje kvalita ovzduší, klesá množství poléťavého prachu, hodnoty BaP však stále překračují přípustné meze a představují významné zdravotní riziko. Malé děti a jejich zdravotní stav jsou jistě citlivými indikátory pro změny životního prostředí. V této studii jsme porovnávali nemocnost dětí od narození do dvou let ve více

znečištěném okrese Karviná (KI) a v kontrolním okrese České Budějovice (CB).

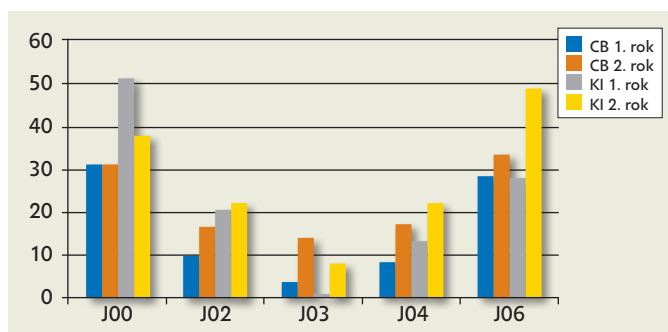
SBĚR DAT

Kohorty sledovaných dětí byly vytvořeny v letech 2013–2014 z novorozenců nemocnice Karviná-Ráj a v Českých Budějovicích v rámci studie hodnotící vliv ovzduší na genom novorozenců. Do studie byly zařazeny děti matek nekuřáček, s donošeným těhotenstvím.⁽³⁾ Na tuto studii jsme navázali, požádali jsme o spolupráci pediatri, u nichž byly děti registrovány, a jejich prostřednictvím matky dětí. Pokud matky souhlasily, podepsaly informovaný souhlas (schválený Etickou komisí Ústavu experimentální medicíny Akademie věd ČR) a vyplnily dotazník týkající se domácího prostředí dítěte. Spolupráce s pediatri spočívala ve vyplnění dotazníku s údaji o postnatálním růstu a vývoji dítěte, jeho součástí byl seznam všech stanovených diagnóz v kódech Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. vydání (MKN-10).

Stanovené diagnózy jsme pro zjednodušení analýz seřadili do širších skupin nemocí. K analýze dat jsme použili program Stata 12,0; rozdíly mezi okresy byly testovány neparametrickou analýzou variance podle Kruskala a Wallise.

POPIS SKUPIN

Studie se zúčastnilo 121 dětí z KI a 179 dětí z CB, v obou skupinách bylo více dívek – 51,2 % v KI a 50,8 % v CB. Císařským řezem se narodilo 30,6 % dětí v KI a 31,3 % v CB. Novorozenci z KI měli v průměru o 85 g nižší hmotnost, více jich v porodnici podstoupilo fototerapii (9,9 % KI vs. 6,7 % CB). Až na výjimky všechny matky kojily, průměrně 5–6 měsíců, 10 % matek ještě ve věku 2 let. Matky v KI byly v průměru o 2 roky mladší, bylo mezi nimi více matek se základním a nižším středním vzděláním. Oproti CB méně z nich mělo alergickou zátěž, zato více jich bylo exponováno ETS (environmental tobacco smoke). Z důvodu kuřáctví v rodinách bylo ve druhém roce života ohroženo ETS 23,5 % dětí v KI oproti 9 % dětí v CB ($p < 0,001$).

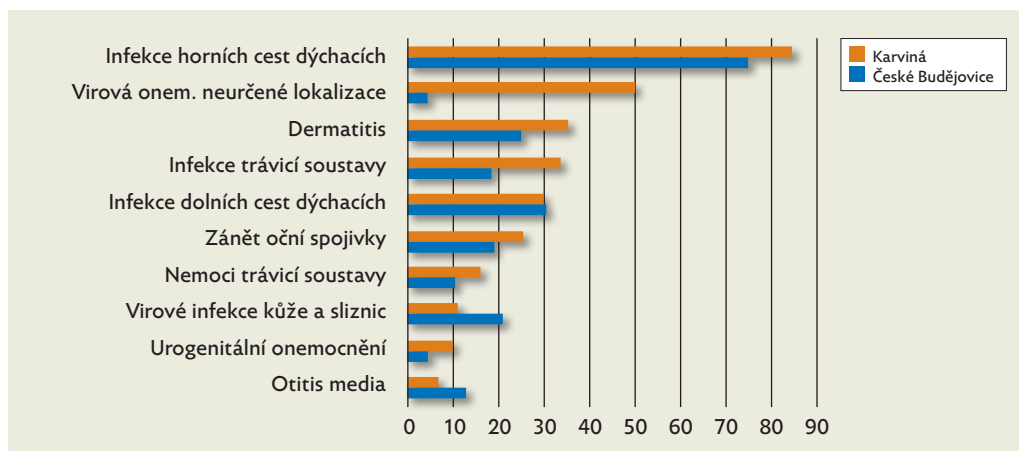


Obr. 1: Onemocnění horních cest dýchacích podle okresu a věku dítěte (počet dg / 100 dětí)

CB – okres České Budějovice; KI – okres Karviná; J00 – akutní zánět nosohltanu; J02 – akutní zánět hltanu, faryngitis; J03 – akutní zánět mandlí; J04 – akutní zánět hrtanu a průdušnice; J06 – akutní infekce horních cest dýchacích na více místech.

NEMOCNOST DĚTÍ

V našem souboru dětí navštívili lékaře z důvodu onemocnění průměrně 6krát v KI a 4,3krát v CB. Více nemocné byly děti v okrese Karviná a ve druhém roce života. V obou okresech však byly jak děti zdravé, tak i hodně nemocné. Vyskytlo se 5 vrozených vad (nadpočetný prstík na noze, nesestoupulé varle, vrozené vykloubení kyčle, vada oka, plagiocephalus), 4 z nich v CB. Celkem bylo za celé období stanoveno 1570 diagnóz, nejvíce (42 %) připadlo na **nemoci horních cest dýchacích**, významně vyšší byla nemocnost u kojenců v KI v prvních 6 měsících ($p < 0,001$). Zastoupení jednotlivých diagnóz uvnitř skupiny HCD ukazuje obrázek 1. Překvapivě srovnatelná byla **nemocnost dolních cest dýchacích** – onemocnělo 29,7 % dětí v KI a 30,7 % dětí v CB, s frekvencí 26,8 dg / 100 dětí / rok v KI a 24,5 dg / 100 dětí / rok v CB. V této skupině byly nejčastější akutní bronchitidy (J20), často s příznaky obstrukce, které se u řady dětí opakovaly. Významný rozdíl mezi okresy byl ve výskytu **gastrointestinálních infekcí**, převážně virového původu. V KI onemocnělo 33,9 % dětí vs. 19 % v CB, s vrcholem v jarních měsících. Méně často byla diagnostikována onemocnění trávicího traktu neinfekčního původu (K00–K92) – u 11,2 % dětí v CB a 16,5 %



Obr. 2: Nejčastější onemocnění – % nemocných dětí

Tab. 1: Přehled onemocnění dětí ve věku 0–2 roky v okresech Karviná (KI) a České Budějovice (CB)

Skupiny onemocnění	MKN-10	Počet stanovených dg				Počet dg / 100 dětí			
		Celkem		N = 179	N = 121	1. rok věku		2. rok věku	
		N	%	CB	KI	CB	KI	CB	KI
Infekce trávicí soustavy	A02–A09	97	6,2	40	57	7,3	18,2	15,1	28,9
Virové infekce kůže a sliznic	B00–B09	58	3,7	43	15	10,6	7,4	14	5,8
Virová onem. neurčené lokalizace	B34, 37	90	5,7	6	84	1,7	32,2	1,7	37,2
Anemia	D50, D64	11	0,7	5	6	2,8	2,5	0	2,5
Onemocnění oka	H00, 01, 04	8	0,5	6	2	2,8	0,8	0,6	0,8
Zánět oční spojivky	H10	76	4,8	41	35	14	21,5	8,9	7,4
Otitis media	H65, H66	42	2,7	31	11	7,3	3,3	10,1	5,8
Akutní infekce HCD	J00–J06	658	41,9	351	307	82,1	114	114	139,7
Influenza	J11, J19	18	1,1	14	4	3,4	1,7	4,5	1,7
Onem. dolních cest dýchacích	J18,20,44,45	153	9,8	88	65	26,2	28,1	22,9	25,6
Nemoci trávicí soustavy	K00–K92	56	3,6	25	31	7,8	15,7	6,1	9,9
Dermatitis a ekzém	L00–L99	143	9,1	65	78	22,9	38	13,4	26,4
Urogenitální onemocnění	N00–N51	29	1,8	9	20	2,8	8,3	2,2	8,3
Symptomy a znaky	R00–R69	68	4,3	32	36	10,1	16,5	7,8	13,2
Úrazy	S00–X	46	2,9	30	16	3,4	2,5	13,4	10,7
Vrozené vady	Q00–Q99	5	0,3	4	1	0,6	0,8	1,7	0

dětí v KI. S **dermatitidou a ekzémy** (L01–L98) se léčilo 35,5 % dětí z KI a 25,1 % dětí z CB, ve 14 % (KI) a 12 % (CB) se jednalo o atopickou dermatitidu. **Virové infekce s projevy na kůži a sliznicích** byly častější u dětí z CB (21,2 % nemocných dětí vs. 11,6 % v KI), jednalo se o dvě hlavní diagnózy – plané neštovice (B01) a jiná virová onemocnění kůže (B08), zastoupeny byly téměř stejným podílem. Významný rozdíl byl ve skupině **virových onemocnění neurčené lokalizace** (B34), byla diagnostikována téměř výhradně v okrese Karviná u téměř poloviny dětí (49,6 % vs. 5 %), s frekvencí 34,7 dg / 100 dětí / rok, $p < 0,001$. Přehled nejčastějších dg, jejich rozdělení do skupin a rozdíly mezi okresy ukazuje tabulka 1 a obrázek 2.

DISKUSE

Naše výsledky dokumentují vyšší nemocnost dětí ve více znečištěném okrese Karviná. Stejně jako v předchozích studiích byla nejčastější onemocnění horních cest dýchacích. Nemocnost dětí z okresu Karviná se přibližuje nemocnosti dětí v nejméně zatížených částech Ostravy.⁽⁴⁾ U dětí z Karviné jsme oproti Ostravě zaznamenali více zánětů průdušek, virových onemocnění (B349) a infekcí gastrointestinálních, méně pneumonií a alergických onemocnění. Soubor dětí z Ostravy byl však rozsáhlejší, nezátizen výběrem v porodnici. Více virových onemocnění v okrese Karviná může být odrazem horšího životního prostředí (kvalita ovzduší), vyšší hustoty obyvatel i výsledkem způsobu života v lokalitě. Podílí se na tom jistě kombinace nejrůznějších známých

i neznámých faktorů. Známé hodnoty ze sítě měřicích stanic, ale síť není natolik hustá, aby mohla zachytit lokální rozdíly. Přispívá k tomu i domácí prostředí – způsob větrání, kouření v domácnostech. I když se kvalita ovzduší stále zlepšuje – domácnosti mění staré kotle za moderní, na silnicích jezdí více nových aut, nekouří se v restauracích a veřejných budovách –, stále jsou oblasti, kde lze hlavně při nepříznivých klimatických podmínkách v zimních měsících naměřit nevyhovující hodnoty měřených ukazatelů. Znečištění ovzduší vyvolává oxidační stres, jehož důsledkem je poškození DNA.⁽⁵⁾ Nejmenší prachové částice ($< 0,1 \mu\text{m}$) příliš nesedimentují, při dýchání se dostávají hluboko do plic. Prokázán byl jejich průnik přes nosní sliznici do bulbus olfactorius a touto cestou přímo do mozku, kde mohou vyvolávat zánětlivé reakce,⁽⁶⁾ obdobně mohou pronikat přes epitel plicních sklípků. Vliv na nemocnost mají i vrozené predispozice. Gosh a kol. zkoumali vztah genetického polymorfismu mikrozomální epoxidhydrolázy (EPHX) k respiračním onemocněním u předškolních dětí. Děti s nízkou aktivitou EPHX1 byly náchylnější k onemocnění akutní bronchitidou.⁽⁷⁾ Choi a kol. ukázali na vztah mezi BaP v ovzduší a poruchami regulace myelo-lymfoidní hematopoézy u astmatických dětí, prokázány byly změny methylace DNA.⁽⁸⁾ V současnosti se hledají souvislosti mezi prostředím a psychickými poruchami. Na druhou stranu jsou však studie naznačující, že živé organismy mají schopnost přizpůsobit se nepříznivým podmínkám prostředí.⁽⁹⁾

Jak dalece se podmínky životního prostředí a životního stylu odrážejí na zdravotním stavu nejen dětí, ale i dospělých, jak moc je ovlivněn reprodukční systém, to řeší projekt

HAIE (Healthy Aging in Industrial Environment – zdravé stárnutí v průmyslovém prostředí), který v současné době probíhá v Moravskoslezském regionu a paralelně v Jihočeském kraji. Jeho cílem je posoudit a prohloubit dosavadní znalosti o vlivu prostředí na člověka, včetně jeho schopnosti adaptovat se na méně příznivé podmínky.⁽¹⁰⁾

ZÁVĚR

Při porovnání nemocnosti dětí ve věku do dvou let v okresech Karviná a České Budějovice byla zjištěna vyšší nemocnost

v okrese Karviná. Nejčastějším onemocněním byla infekce horních cest dýchacích, s významně vyšším výskytem v prvních šesti měsících života. Onemocnění dolních cest dýchacích prodělala třetina všech dětí, srovnatelně v obou okresech. V okrese Karviná bylo významně více infekcí trávicího traktu, nespecifických viróz a dermatitid. V okrese České Budějovice mělo více dětí zánět mandlí, středního ucha a virových infekcí s projevy na kůži a sliznici (plané neštovice). V CB byl v rodinách vyšší výskyt alergií, v okrese Karviná bylo více dětí vystaveno cigaretovému kouři. |

Autoři děkují všem pediatrům, pediatrickým sestrám a rodičům za ochotu a spolupráci, Ing. Solanskému za pomoc se statistickým zpracováním.

LITERATURA

1. Hunova I. Ambient air quality in the Czech Republic. Past and present: Atmosphere 2020; 11: 214. Dostupné na: <https://www.mdpi.com/2073-4433/11/2/214>
2. Český hydrometeorologický ústav, Kvalita ovzduší, Historická data. Dostupné na: <https://www.chmi.cz/historicka-data/ovzduši>
3. Šrám RJ, Rössner P Jr, Rössnerová A, et al. Impact of air pollution to genome of newborns. Cent Eur J Public Health 2016; 24 Suppl: S40–S44. doi: 10.21101/cejph.a4536
4. Dostal M, Pastorkova A, Rychlik S, et al. Comparison of child morbidity in regions of Ostrava, Czech Republic, with different degrees of pollution: a retrospective cohort study. Environ Health 2013; 12: 74. Dostupné na: <http://www.ehjournal.net/content/12/1/74>
5. Ambroz A, Vlkova V, Rossner P Jr, et al. Impact of air pollution on oxidative DNA damage and lipid peroxidation in mothers and their new
6. borns. Int J Hyg Environ Health 2016; 219(6): 545–56. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.05.010
6. Garcia GJM, Schroeter JD, Kimbell JS. Olfactory deposition of inhaled nanoparticles in humans. Inhal Toxicol 2015; 27(8): 394–403.
7. Ghosh R, Topinka J, Joad JP, et al. Air pollutants, genes and early childhood acute bronchitis. Mutat Res 2013; 749(1–2): 80–6. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2013.04.001
8. Choi H, Song WM, Wang MH, et al. Benzo[a]pyrene is associated with dysregulated myelo-lymphoid hematopoiesis in asthmatic children. Environ Int 2019; 128: 218–232.
9. Rossnerova A, Izzotti A, Pulliero A, et al. The molecular mechanisms of adaptive response related to environmental stress. Int J Mol Sci 2020; 21(19): 7053.
10. <https://haie.osu.cz/projekt-haie/>; <https://haie.osu.cz/haie-v-mediich/>



Grada, 195 × 252 mm, 704 stran,
1699 Kč, ISBN: 978-80-271-3052-8

Dětská oftalmologie

Klinické a mezioborové souvislosti

Kolektiv autorů

Tato mimořádně zpracovaná publikace se věnuje celému oboru dětského očního lékařství, ale i jeho propojení s dalšími lékařskými obory, zejména s pediatrií a neurologií.

Kniha komplexně shrnuje problematiku dětského očního lékařství a její předností je také mimořádně bohatá obrazová dokumentace. V podobném rozsahu dosud v české literatuře nebyl obor zpracován.

Na přípravě knihy se podílela řada odborníků oboru dětské oftalmologie a jiných oborů z předních pracovišť v České republice, jeden z odborníků působí v Německu. Text seznámí se základy prenatálního a postnatálního vývoje zrakového ústrojí, s nejčastějšími vývojovými vadami oka, s genetikou v oftalmologii, screeningem zrakových vad, s vyšetřovacími postupy u dětí, anestezií v dětské oftalmochirurgii, s refrakčními vadami a kontaktními čočkami, refrakční chirurgií, s onemocněním předního segmentu, onemocněním očnice, víček a slzných cest, čočky, se strabismem a amblyopií, prizmatickou diagnostikou a terapií, s glaukomem u dětí, s onemocněním sklivce a sítnice včetně retinopatie nedonošených, dále se základy neurooftalmologie, s nitroočními nádory, s traumatologií oka.

Je zařazena rozsáhlá mezioborová kapitola Oko a celková onemocnění, která se věnuje očním projevům u avitaminóz, u dědičných metabolických poruch, u chorob dermatologických, endokrinních, hematologických, infekčních, kardiologických, neurokutánních, plicních, renálních, revmatologických, gastrointestinálních, chorob pojiva a kostí, u imunopatologických stavů, jsou zde zařazeny syndromy s očními projevy a s retinálními abnormalitami. Poslední kapitoly se věnují ortoptice, péči o zrakově postižené, zrakové terapii z pohledu zrakového terapeuta a speciálního pedagoga a jiným poruchám zraku, konkrétně disociativní a centrální poruše zraku.

Publikace je určena oftalmologům, dětským oftalmologům a odborníkům jiných oborů, jako jsou dětské lékařství, neurologie, ORL a další.

www.grada.cz

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin, organických kyselin a cyklu močoviny

Inborn errors of amino acid, organic acid metabolism and disorders of the urea cycle

Tomáš Honzík, Jiří Zeman

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Honzík T, Zeman J. Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin, organických kyselin a cyklu močoviny

Úvod: Dědičně podmíněné poruchy metabolismu (DPM) aminokyselin (AMK), organických kyselin (OA) a cyklu močoviny (UCD) představují heterogenní skupinu 135 různých onemocnění způsobených porušenou syntézou, transportem či odbouráváním AMK, OA a amoniaku. Jednotlivá onemocnění jsou vzácná, ale celkový výskyt v populaci je 1 : 3000–4000.

Metodika: Práce shrnuje klinické, diagnostické a terapeutické aspekty nejčastějších DPM-AMK, OA a UCD. Osm nemocí je součástí laboratorního novorozeneckého screeningu, diagnostika ostatních DPM závisí na klinickém podezření, stanovení amoniaku v krvi a rychlé indikaci selektivního metabolického screeningu.

Výsledky: DPM-AMK, OA a UCD se klinicky projevují akutním nebo subakutním rozvrtem metabolismu s metabolickou alkalózou nebo acidózou a následným postižením funkcí jater, ledvin a/nebo mozku nebo pomalu progredujícím postižením CNS se zpomalením vývoje a poruchou kognitivních funkcí. Do první skupiny patří OA, tyrosinemie typu 1, leucinóza a UCD, které se projevují hromaděním toxických metabolitů vznikajících při degradaci aminokyselin. Do druhé skupiny patří fenylketonurie a homocystinurie, u které se přidružuje i postižení očí, kostí a/nebo tromboembolické příhody.

Závěr: Adekvátní terapie závisí na včasné diagnostice. U pacientů s akutním postižením mozku, například při těžké hyperamonemii, se používají eliminační metody. U pacientů s pomaleji progredujícím onemocněním se uplatňuje celoživotní nízkobílkovinná dieta suplementovaná potravinami pro zvláštní lékařské účely, vitaminoterapie a chaperonová terapie podporující aktivity postižených enzymů a snaha blokovat či aktivovat alternativní metabolické dráhy. Zvyšuje se počet onemocnění, u kterých se používá enzymová substituční terapie či transplantace jater nebo ledvin. Nově probíhají trial s genovou terapií.

Klíčová slova: dědičné poruchy metabolismu, fenylketonurie, homocystinurie, tyrosinemie, leucinóza, glycinová encefalopatie, organické acidurie, poruchy cyklu močoviny

SUMMARY

Honzík T, Zeman J. Inborn errors of amino acid, organic acid metabolism and disorders of the urea cycle

Introduction: Inborn errors of amino acid (AA), organic acid (OA) metabolism and disorders of the urea cycle (UCD) represent a heterogeneous group of 135 different diseases caused by impaired synthesis, transport or degradation of AA, OA and ammonia. Individual diseases are rare, but the overall incidence in the population is 1:3000–4000.

Methodology: The work summarizes the clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the most common inborn errors of AA, OA metabolism and UCD. Eight diseases are part of laboratory neonatal screening, diagnosis of other IEMs depends on clinical suspicion, determination of ammonia in the blood and rapid indication of selective metabolic screening.

Results: Inborn errors of AA, OA metabolism and UCD are clinically manifested by acute or subacute metabolic disruption with metabolic alkalosis or acidosis and subsequent hepatic, renal and / or cerebral impairment or slowly progressive brain impairment with developmental delay and cognitive decline. The first group includes OA, tyrosinemia type 1, leucinoses and UCD, which are manifested by the accumulation of toxic metabolites arising from amino acid degradation. The second group includes phenylketonuria and homocystinuria, which are associated with eye, bone and / or thromboembolic events.

Conclusion: Adequate therapy depends on early diagnosis. Elimination methods are used in patients with acute brain involvement, such as severe hyperammonaemia. In patients with chronic disease, a lifelong low-protein diet supplemented with foods for special medical purposes, vitamin therapy and chaperone therapy supporting the ac

Práce vznikla s podporou projektu RVO-VFN64165 a v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti „Pediatrie“.

tivities of affected enzymes and efforts to block or activate alternative metabolic pathways are used. The number of diseases in which enzyme replacement therapy or liver or kidney transplantation is used is increasing. Trials with gene therapy are underway.

Key words: inborn errors of metabolism, phenylketonuria, homocystinuria, tyrosinemia, leucinosi, glycine encephalopathy, organic acidurias, urea cycle disorders

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2
120 00 Praha 2
tomas.honzik@vfn.cz

ÚVOD

Metabolismus je neustálý koloběh biochemických reakcí, při kterých se tvoří látky potřebné pro růst a funkci buněk a organismu, a současně se odbourávají a odstraňují degradační produkty, které již nemají uplatnění. **Dědičné poruchy metabolismu** (DPM) představují heterogenní skupinu více než 1600 geneticky podmíněných onemocnění (iembase.org). Jednotlivě se jedná o vzácná onemocnění, ale souhrnně postihují až 1 % populace. Předmětem toho sdělení je seznámit čtenáře s poruchami metabolismu aminokyselin.

Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin (DPM-AMK) reprezentují skupinu více než 135 onemocnění s porušenou syntézou, transportem či katabolismem aminokyselin. I když se v přírodě vyskytuje více než 300 různých aminokyselin, bílkoviny člověka se tvoří výhradně jen ze skupiny 20 L- α -aminokyselin (devět z nich patří mezi aminokyseliny esenciální s nutným příjmem potravou – leucin, isoleucin, valin, lysin, tryptofan, threonin, methionin, fenylalanin a histidin). Porucha se může objevit v metabolismu kterékoliv z nich. DPM-AMK patří mezi nejznámější, nejčastější a terapeuticky ovlivnitelné DPM (tab. 1). Mezi tato onemocnění se řadí i **poruchy cyklu močovin** (UCD), protože člověk vylučuje přebytečný dusík vznikající katabolismem proteinů převážně ve formě neutrální močoviny – urey. Tato látka vzniká z toxického amoniaku sledem reakcí zvaných cyklus močoviny (1932, Krebs a Henseleit).

Vybraných šest DPM-AMK a dvě onemocnění z UCD jsou součástí laboratorního novorozeneckého screeningu (LNS) v České republice.⁽¹⁾

PATOFYZIOLOGIE

DPM-AMK patří mezi **DPM malých molekul** (< 1500 Da), kdy je typickou příčinou rozvoje onemocnění hromadění substrátu pro chybějící enzym či nedostatek produktu neproběhlé enzymatické reakce. Často se jedná o kombinaci obou patofyziologických pochodů, o poruchu membránového transportu nebo o aktivaci alternativní metabolické dráhy, která může produkovat toxické metabolity.⁽²⁾ Pro významnější toxicitu (než vlastní akumulace určité aminokyseliny) některých metabolitů s projevy akutních intoxikací s rychlou deteriorací stavu a rozvojem metabolické acidózy je zvláště vyčleněna **podskupina organických acidurií** (tab. 2), u které bývá i charakteristický nález při vyšetření profilu organických kyselin v moči. U řady DPM-AMK je situace složitější, protože způsobují i nerovnováhu mezi hladinami neurotransmiterů, poruchu methylačních reakcí s dopadem na funkci řady genů nebo poruchu membránového potenciálu s dopadem na homeostázu kalcia. Na progresi onemocnění se může podílet i zvýšený oxidativní stres, aktivace signálních proteinů a dysregulace proteostázy indukované stresové odpovědí buněk.

Tab. 1: Skupiny dědičných poruch metabolismu s nejvyšším výskytem v populaci

Skupiny dědičných poruch metabolismu	Počet různých onemocnění	Výskyt v populaci
dyslipidemie/hyperlipidemie	> 27	> 1 : 200
poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů	> 40	1 : 500
mitochondriální onemocnění	> 350	> 1 : 3 500
poruchy metabolismu aminokyselin, organických kyselin a cyklu močoviny	135	> 1 : 4 000
lyzozomální onemocnění	67	> 1 : 8 000
poruchy β -oxidace mastných kyselin	14	> 1 : 10 000
porfyrie	8	> 1 : 10 000
dědičné poruchy glykosylace	> 160	> 1 : 15 000
peroxizomální onemocnění	27	> 1 : 25 000

Tab. 2: Patofyziologické aspekty, klinické projevy a možnosti terapie vybraných dědičných poruch metabolismu aminokyselin, organických kyselin a cyklu močoviny

Onemocnění	Patofyziologie	Klinické projevy	Terapie
Nejčastější poruchy metabolismu aminokyselin			
Hyperfenylalaninémie typ 1* Klasická fenylketonurie (↓ fenylalaninhydroxyláza)	↑ Phe, ↓ Tyr, ↑ kyselina fenylloctová → toxicita Phe, porucha syntézy neurotransmiterů, hypomyelinizace CNS	postnatální rozvoj mikrocefalie, prenatální mikrocefalie plodu u neléčené ženy s fenylketonurií, porucha chování, poruchy kognitivních funkcí, extrapyramidové příznaky, epilepsie, ekzém, zápach potu a moče po myšíně	snížený příjem přirozených bílkovin a fenylalaninu (8–22 mg Phe/kg/den) PZLÚ bez Phe (0,5–0,8 g bílkovin /kg/den) sapropterin u pacientů senzitivních na BH ₄ enzymová terapie zkouší se genová terapie vápník, vitamin D
Tyrosinémie typu 1 (↓ fumarylacetoacetylhydroláza)	↑ sukcinylaceton, ↑ fumarylacetoacetylát, ↑ oxidační stres ↓ syntéza hemu → toxické poškození jater, ledvin, CNS i periferních nervů	hepatomegalie, hepatopatie, akutní jaterní selhávání, hepatocelulární karcinom, Fanconiho syndrom, porfyrická krize, neuropatie	snížený příjem přirozených bílkovin (0,4–0,6 g/kg/den) PZLÚ bez Phe a Tyr (0,5–0,8 g/kg/den) nitisinon (0,5–1 mg/kg a den) vápník transplantace jater
Leucinóza* (↓ dehydrogenáza pro rozvětvené 2-oxokyseliny)	↑ leucin, ↑ 2-oxoisokaproová kyselina → toxické poškození CNS ↑ oxidativní stres, porucha trans- portu AMK do CNS, ↓ syntéza neurotransmiterů	porucha vědomí, edém mozku, křeče, porucha vývoje, neprospívání, zvracení po jídle, zápach moči po maggi	snížený příjem přirozených bílkovin (0,3–1,0 g/kg/den) PZLÚ bez Ile, Val, Leu (0,3–0,8 g/kg/den), vápník L-Ile a L-Val při poklesu jejich hladin v krvi L-karnitin 50 mg/kg a den thiamin (20–500 mg/denně) transplantace jater
Homocystinurie* (↓ cystationin β-syntáza)	↑ homocystein ↓ methylační reakce → poškození endotelu, kolagenu, fibrilinu	poruchy chování a kognitivních funkcí, marfanoidní fenotyp, arachnodaktylie, těžká myopie s dislokací čoček, tromboembolické příhody, skolióza, osteoporóza	pyridoxin (30–400 mg/den) snížený příjem přirozených bílkovin a methioninu (5–15 mg Met/kg/den) PZLÚ bez Met (0,5–0,8 g/kg/den) s navýšením Cys betain (150 mg/kg/den, max. 9 g), vápník
Glycinová encefalopatie (↓ multienzymatický komplex glycine cleavage system)	↑ glycin → aktivace NMDAR aktivace inhibičních glycin recep- torů porucha neurogeneze	VVV mozku, hypotonie, apnoe, letargie, farmakorezistentní epilepsie, burst suppression, hypsarytmie, praktická zástava vývoje, opož- dění vývoje u atenuované formy nemoci, autismus	kombinovaná antiepileptická terapie benzoát sodný (350–750 mg/kg/den) dextrometorfan (3–15 mg/kg/den) ketogenní dieta
Nejčastější poruchy metabolismu organických kyselin			
Methylmalonová acidurie (↓ methylmalonyl-CoA mutáza) Propionová acidurie (↓ propionát-CoA karboxyláza)	↑ methylmalonát či ↑ propionát ↑ 2-methylcitrát ↑ 3-OH-propionát deplece CoA aktivace NMDAR → toxické poškození CNS, ledvin a jater s rozvojem hyperamonémie a poruchou funk- ce dýchacího řetězce	akutní ataky poruch vědomí, křeče, Kussmaulovo dýchání při ketoacidóze, progredující poru- chy vývoje a kognitivních funkcí, mozečková a extrapyramidová symptomatologie, kardiomyopatie, chronické onemocnění ledvin, tubulární porucha ledvin	snížený příjem přirozených bílkovin (0,6–1,1 g/kg/den) PZLÚ bez Ile, Val, Met, Thr (0,3–0,5 g/kg/den) zvýšený energetický příjem na 120 % hydroxykobalamin (MMA), biotin (PA) L-karnitin (50–200 mg/kg/den), vápník metronidazol intermitentně karglumová kyselina, askorbová kyselina bikarbonát sodný nebo Schollův roztok transplantace jater (ledvin)

(pokračování)

Onemocnění	Patofyziologie	Klinické projevy	Terapie
Nejčastější poruchy metabolismu organických kyselin			
Isovalerová acidurie* (↓ isovaleryl-CoA dehydrogenáza)	↑ isovalerát, ↑ 3-OH-isovalerát porucha Krebsova cyklu → toxické poškození CNS a jater hypo/hyperglykémie	akutní ataky poruch vědomí, Kussmaulovo dýchání při keto- acidóze, zápach potu po zpotených nohou	snížený příjem přirozených bílkovin (0,6–1,1 g/kg/den) PZLÚ bez Leu (0,3–0,5 g/kg/den) L-karnitin (50–100 mg/kg/den) vápník
Glutarová acidurie typu 1* (↓ glutaryl-CoA dehydrogenáza)	↑ lysin, ↑ kyselina glutarová ↑ kyselina 3-OH-glutarová → degenerace striata, autoinfla- mace v CNS aktivace NMDAr porucha Krebsova cyklu	hypotonie, ataky zvýšené dráž- divosti makrocefalie pro subdurální hematomy/hygroty, metabolický stroke-like syndrom s postižením bazálních ganglií, poruchy vývoje, epilepsie	snížený příjem přirozených bílkovin (0,7–1,1 g/kg/den) PZLÚ bez Lys a se snížením Trp (0,3–0,5 g/kg/den) zvýšený energetický příjem na 120 % L-karnitin (50–100 mg/kg/den), vápník
Nejčastější poruchy cyklu močoviny			
Porucha ornitintraskarbamylázy (↓ ornitintraskarbamyláza)	↑ amoniak ↑ glutamin → toxické poškození CNS a jater zpočátku respirační alkalóza později metabolická acidóza	akutní ataky jaterního selhávání, jaterní encefalopatie při rychle progredující hyperamonemii, edém mozku, poruchy vývoje	snížený příjem přirozených bílkovin (0,4–0,8 g/kg/den) PZLÚ (0,2–0,6 g esenciálních AMK/kg/den) L-arginin, L-citrulin, benzoát sodný fenylbutyrát nebo fenylacetát, vápník zkouší se genové terapie
Argininjantarová acidurie (↓ arginosukcinátlyáza)	↑ amoniak a ↑ glutamin → toxické poškození CNS a jater ↓ syntéza oxidu dusného	akutní ataky jaterního selhávání, hepatopatie, hepatomegalie, změny chování (hyperamone- mie), až chronická encefalopatie, jaterní cirhóza, autismus	snížený příjem přirozených bílkovin (0,6–0,9 g/kg/den) PZLÚ (0,3–0,6 g esenciálních AMK/kg/den) suplementace L-argininu fenylbutyrát nebo fenylacetát, benzoát sodný vápník transplantace jater

*Diagnostika onemocnění je součástí laboratorního novorozeneckého screeningu.

AMK – aminokyseliny, CK – kreatinkináza, CNS – centrální nervový systém, Cys – cystein, DNA – deoxyribonukleová kyselina, Gly – glycin, Ile – isoleucin, LDL – lipoprotein o nízké hustotě, Leu – leucin, Lys – lysin, Met – methionin, MMA – methylmalonová acidurie, NMDAr – N-methyl-D-aspartát receptory, PA – propionová acidurie, Phe – fenylalanin, PZLÚ – potraviny pro zvláštní lékařské účely a speciální směsi esenciálních AMK, TAG – triacylglyceroly, Thr – threonin, Trp – tryptofan, Tyr – tyrosin, Val – valin

KLINICKÉ PROJEVY

Klinicky se část DMP-AMK manifestuje **brzy po narození postižením funkce CNS, jater a/nebo ledvin**, ale při vyšší zbytkové aktivitě postiženého enzymu se mohou projevit i **později opakovanými atakami výrazného zhoršení klinického stavu** po větším přívodu exogenních aminokyselin (zahájení perorální výživy, její změna z nízkobílkovinného mateřského mléka na umělou mléčnou výživu či příkrmy s vyšším obsahem bílkovin) anebo v průběhu akutních hořečnatých onemocnění. Souvisí to nejen s rozvojem katabolického stavu u nemocného dítěte, ale také s dalším poklesem již původně nízké aktivity postiženého enzymu, neboť nestabilní proteiny s geneticky podmíněnými změnami v primární, sekundární nebo terciální struktuře podléhají snáze proteolýze a degradaci, která nastává při zvýšené teplotě působením akutně vyplavených proteáz. Příkladem DMP-AMK, u kterých převažuje hromadění škodlivě působících látek z výživy nebo nadprodukce, je **hyperamonemické kóma** u pacientů s UCD s rozvojem poruchy vědomí při edému mozku či **těžký metabolický rozvrat s Kussmaulovým dýcháním** u pacientů s organickými aciduriemi. Mezi DPM,

u kterých se aktivují alternativní metabolické dráhy, patří tyrosinemie typu 1 s nadprodukcí toxického sukcinylacetonu, který vede **k selhání jater a ledvin a rozvoji akutní porfyrické krize**. Fenylketonurie je příkladem komplexního onemocnění způsobeného toxickým působením fenylalaninu, poruchou syntézy cholesterolu, nedostatkem tyrosinu a monoaminogenních neurotransmiterů v CNS s akumulací alternativních metabolitů. Klinicky se projevuje **poruchou vývoje a kognitivních funkcí**, epilepsií, **porušenou myelinizací**, chronickým ekzémem a nepříjemným zápachem potu a moče po myšíně. Některé DPM se projevují charakteristickými projevy. U pacientů s homocystinurií to je **marfanoidní fenotyp**, subluxace čoček a prohlubující se intelektuální nedostatečnost u dětí nebo **akutní tromboembolické příhody** u dospívajících. U kojenců s glutarovou acidurií typu 1 to bývá praskání přemostujících cév, které vedou k **rozvoji subdurálních hematomů a makrocefalií**.^(3,4)

DĚDIČNOST

U většiny pacientů s DPM-AMK je dědičnost onemocnění **autozomálně recesivní (AR)**, ale u poruchy ornitintranskarbamylázy (OTC) je **dědičnost vázaná na chromozom X**.

OBEČNÉ PRINCIPY TERAPIE

I přes intenzivní výzkum je počet léčitelných či léčbou ovlivnitelných DPM omezený, odhaduje se, že účinná terapie je dostupná u cca 120 DPM. U DPM na podkladě tzv. malých molekul se nejvíce používá dietní léčba. U DPM-AMK se uplatňuje **nízkobílkovinná dieta**. Její přísnost závisí na věku pacienta, zbytkové aktivitě postiženého enzymu a individuální toleranci k aminokyselinám, kterou pozitivně ovlivňuje růst a prospívání v dětském věku a negativně rozvoj katabolismu při akutních respiračních infekcích a gastrointestinálních obtížích. Snížený příjem přirozených bílkovin ve výživě je třeba pravidelně suplementovat potravinami pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ), například pomocí směsí esenciálních aminokyselin bez aminokyselin, které pacient neumí účinně metabolizovat. Přitom celkový příjem přirozených a umělých bílkovin musí odpovídat denní potřebě dle věku. Pacienti s organickou acidurií potřebují i vyšší příjem kalorií (120 % denní potřeby) a současně i vysoké dávky L-karnitinu, který brání rozvoji sekundární karnitinové deficience, pomáhá s transportem mastných kyselin s dlouhým řetězcem přes mitochondriální membránu a zvyšuje vylučování toxických metabolitů močí.^(5,6)

U některých pacientů s DPM-AMK lze zvýšit aktivity postižených enzymů pomocí vysokých dávek vitaminů, specifických kofaktorů nebo enzymových substrátů a chaperonů. V rámci **vitaminoterapie** se uplatňuje vitamin B₆ u pacientů s B₆-senzitivní homocystinurií, betain u pacientů s B₆-rezistentní homocystinurií a kalcium folinát a hydroxykobalamin u pacientů s remethylačními formami homocystinurie. K úpravě hladin neurotransmiterů v CNS u pacientů s maligní formou fenylketonurie na podkladě poruch metabolismu pterinů pomáhá sapropterin (analog tetrahydrobiopterinu), 5-OH-tryptofan, L-DOPA a karbidopa. Sapropterin se uplatňuje jako chaperon jaterní fenylalaninhydroxylázy v léčbě některých pacientů s fenylketonurií.^(5,6)

U některých DPM se používá **léčba pomocí chybějícího produktu**. To je například L-arginin a L-citrulin u pacientů s některými UCD, L-serin při poruše syntézy serinu a dextromethorfan u pacientů s glycinovou encefalopatií ve snaze blokovat NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptory. **Blokátory aktivace alternativní metabolické dráhy** pomáhají snižovat produkci toxických metabolitů. Například u pacientů s tyrosinemií typu 1 lze pomocí nitisinonu blokovat endogenní nadprodukcí toxických metabolitů, mezi které patří maleylacetoacetát, fumarylacetoacetát a sukcinylaceton. Naopak **aktivace alternativní metabolické dráhy** se uplatňuje například u pacientů s UCD, u kterých chemické látky jako benzoát sodný, fenylbutyrát sodný či fenylacetát sodný významně pomáhají snižovat hladinu amoniaku zvýšeným vylučováním nebílkovinného dusíku močí. U většiny dětí s některou z organických acidurií je třeba korekce

metabolické acidózy pomocí bikarbonátu sodného a/nebo Schollova citrátového alkalizačního roztoku, u kriticky nemocných dětí s hyperamonemií je nutná akutní **detoxikace pomocí eliminačních metod** (hemodialýza či hemodiafiltrace).

V posledních letech došlo k velkému rozvoji **enzymové substituční terapie (ERT)** a **substrát redukční terapie (SRT)**. I když se tato terapie týká dominantně pacientů s různými typy lysozomálních onemocnění, modifikovaný enzym se již používá také i v terapii fenylketonurie a probíhají studie u homocystinurie z deficitu cystationin β-syntázy. **Transplantace jater** se používá u pacientů s UCD, tyrosinemií typu 1, leucinózou nebo methylmalonovou či propionovou acidurií.

V dalším textu rozebereme podrobněji jednotlivé vybrané DPM-AMK, které jsou uvedeny v tabulce 2. Pomocí programu LNS a díky možnosti detekovat některá další metabolická onemocnění, která nejsou primárním cílem screeningu, lze u zachycených pacientů zahájit poměrně účinnou terapii ještě před rozvojem klinických příznaků a jejich rozvoji tím zabránit.

HYPERFENYLALANINEMIE (KLASICKÁ FENYLKETONURIE, MÍRNÁ HYPERFENYLALANINEMIE A PORUCHY METABOLISMU TETRAHYDROBIOPTERINU)

Etiologie a patogeneze: poruchy metabolismu aminokyselin, při kterých dochází k hyperfenylalaninemii (HPA), představují heterogenní skupinu několika nemocí. Celkový výskyt HPA v naší populaci je 1 : 5200 a dědičnost je u všech typů autozomálně recesivní (AR). Nejčastější je hyperfenylalaninemie typu 1 (klasická fenylketonurie – PKU), která byla poprvé popsána v roce 1934. Postihuje cca 70 % pacientů s HPA a obvykle je způsobena dvěma výrazně patogenními nonsense mutacemi v *PAH* genu pro jaterní fenylalaninhydroxylázu (PAH). Méně častá je mírná hyperfenylalaninemie, která je obvykle způsobena méně patogenními missense mutacemi v *PAH*. Nejméně časté jsou maligní formy PKU (1–2 % pacientů s PKU), způsobené poruchou metabolismu tetrahydrobiopterinu (BH₄), který slouží jako kofaktor pro jaterní PAH.⁽⁷⁾

Klasická fenylketonurie

Výrazná porucha jaterní PAH způsobuje hromadění fenylalaninu a naopak nedostatek tyrosinu. Fenylalanin se navíc alternativním metabolismem přeměňuje na kyseliny fenylpyrohroznovou, fenylmléčnou a fenylloctovou, které u neléčených pacientů s PKU způsobují zvýšenou iritabilitu pokožky, chronické dermatitidy (ekzém) a zápach potu a moče po myšíně. Nedostatek tyrosinu, který je v CNS ještě umocněn jeho kompeticí s vysokými hladinami fenylalaninu o transport přes hematoencefalickou bariéru, způsobuje sníženou syntézu monoaminových neurotransmiterů v CNS se závažným dopadem na kognitivní funkce. Jejich

Tab. 3: **Obsah bílkovin, tuků, cukrů, energie a aminokyselin fenylalaninu a methioninu ve vybraných potravinách (v nevařeném či nepečeném stavu)** (zdroj: Potravinové tabulky výživových hodnot, Národní sdružení PKU a jiných DMP, 2012.)

Potravina 100 g	B g	T g	C g	Energie kcal	Fenylalanin mg	Methionin mg
sýr Eidam (45 % tuku)	26	26	1,0	343	1370	614
čočka	24,3	1,2	60,3	319	1261	187
hovézí maso	22,3	1,3	–	101	912	613
kuře	20,5	6	–	136	852	573
vepřové maso	22,8	3,8	–	125	819	587
vejce	12,5	11	0,9	151	728	403
rohlík	11,4	1,4	73,1	351	518	163
rýže	6,9	0,7	79,5	349	350	137
oplatky Kolonáda	5,4	15,0	75,5	449	220	40
mléko kravské (plnotučné)	3,3	3,5	4,8	63	145	73
brambory	2,8	0,2	20	98	86	25
mléko ženské	1,2	3,1	7	67	47	22
grapefruit	0,6	0,2	10	40	16	6
jablko	0,3	0,4	15	57	15	4
pomeranč	0,7	0,2	20	84	12	3

nedostatek v CNS včetně oka se také podílí na rozvoji parkinsonismu a poruchy zrakové kontrastní citlivosti. Postižení CNS však nevzniká jen na podkladě nedostatku tyrosinu. Vysoké hladiny fenylalaninu inhibují i funkci 3-OH-3-methylglutaryl-CoA reduktázy (HMG-CoA) v oligodendrocytech. HMG-CoA je klíčový i pro syntézu cholesterolu a jeho inhibice vede v mozku k poruše myelinizace, viditelné u neléčených pacientů na magnetické rezonanci.⁽⁷⁾

Klinické projevy: u dětí s PKU, které nejsou zachyceny LNS a/nebo nejsou na dietoterapii, dochází již od kojeneckého věku k mikrocefalizaci, ke vzniku ekzémů rezistentních na terapii, rozvoji spasticity a ireverzibilnímu poškození mozku s poruchou kognitivních funkcí a závažnou intelektuální nedostatečností (IQ < 50 bodů). V dospívání se objevují extrapyramidové příznaky (parkinsonismus, tremor) a poruchy chůze. U cca 25 % pacientů se manifestuje epilepsie, ale hrubé abnormality na EEG má až 80 % neléčených pacientů. V dospělosti mají neléčení pacienti behaviorální problémy, obsese, kompulze, stereotypie, agresivitu či anxiety. Nedostatek tyrosinu, který je i prekurzorem melaniinu, způsobuje u neléčených pacientů s PKU charakteristický obraz světlé kůže a vlasů doprovázený fotosenzitivitou.

Diagnostika: první metodu pro novorozenecký screening PKU objevil v polovině 20. století dr. Guthrie a u nás byl LNS zahájen v roce 1975 (prof. Hyánek, doc. Blehová). Metody screeningu se postupně měnily, nyní se používá spřažená hmotnostní spektrometrie (MS/MS). U všech novorozenců s pozitivním screeninem je třeba co nejrychleji zajistit kontrolní metabolické vyšetření s cílem potvrdit hyperfenylalaninemii a odlišit klasickou PKU od HPA a maligní PKU. Rychlá diagnostika maligní PKU je založena na vyšetření pterinů v moči a změření aktivity dihydropterinreduktázy v suché kapce krve. Navíc se na některých pracovištích provádí

i zátěžový perorální test s dichloridem sapropterinu (analog BH₄). Diagnózu všech typů hyperfenylalaninémie je třeba potvrdit i na molekulární úrovni vyšetřením genu PAH nebo genů pro enzymy, které se podílejí na metabolismu BH₄.⁽⁷⁾

Terapie: dietní léčba se sníženým příjmem přirozených bílkovin suplementovaná směsí esenciálních aminokyselin bez fenylalaninu (tab. 2) je založena na principu, že pacienti s PKU potřebují stejně jako zdravé osoby esenciální množství fenylalaninu pro růst a proteosyntézu, ale na rozdíl od zdravých nemohou metabolizovat nadbytečný fenylalanin na tyrosin. Cílem léčby pomocí neustále kontrolované výživy je snaha udržovat hladinu fenylalaninu v krvi trvale na hodnotách, o kterých se ví, že nejsou škodlivé. Dietní léčba u pacientů s PKU je celoživotní. Řada studií prokázala škodlivý vliv vysokých hladin fenylalaninu na zdraví během celého života. Compliance léčby je u většiny malých dětí vynikající, protože většina rodičů chápe význam léčby a naučí se dietní léčbu správně používat. Naopak období dospívání přináší velký problém, protože u řady mladistvých s PKU compliance klesá. Vede to nejen k značnému rozkolísání hladin fenylalaninu, ale při déletrvající nespolupráci dochází s vysokými hladinami fenylalaninu i k poklesu IQ. Obsah fenylalaninu ve vybraných potravinách je uveden v tabulce 3. Přísnost diety závisí na individuální toleranci pacienta k fenylalaninu, která se zvyšuje v období rychlého růstu.⁽⁸⁾ Naopak nejpřísnější dietu je třeba dodržovat v přípravě na graviditu a v graviditě, protože vysoká hladina fenylalaninu v průběhu těhotenství poškozuje vývoj plodu.

Počáteční snahy o léčbu pomocí nízkobílkovinné diety bez suplementace esenciálními aminokyselinami byly až do poloviny 20. století neúspěšné, protože postižené děti neprosplávaly a docházelo u nich k poruchám růstu. Chemik L. I. Woolf z Great Ormond Street Hospital v Londýně

Tab. 4: Vliv závažného porušení diety na další vývoj jedince s klasickou fenylketonurií

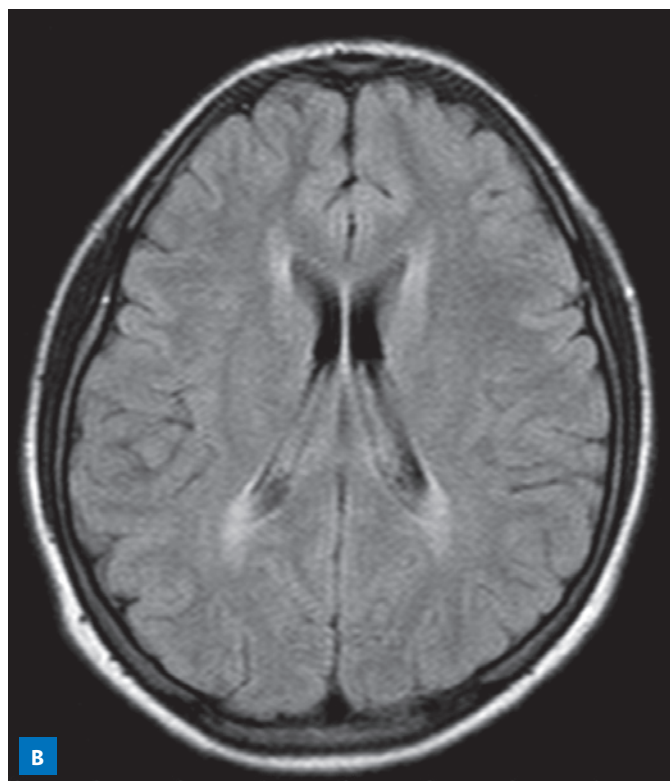
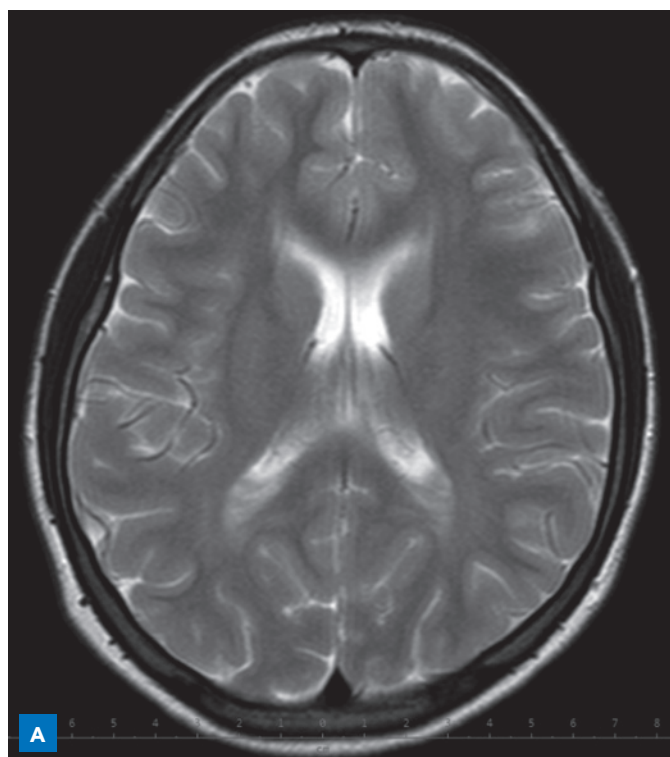
Klinický projev	Poznámky
↓ IQ	každé dlouhodobé zvýšení hladiny fenylalaninu v krvi o 100 $\mu\text{mol/l}$ nad horní hranici dobré dietní kompenzace vede k poklesu IQ o 1,3–4,1
porucha exekutivních funkcí	pomalejší reakční doba, porucha pozornosti a motorické kontroly
psychiatrické poruchy	obsese – kompulze, deprese, anxieta, fobie, paranoia, somatizace, vztahovačnost
neurologické poruchy	difúzní leukoencefalopatie, hyperreflexie, spastická paraparéza a poruchy chůze, tremor, epilepsie, dystonie, ataxie a parkinsonismus
osteopenie a osteoporóza	porucha růstu u dětí, porucha mineralizace u adolescentů
snížení kvality života	po znovuzavedení diety došlo u většiny pacientů k úpravě subjektivního pocitu spokojenosti a pohody, a to především ve složkách deprese a úzkosti

vyslovil teorii, že děti s PKU by bylo možné léčit speciální výživou se sníženým obsahem fenylalaninu, čehož docílil enzymatickým štěpením kaseinu a odstraněním fenylalaninu pomocí aktivního uhlí. Účinnost navrženého postupu potvrdil prof. Horst Bickel v letech 1954–1955. Od té doby se výroba dietetik (PZLÚ) značně změnila. Existuje řada kvalitních směsí esenciálních aminokyselin bez fenylalaninu v práškových nebo tekutých formách, v granulích i tabletách, které jsou obohaceny o ionty, stopové prvky, vitaminy a polynenasycené mastné kyseliny. PZLÚ pro novorozence a kojence s PKU se podobají umělé mléčné výživě a pro starší děti obsahují různé příchutě pro zlepšení chuti. Ke zlepšení chuti by měly přispět i nové PZLÚ na bázi glykomakropeptidu. Významně se zvýšila i nabídka různých komerčně vyráběných potravin se sníženým obsahem bílkovin.

Alternativním přístupem k léčbě některých pacientů s PKU s BH_4 plně responzivním genotypem je sapropterin, který ve vybraných případech může zvýšit aktivitu PAH a snižovat hladinu fenylalaninu. Rozšíření této léčby však v některých zemích brání příliš vysoká cena, která je cca 10× vyšší, než jsou finanční náklady na dietoterapii. Zcela novou možnost v léčbě PKU představuje enzymová substituční terapie pomocí „PEGylated phenylalanine ammonia lyase (PAL)“.

V léčbě pacientů s maligní PKU se používají prekurzory neurotransmiterů, například L-DOPA a 5-OH-tryptofan v kombinaci se sapropterinem.

Prognóza: u pacientů s PKU, kteří jsou na celoživotní terapii a kteří mají hladiny fenylalaninu trvale v doporučených mezích, je velmi dobrá. To se týká i mladistvých s PKU, pokud období často snížené compliance v průběhu dospívání netrvá příliš dlouho a hladiny fenylalaninu nejsou dlouhodobě příliš vysoké. Tabulka 4 a obrázek 1 ukazují možné dopady přerušené diety na další vývoj jedinců s PKU.



Obr. 1: MR mozku 14leté dívky s fenylketonurií a dlouhodobým nedodržováním diety. A – symetrické periventrikulární ložiskové hyperintenzity v T2-vážených obrazech v bílé hmotě supratentoriálně. B – ložiskové hyperintenzity ve FLAIR periventrikulárně parietálně. (S laskavostí poskytl Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK, Praha.)

TYROSINEMIE TYPU 1

Etiologie a patogeneze: příčinou tyrosinémie typu 1 (HT 1, hepatorenální tyrosinémie) je porucha fumarylacetoacetylhydrolázy (FAH) na úrovni posledního kroku přeměny tyrosinu na fumarát a acetoacetát. Výskyt HT 1 se odhaduje na 1 : 125 000, dědičnost je autozomálně recesivní. Metabolický blok způsobuje hromadění maleylacetoacetátu, který se přeměňuje na toxické metabolity sukcinylaceton (SA) a fumarylacetoacetát (FAA). Postiženy jsou zejména hepatocyty, tubulární buňky ledvin a periferní nervová tkáň. Inhibována je rovněž syntéza hemu na úrovni dehydratázy kyseliny δ -aminolevulové s příznaky, které připomínají akutní porfyrii. Klíčovým patofyziologickým mechanismem je oxidativní stres a poškození DNA vysokou hladinou tyrosinu, FAA a SA. Jakožto prekurzor dopaminu může vysoká koncentrace tyrosinu ovlivnit i vzájemnou rovnováhu mezi neurotransmitery.⁽⁹⁾

Klinické projevy: akutní typ HT 1 je nejčastější a manifestuje se již v novorozeneckém nebo časném kojeneckém věku akutním jaterním selháváním s koagulopatií, subakutní typ začíná progredující hepatomegalií a hepatopatií ve věku mezi 6. a 12. měsícem a chronický typ, který je nejméně častý, se projevuje v batolecím až předškolním věku neprospíváním a progredující hepatomegalií s postupným přechodem z fibrózy do cirhózy. Morfologické změny viditelné při zobrazení jater jsou v čase stanovení diagnózy přítomny až v 75 % případů, zejména se jedná o cirhózu. Specifickou komplikací je častý rozvoj hepatocelulárního karcinomu, který se může objevit v kterémkoliv věku, a to dokonce i u léčených pacientů. Časté jsou krvácivé projevy, naproti tomu ikterus a elevace jaterních testů jsou mírné. Časté je postižení ledvin s rozvojem Fanconioho syndromu, tubulární acidózy, eventuálně i glomerulosklerózy, nefrokalcinózy a křivice. I když renální postižení může klinické manifestaci dominovat, vždy je přítomno i postižení jater



Obr. 2: 6měsíční chlapec s tyrosinemií typu 1. A – rachitický růženec, objemné břicho s hepatomegalií. B – rtg známky floridní křivice u stejného chlapce.

(obr. 2). Nejcharakterističtější neurologickým projevem je porfyria-like syndrom, většinou při interkurentním infektu. Krize se projevuje těžkou bolestí břicha, slabostí a změnami tonu autonomního nervstva (např. ataka hypertenze). Progredivní motorická neuropatie si v důsledku respiračního selhání může vynutit ventilační podporu. U chronického typu onemocnění se může rozvinout i kardiomyopatie.⁽⁹⁾

Diagnostika: je založena na klinickém podezření a laboratorních projevech z postižení jaterních a ledvinových funkcí. Diagnózu podporuje zvýšená hladina aminokyseliny tyrosinu v séru, zvýšená hladina sukcinylacetonu v suché kapce krve nebo moči a zvýšené vylučování δ -aminolevulové kyseliny. Diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni vyšetřením genu *FAH*. Vysoká hladina α_1 -fetoproteinu je důležitým laboratorním markerem možného rozvoje hepatocelulárního karcinomu. V některých zemích je diagnostika HT 1 součástí LNS.

Terapie: ihned po stanovení diagnózy by měla být zahájena léčba nitisinonem, který zabraňuje tvorbě toxických metabolitů inhibicí enzymu 4-OH-fenylpyruvát dioxygenázy, metabolického kroku předcházejícího vzniku fumarylacetoacetátu. Nitisinon významně snižuje riziko rozvoje hepatocelulárního karcinomu, ale naopak významně zvyšuje hladiny tyrosinu, a proto je nutná i nízkobílkovinná dieta se sníženým obsahem tyrosinu a fenylalaninu doplněná směsí esenciálních aminokyselin bez těchto aminokyselin (tab. 2). Dietu lze uvolnit po úspěšné transplantaci jater.

LEUCINÓZA

Etiologie a patogeneze: leucinóza (nemoc javorového sirupu, maple sirup urine disease – MSUD) je způsobena poruchou dehydrogenáz 2-oxokyselin s rozvětveným řetězcem, které se podílejí na metabolismu leucinu, valinu a isoleucinu. V důsledku metabolické poruchy se v těle hromadí nejen aminokyseliny s rozvětveným řetězcem, ale i alioisoleucin a vysoce toxické ketoanalogy (např. kyselina 2-oxoisokaproová). Výskyt MSUD je 1 : 94 000, dědičnost je autozomálně recesivní.⁽¹⁰⁾

Klinické projevy: onemocnění se nejčastěji projevuje mezi 4.–7. dnem života hypotonií, poruchou sání a rychle progredující poruchou vědomí s křečemi a stáčením do opistotonu. U postiženého dítěte je nápadný zápach moče po javorovém sirupu nebo po maggi, zejména je-li dítě umístěno v inkubátoru.⁽¹⁰⁾

Intermediální forma leucinózy se obvykle projevuje až v kojeneckém, batolecím nebo předškolním věku nechutenstvím, neprospíváním, poruchou růstu, atakami zvracení po jídle s vyšším obsahem bílkovin a poruchou vývoje. Průběh onemocnění je na rozdíl od pacientů s klasickou leucinózou mírnější, ale při katabolismu v průběhu respiračních či gastrointestinálních onemocnění se mohou rozvinout i příznaky těžkého metabolického rozvratu s křečemi, poruchou vědomí a edémem mozku.

Intermitentní forma leucinózy se projevuje metabolickým rozvratem se změnou chování pouze v období akutních infekcí nebo zvýšené zátěže. Pokud ataky nejsou časté

a příliš intenzivní, pacienti mohou prospívat a mají normální psychomotorický vývoj. Dlouhodobá prognóza pak závisí na frekvenci a tíži metabolických dekompenzací.

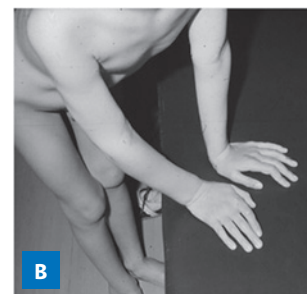
Zvláštní variantou je thiamin responzivní forma leucinózy, která klinicky probíhá obdobně jako intermediální forma. Pacienti mají zbytkovou aktivitu dehydrogenázy pro větvené α -oxokyseliny mezi 2–30 % normy a velmi dobře reagují na podání thiaminu.⁽¹⁰⁾

Diagnostika: je založena na LNS. Je však nutné zmínit, že mírnější formy onemocnění (případně forma intermitentní) nemusí být LNS zachycené. Laboratorní vyšetření ukazuje masivní ketózu s méně vyjádřenou metabolickou acidózou, v krvi jsou zvýšeny koncentrace leucinu, valinu, isoleucinu a alloisoleucinu a v moči jsou vysoké koncentrace 2-oxokyselin. Diagnózu je třeba potvrdit enzymatickým vyšetřením a/nebo na molekulární úrovni.

Terapie: u pacientů s akutním metabolickým rozvrtem je třeba urychleně snížit hladiny neurotoxických metabolitů. Nejúčinnější je hemodialýza nebo hemodiafiltrace. U méně závažně nemocných pacientů je metodou volby snaha zastavit katabolismus pomocí infuzí glukózy s ionty a eventuální podporou malé dávky inzulínu, který má i anabolickou funkci. Dostatečně vysoký kalorický příjem je zajištěn i pomocí nutriční podpory s tukovými emulzemi. V případě křečí je nutná antikonvulzivní terapie. Dlouhodobá léčba je založena na nízkobílkovinné dietě se sníženým příjmem přirozených bílkovin v závislosti na věku a individuální toleranci (tab. 2). Denní potřeba bílkovin je suplementována speciální směsí esenciálních aminokyselin bez leucinu, isoleucinu a valinu. U části pacientů na přísné dietoterapii se hladina leucinu upravuje, ale současně dochází k příliš výraznému poklesu hladiny isoleucinu a valinu s následným neprospíváním a poruchou proteosyntézy. V tomto případě i děti s leucinózou potřebují suplementaci isoleucinu a/nebo valinu.⁽¹⁰⁾ Výživu je vždy nutno doplnit o mikronutrienty a vitaminy. Část pacientů s leucinózou je thiamin responzivní a vysoké dávky vitamínu B₁ umožňují určité zvolnění diety. Naopak u pacientů, u kterých se dlouhodobě nedaří udržet dobrou metabolickou kompenzaci pomocí diety, je třeba zvažovat indikaci léčby pomocí transplantace jater.

HOMOCYSTINURIE

Etiologie a patogeneze: homocystinurie, způsobená poruchou cystathionin β -syntázy (CBS), je nejčastějším onemocněním s poruchou metabolismu sírných aminokyselin, které slouží jako donor methyl skupiny pro > 300 enzymů a tvorbu bazického myelinového proteinu, kreatinu, fosfolipidů, glutathionu, sírných neurotransmiterů atd. Dědičnost je autozomálně recesivní. Vzácnější formy geneticky podmíněné hyperhomocysteinemie jsou způsobeny poruchou enzymů, které se podílejí na zpětné přeměně homocysteinu na methionin nebo na metabolismu kobalamínu. Navíc dochází i k poruše rovnováhy mezi S-adenosylmethioninem a S-adenosylhomocysteinem s negativním dopadem na methylační reakce v těle. Klasická homocystinurie je poměrně vzácné



Obr. 3: 10letý chlapec s homocystinurií. A – skolióza, mírná deformita hrudníku, genua valga s atypickou konfigurací kolenních kloubů v rámci metabolické osteopatie. B – arachnodaktylie u stejného chlapce.

onemocnění, ale sekundární hyperhomocysteinemie je častá, především při deficitu vitamínu B₁₂ nebo folátů.⁽¹¹⁾

Klinické projevy: klasická homocystinurie, která je pyridoxin non-responzivní, se projevuje v dětství a dospívání poruchami chování a kognitivních funkcí, vyšší postavou, skoliózou, arachnodaktylií (obr. 3), těžkou myopií, dislokací čoček, tromboembolickými příhodami a osteoporózou. Podobnost s Marfanovým syndromem se vysvětluje poruchou struktury pojiva s redukcí disulfidových vazeb fibrilinu 1 a nedostatkem cysteinu. V patofyziologii cévních příhod se zvažuje řada faktorů, ale nejvíce přijatelnou teorií je toxicita homocysteinu při hodnotách > 100 $\mu\text{mol/l}$ v indukci stresu endoplasmatického retikula v endotelových buňkách, porušená nitrobuněčná signalizace a zvýšená tvorba disulfidických vazeb u bílkovin. Projevy onemocnění u pacientů s pyridoxin senzitivní formou homocystinurie jsou mírnější.⁽¹¹⁾

Diagnostika: je součástí LNS, jinak je založena na klinickém podezření a průkazu vysokých hladin homocysteinu a methioninu v krvi spojených se sníženou hladinou cystathioninu a cysteinu. Diagnózu je třeba potvrdit na enzymatické a/nebo molekulární úrovni. Sekundární

hyperhomocysteinemie je nejčastěji způsobena deficitem vitaminu B₁₂ při chronické gastritidě nebo veganství.

Terapie: závisí na výsledku testu s pyridoxinem. Asi polovina pacientů s pyridoxin senzitivní formou onemocnění reaguje příznivě na podávání vitaminu B₆ a kyseliny listové (tab. 2). U pacientů s pyridoxin non-responzivní homocystinurií se používá dieta se sníženým příjmem přirozených bílkovin (0,5–0,8 g/kg/den) a methioninu (5–15 mg/kg/den) dle věku a individuální tolerance, která je suplementovaná směsí esenciálních aminokyselin bez methioninu. Cílem léčby je snížit hladinu homocysteinu v krvi < 80 μmol/l. Obsah methioninu ve vybraných potravinách je uveden v tabulce 3. U pacientů, u kterých dietní intervence nestačí k dosažení metabolické kompenzace, se do terapie přidává betain, který podporuje zpětnou remethylaci homocysteinu na methionin. Samotná léčba betainem není možná, protože by způsobila závažnou hypermethionemii. Je-li léčba zahájena v novorozeneckém období, zabrání rozvoji intelektové nedostatečnosti a je oddálen začátek a progresie dislokace čočky.

GLYCINOVÁ ENCEFALOPATIE (NEKETOTICKÁ HYPERGLYCINEMIE)

Etiologie a patogeneze: neketotická hyperglycinemie (NKH), porucha metabolismu aminokyseliny glycinu, je způsobena poruchami v multienzymatickém komplexu glycine cleavage system (GCS), který odbourává glycin na amoniak a CO₂. Glycin působí v mozku na N-methyl-D-aspartát (NMDA) receptory, které mají důležitou roli v ontogenezi mozkového kortexu, a podílí se na formování excitability vyvíjejícího se mozku. V neuronálních kmenových buňkách v průběhu embryonálního vývoje působí glycin přímou excitací přes glycinové receptory, na neurony v oblasti mozkového kmene a míchy působí inhibičně. Vysoké koncentrace glycinu v mozku u postižených dětí mají závažný dopad na vývoj a funkce CNS.⁽¹²⁾ Výskyt NKH se odhaduje na 1 : 76 000. Dědičnost NKH je autozomálně recesivní.

Klinické projevy: u více než 85 % pacientů se onemocnění projevuje již v novorozeneckém věku, u ostatních v průběhu kojeneckého až batolecího věku. U dobře adaptovaného novorozence se obvykle několik hodin až dní po porodu objevuje letargie, hypotonie a vymizí Moro reflex. Nakupí se apnoické pauzy a rozvinou se myoklonie s přechodem do tonicko-klonických křečí. Na EEG je obraz burst suppression (BS), který předchází rozvoji klinických příznaků a je přítomný již od narození. BS obraz mizí ve věku kolem 4 týdnů a přechází do hypsarytmie. MR CNS dokumentuje progresivní mozkovou atrofizaci s opožděnou myelinizací. Přítomna může být i dysgeneze corpus callosus a malformace gyrů, která však vzniká již intrauterinně. Psychomotorický vývoj postižených dětí se prakticky zastaví a hypotonie přechází do spasticity. Mírnější průběh onemocnění je méně častý.⁽¹²⁾

Diagnostika: je založena na průkazu zvýšené koncentrace glycinu v mozkoměšním moku (MMM) a zvýšeného poměru mezi koncentrací glycinu v MMM a krvi (> 0,08, norma 0,01–0,02). Pro účely genetického poradenství v rodině

a prenatální diagnostiky je nutno potvrdit diagnózu i na molekulární úrovni. Enzymatické vyšetření GCS v jaterní biopsii se v ČR neprovádí.

Terapie: dieta s omezením glycinu ve stravě není obvykle úspěšná, k postižení CNS dochází již intrauterinně. U všech dětí je nutná antiepileptická terapie. Hladinu glycinu lze snižovat podáváním benzoátu sodného. Excitační vliv glycinu na NMDA receptory lze ovlivnit podáváním dextrometorfanu – antagonisty NMDA receptorů. V poslední době se zkouší ketogenní dieta.

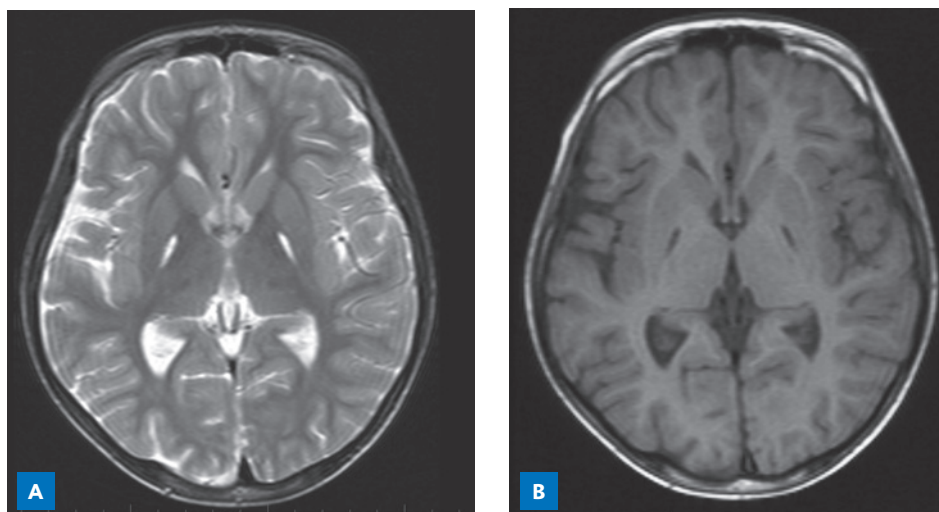
ORGANICKÉ ACIDURIE

Organické acidurie představují heterogenní skupinu 36 různých poruch intermediárního metabolismu. Nejčastější jsou methylmalonová acidurie, propionová acidurie, isovalerová acidurie a glutarová acidurie. Dědičnost u všech typů organických acidurií je AR.

Methylmalonová acidurie, propionová acidurie a isovalerová acidurie

Etiologie a patogeneze: methylmalonová acidurie (MMA; výskyt 1 : 50 000) je způsobena poruchou methylmalonyl-CoA mutázy, která potřebuje jako kofaktor adenosylkobalamin (aktivní vitamin B₁₂). Propionová acidurie (PA; 1 : 90 000) je způsobena poruchou propionyl-CoA karboxylázy. Oba enzymy mají klíčovou roli v metabolismu valinu, isoleucinu, methioninu a threoninu a podílejí se i na metabolismu postranních řetězců cholesterolu a mastných kyselin s lichým počtem uhlíků. Isovalerová acidurie (IVA; 1 : 200 000) je způsobena poruchou isovaleryl-CoA dehydrogenázy, která se účastní metabolismu leucinu. U postižených dětí se hromadí jak aminokyseliny a organické kyseliny z metabolické dráhy nad úroveň konkrétní poruchy (např. kyselina methylmalonová, propionová nebo isovalerová), které jsou v nadbytku toxické, tak především vysoce hepatotoxické a neurotoxické metabolity vznikající alternativními metabolickými dráhami (např. 2-methylcitrát, 3-hydroxypropionát), které navíc inhibují glukoneogenezi, první enzym v cyklu močovin, komplexy enzymů dýchacího řetězce a degradaci glycinu, a naopak aktivují NMDA receptory v mozku. Toxicita organických látek je zvýšena i sekundárním deficitem volného karnitinu, který se za normálních okolností váže na organické látky a snižuje jejich toxicitu.⁽¹³⁾

Klinické projevy: nejtěžší formy onemocnění obvykle začínají po krátkém bezpříznakovém období v prvních hodinách až dnech po porodu akutními projevy progredující toxické encefalopatie s ketoacidózou, hyperamonemií a hypoglykemií. Postižený novorozenec odmítá pít, nesaje, rozvíjí se apatie, hypotonie, apnoické pauzy, křeče a poruchy prokrvení. Mírnější formy onemocnění se projevují v kojeneckém až batolecím věku příznaky toxické encefalopatie při katabolismu v důsledku horečnatých infekcí, nechutenství, zvracení a průjmů. Rozvoj metabolické acidózy se projevuje Kussmaulovým typem dýchání. U neléčených dětí s isovalerovou acidurií je typický zápach moči a potu



Obr. 4: MR CNS 14letého chlapce s methylmalonovou acidurií. V oblasti globus pallidus jsou symetrická pruhovitá ložiska zvýšeného signálu v T2-vážených obrazech (A) a sníženého signálu v T1-vážených obrazech (B). (S laskavostí poskytla Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK, Praha.)

po zpocených nohách. Opakované metabolické rozvraty u dětí s organickou acidurií vedou k opoždění psychomotorického vývoje a neurologické symptomatologii z poškození mozečku a bazálních ganglií (obr. 4). Častá je sekundární epilepsie, porucha kognitivních funkcí a mikrocefalie pro atrofii mozku. Akutní pankreatitida a kardiomyopatie jsou častými komplikacemi především u dětí s PA, ale vyskytují se i u dětí s MMA, u kterých často dochází i k rozvoji chronické renální insuficience s postižením i tubulárních funkcí.⁽¹³⁾

Diagnostika: je založena na klinickém podezření, přítomnosti metabolické acidózy, hyperamonemie, leukopenie a trombocytopenie, ale v některých zemích EU již probíhá novorozenecký screening. V ČR byla diagnostika isovalerové acidurie zařazena do LNS pro lepší prognózu léčených pacientů v porovnání s pacienty s MMA a PA. Diagnózu je třeba potvrdit selektivním metabolickým screeningem v suché kapce krve nebo vyšetřením organických kyselin v moči a dostupná je i diagnostika na molekulární úrovni.

Terapie: již při podezření na organickou acidurii je nutné zajistit dítěti dostatečný kalorický příjem formou glukózy (u novorozence a malého kojence minimálně 10, resp. 8 mg/kg/min) v kombinaci s malou kontinuální dávkou inzulinu ve snaze zabránit katabolismu. Při hyperamonemii jsou lékem volby scavengery amoniaku – intravenózní benzoát sodný nebo perorální karglumová kyselina. Při vzestupu amoniaku nad 400 μmol/l se zahajuje hemodialýza nebo hemodiafiltrace. L-karnitin zvyšuje vylučování toxických metabolitů u dětí se zachovalou funkcí ledvin.

Dlouhodobá léčba je založena na nízkobílkovinné dietě s omezením přirozených bílkovin suplementovaná dle věku a tolerance směsí esenciálních aminokyselin bez isoleucinu, valinu, methioninu a threoninu v případě MMA/PA nebo bez leucinu v případě IVA. Podává se i L-karnitin, vitaminy a vápník a při metabolické acidóze bikarbonát sodný a/nebo Schollův roztok. Část pacientů s MMA potřebuje hydroxykobalamin. Zvýšenou potřebu energetického příjmu lze zajistit pomocí MCT olejů (tuků s mastnými kyselinami se středně dlouhým řetězcem) a škrobů, u kojenců jsou vhodné polysacharidy na bázi maltodextrinů. Intermitentně,

například 10 dní v měsíci, se u pacientů s MMA a PA podává metronidazol (případně amoxicilin nebo cotrimoxazol), které ve střevě snižují počet anaerobních bakterií podílejících se na endogenní tvorbě propionátu. Novou metodou léčby u metabolicky nestabilních pacientů s MMA a PA je podávání kyseliny karglumové, která snižuje hladinu amoniaku aktivací NAGS v cyklu močoviny.⁽¹³⁾

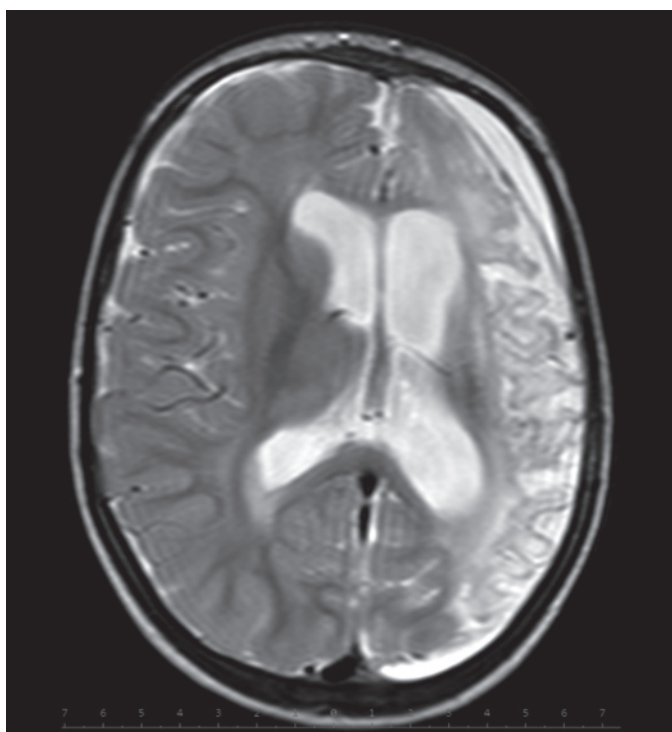
Glutarová acidurie typu 1

Etiologie a patogeneze: glutarová acidurie typu 1 (GA 1) je způsobena poruchou glutaryl-CoA dehydrogenázy, která se podílí na metabolismu lysinu, hydroxylysínu a tryptofanu. V těle stoupají koncentrace kyseliny glutarové a 3-hydroxyglutarové, které jsou vysoce toxické pro mozkové buňky (zejména působením na NMDA receptory). Zvyšuje se vylučování metabolitů sukcinátu a 2-oxoglutarátu, což dokumentuje současně postižení funkce Krebsova cyklu.⁽¹⁴⁾ Výskyt GA 1 je cca 1 : 200 000.

Klinické projevy: příznaky onemocnění se projevují u kojenců hypotonií či zvýšenou dráždivostí a makrocefalií, někdy v souvislosti s rozvojem subdurálních hematomů či hygromů. Část kojenců s GA 1 prodělá po očkování nebo při nechutenství v průběhu akutního respiračního nebo gastrointestinálního onemocnění ataku encefalopatické krize s Reye-like syndromem, hypoglykemií a metabolickou acidózou. Po atace se rozvíjí centrální hypotonický syndrom s pozdějším přechodem do dystonie či spasticity,⁽¹⁴⁾ zpomaluje se psychomotorický vývoj a objevuje se i sekundární epilepsie s patologickým nálezem na MR CNS (obr. 5).

Diagnostika: provádí se v rámci LNS. Dostupná je i diagnostika na molekulární úrovni. Při metabolickém rozvratu jsou vysoké především hladiny lysinu, kyseliny glutarové a kyseliny 3-OH-glutarové. Zvyšuje se vylučování sukcinátu a 2-oxoglutarátu.

Terapie: základem chronické léčby, která má být zahájena co nejdříve po potvrzení diagnózy, je nízkobílkovinná dieta a prevence katabolismu vysoce energetickou výživou doplněnou polysacharidy na bázi maltodextrinů u kojenců



Obr. 5: MR mozku 4,5letého chlapce s glutarovou acidurií typu 1 s obrazem výrazně dystrofických změn v levé hemisféře s relativním ušetřením centrální šedi. Subdurálně kolekce tekutiny, nejspíše hygrom, prakticky nad celou levou hemisférou. Komorový systém je rozšířen, více na levé straně, mírná retrakce středočárových struktur doleva (T2-vážený obraz). (S laskavostí poskytl Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK, Praha.)

a škroby u starších dětí. Přísnost nízkobílkovinné diety závisí na věku a individuální toleranci (tab. 2). Denní potřeba bílkovin pro růst a vývoj dítěte je zajištěna pomocí směsi esenciálních aminokyselin bez lysinu a se sníženým obsahem tryptofanu. Součástí léčby je trvalé podávání L-karnitinu, který se uplatňuje při konjugaci glutaryl-koenzymu A na netoxický glutaryl-karnitin. Akutní léčba, zejména při horečce, nechutenství, zvracení či průjmu, vyžaduje výrazné snížení příjmu přirozených bílkovin, parenterální zajištění dostatečně vysokého energetického přísunu pomocí glukózy ve snaze zabránit katabolismu a kontinuální podávání malé dávky inzulinu ve snaze zabránit rozvoji hyperglykemie. Nezbytná je dostatečná hydratace, přísun L-karnitinu, iontů a kontrola acidobazické rovnováhy.⁽¹⁴⁾ Názory na podávání riboflavinu u pacientů s GA 1 jsou kontroverzní. Také se neprokázalo, že by původně doporučované podávání kreatinfosfátu, jako vysoce energetické látky, N-acetylcysteinu a antioxidantů nebo antagonistů glutamátového receptoru vedlo ke zlepšení prognózy. Bohužel ani včasná diagnostika pomocí LNS a okamžité zahájení léčby nemusí být u části dětí s GA 1 vždy zárukou dobré prognózy.

PORUCHY CYKLU MOČOVINY

Etiologie a patogeneze: cyklus močoviny je klíčová metabolická dráha složená z 6 enzymů, které syntetizují močovinu z amoniaku vznikajícího při degradaci bílkovin. Za normálních okolností je hladina amoniaku v krvi < 60 $\mu\text{mol/l}$ (u novorozenců < 80), ale všechny poruchy cyklu močoviny na úrovni N-acetylglutamátsyntázy (NAGS), karbamoylfosfátsyntázy (CPS), ornitintranskarbamylázy (OTC), argininsukcinátsyntázy (citrulinemie), argininsukcinátlyázy (argininiantarová acidurie) a arginázy (argininemie) způsobí hyperamonemii, která působí neurotoxicky a hepatotoxicky. Na neurotoxicitě se spolupodílí i akumulace glutamínu. U argininiantarové acidurie se na encefalopatii podílí i abnormní produkce NO a akumulace argininosukcinátu a jeho derivátu guanidinosukcinátu.⁽¹⁵⁾ Dědičnost poruchy OTC, která je nejčastější (cca 1 : 60 000), je gonozomálně recesivní, ale onemocnění se může manifestovat i u heterozygotních dívek. Všechny ostatní poruchy cyklu močoviny mají dědičnost AR.

Klinické projevy: příznaky se většinou projeví již v novorozeneckém nebo kojeneckém věku nechutenstvím, hypotonií, apatií a rychle progredující poruchou vědomí, edémem mozku, hepatomegalií a jaterním selháním. Prognóza neléčených dětí je prakticky infaustní. Mírnější formy onemocnění se projevují v předškolním a školním věku atakami jaterní encefalopatie, nejčastěji v průběhu gastrointestinálních obtíží.⁽¹⁵⁾

Diagnostika: je založena na klinickém podezření a vyšetření amoniaku v krvi, které má být dostupné v každé nemocnici. Hladina urey je snižena, vyšetření acidobazické rovnováhy na začátku ataky ukáže respirační alkalózu a později metabolickou acidózu. V krvi je zvýšená hladina kyseliny glutamové a glutamínu a nízká hladina argininu, pouze při argininemii je koncentrace argininu zvýšená. Vysoká koncentrace citrulinu svědčí pro citrulinemii či argininiantarovou acidurii, nízká koncentrace citrulinu a zvýšené vylučování kyseliny orotové pro poruchu OTC. U argininiantarové acidurie je navíc výrazně zvýšené vylučování kyseliny argininiantarové. Diagnózu je třeba potvrdit i na molekulární úrovni.

Terapie: nízkobílkovinná dieta s omezením příjmu přirozených bílkovin do 0,4–0,8 g/kg/den suplementovaná L-argininem (kromě pacientů s argininemii), L-citrulinem (kromě pacientů s citrulinemii, argininiantarovou acidurií a argininemii) a směsí esenciálních aminokyselin (0,2–0,6 g/kg/den) dle věku, denní potřeby bílkovin a individuální tolerance. Benzoát sodný, fenylbutyrát sodný a/nebo fenylacetát sodný v pravidelných 3–4 denních dávkách pomáhá snižovat amoniak zvýšeným vylučováním nebílkovinného dusíku. Metodou volby u těžké formy onemocnění je transplantace jater a u poruchy OTC se již zkouší i genová terapie.

Akutní léčba: u novorozenců a kojenců se zahajuje při hladině amoniaku nad 120 $\mu\text{mol/l}$, u větších dětí při hladině amoniaku nad 100 $\mu\text{mol/l}$. Zastavuje se příjem bílkovin a navyšují se dávky L-argininu, benzoátu sodného, fenylbutyrátu a/nebo fenylacetátu sodného o cca 25 %. Nejpозději za 2–4 hodiny se amoniak musí zkontrolovat a při dalším vzestupu se zahajuje intravenózní podávání argininchloridu (250

mg/kg/den) a natriumbenzoátu (250 mg/kg/den) rozdělené do čtyř dávek. Současně je třeba zastavit katabolismus endogenních proteinů pomocí intravenózní infuze glukózy

(3–10 mg/kg/min dle věku) s ionty, eventuálně s inzulinem. Při vzestupu amoniaku nad 400 $\mu\text{mol/l}$ se zahajuje hemodialýza nebo hemodiafiltrace.⁽¹⁵⁾ |

LITERATURA

1. **Honzík T, Kožich V, Pešková K, Votava F.** Laboratorní novorozenecký screening. Ces-slov Pediat 2022; 77(1): 12–18.
2. **Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH.** Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 6th ed. Heidelberg: Springer 2016: 4–5.
3. **Honzík T, Zeman J, et al.** Dědičné poruchy metabolismu v kazuistikách. Praha: Mladá fronta 2016.
4. **Kolářová H, Honzík T.** Charakteristické klinické příznaky a laboratorních odchylky dědičných poruch metabolismu. Ces-slov Pediat 2018; 73(6): 348–364.
5. **Honzík T, Zeman J.** Výživa u dědičných metabolických poruch. In: Kohout P, et al. Klinická výživa. Praha: Galén 2021: 779–798.
6. **Blau N, Duran M, Gibson KM, et al.** Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Heidelberg: Springer 2014.
7. **van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahning K, et al.** The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis 2017; 12(1): 162.
8. **Zemanova M, Chrastina P, Sebron V, et al.** Extremely low birthweight neonates with phenylketonuria require special dietary management. Acta Paediatr 2021; 110(11): 2994–2999.
9. **Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, et al.** Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinemia and implication for clinical practice. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 107.
10. **Frazier DM, Allgeier C, Homer C, et al.** Nutrition management guideline for maple sirup urine disease: an evidence and consensus-based approach. Mol Genet Metab 2014; 12(3): 210–217.
11. **Morris A, Kožich V, Santra S, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis 2017; 40(1): 49–74.
12. **Hoover-Fong JE, Shah S, van Hove JL, et al.** Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. Neurology 2004; 63: 1847–1853.
13. **Forný P, Hörster F, Ballhausen D, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: first revision. J Inherit Metab Dis 2021; 44(3): 566–592.
14. **Boy N, Mühlhausen Ch, Maier EM, et al.** Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inherit Metab Dis 2007; 30(1): 5–22.
15. **Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al.** Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. J Inherit Metab Dis 2019; 42(6): 1192–1230.

POLIKLINIKA PRAHA 5 - ZBRASLAV

hledá
PEDIATRA
do soukromé praxe

Dlouhodobé odpuštění nájmu ordinace



Bydlení zajistíme



Nástup možný kdykoliv

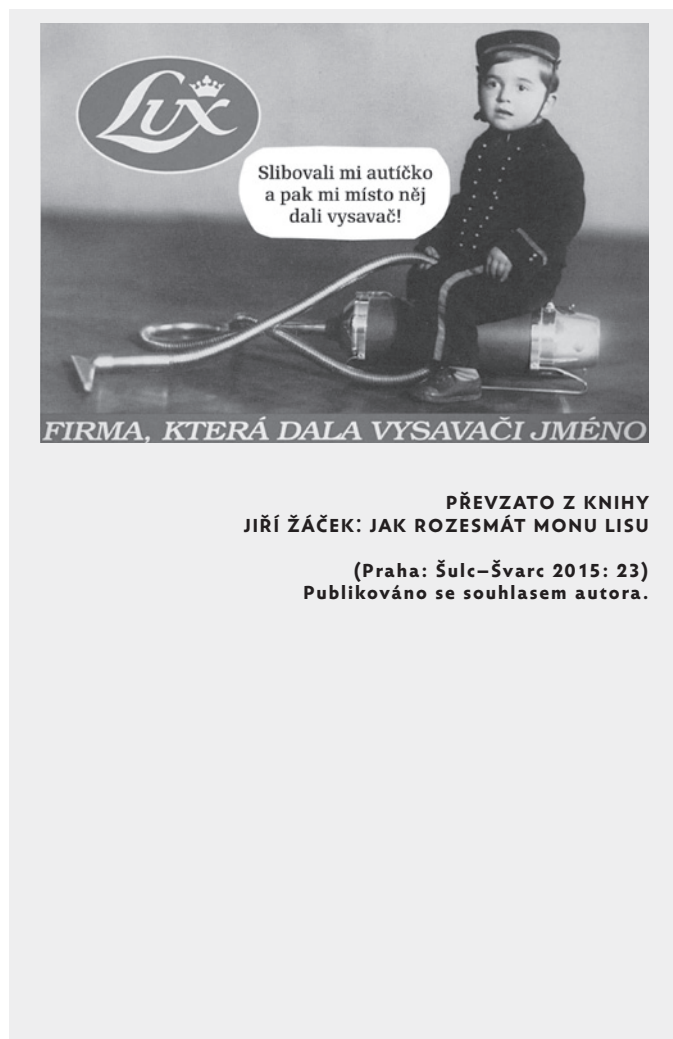


V případě zájmu nás kontaktujte:

tel.: 776 880 082

MUDr. Petr Pudil

Pediatrická poezie



Jiří Žáček

Hledám tátu

Je tu oddělení nálezů a ztrát?
Jdu vám hlásit jednu dávnou ztrátu
Nebo si mám radši
podat inzerát?
Značka: hledám tátu co by mě měl rád
Možná že ho někdo bude znát
Hledám tátu

V děcáku mám spoustu hodných tet
Říkají mi
že mi patří svět
Ale ten svět krade dětem táty
táty kteří nikdy nečtou inzeráty
Já mám zkrátka o světě svý pochyby
Já chci tátu co mě vezme
na fotbal i na ryby

Když se u mě máma zastaví
zeptá se mě leda na zdraví
Půjčí si mě
Vyvenčí mě venku
Místo pusy řekne: Rozmažeš mi rtěnku
Máma ta má vždycky dobrý alibi
Já chci tátu co mě vezme na ryby

Je tu oddělení nálezů a ztrát?
Jdu vám hlásit jednu dávnou ztrátu
Myslíte si
že bych to měl vzdát?
Hledám tátu

PŘEVZATO Z KNIHY JIŘÍ ŽÁČEK: TEXT-APPEAL

(Československý spisovatel 1990: 52–53)

Pokyny pro autory ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

(zkratka pro citování Ces-slov Pediat)

Uvěřujeme původní vědecko-výzkumné práce, klinická pozorování a krátká původní sdělení z příslušných oborů, přehledné referáty, editoriały, 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 (sekcce).

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 - ne vkládat 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 kapitoly: 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

dí 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. Amino-glycoside 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.

Rukopisy přijímáme prostřednictvím redakčního systému na www.cs-pediatric.cz

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...

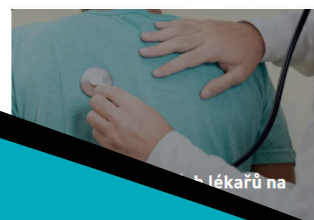
Ambulantní specialisté řešili vývoj úhrad. Jojko má podporu



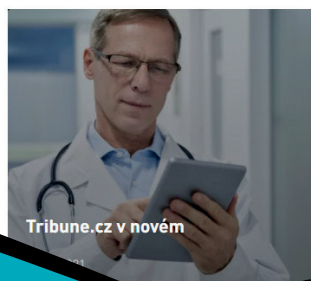
8. 11. 2021

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

Spustili jsme
nový web
tribune.cz

ERDOMED®

erdosteine

LÉČÍ
DÝCHACÍ
CESTY

Antibakteriální mukolytikum

Bronchoprotektivum¹



Registr
ERICA²

Hlavní závěr:

95,6 %
sledovaných dětí s ARI nepotřebovalo
antibiotika při léčbě Erdomedem

Zkratky: ARI – akutní respirační infekce

Literatura: 1. Aktuální SPC přípravku. 2. Kopřiva F.: Sledování ATB léčby dětských pacientů s recidivujícími respiračními infekcemi v letech 2013–2015 a Erdosteinu, aneb co nám řekla „ERICA“. Vox Pediatr 2017;1:42–44.

Zkrácená informace ERDOMED: **S:** Erdosteineum 300 mg v 1 tvrdé tobolce, 35 mg v 1 ml perorální suspenze po naředění. **I:** Akutní a chronické onemocnění horních a dolních cest dýchacích (bronchitidy, rinitidy, sinusitidy, laryngofaryngitidy, exacerbace chronické bronchitidy, CHOPN, hypersekreční astma bronchiale, bronchiektázie). Stablní chronická bronchitida i u kuřáků, prevence rekurentních infekčních epizod. K adjuvantní léčbě s antibiotiky v případech exacerbace s bakteriální infekcí, prevence respiračních komplikací po chirurgickém zákroku. **KI:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku a na látky obsahující volné SH skupiny. Jaterní poruchy a renální insuficience (Cl_{cr} <25 ml/min), homocysteinurie. Tělesná hmotnost dětí <15 kg (suspenze). **ZU:** Současné podávání přípravku s antitusiky nemá racionální opodstatnění a může způsobit akumulaci sekretů v bronchiálním stromu se zvýšením rizika superinfekce či bronchospasmu. Suspenze obsahuje sacharózu. **NÚ:** Zřídka se vyskytuje pálení žáhy, nauzea, výjimečně průjem. V několika případech byla pozorována ztráta nebo porucha chuti. Hypersenzitivní reakce jsou velmi vzácné. **IT:** Erdosteineum potencuje účinek některých antibiotik (např. amoxicilinu, klarithromycinu). Byl prokázán synergický účinek s budesonidem a salbutamolem. **TL:** Pro užívání přípravku v době těhotenství, zejména v 1. trimestru, a při laktaci musí být zvlášť závažné důvody. **D:** Dospělí 1 tobolka 2–3× denně. Suspenze: děti: 15–20 kg (3–6 let) 2,5 ml 2× denně, 21–30 kg (7–12 let) 5 ml 2× denně, nad 30 kg (nad 12 let) 5 ml 3× denně. Dospělí: 8,5 ml 2–3× denně. Před každým použitím je třeba suspenzi znovu protřepat. **DRR:** Angelini Pharma Česká republika s.r.o., Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika. **Reg. č.:** tobolky: 52/045/96-C, suspenze: 52/046/96-C. **Uchovávání:** Tobolky při teplotě do 25 °C, suspenze před naředěním nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání, naředěnou suspenzi uchovávejte v chladničce při teplotě 2–8 °C po dobu maximálně 15 dnů. **Datum poslední revize textu SPC:** Tobolky: 1. 11. 2020, suspenze 10. 3. 2022. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami s omezením E/PNE. **P:** Erdosteineum je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým symptomatickým pacientům s diagnózou CHOPN od kategorie A, která má fenotyp bronchitický a/nebo frekventní exacerbace a/nebo CHOPN s bronchiektáziemi, kteří dodržují zákaz kouření a současně splňují následující kritéria: FEV1 po podání bronchodilatancia dosahuje méně než 80 % náležité hodnoty a mají alespoň 2 exacerbace/rok v anamnéze před nasazením léčby erdosteinem. Léčba není nadále hrazena, pokud během 3 měsíců nedojde ke zlepšení průběhu CHOPN. Seznamte se prosím se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).